



**МЕТОДИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА
ПО СОЗДАНИЮ ФАРМАКОПЕИ
ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО
СОЮЗА И ИНЫХ ДОКУМЕНТОВ
ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОМИТЕТ ЕВРАЗИЙСКОГО
ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА ПО СОЗДАНИЮ
ФАРМАКОПЕИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО
СОЮЗА И ИНЫХ ДОКУМЕНТОВ ПО КОНТРОЛЮ
КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

МОСКВА
2024

Уважаемые читатели!

Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года определено, что гармонизация фармакопейных требований государств – членов ЕАЭС к качеству лекарственных средств проводится с использованием международного опыта и в соответствии с концепцией, утвержденной Евразийской экономической комиссией.

Настоящие методические руководства разработаны в рамках реализации Концепции гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119, которой определены модель и принципы разработки Фармакопеи ЕАЭС на основе фармакопей государств – членов ЕАЭС с учетом основных фармакопей мира.

Подготовленные Фармакопейным комитетом ЕАЭС руководства по разработке и гармонизации фармакопейных статей Фармакопеи ЕАЭС позволят специалистам государств – членов ЕАЭС использовать единые принципы разработки фармакопейных статей в целях последующего их включения в Фармакопею ЕАЭС.

Положения руководств также представляют ряд практических рекомендаций по подготовке и изложению текстов спецификаций на лекарственные средства и нормативных документов по качеству для использования при дополнении актов Евразийской экономической комиссии.

Хочу поблагодарить всех, кто принимал участие в подготовке этих руководств – членов Фармакопейного комитета ЕАЭС и тех, кто давал предложения в рамках их обсуждения.

Надеюсь, что настоящая публикация руководств найдет практическое применение у сотрудников уполномоченных органов и организаций государств – членов ЕАЭС, сотрудников фармацевтических предприятий и слушателей высших учебных заведений по химико-фармацевтическому направлению.

Член Коллегии (Министр)
по техническому регулированию
Евразийской экономической комиссии
В. Б. Татарцкий

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	14
РУКОВОДСТВО ПО РАЗРАБОТКЕ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ ФАРМАКОПЕИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА	16
ЧАСТЬ I. СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	16
СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ	17
1. ВВЕДЕНИЕ	18
1.1. ЦЕЛЬ РУКОВОДСТВА	18
1.2. МЕТОДИКИ ИСПЫТАНИЙ	19
1.3. ОБОРУДОВАНИЕ	20
1.4. КОЛИЧЕСТВА	20
1.5. РЕАКТИВЫ.....	23
1.6. ТОРГОВЫЕ НАИМЕНОВАНИЯ	24
1.7. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ	24
2. ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ	25
2.1. НАЗВАНИЕ	26
2.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ	27
2.2.1. Комбинации.....	28
2.2.2. Содержание.....	29
2.3. СВОЙСТВА	30
2.3.1. Описание	30
2.3.2. Вкус.....	31
2.3.3. Запах	31
2.3.4. Растворимость	32
2.3.5. Стабильность	32
2.3.6. Гигроскопичность.....	32
2.3.7. Свойства твердого состояния	33
2.3.8. Другие характеристики.....	33
2.3.9. Поведение в растворе.....	34
2.4. ИДЕНТИФИКАЦИЯ	34
2.4.1. Общие положения	34
2.4.2. Вторая идентификация	36
2.4.3. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области.....	36
2.4.4. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях.....	37
2.4.5. Температура плавления, температура затвердевания и температура кипения.....	39
2.4.6. Удельное оптическое вращение	40

2.4.7.	Тонкослойная хроматография	40
2.4.8.	Газовая хроматография и жидкостная хроматография	41
2.4.9.	Химические реакции.....	41
2.5.	ИСПЫТАНИЯ	42
2.5.1.	Общие положения	42
2.5.2.	Название испытаний и (или) показателей качества	43
2.5.3.	Раствор S	44
2.5.4.	Прозрачность и цветность раствора	45
2.5.4.1.	Прозрачность и степень опалесценции жидкостей.....	46
2.5.4.2.	Окраска и интенсивность окраски жидкостей.....	46
2.5.5.	pH, кислотность или щелочность	47
2.5.6.	Оптическое вращение	49
2.5.7.	Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях.....	50
2.5.8.	Родственные примеси	51
2.5.8.1.	Тонкослойная хроматография	56
2.5.8.2.	Жидкостная хроматография	57
2.5.8.2.a.	Критерии пригодности системы	59
2.5.8.2.б.	Количественная оценка.....	63
2.5.8.3.	Газовая хроматография	64
2.5.8.4.	Капиллярный электрофорез	65
2.5.9.	Легко обугливающиеся (окисляемые) вещества	66
2.5.10.	Посторонние анионы и (или) катионы	66
2.5.11.	Тяжелые металлы – примеси элементов	67
2.5.12.	Потеря в массе при высушивании	67
2.5.13.	Термогравиметрия	68
2.5.14.	Определение воды полумикрометодом (потенциометрический метод К. Фишера)	69
2.5.15.	Определение воды микрометодом (кулонометрический метод К. Фишера)	69
2.5.16.	Газохроматографический метод определения воды.....	70
2.5.17.	Определение воды методом дистилляции.....	70
2.5.18.	Сульфатная зола.....	70
2.5.19.	Остаток при испарении.....	71
2.5.20.	Остаточные растворители.....	71
2.5.21.	Бактериальные эндотоксины	71
2.6.	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ	72
2.6.1.	Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях	73
2.6.1.1.	Прямое измерение	73
2.6.1.2.	Измерение после реакции окрашивания	73
2.6.2.	Объемный анализ	74
2.6.3.	Хроматография	75
2.6.4.	Определение азота после минерализации серной кислотой	75
2.7.	ХРАНЕНИЕ	75
2.8.	МАРКИРОВКА	76

2.9.	ПРИМЕСИ	76
2.10.	ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	77
3.	ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК	77
3.1.	ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	77
3.1.1.	Термины и определения.....	78
3.1.2.	Типы аналитических методик, подлежащих валидации.....	79
3.2.	МЕТОДОЛОГИЯ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК.....	82
3.2.1.	Общие требования к методологии валидации аналитических методик	82
3.2.2.	Специфичность.....	82
3.2.2.1.	Идентификация.....	83
3.2.2.2.	Количественное определение и испытания на примеси.....	83
3.2.3.	Линейность	84
3.2.4.	Диапазон применения (аналитическая область)	85
3.2.5.	Правильность.....	86
3.2.5.1.	Количественное определение.....	86
3.2.5.2.	Количественное определение примесей	87
3.2.5.3.	Рекомендуемое представление данных	87
3.2.6.	Прецизионность.....	87
3.2.6.1.	Повторяемость	88
3.2.6.2.	Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность	88
3.2.6.3.	Воспроизводимость.....	88
3.2.6.4.	Рекомендуемое представление данных	88
3.2.7.	Предел обнаружения	88
3.2.7.1.	Подход на основе визуальной оценки	88
3.2.7.2.	Подход на основе отношения «сигнал/шум».....	89
3.2.7.3.	Подход на основе стандартного отклонения аналитического сигнала и наклона калибровочной кривой	89
3.2.7.4.	Рекомендуемое представление данных	89
3.2.8.	Предел количественного определения	90
3.2.8.1.	Подход на основе визуальной оценки	90
3.2.8.2.	Подход на основе отношения «сигнал/шум».....	90
3.2.8.3.	Подход на основе стандартного отклонения аналитического сигнала и наклона калибровочной кривой	90
3.2.8.4.	Рекомендуемое представление данных	91
3.2.9.	Устойчивость (робастность).....	91
3.2.10.	Оценка пригодности системы	92
3.3.	ОСОБЕННОСТИ ВАЛИДАЦИИ ИСПЫТАНИЙ И МЕТОДИК, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ФАРМАКОПЕЕ СОЮЗА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	92
3.3.1.	Оптическое вращение	92
3.3.1.1.	Идентификация.....	92
3.3.1.2.	Испытания.....	93

3.3.2.	Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой области	93
3.3.2.1.	Идентификация.....	94
3.3.2.2.	Испытание на предельное содержание примесей.....	94
3.3.2.3.	Количественное определение.....	94
3.3.3.	Неинструментальные испытания на предельное содержание примесей	94
3.3.3.1.	Цветность раствора	94
3.3.3.2.	Кислотность или щелочность	95
3.3.3.3.	Испытания на предельное содержание анионов и катионов.....	95
3.3.4.	Атомно-абсорбционная спектрометрия	96
3.3.4.1.	Специфичность.....	96
3.3.4.2.	Калибровка.....	96
3.3.4.3.	Влияние матрицы испытуемого образца.....	97
3.3.4.4.	Предел количественного определения (на основе стандартного отклонения для контрольного раствора)	98
3.3.5.	Методы разделения	98
3.3.5.1.	Тонкослойная хроматография	98
3.3.5.2.	Жидкостная хроматография	100
3.3.5.2.а	Идентификация.....	100
3.3.5.2.б	Испытание на предельное содержание примесей.....	100
3.3.5.2.в	Количественное определение.....	101
3.3.5.3.	Газовая хроматография	102
3.3.5.3.а	Идентификация.....	102
3.3.5.3.б	Испытания на предельное содержание примесей.....	102
3.3.5.3.в	Испытание пригодности системы.....	103
3.3.5.3.г	Количественное определение.....	103
3.3.5.3.д	Идентификация и контроль остаточных растворителей.....	103
3.3.6.	Определение воды полумикрометодом	104
3.3.7.	Объемные методы титрования	104
3.3.8.	Идентификация пептидов методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса	107
3.4.	ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ.....	108
3.4.1.	Постановка аналитической задачи	109
3.4.2.	Стандартизация процедуры валидации.....	109
3.4.2.1.	Стандартизация условий проведения валидации.....	110
3.4.2.2.	Стандартизация координат зависимости аналитического сигнала от концентрации определяемого вещества	110
3.4.3.	Установление критериев приемлемости валидационных характеристик	112
3.4.3.1.	Принцип незначимости.....	113
3.4.3.2.	Принцип незначимости в доказывающем подходе	113
3.4.3.3.	Принцип незначимости в подтверждающем подходе.....	115
3.4.4.	Критерии приемлемости валидационных характеристик	116
3.4.5.	Прогноз полной неопределенности аналитической методики	122

ЧАСТЬ II. РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	124
СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ	125
1. ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	126
1.1. ВВЕДЕНИЕ	126
1.2. НАЗВАНИЕ ЧАСТНОЙ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАТЬИ	126
1.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ	128
1.3.1. Формулы и наименования веществ	128
1.4. ПРОИЗВОДСТВО	130
1.5. СВОЙСТВА	131
1.6. ИДЕНТИФИКАЦИЯ	132
1.7. МАКСИМАЛЬНАЯ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА (МАКСИМАЛЬНЫЙ РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ОБЪЕМ)	133
1.8. ИСПЫТАНИЯ	134
1.8.1. рН, кислотность или щелочность	134
1.8.2. Нерадиоактивные вещества и родственные примеси	135
1.8.3. Остаточные органические растворители	137
1.8.4. Физиологическое распределение	138
1.8.5. Стерильность	138
1.8.6. Бактериальные эндотоксины	138
1.9. РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА	140
1.10. РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА	141
1.11. РАДИОАКТИВНОСТЬ	144
1.12. ХРАНЕНИЕ	144
1.13. МАРКИРОВКА	144
1.14. ПРИМЕСИ	145
2. ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК	146
2.1. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	146
2.1.1. Типы аналитических методик, подлежащих валидации	146
2.1.2. Валидационные характеристики и требования	147
2.1.3. Термины и определения	149
2.2. МЕТОДОЛОГИЯ	151
2.2.1. Основные положения	152
2.2.2. Специфичность	153
2.2.2.1. Идентификация	153
2.2.2.2. Количественное определение и испытания на примеси	154
2.2.3. Линейность	154
2.2.4. Диапазон применения (аналитическая область)	155
2.2.5. Правильность	156
2.2.5.1. Радиоактивность	156
2.2.5.2. Радионуклидные примеси	156

2.2.5.3.	Радиохимические примеси.....	156
2.2.5.4.	Рекомендации.....	156
2.2.6.	Прецизионность.....	157
2.2.6.1.	Повторяемость.....	157
2.2.6.2.	Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность.....	157
2.2.6.3.	Воспроизводимость.....	157
2.2.6.4.	Рекомендации.....	158
2.2.7.	Предел обнаружения.....	158
2.2.7.1.	Подход на основе квалифицированного программного обеспечения.....	158
2.2.7.2.	Подход на основе визуальной оценки.....	158
2.2.7.3.	Подход на основе стандартного отклонения для контрольного образца.....	158
2.2.7.4.	Подход на основе отношения сигнал/шум.....	159
2.2.7.5.	Рекомендации.....	159
2.2.8.	Предел количественного определения.....	159
2.2.8.1.	Подход на основе квалифицированного программного обеспечения.....	159
2.2.8.2.	Подход на основе визуальной оценки.....	159
2.2.8.3.	Подход на основе стандартного отклонения для контрольного образца.....	160
2.2.8.4.	Подход на основе отношения сигнал/шум.....	160
2.2.8.5.	Рекомендации.....	160
2.2.9.	Устойчивость (робастность).....	160
2.2.10.	Оценка пригодности системы.....	161
2.3.	ОСОБЕННОСТИ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИК ИСПЫТАНИЙ РФЛП, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ФАРМАКОПЕЕ СОЮЗА.....	161
2.3.1.	Определение рН.....	161
2.3.2.	Гамма-спектрометрия.....	162
2.3.3.	Подсчет общего количества бета-частиц и бета-спектрометрия.....	163
2.3.4.	Альфа-спектрометрия.....	164
2.3.5.	Методы разделения.....	165
2.3.5.1.	Тонкослойная хроматография.....	167
2.3.5.2.	Жидкостная хроматография.....	168
2.3.6.	Радиоактивность.....	170
	ЧАСТЬ III. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА.....	172
	СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	173
	1. ВВЕДЕНИЕ.....	174
	2. ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ.....	175
2.1.	НАЗВАНИЕ.....	175
2.2.	ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	176
2.3.	ИДЕНТИФИКАЦИЯ.....	177

2.3.1.	Основные положения	177
2.3.2.	Внешние признаки (макроскопическое описание)	177
2.3.3.	Микроскопическое описание	178
2.3.4.	Тонкослойная хроматография	180
2.3.4.1.	ТСХ, предназначенная только для идентификации лекарственного растительного сырья	181
2.3.4.2.	ТСХ, предназначенная для идентификации лекарственного растительного сырья и обнаружения родственных видов лекарственного растительного сырья и (или) фальсификатов	185
2.3.5.	Жидкостная или газовая хроматография	186
2.3.6.	Химические реакции	187
2.4.	ИСПЫТАНИЯ	187
2.4.1.	Посторонние примеси	187
2.4.2.	Потеря в массе при высушивании	190
2.4.3.	Вода	190
2.4.4.	Общая зола	191
2.4.5.	Зола, нерастворимая в хлороводородной кислоте	191
2.4.6.	Тяжелые металлы и мышьяк	191
2.4.7.	Коэффициент набухания	191
2.4.8.	Показатель горечи	191
2.4.9.	Экстрактивные вещества	192
2.5.	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ	192
2.5.1.	Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях	192
2.5.2.	Газовая и высокоэффективная жидкостная хроматографии	194
2.5.3.	Определение дубильных веществ	194
2.5.4.	Титриметрический анализ	195
2.5.5.	Определение эфирного масла	195
2.6.	ХРАНЕНИЕ	196
3. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ		196
3.1.	ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	196
3.1.1.	Название	196
3.1.2.	Определение	197
3.1.3.	Свойства	197
3.1.4.	Идентификация	198
3.1.5.	Испытания	198
3.1.6.	Количественное определение	198
3.1.7.	Хранение	199
3.1.8.	Маркировка	199
3.2.	ОСОБЕННОСТИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ	199
3.2.1.	Масла жирные и эфирные	199
3.2.1.1.	Название	199
3.2.1.2.	Определение	199

3.2.1.3.	Свойства	200
3.2.1.4.	Идентификация	200
3.2.1.5.	Испытания	200
3.2.1.6.	Количественное определение	202
3.2.2.	Настойки и экстракты	202
3.2.2.1.	Название	202
3.2.2.2.	Определение	203
3.2.2.3.	Производство	203
3.2.2.4.	Свойства	203
3.2.2.5.	Идентификация	204
3.2.2.6.	Испытания	204
3.2.2.7.	Количественное определение	204
3.2.3.	Субстанции на основе измельченного лекарственного растительного сырья	204
3.2.3.1.	Название	205
3.2.3.2.	Определение	205
3.2.3.3.	Испытания	205
3.2.3.4.	Количественное определение	205
4.	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	206
5.	РЕАКТИВЫ	206
6.	ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ	206
	РУКОВОДСТВО ПО ИЗЛОЖЕНИЮ ТЕКСТОВ ФАРМАКОПЕИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА	207
1.	ВВЕДЕНИЕ	208
2.	ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ	209
2.1.	НАИМЕНОВАНИЯ ОБЪЕКТОВ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ	209
2.2.	ОБОЗНАЧЕНИЕ И НАИМЕНОВАНИЕ ПРИМЕСЕЙ	209
2.3.	ОБЩИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ	210
2.4.	АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ	211
2.5.	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИМЕН СОБСТВЕННЫХ	211
2.6.	ТОРГОВЫЕ НАИМЕНОВАНИЯ	211
2.7.	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СНОСОК	211
2.8.	РАЗМЕРЫ ПРИБОРОВ И ИХ СОСТАВНЫХ ЧАСТЕЙ	211
2.9.	ССЫЛКИ НА ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ТЕКСТЫ	212
2.9.1.	Примеры ссылок для различных разделов частной фармакопейной статьи	213
2.10.	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛАГОЛОВ В ФАРМАКОПЕЙНЫХ ТЕКСТАХ	215
2.11.	ЧИСЛА	215
2.12.	ЗНАЧАЩИЕ ЦИФРЫ ЧИСЛА	216
2.12.1.	Значащие цифры в выражении пределов	216

2.13.	СИСТЕМА ЕДИНИЦ ИЗМЕРЕНИЯ	217
2.14.	УКАЗАНИЕ ЕДИНИЦ ИЗМЕРЕНИЯ	217
2.15.	ОБОЗНАЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН	219
2.16.	МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ФОРМУЛЫ И ВЫРАЖЕНИЯ.....	220
2.17.	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОНЯТИЙ «РАСТВОР СРАВНЕНИЯ», «КОНТРОЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ», «КОНТРОЛЬНОЕ ТИТРОВАНИЕ», «КОНТРОЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ», «КОНТРОЛЬНЫЙ ОПЫТ», «КОМПЕНСАЦИОННАЯ ЖИДКОСТЬ / РАСТВОР»	220
2.18.	РЕАКТИВЫ	221
2.19.	СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ФАРМАКОПЕИ СОЮЗА	224
2.20.	ЖИВЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ	225
2.21.	ВЫРАЖЕНИЯ, ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РАЗДЕЛАХ <i>ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ИСПЫТАНИЯ</i> <i>И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ</i>	225
3. ИЗЛОЖЕНИЕ ТЕКСТОВ		
ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ.....		
3.1.	НАЗВАНИЯ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ.....	230
3.1.1.	Степень гидратации / сольватации	231
3.2.	ХИМИЧЕСКИЕ ФОРМУЛЫ, ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ АТОМНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАССЫ, РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА CAS	233
3.2.1.	Графическая формула.....	233
3.2.2.	Молекулярная формула.....	233
3.2.3.	Относительные атомные массы (Ar)	233
3.2.4.	Относительные молекулярные массы (Mr).....	234
3.2.5.	Регистрационные номера CAS.....	234
3.3.	РАЗДЕЛ <i>ОПРЕДЕЛЕНИЕ</i>	234
3.4.	РАЗДЕЛ <i>ПРОИЗВОДСТВО</i>	237
3.5.	РАЗДЕЛ <i>СВОЙСТВА</i>	238
3.5.1.	Физические свойства	238
3.5.1.1.	Физическое состояние.....	238
3.5.1.2.	Окраска.....	239
3.5.1.3.	Запах и вкус.....	240
3.5.2.	Растворимость	241
3.5.3.	Стабильность	242
3.5.4.	Полиморфизм.....	242
3.5.5.	Физические константы.....	242
3.5.6.	Другие характеристики.....	243
3.6.	РАЗДЕЛ <i>ИДЕНТИФИКАЦИЯ</i>	243
3.6.1.	Физические методы.....	245
3.6.1.1.	Методы без изменения состояния	245
3.6.1.2.	Методы с изменением состояния	245

3.6.1.3.	Оптические методы.....	246
3.6.1.3.1.	Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области	246
3.6.1.3.2.	Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области	247
3.6.1.3.3.	Спектрометрия ядерного магнитного резонанса	249
3.6.1.3.4.	Рентгеновская дифрактометрия	250
3.6.2.	Физико-химические методы.....	250
3.6.2.1.	Тонкослойная (или бумажная) хроматография.....	250
3.6.2.2.	Газовая хроматография	253
3.6.2.3.	Жидкостная хроматография.....	253
3.6.2.4.	Электрофорез.....	254
3.6.2.5.	Пептидное картирование	254
3.6.2.6.	Аминокислотный анализ	255
3.6.3.	Химические методы	256
3.6.4.	Идентификация гидратов	256
3.7.	РАЗДЕЛ ИСПЫТАНИЯ	257
3.7.1.	Раствор S	258
3.7.2.	Описание внешнего вида.....	259
3.7.3.	Описание внешнего вида раствора.....	259
3.7.4.	pH, кислотность или щелочность	260
3.7.5.	Физические и физико-химические методы.....	261
3.7.5.1.	Методы без изменения состояния.....	262
3.7.5.2.	Методы с изменением состояния.....	263
3.7.5.3.	Поглощение (или оптическая плотность)	264
3.7.5.4.	Флуориметрия.....	266
3.7.6.	Химические методы	266
3.7.7.	Хроматографические методы.....	267
3.7.7.1.	Тонкослойная хроматография.....	267
3.7.7.2.	Бумажная хроматография.....	270
3.7.7.3.	Газовая хроматография.....	270
3.7.7.4.	Жидкостная хроматография.....	275
3.7.7.5.	Эксклюзионная хроматография	287
3.7.8.	Электрофорез.....	287
3.7.8.1.	Зонный электрофорез с использованием фазы носителя	287
3.7.8.2.	Электрофорез в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом (НДС-ПААГ).....	288
3.7.8.3.	Капиллярный электрофорез	289
3.7.8.4.	Изоэлектрическое фокусирование.....	291
3.7.9.	Ядерный магнитный резонанс	291
3.7.10.	Остаточные органические растворители	291
3.7.11.	Органические примеси	292
3.7.12.	Анионы, катионы, металлы	292
3.7.12.1.	Химические и физико-химические методы	292
3.7.12.2.	Физические методы.....	296
3.7.12.2.1.	Атомно-абсорбционная спектрометрия	296

3.7.12.2.2.	Атомно-эмиссионная спектрометрия	296
3.7.13.	Другие испытания	296
3.7.14.	Биологические испытания	299
3.7.15.	Испытания фармацевтических субстанций для применения в особых целях	302
3.8.	РАЗДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ	303
3.8.1.	Ацидиметрия и алкалиметрия	303
3.8.2.	Определение аминного азота в первичных ароматических аминах	304
3.8.3.	Неводное титрование	304
3.8.4.	Комплексометрическое титрование	304
3.8.5.	Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области	304
3.8.6.	Количественное определение антибиотиков	305
3.8.7.	Жидкостная хроматография	305
3.8.8.	Газовая хроматография	306
3.8.9.	Количественное определение биологических лекарственных средств	307
3.9.	РАЗДЕЛ ХРАНЕНИЕ	307
3.10.	РАЗДЕЛ МАРКИРОВКА	308
3.11.	РАЗДЕЛ ПРИМЕСИ	309
3.12.	РАЗДЕЛ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ	311
3.13.	ХРОМАТОГРАММЫ	312
4.	ТЕРМИНЫ	314
5.	РЕАКТИВЫ	315
6.	ПРИЛОЖЕНИЕ	317
6.1.	КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ВЫРАЖЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ В ИСПЫТАНИЯХ НА РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ	317

ПРЕДИСЛОВИЕ

Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея ЕАЭС) является важным звеном регулирования обращения лекарственных средств на общем рынке. Будучи основополагающим документом, фармакопея регламентирует требования к качеству и упаковке лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов, испытаниям и методам их проведения, а также используемым реактивам.

Создание фармакопеи требует методологической основы, обеспечивающей реализацию ее подходов и принципов, а также единообразие стиля изложения фармакопейных текстов. Методология фармакопеи представляет собой единую систему, неотъемлемыми элементами которой являются общая терминология, неразрывная связь общих и частных требований и положений, унификация фармакопейных текстов. Разработка такой методологической системы предусматривает составление руководств на различные группы лекарственных средств, основанных на общих требованиях фармакопеи, но при этом учитывающих особенности каждой конкретной группы.

Методические руководства для создания Фармакопеи ЕАЭС подготовлены и утверждены Фармакопейным комитетом ЕАЭС.

Настоящее издание включает руководство по разработке частных фармакопейных статей, распространяющихся на субстанции для фармацевтического применения химического происхождения (часть I, в редакции 2021 года), радиофармацевтические лекарственные препараты (часть II) и растительные лекарственные средства (часть III). В данный выпуск также входит руководство по изложению текстов Фармакопеи ЕАЭС, предоставляющее разработчику фармакопейных статей возможность достижения единого стиля их изложения.

Представленные в данном выпуске методические материалы гармонизированы с соответствующими руководствами, изданными Европейским директоратом по качеству лекарственных средств и здравоохранению Совета Европы (EDQM) и Всемирной организацией здравоохранения (WHO). Наряду с гармонизированными текстами руководства включают также разделы и подразделы, отражающие особенности, традиционно сложившиеся в национальных фармакопеях государств – членов ЕАЭС и (или) используемые в праве ЕАЭС.

Данные руководства способствуют эффективному осуществлению процесса разработки фармакопейных статей, а указания по оформлению фармакопейных текстов могут быть использованы при их научном редактировании. Детальное обоснование тех или иных фармакопейных указаний, условий проведения испытаний или критериев приемлемости методик, приведенных в методических руководствах, формирует правильное понимание требований и положений, имеющих, как правило, декларативный характер и приводимых в фармакопее без объяснений. Немаловажно, что изучение методологических основ фармакопеи требует определенной подготовленности пользователя в области стандартизации и контроля качества лекарственных средств.

Перспективы развития методологической базы Фармакопеи ЕАЭС связаны с выпуском руководств по разработке частных фармакопейных статей на различные классы биологических лекарственных средств (часть IV), лекарственные препараты в различных лекарственных формах, а также руководства по разработке, установлению свойств и применению стандартных образцов Фармакопеи ЕАЭС. Значительным вкладом в развитие методологической базы Фармакопеи ЕАЭС является подготовка правил надлежащей фармакопейной практики (GPhP) ЕАЭС, которые также найдут отражение в последующих выпусках методических документов.

Методические руководства Фармакопейного комитета ЕАЭС необходимы не только для разработчиков Фармакопеи ЕАЭС. Они также могут быть использованы при подготовке национальных фармакопей государств – членов ЕАЭС и официальных наблюдателей Фармакопейного комитета ЕАЭС. Методические подходы, нашедшие отражение в руководствах, могут применяться широким кругом пользователей Фармакопеи ЕАЭС, способствуя глубокому пониманию и осмыслению ее требований и положений. Руководства также служат ценным источником дополнительной информации для решения разнообразных задач, возникающих при разработке и производстве лекарственных средств, например, при проведении стандартизации субстанций для фармацевтического применения и лекарственных препаратов, валидации аналитических методик и испытаний, валидации производственных процессов, составлении и реализации программ исследования стабильности и других.

Председатель
Фармакопейного комитета ЕАЭС
А. У. Тулегенова

УТВЕРЖДАЮ
Председатель Фармакопейного комитета
Евразийского экономического союза
А. У. Тулегенова
25 мая 2021 г.

**РУКОВОДСТВО
ПО РАЗРАБОТКЕ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ
ФАРМАКОПЕИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА**

**ЧАСТЬ I. СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

ГХ	GC	Газовая хроматография
ЕФ	Ph. Eur.	Европейская фармакопея
ЖХ	LC	Жидкостная хроматография
ИК	IR	Инфракрасная(ый) (область, спектроскопия, спектр)
ИЮПАК	IUPAC	Международный союз по теоретической и прикладной химии
КЭ	CE	Капиллярный электрофорез
ППП	PGI	Потенциальные генотоксические примеси
ПК	CF	Поправочный коэффициент
ТГА	TGA	Термогравиметрический анализ
ТСХ	TLC	Тонкослойная хроматография
УФ	UV	Ультрафиолетовая(ый) (область, спектр)
Фармакопея Союза	EAEU Pharmacopoeia	Фармакопея Евразийского экономического союза
ФХ	FRC	Функциональные характеристики (вспомогательных веществ)
ФК Союза	EAEU PC	Фармакопейный комитет Евразийского экономического союза
ЯМР	NMR	Ядерный магнитный резонанс
	CAS	Химическая реферативная служба
	ppm	Миллионная доля или часть на миллион (миллиграмм на килограмм)

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. ЦЕЛЬ РУКОВОДСТВА

Настоящее руководство предназначено для разработки частных фармакопейных статей Фармакопеи Союза.

Документ необходим также для пользователей Фармакопеи Союза, главным образом, из сферы промышленности, регуляторных и экспертных органов, лабораторий по контролю качества лекарственных средств для понимания принципов и подходов ее разработки. Поскольку правила и рекомендации, приведенные для разработки частных фармакопейных статей, аналогичны применяемым при регистрации лекарственных средств, данное руководство может быть использовано при составлении спецификаций качества, предназначенных для включения в регистрационные досье, и нормативных документов по качеству лекарственных средств.

В настоящем руководстве представлены требования и рекомендации для разработки частных фармакопейных статей Фармакопеи Союза на субстанции для фармацевтического применения, имеющие химическое происхождение, а также на растительные лекарственные средства, гомеопатические лекарственные средства, биологические лекарственные средства, радиофармацевтические лекарственные средства и др.

Настоящее руководство (часть I) разработано с учетом документа Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению «Technical Guide for the Elaboration of Monographs» (7 издание, 2015 год) и документа ВОЗ «Good Pharmacopoeial Practices» (WHO Technical Report Series, No. 996, 2016, Annex 1).

Принципы разработки фармакопейных статей Фармакопеи Союза позволяют достичь понимания сущности фармакопейных требований. Требования Фармакопеи Союза устанавливают предельный допустимый уровень качества лекарственных средств на фармацевтическом рынке Союза и должны применяться в качестве критериев допуска по качеству лекарственных средств при их регистрации в рамках Союза.

Тексты Фармакопеи Союза различаются по характеру требований и могут иметь обязательный, рекомендательный или информационный характер. Характер требований указывается либо во вводной части фармакопейной статьи, либо непосредственно в ее тексте.

Требования частных фармакопейных статей должны рассматриваться во взаимосвязи с соответствующими общими фармакопейными статьями с учетом общих сведений и приложений.

1.2. МЕТОДИКИ ИСПЫТАНИЙ

При выборе методик идентификации, испытаний на чистоту и количественное определение, составляющих основную часть частной фармакопейной статьи, предпочтительно использовать методы, которые уже описаны и используются в Фармакопее Союза. В связи с этим при разработке частной фармакопейной статьи следует приводить ссылки не только на общие фармакопейные статьи, посвященные методам испытаний, но и на существующие частные фармакопейные статьи Фармакопеи Союза, содержащие аналогичную информацию. Данное условие направлено на обеспечение необходимой степени гармонизации в рамках Фармакопеи Союза и должно применяться только в тех случаях, когда методики признаны пригодными для конкретных целей. Необходимо также уделить внимание разработке новых методик, которые обеспечивают значительное повышение чувствительности, прецизионности, правильности или избирательной способности (селективности) определения.

Методики, предназначенные для включения в частные фармакопейные статьи, должны быть валидированы в соответствии с указаниями раздела 3. *Валидация аналитических методик* и других разделов настоящего руководства. Отчеты о валидации методик предоставляются в ФК Союза, но не публикуются и не предоставляются другим пользователям.

Методики испытаний, предназначенные для включения в частные фармакопейные статьи, должны быть верифицированы не менее чем в 2 лабораториях, а отчеты о верификации должны быть предоставлены в ФК Союза для обеспечения последующей прослеживаемости.

Методики анализа должны предусматривать все факторы, способные влиять на результаты и считающиеся необходимыми для того, чтобы опытный аналитик, работающий в соответствии с требованиями Надлежащей лабораторной практики, но не обязательно обладающий знаниями о проводимом исследовании, смог выполнить анализ. При описании аналогичных методик следует избегать вариабельности изложения текста.

Если предполагается, что аналитическая методика является общей для многих случаев, или требует подробного описания, или используется неоднократно, целесообразно ее включение в общие фармакопейные статьи Фармакопеи Союза, на которые затем могут приводиться ссылки в частных фармакопейных статьях. Методики Фармакопеи Союза предусматривают выполнение анализа с обычными количествами материалов, за исключением случаев, когда оправдано их уменьшение вследствие труднодоступности, или токсичности, или высокой стоимости анализируемого материала.

В ряде случаев для определения одного и того же показателя качества в одну частную фармакопейную статью может включаться несколько различных методик. Приведенные методики являются дополнительными, но не заменяют друг друга и не обеспечивают получение эквивалентных результатов по одному и тому же показателю качества. Они могут иметь различные критерии приемлемости, для

которых должно быть подтверждено отсутствие влияния на качество лекарственного средства.

Методики, учитывающие указанные выше различия, имеют другие возможности и объективнее отражают качество лекарственных средств на фармацевтическом рынке, чем общие (единые) методики.

Применение таких методик обосновано разными причинами, к которым относятся различный профиль примесей в активных фармацевтических субстанциях ввиду различных путей их синтеза, различное содержание кристаллизационной воды (или растворителей) в субстанциях для фармацевтического применения, различные полиморфные модификации действующего вещества, различный состав воспроизведенных лекарственных препаратов и другие.

Указанные методики могут иметь особое значение для биологических лекарственных средств.

1.3. ОБОРУДОВАНИЕ

Если оборудование, необходимое для выполнения анализа, отсутствует в испытательных лабораториях государств – членов Союза, должна быть возможность его приобретения в том виде, который соответствует принципам его конструирования согласно описанию, приведенному в Фармакопее Союза.

1.4. КОЛИЧЕСТВА

При указании количеств, т. е. массы и объемов фармацевтических субстанций, реактивов и растворителей, используемых для идентификации, испытаний и количественного определения, в Фармакопее Союза указывают точность, с которыми они должны быть измерены (общий раздел Фармакопеи Союза *Общие сведения*).

Масса. Выражение «взвешивание по разности» (например, до и после высушивания или прокаливания при определении потери в массе при высушивании; золы общей; золы, нерастворимой в хлороводородной кислоте, и др.) проводят при одинаковых условиях (температура, давление, влажность), используя одни и те же средства измерения и лабораторную посуду. Интервал времени между двумя взвешиваниями определяется свойствами и количеством высушиваемого или прокаливаемого остатка.

После прокаливания тигель или бюкс следует охлаждать в эксикаторе до температуры окружающей среды. Промежутки времени с момента извлечения тигля или стаканчика для взвешивания из эксикатора до момента взвешивания должны быть одинаковыми.

Массу считают постоянной, если разность результатов двух последующих взвешиваний не превышает 0,0005 г.

Для высушивания испытуемых образцов в вакууме используют вакуумный сушильный шкаф, вакуумный пистолет или другие аналогичные приборы. Тер-

мин «вакуум» означает, что давление составляет от 1,5 кПа до 2,5 кПа, а термин «высокий вакуум» – что давление не превышает 0,1 кПа при отсутствии других указаний.

Точность измерения. В методиках количественного определения или в испытаниях на предельное содержание вещества количество образца, необходимое для проведения испытания, указывают приблизительно, то есть учитывая, что оно может отклоняться в пределах $\pm 10\%$ от указанного в частной фармакопейной статье количества. Испытуемый образец точно взвешивают или отмеривают, и все вычисления производят с использованием полученного точного количества. Если пределы испытания не заданы численно, а определяются путем сравнения со стандартным образцом при тех же условиях, в испытаниях используют строго указанное в частной фармакопейной статье количество испытуемого образца. Реактивы всегда применяют в указанных количествах.

Точность измерений следует обозначать числом десятичных знаков после запятой данного числового значения. Точность взвешивания должна быть ± 5 единиц после последней указанной цифры; например, навеску 0,25 г следует понимать как лежащую в интервале от 0,245 до 0,255 г. Объемы отмеривают следующим образом. Если после запятой стоит «0» или число, заканчивающееся нулем (например, 10,0 мл или 0,50 мл), требуемый объем отмеряют с помощью пипетки, мерной колбы или бюретки. В остальных случаях можно использовать градуированный мерный цилиндр или градуированную пипетку. Требуемый объем в микролитрах отмеряют с помощью микропипетки или микрошприца.

Точная навеска. Выражение «точная навеска» означает взвешивание на аналитических весах с погрешностью $\pm 0,0002$ г. При определении массы в граммах следует пользоваться весами с метрологическими или техническими характеристиками, обеспечивающими требуемую точность взвешивания.

Время. Выражение «сразу» означает отрезок времени не более 30 с.

Приготовление растворов. Для минимизации ошибок при приготовлении аналитических растворов с использованием мерной посуды класса точности А рекомендуется учитывать расчеты относительной неопределенности, приведенные в таблице 1.

Во избежание использования крайне малых количеств, либо излишне больших расходов растворителей для приготовления разбавленных растворов, особенно для спектрофотометрических измерений, необходимо указывать серии разведений. При этом не все (обычно 2 или 3) шага разведения будут в равной степени способствовать случайной ошибке разведения. В случае, когда это важно, оптимальное разведение указывают с учетом относительной погрешности (допустимое отклонение, деленное на номинальный объем), связанной с различными размерами градуированных пипеток и мерных колб, используемых для анализов. Для оценки относительной погрешности разведения применяют общепринятую формулу (корень квадратный из суммы квадратов отдельных относительных погрешностей).

**Таблица 1. – Относительная неопределенность при
приготовлении аналитических растворов с использованием
мерной посуды класса точности А***

Концентрация раствора	Приготовление раствора	Относительная неопределенность (%)		
		Масса	Объем	Всего
10 г/1000 мл	10 г /1000 мл	< 0,01	0,05	0,05
	1 г /100 мл	0,02	0,12	0,12
	0,5 г /50 мл	0,04	0,17	0,17
	0,25 г/25 мл	0,08	0,23	0,24
	0,1 г/10 мл	0,02	0,50	0,54
1 г/1000 мл	1 г /1000 мл	0,02	0,05	0,05
	0,5 г/500 мл	0,04	0,07	0,08
	0,25 г/25 мл	0,08	0,23	0,24
	100 мг/100 мл	0,2	0,12	0,23
	50 мг /50 мл	0,4	0,17	0,43
0,1 г/1000 мл	10 мг/10 мл	2,0	0,50	2,06
	100 мг /1000 мл	0,2	0,05	0,21
	50 мг /500 мл	0,4	0,07	0,41
	25 мг /250 мл	0,8	0,08	0,80
	10 мг/100 мл	2,0	0,12	2,0
0,01 г/1000 мл	5 мг /500 мл	4,0	0,07	4,0
	1 мг /100 мл	20,0	0,12	20,0
	1 мг /10 мл	20,0	0,50	20,0

* Расчет относительной неопределенности в процентах выполнен в предположении неопределенности при взвешивании 0,2 мг.

Необходимое число и характер шагов разведения, которые требуются для достижения заданного коэффициента разведения, основанного на спецификациях для допускаемой мерной стеклянной посудой погрешности, приведены в виде таблицы в литературе. При выполнении разведения следует использовать таблицу 2. Указанные данные не включают погрешности, возникающей при визуальной отметке измеряемых значений.

**Таблица 2. – Относительная погрешность разведения при
использовании аналитической стеклянной посуды с использованием
мерной посуды класса точности А (пипетки – Р, колбы – F)**

Соотношение концентрации	Число шагов разведения	Шаг 1		Шаг 2		Относительная погрешность
		Р	F	Р	F	
1/2	1	25	50			0,16
1/2,5	1	20	50			0,18
1/5	1	20	100			0,17
1/10	1	25	250			0,13
1/12,5	1	20	250			0,16

Соотношение концентрации	Число шагов разведения	Шаг 1		Шаг 2		Относительная погрешность
		P	F	P	F	
1/30	1	15	500			0,20
1/50	1	20	1000			0,15
1/100	1	25	250	25	250	0,18
1/125	2	20	250	25	250	0,20
1/160	2	25	1000	25	100	0,19
1/200	2	25	500	25	100	0,18
1/250	2	20	250	25	500	0,20
1/400	2	25	250	25	1000	0,18
1/500	2	20	500	25	500	0,20
1/1000	2	20	1000	25	500	0,20

1.5. РЕАКТИВЫ

Когда качество реактива в одном или нескольких аспектах является критичным для его предполагаемого применения, оно должно быть тщательно охарактеризовано, при необходимости должны быть указаны подходящие испытания для определения его пригодности. Обычно используют реактивы аналитической степени чистоты, где достаточно указать название реактива, регистрационный номер CAS и его формулу.

Название реактива или раствора реактива, выделенное курсивом и отмеченное буквой «P» означает, что реактив включен в общий раздел Фармакопеи Союза *Реактивы* и обладает фармакопейным статусом. Первичные стандартные образцы для установки титра титрованных растворов обозначают буквами «PO». В описании реактивов также курсивом выделяются названия характеристик, свойств, допустимых примесей реактивов, названия общих и частных фармакопейных статей и их номера. Спецификации, приведенные для реактивов, необязательно гарантируют их качество для испытаний лекарственных средств.

В описании красителей (индикаторов) после показателя *Цветной индекс* перед номером в скобках приводится сокращенное обозначение «C.I.» справочника Color Index.

Если в фармакопейной статье не указано название растворителя, подразумевают водный раствор. Водные растворы реактивов готовят с использованием *воды P*. Если раствор реактива готовят разведением *водой P* более концентрированного раствора реактива, приведенного в общем разделе Фармакопеи Союза *Реактивы*, то приготовленный из него раствор не выделяют курсивом и буквой «P». Растворы реактивов, используемые для испытаний на предельное содержание бария, кальция и сульфатов, готовят с использованием *воды дистиллированной P*.

Для испытаний на предельное содержание примесей, по возможности, должны использоваться реактивы, растворы реактивов, титрованные растворы и стан-

дартные растворы, описанные в общем разделе Фармакопеи Союза *Реактивы*. Простые растворы реактивов или растворы, которые готовят для одноразового использования, должны быть описаны в частной фармакопейной статье.

В стандартных растворах для испытаний на предельное содержание примесей в скобках указывается количественное содержание ионов (элементов). Для ионов указывают числовое значение заряда, а затем знак заряда («+» или «-»), например, палладия иона стандартный раствор (500 ppm Pd²⁺) в случае раствора палладия хлорида. Для элементов, входящих в состав сложных ионов (комплексных соединений), указывают их степень окисления, то есть знак условного заряда («+» или «-»), а затем числовое значение. Например, палладия стандартный раствор (20 ppm Pd⁺²) в случае раствора комплексного соединения H₂[PdCl₄].

Реактивы всегда используют в строго указанных количествах.

Некоторые из реактивов могут быть токсичными, что требует при работе с ними соблюдения соответствующих мер предосторожности. Не следует использовать реактивы, которые считаются чрезвычайно токсичными или опасными (например, канцерогенные), особенно в тех случаях, когда их опасные свойства трудно контролировать, например, при использовании в виде тонкоизмельченных порошков или аэрозолей. Не следует также использовать реактивы, запрещенные или имеющие ограниченное применение в одном или нескольких государствах-членах Союза (например, ртутьсодержащие реактивы).

Реактивы и растворы реактивов хранят в плотно закрытых контейнерах. Маркировка должна соответствовать требованиям национального законодательства и международным соглашениям.

1.6. ТОРГОВЫЕ НАИМЕНОВАНИЯ

Торговые наименования систематически приводятся на хроматографические колонки (пластинки) в виде сносок к проектам частных фармакопейных статей, также в качестве информации для аналитиков и в других случаях (например, наборы для испытаний, реактивы, которые доступны у одного поставщика и т. д.). Торговые наименования не указываются в текстах, опубликованных в Фармакопее Союза, но представляются в ФК Союза.

1.7. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Принципы и процедуры по аттестации и применению стандартных образцов описаны в общей фармакопейной статье *Стандартные образцы* и приведены для информации.

Многие стандартные образцы, в частности стандартные образцы примесей, доступны лишь в ограниченных количествах, в связи с чем количество таких образцов, указанное для приготовления растворов, должно быть минимальным. Использование примесей, имеющихся в ограниченном количестве, в качестве стандартных образцов требует разработки определенной стратегии по его опти-

мизации для каждой частной фармакопейной статьи. Предпочтительным подходом следует считать использование стандартных образцов, полученных путем добавления примесей в образцы субстанции или содержащих смесь различных примесей, чем стандартных образцов, представляющих собой индивидуальную примесь. Предоставление рекомендаций для разработчиков частных фармакопейных статей по наилучшей стратегии использования стандартных образцов в каждом отдельном случае, а также их одобрение должно проводиться ФК Союза одновременно с утверждением частной фармакопейной статьи или, в крайнем случае, не позднее ее публикации.

Для идентификации методом абсорбционной спектроскопии в ИК-области предпочтение следует отдать стандартным образцам химических веществ, чем стандартным спектрам, за исключением особых случаев, когда, например, предоставление стандартного образца вещества сложно осуществить практически ввиду его химической неустойчивости, высокой стоимости или др.

2. ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Частные фармакопейные статьи основаны на спецификациях субстанций для фармацевтического применения, используемых для производства лекарственных препаратов, зарегистрированных в рамках Союза. Поэтому при подготовке частной фармакопейной статьи на субстанцию разработчиками должны быть учтены все необходимые материалы производителей по данной субстанции, которые затем прилагаются для утверждения проекта частной фармакопейной статьи ФК Союза.

Материалы по рассматриваемой субстанции, собранные перед подготовкой проекта частной фармакопейной статьи, должны включать следующие вопросы:

- является ли субстанция природного, синтетического или полусинтетического происхождения;
- является ли субстанция смесью веществ или индивидуальным веществом;
- детальное описание метода (методов) получения;
- существуют ли разные кристаллические формы, так как свойства субстанции могут изменяться в соответствии с этим фактором;
- существует ли субстанция в виде энантиомера, рацемата или смесей энантиомеров;
- существуют ли субстанция в виде различных гидратов вещества;
- существуют ли субстанция в виде различных соединений (кислота, основание, соль и т. д.).

Фармакопейные тексты и методические материалы Фармакопеи Союза должны быть проверены, чтобы выявить наличие существующих или требующих разработки частных фармакопейных статей на сходные по структуре субстанции для

фармацевтического применения. В этом случае важно, чтобы аналогичные частные фармакопейные статьи придерживались одного и того же подхода при разработке аналитических методик, если веские основания для отклонения от него отсутствуют.

Как правило, субстанции для фармацевтического применения рассматриваются как субстанции, содержащие индивидуальное вещество, и требуют разработки отдельных частных фармакопейных статей, если используются в безводной форме и в виде гидрата (гидратов) с различным содержанием воды. Это же правило применяется и в отношении других сольватов.

Субстанции для фармацевтического применения, описываемые в частной фармакопейной статье, могут быть членами группы (семейства) близких по структуре субстанций. Это особенно справедливо в отношении вспомогательных веществ, таких как макроголы. Частная фармакопейная статья на семейство субстанций должна быть разработана с четким указанием свойств, общих для всех субстанций семейства, и в то же время может использоваться для идентификации отдельных его членов.

Субстанции для фармацевтического применения, описанные в Фармакопее Союза, подпадают под действие положений общей фармакопейной статьи *Субстанции для фармацевтического применения*, за исключением лекарственного растительного сырья, в том числе для гомеопатических препаратов, растительных фармацевтических субстанций, лекарственных растительных экстрактов, матричных настоек для гомеопатических препаратов, химических прекурсоров для радиофармацевтических лекарственных препаратов, а также фармацевтических субстанций биологического происхождения.

2.1. НАЗВАНИЕ

В качестве названия частной фармакопейной статьи на субстанцию для фармацевтического применения используют международное непатентованное наименование (МНН), а при его отсутствии – общепринятое (группировочное) наименование.

Если субстанция представляет собой соль органического основания и органической кислоты (например, Кеторолака трометамол, Амлодипина безилат, Доксазозина мезилат), неорганического основания и органической кислоты (например, Диклофенак натрия), органического основания и неорганической кислоты (например, Кетамина гидрохлорид), название частной фармакопейной статьи должно включать и катион, и анион. Число анионов и катионов выражают греческими числительными моно-, ди-, три- и т. д.

Если субстанция представляет собой сольват (в частности, гидрат), следует указать это в названии частной фармакопейной статьи. Степень гидратации выражают греческими числительными моно-, ди-, три- и т. д.

При указании степени гидратации применяют следующие правила:

- если частная фармакопейная статья распространяется на субстанцию, используемую в виде гидрата с точно известным составом, в названии статьи указывают точное название гидрата, например, дигидрат, гексагидрат;
- если частная фармакопейная статья распространяется на субстанцию, используемую в виде гидрата с переменным составом, в названии статьи указывают общий термин «гидрат». Необходимая информация о степени гидратации субстанции может быть добавлена в раздел *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* соответствующей частной фармакопейной статьи (раздел 2.2 настоящего руководства);
- если частная фармакопейная статья распространяется на безводную субстанцию, в названии статьи данную информацию не указывают, за исключением случаев, когда она имеет общепринятое наименование и (или) применяется в научной литературе, например, этанол безводный;
- если частная фармакопейная статья распространяется на субстанцию, которая может быть либо безводной, либо содержать воду и иметь определенную или переменную степень гидратации, в названии статьи данную информацию не указывают. Необходимая информация может быть добавлена в раздел *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* соответствующей частной фармакопейной статьи (раздел 2.2 настоящего руководства).

Если субстанция используется в производстве лекарственных препаратов для специального применения, в названии частной фармакопейной статьи включают соответствующее указание, например, «для ветеринарного применения», «для гомеопатического применения».

2.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Во вводной части частной фармакопейной статьи на субстанцию для фармацевтического применения приводят химическую структуру действующего вещества.

Химическая структура действующего вещества должна быть определена с максимально возможной тщательностью для точного установления:

- структурной формулы;
- эмпирической формулы и относительной молекулярной массы. Расчет относительной молекулярной массы проводится следующим образом: в первую очередь, складывают относительные атомные массы, используя все цифры Международной таблицы относительных атомных масс; затем полученную сумму округляют до 4 значащих цифр, если начальная цифра равна 1, 2, 3, 4 или 5 и до 3 значащих цифр, если начальная цифра равна 6, 7, 8 или 9; последнюю цифру увеличивают на 1, если отбрасываемая часть превышает половину единицы. Если отбрасываемая часть равна или меньше половины единицы, последняя принятая цифра не изменяется;
- химическое название по номенклатуре ИЮПАК, которое может указывать, в частности:

- а) на возможное существование изомеров для определения в процессе экспертной оценки того, какой изомер используется или что заявленный лекарственный препарат представляет собой смесь изомеров;
- б) на недостаточность учета только направления оптического вращения для оптического изомера. Абсолютная конфигурация задается с помощью R/S-системы при асимметрическом центре или любой другой соответствующей системы (например, для углеводов и аминокислот);
- в) на состояние гидратации для четкого различия субстанции с одной степенью гидратации (моно-, ди-, три- и т. д. гидраты) и субстанциями, содержащими переменное количество воды. При переменной степени гидратации в химическое название вводится термин « α -гидрат».

Если субстанция содержит переменное количество воды или относится как к безводной, так и гидратной форме, в раздел *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи добавляется указание для точного обоснования области применения частной фармакопейной статьи.

Некоторые химические субстанции, в частности, полученные из сырья природного происхождения, и субстанции, образующиеся при ферментации, не могут быть легко отделены от определенных родственных примесей (например, хининовых солей). Такие субстанции можно рассматривать как:

- химическую субстанцию высокой чистоты, которая может быть количественно проанализирована физико-химическим методом;
- субстанцию, содержащую определенную долю родственных примесей, что требует точного определения только основного компонента (например, неомицин);
- смесь нескольких компонентов, иногда сложных для определения, что позволяет ограничиться лишь общим описанием (например, нистатин).

В случае применимости, необходимо указать происхождение субстанции (название и штамм микроорганизма, из которого получена субстанция). В частной фармакопейной статье указывают, если применимо, что субстанция является полусинтетической и получена из продукта ферментации (для уточнения применения общей фармакопейной статьи *Субстанции для фармацевтического применения*).

2.2.1. Комбинации

Иногда в терапевтических целях используются более или менее хорошо известные комбинации химических субстанций (например, теофиллин – этилендиамин) или даже смеси. В таких случаях необходимо точно указать каждый компонент комбинации или смеси с ее химической структурой и соотношением присутствующих в ней компонентов.

2.2.2. Содержание

Субстанция для фармацевтического применения, описанная в частной фармакопейной статье, не является абсолютно чистым веществом и содержит ограниченное количество примесей. Поэтому содержание действующего вещества в субстанции является важной частью раздела *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи. В данном разделе указывают пределы количественного определения, между которыми должно находиться содержание действующего вещества в субстанции.

При установлении пределов содержания действующего вещества в субстанции учитывают:

- способ получения, определяющий необходимую степень чистоты субстанции;
- воспроизводимость и правильность аналитической методики;
- результаты анализа примерно 10 производственных серий субстанции при выпуске;
- оценку результатов исследования стабильности серий;
- достаточное количество экспериментальных результатов, полученных на нескольких сериях (не менее 3), по возможности, различного происхождения и срока выпуска.

Для неспецифичного количественного определения методом титриметрии пределы устанавливаются в соответствии с таблицей, представленной в разделе 3.3.7 настоящего руководства и, как правило, составляют от 99,0% до 101,0%. Некоторые частные фармакопейные статьи могут включать количественное определение методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях, для которого характерны более широкие пределы.

Для специфичного количественного определения с использованием методов разделения (например, ЖХ или ГХ) верхний предел количественного определения обычно составляет 102,0%; для установления нижнего предела количественного определения приемлемы любые результаты расчета содержания присутствующих примесей на основе имеющихся данных по испытанию серий и утвержденных спецификаций. В связи с этим указанный предел может быть ниже 98,0%.

Если рассматриваемая субстанция содержит лишь те примеси, которые не влияют на количественное определение, или содержит крайне незначительное количество примесей, препятствующих анализу, результаты количественного определения могут использоваться непосредственно. В этом случае будет указано, что «субстанция содержит не менее x % и не более y % (по крайней мере, 100,5%, но часто немного больше) действующего вещества». Содержание действующего вещества обычно выражают в пересчете на сухую субстанцию и (или) субстанцию, не содержащую растворителей. Согласно общей фармакопейной статье *Субстанции для фармацевтического применения* содержание остаточного растворителя должно учитываться при количественном определении действующего

вещества в субстанции, поэтому ссылка на данную общую фармакопейную статью не приводится в разделе *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи.

При значительных количествах воды в гидрате (например, динатрийфосфата додекагидрат, магния хлорида гексагидрат) пределы содержания могут быть выражены в пересчете на гидратную форму вещества с учетом ее молекулярной массы (только для гидратов с точно известным составом) или в пересчете на безводную (сухую) субстанцию в сочетании с определением содержания воды (потери в массе) при высушивании.

Если рассматриваемая субстанция содержит относительно значительную долю (несколько процентов) примесей, которые определяются одновременно с действующим веществом, используют соответствующую формулировку, например, в случае хининовых солей: « x % от общего количества алкалоидных солей, выраженных в виде хининовых солей».

В исключительных случаях пересчет проводят только на часть молекулы или на элемент, например, при количественном определении магния оксида в легком магния карбонате или количественном определении магния в магния стеарате.

В случае антибиотиков, количественное определение которых проводится микробиологическими методами, содержание действующего вещества выражают в Международных единицах (при наличии) в виде минимального значения (раздел 2.6 настоящего руководства).

2.3. СВОЙСТВА

В соответствии с указаниями общего раздела Фармакопеи Союза *Общие сведения* положения раздела *СВОЙСТВА* частной фармакопейной статьи, не должны рассматриваться в качестве аналитических требований и, как правило, носят информационный характер, хотя они и могут опосредованно способствовать предварительной оценке качества лекарственного средства.

В данный раздел могут входить следующие основные подразделы.

2.3.1. Описание

Как правило, описание субстанции включает ее цвет и физическое состояние. Термин «белый» не используют без соответствующего уточнения, поскольку при сравнении со стандартным образцом белого цвета лишь незначительное число материалов, используемых в фармацевтических целях, окажется действительно белым. Обычно такое сравнение не проводят, но опыт показывает, что некоторые пользователи Фармакопеи Союза могут настоятельно утверждать это в рамках коммерческих договоров по поставкам субстанций. Поэтому вместо термина «белый» может использоваться термин «белый или почти белый». При необходимости описания цвета образцов субстанции приводят основные цвета или их комбинации.

Основные цвета выражают терминами: черный, оранжевый, синий, розовый, коричневый, красный, фиолетовый, зеленый, белый (почти белый), серый, желтый и т. п.

Допускается использование сложносоставных цветов: зеленовато-голубой, голубовато-зеленый, фиолетово-красный, красновато-фиолетовый, коричневатокрасный, красновато-коричневый и другие. При этом на первом месте указывают тот цвет, который содержится в меньшей доле, а затем через дефис – преобладающий цвет.

Слабоокрашенные образцы имеют оттенок цвета, название которого характеризуют суффиксом «-оват» (например, желтоватый) или добавляют приставку «светло-» (например, «светло-желтый»).

Не допускается использование таких выражений, как лимонно-желтый, желтовато-бежевый, лососево-розовый. Спектральные цвета с подходящими названиями приводятся в общеизвестных словарях.

Основные цвета и их сочетания, допускаемые для образцов субстанций, также могут применяться для описания изменений цвета индикаторов в испытаниях на кислотность (щелочность) или при количественном определении методом титриметрии.

Цвет твердых веществ следует определять на матово-белом фоне (белая плотная или фильтровальная бумага) при рассеянном дневном свете в условиях минимального проявления тени. Небольшое количество образца (от 0,5 г до 2,0 г) помещают на белую бумагу и без нажима равномерно распределяют по поверхности бумаги, осторожно разравнивая шпателем или другим приспособлением, так, чтобы поверхность оставалась плоской.

2.3.2. Вкус

Вкус не подлежит описанию.

2.3.3. Запах

Как правило, запах не указывают, особенно для тех материалов, которые могут представлять опасность при вдыхании. В других случаях описание запаха должно быть обоснованным с использованием следующих терминов: «без запаха», «с характерным запахом», «со слабым характерным запахом». Если запах не охарактеризован, то подразумевается его отсутствие у испытуемого образца субстанции.

При необходимости, испытание проводят сразу после вскрытия упаковки. Образец массой от 0,5 г до 2,0 г равномерно распределяют на часовом стекле диаметром от 4 см до 6 см или делают вывод об отсутствии запаха. В случае легколетучих жидких субстанций 0,5 мл испытуемого образца наносят на фильтровальную бумагу и определяют запах сразу же после нанесения, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

2.3.4. Растворимость

Методика, рекомендуемая для определения растворимости, приводится в общей фармакопейной статье *Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях*. Как правило, перечень используемых растворителей ограничивается водой, спиртом и липофильным растворителем (например, гептаном). Растворимость в хлороформе и эфире не указывается, использование гексана не рекомендуется. В особых случаях растворимость различных образцов субстанции может значительно изменяться, хотя их состав находится в пределах, установленных частной фармакопейной статьей. В связи с этим растворимость субстанции в растворителях может охватывать более чем одну степень растворимости, например, от степени «умеренно растворим» до степени «растворим».

Допускается также указывать растворимость или смешиваемость субстанции с другими растворителями, с которыми ее часто комбинируют на практике, например, жирными маслами и т. д. В некоторых случаях целесообразно указать растворимость в щелочах или кислотах, а в случае субстанций, которые не растворяются в этих растворителях, может быть указан специальный растворитель, например, диметилформаид или диметилсульфоксид. Нет необходимости указывать растворимость субстанции в каждом растворителе, который используется при проведении испытаний в рамках самой частной фармакопейной статьи.

2.3.5. Стабильность

Указывают признаки нестабильности субстанции под воздействием воздуха, света и влаги, например, физостигмина сульфат становится красным при воздействии воздуха и света. Подобные указания в разделе *СВОЙСТВА* частной фармакопейной статьи приводят отдельно от описания фармакопейной субстанции.

2.3.6. Гигроскопичность

Методика, рекомендуемая для определения на практике способности субстанции к поглощению атмосферной влаги (в отличие от истинного определения гигроскопичности), приводится в общей фармакопейной статье *Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях*. Некоторые субстанции гигроскопичны или разлагаются, что вызывает у аналитика затруднения при взвешивании. Данное свойство субстанции характеризуют с помощью терминов, определения которых представлены в общей фармакопейной статье *Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях*.

Указания в отношении гигроскопичности служат предупреждением для аналитика о необходимости принятия мер предосторожности при обращении с субстанцией.

2.3.7. Свойства твердого состояния

Свойства твердого состояния включают кристалличность, полиморфизм, плотность, размер частиц и удельную площадь поверхности. Свойства твердого состояния могут влиять на биодоступность действующего вещества и производство лекарственного препарата.

Кристалличность субстанции описывают с помощью выражений: «кристаллический», «мелкокристаллический» или «аморфный порошок». Методика, рекомендуемая для определения кристалличности, приведена в общей фармакопейной статье *Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях*.

При проявлении веществом полиморфизма и псевдополиморфизма следует руководствоваться положениями общей фармакопейной статьи *Полиморфизм*.

Сведения о полиморфизме, представленные в частной фармакопейной статье на субстанцию, предназначены указать пользователям на необходимость проведения оценки этого явления при разработке лекарственной формы. Если субстанция проявляет полиморфизм, информация должна быть представлена в виде отдельного положения: «субстанция проявляет полиморфизм».

При наличии полиморфизма различают следующие случаи:

- частная фармакопейная статья не исключает ни одной из возможных кристаллических форм;
- в исключительных случаях, когда субстанция используется только для твердых лекарственных форм и одна полиморфная форма представляется более предпочтительной с точки зрения биодоступности или лучшего профиля безопасности (эффективности), частная фармакопейная статья может ограничиваться описанием данной полиморфной формы. Методики, необходимые для идентификации полиморфной формы, включают в раздел *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи.

Свойства вспомогательных веществ в твердом состоянии, определяющие их функциональность, могут рассматриваться в разделе *ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ* частной фармакопейной статьи (раздел 2.10 настоящего руководства).

2.3.8. Другие характеристики

Другие физические характеристики, которые могут быть полезными в качестве информации, но недостаточно точными для указания их в разделах *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* или *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи, могут приводиться в разделе *СВОЙСТВА*. К таким характеристикам относится температура плавления, являющаяся недостаточно точной характеристикой, чтобы указать диапазон ее значений. Однако при возможности указания диапазона значений она может приводиться в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи. Если в процессе измерения температуры плавления происходит разложение испытуемого образца, это должно обязательно указываться. Другими общими характеристиками,

которые могут включаться в раздел *СВОЙСТВА* частной фармакопейной статьи, являются направление оптического вращения в определенном растворителе или в случае радиоактивных веществ сведения о периоде полураспада установленного радионуклида и типе испускаемого им излучения.

2.3.9. Поведение в растворе

В тех случаях, когда известно, что в растворе может происходить быстрая деградация вещества, данную информацию приводят для предупреждения. Кроме того, растворы должны использоваться сразу после приготовления.

Понятие «свежеприготовленный раствор» означает раствор, приготовленный не более чем за 8 ч до его применения, при отсутствии других указаний.

2.4. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

2.4.1. Общие положения

Целью раздела *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи является подтверждение подлинности испытуемой субстанции. Согласно Фармакопее Союза, идентификация, как правило, имеет гораздо более ограниченную область применения, чем установление структуры неизвестного вещества или определение состава неизвестной смеси. Задачу подтверждения подлинности субстанции не следует смешивать с оценкой ее чистоты или количественным определением действующего вещества, хотя в итоге все 3 аспекта являются взаимодополняющими.

Таким образом, физические и (или) химические испытания и реакции, приведенные в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи, обеспечивают, по возможности, специфичность. Специфичность идентификации должна быть такой, чтобы отличать действующие вещества и сходные по структуре вспомогательные вещества. Испытания не должны быть слишком чувствительными, то есть необходимо избегать ложных реакций, вызванных присутствием допустимых примесей. Испытания не должны требовать дополнительных экспериментальных затрат, чем это необходимо для отличия испытуемой субстанции от других имеющихся на рынке фармацевтических субстанций. При рассмотрении экспериментальных затрат также следует учитывать время для проведения испытаний.

Как правило, для идентификации приводится один набор испытаний, который предназначен для субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов. Однако для некоторых субстанций, используемых в аптеках для изготовления лекарственных препаратов, предоставляется второй набор испытаний для идентификации (раздел 2.4.2 настоящего руководства).

Некоторые из испытаний на чистоту в частной фармакопейной статье могут быть также пригодны для целей идентификации, возможно, в модифицированной форме. Целесообразно использование системы перекрестных ссылок на раздел *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи, особенно в случаях, когда различие между родственными веществами зависит от свойств, также характеризующих чистоту или состав, например, содержание воды в различных гидратах, оптическое вращение различных изомеров, вязкость гомологов полимера с различной длиной цепи. Раздел *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* является самодостаточным в частной фармакопейной статье, даже если он включает перекрестные ссылки на другие разделы.

Частная фармакопейная статья на субстанцию не должна рассматриваться изолированно. При изучении наборов испытаний для идентификации целесообразно одновременное рассмотрение сходных по структуре субстанций, независимо от того, являются ли они предметом частных фармакопейных статей. Данный подход позволяет обеспечить достаточное отличие одной сходной по структуре субстанции от другой благодаря конкретному сочетанию испытаний в наборе. Такая валидация испытаний, включаемых в раздел *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи, должна выполняться постоянно.

В случае частной фармакопейной статьи на семейство субстанций раздел *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* может быть дополнен неспецифичными, но при этом избирательными испытаниями для подтверждения подлинности отдельных членов семейства.

Примеры методов идентификации перечислены ниже, а подробные указания относительно некоторых из них приведены в разделе 2.4 настоящего руководства.

Испытания с помощью инструментальных методов:

- спектрофотометрический анализ на основе ИК- или ЯМР-спектров;
- хроматографическое исследование методами ГХ или ЖХ.

Испытания с помощью других методов:

- определение физических констант, таких как температура плавления, температура замерзания, температура кипения, удельное оптическое вращение, угол оптического вращения, ультрафиолетовый спектр, удельный показатель поглощения, относительная плотность, показатель преломления и вязкость;
- химические реакции, например, цветные реакции или реакции осаждения (включая образование производных или продуктов деградации, которые в последующем могут быть предметом физического исследования), и определение числовых химических показателей (число омыления, эфирное число, гидроксильное число, йодное число и др.);
- хроматографическое исследование методом ТСХ.

2.4.2. Вторая идентификация

С целью предоставления пользователям Фармакопеи Союза выбора между методами, требующими применения сложного оборудования, и другими методами в частные фармакопейные статьи может включаться, при наличии обоснования, два набора испытаний для идентификации. В этом случае частные фармакопейные статьи имеют подразделы *Первая идентификация* и *Вторая идентификация*. Испытания для второй идентификации, описанные в частных фармакопейных статьях, должны быть адаптированы к средствам, имеющимся в аптеках, в том числе внутрибольничных аптеках, которые изготавливают лекарственные препараты, не подлежащие регистрации. Второй набор испытаний не предназначен для обеспечения качества лекарственных препаратов, подлежащих регистрации (что подразумевает выполнение требований Надлежащей производственной практики) и применяется в аптеках. Испытания для второй идентификации могут использоваться вместо испытаний для первой идентификации при подтверждении, что субстанция или лекарственный препарат полностью прослеживаются до серии, сертифицированной на соответствие требованиям частной фармакопейной статьи, что указано в сертификате анализа.

Испытания для второй идентификации должны быть нацелены на подтверждение подлинности на основе доступного аналитического оборудования и приемлемых методов, а не на основе сложных технологий. Рекомендуется, по возможности, использовать совместное определение температуры плавления, показателя преломления и ТСХ, дополненные, при необходимости, «мокрым» химическим испытанием. Испытания для второй идентификации должны предоставить пользователю как минимум два результата, подтверждающих подлинность субстанции. Эти результаты могут быть получены двумя независимыми испытаниями или одним испытанием, которое предоставляет два или несколько сведений о подлинности субстанции. Сочетание показателя преломления с относительной плотностью является примером первого; примером последнего является метод ТСХ с применением реактива для обнаружения.

2.4.3. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области

Как правило, наличие единственного метода считают достаточным для подтверждения подлинности неионизированных органических веществ, кроме солей органических кислот или оснований. Этот метод всегда требует использования стандартного образца или стандартного спектра вещества. Применение стандартных образцов веществ является более предпочтительным, чем стандартных спектров. Последние используются при наличии практических трудностей, связанных с предоставлением стандартных образцов веществ.

Органические соли органических веществ и некоторые неорганические соли органических веществ (например, фосфатов и сульфатов) можно легко отли-

чить друг от друга. Однако в случае сульфатов необходимо расширить обычный диапазон регистрации спектра поглощения от 4000–600 см⁻¹ до 4000–400 см⁻¹.

Метод подготовки образца (диск, пластинка из солей-галогенидов, взвесь и т. д.) не указывают при отсутствии необходимости в ходе разработки частной фармакопейной статьи для получения удовлетворительного спектра.

В определенных случаях, когда один ИК-спектр недостаточен для подтверждения подлинности, необходимо дополнить его другими испытаниями. К таким случаям относятся следующие:

- **соли органических кислот или оснований.** Наряду с общими методами приводят два и более испытаний для идентификации нескольких ионов или групп, входящих в состав органического вещества (противоион). Однако обычно используют только одно из них;
- **химически родственные вещества.** В случае веществ, родственных испытуемому веществу, когда изменения в ИК-спектрах считают недостаточными для однозначной идентификации, дополнительно проводят еще одно простое испытание, например, определение температуры плавления или ТСХ с использованием стандартного образца вещества;
- **полиморфизм.** В соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи *Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области* считается возможным проведение перекристаллизации до записи спектра. Если в частной фармакопейной статье приводятся указания на проявление веществом полиморфизма, описывают метод перекристаллизации, за исключением, когда область применения частной фармакопейной статьи ограничена кристаллической формой, представленной стандартным образцом химического вещества. В последнем случае в частной фармакопейной статье указывают, что запись спектра проводится без перекристаллизации вещества. В исключительных случаях, когда частная фармакопейная статья описывает конкретную кристаллическую форму (формы), для которой ИК-спектр не характерен, вводят дополнительное испытание;
- **оптические изомеры.** Для идентификации конкретного энантиомера или рацемата добавляют испытание на удельное оптическое вращение или угол оптического вращение.

2.4.4. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях

В отличие от ИК-спектрофотометрии данный метод менее специфичен для целей идентификации, если только кривая поглощения не имеет несколько максимумов и минимумов, необычно сильные или слабые области поглощения и т. д.

При УФ-спектрометрии могут использоваться стандартные образцы. Однако УФ-спектры веществ редко выступают в качестве единственного критерия идентификации.

Концентрация испытуемого раствора должна быть такой, чтобы поглощение (оптическая плотность), измеренное в кювете толщиной 1 см, предпочтительно находилось в интервале от 0,5 до 1,5.

Необходимо указать диапазон длин волн, подлежащий исследованию; как правило, он не распространяется на область, где можно ожидать влияния растворителя на поглощение раствора. Длины волн резких максимумов и минимумов обозначают одним числом с отклонением ± 2 нм, тогда как для более широких полос дается диапазон. При необходимости указания длины волны плеча и т. д. можно использовать выражение «около».

Удельные показатели поглощения также приводят в виде интервала (обычно шириной $\pm 5\%$), чтобы охватить изменения в содержании поглощающего вещества и ошибки эксперимента. Следует отметить, что погрешность прибора для измерения показателя поглощения составляет $\pm 0,01$, следовательно, относительное отклонение в процентах, обусловленное этим источником вариабельности, будет зависеть от абсолютных уровней поглощения. Кроме того, содержание поглощающего вещества будет изменяться в зависимости от допустимого содержания воды (или других растворителей); если значение допустимого содержания воды (или других растворителей) не превышает 1% или находится внутри четко установленных пределов, обычно оказывается достаточным рассчитать удельный показатель поглощения для вещества «как есть» и соответствующим образом установить пределы. Если в спектре присутствует более одного максимума, отношение значений их поглощения может быть заменено на индивидуальные значения удельных показателей поглощения при условии, что указанное отношение меньше или равно 5, что позволяет избежать коррекции поглощения на присутствующий растворитель вещества.

При выборе растворителя соответствующей чистоты, необходимого для УФ-спектрофотометрии, должны быть приняты меры предосторожности во избежание присутствия примесей, способных оказывать влияние на поглощение испытуемых веществ.

В некоторых случаях разрешающая способность прибора может быть критическим фактором при получении необходимых спектральных характеристик (например, спектры ароматического типа, указывающие на тонкую структуру). Минимальное требуемое разрешение может быть указано в частной фармакопейной статье. Для определения этой величины, настройку ширины спектральной щели намеренно изменяют таким образом, чтобы полученный спектр отвечал требованию для разрешения. Разрешение, соответствующее установленной ширине спектральной щели, затем экспериментально определяют на основе отношения значений поглощения для 0,02% (об/об) раствора *толуола Р* в *гексане Р*, как указано в общей фармакопейной статье *Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях*. Минимальное отношение значений поглощения в частной фармакопейной статье указывают до 2 значащих цифр.

В таблице 3 представлена приблизительная зависимость разрешающей способности спектрофотометра (отношения значений поглощения) от ширины спектральной щели.

Таблица 3. – Разрешающая способность спектрофотометра (отношение значений поглощения) в зависимости от ширины спектральной щели

Ширина щели (нм)	Отношение $A_{\lambda 269 \text{ нм}} / A_{\lambda 266 \text{ нм}}$
0,25	2,3
0,5	2,2
1,0	2,0
2,0	1,4
3,0	1,1
4,0	1,0

2.4.5. Температура плавления, температура затвердевания и температура кипения

Определение температуры плавления применяют для характеристики твердых субстанций. Определение температуры затвердевания и температуры кипения (температурные пределы дистилляции) вводят для характеристики жидких субстанций.

Температура плавления, температура затвердевания и температура кипения имеют значение при идентификации только в том случае, если они четко определены и их определение не сопровождается разрушением до такой степени, что делает их чрезвычайно зависимыми от реального режима работы. Необходимо также учитывать возможный полиморфизм; разница в температуре плавления должна указываться, даже если она описана в разделе *СВОЙСТВА* частной фармакопейной статьи. В исключительных случаях, когда необходимо отличить конкретную кристаллическую форму от других полиморфных форм, определение температуры плавления может помочь в исключении нежелательной формы (форм).

Тем не менее, следует иметь в виду, что при испытании может измеряться кажущаяся температура плавления, которая является температурой плавления полиморфной формы, образовавшейся в результате полиморфного перехода твердой фазы.

Для первой идентификации температура плавления, так же как и дополнительное проведение химической реакции являются недостаточными при подтверждении подлинности субстанции. Тем не менее, часто бывает достаточным дополнительное проведение другого испытания для идентификации, например, ТСХ. Особенности второй идентификации освещены в разделе 2.4.2 настоящего руководства.

Температура плавления, определяемая капиллярным методом, описана в Фармакопее Союза (общая фармакопейная статья *Температура плавления – капиллярный метод*) как температура, при которой последняя твердая частичка уплотненного столбика вещества переходит в жидкую фазу (т. е. температура наступления

прозрачности или температура сжижения). Не следует ее путать с интервалом плавления, даже если она указана в виде диапазона температур.

2.4.6. Удельное оптическое вращение

Если в частной фармакопейной статье описывается энантиомер, приводят испытание на оптическое вращение в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* или предоставляют перекрестную ссылку на испытание на энантиомерную чистоту в разделе *ИСПЫТАНИЯ*.

При наличии не только энантиомера, но и рацемата (или рацемической смеси), в частной фармакопейной статье на рацемат указывают угол оптического вращения в разделе *ИСПЫТАНИЯ* и приводят ссылку в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ*. При наличии только рацемата угол оптического вращения указывают в разделе *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи при условии, что известно удельное оптическое вращение хиральной формы, которое имеет достаточную величину для проведения значимого испытания на рацемический характер субстанции.

2.4.7. Тонкослойная хроматография

Данный метод идентификации требует использования стандартных образцов веществ. Селективность может быть улучшена путем сочетания ТСХ с химическими реакциями *in situ*, то есть с использованием соответствующих реактивов-опрыскивателей. В последнем случае такую же или подобную реакцию не следует повторять в пробирках.

Разделение критической пары веществ в испытании для идентификации играет второстепенную роль в отличие от испытания на родственные примеси, где обеспечение такого разделения имеет исключительно важное значение. Тем не менее, при разработке и валидации необходимо подтвердить разделение вещества от сходных по структуре веществ.

Испытание методом ТСХ-разделения на пластинках описано в общем разделе Фармакопеи Союза *Реактивы* при проверке пригодности соответствующего типа пластинки. Испытание является процедурой контроля качества, выполняемой время от времени пользователем ТСХ-пластинок. Понятно, что такая общая методика не подходит для ТСХ-разделения в каждом конкретном случае и что описание критерия разделения может быть необходимым для подтверждения подлинности вещества. Для таких исключительных случаев критерий разделения приводят в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи.

Система ТСХ, применяемая для проверки фармацевтической субстанции на чистоту в частной фармакопейной статье, является в случае ее пригодности предпочтительной при идентификации. С этой целью испытуемый раствор и соответствующий раствор сравнения обычно готовят в такой концентрации, чтобы на пластинку или лист наносилось от 5 до 20 мкг каждого раствора. При этом

может потребоваться также переход от общей к более избирательной системе обнаружения.

Дополнительные технические требования к данным хроматографическим методам приведены в разделе 2.5.8 настоящего руководства для родственных примесей.

2.4.8. Газовая хроматография и жидкостная хроматография

Основные принципы, изложенные при идентификации методом ТСХ, применяются с учетом соответствующих изменений. Методы ГХ и ЖХ редко используют для идентификации как самостоятельные методы. Как правило, в случае их применения приводят ссылки на разделы *ИСПЫТАНИЕ* или *КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи, где их используют с соответствующими целями. Указанные методы применяют только при отсутствии подходящего альтернативного метода, причем не в качестве единственного испытания на подлинность.

Дополнительные технические требования к ГХ и ЖХ приведены в разделе 2.5.8 настоящего руководства для родственных примесей.

2.4.9. Химические реакции

В общие фармакопейные статьи Фармакопеи Союза включают несколько общих реакций для подтверждения подлинности химической структуры, которые должны использоваться при необходимости. В тех случаях, когда приведено несколько реакций на ион или функциональную группу в общей фармакопейной статье *Реакции идентификации на ионы и функциональные группы*, как правило, в частной фармакопейной статье необходимо указать только одну из них. Необходимо точно указывать количества веществ или растворов, которые должны быть взяты для соответствующего испытания на подлинность. Это также относится к испытаниям, которые должны быть полностью описаны в частной фармакопейной статье. Реакции идентификации с использованием токсичных реактивов должны постепенно сокращаться вплоть до их отмены; особую осторожность следует проявлять при выборе такой химической реакции для включения в частную фармакопейную статью.

Не рекомендуется использовать критерии идентификации, требующие распознавания запаха или вкуса.

Для подтверждения присутствия различных частей идентифицируемой молекулы следует выбирать отдельную химическую реакцию.

Для дифференцирования веществ внутри семейства (класса, группы), которые отличаются либо степенью конденсации, либо длиной углеводородной цепи (например, жирные кислоты), необходимо приводить перекрестные ссылки на соответствующее испытание (испытания) на чистоту по определению числовых химических показателей (например, йодное число, число омыления и т. д.).

2.5. ИСПЫТАНИЯ

2.5.1. Общие положения

Показатели качества и пределы их нормирования, вводимые в раздел *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи, должны соответствовать назначению субстанции для фармацевтического применения, например, для производства стерильных лекарственных препаратов, или стерильных неинъекционных лекарственных препаратов, или нестерильных лекарственных препаратов, или нестерильных лекарственных препаратов для местного и наружного применения и т. д.

Показатели качества *Прозрачность раствора*, *Цветность раствора*, *Пирогенность* или *Бактериальные эндотоксины*, а также *Стерильность* (если не предусмотрена последующая стерилизация) всегда вводят для субстанций, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Раздел *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи, в основном, направлен на ограничение содержания примесей в субстанциях химического происхождения. Общая фармакопейная статья *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения* предоставляет подробную информацию о применяемых подходах.

Хотя частная фармакопейная статья должна обеспечивать необходимую чистоту лекарственных средств в интересах здоровья пациента, Фармакопея Союза не ставит своей целью устанавливать чрезмерно жесткие требования, которые неоправданно ограничивают способность производителей выпускать лекарственные препараты соответствующего качества.

В целях прозрачности приведенная информация включает, по возможности, примеси, контролируемые испытанием и приблизительное содержание (% , ppm и т. д.) определенных примесей или класса примесей от указанного предела. Данный предел может представлять собой номинальное содержание, полученное из условий испытания, или может основываться на результатах опытов по определению величины открываемости.

Критерии приемлемости и допустимые пределы содержания устанавливают на основе имеющихся аналитических данных, то есть результатов испытаний серийной продукции, предоставленных производителями, и данных, полученных в ходе разработки частной фармакопейной статьи испытательными лабораториями. Для установления допустимых пределов в испытаниях (например, потеря в массе при высушивании, остаточная вода и т. д.) может использоваться эмпирическое правило «3-сигма». При нормальном распределении значений доверительный интервал, определяемый средним значением утроенного стандартного отклонения $\pm 3\sigma$, составляет 99,74% от совокупности данных. Для расчета среднего значения должно быть в наличии не менее 10 результатов испытаний.

Пример 1.

Установление допустимого предела содержания воды:

- *результаты испытания серийной продукции для содержания воды, предоставленные производителем: 10 серий;*
- *минимальное значение: 3,2%, максимальное значение: 5,4%;*
- *среднее значение + 3 сигма = 6,1%.*

Вывод: допустимый предел содержания воды устанавливают на уровне 6,1% в соответствии с правилом «3-сигма».

Однако правило «3-сигма» не применяется систематически для всех испытаний. Исключением из данного правила является испытание на родственные примеси. Решение о необходимости контроля той или иной примеси и установление допустимых пределов ее содержания для включения в частную фармакопейную статью должно быть основано на результатах испытаний серийной продукции и требованиях спецификаций производителей. Требования частной фармакопейной статьи к контролю родственных примесей должны более точно отражать их реальное содержание в субстанциях, используемых в зарегистрированных лекарственных препаратах.

Пример 2.

Установление допустимого предела содержания примеси X:

- *результаты испытания серийной продукции для содержания примеси X, предоставленные производителем: 57 серий;*
- *52 серии около или менее 0,05%, 4 серии около 0,08 %, 1 серия - 0,09 %;*
- *среднее значение + 3 сигма = 0,11%.*

Вывод: правило «среднее значение + 3 сигма» не применяют. Допустимый предел содержания примеси X устанавливают на уровне 0,10% на основе результатов испытания серийной продукции.

Некоторые испытания могут применяться к специальным категориям лекарственных средств (парентеральные, диализные растворы и т. д.) или испытание может иметь допустимый предел, соответствующий конкретному применению. Следует указывать конкретное применение и допустимые пределы испытания.

2.5.2. Название испытаний и (или) показателей качества

По возможности, название испытания и (или) показателей качества должно включать название примеси или класса примесей (например, испытания *Щавелевая кислота, Калий, Медь, Хлориды* и т. д.). Неспецифичные испытания имеют более общее название, выбранное из стандартной терминологии Фармакопеи Союза (например, испытания *Цветность раствора, pH, Кислотность или щелочность* и т. д.), или аналогичное название. По возможности, целесообразно использование

названий, содержащих обычную ссылку на методологию, используемую в испытании (например, спектр поглощения, удельное оптическое вращение).

2.5.3. Раствор S

Раствор испытуемой субстанции, названный раствором S, готовят каждый раз, когда его используют для проведения более чем одного испытания и (или) идентификации.

При необходимости могут быть приготовлено несколько растворов S (обозначенных S1, S2 и т. д.) различными способами, каждый из которых используется не менее чем для двух испытаний.

Для нерастворимых субстанций раствор S может быть получен путем экстракции.

Используемые растворители выбирают в зависимости от цели испытаний, растворимости испытуемой субстанции и растворимости ее потенциальных примесей. К таким растворителям относятся:

- вода (обычно):
 - а) *вода, свободная от углерода диоксида, P*, в тех случаях, когда присутствие углерода диоксида может существенно повлиять на результат испытания, например, на рН, кислотность или щелочность (раздел 2.5.5 настоящего руководства);
 - б) *дистиллированная вода P*, если раствор S используют в испытаниях на барий, кальций и сульфаты;
 - в) *вода, свободная от углерода диоксида, P*, полученная из дистиллированной воды, если применимы оба предыдущих случая;
- разбавленный кислотный или щелочной раствор;
- другие растворители (спирты, тетрагидрофуран и т. д.), которые дают растворы с более узкой областью применения, чем водные растворы.

Растворитель должен позволять проводить указанные испытания либо непосредственно, либо после подходящих разведений, четко указанных в каждом испытании. Обычно концентрация составляет приблизительно от 20 г/л до 50 г/л, но может быть меньше (например, 10 г/л) или больше (100 г/л и, в исключительных случаях, больше). Количество готового раствора S должно быть достаточным для проведения каждого из испытаний, для которых он был приготовлен. При необходимости фильтрования раствора S следует учитывать потери при фильтрации, а при использовании нерастворимой части, разделенной таким образом, для другого испытания следует это четко указывать.

Одна и та же часть раствора S может использоваться для проведения нескольких испытаний, что требует обоснования для экономного расхода субстанций (высокая стоимость или ограниченное использование лекарственных препаратов) и обязательно указывается в частной фармакопейной статье.

В зависимости от конкретных испытаний концентрацию раствора S определяют с различной точностью:

- для испытаний *Цветность раствора, рН* и некоторых испытаний на подтверждение подлинности достаточна точность от 5% до 10%;
- для большинства испытаний на предельное содержание точность составляет около 2%;
- для некоторых случаев, например, определения удельного вращения, удельной оптической плотности, различных числовых химических показателей и, в общем, для испытаний, где результат получают путем расчета, требуется более высокая точность.

Концентрацию раствора S определяют с точностью, предъявляемой наиболее жестким испытанием, для которого предназначен раствор. Таким образом, при описании приготовления раствора S указывают:

- количество испытуемой субстанции с требуемой точностью (общий раздел Фармакопеи Союза *Общие сведения*);
- объем с точностью до одного десятичного знака (10,0 мл, 25,0 мл и т. д.), если концентрация должна быть с точностью не менее 1%, и без десятичного знака (10 мл, 25 мл и т. д.), если достаточна точность менее 1%.

2.5.4. Прозрачность и цветность раствора

Испытание позволяет установить общую чистоту субстанции путем обнаружения примесей, нерастворимых в выбранном растворителе, или окрашенных примесей.

Испытание практически всегда вводят для субстанций, предназначенных для парентеральных, глазных, назальных и ушных лекарственных препаратов, применяемых в жидких лекарственных формах. Кроме того, испытание применяют только в том случае, если оно дает необходимую информацию о специфических примесях.

Испытание может состоять из одного или двух следующих испытаний:

- прозрачность и интенсивность опалесценции жидкостей;
- интенсивность окраски жидкостей.

Оба испытания практически всегда выполняют в идентичных растворах, обычно в растворе S, но они могут также выполняться в других растворах.

Испытания обычно проводят в водных растворах субстанции, но возможно использование органических и смешанных растворителей в зависимости от растворимости испытуемой субстанции. При использовании органического растворителя для приготовления раствора S, может потребоваться обеспечить соответствие качества растворителя требованиям испытания, особенно в случаях с очень строгими требованиями.

Как правило, концентрация испытуемых растворов должна быть приближена к концентрации производимого (изготавливаемого) из этой субстанции лекарственного препарата.

Чем более концентрированный раствор, тем более строгими являются условия испытания. Для очень чистых субстанций или субстанций, используемых в больших дозах, выбранная концентрация должна составлять от 50 г/л до 100 г/л, тогда как для менее чистых субстанций или субстанций, вводимых в малых дозах, концентрация составляет от 10 г/л до 20 г/л.

2.5.4.1. Прозрачность и степень опалесценции жидкостей

Испытание, в основном, выполняют на бесцветных субстанциях или субстанциях, образующих слегка окрашенные растворы, чтобы обеспечить достоверное сравнение с суспензиями сравнения. Более новые приборы с использованием соотношения сигналов в Ratio-варианте метода (относительная турбидиметрия и нефелометрия) способны измерять степень мутности окрашенных растворов субстанции.

Количество требуемого раствора зависит от диаметра используемых пробирок для сравнительных испытаний; оно варьирует от 7 мл до 20 мл для пробирок с внутренним диаметром от 15 мм до 25 мм, описанных в общих фармакопейных статьях по методам испытаний. Поэтому необходимо учитывать последний объем.

Чаще всего испытуемый раствор должен быть прозрачным (в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза). Однако в некоторых случаях для субстанций, не предназначенных для использования в растворе, иногда допускается более выраженная опалесценция.

2.5.4.2. Окраска и интенсивность окраски жидкостей

Испытание применяют, по существу, к бесцветным субстанциям, содержащим окрашенные примеси или способным подвергаться деградации с образованием таких примесей, которые можно контролировать путем регламентирования цвета раствора субстанции.

В общей фармакопейной статье *Окраска и интенсивность окраски жидкостей* описываются следующие методы:

- метод I, требующий для испытания только 2 мл раствора; метод применяется редко, за исключением субстанций, образующих сильноокрашенные растворы;
- метод II, требующий для испытания больший объем раствора за счет необходимости его использования для испытания на прозрачность; метод применяется более часто ввиду большей избирательной способности.

Результаты, полученные двумя методами, не обязательно совпадают. Поэтому в частной фармакопейной статье приводят метод, используемый на практике.

Раствор описывают как бесцветный, если интенсивность окраски раствора не превышает интенсивность окраски раствора сравнения V_0 . Если раствор слегка окрашен, указывают соответствующий раствор сравнения. В случае изменения оттенка цвета в зависимости от образцов, допускается указывать два или более растворов сравнения той же интенсивности окраски или только степень окраски без указания фактического цвета.

Для лекарственных препаратов, предназначенных для парентерального применения, и для сильноокрашенных растворов, особенно при использовании метода I, предпочтительно регламентировать предельное значение поглощения, измеренное на спектрофотометре при соответствующей длине волны (обычно от 400 нм до 450 нм). Необходимо указать концентрацию раствора и предельное значение поглощения. Условия испытания и допустимые пределы поглощения должны устанавливаться на основе кривой поглощения в диапазоне длин волн от 400 нм до 450 нм и результатов испытания соответствующих образцов, в том числе и образцов, находящихся на хранении и подвергшихся деградации (при необходимости).

2.5.5. pH, кислотность или щелочность

Испытание позволяет регламентировать предельное содержание кислотных или щелочных примесей в зависимости от применяемого способа получения и очистки или примесей, образующихся в результате деградации (например, вследствие ненадлежащего хранения) субстанции. Испытание может также использоваться для проверки стехиометрического состава некоторых солей.

В Фармакопее Союза используют 1 из 2 типов испытаний на протолитические примеси:

- испытание на кислотность или щелочность, выполняемое с помощью полуколичественного титрования с использованием индикаторов или электрометрических методов для определения предельного содержания;
- испытание на pH, выполняемое путем потенциометрического измерения активной концентрации ионов водорода в растворе.

Измерение pH включают, если вещество обладает буферной способностью, в противном случае рекомендуется использовать титриметрическое определение.

Выбор типа испытаний для частной фармакопейной статьи проводится на основе оценки буферных свойств субстанции. Для этого можно построить кривую титрования для водного раствора (или, при необходимости, экстракта) предпочтительно чистого образца испытуемой субстанции в предполагаемой концентрации (от 10 г/л до 50 г/л), используя 0,01 М хлороводородную кислоту и 0,01 М раствор натрия гидроксида, соответственно, и проведя потенциометрическое измерение pH.

Точка перегиба кривой титрования является истинным значением pH раствора и для чистой субстанции будет находиться в точке пересечения с осью pH. Мерой

буферной способности испытуемого раствора является полный сдвиг рН (ΔpH) на кривой титрования в результате добавления, с одной стороны, 0,25 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида в 10 мл раствора, а с другой стороны, 0,25 мл 0,01 М хлороводородной кислоты в другую порцию 10 мл того же раствора. Буферная способность обратно пропорциональна ΔpH . Для образца, который является не совсем чистым, проводят параллельное смещение кривой титрования так, чтобы истинное значение рН раствора находилось на оси рН до того, как ΔpH будет считываться с кривой.

Величина ΔpH испытуемого раствора определяет выбор типа испытания на протолитические примеси в соответствии с таблицей 4. Классификация основана на наблюдении цвета большинства индикаторов, изменение которого происходит в диапазоне рН, равном двум единицам.

Изменение концентрации испытуемого раствора может менять в определенной мере класс субстанций, основанный на буферных свойствах, вследствие изменения формы кривой титрования. Указанный выше диапазон концентраций не должен быть превышен, за исключением случаев, когда низкая растворимость в воде обосновывает использование более разбавленного раствора.

Таблица 4. – Тип испытаний на протолитические примеси в зависимости от величины ΔpH

Класс субстанций на основе буферных свойств	ΔpH	Тип используемого испытания на протолитические примеси
Класс А	$\Delta\text{pH} > 4$	Испытание на кислотность или щелочность с использованием двух подходящих индикаторов
Класс В	$4 > \Delta\text{pH} > 2$	Испытание на кислотность или щелочность с использованием одного подходящего индикатора
Класс С	$2 > \Delta\text{pH} > 0,2$	Прямое измерение рН
Класс D	$\Delta\text{pH} < 0,2$	Протолитическая чистота не может контролироваться в достаточной степени. К данному классу относятся субстанции, представляющие собой соли, состоящие из ионов с более чем одной кислотной и (или) основной функцией; для таких субстанций измерение рН может способствовать обеспечению предполагаемого состава, если пределы содержания примесей достаточно узкие

В некоторых случаях испытание на кислотность или щелочность не может быть выполнено с использованием индикаторов ввиду окрашенности испытуемого раствора или других осложнений, что приводит к необходимости электрометрического контроля пределов. С другой стороны, если добавление стандартного раствора кислоты или основания приводит к разложению или осаждению испытуемой субстанции, может потребоваться испытание на рН независимо от буферных свойств.

Если по особым причинам, как описано выше, измерение рН должно быть предписано для растворов со слабой или отсутствующей буферной способностью, испытуемый раствор готовят с использованием *воды, свободной от углерода диоксида, Р*. Напротив, для приготовления растворов с достаточной буферной способностью не требуется использование *воды, свободной от углерода диоксида, Р*, при прямом измерении рН ввиду отсутствия влияния на необходимую точность, которая редко превышает 1/10 единицы рН. Если требование к показателю кислотности составляет не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида на 10 мл испытуемого раствора, последний должен быть приготовлен с использованием *воды, свободной от углерода диоксида, Р*. Изложенное выше следует иметь в виду при описании состава раствора S, если он должен использоваться в испытании на протолитические примеси.

2.5.6. Оптическое вращение

Испытание на оптическое вращение, необходимое в ряде случаев для целей идентификации, в основном, используют в качестве испытания на чистоту в одном из следующих случаев:

- для оценки общей чистоты оптически активной субстанции (жидкости или раствора твердого вещества) путем расчета удельного оптического вращения (испытание Удельное оптическое вращение);
- для ограничения присутствия оптически активных примесей в любой оптически неактивной субстанции (рацемате или рацемических смесях) при условии, что удельное оптическое вращение при длине волны 589,3 нм является достаточным для обеспечения соответствующей чувствительности. В этом случае обычно задаваемый диапазон должен составлять от $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$ (включает субстанции, не являющиеся истинными рацематами). В этом случае при определенных условиях измеряют угол оптического вращения жидкости или раствора твердого вещества (испытание Угол оптического вращения).

Обычно указанные примеси более целесообразно контролировать методами хирального разделения, поскольку удельное оптическое вращение часто недостаточно для ограничения присутствия нежелательного энантиомера (дистомера) в присутствии активного энантиомера (эутомера).

Испытание не подходит для сильноокрашенных или опалесцирующих растворов (в последнем случае фильтрация иногда позволяет сделать определение возможным).

При описании испытания учитывают следующие факторы:

- растворитель, выбор которого зависит от растворимости испытуемой субстанции и способности вращения плоскости поляризованного света в этом растворителе. В случае неводных растворителей часто следует тщательно определять их чистоту и особенно содержание в них воды;

- концентрацию раствора, которая должна быть достаточно высокой, чтобы обеспечить надежное определение угла оптического вращения;
- количество используемой субстанции, которая должна быть определена с достаточной точностью (обычно 1%), а также объем, который должен быть получен с точностью до первого десятичного знака;
- требуемый объем, который зависит от используемого прибора; но поскольку он редко превышает 25,0 мл, его обычно указывают;
- степень гидратации или органическую сольватацию субстанции при расчете результата;
- результат, который представляет собой среднее значение, по меньшей мере, 5 измерений при визуальной оценке, при этом используемый прибор должен давать показания с точностью 0,01°;
- измеренные углы вращения (редко более 2°), которые приводят с точностью до второго десятичного знака;
- значения удельного оптического вращения, которые приводят с точностью до 2 или 3 значащих цифр. Если эти значения составляют менее 10, приводят 2 значащие цифры, если значения составляют 10 и более, приводят 3 значащие цифры;
- допустимые пределы для состава рацематов или рацемической смеси.

Величину удельного оптического вращения рассчитывают в пересчете на сухую или безводную субстанцию.

2.5.7. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях

Поглощение электромагнитного излучения можно использовать в испытании на чистоту в качестве испытания на предельное содержание определенных примесей. К типичному случаю относятся примеси, поглощающие в области, в которой испытываемая субстанция является прозрачной. Испытание сводится к измерению поглощения раствора испытываемой субстанции.

Испытание может проводиться следующими способами:

- путем прямого измерения максимального поглощения раствора при заданной длине волны или в диапазоне длин волн;
- после проведения химической реакции с примесью с образованием вещества, поглощающего при длине волны, при которой испытываемая субстанция является прозрачной; при этом указывают максимальное значение поглощения для заданной длины волны.

Для измерений в ультрафиолетовой области не рекомендуется использование длин волн менее 230 нм.

Необходимо точно описать условия выполнения испытания для последующего их соблюдения, в частности, приготовления растворов путем последовательных разведений.

2.5.8. Родственные примеси

Принципы контроля примесей описаны в общей фармакопейной статье *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения* и в общей фармакопейной статье *Субстанции для фармацевтического применения*. Частные фармакопейные статьи должны быть разработаны с использованием соответствующих принципов. Частные фармакопейные статьи предназначены для учета субстанций, используемых в лекарственных препаратах, зарегистрированных на фармацевтическом рынке Союза, и должны обеспечивать надлежащий контроль всех примесей, содержащихся в этих субстанциях, при наличии всей необходимой информации и образцов (субстанций и примесей), поступающих от производителей. Если требуемая информация и образцы субстанции, синтезированной по определенной технологии, не представлены, частная фармакопейная статья не будет включать профиль примесей, соответствующий этой технологии.

Положения общей фармакопейной статьи *Субстанции для фармацевтического применения* по родственным примесям используют для всех активных субстанций химического происхождения, описанных в Фармакопее Союза, при отсутствии других указаний.

Если исключение должно быть сделано для какой-либо другой субстанции, в частную фармакопейную статью включают следующее положение: «Пороги содержания, указанные в испытании на родственные примеси в общей фармакопейной статье *Субстанции для фармацевтического применения*, не применяются».

Частные фармакопейные статьи должны включать критерии приемлемости:

- для содержания каждой специфицированной примеси;
- для содержания неспецифицированных примесей (ранее называемых «любые другие примеси»), обычно устанавливаемые на уровне порога идентификации;
- для общего содержания примесей.

Примеси, подлежащие контролю, включают промежуточные продукты и побочные продукты синтеза, совместно экстрагируемые вещества в продуктах природного происхождения, продукты деградации. Частные фармакопейные статьи на органические субстанции химического происхождения обычно включают испытание *Родственные примеси* (или испытание с той же целью под другим названием), предназначенное для контроля органических примесей. Неорганические примеси обычно проверяют, в случае применимости, другими испытаниями. Остаточные растворители контролируют в соответствии со специальными положениями (см. ниже и в общей фармакопейной статье *Контроль остаточных растворителей* и в общей фармакопейной статье *Субстанции для фармацевтического применения*).

Генотоксичные примеси. При разработке или пересмотре частных фармакопейных статей используют подходы, основанные на положениях Руководства Союза по предельному содержанию генотоксичных примесей. Новые

фармакопейные статьи должны основываться на оценке присутствия ПГП при регистрации лекарственных средств в соответствии с принципами данного руководства. Требования для ПГП включают в частные фармакопейные статьи только при наличии результатов исследований, подтверждающих генотоксичность примеси. Существование одной только структуры вещества, обуславливающей потенциальную генотоксичность, считают недостаточным для инициирования соответствующих фармакопейных требований к субстанциям. При использовании новой технологии синтеза субстанции, которая может привести к увеличению различных ПГП или более высокому уровню содержания ранее признанных ПГП, результаты экспертной оценки такой субстанции, проведенной уполномоченным органом, должны использоваться в качестве основы для указанных ПГП при разработке частной фармакопейной статьи.

Необходимость введения фармакопейных требований на ПГП может быть инициирована уполномоченным органом, в частности, при пересмотре частной фармакопейной статьи, на основе предоставленных им для этой цели результатов экспертной оценки.

Изложенные выше принципы в отношении контроля ПГП относятся к субстанциям, используемым в производстве лекарственных препаратов для медицинского применения. Если субстанция применяется для производства ветеринарных лекарственных средств, требования, предъявляемые к ПГП, устанавливаются уполномоченным органом в каждом конкретном случае.

Контроль примесей. Наиболее распространенным и предпочтительным методом контроля органических примесей является ЖХ; в некоторых случаях предпочтительным могут быть ГХ или КЭ. Несмотря на существование частных фармакопейных статей с применением ТСХ перспективное использование данного метода связано с контролем лишь специфических примесей, которые не могут контролироваться методами ЖХ или ГХ. Существующие в настоящее время испытания методом ТСХ, не соответствующие этому положению, постепенно заменяются на подходящие испытания методами ЖХ, ГХ и другими современными методами.

Если противоион активной фармацевтической субстанции образован более слабой органической кислотой, обычно не считают необходимым проводить испытание на родственные примеси органической части молекулы (например, магния лактат, используемый в качестве источника магния).

Частные фармакопейные статьи должны разрабатываться с учетом различного профиля примесей, полученного в результате использования производителями различных технологий синтеза и очистки. Обычной практикой является включение общего испытания методом ЖХ, дополненного, при необходимости, другими испытаниями (ЖХ, ГХ, КЭ, ТСХ или др.) для конкретных примесей. Однако, если в некоторых случаях становится нецелесообразной разработка одного общего испытания, включают несколько испытаний и область применения различных испытаний указывают в самих испытаниях с перекрестными ссылками в разделе *ПРИМЕСИ* частной фармакопейной статьи.

Частные фармакопейные статьи распространяются на ряд специфицированных примесей, описанных в разделе *ПРИМЕСИ*. К специфицированным примесям относят те примеси, которые присутствуют в выпускаемых сериях субстанций, используемых для производства зарегистрированных лекарственных препаратов, и для которых предусмотрены индивидуальные критерии приемлемости. По возможности, частная фармакопейная статья также должна включать критерии приемлемости для других примесей (на уровне порога идентификации вещества) и допустимый предел общего содержания всех примесей (или допустимый предел общего содержания всех примесей за исключением содержания некоторых идентифицированных специфицированных примесей) выше порога информирования. Критерии приемлемости для специфицированных примесей могут устанавливаться на уровне порога идентификации для данной субстанции.

Критерии приемлемости для специфицированных примесей должны учитывать следующее:

- результаты квалификации примесей, позволяющие устанавливать, в случае применимости, допустимый предел на уровне, не превышающем уровень, при котором квалифицирована примесь; сведения о квалификации предоставляются производителем, а сопоставимость допустимого предела с результатами квалификации и утвержденными спецификациями проверяется уполномоченными органами при разработке и (или) общественном обсуждении проекта частной фармакопейной статьи;
- результаты анализа серии, позволяющие устанавливать критерии приемлемости с учетом постоянства производства; результаты предоставляются производителем для типовых серий и проверяются не менее чем на 3 сериях при разработке частной фармакопейной статьи.

Все решения по критериям приемлемости примесей должны основываться на реальном содержании примесей, за которое принимается значение после применения ПК для репрезентативных серий испытуемой субстанции.

Необходимо указывать название примеси и ее расположение на хроматограмме, если подлежащие информированию значения содержания примеси для серии испытуемой субстанции:

- выше допустимого предела для неспецифицированных примесей до введения поправки с переходом в область значений ниже этого предела после введения поправки (завышенное значение, $ПК < 1$) или
- ниже допустимого предела для неспецифицированных примесей до введения поправки с переходом в область значений выше этого предела после введения поправки (заниженное значение, $ПК > 1$).

Обычно значения ПК не приводят, если подлежащие информированию значения содержания примеси при испытаниях серийной продукции ниже допустимого предела для неспецифицированных примесей до введения поправки и ниже порога информирования (неучитываемый предел) после введения поправки.

В любом случае значения ПК от 0,8 до 1,25 (что соответствует коэффициентам чувствительности от 1,2 до 0,8) в частных фармакопейных статьях не приводят. Дополнительная информация относительно ПК приводится в разделе 2.5.8.2.6 настоящего руководства.

Коэффициент чувствительности и ПК. В соответствии с положениями общей фармакопейной статьи *Хроматографические методы разделения*, относительный коэффициент чувствительности детектора, обычно называемый коэффициентом чувствительности, выражает чувствительность детектора для данного вещества относительно стандартного образца вещества. Величина ПК, указанная в частной фармакопейной статье, является величиной, обратной коэффициенту чувствительности. Коэффициент чувствительности (RRF) можно вычислить по следующей формуле:

$$RRF = \frac{S_i}{S_s} \times \frac{C_s}{C_i}$$

где: S_i – площадь пика примеси;

S_s – площадь пика испытуемого вещества;

C_s – концентрация испытуемого вещества в миллиграммах на миллилитр;

C_i – концентрация примеси в миллиграммах на миллилитр.

Для расчета допускается использование средних значений отношения площадей пиков во всем диапазоне линейности или отношения наклонов (тангенсов угла наклона) из соответствующих уравнений линейной регрессии.

Коэффициент чувствительности можно определить по приведенной выше формуле путем приготовления растворов определенных концентраций примеси и испытуемого вещества и последующего измерения с помощью метода ЖХ с УФ-детектором при заданной длине волны и скорости потока. Концентрация примеси и испытуемого вещества должна быть величиной одного порядка, а измерение должно проводиться с использованием калибровочной кривой, определенной по нескольким точкам около значения концентрации, которое соответствует критерию приемлемости для содержания примеси. Значения массы примеси и испытуемого вещества следует откорректировать с учетом чистоты. В идеальном случае хроматографическая чистота и содержание воды (растворителя) в примеси и испытуемом веществе должны быть определены заранее. Предварительное значение содержания примеси может быть определено по выражению:

$$\text{Содержание примеси (\%)} = [100 - (\text{содержание воды} + \text{содержание растворителей})] \times \frac{\text{хромаграфическая чистота (\%)}}{100}$$

Для малых количеств примеси следует выбирать подходящие методы, например, термогравиметрический анализ (ТГА), кулонометрическое титрование для определения воды (растворителей) и ЖХ для оценки чистоты путем ввода кон-

центрированного раствора примеси. Если имеющееся количество примеси слишком мало, могут использоваться значения, указанные в сертификате анализа.

Важно также рассмотреть форму (основание, кислота или соль) как примеси, так и испытуемого вещества и ввести дополнительный ПК для отношения молекулярных масс, если используемые для определения примесь и испытуемое вещество присутствуют в разных формах. Определение коэффициентов чувствительности предпочтительно проводить в 2 лабораториях по одному и тому же протоколу. При наличии разных типов детекторов, например, диодно-матричного детектора и детектора с переменной длиной волны, они также могут использоваться для измерения коэффициентов чувствительности.

Методы разделения. В задачу фармакопейного испытания на чистоту с использованием метода разделения обычно входит контроль примесей, полученных в одном или нескольких производственных процессах и путем разложения. Однако подбор экспериментальных условий для испытания, особенно для системы обнаружения, проводят так, чтобы не сделать их слишком узкими для данной области применения. Как правило, хроматографические испытания на чистоту могут быть наилучшим средством обеспечения общего скрининга органических примесей, полученных при использовании новых методов производства или случайном загрязнении. Целесообразно дополнить хроматографическое испытание другими хроматографическими или нехроматографическими испытаниями.

В соответствии с изложенным выше (раздел 2.4.8 настоящего руководства) хроматографическая система, применяемая для испытания на чистоту, в случае пригодности, может применяться также и для идентификации.

Как правило, репрезентативные хроматограммы, полученные при испытаниях на родственные примеси хроматографическим методом, не включают в частные фармакопейные статьи, но предоставляют в ФК Союза.

Если индивидуальная примесь не доступна в качестве стандартного образца или если в субстанции может быть обнаружено большое число разных примесей, предоставляют репрезентативную хроматограмму с имеющимся в наличии стандартным образцом (например, испытуемой субстанции с добавленными примесями).

Частные фармакопейные статьи должны предоставлять достоверные средства обнаружения всех специфицированных примесей на хроматограмме. Идентификация неспецифицированных примесей необходима при использовании ПК. Пики могут быть идентифицированы с помощью:

- стандартных образцов каждой примеси;
- стандартного образца испытуемой субстанции, содержащей некоторые или все специфицированные примеси, и приложенной к нему хроматограммы.

Как правило, использование значений относительного удерживания для идентификации пиков не считают достаточным для фармакопейных целей, особенно для градиентного элюирования. При необходимости использования стандартного образца, содержащего смесь примесей, образец каждой специфицированной

примеси должен быть предоставлен в ФК Союза для аттестации его как стандартного образца.

Как правило, величину относительного удерживания выражают с точностью до десятичного знака. Однако точность до сотого знака задают при необходимости указания порядка элюирования близко элюирующихся пиков.

Общие положения, применяемые к методам разделения:

- обычно используют высокие концентрации (навески), поскольку симметрия основного пика или форма пятна не имеют решающего значения при испытании на примеси при отсутствии мешающих факторов. При использовании внешнего стандарта в количественных определениях сигнал основного пика не обязательно должен находиться в линейном диапазоне детектора;
- при проведении общих испытаний на родственные примеси испытуемая субстанция не должна подвергаться химической модификации (например, дериватизации) перед проведением испытаний на чистоту, поскольку структура примесей может быть модифицирована;
- аналогично следует избегать экстракции свободного основания или кислоты перед проведением испытаний на примеси.

2.5.8.1. Тонкослойная хроматография

Методы ТСХ следует использовать только для контроля специфицированной примеси и в тех случаях, когда методы ЖХ, ГХ или КЭ неприемлемы (как правило, ввиду отсутствия подходящей системы детектирования).

Для этих целей должны использоваться доступные пластинки с предварительно обработанной поверхностью, описанные в общем разделе Фармакопеи Союза *Реактивы*; торговые наименования подходящих пластинок указывают в примечании к проекту частной фармакопейной статьи и предоставляют в ФК Союза после ее утверждения. В общем разделе Фармакопеи Союза *Реактивы*, помимо информации об используемом материале для покрытия пластинки (тип материала, тип связующего вещества), приводится методика проверки пригодности для *ТСХ-пластинки со слоем силикагеля Р*. В частной фармакопейной статье должны быть описаны тип пластинки и требования к пригодности системы. Вещества, наиболее подходящие для испытания пригодности системы, часто оказываются труднодоступными в индивидуальном виде; в этих случаях рекомендуется использование образца испытуемой субстанции, содержащего эти вещества в качестве примесей, или даже образца субстанции с преднамеренно добавленной примесью. Допустимые отклонения хроматографических характеристик приводятся в общей фармакопейной статье *Хроматографические методы разделения*.

При необходимости предварительной обработки пластинок или хроматографирования в условиях ненасыщенности для удовлетворительного проведения испытания данные указания включают в частную фармакопейную статью (особенно для пластинок с обращенной фазой).

Одно или несколько разведений испытуемой субстанции часто оказываются достаточными для сравнения при условии, что сравниваемые примеси проявляют сходное поведение в выбранных хроматографических условиях. Это означает, что сравниваемые зоны адсорбции (пятна) должны быть достаточно близкими по значению R_f , чтобы минимизировать ошибки, возникающие при различной диффузии веществ во время их миграции. В противном случае используют растворы сравнения, содержащие специфицированные примеси. Необходимо инструктировать аналитика о возможности не учитывать зону адсорбции (пятно), оставшееся на линии старта, что часто происходит вследствие неспособности противоиона соли к миграции.

Суммирование аналитических сигналов, происходящих от каждой отдельной зоны адсорбции (пятна), возможно лишь при указании соответствующего оборудования. Не рекомендуется устанавливать предел (пределы) концентрации примесей без ограничения их числа, в противном случае теоретическое значение общего содержания примесей будет неприемлемо высоким. Этого положения можно избежать путем ограничения содержания примесей на двух или более уровнях, позволяя только определенному числу примесей находиться на уровне выше верхней границы, а остальным – на уровне ниже нижней границы. В качестве примеров требований испытания могут указываться следующие:

- ни одна примесь не может превышать относительную концентрацию 1 % и лишь одна примесь может быть более 0,25 %, или
- ни одна примесь не может превышать относительную концентрацию 1 %, только одна примесь может быть более 0,5 % и не более четырех примесей – более 0,25 %.

2.5.8.2. Жидкостная хроматография

Определение подходящей хроматографической системы часто является одной из основных проблем, требующих решения при разработке фармакопейного испытания на чистоту на основе хроматографического разделения. В ЖХ проблема еще более усложняется наличием многочисленных вариантов неподвижных фаз, особенно среди химически связанных материалов с обращенной фазой, для которых существуют различия не только между производителями, но иногда и между сериями одного производителя, способные влиять на данное разделение. Как только найден тип неподвижной фазы, показывающий удовлетворительное разделение, должны быть определены следующие характеристики:

- тип частиц (сферической или неправильной формы);
- размер частиц;
- удельная площадь поверхности (m^2/g);
- размер пор (нм).

При использовании колонок с обращенной фазой приводят также степень связывания активных центров, например, содержание углерода (%), и эндкепирование

или же любую другую обработку для инактивации остаточных силанольных групп, что особенно важно при испытаниях субстанций основного характера и при риске образования размытых пиков. Торговые наименования неподвижной фазы (фаз) или колонки (колонок), оказавшихся подходящими при разработке частной фармакопейной статьи, указывают в примечании к проекту частной фармакопейной статьи и предоставляют в ФК Союза после ее утверждения.

При описании хроматографической системы следует привести размеры колонки (длина и внутренний диаметр), характер неподвижной фазы (как подробно описано выше), включая любые этапы ее подготовки или предварительной обработки, состав и скорость потока подвижной фазы, включая программу элюирования (при наличии), температуру колонки и автоматического пробоотборника (при отличии от комнатной температуры или, особенно, при термостатировании), метод ввода проб (если это важно), объем введенной пробы и метод детектирования.

В зависимости от выбранной длины волны детектирования аналитик должен выбрать подходящую квалификацию растворителя при подготовке подвижной фазы. В таблице 5 представлены рекомендации для наиболее часто используемых растворителей (метанол и ацетонитрил). При выборе воды в качестве компонента подвижной фазы следует использовать *воду для хроматографии Р*.

Допустимые отклонения хроматографических характеристик приводятся в общей фармакопейной статье *Хроматографические методы разделения*.

Испытуемые растворы и растворы сравнения, по возможности, готовят с использованием подвижной фазы в качестве растворителя для минимизации несоответствия пиков.

Таблица 5. – Квалификация часто используемых растворителей в зависимости от длины волны детектирования

Интервалы длин волн (нм)	Квалификация ацетонитрила	Квалификация метанола
$\lambda \geq 250$	Ацетонитрил Р	Метанол Р
$220 \geq \lambda < 250$	Ацетонитрил для хроматографии Р	Метанол Р1
$\lambda < 220$	Ацетонитрил Р1	Метанол Р2

Поскольку многие активные фармацевтические субстанции синтезируют разными путями, перечень потенциальных примесей, подлежащих ограничению, может быть большим, в связи с чем проблема их аналитического разделения становится чрезвычайно сложной. Для устойчивости и воспроизводимости фармакопейной методики предпочтительным при ее разработке является изократическое элюирование. Однако изократические методы ЖХ могут быть недостаточно селективными, поэтому возрастает потребность в использовании градиентных методов.

При описании градиентной системы должны быть четко приведены все необходимые характеристики, например, состав подвижных фаз, условия равновесия,

условия градиента (линейные или ступенчатые) и т. д. Как правило, в частных фармакопейных статьях не указывают способ возврата к исходным условиям ввиду специфичности каждого измерения. Если данная информация имеет важное значение (например, в ионообменной хроматографии), ее приводят в виде примечания в проекте частной фармакопейной статьи и в дальнейшем предоставляют в ФК Союза.

Для градиентного элюирования в ЖХ важным параметром, который следует учитывать, является объем между камерой для смешивания растворителя и верхней частью колонки. Этот объем называют объемом градиентной задержки D (другие используемые термины: объем задержки эффективной системы, мертвый объем и объем задержки). Объем задержки зависит от конфигураций насосной системы, включая размеры капиллярной трубки, смесительной камеры для растворителя и инъекционной петли. Большие различия в объеме задержки из одной насосной системы в другую приводят к различиям в элюировании пиков. Наибольшее влияние различных объемов задержки на время удерживания проявляется в случае субстанций, которые удерживаются незначительно. Таким образом, градиентные системы должны разрабатываться с начальной изократической фазой, так чтобы определяемые вещества не элюировались слишком близко к пику ввода образца, что позволяет скорректировать значительные различия в объеме задержки из одной градиентной насосной системы в другую. Объем задержки насосной системы, используемой для разработки методики, должен быть равен или меньше 1,0 мл. Если методика разработана с использованием системы с объемом задержки более 1,0 мл, существенным является наличие подходящего начального изократического режима. При разработке методики необходимо указывать объем задержки для прибора, используемого в экспериментальной работе. Этот объем задержки указывают в примечании к проекту частной фармакопейной статьи и предоставляют в ФК Союза после ее утверждения. Методика определения объема задержки приводится в общей фармакопейной статье *Хроматографические методы разделения*.

2.5.8.2.а. Критерии пригодности системы

В испытание должны быть включены один или более критериев пригодности системы. Применимы также требования, изложенные в общей фармакопейной статье *Хроматографические методы разделения*.

Селективная способность. Данный критерий необходим при использовании методов разделения для количественных определений и испытаний на родственные примеси. Для проверки пригодности системы на селективность приемлемы подходы, большинство из которых требуют разделения или частичного разделения критической пары. К ним относятся следующие:

- **разрешение.** Рассчитывают по формуле, приведенной в общей фармакопейной статье *Хроматографические методы разделения* с использованием двух близко элюирующихся пиков. В тех случаях, если присутствует несколько

близко элюирующихся примесей, может быть целесообразным описать более чем одно требование к разрешению. Тем не менее, если времена удерживания двух пиков сильно различаются, т. е. если разрешение велико ($> 5,0$), его использование в качестве критерия эффективности имеет небольшое значение. Предпочтительно использовать другую примесь или другое вещество, химически родственное испытуемому веществу, что дает меньшее разрешение. Для расчета разрешения могут использоваться пики разной высоты при условии, что детектор не насыщен;

- **отношение «пик/впадина».** Используют, если полное разделение между двумя близкими пиками не может быть достигнуто, то есть при значении коэффициента разрешения менее 1,5. Минимальный предел для отношения «пик/впадина» должен составлять не менее 1,5. Часто необходимо даже более четкое разделение для обеспечения значимой интеграции пиков примесей.

Деградация *in situ*, вызванная окислением, гидролизом, термической транс–изомеризацией или замыканием в кольцевую структуру, представляет собой альтернативный подход для определения пригодности системы при условии, что раствор субстанции может деградировать при умеренных стрессовых условиях в течение достаточно короткого времени с образованием продуктов разложения, пики которых могут использоваться для определения разрешения или отношения «пик/впадина». Указанный подход может оказаться целесообразным для отказа от использования стандартных образцов примесей.

Для определения пригодности системы можно также использовать хроматограмму субстанции с добавленной в нее примесью или неочищенной субстанции. Такой подход может использоваться, когда трудно выделить примесь, элюирующуюся вблизи основного пика, в достаточном количестве для аттестации ее в качестве стандартного образца. В этом случае хроматограмма может прилагаться к стандартному образцу (для пригодности системы или для идентификации пика) или описываться в тексте испытания на родственные примеси. Такие хроматограммы не приводят в частных фармакопейных статьях, но сохраняют в ФК Союза.

Использование субстанции с добавленной в нее примесью или неочищенной субстанции требует приобретения достаточного количества материала для аттестации стандартного образца и применения его в перспективе, замены материала при проверке на пригодность системы на другой материал с теми же характеристиками.

Для определения эффективности системы может быть выбран расчет величины разрешения и отношения «пик/впадина», и такое же требование должно быть включено при использовании стандартного образца химического вещества на основе добавленной примеси или неочищенной субстанции. При описании градиентного элюирования предпочтительно приводить требование к пригодности системы для каждого критического этапа градиента.

Следует отметить, что значения времен удерживания или относительного удерживания включают только для идентификации пиков, но не для использования в качестве альтернативных критериев пригодности системы.

Чувствительность. Неучитываемый предел и порог информирования предназначены для использования в качестве следующих критериев:

- критерия принятия решения пользователем о включении площади пика примеси или площади ее пика, умноженной на величину ПК, в сумму всех примесей;
- общего критерия для пользователя об установлении соответствия его фактической хроматографической системы требованиям общей фармакопейной статьи *Хроматографические методы разделения* (отношение «сигнал/шум» (S/N) должно быть не менее 10 для неучитываемого предела или порога информирования).

Неучитываемый предел для примесей в субстанциях, описываемых частной фармакопейной статьей, обычно устанавливают в соответствии с порогом информирования, приведенным в общей фармакопейной статье *Субстанции для фармацевтического применения*, указывая, как правило, соответствующий раствор сравнения в частной фармакопейной статье. Если указаны допустимые пределы содержания для нескольких примесей и суммы примесей, порог информирования должен быть включен в испытание на родственные примеси. Указанный порог способствует компенсации различий в чувствительности, которые могут наблюдаться при использовании разных аналитических систем. В случае ограничения содержания только одной примеси включение порога информирования нецелесообразно (только внешняя стандартизация).

Для специфицированных примесей с ПК более 1,25 (т. е. коэффициенты чувствительности менее 0,8) пик должен подлежать количественной оценке не только на уровне его допустимого предела, но и ниже неучитываемого предела и порога информирования. Последнее представляется важным для определения общего содержания примесей. Поэтому в случае неприменимости общего требования, когда отношение S/N равно 10, для такой примеси может потребоваться конкретный критерий чувствительности.

Пример 1.

Примесь X контролируется на уровне 0,15% с ПК 5 и общим неучитываемым пределом 0,05%. Для рассматриваемой примеси X чувствительность методики достаточна, если:

(1) отношение S/N с минимальным значением 10 получают с 0,05% (относительно испытываемого раствора) раствором примеси X, если примесь X доступна в виде реактива или химического стандартного образца или

(2) отношение S/N с минимальным значением 50 получают с 0,05% раствором активной субстанции, если примесь X не доступна.

Вариант (2) предпочтительнее только при ограниченных количествах отдельной примеси и значении ПК специфицированной примеси не более 5. В случае варианта (2), поскольку ПК примеси находится между значениями 1,25 и 5 (т. е. коэффициент чувствительности составляет от 0,8 до 0,2) и для количественной оценки используется разведение испытуемого раствора, рекомендуется проверять чувствительность методики в процессе ее валидации. Отношение S/N пика примеси на уровне порога информирования должно быть не менее 10 для количественной оценки. Для учета различной чувствительности применяемого прибора минимальное значение отношения S/N должно указываться в частных фармакопейных статьях, где наблюдаемое отношение S/N пика примеси не превышает 50 на уровне порога информирования. Приведенное требование для отношения S/N должно быть не менее чем в 10 раз больше значения ПК (например, если ПК равен 4, требование для отношения S/N должно быть не менее 40).

Пример 1.1.

Розувастатин кальция: примесь С, ПК 1,4, допустимый предел 0,8%, порог информирования 0,05%, количественная оценка при разведении 0,2% испытуемого раствора (раствор сравнения (б)).

S/N примеси С на уровне порога информирования составляет 55 (минимальное требование 10 для количественной оценки, минимальное значение 50 для учета чувствительности различных приборов);

S/N основного пика раствора сравнения (б) составляет 361, то есть 90 на уровне порога информирования 0,05%.

Вывод: методика обладает высокой чувствительностью, что не требует указания минимального значения отношения S/N в частной фармакопейной статье.

Пример 1.2.

Корректопролол (теоретический случай): примесь А, ПК 2,2, допустимый предел 0,2%, порог информирования 0,05%, количественная оценка при разведении 0,1% испытуемого раствора (раствор сравнения (б)).

S/N примеси А на уровне порога информирования составляет 35 (минимальное требование 10 для количественной оценки, минимальное значение 50 для учета чувствительности различных приборов);

S/N основного пика раствора сравнения (б) составляет 154, т. е. на уровне порога информирования 0,05% (минимальное значение $2,2 \times 10 = 22$).

Вывод: методика обладает достаточной чувствительностью, однако при использовании менее чувствительного прибора минимальные требования могут не выполняться; рекомендуется включить в частную фармакопейную статью минимальное требование к отношению S/N, равное 44, для раствора сравнения (б).

Повторяемость. В ЖХ с УФ-детектированием принято считать, что относительное стандартное отклонение сигнала пика при трех вводах раствора срав-

нения, соответствующего концентрации испытуемого раствора 0,1 %, не должно превышать 5,0 %.

2.5.8.2.6. Количественная оценка

Количественная оценка необходима для установления пределов, применяемых к специфицированным примесям, неспецифицированным примесям и сумме примесей. Такая оценка проводится с использованием чаще всего методом внешнего стандарта и реже – методом нормализации.

Метод внешнего стандарта. Разведение испытуемого раствора или испытуемой субстанции проводят, если не существует значительной разницы в чувствительности детектора в отношении специфицированной (или, в исключительном случае, неспецифицированной) примеси, что требует применения конкретного внешнего стандарта. В качестве внешнего стандарта может использоваться:

- раствор примеси, обычно в виде стандартного образца (предпочтительный вариант);
- раствор испытуемой субстанции, содержащей известное количество примеси.

При использовании разбавленного раствора испытуемой субстанции в качестве внешнего стандарта эксперт должен определить значения ПК для примесей, приведенных в фармакопейных статьях, если только они находятся за пределами диапазона от 0,8 до 1,25 и считаются релевантными с учетом результатов анализа за серии (раздел 2.5.8 настоящего руководства). Значения ПК обычно указывают только с точностью до первого десятичного знака.

Рекомендуется не применять значения ПК более 5 для специфицированных примесей и использовать по возможности в этих случаях внешние стандарты.

При контроле конкретных примесей для учета различных сигналов можно использовать длину волны, отличающуюся от длины волны, при которой отсутствует сигнал. Принято, что испытуемый раствор и раствор сравнения регистрируют при той же длине волны, при отсутствии других указаний.

Критерии приемлемости в испытаниях на родственные примеси могут выражаться одним из следующих способов:

- сравнение площадей пиков примесей (сравнительный подход);
- использование численного значения предельного содержания примесей (количественный подход), являющееся более предпочтительным.

На основе требований общей фармакопейной статьи *Субстанции для фармацевтического применения*:

- в частных фармакопейных статьях, использующих сравнительный подход, обычно устанавливают неучитываемый предел относительно разбавленного испытуемого раствора;
- в частных фармакопейных статьях, использующих количественный подход, определяют порог информирования.

Метод нормализации. Количественная оценка методом нормализации площади требует, чтобы все растворенные вещества были известны, элюированы и детектированы, предпочтительно с одинаковыми коэффициентами чувствительности, и чтобы сигнал детектора изменялся линейно примерно до 120% используемых концентраций. Линейность должна быть подтверждена при валидации методики.

В соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи *Хроматографические методы разделения* пики растворителей и реактивов, пики, возникающие от подвижной фазы или образца матрицы, а также пики, соответствующие уровню или ниже порога информирования, исключают перед расчетом содержания вещества в процентах методом нормализации. Для определения порога информирования указывают дополнительный раствор сравнения. В частной фармакопейной статье приводят соответствующее численное значение.

2.5.8.3. Газовая хроматография

При определении подходящей хроматографической системы в испытаниях на чистоту в ГХ встречаются те же сложности, что и в ЖХ, хотя особое внимание должно быть уделено другим факторам. Поэтому отдельные детали эксперимента, описанные в фармакопейном испытании, необходимо также представить в виде примера, что позволяло бы изменять хроматографические параметры для достижения требуемой эффективности. Необходимо в общем виде привести также характеристику неподвижной фазы, то есть состав материала покрытия (включая его концентрацию) и инертный носитель (включая размер частиц и любую предварительную обработку). Однако более подробные и тщательно описанные сведения должны быть предоставлены в ФК Союза после утверждения частной фармакопейной статьи.

При описании хроматографической системы должны быть указаны, по существу, те же факторы, которые указаны в ЖХ с соответствующими изменениями, например, режим программирования температуры (при наличии) вместо программы градиентного элюирования, температуры блока ввода проб и детектора и т. д. Нецелесообразно использование набивных колонок. Допустимые отклонения различных параметров приводятся в общей фармакопейной статье *Хроматографические методы разделения*.

Для обеспечения устойчивости (робастности) и воспроизводимости предпочтительны изотермические рабочие условия. Количественная оценка обычно основана на методах внутреннего стандарта или нормализации площади. В данном случае применяют те же требования к установлению пределов для суммирования сигналов пиков, что и для ЖХ.

Для выражения критериев приемлемости используют подходы, описанные в разделе 2.5.8.2 настоящего руководства для ЖХ. При использовании капиллярных колонок значение разрешения принимают более 5.

2.5.8.4. Капиллярный электрофорез

Метод КЭ все чаще используется для разделения и контроля большого числа примесей со значительно различающимися полярностями. Он подходит также для контроля содержания нежелательного энантиомера в хиральных субстанциях для фармацевтического применения. При разделении в капиллярной кварцевой колонке проблема различия в эффективности хроматографирования вследствие разных неподвижных фаз, возникающая в обращенно-фазовой ЖХ, исключается.

Во время разделения в результате эффекта Джоуля происходит нагревание, в связи с чем для получения удовлетворительной воспроизводимости поддерживают определенную температуру с помощью термостата; для приборов без термостата следует использовать низкое напряжение.

На предел обнаружения отрицательно влияют малый объем вводимой пробы и малая длина пробега в капилляре даже при использовании методик концентрирования. При контроле примесей или количественном определении рекомендуется использование метода внутреннего стандарта для достижения соответствующей прецизионности. Рекомендации по использованию этого метода аналогичны ранее представленным для ЖХ.

Для хирального анализа в рабочий буферный раствор добавляют хиральный реактив. Хиральный реактив следует подробно описать в частной фармакопейной статье, особенно при использовании в качестве реактива производных циклодекстрина. Поскольку у многих производных циклодекстрина замещение происходит случайным образом, важно указать точную или среднюю степень и место замещения. При валидации методики следует использовать несколько серий производного циклодекстрина.

При включении в частную фармакопейную статью следует учитывать следующие экспериментальные характеристики:

- инструментальные параметры: напряжение, полярность, температура, размер капилляра (диаметр и длина – общая и эффективная – до детектора);
- материал покрытия капилляра (если применимо);
- буферный раствор: pH, молярная концентрация, состав;
- образец растворителя;
- разделение: полюсный выход, напряжение (U), ток (I);
- ввод пробы: время (t), напряжение (U) для электрокинетического ввода или разность давлений Δp для гидродинамического ввода;
- детектирование: длина волны, прибор;
- температура;
- срок хранения растворов;
- процедуры промывки (время, реактивы, Δp), необходимые для стабилизации времени миграции и разрешения пиков:
 - а) предварительная обработка нового капилляра;

- б) предварительная обработка капилляра перед проведением серии измерений;
- в) между измерениями.

Дополнительно приводят следующие сведения, которые предоставляются в ФК Союза после утверждения частной фармакопейной статьи:

- торговое наименование капилляра, использованное при разработке частной фармакопейной статьи (в случае капилляра с покрытием);
- торговое наименование хирального реактива (циклодекстрина или другого), использованное при разработке частной фармакопейной статьи для хирального разделения.

Для минимизации сигнала электроосмотического потока испытываемые растворы и растворы сравнения, по возможности, готовят с использованием в качестве растворителя воды для инъекций или рабочего буферного раствора.

2.5.9. Легко обугливающиеся (окисляемые) вещества

Значение данного неспецифичного испытания значительно уменьшилось благодаря внедрению хроматографических методов, обеспечивающих дополнительную информацию об органических примесях. Основным преимуществом испытания на легко обугливающиеся (окисляемые) вещества является его высокая чувствительность, при необходимости. С другой стороны, практика показала, что примеси, окрашивающиеся в условиях испытания, зачастую в одинаковой степени проявляют себя в испытаниях на интенсивность окрашивания в обычном водном или спиртовом растворах, что позволяет в таких случаях исключить ненужное дублирование.

Если при разработке частной фармакопейной статьи установлена возможность присутствия примесей, не определяемых другими испытаниями, проводят испытание и, если приемлемо, включают его в частную фармакопейную статью.

2.5.10. Посторонние анионы и (или) катионы

Поскольку сильные неорганические кислоты и основания широко используются в синтезе, содержание посторонних анионов и (или) катионов в субстанции может указывать на степень ее очистки. Их присутствие позволяет выявить загрязнение субстанции родственными примесями. С другой стороны, обычно примеси ионов часто удаляются из плохо растворимых в воде субстанций путем обработки водой без необходимости удаления органических примесей. Поэтому испытания на анионы и катионы не могут заменить испытание на родственные примеси в органических субстанциях, но они могут использоваться в качестве дополнительных испытаний водорастворимых органических субстанций. Для неорганических субстанций, обычно получаемых из других неорганических суб-

станций, необходимо предусмотреть гораздо более широкий диапазон испытаний на посторонние ионы.

При введении испытаний на посторонние анионы для органических субстанций, как правило, достаточным является одно из них – испытание на хлориды, или сульфаты, или реже на нитраты, даже если теоретически может присутствовать несколько посторонних анионов. В таком случае должно проводиться испытание на наиболее распространенный анион. В случае хлоридов с содержанием до 1000 ppm (0,10%) предпочтительным считают испытание на предельное содержание, но не титрование.

Содержание некоторых катионов должно быть строго ограничено ввиду их токсичности или каталитической активности. Их испытания проводят отдельно, как описано в разделе 2.5.11 настоящего руководства. При отсутствии особых причин для ограничения содержания катионов, индивидуально или в узких группах, в органических субстанциях, большинство из них удовлетворительно контролируют путем определения сульфатной золы (раздел 2.5.18 настоящего руководства).

2.5.11. Тяжелые металлы – примеси элементов

Испытание на тяжелые металлы не включают в частные фармакопейные статьи на лекарственные средства для медицинского и ветеринарного применения. Испытание на тяжелые металлы заменяют испытаниями на примеси элементов.

Примеси элементов и методы их определения в лекарственных средствах рассматриваются в общей фармакопейной статье *Примеси элементов* и общей фармакопейной статье *Определение примесей элементов*.

Перекрестные ссылки на указанные общие фармакопейные статьи приводятся в общих фармакопейных статьях *Субстанции для фармацевтического применения* и *Лекарственные препараты*.

Для субстанций, предназначенных только для ветеринарного применения, испытание на примеси элементов указывают в документе, прилагаемом к упаковке производителя, а в последующем – и в соответствующей частной фармакопейной статье.

2.5.12. Потеря в массе при высушивании

Испытание на потерю в массе при высушивании распространяется на определение как воды, так и других веществ, проявляющих свойство летучести при указанной температуре высушивания.

Как правило, приводят только верхний предел потери в массе при высушивании. Если субстанция является гидратом (или сольватом), указывают верхний и нижний пределы. Высушивание проводят до постоянной массы, если в частной фармакопейной статье не определено время высушивания. Если время высушивания указано, должны быть предоставлены соответствующие результаты

валидации. Если температура высушивания выражена одним значением, допускается отклонение ± 2 °С. При температурах выше 105 °С, при необходимости, в частной фармакопейной статье следует указывать большее отклонение. Температура 105 °С является наиболее подходящей для данного испытания.

В общей фармакопейной статье *Потеря в массе при высушивании* приводится 2 способа определения, первый из которых основан на высушивании испытуемого образца в сушильном шкафу, а другой – на высушивании над фосфора пентоксидом (P_2O_5). Высушивание в сушильном шкафу (способ 1) предпочтительно выполняют при температуре 105 °С с допустимым отклонением ± 2 °С. Использование фосфора пентоксида в качестве осушителя (способ 2) может выполняться при трех условиях:

- а) в эксикаторе при атмосферном давлении и комнатной температуре;
- б) в вакууме при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и комнатной температуре или температуре, указанной в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству;
- в) в высоком вакууме при давлении не более 0,1 кПа и температуре, указанной в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

При проведении испытания в других условиях их полностью описывают в частной фармакопейной статье. Несмотря на то, что фосфора пентоксид является традиционно используемым осушителем, при разработке частной фармакопейной статьи вследствие его токсичности рекомендуется подбор альтернативного осушающего средства (например, молекулярное сито 0,5 нм).

Пределы ниже 10% должны быть выражены с точностью до 2 значащих цифр, а пределы, равные 10% или более – до 3 значащих цифр. Размер образца подбирают так, чтобы получить разницу от 5 мг до 50 мг перед (или после) высушиванием и выражают его массу с точностью до 4 значащих цифр.

Испытание может быть проведено с помощью полумикроаналитических весов, что соответственно требует указания точности взвешивания испытуемого образца.

Способ 1 является более предпочтительным в случае достаточной стабильности образца при 105 °С. В противном случае обычно применяют способ 2 при условии «б». Тем не менее, необходимо иметь в виду, что органические растворители не всегда легко удаляются при высушивании (например, органические растворители в колхицине).

2.5.13. Термогравиметрия

Определение потери в массе при высушивании может проводиться данным методом при необходимости использования ограниченного количества субстанции, например, для уменьшения воздействия на аналитика вследствие ее токсичности или высокой стоимости (например, винкристина сульфат, винбластин сульфат).

2.5.14. Определение воды полумикрометодом (потенциометрический метод К. Фишера)

Для определения воды полумикрометодом в настоящее время вместо *йодсернистого реактива Р* используют доступные реактивы без пиридина; стехиометрический состав и отсутствие мешающих определению факторов должны быть проверены (данные могут предоставляться поставщиком реактива для испытываемой субстанции).

Торговое наименование титранта, используемого при разработке частной фармакопейной статьи, следует указывать в примечании в частной фармакопейной статье, которое должно быть предоставлено в ФК Союза после ее утверждения.

Допустимые пределы ниже 10% должны быть выражены с точностью до 2 значащих цифр, а пределы, равные 10% или более – до 3 значащих цифр. Если содержание воды составляет менее 0,5%, рекомендуется проводить микроопределение воды. Размер образца выбирают так, чтобы объем титранта составлял около 1 мл, а его значение выражают с точностью до 3 значащих цифр.

В случае гидратов с точно известным составом допустимое содержание воды выражают в виде диапазона, а для гидратов, содержащих переменное количество воды, обычно указывают максимально допустимое содержание воды. При идентификации более одной формы гидратов перекрестную ссылку на данное испытание указывают в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи.

2.5.15. Определение воды микрометодом (кулонометрический метод К. Фишера)

В Фармакопее Союза не приводится подробное описание состава электролита (анолита и католита), используемого в качестве реактива, так как почти все лаборатории используют доступные готовые реактивы.

Торговые наименования электролитов, используемых при разработке частной фармакопейной статьи, следует указывать в примечании к частной фармакопейной статье, которое должно быть предоставлено в ФК Союза после ее утверждения.

В частной фармакопейной статье должен быть описан метод приготовления образца. Необходимо указать растворитель и объем, если для растворения используют безводный растворитель. При применении метода, предусматривающего использование специального оборудования для количественного извлечения воды, указывают температуру процесса. Информация о времени процесса, выбранном газе и скорости потока газа предоставляется в ФК Союза. Прямое введение твердого вещества в реакционный сосуд должно проводиться только в исключительных случаях, например, если не найден подходящий растворитель или происходит деградация вещества при нагревании.

Допустимые пределы должны быть выражены с точностью до 2 значащих цифр. В случае гидратов с точно известным составом допустимое содержание воды выражают в виде диапазона, а для гидратов, содержащих переменное количество воды, обычно указывают максимально допустимое содержание воды. При идентификации более одной формы гидратов перекрестную ссылку на данное испытание указывают в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи.

Обычно выбирают величину навески таким образом, чтобы содержание воды в ней составляло от 100 мкг до 10 мг. Титрование при количествах менее 10 мкг проводят только в том случае, если содержание воды очень низкое или размер образца ограничен стоимостью субстанции. Расчет основан на максимальном значении, указанном в частной фармакопейной статье. Величина навески должна быть указана с точностью до 3 значащих цифр.

2.5.16. Газохроматографический метод определения воды

Данный метод, основанный на детектировании по теплопроводимости, также может применяться для определения воды.

2.5.17. Определение воды методом дистилляции

Данный метод используют, главным образом, для лекарственного растительного сырья. Метод применяют для количества субстанции, из которого выделяется от 2 мл до 3 мл воды.

2.5.18. Сульфатная зола

Данное испытание обычно предназначено для общего определения посторонних катионов, присутствующих в органических субстанциях и тех неорганических субстанциях, которые проявляют свойство летучести в условиях испытания. В связи с этим испытание не имеет существенного значения при использовании его в качестве требования к чистоте для большинства неорганических солей органических субстанций ввиду его низкой точности.

Допустимый предел на сульфатную золу обычно устанавливают на уровне 0,1% при отсутствии другого обоснования. Количество субстанции, указанное для испытания, должно быть таким, чтобы остаток, соответствующий пределу, имел массу не менее 1,0 мг. В этом случае указанная навеска субстанции задается с соответствующей точностью (1,0 г).

Определение сульфатной золы во фторсодержащих субстанциях проводится с использованием платинового тигля.

2.5.19. Остаток при испарении

Количество жидкой субстанции, указанное для испытания, должно быть таким, чтобы остаток, соответствующий пределу, имел массу не менее 1,0 мг. Соответствующая навеска или объем субстанции обычно находятся в диапазоне от 10 г до 100 г (или мл).

2.5.20. Остаточные растворители

Контроль остаточных растворителей описывается в общей фармакопейной статье *Остаточные растворители* и общей фармакопейной статье *Субстанции для фармацевтического применения*.

Испытание на растворители класса 1 включают в частную фармакопейную статью при возможном их присутствии в зарегистрированном лекарственном препарате.

Испытания на растворители класса 2 не включают в частную фармакопейную статью, поскольку допустимый предел может устанавливаться с использованием способа 2, приведенного в общей фармакопейной статье *Остаточные растворители*, что позволяет учитывать все ингредиенты лекарственного препарата.

Испытание на растворители класса 3 включают при возможном их присутствии в зарегистрированном лекарственном препарате в количестве более 0,5%.

2.5.21. Бактериальные эндотоксины

Если субстанция для фармацевтического применения используется в лекарственных формах, предназначенных для парентерального применения и орошения, она должна выдерживать испытание на бактериальные эндотоксины. Рекомендации по установлению допустимых пределов приведены в общей фармакопейной статье *Применение испытания на бактериальные эндотоксины*. Как правило, данное испытание не вводят в частные фармакопейные статьи, поскольку необходимость его проведения регламентируется общей фармакопейной статьей *Субстанции для фармацевтического применения*. Испытание включают лишь при необходимости описания особой методики, например, при особой подготовке образцов или применении особой методики испытания. Если испытание вводят в частную фармакопейную статью, допустимые пределы при этом не указывают.

При пересмотре частных фармакопейных статей решение об исключении испытания и (или) допустимого предела, принимают в каждом конкретном случае.

При разработке и, если применимо, пересмотре частных фармакопейных статей, проводят сбор и оценку данных для решения о включении особой методики подготовки образцов в частную фармакопейную статью или достаточности освещения вопроса о бактериальных эндотоксинах в общей фармакопейной статье *Субстанции для фармацевтического применения*. Эти данные включают, но не ограничиваются результатами валидации испытания на бактериальные

эндотоксины, результатами анализа серии и подтверждением отсутствия мешающего влияния субстанции на испытание.

В случае, если испытание на пирогенность заменено испытанием на бактериальные эндотоксины, решение о включении испытания в частную фармакопейную статью, должно быть основано на описанных выше положениях. Информацию о замене методик испытания предоставляют в ФК Союза.

2.6. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количественное определение включают в соответствующий раздел частной фармакопейной статьи, кроме следующих случаев:

- если могут быть обнаружены все предполагаемые примеси, а их содержание ограничено с достаточной точностью и прецизионностью;
- если некоторые количественные испытания, аналогичные количественному определению, выполняются с достаточной точностью и прецизионностью (удельное оптическое вращение, удельный показатель поглощения и т. д.);
- если установлены специфические профили соответствующих субстанций, такие как состав фракции жирных кислот (общая фармакопейная статья *Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*) или состав стерина фракции жира или жирного масла (общая фармакопейная статья *Стерины в жирных маслах*);
- если проведенные испытания достаточны для определения качества субстанции, как правило, неактивной субстанции, например, этанола или воды.

В ряде случаев требуется более одного количественного определения:

- если испытуемая субстанция состоит из двух компонентов, которые обязательно присутствуют в точно определенных пропорциях, так что количественное определение только одного из них не обеспечивает правильного выполнения количественного анализа субстанции как целого (например, теofilлин и этилендиамин);
- если результаты количественных испытаний не полностью отражают терапевтическую активность, что обосновывает включение в таких случаях количественного определения биологическими методами.

В случае солей с точно известным составом количественное определение только одного из ионов, предпочтительно фармакологически активного компонента, обычно считают достаточным. Редко возникает необходимость в определении всех ионов и, практически всегда считают излишним определение одного из них двумя методами, даже если они основаны на разных принципах.

Если идентификация и испытания на чистоту являются достаточно характеристическими, возможно проведение неспецифичного, но прецизионного количественного определения, вместо специфичного и менее прецизионного количественного определения.

Каждая предложенная методика количественного определения должна быть валидирована в соответствии с указаниями, приведенными для различных методик в разделе 3. *Валидация аналитических методик* настоящего руководства.

2.6.1. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях

Количественное определение методом спектрофотометрии может проводиться непосредственно в ультрафиолетовой или видимой области или после подходящей химической реакции, хотя последнее является менее точным и прецизионным методом. Как правило, предпочтение отдают другим методам. При разработке и последующем пересмотре частных фармакопейных статей количественные определения, основанные на УФ-спектрофотометрии, следует заменять на методы ЖХ или титриметрии.

2.6.1.1. Прямое измерение

Прямое измерение не является специфичным, но может иметь приемлемую точность и прецизионность. Обычно оно не требует использования стандартного образца вещества: поглощение раствора измеряют в максимуме поглощения при указанной длине волны, а содержание действующего вещества в испытуемой субстанции рассчитывают на основе удельного показателя поглощения, указанного в частной фармакопейной статье.

Значение удельного показателя поглощения должно быть проверено для новой субстанции. Производитель должен предоставить результаты валидации, подтверждающие приемлемость «истинного» значения. Предоставляемая информация включает, например, чистоту субстанции, используемой для определения этого значения. Приемлемость значения удельного показателя поглощения подтверждают с помощью нескольких методов, включая методы разделения, абсолютные методы, коэффициенты чувствительности для возможных примесей и т. д.

При использовании стандартного образца вещества содержание активной части рассчитывают путем сравнения поглощения испытуемого раствора с раствором стандартного образца вещества.

Подробное описание методики и оценка результатов освещаются в общей фармакопейной статье *Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях*.

2.6.1.2. Измерение после реакции окрашивания

Данное измерение проводят путем сравнения со стандартным образцом вещества. Результаты могут быть менее точными и менее прецизионными ввиду предварительной обработки образца.

2.6.2. Объемный анализ

При использовании стандартного прибора для титрования количество субстанции, используемое для количественного определения должно быть таким, чтобы расход титранта при окончательном титровании с помощью автоматического прибора составлял менее 10 мл, предпочтительно от 7 мл до 8 мл. Кроме того, в случае обратного титрования фиксированный объем добавляемого первого титранта должен быть соответствующим, чтобы результат количественного определения не основывался на незначительной разнице объемов.

При необходимости должно быть указано проведение контрольных испытаний, если они не предусмотрены в соответствующей общей фармакопейной статье. Контрольное испытание можно не проводить, если состав среды, в которой стандартизирован титрованный раствор такой же, как и тот, в котором он должен использоваться.

В частной фармакопейной статье можно указать один из способов определения конечной точки титрования – потенциометрический или визуальный по изменению окраски индикатора. Потенциометрическое определение конечной точки титрования (общая фармакопейная статья *Потенциометрическое титрование*) применяют практически во всех случаях. По возможности не следует использовать визуальный способ определения. При потенциометрическом определении только при необходимости следует указывать в частной фармакопейной статье соответствующий индикаторный электрод, используемый для этой цели (специальный тип электрода). Необходимо приводить число точек перегиба, подлежащих оценке. В исключительных случаях могут применяться другие способы определения конечной точки титрования, например, амперометрический метод (общая фармакопейная статья *Амперометрическое титрование*). Независимо от используемого способа определения он должен быть воспроизводимым и предпочтительно стехиометрически точным. При визуальном способе определения изменение окраски указывают только в случае ее отличия от описанной в общем разделе Фармакопеи Союза *Реактивы*.

Для титрования солей-галогенидов органических оснований и некоторых субстанций четвертичного аммония рекомендуются следующие методы:

- а) алкалометрическое титрование в спиртовой среде (предпочтительное для потенциометрического титрования солей-галогенидов). При проведении алкалометрического титрования может быть необходимым добавление 5 мл 0,01 М хлороводородной кислоты перед титрованием и измерение объема титранта, требуемого между двумя точками перегиба. Однако целесообразно вначале проверить осуществимость титрования без добавления 0,01 М хлороводородной кислоты;
- б) титрование хлорной кислотой. Образец растворяют в безводной уксусной кислоте перед добавлением уксусного ангидрида или смеси уксусного ангидрида и безводной муравьиной кислоты;
- в) аргентометрическое титрование;

- г) методы «а» (с добавлением 5 мл 0,01 М хлороводородной кислоты) и «б» часто подходят для субстанций, содержащих четвертичный аммоний.

2.6.3. Хроматография

Хроматографические методы, на которых основаны количественные определения, встречающиеся в фармакопейной практике, обычно ограничиваются методами ЖХ и ГХ. Рекомендации по применению ЖХ и ГХ для определения родственных примесей, содержащиеся в разделе 2.5.8 настоящего руководства, подходят также для разработки методик количественного определения. Рекомендуется использование внешнего стандарта в ЖХ и внутреннего стандарта в ГХ. Такие методы требуют применения химического стандартного образца, с помощью которого определяют содержание действующего вещества в испытуемой субстанции (раздел 1.7 настоящего руководства).

2.6.4. Определение азота после минерализации серной кислотой

Любая субстанция, подлежащая количественному определению данным методом, имеет время минерализации, установленное после определения профиля минерализации субстанции.

Профиль минерализации можно определить следующим способом. Несколько отдельно взвешенных частей указанного количества субстанции анализируют в соответствии с указаниями по данному методу испытания, изменяя время обычно до 120 мин, в течение которого реакционную смесь кипятят для очистки. По кривой зависимости полученного содержания азота от времени кипячения можно определить минимальное время минерализации, необходимое для получения постоянных значений. Если необходимое время минерализации превышает 30 мин, его указывают в частной фармакопейной статье.

2.7. ХРАНЕНИЕ

Положения, приведенные в разделе *ХРАНЕНИЕ* частной фармакопейной статьи, не устанавливают фармакопейных требований. Однако для обеспечения качества фармакопейных материалов в процессе хранения, при необходимости, должны указываться соответствующие сведения.

В данном разделе частной фармакопейной статьи должны использоваться термины, приведенные в общем разделе Фармакопеи Союза *Общие сведения* и общем разделе Фармакопеи Союза *Упаковка*. Понятие «хорошо укупоренная упаковка» не подразумевает защиту от потери или поглощения компонентов в газообразном состоянии. Для обозначения упаковки, предотвращающей это явление, используют термин «плотно укупоренная упаковка» или «воздухонепроницаемая упаковка». Термин «герметично укупоренная упаковка» включает также понятие «упаковка с контролем первого вскрытия». Однако применение указанных терминов

в обратном порядке не всегда является верным, то есть термин «упаковка с контролем первого вскрытия» не означает, что он является герметично укупоренной упаковкой.

Рекомендации по хранению основаны на данных о стабильности, предоставленных производителями. При составлении рекомендаций, приводимых в частной фармакопейной статье, следует учитывать поведение материала под воздействием атмосферного воздуха, влаги, различных температур и актиничного света. Если субстанция описана в разделе *СВОЙСТВА* частной фармакопейной статьи как гигроскопичная, расплывающаяся или чувствительная к воздуху, рекомендуется использование термина «воздухонепроницаемый контейнер». Если известно, что субстанция чувствительна к актиничному свету, приводят указание «в защищенном от света месте».

В связи с изложенным выше необходимо понимать, что методика определения гигроскопичности, приведенная в общей фармакопейной статье *Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях* не может использоваться для установления условий хранения. Этот быстрый способ определения гигроскопичности субстанции является вспомогательным средством для аналитика в принятии надлежащих мер предосторожности при испытаниях субстанции в лабораторных условиях.

2.8. МАРКИРОВКА

Поскольку маркировка лекарственного средства в рамках Союза регламентируется нормативными правовыми актами Союза, указания, приведенные в разделе *МАРКИРОВКА* частной фармакопейной статьи, не являются исчерпывающими. Указания могут иметь характер как обязательных требований (необходимых для применения частных фармакопейных статей), так и рекомендаций. Как правило, для активных фармацевтических субстанций (активных ингредиентов) в виде нерасфасованной продукции требования данного раздела частной фармакопейной статьи, должны быть согласованы с требованиями других ее разделов. Например, если исходный материал соответствует дополнительным требованиям (стерильность и т. д.), на этикетке должно быть указано, в случае применимости, что содержимое упаковки пригодно для предполагаемых целей. Кроме того, если частной фармакопейной статьей регламентировано включение определенных стабилизаторов или других добавок, их присутствие, как правило, должно быть указано на этикетке.

2.9. ПРИМЕСИ

Частные фармакопейные статьи на органические химические субстанции должны включать раздел *ПРИМЕСИ*, в котором приводится описание примесей, обнаруживаемых указанными испытаниями и рассматриваемых ранее при определении критериев приемлемости для родственных примесей. Раздел со-

держит под названием «Специфицированные примеси» и «Другие обнаруживаемые примеси» сведения о всех специфицированных примесях, охватываемых частной фармакопейной статьей, и других обнаруживаемых примесях (примеси, которые обнаруживаются испытаниями, приведенными в частных фармакопейных статьях, но не встречаются в выпускаемых производственных сериях в количествах выше порога идентификации).

В разделе *ПРИМЕСИ* частной фармакопейной статьи приводят перечень примесей с указанием для каждой из них химической структуры и химического названия (основания или кислоты, в случае применимости). Примеси обозначают заглавной буквой (А, В, С, D и т. д.). Тривиальные названия могут указываться в круглых скобках, если их считают информативными.

Раздел *ПРИМЕСИ* частной фармакопейной статьи может также включать информацию об испытаниях на предельное содержание данной примеси, например, если они не относятся к испытаниям на родственные примеси (например, энантиомерная чистота) или в случае существования более одного испытания на родственные примеси.

2.10. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Частные фармакопейные статьи на вспомогательные вещества могут иметь раздел *ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ*. Вводная часть раздела содержит указание о необязательном статусе представленных положений. В разделе также приводится назначение вспомогательных веществ, которое определяется соответствующей ФХ.

В частной фармакопейной статье для ФХ вспомогательных веществ может приводиться:

- только название;
- название и рекомендуемый метод их определения, описанный в общих фармакопейных статьях Фармакопеи Союза;
- название, рекомендуемый метод их определения и типичные значения;
- название и перекрестная ссылка на испытание, приведенное в обязательной части частной фармакопейной статьи.

3. ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

3.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Вопросы данного раздела рассмотрены в общей фармакопейной статье *Валидация аналитических методик* Фармакопеи Союза и Руководстве по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденном Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113.

В настоящем руководстве приведены характеристики, подлежащие оценке при валидации аналитических методик, включаемых в частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического применения и лекарственные препараты. Раздел 3.1 настоящего руководства содержит только перечень понятий и их определений и не является руководством по процедуре валидации аналитических методик.

Целью валидации аналитической методики является документированное подтверждение ее пригодности для целевого назначения.

3.1.1. Термины и определения

Для целей настоящего руководства используют понятия, которые означают следующее:

«**аналитическая методика**» (analytical procedure) – методика проведения испытаний, которая включает в себя подробное описание последовательности действий, необходимых для выполнения аналитического испытания (в том числе описание подготовки испытуемых образцов, стандартных образцов, реактивов, использования оборудования, построения калибровочной кривой, используемых расчетных формул и т. д.);

«**воспроизводимость**» (reproducibility) – прецизионность методики в межлабораторных испытаниях;

«**диапазон применения (аналитическая область)**» (range) – интервал между наибольшей и наименьшей концентрациями (количеством) определяемого вещества в испытуемом образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет приемлемый уровень прецизионности, правильности и линейности;

«**линейность**» (linearity) – прямая пропорциональная зависимость аналитического сигнала от концентрации (количества) определяемого вещества в испытуемом образце в пределах диапазона применения (аналитической области) методики;

«**открываемость (извлекаемость)**» (recovery) – соотношение между полученным средним и истинным (опорным) значениями с учетом соответствующих доверительных интервалов;

«**повторяемость (прецизионность внутри методики)**» (repeatability (intra-assay precision)) – прецизионность методики при выполнении повторных испытаний в одинаковых рабочих условиях (например, одним и тем же аналитиком или группой аналитиков, на одном и том же оборудовании и с одними и теми же реактивами и т. д.) в течение короткого промежутка времени;

«**правильность**» (accuracy, trueness) – близость между принятым истинным (опорным) значением и полученным значением, которая выражается величиной открываемости;

«**предел количественного определения**» (quantitation limit) – наименьшее количество вещества в испытуемом образце, которое можно количественно определить с соответствующей прецизионностью и правильностью;

«предел обнаружения» (detection limit) – наименьшее количество определяемого вещества в испытуемом образце, которое может быть обнаружено, но не обязательно точно количественно определено;

«прецизионность» (precision) – выражение близости (степени разброса) результатов (значений) между сериями измерений, проведенных на множестве проб, взятых из одной и той же однородной пробы, в предписанных методикой условиях;

«промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность» (intermediate precision) – прецизионность методики, характеризующая влияние вариаций внутри лаборатории (разные дни, разные аналитики, разное оборудование, разные серии (партии) реактивов и т. д.) на результаты испытаний идентичных образцов, отобранных из одной и той же серии;

«специфичность» (specificity) – способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество независимо от других веществ (примеси, продукты деградации, вспомогательные вещества, матрица (среда) и др.), присутствующих в испытуемом образце;

«устойчивость (робастность)» (robustness) – способность аналитической методики быть устойчивой к влиянию небольших задаваемых изменений в условиях проведения испытания, которая указывает на ее надежность при обычном (стандартном) использовании.

3.1.2. Типы аналитических методик, подлежащих валидации

В разделе 3 настоящего руководства рассматриваются подходы к валидации 4 наиболее распространенных типов аналитических методик:

- а) испытания для идентификации (подтверждение подлинности);
- б) испытания для определения количественного содержания примесей (quantitative tests for impurities content);
- в) испытания для определения предельного содержания примесей в образце (limit tests of the control impurities);
- г) количественные испытания (на содержание или активность) (quantitative tests for the active moiety) для определения активной части молекулы действующего вещества в испытуемом образце.

Все аналитические методики, используемые для контроля качества лекарственных средств, необходимо валидировать. В данном разделе настоящего руководства не рассматривается валидация аналитических методик для видов испытаний, не включенных в пункты «а»-«г» (например, испытание на растворение или определение размера частиц (дисперсности) фармацевтической субстанции и др.).

Испытания для идентификации (подтверждение подлинности) заключаются, как правило, в сравнении свойств (например, спектральных характеристик, хроматографического поведения, химической активности и т. д.) испытуемого и стандартного образцов.

Испытания для определения количественного содержания примесей и испытания для определения предельного содержания примесей в испытуемом образце направлены на правильное описание показателей чистоты испытуемого образца. Требования к валидации методик количественного определения примесей отличаются от требований к валидации методик определения предельного содержания примесей в испытуемом образце.

Методики количественных испытаний направлены на измерение содержания определяемого вещества в испытуемом образце. В настоящем руководстве под количественным определением понимается количественное измерение основных компонентов фармацевтической субстанции. Сходные валидационные параметры применимы в отношении количественного определения действующего вещества или других компонентов лекарственного препарата. Допускается использовать валидационные параметры количественного определения в других аналитических методиках (например, при испытании на растворение).

Назначение аналитических методик должно быть четко определено, так как от этого зависит выбор валидационных характеристик, которые должны быть оценены в ходе валидации.

Оценке подлежат следующие типичные валидационные характеристик аналитической методики:

- а) правильность (accuracy, trueness);
- б) прецизионность (precision):
 - повторяемость (repeatability);
 - промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность (intermediate precision);
- в) специфичность (specificity);
- г) предел обнаружения (detection limit);
- д) предел количественного определения (quantitation limit);
- е) линейность (linearity);
- ж) диапазон применения (аналитическая область) (range).

Наиболее важные валидационные характеристики для валидации различных типов аналитических методик приведены в таблице 6.

Указанный перечень следует рассматривать как типовой при валидации аналитических методик. Возможны исключения, требующие отдельного обоснования производителем лекарственного средства. Такая характеристика аналитической методики, как устойчивость (робастность), не приведена в таблице, но ее следует рассматривать на соответствующем этапе разработки аналитической методики.

Повторная валидация (ревалидация) может быть необходима в следующих случаях (но не ограничивается ими):

- изменение схемы синтеза активной фармацевтической субстанции;
- изменение состава лекарственного препарата;
- изменение аналитической методики.

Повторная валидация не проводится, если производителем представлено соответствующее обоснование. Объем повторной валидации зависит от характера внесенных изменений.

Таблица 6. – Валидационные характеристики для валидации различных типов аналитических методик

Валидационная характеристика	Тип аналитической методики			
	Испытания для идентификации (подлинность)	Испытания на примеси		Количественные испытания
		количественное содержание	предельное содержание	растворение (только измерение), содержание (активность)
Правильность	–	+	–	+
Прецизионность: повторяемость промежуточная прецизионность	– –	+ + <*>	– –	+ + <*>
Специфичность <*>	+	+	+	+
Предел обнаружения	–	– <***>	+	–
Предел количественного определения	–	+	–	–
Линейность	–	+	–	+
Диапазон применения	–	+	–	+

<*> Если определена воспроизводимость, определение промежуточной прецизионности не требуется.

<*> Недостаточная специфичность одной аналитической методики может быть компенсирована использованием одной или нескольких дополнительных аналитических методик.

<***> Может потребоваться в некоторых случаях (например, когда предел обнаружения и нормируемый предел содержания определяемой примеси близки).

Примечание. «–» – характеристика не оценивается; «+» – характеристика оценивается.

3.2. МЕТОДОЛОГИЯ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

3.2.1. Общие требования к методологии валидации аналитических методик

В данном разделе настоящего руководства приводятся характеристики, учитываемые при валидации аналитических методик, а также представлены некоторые подходы и рекомендации для установления различных валидационных характеристик каждой аналитической методики.

В некоторых случаях (например, при доказательстве специфичности) для обеспечения качества фармацевтической субстанции или лекарственного препарата может быть использовано сочетание нескольких аналитических методик.

Необходимо представить и проанализировать все соответствующие данные, собранные в ходе валидации, и формулы, использованные для расчета валидационных характеристик.

Допускается использовать иные подходы, чем подходы, изложенные в настоящем руководстве. За выбор процедуры и протокола валидации несет ответственность заявитель. При этом основная цель валидации аналитической методики состоит в подтверждении пригодности методики для целевого назначения. Ввиду своей сложности подходы к аналитическим методикам для биологических и биотехнологических препаратов могут отличаться от описанных в настоящем руководстве.

На протяжении всего исследования валидационных характеристик следует использовать стандартные образцы с известными характеристиками, подтвержденными документально. Необходимая степень чистоты стандартных образцов зависит от целевого назначения.

В отдельных подразделах раздела 3.2 рассматриваются различные валидационные характеристики. Структура раздела 3.2 отражает ход процесса разработки и оценки аналитической методики.

Экспериментальную работу следует планировать таким образом, чтобы соответствующие валидационные характеристики изучить одновременно, получая надежные данные о возможностях аналитической методики (например, о специфичности, линейности, диапазоне применения, правильности и прецизионности).

3.2.2. Специфичность

Изучение специфичности необходимо осуществлять в ходе валидации испытаний для идентификации, определение примесей и количественное определение. Процедуры подтверждения специфичности зависят от целевого назначения аналитической методики.

Способ подтверждения специфичности зависит от задач, для решения которых предназначена данная аналитическая методика. Не во всех случаях удается подтвердить, что аналитическая методика специфична в отношении данного

определяемого вещества (полная избирательность). В этом случае рекомендуется использовать сочетание 2 и более аналитических методик.

Недостаточная специфичность одной аналитической методики может быть компенсирована использованием одной или нескольких дополнительных аналитических методик.

Специфичность для различных видов испытаний означает следующее:

- а) при испытании для идентификации – подтверждение того, что методика позволяет идентифицировать именно определяемое вещество;
- б) при испытании для определения примесей – подтверждение того, что методика позволяет правильно распознать примеси в испытуемом образце (например, испытание на родственные соединения, тяжелые металлы, содержание остаточных растворителей и т. д.);
- в) при количественных испытаниях – подтверждение того, что методика позволяет установить содержание или активность именно определяемого вещества в испытуемом образце.

3.2.2.1. Идентификация

Удовлетворительные испытания для идентификации должны обладать способностью различать между собой близкие по структуре родственные соединения, которые могут присутствовать в испытуемом образце. Избирательность аналитической методики может быть подтверждена путем получения положительных результатов (возможно, путем сравнения с известным стандартным образцом) для образцов, содержащих определяемый компонент, и отрицательных результатов для образцов, не содержащих его.

Для подтверждения отсутствия ложноположительных результатов испытание для идентификации может быть проведено для веществ с близким строением или веществ, сопутствующих определяемому веществу.

Выбор веществ, потенциально мешающих проведению испытания, должен быть обоснован.

3.2.2.2. Количественное определение и испытания на примеси

При подтверждении специфичности для аналитической методики с использованием метода хроматографического разделения следует представлять репрезентативные хроматограммы с надлежащим указанием индивидуальных компонентов. Необходимо использовать аналогичные подходы к другим методикам, основанным на разделении.

Критичные разделения в хроматографии подлежат изучению на соответствующем уровне. В случае критичных разделений должна быть установлена величина разрешения 2 наиболее близко элюируемых компонентов.

При использовании неспецифичного метода количественного определения следует применять дополнительные аналитические методики и подтверждать

специфичность всего комплекса методик. Например, если при выпуске фармацевтической субстанции количественное определение проводится титриметрическим методом, можно его дополнить соответствующим испытанием на примеси.

Подход аналогичен как для количественного определения, так и для испытаний на примеси.

Наличие образцов примесей. При наличии образцов примесей определение специфичности аналитической методики состоит в следующем:

а) при количественном определении необходимо подтвердить избирательность определения вещества в присутствии примесей и (или) других компонентов испытуемого образца. Практически это осуществляется путем добавления к испытуемому образцу (фармацевтической субстанции или лекарственного препарата) примесей и (или) вспомогательных веществ в соответствующем количестве и при наличии доказательства отсутствия их влияния на результат количественного определения действующего вещества;

б) при испытаниях на примеси специфичность может быть установлена путем добавления к образцу фармацевтической субстанции или лекарственного препарата примесей в определенных количествах и при наличии доказательства разделения этих примесей друг от друга и (или) от других компонентов испытуемого образца.

Отсутствие образцов примесей. Если стандартные образцы примесей или продуктов деградации отсутствуют, специфичность можно подтвердить путем сравнения результатов испытаний образцов, содержащих примеси или продукты деградации, с результатами другой валидированной методики, (например, фармакопейной или иной валидированной аналитической (независимой) методики). В соответствующих случаях стандартные образцы примесей должны включать в себя образцы, подвергшиеся хранению в определенных стрессовых условиях (свет, нагревание, влажность, кислотный (основной) гидролиз и окисление).

Для количественного определения необходимо сравнить 2 результата. В случае испытаний на примеси необходимо сравнить профили примесей.

Для доказательства соответствия пика определяемого вещества только одному компоненту целесообразно провести исследования на чистоту пиков (например, использование диодно-матричного детектирования, масс-спектрометрии).

3.2.3. Линейность

Линейную зависимость необходимо оценить в пределах всего диапазона применения (аналитической области) методики. Ее можно подтвердить напрямую на фармацевтической субстанции (путем разведения основного стандартного раствора) и (или) на отдельных навесках искусственных (модельных) смесей компонентов лекарственного препарата, используя предложенную методику. Последний аспект допускается изучить в ходе определения диапазона применения (аналитической области) методики.

Линейность оценивается визуально по графику зависимости аналитического сигнала как функции концентрации или количества определяемого вещества. При наличии четкой линейной зависимости полученные результаты необходимо обработать подходящими статистическими методами (например, путем вычисления линии регрессии методом наименьших квадратов). Для получения линейности между результатами количественного определения и концентрациями проб до проведения регрессионного анализа может потребоваться математическое преобразование результатов испытаний. Результаты анализа линии регрессии могут быть использованы для математической оценки степени линейности.

При отсутствии линейности результаты испытаний следует подвергнуть математическому преобразованию до проведения регрессионного анализа.

Для подтверждения линейности должны быть определены и представлены коэффициент корреляции или коэффициент детерминации, свободный член линейной регрессии, тангенс угла наклона линии регрессии и остаточная сумма квадратов отклонений, а также приложен график со всеми экспериментальными данными.

Если линейность не наблюдается ни при каких математических преобразованиях (например, при валидации иммуноаналитических методик), аналитический сигнал необходимо описать с помощью соответствующей функции концентрации (количества) определяемого компонента в испытуемом образце.

Для установления линейности рекомендуется использовать, как минимум, 5 концентраций. Применение других подходов требует обоснования.

3.2.4. Диапазон применения (аналитическая область)

Диапазон применения (аналитическая область) методики зависит от ее назначения и определяется при изучении линейности. В пределах диапазона применения методика должна обеспечивать требуемую линейность, правильность и прецизионность.

В качестве предельных допустимых должны быть рассмотрены следующие диапазоны применения (аналитические области) методик:

- а) для количественного определения действующего вещества в активной фармацевтической субстанции или лекарственном препарате – от концентрации (содержания) 80% до концентрации (содержания) 120% от номинальной концентрации (содержания);
- б) для однородности дозирования – от концентрации (содержания) 70% до концентрации (содержания) 130%, если для лекарственного препарата не обоснован более широкий диапазон в зависимости от лекарственной формы (например, дозированные ингаляторы);
- в) для испытания на растворение – $\pm 20\%$ (абсолютных) от номинального диапазона применения. Например, если спецификации лекарственного препарата с модифицированным высвобождением охватывают область от 20% за первый

час до 90 % от заявленного содержания за 24 ч, валидированный диапазон применения должен быть от 0 % до 110 % от заявленного содержания;

- г) для определения примесей – от порога информирования для примеси до значения 120 %, указанного в спецификации;
- д) для примесей, обладающих чрезвычайно сильным действием или имеющих токсический или непредвиденный фармакологический эффект, предел обнаружения и предел количественного определения должны быть соразмерны тому уровню, на котором эти примеси должны контролироваться. В целях валидации методик испытания на примеси, проводимой в ходе разработки, может потребоваться задать аналитическую область вблизи предполагаемого (возможного) предела;
- е) если количественное определение и испытание на чистоту проводятся одновременно в рамках одного испытания и используется только стандартный образец с установленным значением 100 %, линейная зависимость должна быть во всем диапазоне применения аналитической методики, начиная с порога информирования для примеси до значения 120 %, указанного в спецификации для количественного определения.

3.2.5. Правильность

Правильность должна быть установлена для всего диапазона применения аналитической методики.

3.2.5.1. Количественное определение

Активная фармацевтическая субстанция. Допускается использование нескольких способов оценки правильности:

- применение аналитической методики к анализируемой субстанции с известной степенью чистоты (например, к стандартному образцу);
- сравнение результатов анализа, полученных с использованием валидируемой аналитической методики, и результатов, полученных с помощью методики, правильность которой известна, и (или) независимой методики.

Заключение о правильности можно сделать после установления прецизионности, линейности и специфичности.

Лекарственный препарат. Допускается использование нескольких способов оценки правильности:

- применение аналитической методики к искусственным (модельным) смесям компонентов лекарственного препарата, в которые были добавлено заранее известное количество определяемого вещества;

- при отсутствии образцов всех компонентов лекарственного препарата возможно добавление заранее известного количества активной фармацевтической субстанции к лекарственному препарату или сравнение результатов, полученных с помощью другой методики, правильность которой известна, и (или) независимой методики.

Заключение о правильности можно сделать после определения прецизионности, линейности и специфичности.

3.2.5.2. Количественное определение примесей

Правильность определяется на образцах активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, в которые добавлено известное количество примесей.

При отсутствии образцов определяемых примесей и (или) продуктов деградации приемлемым представляется сравнение результатов с результатами, полученными с помощью независимой методики. Допускается использование аналитического сигнала действующего вещества.

Необходимо указать конкретный способ выражения содержания индивидуальных примесей или их суммы (например, в массовых процентах или в процентах от площади пика, но во всех случаях по отношению к основному определяемому веществу).

3.2.5.3. Рекомендуемое представление данных

Правильность оценивается не менее чем для 9 определений 3 различных концентраций, охватывающих весь диапазон применения, (то есть 3 концентрации и 3 параллельных определения для каждой концентрации). Определения должны включать все стадии методики.

Правильность выражается величиной открываемости в процентах по результатам количественного определения вещества, добавленного в известном количестве в анализируемый образец, или разностью между полученным средним и истинным (опорным) значениями с учетом соответствующих доверительных интервалов.

3.2.6. Прецизионность

Валидация количественного определения и испытания на примеси предусматривает определение прецизионности.

Прецизионность следует устанавливать с использованием однородных аутентичных образцов. В случае невозможности получения однородного образца допускается определение прецизионности с помощью искусственно приготовленных (модельных) образцов или раствора образца.

Прецизионность может рассматриваться на 3 уровнях: повторяемость, промежуточная прецизионность и воспроизводимость.

Прецизионность аналитической методики, как правило, выражается величиной дисперсии, стандартного отклонения или коэффициента вариации серии измерений.

3.2.6.1. Повторяемость

Повторяемость определяется путем выполнения не менее 9 определений концентраций, входящих в диапазон применения аналитической методики (3 концентрации и 3 параллельных определения для каждой концентрации), или не менее 6 определений концентраций для образцов с содержанием 100% определяемого вещества.

3.2.6.2. Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность

Степень установления промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности зависит от условий использования аналитической методики. Заявитель должен установить влияние случайных факторов на прецизионность аналитической методики. Типичными переменными факторами, подлежащими исследованию, являются разные дни, разные аналитики, разное оборудование и т. д. Изучение указанных влияний по отдельности не требуется. При изучении влияния различных факторов предпочтительно использовать планирование эксперимента.

3.2.6.3. Воспроизводимость

Воспроизводимость характеризует прецизионность в межлабораторных испытаниях. Воспроизводимость следует определять в случае стандартизации аналитической методики (например, при ее включении в Фармакопею Союза). Включение данных о воспроизводимости в регистрационное досье не требуется.

3.2.6.4. Рекомендуемое представление данных

Для каждого вида прецизионности необходимо указывать стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение (коэффициент вариации) и доверительный интервал.

3.2.7. Предел обнаружения

Возможны различные подходы к установлению предела обнаружения в зависимости от того, является методика инструментальной или неинструментальной. Допускается использование и других подходов.

3.2.7.1. Подход на основе визуальной оценки

Визуальная оценка может использоваться как для неинструментальных, так и для инструментальных методик.

Предел обнаружения определяется путем анализа образцов с известными концентрациями определяемого вещества и установления минимального содержания, при котором оно может быть достоверно обнаружено.

3.2.7.2. Подход на основе отношения «сигнал/шум»

Данный подход применим только к тем аналитическим методикам, для которых наблюдается шум базовой линии.

Определение отношения «сигнал/шум» проводится методом сравнения сигналов, полученных от образцов с известными низкими концентрациями определяемого вещества, с сигналами, полученными от контрольных образцов, и установления минимальной концентрации, при которой определяемое вещество может быть достоверно обнаружено. Для оценки предела обнаружения приемлемой считается величина отношения «сигнал/шум» от 3:1 до 2:1.

3.2.7.3. Подход на основе стандартного отклонения аналитического сигнала и наклона калибровочной кривой

Предел обнаружения (ПО) может быть выражен следующим образом:

$$\text{ПО} = 3,3 \times \frac{s}{k}$$

где: s – стандартное отклонение аналитического сигнала;
 k – тангенс угла наклона калибровочной кривой.

Значение k вычисляется по калибровочной кривой для определяемого вещества. Оценка величины s может осуществляться несколькими способами:

а) по стандартному отклонению для контрольного образца. Измеряется величина аналитического сигнала для достаточного количества контрольных образцов и рассчитывается стандартное отклонение их значений;

б) по калибровочной кривой. Следует проанализировать полученную калибровочную кривую, построенную для образцов с содержанием определяемого вещества, близким к пределу обнаружения. В качестве стандартного отклонения может быть использовано остаточное стандартное отклонение линии регрессии или стандартное отклонение точки пересечения с осью ординат (стандартное отклонение свободного члена линейной регрессии).

3.2.7.4. Рекомендуемое представление данных

Необходимо указать предел обнаружения и метод его определения. Если определение предела обнаружения основывается на визуальной оценке или оценке отношения «сигнал/шум», представление соответствующих хроматограмм считается достаточным для его обоснования.

Если значение предела обнаружения получено путем расчета или экстраполяции, оценка должна быть подтверждена посредством независимого испытания достаточного количества образцов с содержанием определяемого вещества, соответствующим пределу обнаружения или близким к нему значению.

3.2.8. Предел количественного определения

Предел количественного определения является необходимой валидационной характеристикой методик, используемых для определения низкого содержания веществ в образце, в частности, для определения примесей и (или) продуктов деградации.

Возможно несколько подходов к установлению предела количественного определения в зависимости от того, является методика инструментальной или неинструментальной. Допускается использование других подходов.

3.2.8.1. Подход на основе визуальной оценки

Визуальная оценка может использоваться как для неинструментальных методик, так и для инструментальных.

Предел количественного определения обычно определяется путем анализа образцов с известными концентрациями определяемого вещества и установления минимального содержания, при котором оно может быть определено количественно с приемлемой правильностью и прецизионностью.

3.2.8.2. Подход на основе отношения «сигнал/шум»

Данный подход применим только к тем аналитическим методикам, для которых наблюдается шум базовой линии.

Определение отношения «сигнал/шум» проводится методом сравнения измеряемых сигналов, полученных от образцов с известными низкими концентрациями определяемого вещества, с сигналами, полученными от контрольных образцов, и установления минимальной концентрации, при которой определяемое вещество может быть достоверно определено количественно. Обычно отношение «сигнал/шум» составляет 10:1.

3.2.8.3. Подход на основе стандартного отклонения аналитического сигнала и наклона калибровочной кривой

Предел количественного определения (ПКО) может быть выражен следующим образом:

$$\text{ПКО} = 10 \times \frac{s}{k}$$

где: s – стандартное отклонение аналитического сигнала;
 k – тангенс угла наклона калибровочной кривой.

Значение k вычисляется по калибровочной кривой для определяемого вещества. Оценка величины s может осуществляться несколькими способами:

а) по стандартному отклонению для контрольного образца. Измеряется величина аналитического сигнала для достаточного количества контрольных образцов и рассчитывается стандартное отклонение их значений;

б) по калибровочной кривой. Следует проанализировать полученную калибровочную кривую, построенную для образцов с содержанием определяемого вещества, близким к пределу количественного определения. В качестве стандартного отклонения может быть использовано остаточное стандартное отклонение линии регрессии или стандартное отклонение точки пересечения с осью ординат (стандартное отклонение свободного члена линейной регрессии).

3.2.8.4. Рекомендуемое представление данных

Необходимо указать предел количественного определения и метод его определения.

Предел количественного определения необходимо впоследствии подтвердить с помощью анализа достаточного числа образцов с содержанием определяемого вещества, соответствующим пределу количественного определения или близким к нему значению.

3.2.9. Устойчивость (робастность)

Оценку устойчивости (робастности) следует осуществлять на стадии разработки, при этом объем исследований зависит от рассматриваемой аналитической методики. Следует показать надежность анализа при преднамеренных вариациях параметров (условий) методики.

Если результаты измерений зависят от изменений в условиях применения аналитической методики, необходимо строго контролировать соблюдение таких условий или указать меры предосторожности при проведении испытания.

В целях обеспечения пригодности аналитической методики при ее использовании одним из последствий проводимой оценки устойчивости должно стать установление серий параметров пригодности системы (например, испытание на разрешение (resolution test)).

Типичными переменными параметрами являются:

- стабильность растворов, используемых в аналитических методиках;
- разное оборудование;
- разные аналитики.

Типичными переменными параметрами в ЖХ являются:

- изменение рН подвижной фазы;
- изменение состава подвижной фазы;
- разные колонки (разные серии и разные поставщики);

- температура;
 - скорость подвижной фазы (скорость потока).
- Типичными переменными параметрами в ГХ являются:
- разные колонки (разные серии и разные поставщики);
 - температура;
 - скорость газа-носителя.

3.2.10. Оценка пригодности системы

Оценка пригодности системы является неотъемлемой частью многих аналитических методик. Эти испытания основаны на положении, что оборудование, электронная техника, аналитические операции и анализируемые образцы составляют целостную систему и требуют оценки в качестве таковой. Критерии пригодности системы должны быть установлены для конкретной методики и зависят от типа валидируемой аналитической методики. Дополнительная информация может быть изложена в соответствующих фармакопейных статьях Фармакопеи Союза.

3.3. ОСОБЕННОСТИ ВАЛИДАЦИИ ИСПЫТАНИЙ И МЕТОДИК, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ФАРМАКОПЕЕ СОЮЗА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В данном разделе настоящего руководства приведены положения, имеющие важное значение для валидации конкретных аналитических методик и отражающие особенности их выполнения для фармацевтических субстанций химического происхождения. Изложенные положения должны использоваться в неразрывной связи с общими методами испытаний Фармакопеи Союза и требованиями к валидации, указанными выше.

3.3.1. Оптическое вращение

Выбор растворителя следует проводить для получения по возможности большего угла вращения. Устойчивость угла вращения раствора должна быть проверена в течение не менее 2 ч. При необходимости может быть предписано использование свежеприготовленного раствора. В исключительных случаях может потребоваться указать период равновесия до проведения измерения. По возможности, указывают использование D-линии натрия.

3.3.1.1. Идентификация

Если испытуемая субстанция является энантиомером, для идентификации используют удельное оптическое вращение.

Если удельное оптическое вращение используют только для идентификации, его значение может не пересчитываться на сухую субстанцию и (или) субстанцию, не содержащую растворителей. Указанные пределы должны учитывать различия в содержании действующего вещества и чистоте образцов различного происхождения, которые соответствуют частной фармакопейной статье.

Если испытание на удельное оптическое вращение используют также для контроля чистоты энантиомеров, в тексте раздела *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи может указываться: «Образец должен соответствовать требованиям испытания на удельное оптическое вращение».

3.3.1.2. Испытания

Величина удельного оптического вращения может быть использована для проверки оптической чистоты энантиомера. Данный метод менее чувствителен, чем хиральная ЖХ. При необходимости ограничения содержания энантиомера путем измерения удельного оптического вращения следует подтвердить, что в условиях испытания энантиомер обладает оптической активностью, достаточной для его обнаружения. Полученный результат приводят в пересчете на сухую субстанцию и (или) субстанцию, не содержащую растворителей. По возможности следует указывать информацию о влиянии потенциальных примесей. Допустимые пределы для удельного оптического вращения следует устанавливать с учетом допустимого количества примесей. При отсутствии информации об оптическом вращении родственных примесей и их недостаточном количестве допустимые пределы обычно произвольно устанавливают на уровне $\pm 5\%$ от среднего значения, полученного для образцов, соответствующих частной фармакопейной статье. По возможности следует проводить оценку образцов субстанции различного происхождения. Для получения информации о влиянии естественного старения субстанции следует также проверять образцы со сроком, близким к истечению срока годности.

Измерение угла вращаения может использоваться для проверки рацемического характера субстанции. В этом случае обычно задают допустимые пределы от $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$.

По возможности следует подтвердить, что в условиях испытания энантиомер обладает оптической активностью, достаточной для его обнаружения.

Иногда величину угла вращаения используют для проверки оптической чистоты энантиомера, например, как в случае метилдопы, когда увеличение угла вращаения достигается путем комплексообразования за счет добавления алюминия хлорида ($AlCl_3$).

3.3.2. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой области

Во всех случаях необходимо подтвердить пригодность рабочих условий (например, используемых растворителей и их качества, pH раствора и т. д.).

При обычном использовании УФ-спектрофотометрия представляет собой метод с ограниченной избирательной способностью. Применение производной спектрофотометрии первого и второго порядка может увеличить избирательную способность.

3.3.2.1. Идентификация

УФ-спектрофотометрию редко используют как единственный метод идентификации. Если ее включают в набор испытаний для идентификации, следует подтвердить ее избирательную способность путем сравнения спектра определяемого вещества со спектрами сходных по структуре веществ. Избирательная способность метода может быть увеличена за счет использования отношения значений поглощения, а не самих значений поглощения.

3.3.2.2. Испытание на предельное содержание примесей

При использовании УФ-спектрофотометрии для испытания на предельное содержание примесей следует подтвердить, что родственная примесь, подлежащая ограничению, при соответствующей длине волны вносит существенный вклад в измеренную величину поглощения. Необходимо установить значение поглощения, соответствующее предельной концентрации родственной примеси.

3.3.2.3. Количественное определение

При использовании УФ-спектрофотометрии для количественного определения необходимо оценить вклад известных примесей в величину поглощения. Использование значений удельного показателя поглощения для количественного определения не рекомендуется. Если заданы конкретные значения поглощения, их следует оценивать с помощью межлабораторного испытания, используя серию субстанции с известной степенью чистоты. Чистоту следует оценивать, применяя различные методы, включая методы разделения и абсолютные методы.

3.3.3. Неинструментальные испытания на предельное содержание примесей

3.3.3.1. Цветность раствора

Эти простые визуальные испытания сводятся к сравнению окраски (или опалесценции) испытуемого раствора с рядом растворов сравнения. Обычно испытуемый раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Данные испытания предназначены для оценки общего критерия чистоты субстанции. Если степень окрашивания (или опалесценции) регламентирована, примесь и уровень ее содержания, которой соответствует степень окрашивания (или опалесценции), часто бывают неизвест-

ными. Валидация основывается на оценке результатов испытаний серий субстанции, предоставленных производителем. Однако, если примесь, вызывающая опалесценцию или окрашивание, известна, можно проводить валидацию визуального испытания, сравнивая его с более сложным аналитическим методом.

3.3.3.2. Кислотность или щелочность

Данное испытание предназначено в качестве общего критерия чистоты. Это неспецифичное испытание используют для контроля протолитических примесей. Проведение испытания описано выше.

3.3.3.3. Испытания на предельное содержание анионов и катионов

Испытания являются простыми и быстрыми, однако при этом они должны соответствовать испытаниям по определению величины открываемости и (или) результатам сравнения с другими более сложными методами.

Сульфатная зола. Испытание на сульфатную золу предназначено для общего определения катионов, присутствующих в органических веществах, но, очевидно, не применимо к неорганическим солям кислых органических веществ. Допустимый предел обычно составляет 0,1%. Данное гравиметрическое испытание контролирует содержание посторонних катионов до уровня, указывающего на приемлемое качество получения субстанции. Методику испытания можно считать достаточно известной и не требующей проведения дальнейшей (дополнительной) валидации.

Реакции окрашивания или осаждения. Испытания на предельное содержание отдельных катионов и анионов, основанные на визуальном сравнении окраски или опалесценции, также описаны в Фармакопее Союза. Важно подтвердить, что:

- окраска или опалесценция видны на уровне предельной концентрации;
- величина открываемости для добавленного иона одинакова для испытуемых растворов и растворов сравнения (при визуальном наблюдении и, по возможности, в процессе измерения поглощения);
- аналитический сигнал достаточно избирателен в пределах целевого значения (50%, 100% и 150% от целевого значения) в процессе измерения поглощения при соответствующей длине волны в видимой области;
- определение величины открываемости при целевом значении проводят в шести параллельных опытах и рассчитывают относительное стандартное отклонение повторяемости. Величина открываемости должна быть более 80%, а относительное стандартное отклонение повторяемости — не более 20%.

В случае приемлемости, целесообразно сравнить результаты определения величины открываемости, полученные с использованием предлагаемой методики

испытания на предельное содержание примесей, с количественным определением с помощью другого метода, например, атомно-абсорбционной спектрофотометрии для катионов или ионной хроматографии для анионов. Результаты, полученные двумя методами, должны быть схожими.

3.3.4. Атомно-абсорбционная спектрометрия

Атомно-абсорбционную спектрометрию используют исключительно для определения содержания конкретных элементов, присутствующих в субстанциях для фармацевтического применения в качестве примесей. Для методов атомной спектрометрии особенно необходимы требования к валидации, приведенные ниже. Дополнительные требования к валидации представлены в соответствующей общей фармакопейной статье.

3.3.4.1. Специфичность

Как правило, данный метод является специфичным при использовании соответствующего источника излучения и длины волны для определения элемента, поскольку атом излучает или поглощает излучение при дискретных спектральных линиях. Тем не менее, могут возникать мешающие факторы, обусловленные оптическими и (или) химическими причинами. Поэтому важно определить такие мешающие факторы и, по возможности, уменьшить их влияние, используя подходящие средства до начала валидации.

Мешающие факторы могут приводить к систематической погрешности при использовании метода прямой калибровки или снижению чувствительности метода. Наиболее важные источники ошибок в атомной спектрометрии связаны с ошибками процесса калибровки и мешающего влияния матрицы испытуемого образца (необходимо соблюдать осторожность во избежание эффектов памяти).

3.3.4.2. Калибровка

Водные растворы стандартных образцов готовят и анализируют при разных значениях концентрации, распределенных по всему диапазону калибровки.

Количество значений концентрации водных растворов стандартных образцов зависит от используемой модели калибровки. Для подтверждения применимости линейной регрессионной модели водных растворов стандартных образцов следует готовить не менее 4 растворов различных концентраций. Параболическая регрессионная модель также требует не менее 4 значений концентрации. Предпочтительно, чтобы значения концентрации равномерно распределялись по всему диапазону калибровки.

Как правило, рекомендуется проводить не менее 5 измерений для каждого значения концентрации.

Несоответствия при калибровке часто могут обнаруживаться визуально. Однако калибровочные графики не могут использоваться в качестве единственного доказательства пригодности метода калибровки.

Возможны следующие способы доказательства пригодности метода калибровки:

- строят график зависимости измеренных значений поглощения от концентрации одновременно с кривой, описывающей калибровочную функцию и ее доверительный интервал. Эта кривая должна соответствовать экспериментальным данным;
- строят график зависимости разности между измеренным и рассчитанным значениями поглощения от концентрации. При использовании подходящего метода калибровки значения этой разности распределяются случайным образом около оси абсцисс x .

Если расхождение (дисперсия) аналитического сигнала возрастает с концентрацией, как это часто наблюдается в атомной спектроскопии и проявляется на графике, построенном по значениям разности, или в одностороннем t -испытании, то лучше подходит взвешенная модель калибровки. Для получения наиболее подходящей взвешенной функции для данных применяют как линейные, так и квадратичные взвешенные функции.

Для взвешенной модели взвешенные значения разности, т. е. весовая нагрузка, умноженная на значение разности, графически изображают в зависимости от концентрации:

- строят график взвешенной функции измеренных значений поглощения от концентрации одновременно с кривой, описывающей калибровочную функцию и ее доверительный интервал;
- строят график взвешенной функции значений разности от концентрации.

Необходимо подтвердить точное соответствие полученных данных применяемой модели калибровки. Применение линейной регрессионной модели предполагает полное исследование линейности калибровочного графика.

3.3.4.3. Влияние матрицы испытуемого образца

При измерении показателей водных стандартных растворов для оценки калибровочной функции необходимо обеспечить, чтобы чувствительность для раствора образца и водного раствора была примерно одинаковой. При использовании линейной калибровочной модели различия в чувствительности могут быть обнаружены путем сравнения наклонов калибровочных кривых для стандартных добавок и водных растворов. Качество оценки наклонов обеих линий регрессии зависит от количества и распределения точек измерения. Поэтому рекомендуется включать достаточное количество точек измерения (более 5) на обеих линиях

регрессии и сконцентрировать эти точки, в основном, на экстремумах диапазона калибровки.

Сравнение наклонов калибровочных кривых для стандартных добавок и водных растворов проводят с помощью *t*-испытания, которое позволяет проверить, значительно ли отличаются наклоны обеих линий регрессии. При значительном их отличии следует применять метод II (метод стандартных добавок), а при незначительном отличии – метод I (метод прямой калибровки).

3.3.4.4. Предел количественного определения (на основе стандартного отклонения для контрольного раствора)

Для оценки предела обнаружения и предела количественного определения готовят и анализируют репрезентативные контрольные растворы. Предпочтительно используют матричные контрольные растворы, то есть растворы, содержащие каждый компонент образца без определяемого вещества. Однако при отсутствии матричных контрольных растворов допускается использование контрольных растворов реактивов, то есть растворов, содержащих все реактивы и приготовленных таким же образом, что и раствор образца.

Другие аспекты проведения валидации рассматриваются выше.

3.3.5. Методы разделения

В разделах *ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ИСПЫТАНИЯ* (для ограничения содержания родственных примесей) и *КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ* (для определения содержания активного ингредиента) частной фармакопейной статьи могут использоваться и описываться различные методики на основе ТСХ, ГХ и ЖХ. Методики должны быть валидированы в соответствии с ранее описанными принципами. Однако при этом следует учитывать особенности различных хроматографических методов.

3.3.5.1. Тонкослойная хроматография

Данный хроматографический метод широко используется в Фармакопее Союза для идентификации с использованием стандартного образца вещества и для ограничения присутствия примесей с использованием или без использования стандартного образца вещества. Для количественного определения примеси необходимо применение соответствующего оборудования. В качестве неподвижной фазы в большинстве случаев используют кремния диоксид, но также применяют обращенно-фазовые типы, например, силанизированный силикагель или неподвижные фазы на основе целлюлозы.

При применении метода ТСХ для идентификации или испытания на родственные примеси необходимо подтверждение следующих общих положений.

Специфичность. Принято считать, что специфичность при идентификации не может быть достигнута только применением метода ТСХ, хотя при этом мож-

но ожидать достаточной избирательности метода. Испытание должно проводиться с дополнительным применением других методов, которые в комплексе обеспечивают специфичность. Специфичность не может быть достигнута в испытаниях на предельное содержание примесей, и в этом случае должно быть описано другое испытание для контроля неразделенных примесей. Необходимо подтвердить избирательную способность метода. Иногда при идентификации может быть достигнуто улучшение избирательной способности путем использования реактива для опрыскивания, разделяющего схожие вещества по цвету.

Неподвижная фаза. Необходимо подтвердить, что испытание применимо с использованием пластинок одного и того же типа, но разных производителей. По возможности не следует проводить разделение с использованием только одного конкретного типа пластинок.

Испытание эффективности системы (испытание пригодности системы). Такое испытание обычно проводят для проверки разделения двух близко элюирующихся веществ, самого действующего вещества и сходного по структуре вещества (критическая пара). Следует подтвердить, что разделение выбранных веществ обеспечивает пригодность хроматографической системы. Данный критерий эффективности необходим для испытания на родственные примеси.

В случае применения метода ТСХ для испытания на родственные примеси необходимо документальное подтверждение следующих дополнительных положений.

Обнаружение. Не следует использовать специфичные реактивы для опрыскивания при испытании на родственные примеси, если испытание не предназначено для ограничения содержания определенной примеси с использованием стандартного образца вещества.

Предел обнаружения. При использовании инструментального метода для количественного определения примеси предел обнаружения рассчитывают одним из описанных методов. При использовании визуального метода необходимо подтвердить возможность обнаружения количества примеси, соответствующего указанному пределу.

Коэффициенты чувствительности. При наличии образцов известных примесей сходство коэффициентов чувствительности (относительно самого действующего вещества) подтверждают в заданных условиях обнаружения. При испытании на предельное содержание примеси различия в чувствительности могут быть показаны путем сравнения пределов визуального обнаружения.

Предел количественного определения, линейность, диапазон и повторяемость. Определение данных характеристик дополнительно требуется при использовании инструментального метода количественного определения.

3.3.5.2. Жидкостная хроматография

Метод ЖХ обычно применяют в следующих целях:

- ограничение содержания примесей в субстанции (с использованием внешнего стандарта или подходящего разведения испытуемого раствора);
- определение содержания действующего вещества (с использованием внешнего стандарта);
- в ряде случаев идентификация (с использованием перекрестной ссылки на одно из вышеуказанных испытаний).

В случае применения метода ЖХ важными представляются следующие положения.

3.3.5.2.a Идентификация

Специфичность. Принято считать, что специфичность при идентификации не может быть достигнута только применением метода ЖХ, хотя при этом можно ожидать достаточной избирательности метода. Испытание должно проводиться с дополнительным применением других методов, которые в комплексе обеспечивают специфичность. Избирательная способность должна быть подтверждена значениями времени удерживания, относительного удерживания или коэффициента удерживания (отношение массового распределения) сходных по структуре веществ и самого действующего вещества. Такие сведения должны предоставляться для различных неподвижных фаз схожего типа.

3.3.5.2.б Испытание на предельное содержание примесей

Специфичность. Специфичность обеспечивается следующими характеристиками:

- **избирательная способность разделения.** Необходимо подтвердить разделение известных и возможных примесей от действующего вещества и, по возможности, друг от друга. Специфичность может быть обеспечена путем детектирования методом масс-спектрометрии. Примеси, не разделенные от действующего вещества, должны контролироваться другим методом. Необходимо указывать значения времени удерживания, относительного удерживания или коэффициента удерживания (отношение массового распределения) действующего вещества и примесей. Такие сведения должны предоставляться для различных неподвижных фаз аналогичного типа;
- **избирательная способность системы детектирования.** Выбор детектора или условий работы детектора должен быть подтвержден (например, изменение длины волны детектирования при использовании УФ-детектирования), в то время как специфичность может быть обеспечена путем детектирования методом масс-спектрометрии.

Коэффициенты чувствительности. Следует подтвердить близость коэффициентов чувствительности действующего вещества и известных примесей (при длине волны детектирования при использовании УФ-детектирования, но также применимо к другим системам детектирования, например, по показателю преломления, электрической проводимости). Коэффициент чувствительности известной примеси более 1,2 или менее 0,8 по сравнению с показателем испытуемого вещества может потребовать использования либо ПК, либо отдельной примеси в качестве внешнего стандарта, если допустимый предел составляет 0,1 % или более.

Предел обнаружения и предел количественного определения. Данные пределы должны быть определены для внешнего стандарта, который получают растворением либо испытуемого действующего вещества, либо известной примеси. Если пик примеси элюируется вблизи пика действующего вещества, особенно после него, для этой примеси должны быть установлены предел обнаружения и предел количественного определения. В этом случае применяют один из методов расчета предела обнаружения и предела количественного определения.

Стабильность. Следует предоставить данные, подтверждающие период использования растворов сравнения и испытуемых растворов.

Открываемость. В случае применения процедуры экстракции проводят в оптимальных условиях опыты по определению величины открываемости с использованием имеющихся в наличии известных примесей. Следует подтвердить, что полученные значения величины открываемости обеспечивают приемлемую правильность и прецизионность.

Дериватизация. В случае применения до- и послеколоночной дериватизации важно установить оптимальные условия реакции (время и температуру), а также исследовать стабильность производного вещества при обычных условиях использования.

Испытание пригодности системы. Указания аналогичны приведенным для метода ТСХ. Использование отношения «сигнал/шум» (S/N) требуется только при условии близости предела обнаружения и регламентированного предела.

3.3.5.2.в Количественное определение

Специфичность представляется предпочтительной, но не существенной характеристикой при условии, что мешающая примесь присутствует в низкой концентрации и контролируется другим испытанием.

Испытание пригодности системы. Указания приводятся в общей фармакопейной статье Хроматографические методы разделения. Таблица, представленная в данной статье, может быть расширена, как показано ниже (таблица 7).

Испытания на предельное содержание примесей и количественное определение должны быть валидированы в соответствии с указаниями раздела 3.2 настоящего руководства для линейности, повторяемости и воспроизводимости.

3.3.5.3. Газовая хроматография

3.3.5.3.а Идентификация

Специфичность. Указания аналогичны приведенным для метода ЖХ.

3.3.5.3.б Испытания на предельное содержание примесей

Специфичность. Указания аналогичны приведенным для метода ЖХ.

Таблица 7. – Требования к повторяемости

В (%)	Количество отдельных вводов проб				
	3	4	5	6	10
	Максимально допустимое относительное стандартное отклонение				
1,0	0,21	0,30	0,37	0,42	0,60
1,5	0,31	0,44	0,55	0,64	0,90
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85	1,20
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06	1,51
3,0	0,62	0,89	1,10	1,27	1,81
3,5	0,72	1,04	1,22	1,48	2,11
4,0	0,83	1,19	1,46	1,70	2,41
4,5	0,93	1,33	1,65	1,91	2,71
5,0	1,04	1,48	1,83	2,12	3,01

Коэффициенты чувствительности. Указания аналогичны приведенным для метода ЖХ. Необходимо предоставить значения коэффициентов чувствительности относительно действующего вещества, что особенно важно при использовании селективных детекторов, например, детектора электронного захвата, азотно-фосфорного детектора и т. д.

Предел обнаружения и предел количественного определения. Указания аналогичны приведенным для метода ЖХ.

Стабильность. Указания аналогичны приведенным для метода ЖХ.

Дериватизация. Указания аналогичны приведенным для метода ЖХ.

Внутренний стандарт. Следует подтвердить, что при используемых хроматографических условиях пик внутреннего стандарта не оказывает мешающего влияния на пики примесей или действующего вещества.

Открываемость. Указания аналогичны приведенным для метода ЖХ.

3.3.5.3.в Испытание пригодности системы

Конкретные положения, регламентируемые хроматографическими критериями, которые должен соблюдать пользователь для успешного применения испытания, заключаются в следующем.

Отношение «сигнал/шум» (S/N). Данное отношение обычно определяют для сигнала, который равен или превышает предел обнаружения.

Разрешение между пиком действующего вещества и близко элюируемым пиком примеси или между пиком действующего вещества и пиком внутреннего стандарта. Целесообразно указать приемлемый диапазон значений коэффициента симметрии, если он отличается от принятого диапазона (от 0,8 до 1,5) в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи *Хроматографические методы разделения*. Это особенно важно при использовании набивных колонок и элюировании пика контролируемой примеси сразу после основного пика. По возможности, рекомендуется проверка эффективности разделения с использованием аналогичной колонки.

Способ ввода паровой фазы. Данный тип ввода используют для легколетучих веществ. Важно подтвердить, что температура и время предварительного нагрева испытуемой пробы во флаконе обеспечивают достижение равновесия. Следует также подтвердить наличие или отсутствие влияния матрицы испытуемого образца. Валидацию условий ввода паровой фазы проводят путем многократного извлечения паровой фазы (после каждого ввода паровую фазу продувают и флакон повторно уравнивают перед последующим вводом газовой фазы). Признаком достижения оптимальных условий является линейная зависимость логарифма площади пика определяемого вещества от числа извлечений с коэффициентом регрессии 1,0. Влияние матрицы испытуемого образца можно устранить, используя метод стандартных добавок.

3.3.5.3.г Количественное определение

Специфичность. Указания аналогичны приведенным для метода ЖХ.

Проверка пригодности системы. Указания приводятся в общей фармакопейной статье *Хроматографические методы разделения* (раздел 3.3.5.2.в настоящего руководства).

Испытания на предельное содержание примесей и количественное определение должны быть валидированы, как описано выше в разделе 3.2 настоящего руководства для линейности, повторяемости и воспроизводимости.

3.3.5.3.д Идентификация и контроль остаточных растворителей

Подготовка образцов и используемые системы ГХ должны быть валидированы для испытуемой субстанции с применением приведенных выше критериев, особенно в отношении:

- специфичности;
- предела обнаружения и предела количественного определения;
- открываемости;
- повторяемости;
- линейности в случае количественного определения.

3.3.6. Определение воды полумикрометодом

Ввиду доступности нескольких видов реактива К. Фишера важно подтвердить их пригодность для использования путем валидации, например, с помощью метода стандартных добавок.

Метод стандартных добавок. Определяют содержание воды в испытуемом образце в предложенных условиях. Затем в условиях, обеспечивающих воздухо-непроницаемость, добавляют подходящий объем стандартизированного раствора воды в метаноле Р и определяют содержание воды (m_{H_2O}) в миллиграммах. Данную процедуру повторяют не менее 5 раз.

Рассчитывают линейную регрессию зависимости общего количества воды от добавленного ее количества. Определяют наклон b , отрезок a , отсекаемый на оси ординат, и точку пересечения d экстраполированной линии регрессии с осью абсцисс.

Допустимые значения наклона b должны находиться в интервале от 0,975 до 1,025 (отклонение $\pm 2,5\%$). Относительные погрешности в процентах e_1 и e_2 должны быть менее $\pm 2,5\%$.

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

Рассчитывают значения открываемости для каждой процедуры прибавления стандартизированного раствора воды в метаноле Р. Допустимое среднее значение открываемости должно быть от 97,5% до 102,5%.

3.3.7. Объемные методы титрования

При разработке нового объемного метода количественного определения рекомендуется проводить титрование не менее 7 различных количеств в заданных условиях в случайном порядке, чтобы получить значения объемов в конечной точке титрования в диапазоне от 20% до 90% от объема используемой бюретки. Полученные результаты подвергают статистической обработке. Для подтверждения пригодности процедуры титрования необходимо соблюдение ряда критериев.

Относительная ошибка в считывании показаний массы и объема в конечной точке титрования не должна составлять более 0,5% от найденных значений.

Результаты представляют в виде зависимости значений объемов (V_i) в конечной точке титрования от массы (m) и оценивают методом линейной регрессии.

Рассчитывают линейную регрессию и определяют ее характеристики: наклон (b_{obs}), отсечение (a_{obs}) и прецизионность ($\sigma(V)$).

Критерий 1 – Пропорциональная систематическая погрешность (смещение)

Рассчитанные значения наклона (b_{obs}) с учетом титра стандартизованного раствора титранта составляют в пределах 0,3% для потенциометрического титрования и 0,5% для визуального титрования по сравнению с теоретическим значением, заданным как постоянная титрования (b_{theor}).

$$\left(\frac{b_{\text{obs}} - b_{\text{theor}}}{b_{\text{theor}}} \right) \times 100$$

где: $b_{\text{theor}} = \frac{Z}{M_r C_r}$;

M_r – относительная молекулярная масса;

Z – стехиометрический коэффициент в уравнении химической реакции;

C_r – молярная концентрация титранта.

Критерий 2 – Дополнительная систематическая погрешность (смещение)

Отсечение (a_{obs}) составляет менее 0,4% для потенциометрического титрования и менее 0,6% для визуального титрования предполагаемого или целевого объема (V_T). Данный критерий не может быть выполнен, если титрование проводится слишком быстро (потенциометрическое титрование) или используется неподходящий индикатор (визуальное титрование).

$$\left(\frac{a_{\text{obs}}}{V_T} \right) \times 100$$

Критерий 3 – Прецизионность (статистическая погрешность)

Рассчитанное значение стандартного отклонения ($\sigma(V)$) составляет менее 0,3% для потенциометрического титрования и менее 0,5% для титрования в присутствии индикатора от среднего объема в конечной точке титрования.

$$\left(\frac{\sigma(V)}{V_T} \right) \times 100$$

где $\sigma(V)$ – рассчитанное значение стандартного отклонения.

$$\sigma(V) = \sqrt{\frac{\sum (V_i - a_{\text{obs}} - b_{\text{obs}} m_i)^2}{n - 2}}$$

где: V_i – объем титрования;

m_i – масса вещества;

n – количество выполненных титрований.

Критерий 4 - Практическая относительная погрешность

Некоторые методики титрования могут не соответствовать критериям 1 и 2, но показывают низкую и приемлемую величину смещения для целевого объема титрования (8 мл ± 1 мл для бюретки 10 мл). Таким образом, если критерии 1 и (или) 2, приведенные выше, не выполняются, рассчитывают относительную правильность (точность) для целевого объема титрования.

$$\left(\frac{a_{\text{obs}}}{V_T} + \frac{b_{\text{obs}} - b_{\text{theor}}}{b_{\text{theor}}} \right) \times 100$$

Однако при использовании хорошо разработанной методики потенциометрического титрования достаточно проверить, что повторяемость и правильность (точность) титрования (не менее 6 повторных измерений) не превышают пределов, приведенных в таблице 8, а также в схеме принятия решений.

Значения величин в таблице 8 приведены в качестве информации. Однако могут применяться и более жесткие требования. Использование потенциометрического титрования обосновано только при подтверждении присутствия примесей в низкой концентрации, в противном случае должны применяться другие методы количественного определения.

Таблица 8. – Повторяемость и правильность потенциометрических титрований

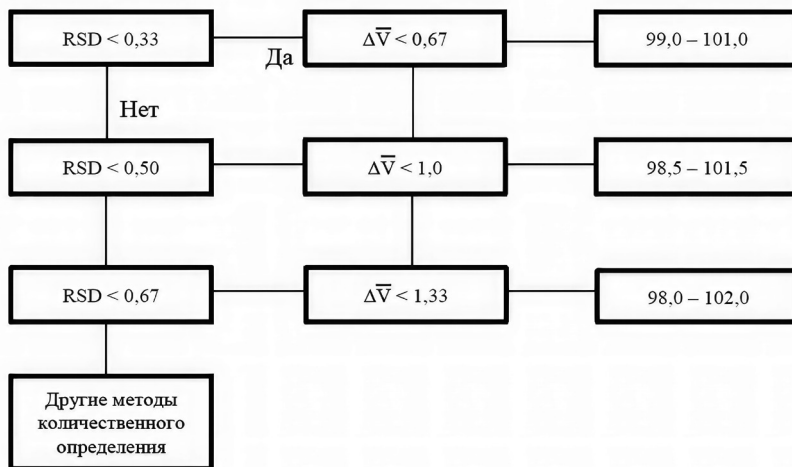
Потенциометрическое титрование	Предел содержания (%)	Повторяемость (RSD)	Относительная правильность (точность) (%)
Кислотно-основное	± 1,0	0,33	± 0,67
Неводное	± 1,0	0,33	± 0,67
Кислотное, сопряженное с основным	± 1,0	0,33	± 0,67
Окислительно-восстановительное	± 1,5	0,5	± 1,0
Аргентометрическое	± 1,5	0,5	± 1,0
Комплексометрическое	± 2,0	0,67	± 1,33

Схема принятия решения по валидации потенциометрического титрования

Повторяемость: относительное стандартное отклонение (RSD) для более 6 повторных измерений ($n = 6$)

Относительная правильность:

$$\Delta \bar{V} = \frac{\bar{V} - V_{\text{theor}}}{V_{\text{theor}}}$$



3.3.8. Идентификация пептидов методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса

При валидации методики следует учитывать следующие факторы.

Постоянство спектра. Необходимо подтвердить, что в разумных пределах полученный спектр не зависит от количества образца, pH образца, температуры анализа (погрешности калибровки или изменений при повторной калибровке) или неправильной настройки параметров спектральных измерений, например, ширины импульса. Следует учитывать последствия небольших изменений в методиках подготовки образцов, таких как дейтериевый обмен. Для подтверждения постоянства спектров должен быть проведен анализ нескольких различных серий испытуемого лекарственного средства.

Специфичность. Следует проводить сравнение спектра испытуемого образца со спектрами других аналогичных лекарственных средств с одного и того же производственного участка и показать очевидные спектральные различия, сопровождая их соответствующими примечаниями. Допускается оценка спектров возможных примесей, особенно специфицированных примесей. К ним можно отнести деамидированные формы, соединения, содержащие нежелательный аминокислотный энантиомер, или формы с несоответствующей последовательностью

атомов или групп атомов. Такой подход должен быть аналогичен используемому при оценке специфичности хроматографических испытаний при идентификации.

Другие видоизменения:

- возможная смена операторов, требующая подтверждения при проведении испытания более чем одним оператором;
- возможные незначительные смещения показаний прибора.

После обслуживания датчика или электронного устройства для создания мощного высокочастотного импульса, регистрации и преобразования сигнала спада свободной индукции в цифровую форму, обновления программного обеспечения или приобретения новых расходных частей спектрометра может потребоваться частичная повторная валидация. Чаще всего она может проводиться с использованием стандартных образцов, поставляемых в комплекте со спектрометром.

3.4. ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ

Как правило, валидация аналитической методики состоит из следующих этапов:

- постановка задачи валидации;
- выбор валидационных характеристик;
- установление обоснованных критериев приемлемости валидационных характеристик;
- экспериментальное определение валидационных характеристик;
- сравнение полученных валидационных характеристик с критериями приемлемости и установление соответствия (несоответствия) им;
- заключение о приемлемости методики для решения поставленной аналитической задачи.

При разработке процедуры валидации конкретных аналитических методик и установлении обоснованных критериев приемлемости валидационных характеристик допускается применение различных научных подходов, основанных на разных принципах.

В данном разделе настоящего руководства представлены рекомендации по проведению валидации методик определения количественного содержания, предназначенных для контроля качества лекарственных средств. Для валидации таких методик применен подход, основанный на стандартизации условий проведения валидации и используемых координат, линейной статистической модели, принципа незначимости и связанного с ним понятия практической незначимости систематической погрешности, а также доказывающий и подтверждающий подходы при постановке аналитической задачи.

3.4.1. Постановка аналитической задачи

Валидация аналитической методики предполагает четкую постановку аналитической задачи, т. е. цели, для которой используется данная методика. Для методик определения количественного содержания возможна следующая постановка аналитической задачи и соответствующие ей основные подходы.

Первый подход осуществляется с целью определения содержания (концентрации) вещества в анализируемом объекте в заданном аналитическом диапазоне с заданной правильностью и прецизионностью. Такая постановка аналитической задачи характерна, например, при изучении стабильности лекарственного средства, определении профилей растворения в процессе доказательства биоэквивалентности лекарственного препарата в опытах *in vitro*, анализе трендов результатов испытания таблеток на однородность содержания действующего вещества и др. Данный подход, когда истинное содержание вещества не известно и при определении требует доказательства, что находится в заданных пределах, называется **доказывающим подходом**. Такой подход применяется, в основном, для лекарственных препаратов, хотя возможно его использование для некоторых фармацевтических субстанций.

Другой подход сводится не столько к определению содержания (концентрации) вещества, сколько к установлению соответствия его регламентируемым (допустимым) пределам. Для большинства фармакопейных субстанций с симметричными допустимыми пределами количественное содержание действующего вещества может быть рассчитано методом баланса масс путем вычитания содержания примесей от 100%. В данной аналитической задаче целью является подтверждение, что полученный результат статистически значимо не отличается от 100%. Такой подход, когда истинное содержание вещества известно и требует лишь его подтверждения, называется **подтверждающим подходом**. Данный подход обычно применяется для контроля качества фармацевтических субстанций по показателю Количественное определение и в настоящее время является официальным в Фармакопее Союза.

Постановка аналитической задачи при контроле качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов имеет принципиальные различия.

3.4.2. Стандартизация процедуры валидации

Валидация одной и той же аналитической методики, осуществляемая на основе различных подходов и принципов, может приводить к различным результатам и заключению о валидированности методики. Во избежание подобных различий целесообразно стандартизировать процедуру проведения валидации.

Обычно стандартизированная процедура валидации включает следующие этапы:

- стандартизация условий проведения валидации;

- стандартизация координат зависимости аналитического сигнала от концентрации определяемого вещества;
- установление критериев приемлемости валидационных характеристик;
- прогноз полной неопределенности аналитической методики.

3.4.2.1. Стандартизация условий проведения валидации

Стандартизация условий проведения валидации особенно необходима для методик количественного определения. При валидации таких методик основным является установление линейности, поскольку полученные результаты позволяют рассчитать и другие метрологические характеристики. Кроме того, определение линейности можно совмещать с определением правильности и прецизионности, что существенно сокращает объем эксперимента. При установлении линейности стандартизируют число точек на прямой регрессии, соответствующие им концентрации, процедуру анализа, допустимые пределы содержания и др. Для определения вещества применяют, как правило, непрямые (относительные) методы анализа, например, хроматографию, спектрофотометрию, используя способ сравнения с раствором стандартного образца.

Минимально достаточным является использование 9 точек (g), распределенных с равномерным шагом внутри диапазона применения методики (аналитической области) D , который различен для разных испытаний (например, Количественное определение, Однородность содержания, Растворение). В частности, для количественного определения готовят модельные растворы с концентрациями C_i , равными 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115% и 120% от номинальной концентрации (размер шага составляет 5%). Параллельно готовят раствор сравнения с концентрацией, близкой номинальной концентрации.

Измеряют аналитические сигналы полученных растворов. Значения концентрации и аналитического сигнала раствора сравнения в дальнейшем используют для стандартизации координат.

3.4.2.2. Стандартизация координат зависимости аналитического сигнала от концентрации определяемого вещества

Стандартизация координат зависимости «аналитический сигнал – концентрация» сводится к приведению значений концентрации и соответствующих им аналитических сигналов (например, высота и площадь пика в хроматографии, поглощение или оптическая плотность в спектрофотометрии и др.) к единому диапазону применения аналитической методики. Такая стандартизация координат позволяет установить единые критерии приемлемости валидационных характеристик для различных веществ независимо от их природы и концентрации.

Стандартизированные координаты X_i и Y_i вычисляют по следующим формулам:

$$X_i = \frac{C_i}{C_i^{st}} \times 100\% \quad (1)$$

$$Y_i = \frac{A_i}{A_i^{st}} \times 100\% \quad (2)$$

$$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100\% \quad (3)$$

где: C_i – концентрация вещества в i -ом анализируемом растворе;
 C_i^{st} – концентрация вещества в растворе сравнения (близкая к номинальной концентрации);
 A_i – аналитический сигнал вещества в i -ом анализируемом растворе;
 A_i^{st} – аналитический сигнал вещества в растворе сравнения;
 Z_i – открываемость (извлекаемость) определяемого вещества в i -ом анализируемом растворе.

Стандартизированные координаты X_i и Y_i используют в дальнейшем для получения линейной зависимости $Y_i = bX_i + a$ с помощью метода наименьших квадратов.

В стандартизированных координатах график линейной зависимости $Y_i = bX_i + a$ находится в одном числовом диапазоне, угловой коэффициент b близок к 1, свободный член a незначимо (статистически или практически) отличается от нуля, а средние значения величин X_i и Y_i (\bar{X} и \bar{Y} , соответственно) близки к 100%.

Стандартизация координат позволяет определить стандартные отклонения свободного члена s_a и углового коэффициента s_b , а также следующие метрологические характеристики:

- стандартное отклонение SD_{range} для всех ($g = 9$) стандартизированных абсцисс X_i вокруг среднего значения \bar{X} :

$$SD_{range} = RSD_{range} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^g (X_i - \bar{X})^2}{g - 1}} \quad (4)$$

- остаточное стандартное отклонение SD_0 для всех ($g = 9$) стандартизированных ординат Y_i вокруг прямой:

$$SD_0 = RSD_0 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^g (Y_i - bX_i - a)^2}{g - 2}} \quad (5)$$

- общий коэффициент (индекс) корреляции R_c :

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{SD_0^2}{SD_{range}^2}} \quad (6)$$

Величины SD_{range} и SD_0 являются относительными стандартными отклонениями по отношению к номинальным значениям A^{st} и C^{st} и поэтому могут быть обозначены RSD_{range} и SD_0 , соответственно. Значения RSD_{range} для различных диапазонов применения аналитической методики приводятся в таблице 9.

Значения Z_i характеризуются средним значением \bar{Z} , близким к 100%, и стандартным отклонением, фактически являющимся относительным стандартным отклонением. Неопределенность Δ_{As} методики во всем диапазоне концентраций характеризуется доверительным интервалом, равным доверительному интервалу единичного значения Z_i :

$$\Delta_{As} (\%) = t(95\%, g - 1) \times SD_z = 1,86 \times SD_z \quad (7)$$

где 1,86 – односторонний коэффициент Стьюдента для вероятности 95% и числа степеней свободы $g - 1 = 8$.

3.4.3. Установление критериев приемлемости валидационных характеристик

Аналитический сигнал абсолютного большинства аналитических методик представляет собой функцию не одной, а нескольких случайных переменных (навеска, объем пипетки, высота пиков и т. д.). Для расчета суммарной неопределенности аналитического сигнала предложены различные статистические модели, основными из которых являются линейная модель и подход Уэлча-Сатертуэйта. Для получения адекватных критериев приемлемости валидационных характеристик статистическая модель должна давать непротиворечивые результаты для любого числа составляющих n , любого числа степеней свободы составляющих f_i и любых различий в значениях составляющих. В этом смысле линейная модель, в отличие от подхода Уэлча-Сатертуэйта, является более оптимальной и дает более широкие доверительные интервалы. Критерии приемлемости валидационных характеристик, разработанные для линейной модели, применимы и для модели Уэлча-Сатертуэйта.

Оценка суммарной неопределенности аналитического сигнала на основе линейной модели выполняется по соотношению:

$$\Delta_{y,r}^2 = \sum_{i=1}^n \Delta_{xi,r}^2 \quad (8)$$

где: $\Delta_{y,r}$ – относительный доверительный интервал аналитического сигнала;
 $\Delta_{xi,r}$ – относительный доверительный интервал переменных величин.

При установлении критериев приемлемости валидационных характеристик возможно применение различных подходов, способных приводить к разным результатам. В рамках стандартизированной процедуры валидации аналитической

методики установление критериев приемлемости валидационных характеристик основывается на применении принципа незначимости.

3.4.3.1. Принцип незначимости

Доверительный интервал Δ_2 является значимым на уровне P (или незначимым на уровне $100 - P$) по сравнению с доверительным интервалом Δ_1 , если суммарный доверительный интервал Δ_Σ превышает Δ_1 не более, чем на P , т. е. выполняется неравенство:

$$\Delta_\Sigma = \sqrt{\Delta_1^2 + \Delta_2^2} \leq \left(1 + \frac{P}{100}\right) \times \Delta_1 \quad (9)$$

В аналитической практике обычно задают уровень значимости $P = 5\%$, что соответствует уровню незначимости 95% . В этом случае неравенство (9) будет иметь вид:

$$\Delta_2 \leq 0,32 \times \Delta_1 \quad (10)$$

Неравенство (10) является основным выражением принципа незначимости при установлении критериев приемлемости валидационных характеристик.

Если уровень значимости $P = 1\%$, что соответствует уровню незначимости 99% , коэффициент перед Δ_1 в неравенстве (10) равен $0,14$, а для уровня значимости $P = 10\%$, что соответствует уровню незначимости 90% , указанный коэффициент составляет $0,46$.

3.4.3.2. Принцип незначимости в доказывающем подходе

В доказывающем подходе предполагается, что допустимые пределы содержания основного вещества не связаны неопределенностью аналитической методики. Общее содержание других компонентов (примеси в фармацевтических субстанциях, примеси и вспомогательные вещества в лекарственных препаратах) не контролируется. Для фармацевтических субстанций могут применяться неселективные методы анализа, а лекарственных препаратов - как неселективные, так и селективные (например, хроматография) методы. При этом результаты количественного определения могут соответствовать как реальным концентрациям определяемого вещества при применении селективного метода, так и некоторым условным концентрациям при применении неселективного метода анализа.

Коэффициенты чувствительности. Указания аналогичны приведенным для метода ЖХ. Необходимо предоставить значения коэффициентов чувствительности относительно действующего вещества, что особенно важно при использовании селективных детекторов, например, детектора электронного захвата, азотно-фосфорного детектора и т. д.

Таблица 9. – Предельные допустимые значения систематической ($\max \delta$) и полной неопределенности ($\max \Delta_{As}$) аналитической методики и параметров линейной зависимости $Y_i = bX_i + a$ ($g = 9$) для различных испытаний и различных допустимых пределов содержания (В)

Испытание	Диапазон D, шаг, RSD _{range} (%)	В (%)	max Δ_{As} (%)	max d (%)	max SD ₀ (%)	min R _c	max a (%)
Фармацевтические субстанции							
КО	80–120	1,0	1,0	0,32	0,53	0,99926	1,6
	5	1,5	1,5	0,48	0,79	0,99833	2,4
	13,69	2,0	2,0	0,64	1,06	0,99702	3,2
		2,5	2,5	0,80	1,32	0,99535	4,0
		3,0	3,0	0,96	1,58	0,99329	4,8
Лекарственные препараты							
КО	80–120	5	1,6	0,51	0,84	0,99810	2,6
	5	7,5	2,4	0,77	1,27	0,99571	3,8
	13,69	10	3,2	1,02	1,69	0,98236	5,1
		15	4,8	1,54	2,53	0,98273	7,7
		20	6,4	2,05	3,38	0,96909	10,2
ОС	70–130 7,5 20,54	–	3,0	0,96	1,58	0,99710	3,1
Р	50–130 10 30,43	–	3,0	0,96	1,58	0,99865	1,9
	55–135 10 27,39	–	3,0	0,96	1,58	0,99839	2,1
КО+ОС+Р	55–135	5	1,6	0,51	0,84	0,99952	2,1
	10	7,5	2,4	0,77	1,27	0,99893	2,1
	27,39	10	3,2	1,02	1,56	0,99837	2,1
		15	4,8	1,54	1,56	0,99837	2,1
		20	6,4	2,05	1,56	0,99837	2,1
КО+ОС+Р	60–135	5	1,6	0,51	0,84	0,99946	2,4
	9,4	7,3	2,34	0,75	1,23	0,99885	2,4
	25,67	7,5	2,4	0,77	1,27	0,99878	2,4
		10	3,2	1,02	1,56	0,99814	2,4
		15	4,8	1,54	1,56	0,99814	2,4
		20	6,4	2,05	1,56	0,99814	2,4

Примечание. КО – количественное определение, ОС – однородность содержания, Р – растворение.

Условные концентрации для лекарственного средства, соответствующего всем требованиям качества, предполагаются распределенными по нормальному (гауссову) закону вблизи 100% (или другого значения) в пределах, допускаемых специ-

фикацией и (или) нормативным документом по качеству лекарственного препарата. В частности, возможны концентрации, находящиеся на границах интервала.

Независимо от неопределенности аналитической методики результаты количественного определения должны соответствовать пределам, регламентируемым частной фармакопейной статьей, спецификацией производителя или нормативным документом по качеству лекарственного препарата, т. е. для фармацевтических субстанций содержание основного вещества не должно быть меньше допустимого предела, а для лекарственных препаратов – выходить за допустимые пределы.

Поскольку в доказывающем подходе целью аналитической методики является определение соответствия условных концентраций регламентируемым пределам, методика должна иметь неопределенность, существенно меньшую указанных пределов. Для установления максимальной допустимой неопределенности $\max \Delta_{As}$ аналитической методики целесообразно использование принципа незначимости, в соответствии с которым:

$$\max \Delta_{As} \leq 0,32 \times B \quad (11)$$

где B – полуширина допустимого интервала концентрации определяемого вещества.

3.4.3.3. Принцип незначимости в подтверждающем подходе

В подтверждающем подходе предполагается, что все примеси известны и контролируются требованиями частной фармакопейной статьи (принцип «прозрачности») или спецификации производителя. Допустимые пределы содержания основного вещества в фармацевтической субстанции устанавливаются на основании максимального допустимого содержания примесей и неопределенности аналитической методики. При этом учитывается различная чувствительность аналитической методики по отношению к примесям и основному веществу.

Истинные концентрации основного вещества распределяются по нормальному закону в пределах от $(100 - \text{сумма примесей})\%$ до 100% . В пределах же требований частной фармакопейной статьи или спецификации производителя распределяются не истинные концентрации, а результаты, полученные по аналитической методике. В этом случае верхний допустимый предел содержания основного вещества в фармацевтической субстанции B_{high} определяется только максимальной допустимой неопределенностью аналитической методики:

$$\max \Delta_{As} \leq 100 - B_{\text{high}} \quad (12)$$

Результаты количественного определения должны соответствовать пределам, регламентируемым частной фармакопейной статьей или спецификацией производителя. Поскольку все примеси в фармацевтической субстанции контролируются

другими испытаниями в соответствии с принципом «прозрачности» и соответствуют по содержанию требованиям частной фармакопейной статьи или спецификации производителя, выход за регламентируемые пределы означает, что данная фармацевтическая субстанция производится по технологии, которая не контролируется частной фармакопейной статьей или спецификацией производителя.

Поскольку в данном подходе целью аналитической методики является подтверждение, что содержание основного вещества значимо не отличается от интервала от $(100 - \text{сумма примесей}) \%$ до 100% , количественное определение теряет свое прежнее значение, приближаясь к идентификации.

Подтверждающий подход является основным подходом в надлежащих фармацевтических практиках. Все метрологические вопросы решаются на стадии валидации производственного процесса, а при рутинном контроле подтверждается лишь соответствие параметров процесса требуемым критериям, что позволяет существенно упростить контроль процесса.

3.4.4. Критерии приемлемости валидационных характеристик

Критерии приемлемости валидационных характеристик должны быть обоснованы. В случае их отсутствия валидация аналитической методики, в принципе, не возможна.

Критерии приемлемости для неопределенности аналитической методики. Полная неопределенность аналитической методики Δ_{As} связана с симметричными допустимыми пределами содержания B определяемого вещества соотношениями:

- для фармацевтических субстанций

$$\Delta_{As} (\%) \leq \max \Delta_{As} = B \quad (13)$$

- для лекарственных препаратов

$$\Delta_{As} (\%) \leq \max \Delta_{As} = 0,32 \times B \quad (14)$$

где $\max \Delta_{As}$ – максимальная допустимая неопределенность методики.

Значения $\max \Delta_{As}$ для различных допустимых пределов содержания B приводятся в таблице 9.

Критерии приемлемости для правильности аналитической методики. Основным требованием к систематической погрешности δ является ее статистически незначимое отличие от нуля. Это означает, что величина δ не должна превосходить доверительный интервал среднего значения величины открываемости

(извлекаемости) \bar{Z} , т. е. должно выполняться неравенство ($g = 9$) для статистической незначимости:

$$\delta(\%) = |\bar{Z} - 100| \leq \Delta_{\bar{z}} = \frac{\Delta_{As}}{\sqrt{g}} = \frac{\Delta_{As}}{3} \quad (15)$$

Из соотношения (15) видно, что критерий приемлемости для статистической незначимости систематической погрешности зависит от фактической неопределенности анализа Δ_{As} , ужесточаясь с ее уменьшением, т. е. с повышением правильности. Однако данное требование является некорректным, так как чем выше правильность анализа (например, за счет большего числа параллельных измерений), тем меньшие значения δ становятся статистически значимыми. Наоборот, уменьшая число параллельных измерений, можно даже большую величину δ довести до незначимо отличающейся от нуля. В связи с этим более правильным является использование понятия практической незначимости систематической погрешности.

Систематическая погрешность δ является практически незначимой для решения поставленной аналитической задачи, если она является незначимой по сравнению с максимальной допустимой неопределенностью методики $\max \Delta_{As}$:

- для фармацевтических субстанций

$$\delta(\%) \leq \max \delta = 0,32 \times \max \Delta_{As} = 0,32 \times B \quad (16)$$

- для лекарственных препаратов

$$\delta(\%) \leq \max \delta = 0,32 \times \max \Delta_{As} = 0,10 \times B \quad (17)$$

Из соотношений (16) и (17) видно, что критерий приемлемости для практической незначимости систематической погрешности зависит только от допустимых пределов содержания, но не зависит, в отличие от статистической незначимости, от фактической неопределенности анализа Δ_{As} .

Значения $\max \delta$ приводятся в таблице 9.

Критерии приемлемости для линейности аналитической методики. Установление критериев приемлемости проводят с использованием 9 точек прямой для следующих характеристик:

- остаточного стандартного отклонения SD_0 ;
- общего коэффициента (индекса) корреляции R_c ;
- свободного члена уравнения линейной зависимости a .

Стандартное отклонение. Доверительный интервал разброса точек вокруг прямой $Y_i = bX_i + a$ равен $t(95\%, g - 2) \times SD_0$ и представляет собой неопределенность аналитической методики Δ_{As} , которая должна удовлетворять неравенствам

(13) и (14). С учетом указанных выше соотношений неопределенность методики составляет:

- для фармацевтических субстанций

$$\Delta_{As} = t(95\%, g - 2) \times SD_0 \leq \max \Delta_{As} = B \quad (18)$$

- для лекарственных препаратов

$$\Delta_{As} = t(95\%, g - 2) \times SD_0 \leq \max \Delta_{As} = 0,32 \times B \quad (19)$$

Полученные соотношения позволяют установить требования к стандартному отклонению SD_0 :

- для фармацевтических субстанций

$$SD_0 \leq B / t(95\%, g - 2) = 0,53 \times B \quad (20)$$

- для лекарственных препаратов

$$SD_0 \leq 0,32 \times B / t(95\%, g - 2) = 0,17 \times B \quad (21)$$

Для испытаний Однородность содержания и Растворение максимальная допустимая неопределенность аналитической методики $\max \Delta_{As} = 3,0\%$, что соответствует формальным допустимым пределам содержания $B = 9,3\%$. Указанное значение и следует подставлять в соотношение (21) для данных испытаний.

Общий коэффициент (индекс) корреляции в стандартизованных координатах определяется по выражению (6). Подставляя в данное выражение величины $\max SD_0$ и RSD_{range} (таблица 9) получают минимальные допустимые значения общего коэффициента (индекса) корреляции $\min R_c$ для различных испытаний g и различных допустимых пределов содержания B при $g = 9$.

Из таблицы 8 видно, что значения $\min R_c$ уменьшаются с ростом величины B и увеличиваются с расширением диапазона применения методики D , однако сами по себе, без указания этих факторов, являются малоинформативными.

Иногда аналитическая методика применяется одновременно для нескольких испытаний, например, Количественное определение (КО), Однородность содержания (ОС) и Растворение (Р). При валидации такой методики в качестве допустимых пределов содержания B необходимо выбирать минимальные из требований для указанных испытаний значения (обычно требования для испытания Количественное определение), а соответствующие им значения SD_0 и предельные допустимые значения свободного члена $\max a$ – для испытания Растворение

как имеющего наименьший нижний предел диапазона применения методики. Предельные допустимые значения общего коэффициента (индекса) корреляции $\min R_c$ рассчитывают, исходя из этих величин и реального максимально широкого диапазона (обычно для испытания Растворение). Результаты таких расчетов приводятся в таблице 9.

Свободный член уравнения линейной зависимости характеризует систематическую погрешность анализа при использовании способа сравнения с раствором стандартного образца. Требования к свободному члену разделяют на следующие типы:

- статистически незначимое отличие от нуля;
- практически незначимое отличие от нуля.

Статистическая незначимость означает, что величина a должна быть меньше доверительного интервала своей неопределенности ($g = 9$):

$$|a| \leq t(95\%, g - 2) \times s_a = 1,89 \times s_a \quad (22)$$

где s_a – стандартное отклонение свободного члена уравнения линейной зависимости, найденное методом наименьших квадратов.

Практическая незначимость означает, что величина a является практически незначимой для решения поставленной аналитической задачи, если вносимая ею систематическая погрешность не превышает максимальных значений $\max \delta$ в соответствии с соотношениями (16) и (17). В стандартизованных координатах критерий практической незначимости величины a при использовании способа сравнения с раствором стандартного образца имеет вид:

$$|a| \leq \frac{\max \delta}{1 - (X_{\min} / 100)} = \frac{0,32 \times \max \Delta_{As}}{1 - (X_{\min} / 100)} \quad (23)$$

где X_{\min} – минимальная граница диапазона применения методики, например, 80%, 70%, 50% и др. (таблица 8), а величина Δ_{As} должна удовлетворять соотношениям (13), (14), (18) и (19).

Выражение (23) применяют в случае, если не выполняется критерий статистической незначимости (22). Предельные допустимые значения $\max a$ приводятся в таблице 9.

Критерии приемлемости для предела обнаружения и предела количественного определения. Данные валидационные характеристики не требуются при валидации методик количественного определения, но предоставляют информацию о том, насколько диапазон применения методики превышает ее предельные возможности (так называемый «запас прочности» методики). При контроле примесей их определение является обязательным.

Предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО) могут быть рассчитаны по соотношениям:

$$\text{ПО} = 3,3 \times s_a / b \approx 3,3 \times s_a \quad (24)$$

$$\text{ПКО} = 10 \times s_a / b \approx 10 \times s_a \quad (25)$$

учитывая близость углового коэффициента b к 1 в стандартизированных координатах.

Если линейная зависимость построена в стандартизированных координатах $Y_i = bX_i + a$, величины ПО и ПКО находят в процентах к концентрации раствора сравнения.

Применение характеристик линейной зависимости для расчета ПО и ПКО представляется более надежным, чем использование отношения «сигнал/шум», поскольку учитывает не только шум, но и неопределенность пробоподготовки, которая, например, при парофазном анализе методом газовой хроматографии может быть значительной.

Критерии приемлемости для промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности целесообразно устанавливать с применением подтверждающего подхода.

Анализ проводят на 5 образцах (n) от одной серии испытуемого лекарственного препарата в 3 разных дня (m), разные аналитики, на разном оборудовании. Все полученные результаты Z_i должны принадлежать одной генеральной совокупности, что позволяет рассчитать для них объединенное среднее значение \bar{Z}_{intra} , стандартное отклонение $SD_{Z,\text{intra}}$ (%) и доверительный интервал $\Delta_{Z,\text{intra}}$ (%). Величина $\Delta_{Z,\text{intra}}$ не должна превышать максимальную допустимую неопределенность аналитической методики $\max \Delta_{As}$ в соответствии с соотношениями (18) и (19) и данными таблицы 9:

$$\Delta_{z,\text{intra}} = t[(95\%, (n \times m - 1))] \times SD_{Z,\text{intra}} = 1,76 \times SD_{z,\text{intra}} \leq \max \Delta_{As} \quad (26)$$

При использовании для анализа k образцов лекарственного препарата величину $SD_{Z,\text{intra}}$ делят на \sqrt{k} .

Критерии приемлемости для устойчивости (робастности) аналитической методики. Важным элементом определения устойчивости (робастности) является установление стабильности испытуемого раствора и раствора сравнения, которое должно проводиться перед началом процедуры валидации. Как правило, достаточно показать стабильность растворов в течение 1 ч, т. е. подтвердить, что вносимая их нестабильностью систематическая погрешность δ не превышает предельного допустимого значения $\max \delta$ (таблица 9). Для испытаний Однородность содержания и Растворение интервал времени для подтверждения стабильности растворов может быть значительно больше 1 ч.

Критерии стабильности растворов различаются при применении методов спектрофотометрии и хроматографии.

Для спектрофотометрических методик необходимо показать, что изменение отношения поглощения (оптической плотности) испытуемого раствора и раствора сравнения (т. е. изменение величины Y_t в стандартизованных координатах) в течение выбранного интервала времени не превышает величины $\max \delta$ (таблица 9). С этой целью проводят параллельное измерение поглощения (оптической плотности) растворов при временных точках $t = 0, 15, 30, 45$ и 60 мин. Затем рассчитывают по уравнению (2) величины Y_t , их относительное стандартное отклонение RSD_t (%) и доверительный интервал Δ_t (%), который не должен превышать величину $\max \delta$ (таблица 8). Учитывая, что односторонний коэффициент Стьюдента $t(95\%, 4)$ равен 2,13, получают соотношение:

$$\Delta_t (\%) = 2,13 \times RSD_t \leq 32 \times \max \Delta_{As} = \max \delta \quad (27)$$

где величина $\max \Delta_{As}$ должна соответствовать требованиям соотношений (13) и (14).

Для хроматографических методик описанный выше подход является излишним вследствие существенной длительности хроматографирования. Время, затраченное на приготовление и хроматографирование растворов, например, при определении линейности, значительно превышает время анализа 2–3 образцов, обычно используемых в рутинных испытаниях. Поэтому положительные результаты, полученные при определении линейности методики, являются подтверждением стабильности растворов. Другим доказательством стабильности растворов является практически незначимое различие ($\leq \sqrt{2} \times \max \Delta_{As}$) величины Z для первого и последнего хроматографируемого растворов.

Критерии приемлемости для специфичности аналитической методики. Требования к специфичности различаются для хроматографических и спектрофотометрических методик.

Для хроматографических методик специфичность подтверждают достаточным разделением пиков примесей от пика основного вещества. Если количественное определение проводится в условиях, описанных для контроля родственных примесей, подтверждение специфичности такой методики не требуется.

Для спектрофотометрических методик специфичность доказывают тем, что систематическая погрешность δ_{noise} , вносимая сопутствующими примесями и (или) вспомогательными веществами, является незначимой по сравнению с максимальной допустимой неопределенностью методики $\max \Delta_{As}$:

$$\delta_{\text{noise}} (\%) = \delta_{\text{imp}} + \delta_{\text{exc}} \leq 0,32 \times \max \Delta_{As} = \max \delta \quad (28)$$

Значения $\max \delta$ приводятся в таблице 9.

3.4.5. Прогноз полной неопределенности аналитической методики

Для подтверждения воспроизводимости аналитической методики в других лабораториях недостаточно результатов ее валидации в одной лаборатории. Для соответствия результатов, полученных в других лабораториях, требованиям Фармакопеи Союза, необходимо проведение прогноза полной неопределенности аналитической методики.

Прогнозируемую полную неопределенность методики рассчитывают по формуле:

$$\Delta_{As} (\%) = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} \quad (29)$$

где Δ_{SP} – неопределенность пробоподготовки; Δ_{FAO} – прогнозируемая неопределенность конечной аналитической операции.

Неопределенность пробоподготовки рассчитывают по формуле:

$$\Delta_{SP} (\%) = \sqrt{\sum_1^n \Delta_{V,i}^2} \quad (30)$$

где $\Delta_{V,i}$ – составляющая неопределенности пробоподготовки, связанная с ее конкретной операцией (взятие навески, отмеривание объема, разведение в мерной колбе и др.), выраженная в виде одностороннего доверительного интервала при вероятности 95 %.

Для расчета неопределенности пробоподготовки используют предельные допустимые значения неопределенности, указанные в таблице 10.

Неопределенность конечной аналитической операции рассчитывают разными способами в зависимости от применяемых методов.

Для хроматографических методик целесообразно использование предельного допустимого значения относительного стандартного отклонения параллельных хроматографирований, которое регламентировано при проверке пригодности хроматографической системы.

Для спектрофотометрических методик требования к повторным измерениям поглощения (оптической плотности) с выниманием кюветы обычно отсутствуют, хотя рекомендации при квалификации спектрофотометра предоставляют значение относительного стандартного отклонения поглощения (оптической плотности) $RSD_A \leq 0,25\%$. Поэтому при прогнозе величины Δ_{FAO} следует использовать значение $RSD_A = 0,52\%$, полученное при обширных межлабораторных испытаниях. Данное значение характеризует межлабораторную прецизионность, достигаемую в настоящее время в лабораториях контроля качества лекарственных средств.

Таблица 10. – Максимальная допустимая неопределенность взвешивания и использования мерной посуды

Весы					
Неопределенность взвешивания (мг)			0,2		
Мерные колбы					
Вместимость (мл)			Неопределенность (%)		
10			0,5		
25			0,23		
50			0,17		
100			0,12		
250			0,08		
500			0,07		
1000			0,05		
Пипетки					
Пипетки с одной меткой (Мора)			Пипетки градуированные		
вместимость (мл)	неопределенность		вместимость (мл)	неопределенность	
	(мл)	(%)*		(мл)	(мл)
1	0,010	0,98	0,5	0,0061	1,23
2	0,012	0,61	1	0,0074	0,74
5	0,018	0,37	2	0,012	0,57
10	0,025	0,25	5	0,037	0,69
20	0,037	0,18	10	0,062	0,57
25	0,037	0,15	25	0,123	0,46
30	0,062	0,12	–	–	–

Примечание. *Неопределенность в процентах рассчитана на полный объем пипетки.

Как правило, величину Δ_{FAC} определяют для испытуемого раствора и раствора сравнения ($m = 2$ при числе параллельных измерений поглощения (оптической плотности) с выниманием кюветы для каждого раствора не менее 3 (n)). Неопределенность конечной аналитической операции спектрофотометрического анализа рассчитывают по формуле:

$$\Delta_{\text{FAO}} (\%) = \sqrt{m} \times \frac{\text{RSD}_A \times k_G}{\sqrt{n}} = \sqrt{2} \times \frac{0,52 \times 1,65}{\sqrt{3}} = 0,70 \quad (31)$$

где k_G – коэффициент Гаусса, равный 1,65 для односторонней вероятности 95%.

Полученное значение характеризует неопределенность конечной аналитической операции спектрофотометрического анализа, достигаемую в настоящее время в лабораториях контроля качества лекарственных средств.

Полная неопределенность аналитической методики Δ_{As} , прогнозируемая в других лабораториях, не должна превышать максимальную допустимую неопределенность $\max \Delta_{\text{As}}$.

УТВЕРЖДАЮ
Председатель Фармакопейного комитета
Евразийского экономического союза
А. У. Тулегенова
24 сентября 2020 г.

**РУКОВОДСТВО
ПО РАЗРАБОТКЕ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ
ФАРМАКОПЕИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА**

**ЧАСТЬ II. РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

БХ	РС	Бумажная хроматография
ЖХ	LC	Жидкостная хроматография
ИЮПАК	IUPAC	Международный союз по теоретической и прикладной химии
МНН	INN	Международное непатентованное наименование
РФЛП	RP	Радиофармацевтический лекарственный препарат
ТСХ	TLC	Тонкослойная хроматография
Фармакопея Союза	EAEU Pharmacopoeia	Фармакопея Евразийского экономического союза
ФК Союза	EAEU PC	Фармакопейный комитет Евразийского экономического союза
	ICH	Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения

1. ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1.1. ВВЕДЕНИЕ

Настоящий документ представляет собой часть II Руководства по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза, посвященную РФЛП. Общие принципы, описанные в данном документе, не отличаются от общих принципов, применяемых к частным фармакопейным статьям Фармакопеи Союза на субстанции для фармацевтического применения химического происхождения. В связи с этим документ включает аспекты, относящиеся исключительно к РФЛП. При отсутствии особых указаний требования общих фармакопейных статей 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения* и 2.3.20.2. *Радиофармацевтические лекарственные препараты* применяются и к частным фармакопейным статьям на РФЛП. В соответствующих случаях также используют требования других общих фармакопейных статей, например, на лекарственные формы. Во избежание каких-либо сомнений в некоторых случаях может конкретно приводиться ссылка на используемые общие фармакопейные статьи.

Настоящее руководство (часть II) подготовлено с учетом требований документа Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению «Guide for the Elaboration of Monographs on Radiopharmaceutical Preparations» (2018 год) и документа ВОЗ «Good Pharmacopoeial Practice» (WHO Technical Report Series, No. 996, 2016, Annex 1).

1.2. НАЗВАНИЕ ЧАСТНОЙ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАТЬИ

Название частной фармакопейной статьи указывают на русском, латинском и английском языках.

В названии частной фармакопейной статьи используют номенклатуру МНН на РФЛП (при наличии). Символ радионуклида указывают после наименования химического элемента или вещества. Круглые скобки в названии частной фармакопейной статьи предназначены не столько для следования правилам ИЮПАК (для обозначения изотопно замещенного соединения), сколько для указания, что РФЛП содержит изотопно модифицированное вещество.

Пример 1:

ТЕХНЕЦИЯ (^{99m}Tc) МЕДРОНАТ, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Technetii (^{99m}Tc) medronati solutio iniectabilis

Technetium (^{99m}Tc) medronate injection

Пример 2:

ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА (¹⁸F), РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Fludeoxyglucosi (¹⁸F) solutio iniectionabilis

Fludeoxyglucose (¹⁸F) injection

Отсутствие наименования РФЛП в номенклатуре МНН означает, что оно хорошо известно и используется только в одном значении. При возможности более одного положения радионуклида в молекуле, кроме наименования, указывают его положение в молекуле.

Пример:

L-МЕТИОНИН ([¹¹C]метил), РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ вместо

L-МЕТИОНИНА (¹¹C) РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Фармакопея Союза наряду с понятием РФЛП для медицинского применения включает понятие прекурсора. Существует 2 типа прекурсоров:

- радионуклидный прекурсор, который по определению является радиоактивным;
- химический прекурсор, который является нерадиоактивным.

В случае радионуклидного прекурсора в наименование вещества добавляют указание «ДЛЯ РАДИОАКТИВНЫХ МЕТОК».

Пример:

ФТОРИДА (¹⁸F) РАСТВОР ДЛЯ РАДИОАКТИВНЫХ МЕТОК

В случае химического прекурсора в наименование вещества добавляют указание «ДЛЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ». Это позволяет включать частные фармакопейные статьи на прекурсоры в раздел для РФЛП и по представленным характеристикам определять пригодность данного прекурсора для РФЛП.

Пример:

**ЙОБЕНГУАНА СУЛЬФАТ ДЛЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ**

Нерадиоактивные химические прекурсоры далее не рассматриваются в данной части руководства, поскольку они подробно описываются в части I Руководства по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза, посвященной субстанциям для фармацевтического применения химического происхождения.

1.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1.3.1. Формулы и наименования веществ

Частные фармакопейные статьи на РФЛП не предусматривают установления того, относится ли определяемое радиоактивное вещество к веществам «без носителя», «без добавленного носителя» или, согласно ИЮПАК, «меченым» или «замещенным». В действительности, определяемое вещество всегда будет содержать молекулы с нерадиоактивным нуклидом природного изотопного состава. В случаях, важных с точки зрения потенциальной токсичности или эффекта насыщения целевого рецептора, долю содержания нерадиоактивных молекул определяемого вещества в РФЛП выражают удельной радиоактивностью в беккерель на грамм (Бк/г), или молярной радиоактивностью в беккерель на моль (Бк/моль), или количеством нерадиоактивного соединения в максимальной рекомендуемой дозе (максимальном рекомендуемом объеме) в миллилитрах (мг/V) и приводят в разделе *СОСТАВ* частной фармакопейной статьи. В разделе *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи название определяемого вещества указывают в соответствии с положениями ИЮПАК. Для пользователей Фармакопеи Союза информация о том, является ли вещество замещенным или меченым, не имеет большого практического значения или даже не имеет его совсем. Поэтому символ радионуклида ставится в квадратных скобках непосредственно перед наименованием вещества с радиоактивной меткой, что означает, что все радиофармацевтические соединения являются «мечеными», а не «замещенными».

Пример 1:

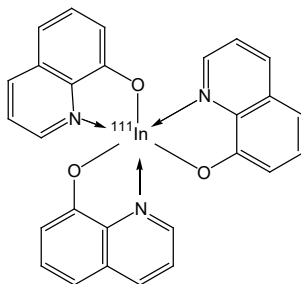
Стерильный раствор, содержащий 2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкопиранозу (2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозу), полученную нуклеофильным замещением

Пример 2:

Готовят растворением [[[3-бром-2,4,6-триметилфенил]карбамоил]метил]-имино]диуксусной кислоты (меброфенина) в присутствии...

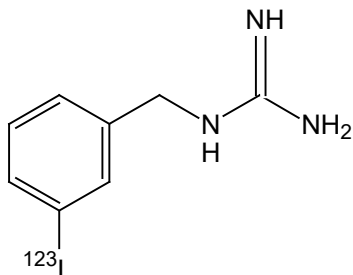
Для веществ, меченных радионуклидами, приводят структурную формулу. Ниже представлена радиоактивная молекула определяемого вещества в РФЛП. При этом радиоактивный атом указывают без скобок.

Пример 1:



[¹¹¹In]Индия оксин

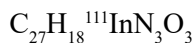
Пример 2:



1-(3-[¹²³I]йодбензил)гуанидин или [¹²³I]йобенгуан

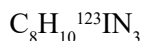
Аналогично приводят химическую формулу и относительную молекулярную массу определяемого вещества.

Пример 1:



M_r 543,5

Пример 2:



M_r 271,2

Раздел *СОДЕРЖАНИЕ* частной фармакопейной статьи включает лишь положения, наиболее важные для активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата.

Пример:

Лекарственный препарат содержит не менее 90% и не более 110% фтора-18 от заявленной радиоактивности на дату и время, указанные на упаковке.

При необходимости указывают максимальное содержание нерадиоактивных молекул в РФЛП для установления нижнего предела удельной радиоактивности.

Пример:

Содержание 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкозы должно составлять не более 0,5 мг в максимальной рекомендуемой дозе (максимальном рекомендуемом объеме) в миллилитрах.

Для РФЛП, содержащих радионуклид и комплексообразующий лиганд, указывают максимальное содержание комплексообразующего лиганда в случае проявления им фармакологической активности.

Пример:

Содержание эдотреотида должно составлять не более 50 мкг в максимальной рекомендуемой дозе (максимальном рекомендуемом объеме) в миллилитрах.

Спецификации на состав приводят, если только частная фармакопейная статья позволяет их верифицировать.

Спецификации на состав не приводят для веществ, рассматриваемых в качестве примесей.

При использовании добавок их указывают, как правило, в общем виде.

Пример 1:

Допускается использование соответствующих стабилизаторов и инертных вспомогательных веществ.

Пример 2:

Допускается использование соответствующих стабилизаторов, например, аскорбиновой кислоты и этилендиаминтетрауксусной кислоты.

Пример 3:

Допускается использование подходящих буферных веществ.

Если применимо, в разделе *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи указывают, что данная статья применяется к активной фармацевтической субстанции, полученной по определенной технологии производства. Указанную информацию обычно не включают в название частной фармакопейной статьи.

Пример 1:

Частная фармакопейная статья распространяется на лекарственную форму для инъекций, содержащую 6- ^{18}F фторлеводопу, полученную электрофильным замещением.

Пример 2:

Стерильный раствор, содержащий 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид-Д-глюкопиранозу (2- ^{18}F фтор-2-дезоксид-Д-глюкозу), полученную нуклеофильным замещением.

Пример 3:

Стерильный раствор комплекса технеция-99м с натрия гидроксиметилэтилендифосфонатом, полученного с использованием *Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (из продуктов деления) (номер частной фармакопейной статьи), Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (активационного) (номер частной фармакопейной статьи) или Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (полученного на ускорителе) (номер частной фармакопейной статьи).*

1.4. ПРОИЗВОДСТВО

В соответствии с указаниями общего раздела Фармакопеи Союза 1. *Общие сведения* положения раздела *ПРОИЗВОДСТВО* частной фармакопейной статьи,

при отсутствии других указаний, устанавливают обязательные требования. Данные требования относятся к исходным материалам, процессу производства и его валидации и контролю, а также испытаниям готовой продукции, которые должны проводиться производителем для выборочных серий, либо для каждой серии до выпуска в обращение. Данные указания необязательно могут проверяться на образцах готовой продукции.

Пример:

Йод-131 получают нейтронным облучением теллура или извлечением из продуктов деления урана.

Подробную информацию о технологии производства не предоставляют. При существовании разных технологий производства те из них, которые оценивались во время их разработки или пересмотра, могут быть приведены в Пояснительной записке к проекту частной фармакопейной статьи. При этом следует избегать использования таких выражений, как «могут быть получены в результате различных реакций» и «наиболее часто применяемый метод».

Данные сведения включают в раздел *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи, а если они не относятся к обоснованию и применению частной фармакопейной статьи – в Пояснительную записку.

1.5. СВОЙСТВА

Положения раздела *СВОЙСТВА* частной фармакопейной статьи не должны рассматриваться в качестве аналитических требований. Описание внешнего вида РФЛП приводят для информации.

Пример 1:

Описание. Прозрачный бесцветный раствор.

Пример 2:

Описание. Прозрачный раствор, бесцветный или слегка желтого цвета.

Пример 3:

Описание. Белая или почти белая суспензия, разделяющаяся при стоянии.

Пример 4:

Описание. Бесцветный газ.

Приводят также ссылку на период полураспада и характеристики излучения радионуклида, присутствующего в РФЛП.

Пример:

Период полураспада и характеристики излучения фтора-18. См. 4.2. *Физические характеристики радионуклидов, указанных в Фармакопее Евразийского экономического союза.*

1.6. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Данный раздел частной фармакопейной статьи предназначен для подтверждения подлинности радионуклида и химической формы определяемого вещества.

Как правило, для идентификации радионуклидов достаточным представляется применение гамма- или бета-спектрометрии.

Пример 1:

А. Гамма-спектрометрия (2.1.2.43).

Требование: наиболее интенсивный пик гамма-излучения йода-123 должен соответствовать значению энергии 0,159 МэВ.

Пример 2:

А. Гамма-спектрометрия (2.1.2.43).

Требование: наиболее интенсивные пики гамма-излучения индия-111 должны соответствовать значениям энергии 0,171 МэВ и 0,245 МэВ.

Пример 3:

А. Бета-спектрометрия (2.1.2.43).

Требование: максимальная энергия бета-излучения иттрия-90 должна соответствовать значению 2,28 МэВ.

Для идентификации позитрон-излучающих радионуклидов метод гамма-спектрометрии является лишь сопутствующим, так как наиболее интенсивный пик гамма-излучения с энергией 0,511 МэВ характерен для всех позитрон-излучающих нуклидов, что требует дополнительной информации о периоде полураспада. Для РФЛП с коротким сроком хранения (сроком годности) относительно времени, необходимого для предварительных испытаний до выпуска, точное определение периода полураспада в течение времени, соответствующего утроенному значению предполагаемого периода полураспада, нецелесообразно для целей идентификации радионуклидов. Достаточным представляется определение приблизительного периода полураспада.

Пример:

А. Гамма-спектрометрия (2.1.2.43).

Требование: основные пики гамма-излучения должны соответствовать значению энергии 0,511 МэВ, допускается суммарный пик в зависимости от геометрических условий измерения с энергией 1,022 МэВ.

Б. Приблизительный период полураспада. От 105 мин до 115 мин.

Для идентификации химической формы вещества может использоваться специфичная химическая реакция и (или) методика разделения.

Пример 1:

Б. В стеклянную пробирку с внутренним диаметром около 20 мм помещают от 5 мг до 10 мг *магния оксида R*, прибавляют 20 мкл испытуемого лекарственного препарата и исследуют в ультрафиолетовом свете при 365 нм; появляется ярко-желтая флуоресценция.

Пример 2:

Б. К 100 мкл *серебра нитрата раствора R2* прибавляют 50 мкл испытуемого лекарственного препарата; образуется белый осадок.

Пример 3:

В. Используют радиохроматограммы испытуемого раствора, полученные при испытании А на радиохимическую чистоту (см. раздел *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи).

Требование: время удерживания/коэффициент замедления основного пика должно совпадать с временем удерживания/коэффициентом замедления основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а).

Пример 4:

В. Используют радиохроматограммы испытуемого раствора, полученные при испытании А на радиохимическую чистоту (см. раздел *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи), коэффициент замедления основного пика должен составлять от 0,0 до 0,1.

1.7. МАКСИМАЛЬНАЯ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА (МАКСИМАЛЬНЫЙ РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ОБЪЕМ)

В Фармакопее Союза особой величиной для РФЛП является максимальная рекомендуемая доза (максимально рекомендуемый объем) (V) в миллилитрах. Для достижения необходимого диагностического или терапевтического результата дозу при введении РФЛП назначают в беккерелях (Бк). Вследствие радиоактивного распада радиоактивность РФЛП со временем уменьшается, что требует для поддержания необходимой дозы увеличения объема вводимого РФЛП. После истечения одного периода полураспада необходимо двукратное введение объема РФЛП; после двух периодов полураспада вводимый объем должен увеличиваться в четыре раза. По этой причине объем введения РФЛП является неопределенной величиной, что требует использования понятия максимального рекомендуемого объема (V) в миллилитрах. Данное положение основано на исследованиях по фар-

мацевтической разработке РФЛП в отношении качества, стабильности и безопасности различных составов в разных условиях и последующих результатах анализа при производстве опытных серий. Предположительно, максимальное значение V устанавливают в процессе валидационных исследований. В крайнем случае, оно равно всему объему многодозового РФЛП, например, при восстановлении набора для приготовления РФЛП или получении лекарственной формы в процессе экстенпорального синтеза РФЛП. Во многих испытаниях на РФЛП содержание исследуемых веществ (родственные примеси, бактериальные эндотоксины и т. д.) определяют, выражая его в миллиграммах или единицах активности на миллилитр, однако предельное содержание указывают в миллиграммах или единицах радиоактивности на значение V для ограничения вводимого их общего количества. При необходимости использования растворов сравнения их обычно разводят до объема V мл. Применяемые методики должны быть валидированы для учета всего диапазона объемов и концентраций, возможных при использовании РФЛП.

1.8. ИСПЫТАНИЯ

Испытания на стерильность, бактериальные эндотоксины и остаточные растворители, если приемлемо, должны быть приведены в частной фармакопейной статье, если на них не распространяются требования общей фармакопейной статьи 2.3.20.2. *Радиофармацевтические лекарственные препараты.*

1.8.1. pH, кислотность или щелочность

При отсутствии других указаний испытание проводят с использованием неразведенного РФЛП. Допускается определение величины pH методом потенциометрии, или с помощью раствора подходящего индикатора или индикаторной полоски, или путем определения кислотности или щелочности.

Если диапазон pH задан с точностью до 1 десятичного знака, допускается указывать наименование подходящей индикаторной полоски. Данную информацию включают в Пояснительную записку к проекту частной фармакопейной статьи.

Пример 1:

pH (2.1.2.3). От 4 до 7.

Пример 2:

pH (2.1.2.3). От 4,5 до 7,0.

Пример 3:

pH (2.1.2.3). От 4,5 до 8,5.

Пример 4:

Кислотность. Раствор должен быть сильнокислым.

Пример 5:

Щелочность. Раствор должен быть сильнощелочным.

1.8.2. Нерадиоактивные вещества и родственные примеси

Данный раздел включает испытания на специфические нерадиоактивные вещества и известные или возможные нерадиоактивные примеси.

Пример:

Аловудин и родственные примеси. Жидкостная хроматография (2.1.2.28).

Если в разделе *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи указываются предельные значения удельной радиоактивности или содержания нерадиоактивных веществ в РФЛП, необходимо проведение испытания на содержание нерадиоактивных веществ в РФЛП. В частной фармакопейной статье примеси (химические и радиохимические) обозначают с помощью букв латинского алфавита, например, «примесь А», «примесь В» и т. д. Их описание приводится в разделе *ПРИМЕСИ* частной фармакопейной статьи с использованием терминов, указанных в общей фармакопейной статье 2.3.5.0. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*. В тексте частной фармакопейной статьи испытания на примеси называют по наименованию примесей, например, «Примесь А», «Примесь В» и т. д. Однако при первом упоминании примеси (например, при приготовлении растворов сравнения) используют ее химическое название, после которого в скобках указывают буквенное обозначение примеси.

Пример:

1,0 мг 2-хлор-2-дезоксид-глюкозы Р (примесь А) растворяют в воде Р.

Пределы содержания примесей устанавливают на основе результатов рутинного анализа серий РФЛП с учетом данных исследований токсичности и (или) эффективности, а также возможностей описанных методов.

Ниже приведен пример, который может рассматриваться в качестве типового для описания такого испытания.

Пример:

2-Фтор-2-дезоксид-глюкоза и примесь А. Жидкостная хроматография (2.1.2.28).

Испытуемый раствор. Испытуемый лекарственный препарат.

Раствор сравнения (а). 1,0 мг 2-фтор-2-дезоксид-глюкозы Р растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 2,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разводят водой Р до объема V, где V – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объем) в миллилитрах.

Раствор сравнения (б). 1,0 мг 2-хлор-2-дезоксид-глюкозы Р (примесь А) растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 2,0 мл. 1,0 мл полу-

ченного раствора разводят водой P до объема V , где V – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объем) в миллилитрах.

Раствор сравнения (в). 1,0 мг 2-фтор-2-дезоксид- D -маннозы P растворяют в воде P и доводят тем же растворителем до объема 2,0 мл. 0,5 мл полученного раствора смешивают с 0,5 мл раствора сравнения (а).

Условия хроматографирования:

- колонка: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная *сильно-основной анионообменной смолой для хроматографии P* с размером частиц 10 мкм;
- подвижная фаза: раствор 4 г/л натрия гидроксида P в воде, свободной от углерода диоксида P , предохраняемой от воздействия атмосферного углерода диоксида;
- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;
- детектор: детектор углеводов, подходящий для измерения в требуемом диапазоне концентраций, например, импульсный амперометрический детектор и детектор радиоактивности, соединенные последовательно;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: удвоенное время удерживания 2-фтор-2-дезоксид- D -глюкозы.

Относительное удерживание (время удерживания 2-фтор-2-дезоксид- D -глюкозы около 12 мин): 2-фтор-2-дезоксид- D -манноза – около 0,9; примесь А – около 1,1.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (в) при использовании детектора углеводов):

- разрешение: не менее 1,5 между пиками 2-фтор-2-дезоксид- D -маннозы и 2-фтор-2-дезоксид- D -глюкозы;
- отношение сигнал/шум: не менее 10 для пика 2-фтор-2-дезоксид- D -глюкозы.

Пределы содержания примесей:

- 2-фтор-2-дезоксид- D -глюкоза: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,5 мг/ V);
- примесь А: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5 мг/ V).

В некоторых испытаниях может быть обнаружено несколько родственных примесей. В этом случае допускается указывать пределы их общего содержания и неучитываемый предел.

Пример:

Пределы содержания примесей:

- *фтормисонидазол*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,1 мг/V);
- *примеси С*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,1 мг/V);
- *любая другая примесь*: не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,1 мг/V);
- *сумма примесей*: не более чем 5-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,5 мг/V);
- *неучитываемый предел*: 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,03 мг/V).

Температуру колонки указывают лишь при необходимости или в случае, если она отличается от комнатной (от 15 °С до 25 °С). При отсутствии других указаний предполагается, что температура колонки должна быть постоянной.

1.8.3. Остаточные органические растворители

Содержание остаточных органических растворителей нормируют в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.3.2.0. *Остаточные органические растворители*. Для РФЛП с коротким сроком хранения (сроком годности) по сравнению с временем, необходимым для испытаний до выпуска их в обращение и дистрибуции, вводят указание «Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания».

Пример:

Остаточные растворители. В соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.3.2.0. *Остаточные органические растворители*. Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания.

При использовании этанола в качестве вспомогательного вещества в РФЛП приводят пределы его концентрации или общее количество в расчете на одно введение. Допускается применение методик, описанных в общей фармакопейной статье 2.1.4.19. *Идентификация и контроль остаточных растворителей*, однако более высокий уровень допустимого содержания и диапазон возможных объемов введения может потребовать валидации альтернативных методик.

Пример:

Этанол (2.1.9.8 или другая подходящая валидированная методика). Не более 10% (об/об) и не более 2,5 г на введение в расчете на плотность (2.1.2.5) 0,790 г/мл.

1.8.4. Физиологическое распределение

Не рекомендуется проведение испытаний с участием животных. Некоторые РФЛП могут содержать смесь меченных радиоактивным изотопом компонентов различного состава, которые сложно определить другими аналитическими методами. Испытание на физиологическое распределение может потребоваться в тех случаях, когда физико-химическое испытание (испытания) на радиохимическую чистоту является недостаточным для полного определения и контроля радиохимических веществ в РФЛП. Общие указания по выполнению испытания описаны в общей фармакопейной статье 2.3.20.2. *Радиофармацевтические лекарственные препараты*, но изложение текста испытаний и предельные значения будут зависеть от характера испытания, несмотря на то, что гармонизация текста испытания с аналогичными текстами представлялась бы целесообразной.

1.8.5. Стерильность

В соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.3.20.2. *Радиофармацевтические лекарственные препараты* РФЛП для парентерального введения должны выдерживать испытание на стерильность. В связи с этим в частных фармакопейных статьях на РФЛП не требуется приводить испытания на стерильность, за исключением следующего случая:

- РФЛП с коротким сроком хранения (сроком годности) по сравнению с продолжительностью испытания, что допускает их выпуск к применению до завершения испытания. В этом случае в частной фармакопейной статье приводят следующее указание:

Стерильность. В соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.3.20.2. *Радиофармацевтические лекарственные препараты*. Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания.

1.8.6. Бактериальные эндотоксины

В соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.3.20.2. *Радиофармацевтические лекарственные препараты* РФЛП для парентерального введения должны выдерживать испытание на бактериальные эндотоксины или испытание на пирогенность. Пределы содержания бактериальных эндотоксинов указывают в частной фармакопейной статье или рассчитывают в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.6.21. *Применение испытания на бактериальные эндотоксины*. Так, для внутривенных РФЛП данные пределы должны составлять 2,5 МЕ эндотоксина на килограмм массы тела, т. е. 175 МЕ на максимальную рекомендуемую дозу (максимальный рекомендуемый объем) в миллилитрах при средней массе человека 70 кг. В связи с этим в частных фармакопейных статьях на РФЛП не требуется приводить испытания на бактериальные эндотоксины, за исключением следующих случаев:

- если РФЛП имеет короткий срок хранения (срок годности) по сравнению с продолжительностью испытания, что допускает их выпуск к применению до завершения испытания. В таком случае в частной фармакопейной статье приводят следующее указание:

Пример 1 (для РФЛП, готовых к применению):

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Не более $175/V$ МЕ/мл, где V – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объем) в миллилитрах. Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания.

Пример 2 (для растворов для радиоактивных меток):

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Не более 20 МЕ/мл, если раствор предназначен для производства парентеральных лекарственных препаратов без последующего удаления бактериальных эндотоксинов. Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания.

Пример 3 (для растворов для радиоактивных меток):

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Не более $175/V$ МЕ/мл, где V – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объем) в миллилитрах. Допускается выпуск лекарственного препарата к применению в производстве до завершения испытания.

Пример 4 (для растворов для радиоактивных меток):

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Не более 175 МЕ/ V , где V – максимальный объем, используемый для приготовления одной дозы для пациента, если раствор предназначен для применения в производстве парентеральных лекарственных препаратов без последующего удаления бактериальных эндотоксинов. Допускается выпуск раствора к применению до завершения испытания.

- если предел содержания бактериальных эндотоксинов отличается от общего его значения, что требует указания данного предела в частной фармакопейной статье.

Пример:

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Не более $14/V$ МЕ/мл, где V – максимальная рекомендуемая доза (максимальный рекомендуемый объем) в миллилитрах.

- если используется другой метод подготовки образца, что требует его подробного описания в частной фармакопейной статье;
- если испытание методом гель-тромба не приемлемо, что требует использования другого метода.

1.9. РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА

В данном разделе частной фармакопейной статьи приводят максимальное предельное содержание радионуклидных примесей и минимальное содержание радионуклида в испытуемом образце.

Пример (для РФЛП, меченного йодом-123):

РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА

Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания.

Йод-123. Не менее 99,7% от общей радиоактивности.

Гамма-спектрометрия (2.1.2.43).

Определяют относительное содержание йода-123, йода-125, теллура-121 и других присутствующих радионуклидных примесей. С целью обнаружения теллура-121 и йода-125 испытуемый лекарственный препарат выдерживают в течение времени, достаточного для распада йода-123 до уровня, позволяющего обнаружить радионуклидные примеси.

Требование: не должны обнаруживаться радионуклиды с большим периодом полураспада, чем у йода-125.

Радионуклидные примеси с большим периодом полураспада, чем у радионуклида в испытуемом РФЛП, могут быть определены по истечении соответствующего периода радиоактивного распада. В этом случае указывают время хранения образца до начала измерения оставшихся долгоживущих примесей и возможность выпуска РФЛП к применению до завершения испытания.

Пример (для РФЛП, меченного фтором-18):

РАДИОНУКЛИДНАЯ ЧИСТОТА

Допускается выпуск лекарственного препарата к применению до завершения испытания Б.

Фтор-18. Не менее 99,9% от общей радиоактивности.

А. Гамма-спектрометрия (2.1.2.43).

Требование: пики гамма-излучения с энергией, отличной от 0,511 МэВ или 1,022 МэВ, должны быть не более 0,1% от общей радиоактивности лекарственного препарата.

Б. Гамма-спектрометрия (2.1.2.43).

Определяют количество фтора-18 и радионуклидных примесей с периодом полураспада более 2 ч. С целью обнаружения и количественного определения примесей испытуемый лекарственный препарат выдерживают не менее 24 ч для распада фтора-18 до уровня, позволяющего обнаружить примеси.

Требование: общая радиоактивность радионуклидных примесей должна быть не более 0,1%.

Для РФЛП, меченных технецием-99m, испытание на радионуклидную чистоту не описывают, поскольку их получение осуществляют с использованием *Натрия пертехнетата (^{99m}Tc) раствора для инъекций (из продуктов деления)*, *Натрия пертехнетата (^{99m}Tc) раствора для инъекций (активационного)* или *Натрия пертехнетата (^{99m}Tc) раствора для инъекций (из продуктов ускорителя)*, для которых уже определены требования к радионуклидной чистоте.

1.10. РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА

Данный раздел частной фармакопейной статьи является одним из наиболее важных и содержит специфические испытания для РФЛП. Он представляет также наибольшую сложность в обеспечении единообразия изложения текста. Испытания в данном разделе должны подтвердить присутствие рассматриваемого радионуклида в предполагаемой химической форме. По возможности испытания называют, используя наименование определяемой примеси (примесей). Пределы для примесей выражают в виде минимального количества радиоактивности, обусловленной рассматриваемым радионуклидом в предполагаемой химической форме, в процентах от общей радиоактивности. В некоторых случаях для отдельных или совместно присутствующих радиохимических примесей допускается указывать пределы в виде их максимального количества радиоактивности в процентах.

Пример 1 (для РФЛП, меченного фтором-18):

РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА

[¹⁸F]Аловудин. Не менее 95% от общей радиоактивности фтора-18.

Жидкостная хроматография (2.1.2.28), как описано в испытании на аловудин и родственные примеси.

При необходимости испытуемый раствор разводят *водой Р* для получения радиоактивной концентрации, подходящей для измерения активности.

На хроматограмме, полученной с помощью детектора радиоактивности, находят пик [¹⁸F]аловудина путем сравнения с хроматограммой раствора сравнения (а), полученной с использованием спектрофотометра.

Примесь D. Не более 5% от общей радиоактивности фтора-18.

Тонкослойная хроматография (2.1.2.26).

Испытуемый раствор. Испытуемый лекарственный препарат.

Условия хроматографирования:

- ТСХ-пластинка со слоем силикагеля Р;
- подвижная фаза: вода Р–ацетонитрил Р (5:95 об/об);
- объем наносимой пробы: около 5 мкл;
- пробег фронта подвижной фазы: не менее 2/3 пластинки;
- обработка зон адсорбции: сушка в потоке теплого воздуха;

- *детектор*: подходящий для установления распределения радиоактивности.
- Коэффициенты замедления (R_p): примесь D – около 0; [^{18}F]аловудин – около 0,7.*

Пример 2 (для РФЛП, меченного технецием-99м с использованием только БХ или ТСХ):

РАДИОХИМИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА

Примесь А. Тонкослойная хроматография (2.1.2.26).

Исследуемый раствор. Испытуемый лекарственный препарат.

Раствор сравнения (а). К 1 мл раствора 1 г/л олова хлорида Р в растворе 5,15 г/л хлороводородной кислоты Р в закрытом флаконе прибавляют 2 мл Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (из продуктов деления) (номер частной фармакопейной статьи), Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (активационного) (номер частной фармакопейной статьи) или Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (из продуктов ускорителя) (номер частной фармакопейной статьи) с радиоактивностью от 100 МБк до 400 МБк. Раствор используют в течение 30 мин.

Раствор сравнения (б). Во флакон, содержащий СО ФЕАЭС медроната для испытания на радиохимическую чистоту прибавляют 2 мл Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (из продуктов деления) (номер частной фармакопейной статьи), Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (активационного) (номер частной фармакопейной статьи) или Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (из продуктов ускорителя) (номер частной фармакопейной статьи), с радиоактивностью от 100 МБк до 400 МБк. Раствор выдерживают в течение 15 мин.

Условия хроматографирования:

- *ТСХ-пластинка со слоем силикагеля Р*, изготовленная из стекловолокна;
- *подвижная фаза:* раствор 136 г/л натрия ацетата Р;
- *объем наносимой пробы:* около 2 мкл;
- *пробег фронта подвижной фазы:* не менее 4/5 пластинки;
- *обработка зон адсорбции:* немедленное извлечение пластинки из камеры с растворителем после завершения хроматографирования, сушка на воздухе;
- *детектор:* подходящий для установления распределения радиоактивности.

Коэффициенты замедления (R_p): примесь А – от 0,0 до 0,1; примесь В и [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] технеция медронат – от 0,9 до 1,0.

Примесь В. Тонкослойная хроматография (2.1.2.26).

Исследуемый раствор. Испытуемый лекарственный препарат.

Раствор сравнения (а). Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (из продуктов деления) (номер частной фармакопейной статьи), Натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) раствора для инъекций (активационного) (номер частной

фармакопейной статьи) или Натрия пертехнетата (^{99m}Tc) раствора для инъекций (из продуктов ускорителя) (номер частной фармакопейной статьи).

Раствор сравнения (б). Раствор сравнения (б), приготовленный в испытании на примесь А.

Условия хроматографирования:

- ТСХ-пластинка со слоем силикагеля Р, изготовленная из стекловолокна;
- подвижная фаза: метилэтилкетон Р;
- объем наносимой пробы: около 2 мкл;
- пробег фронта подвижной фазы: не менее 4/5 пластинки;
- обработка зон адсорбции: немедленное извлечение пластинки из камеры с растворителем после завершения хроматографирования, сушка на воздухе;
- детектор: подходящий для установления распределения радиоактивности.

Коэффициенты замедления (R_f): [^{99m}Tc] технеция медронат и примесь А – от 0,0 до 0,1; примесь В – от 0,9 до 1,0.

Радиоактивность [^{99m}Tc] технеция медроната в процентах рассчитывают по формуле:

$$100 - (A + B)$$

где: А – радиоактивность примеси А в процентах, найденная в испытании на примесь А при определении радиохимической чистоты;

В – радиоактивность примеси В в процентах, найденная в испытании на примесь В при определении радиохимической чистоты.

Содержание [^{99m}Tc] технеция медроната должно быть не менее 95% от общей радиоактивности технеция-99m.

Для определения радиохимической чистоты с использованием ЖХ необходимо рассмотреть возможность сохранения радиоактивности на колонке, что должно быть отражено в формуле для расчета предельных значений.

Пример:

Активность [^{99m}Tc] технеция сестамиби в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(100 - B) \times T}{100}$$

где: В – радиоактивность примеси В в процентах, найденная в испытании на примесь В при определении радиохимической чистоты;

Т – радиоактивность примеси [^{99m}Tc] технеция сестамиби в процентах на хроматограмме испытуемого раствора.

В данном примере [^{99m}Tc] технеция сестамиби представляет собой координационное соединение [^{99m}Tc] технеция в качестве комплексообразователя, связанного с 6 (sesta) лигандами метоксиизобутилизонитрила (MIBI).

1.11. РАДИОАКТИВНОСТЬ

Данный раздел соответствует разделу *КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи на субстанции для фармацевтического применения химического происхождения.

Пример:

РАДИОАКТИВНОСТЬ

Определение радиоактивности проводят с помощью калиброванного прибора.

1.12. ХРАНЕНИЕ

Информация о хранении РФЛП содержится в общей фармакопейной статье *2.3.20.2. Радиофармацевтические лекарственные препараты*. При необходимости дополнительную информацию указывают в частной фармакопейной статье.

Пример 1:

ХРАНЕНИЕ

В герметичных контейнерах в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Пример 2:

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре 25 °С или ниже.

1.13. МАРКИРОВКА

Информация о маркировке РФЛП содержится в общей фармакопейной статье *2.3.20.2. Радиофармацевтические лекарственные препараты*. При необходимости дополнительную информацию указывают в частной фармакопейной статье.

Пример 1:

МАРКИРОВКА

На упаковке указывают, что:

- раствор не предназначен для прямого введения пациенту;
- пользователь обязан убедиться, что содержание металлических примесей и стронция-90 является достаточно низким для предполагаемого применения;

- активная фармацевтическая субстанция пригодна для производства парентеральных лекарственных препаратов, в случае применимости.

Пример 2:

МАРКИРОВКА

На упаковке указывают содержание этанола в процентах в лекарственном препарате.

Пример 3:

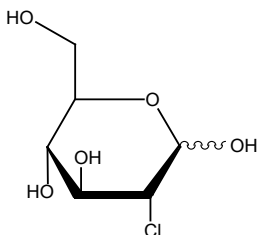
МАРКИРОВКА

На упаковке указывают удельную радиоактивность, выраженную в гигабеккерель (ГБк) йода-123 на грамм основания йобенгуана.

1.14. ПРИМЕСИ

Раздел *ПРИМЕСИ* частной фармакопейной статьи основан на указаниях общей фармакопейной статьи 2.3.5.0. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*. В данном разделе приводят возможные химические, радиохимические или радионуклидные примеси, присутствующие в РФЛП и нормированные предписанными испытаниями. Перечень примесей включает, при необходимости, структурные формулы и их химические названия.

Пример 1:



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

- А. 2-хлор-2-дезоксид-D-глюкопираноза (2-хлор-2-дезоксид-D-глюкоза),
Е. [¹⁸F] фторид.

Пример 2:

- А. [^{99m}Tc] технеций в коллоидной форме,
В. [^{99m}Tc] пертехнетат-ион.

Пример 3:

- А. йод-125,
В. теллур-121,
С. [¹²³I] йодат-ион.

В разделе *ПРИМЕСИ* частной фармакопейной статьи не указывают нерадиоактивные неорганические примеси (например, металлы).

2. ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

2.1. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В данном разделе настоящего руководства приводятся положения, связанные с валидацией испытаний, предусмотренных для включения в частные фармакопейные статьи на РФЛП. Раздел включает оценку испытаний для идентификации, инструментальных и неинструментальных испытаний для контроля радиохимических и радионуклидных примесей и методик определения активности. Требования к валидации различаются в зависимости от типа испытаний и используемой методики.

В разделе рассмотрены аналитические методики с особым упором на определение и измерение радиоактивности. Кроме того, обсуждаются испытания, хотя и несвязанные с определением или измерением радиоактивности, но на результаты которых радиоактивность может оказывать определенное влияние.

Данный раздел настоящего руководства основан на общей фармакопейной статье 2.3.14.0. Валидация аналитических методик Фармакопеи Союза и Руководстве по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденном Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113. Вопросы данного раздела рассмотрены также в Руководстве по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза (часть I, раздел 3). Положения раздела могут быть использованы для составления заявлений на регистрацию РФЛП в рамках Союза.

2.1.1. Типы аналитических методик, подлежащих валидации

Целью валидации аналитической методики является документированное подтверждение ее пригодности для предполагаемого применения. В настоящем руководстве валидация аналитических методик рассматривается в применении к следующим испытаниям на РФЛП:

- испытания для идентификации (подтверждения подлинности);
- испытания на количественное содержание примесей;
- испытания на предельное содержание примесей с целью их контроля;
- испытания для количественного определения радиоактивности (эквивалентны количественному определению в частных фармакопейных статьях на субстанции для фармацевтического применения химического происхождения).

Ниже приводится краткое описание типов испытаний, рассматриваемых в настоящем руководстве:

- испытания для идентификации подтверждают подлинность радионуклида и его присутствие в заявленной химической форме;
- испытания на радионуклидные примеси предназначены для получения информации о подлинности и содержании возможных радионуклидных примесей и, в целом, радионуклидной чистоте РФЛП;
- испытания на радиохимические примеси предназначены для получения информации о подлинности и содержании возможных радиохимических примесей, образующихся при синтезе или получении активной части РФЛП;
- испытания на нерадиоактивные примеси могут быть либо испытаниями на количественное содержание, либо испытаниями на предельное содержание примеси в испытуемом образце. Данные испытания предназначены для точного отражения характеристик чистоты испытуемого образца. В отличие от испытания на предельное содержание, испытание на количественное содержание примеси требует различные характеристики валидации, которые полностью описаны в вышеуказанных документах;
- определение радиоактивности (количественное определение или содержание) предназначено для измерения радиоактивности (количества распадов в единицу времени) соответствующего радионуклида в предполагаемой химической форме (определяемое вещество). Радиоактивность выражают величиной общей радиоактивности в расчете на единицу лекарственной формы, например, капсулу, или на одну упаковку, например, флакон, или величиной радиоактивной концентрации в расчете на единицу объема РФЛП. Радиоактивность выражают на дату и время, указанные на упаковке.

2.1.2. Валидационные характеристики и требования

В данном разделе настоящего руководства приводится перечень характеристик, подлежащих оценке при валидации аналитических методик, необходимых для разработки частной фармакопейной статьи на РФЛП.

Назначение аналитических методик должно быть четко определено, так как от этого зависит выбор валидационных характеристик, подлежащих оценке в ходе валидации.

Типичные валидационные характеристики, подлежащие оценке, приводятся ниже:

- правильность;
- прецизионность:
 - а) повторяемость;

- б) промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность;
- специфичность;
- предел обнаружения;
- предел количественного определения;
- линейность;
- диапазон применения или аналитическая область.

Определение каждой из валидационных характеристик представлено в разделе 2.1.3. *Термины и определения* настоящего руководства. Валидационные характеристики, используемые для идентификации, контроля примесей и количественного определения с особым упором на определение и обнаружение радиоактивности представлены в таблице.

В таблице приводятся те характеристики, которые считают наиболее важными для валидации различных аналитических методик. Данный перечень валидационных характеристик представляется типичным для указанных аналитических методик и испытаний, но предполагает в отдельных случаях исключение некоторых из них, что требует соответствующего обоснования. Следует отметить, что в таблице не указывается устойчивость (робастность), которую определяют на соответствующем этапе разработки аналитической методики.

Кроме того, может потребоваться повторная валидация (ревалидация) в следующих случаях:

- изменения в процессе производства, например изменения в производстве радионуклидов, синтезе прекурсора, синтезе радиоактивного соединения и т. д. ;
- изменения в составе РФЛП;
- изменения в аналитической методике.

Валидации могут потребовать и другие изменения. Степень повторной валидации (ревалидации) зависит от характера изменений. Решение о том, в какой степени необходима повторная валидация (ревалидация), основывается на результатах оценки риска.

Методики, используемые в исследованиях стабильности для установления срока годности РФЛП, должны быть включены в протокол валидации.

**Таблица 2.1.2.–1. Валидационные характеристики
аналитических методик испытаний РФЛП**

Валидационные характеристики	Тип аналитической методики						
	Идентификация радионуклида (T _{1/2} приблизит.)	Идентификация радионуклида (спектрометрия)	Радиохимическая идентификация (ЖХ/ТСХ/БХ)	Радионуклидная чистота (ИПС)	Радионуклидная чистота (спектрометрия)	Радиохимическая чистота* (ЖХ/ТСХ/БХ)	Радиоактивность (КО)
Правильность	-	-	-	-	+	+	+
Прецизионность:	+	-	-	-	(±)	(±)	+
Повторяемость	-	-	-	-	(±)	(±)	-
Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность							
Специфичность	+	+	+	+	+	+	+
Предел обнаружения	-	-	-	+	-	-	-
Предел количественного определения	-	-	-	-	+	+	-
Линейность	+	-	-	-	+	+	+
Диапазон применения (аналитическая область)	+	-	-	-	+	+	+

Примечание. *Испытания на радиоэнантиомерную чистоту следует валидировать аналогичным образом.

Сокращения: ИПС – испытание на предельное содержание;

КО – количественное определение;

(+) – не всегда возможно (например, в случае короткого периода полураспада).

2.1.3. Термины и определения

Для целей настоящего руководства используют понятия, которые означают следующее:

«аналитическая методика» (analytical procedure) – подробное описание проведения испытания. Оно может включать (но не ограничиваться перечисленным) подготовку испытуемого образца и образца сравнения, приготовление реактивов, использование оборудования, получение калибровочной кривой, применение формул расчета и т. д.;

«специфичность» (specificity) – способность однозначно оценивать определяемое вещество (компонент) независимо от других веществ (примеси, продукты деградации, вспомогательные вещества, матрица (дисперсионная среда) и др.),

присутствующих в испытуемом образце. Недостаточная специфичность одной аналитической методики может быть компенсирована использованием одной или нескольких дополнительных аналитических методик. Специфичность для различных видов испытаний означает следующее:

- *в испытании для идентификации* – подтверждение того, что аналитическая методика позволяет идентифицировать именно определяемое вещество (компонент);
- *в испытании на чистоту* – подтверждение того, что аналитическая методика позволяет правильно распознать примеси в испытуемом образце (например, испытание на родственные соединения, примеси элементов, остаточные растворители и т. д.);
- в испытаниях для определения радиоактивности (эквивалентно количественному определению в частных фармакопейных статьях на субстанции для фармацевтического применения химического происхождения) – подтверждение того, что аналитическая методика позволяет точно измерить радиоактивность испытуемого образца. Надежность методов измерения радиоактивности требует подтверждения отсутствия мешающих радионуклидов (радионуклидная чистота) или предоставления информации об их относительном вкладе в результаты измерений. В неспектрометрических методах измерения радиоактивности, например, с использованием ионизационных камер, твердотельных (сцинтилляционных или полупроводниковых) и жидких сцинтилляционных детекторов, как правило, детекторы не могут полностью различить все излучения, поступающие от разных радионуклидов;

«правильность» (accuracy, trueness) – валидационная характеристика, выражающая близость между принятым истинным (опорным) значением и полученным значением;

«прецизионность» (precision) – характеристика близости (степени разброса) результатов (значений) между сериями измерений, проведенными на множестве проб, взятых из одной и той же однородной пробы, в указанных методикой условиях. Прецизионность устанавливают на 3 уровнях: повторяемость, промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность и воспроизводимость. Прецизионность следует устанавливать с использованием однородных аутентичных образцов. В случае невозможности получения однородного образца допускается определение прецизионности с помощью искусственно приготовленных (модельных) образцов или раствора образца. Прецизионность аналитической методики, как правило, выражают величиной дисперсии, стандартного отклонения или коэффициента вариации серии измерений;

«повторяемость» (repeatability) – характеристика прецизионности при выполнении повторных испытаний в одинаковых рабочих условиях в течение короткого промежутка времени. Повторяемость также называют прецизионностью внутри аналитической методики (intra-assay precision);

«промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность» (intermediate precision) – характеристика влияния изменений внутри лаборатории (разные дни, разные аналитики, разное оборудование и т.д.);

«воспроизводимость» (reproducibility) – характеристика прецизионности в межлабораторных испытаниях (совместные исследования, обычно применяемые для стандартизации методологии);

«предел обнаружения» (detection limit) – наименьшее количество определяемого вещества (компонента) в испытуемом образце, которое может быть обнаружено, но не обязательно точно количественно определено;

«предел количественного определения» (quantitation limit) – наименьшее количество вещества (компонента) в испытуемом образце, которое можно определить с соответствующей прецизионностью и правильностью. Предел количественного определения является необходимой валидационной характеристикой методик, используемых для определения низких содержаний веществ (компонентов) в испытуемом образце, в частности, для определения примесей и (или) продуктов деградации;

«линейность» (linearity) – прямая пропорциональная зависимость аналитического сигнала от концентрации (количества) определяемого вещества (компонента) в испытуемом образце в пределах диапазона применения (аналитической области) методики;

«диапазон применения (аналитическая область)» (range) – интервал между наибольшей и наименьшей концентрациями (количеством) определяемого вещества (компонента) в испытуемом образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет приемлемый уровень прецизионности, правильности и линейности;

«устойчивость (робастность)» (robustness) – способность методики быть устойчивой к влиянию небольших задаваемых изменений в условиях выполнения испытания, которая указывает на ее надежность при обычном (стандартном) использовании.

2.2. МЕТОДОЛОГИЯ

Общая методология валидации описана в Руководстве по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденном Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113, и Руководстве по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза (часть I, раздел 3).

Валидация методик, используемых для анализа РФЛП, также проводится в соответствии с принципами указанных выше документов. Однако общая методология может стать неприменимой или может потребовать изменений вследствие распада радионуклида со временем. Поэтому методики испытаний РФЛП не аналогичны методикам, используемым в традиционном химическом анализе,

а РФЛП ввиду их излучения не могут быть легко направлены из одного места в другое. В связи с этим в настоящем руководстве основное внимание уделено подобным случаям.

2.2.1. Основные положения

Целью данного раздела настоящего руководства является предоставление рекомендаций по порядку рассмотрения различных валидационных характеристик для каждой аналитической методики. В некоторых случаях (например, при подтверждении специфичности) для обеспечения качества РФЛП в целом могут быть исследованы возможности применения комбинации ряда аналитических методик.

Следует предоставить соответствующие результаты, собранные во время валидации, и формулы, используемые для расчета валидационных характеристик.

Радиоактивный распад как физическое свойство РФЛП приводит к изменению требуемого объема его введения в течение всего срока действия (срока годности). Для РФЛП, изготовленных в медицинских организациях, и восстановленных «холодных наборов» для приготовления РФЛП объем, подлежащий введению, может изменяться от объема вскоре после завершения части производственного цикла или восстановления (например, несколько миллилитров) до объема (например, 15 мл или 20 мл) в конце срока хранения (срока годности). Этот диапазон объемов следует всегда учитывать при разработке протоколов валидации аналитических методик.

Кроме подходов, приведенных в данном руководстве, могут быть приемлемы и другие подходы. Выбор наиболее подходящей процедуры и подготовка протокола валидации зависит от экспертов, ответственных за разработку частной фармакопейной статьи. Тем не менее, важно помнить, что основной целью валидации аналитической методики является подтверждение пригодности методики для предполагаемого применения.

На протяжении всего валидационного исследования следует использовать хорошо охарактеризованные стандартные образцы с документально подтвержденной чистотой. Требуемая степень их чистоты зависит от предполагаемого использования.

Для четкости понимания, в соответствии с основным документом, различные валидационные характеристики рассматриваются в отдельных частях данного руководства. Расположение этих частей отражает процесс, посредством которого осуществляется разработка и оценка аналитической методики.

Для общей оценки возможностей аналитической методики, как правило, на практике экспериментальную работу планируют так, чтобы это позволяло одновременно рассматривать соответствующие валидационные характеристики, например: специфичность, линейность, диапазон применения, правильность и прецизионность.

2.2.2. Специфичность

Исследование специфичности следует проводить во время валидации испытаний, предназначенных для идентификации, определения примесей и определения радиоактивности (количественное определение). Процедуры, используемые для подтверждения специфичности, будут зависеть от предполагаемого применения аналитической методики.

Не всегда возможно подтвердить специфичность аналитической методики для конкретного определяемого вещества (полная избирательность). Для достижения необходимого уровня избирательности в этом случае рекомендуется использовать комбинацию из двух или нескольких аналитических методик.

2.2.2.1. Идентификация

Необходимо идентифицировать как радионуклид, так и химическую структуру молекулы или комплексного соединения. В некоторых случаях, например, при перемешивании в процессе получения РФЛП, необходимо идентифицировать также противоион.

Радионуклиды идентифицируют по их физическим характеристикам, например, гамма-спектру. Оборудование должно быть откалибровано с прослеживаемыми стандартными образцами по энергии эмиссии радионуклидов.

В случае сходства с характеристиками других соответствующих радионуклидов необходимо провести дополнительное испытание, например, испытание на приблизительный период полураспада для отличия радионуклидов (избирательность). Для определения приблизительного периода полураспада следует установить необходимый промежуток времени измерения.

В некоторых случаях излишне идентифицировать основной радионуклид по истечении времени, достаточного для распада короткоживущих радионуклидных примесей. Это время должно быть определено.

Валидация подтверждения подлинности химической формы (радиохимическая идентификация), в которой присутствует радионуклид, в основном, состоит из следующих этапов:

- доказательства того, что радиохимическая форма с точки зрения химического поведения (например, при разделении в ЖХ или ТСХ) аналогична нерадиоактивному гомологу;
- подтверждения того, что нерадиоактивный гомолог можно отличить от родственных примесей с близкой структурой.

Таким образом, для данной части валидация испытаний на химическую структуру соответствует общим процедурам для нерадиоактивных веществ.

Испытания для идентификации должны быть способны различить вещества с близкой структурой, которые могут присутствовать в испытуемом образце. Избирательная способность методики может быть подтверждена положительными

результатами (возможно, путем сравнения с известным стандартным образцом), полученными для образцов, содержащих определяемое вещество (компонент), в сочетании с отрицательными результатами, полученными для образцов, которые его не содержат. Кроме того, испытание для идентификации может применяться к веществам (компонентам), схожим или близким по структуре с определяемым веществом (компонентом), для подтверждения отсутствия положительного результата. Выбор таких потенциально мешающих веществ должен быть основан на научной оценке с учетом возможных помех.

2.2.2.2. Количественное определение и испытания на примеси

Радиоактивность. Если радионуклидные примеси оказывают влияние на определение содержания основного радионуклида, это влияние необходимо учитывать.

Радионуклидная чистота. При необходимости измерения радионуклидных примесей в РФЛП с долгоживущими примесями может потребоваться осуществление распада основного радионуклида. Применение предварительного испытания для долгоживущего радионуклида должно быть исследовано.

Для определения содержания радионуклидной примеси может использоваться химическое (или электрохимическое) разделение основного радионуклида и радионуклидной примеси.

Радиохимическая чистота. Следует определить время удерживания (в ЖХ) или коэффициент замедления (в ТСХ и БХ) для предполагаемых примесей.

Использование образца с добавками примесей позволяет подтвердить способность метода к разделению примеси и основного соединения. Если радиохимические примеси недоступны в виде индивидуальных соединений, их можно иногда получить (например, коллоиды, различные комплексы радионуклида в другом состоянии окисления и др.), подвергая РФЛП старению в стресс-условиях (при нагревании, воздействии воздуха, изменении pH и т.п.). Результаты испытаний, полученные с использованием таких образцов, могут способствовать подтверждению специфичности.

2.2.3. Линейность

Радиоактивность. Вследствие протекания радиоактивного распада важно оценить линейность аналитического сигнала детектора в связи с его изменением во времени, например, при определении общей радиоактивности или выполнении идентификации по приблизительному периоду полураспада. Линейность аналитического сигнала детектора описана в общей фармакопейной статье 2.1.2.43. *Обнаружение и измерение радиоактивности.*

Радиохимическая чистота. При применении ЖХ, ТСХ и БХ линейность следует подтвердить в хроматографических условиях фактически используемой методики (скорость потока, проточная ячейка, параметры детектора и др.).

Линейность аналитического сигнала детектора следует определять во всем диапазоне применения каждой аналитической методики. Важно оценить диапазон линейности для основного радиоактивного соединения и диапазон линейности для примесей, образующихся в процессе его синтеза. В некоторых обоснованных случаях линейность может быть оценена только для основного соединения, например, при отсутствии образцов примесей. Таким образом, определение линейности должно охватывать диапазон применения как для основного соединения, так и для примесей. Если показано, что аналитическая методика не влияет на результаты измерения радиоактивности, может считаться достаточным подтверждение линейности только аналитического сигнала детектора.

Различные радиоактивные концентрации могут быть получены путем разведения радиоактивного образца или снижения естественной радиоактивности между 2 измерениями. Считают подходящей оценку 5 различных значений около значения концентрации основного соединения и 5 различных значений около значения концентрации, установленного в качестве предельного содержания примеси. В случае примесей для определения диапазона линейности может потребоваться добавление радиоактивной примеси в исходный образец.

Количество измеренной радиоактивности рассчитывают, исходя из радиоактивной концентрации при значениях времени калибровки (с учетом поправки на распад и, при необходимости, применяемых объемов и разведений). Строят график зависимости площади пиков радиоактивности от рассчитанного количества радиоактивности.

Коэффициент корреляции, полученный при линейном регрессионном анализе графической зависимости, в случае прямого определения радиоактивности основного соединения должен быть не менее 0,99. При определении радиоактивности после химической операции (например, хроматографического разделения) или в случае определения примеси может быть приемлемо менее строгое значение коэффициента корреляции. В обоснованных случаях подтверждение линейности аналитической методики полностью может не проводиться, а достаточным считается подтверждение линейности аналитического сигнала детектора.

2.2.4. Диапазон применения (аналитическая область)

Идентификация радионуклида. Для определения приблизительного периода полураспада измерения следует выполнять в пределах диапазона линейности аналитического сигнала детектора.

Радиоактивность. Для определения общей радиоактивности и радиоактивной концентрации измерения следует выполнять в пределах диапазона линейности аналитического сигнала детектора.

Радионуклидная чистота. Время счета следует устанавливать так, чтобы оно позволяло контролировать присутствие возможных радионуклидных примесей выше указанного в спецификации предела. Если охватываемый диапазон

применения не соответствует диапазону линейности аналитического сигнала детектора, это приводит к 2 диапазонам применения:

- диапазону применения с расширенным временем счета для определения радионуклидных примесей;
- диапазону применения с более коротким временем счета или более разбавленным РФЛП для определения общей радиоактивности.

Радиохимическая чистота. Диапазон применения следует устанавливать в соответствии с предполагаемым применением и пределом, указанным в спецификации качества и (или) нормативном документе по качеству РФЛП. Следует обеспечить возможность определения радиохимических примесей при данном количестве в пределах линейного диапазона применения и достаточном времени счета.

Диапазон применения должен охватывать, по меньшей мере, значения радиоактивности от предела количественного определения примесей до 120% от максимального вводимого (применяемого) количества радиоактивности.

2.2.5. Правильность

2.2.5.1. Радиоактивность

Правильность следует устанавливать путем сравнения с калиброванными (прослеживаемыми) стандартными образцами или с помощью калиброванного прибора.

2.2.5.2. Радионуклидные примеси

Правильность следует оценивать на образцах с добавлением известных количеств возможных радионуклидных примесей. Если радионуклидные примеси не имеются в наличии, допускается использование калиброванного прибора. Должно быть указано необходимое время счета для выполнения статистической обработки данных по счету и результатов испытания.

2.2.5.3. Радиохимические примеси

Определение правильности должно включать все стадии методики, например, подготовку образца, операции по разделению, расчет величины открываемости и измерение радиоактивности.

2.2.5.4. Рекомендации

Правильность оценивают не менее чем для 9 определений при 3 различных концентрациях, охватывающих весь диапазон применения, т.е. 3 концентрации и 3 параллельных определения для каждой концентрации. В случае очень

короткого периода полураспада по сравнению с временем анализа допускается выбор другого набора значений, например, в серии повторных измерений, в которых результаты скорректированы с учетом радиоактивного распада.

Правильность выражают величиной открываемости в процентах по результатам определения радиоактивности вещества, добавленного в известном количестве в анализируемый образец, или разностью между полученным средним и истинным (опорным) значениями с учетом соответствующих доверительных интервалов.

2.2.6. Прецизионность

Радиоактивность и радионуклидные примеси. Для достижения необходимой прецизионности следует устанавливать необходимое время счета и параметры настройки детектора.

2.2.6.1. Повторяемость

Радиохимическая чистота. Повторные испытания проводят (например, 6 нанесений или вводов) в одних и тех же условиях.

Если РФЛП недостаточно стабилен для повторных вводов, повторяемость, промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность и устойчивость (робастность) могут также устанавливаться путем оценки данных характеристик при валидации испытания на химическую чистоту РФЛП. При этом проводят валидацию подготовки и хроматографического анализа образца. Считают, что повторяемость, промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность и устойчивость (робастность) установлены для обнаружения радиоактивности. Если испытание на химическую чистоту не используется, допускается установление указанных характеристик с использованием различных меток.

2.2.6.2. Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность

Степень установления промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности зависит от условий использования аналитической методики. Следует установить влияние случайных факторов на прецизионность аналитической методики. Типичными переменными факторами, подлежащими изучению, являются разные дни, разные аналитики, разное оборудование и т. д. Изучение указанных влияний по отдельности не требуется. При изучении влияния различных факторов предпочтительно использовать планирование эксперимента.

2.2.6.3. Воспроизводимость

Воспроизводимость оценивают в межлабораторных испытаниях. Воспроизводимость следует определять при стандартизации аналитической методики. В слу-

чаях, когда образец невозможно направить в более удаленную лабораторию, целесообразно выполнение анализа 2 частей образца в 2 разных лабораториях одного и того же участка (например, лаборатория контроля качества и лаборатория разработки аналитических методик).

2.2.6.4. Рекомендации

Для каждого исследуемого вида прецизионности необходимо указывать стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение (коэффициент вариации) и доверительный интервал.

2.2.7. Предел обнаружения

2.2.7.1. Подход на основе квалифицированного программного обеспечения

Если для обнаружения и количественного определения радиоизотопов используют квалифицированное программное обеспечение, оно может также использоваться для установления предела обнаружения.

При отсутствии квалифицированного программного обеспечения возможны несколько подходов для установления предела обнаружения в зависимости от того, является ли методика инструментальной или неинструментальной. Допускается использование и других подходов.

2.2.7.2. Подход на основе визуальной оценки

Визуальная оценка может использоваться как для неинструментальных, так и инструментальных методов.

Предел обнаружения устанавливают путем анализа образцов с известными концентрациями определяемого вещества (компонента) и оценкой того минимального содержания, при котором определяемое вещество (компонент) может быть достоверно обнаружено.

2.2.7.3. Подход на основе стандартного отклонения для контрольного образца

Измеряют величину аналитического сигнала для достаточного количества контрольных образцов и рассчитывают стандартное отклонение их значений.

Предел обнаружения (ПО) вычисляют по формуле:

$$\text{ПО} = X_b + 3S_b$$

где: X_b – аналитический сигнал контрольного образца;

S_b – стандартное отклонение аналитического сигнала контрольного образца.

2.2.7.4. Подход на основе отношения сигнал/шум

Данный подход применим только к тем аналитическим методикам, для которых наблюдается шум базовой линии. Определение отношения сигнал/шум проводят путем сравнения измеренных значений аналитических сигналов, полученных от образцов с известными низкими концентрациями определяемого вещества (компонента), с аналитическими сигналами, полученными от контрольных образцов, и установления минимальной концентрации, при которой определяемое вещество (компонент) может быть достоверно обнаружено. Для оценки предела обнаружения приемлемой считают величину отношения сигнал/шум от 3:1 до 2:1.

2.2.7.5. Рекомендации

Необходимо указывать предел обнаружения и метод его определения.

Если значение предела обнаружения получено путем расчета или экстраполяции, его оценка должна быть подтверждена посредством независимого испытания достаточного количества образцов с содержанием определяемого вещества (компонента), соответствующим пределу обнаружения или близким к нему значению.

2.2.8. Предел количественного определения

2.2.8.1. Подход на основе квалифицированного программного обеспечения

Если для обнаружения и количественного определения радиоизотопов используется квалифицированное программное обеспечение, оно может также использоваться для установления предела количественного определения.

При отсутствии квалифицированного программного обеспечения возможны несколько подходов для установления предела количественного определения в зависимости от того, является ли методика инструментальной или неинструментальной. Допускается использование и других подходов.

2.2.8.2. Подход на основе визуальной оценки

Визуальная оценка может использоваться как для неинструментальных методов, так и для инструментальных.

Предел количественного определения устанавливают путем анализа образцов с известными концентрациями определяемого вещества (компонента) и оценкой

того минимального содержания, при котором определяемое вещество (компонент) может быть достоверно определено количественно.

2.2.8.3. Подход на основе стандартного отклонения для контрольного образца

Измеряют величину аналитического сигнала для достаточного количества контрольных образцов и рассчитывают стандартное отклонение их значений.

Предел количественного определения (ПКО) вычисляют по формуле:

$$\text{ПКО} = X_b + 10_s$$

где: X_b – аналитический сигнал контрольного образца;
 S_b – стандартное отклонение аналитического сигнала контрольного образца.

2.2.8.4. Подход на основе отношения сигнал/шум

Данный подход применим только к тем аналитическим методикам, для которых наблюдается шум базовой линии. Определение отношения сигнал/шум проводят путем сравнения измеренных значений аналитических сигналов, полученных от образцов с известными низкими концентрациями определяемого вещества (компонента), с сигналами, полученными от контрольных образцов, и установления минимальной концентрации, при которой определяемое вещество (компонент) может быть достоверно определено количественно. Обычно отношение сигнал/шум составляет 10:1.

2.2.8.5. Рекомендации

Необходимо указывать предел количественного определения и метод его определения.

Предел количественного определения необходимо впоследствии подтвердить путем анализа достаточного числа образцов с содержанием определяемого вещества (компонента), соответствующим пределу количественного определения или близким к нему значению.

2.2.9. Устойчивость (робастность)

Оценку устойчивости (робастности) следует осуществлять на стадии разработки, при этом объем исследований зависит от рассматриваемой аналитической методики. Следует показать надежность анализа при преднамеренных изменениях параметров и условий методики.

Если результаты измерений зависят от изменений в условиях проведения аналитической методики, необходимо строго контролировать соблюдение таких условий или указать меры предосторожности при проведении испытания. В целях

обеспечения пригодности аналитической методики при ее использовании одно из заключений проводимой оценки устойчивости (робастности) должно сводиться к установлению серий параметров пригодности системы (например, испытание на разрешение).

Радиоактивность и радионуклидные примеси. Исследуют факторы, способные влиять на результаты испытаний, например, геометрия измерений, время счета, матричные эффекты и экранирование.

Радиохимическая чистота. Исследуют факторы, влияющие на результаты испытаний, например, материал колонки, скорость потока подвижной фазы, чистота подвижной фазы, соотношение компонентов подвижной фазы, материал ТСХ-пластинок, активирование ТСХ-пластинок (или его отсутствие), рН, температура, наносимый объем пробы, сушка (или ее отсутствие) применяемых ТСХ-пластинок и продолжительность (время) хроматографирования. Необходимо учитывать стабильность используемых растворителей.

2.2.10. Оценка пригодности системы

Оценка пригодности системы является неотъемлемой частью многих аналитических методик. Эти испытания основаны на положении, что оборудование, электронная техника, аналитические операции и анализируемые образцы составляют целостную систему и требуют оценки в качестве таковой. Критерии пригодности системы должны быть установлены для конкретной методики и зависят от типа валидируемой аналитической методики. Дополнительная информация изложена в общей фармакопейной статье 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения.*

2.3. ОСОБЕННОСТИ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИК ИСПЫТАНИЙ РФЛП, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ФАРМАКОПЕЕ СОЮЗА

В данном разделе настоящего руководства приведены положения, имеющие важное значение при валидации аналитических методик и отражающие особенности ее выполнения для РФЛП. Изложенные положения должны использоваться в неразрывной связи с общими методами испытаний Фармакопеи Союза и требованиями к валидации, указанными выше.

2.3.1. Определение рН

Данное испытание используют для проверки приемлемости значения рН раствора для разработанной химической формы радионуклида и его соответствия физиологическим пределам. Для определения рН допускается применение как индикаторной бумаги, так и рН-метра. Важно, чтобы:

- прецизионность и правильность результатов соответствовали требуемому пределу;

- выбранная методика подходила для рассматриваемого РФЛП и отсутствовали помехи, вызванные, например, наличием растворителей, или высокой радиоактивностью в случае определения с применением электродов, или окраской растворов или коллоидов при использовании индикаторной бумаги.

2.3.2. Гамма-спектрометрия

Гамма-спектрометрию применяют для идентификации радионуклида, определения радиоактивности и радионуклидной чистоты.

Применение гамма-спектрометрии требует выполнения соответствующей калибровки прибора по энергии и эффективности. К переменным величинам, влияющим на результаты спектрометрии, относят тип и размер используемого детектора, геометрию образцов, состав образцов и геометрию «источник/детектор». Калибровка прибора для гамма-спектрометрии описана в общей фармакопейной статье 2.1.2.43. *Обнаружение и измерение радиоактивности*. Ниже приводятся особые указания, необходимые для калибровки прибора. Предполагается, что параметры настройки детектора и условия счета зафиксированы.

Идентификация радионуклида. Идентификацию радионуклида обычно проводят путем сравнения спектра энергии исследуемого образца со стандартным спектром для стандартного источника радионуклида или с табличными значениями (4.2. *Физические характеристики радионуклидов, указанных в Фармакопее Евразийского экономического союза*) для основного радионуклида в РФЛП.

Валидационные характеристики устанавливают в соответствии с приведенными ниже указаниями.

Специфичность определяют при существовании возможного риска ошибочной идентификации, вызванной присутствием других радионуклидов с тем же или близким к нему значением энергии.

Радиоактивность. Определение радиоактивности обычно осуществляют путем сравнения радиоактивности исследуемого образца с установленным значением радиоактивности стандартного образца или с использованием прибора, откалиброванного с помощью такого стандартного образца.

Валидационные характеристики устанавливают в соответствии с приведенными ниже указаниями.

Правильность оценивают путем сравнения с прослеживаемыми стандартными образцами или образцами, стандартизированными при измерении на калиброванном приборе.

Прецизионность оценивают путем повторных измерений радиоактивности образца, содержащего исследуемый радионуклид в заявленном диапазоне радиоактивности, в указанных условиях счета.

Специфичность определяют, если радионуклидные примеси в РФЛП могут оказывать влияние на результат, для решения о необходимости коррекции в отношении примесей.

Линейность. Аналитический сигнал детектора должен быть линейным в пределах диапазона применения.

Диапазон применения (аналитическая область) должен охватывать, по меньшей мере, значения радиоактивности от предела количественного определения до 120% от максимальной обнаруживаемой радиоактивности. Диапазон применения устанавливают на основе правильности, прецизионности и линейности.

Устойчивость (робастность). Исследуют влияние изменений в геометрии «источник/детектор», поглощение матрицы, мертвое время, фоновый сигнал и суммирование совпадающих сигналов.

Радионуклидная чистота. Валидационные характеристики устанавливают в соответствии с приведенными ниже указаниями.

Правильность. При отсутствии подходящих стандартных образцов радионуклидных примесей возможна калибровка с многопиковым источником (см. общую фармакопейную статью 2.1.2.43. *Обнаружение и измерение радиоактивности*) при условии, что оборудование квалифицировано для соответствующего диапазона радиоактивности. Зависимость аналитического сигнала от энергии следует отразить графически.

Прецизионность устанавливают в соответствии с указаниями при определении активности.

Специфичность определяют при возможности обнаружения всех потенциальных примесей в указанных условиях счета. Следует обосновать необходимость измерений после распада основного радионуклида до количества, позволяющего обнаружить возможные примеси.

Предел обнаружения, предел количественного определения или минимальную обнаруживаемую радиоактивность определяют в указанных условиях аналитической методики.

Линейность устанавливают в соответствии с указаниями при определении радиоактивности.

Диапазон применения (аналитическая область) для отдельной радионуклидной примеси должен составлять от 50% до 120% от указанного предела.

Устойчивость (робастность) устанавливают в соответствии с указаниями при определении активности.

2.3.3. Подсчет общего количества бета-частиц и бета-спектрометрия

Для определения чистой радиоактивности бета-излучателей и радионуклидной чистоты проводят подсчет общего количества бета-частиц и бета-спектрометрию.

Ввиду непрерывной формы бета-спектра идентификация радионуклидов, основанная только на спектрометрии, не всегда является точной. Тем не менее, определение радиоактивности может проводиться путем выделения

соответствующего радионуклида с последующим подсчетом общего количества бета-частиц. Определенную информацию можно также получить, исходя из среднего и (или) максимального значения энергии бета-частиц на спектре и анализа изменения скорости счета бета-частиц со временем.

Использование подсчета общего количества бета-частиц и метода бета-спектрометрии требует надлежащей подготовки источника, определения выхода выделенного радионуклида и эффективности калибровки прибора. Переменные величины, влияющие на результаты спектрометрии, включают тип и размер используемого детектора, геометрию образца и геометрию «источник/детектор». Калибровка прибора для подсчета бета-частиц и метод спектрометрии описаны в общей фармакопейной статье 2.1.2.43. *Обнаружение и измерение радиоактивности*. Ниже приводятся специальные положения, требующие учета, помимо калибровки оборудования. Предполагается, что параметры настройки детектора и условия счета зафиксированы.

Идентификация радионуклида. Определение радиоактивности испытуемого радионуклида следует проводить по следующим этапам:

- химическое выделение испытуемого радионуклида, если применимо;
- подготовка подходящих источников для подсчета бета-частиц (т.е. твердотельные источники в 2 π -геометрии, жидкие сцинтилляционные источники);
- подсчет общего количества бета-частиц или бета-спектрометрия.

Специфичность. Необходимо учитывать риск перепутывания испытуемого радионуклида с другими радионуклидами с тем же или сходным максимальным значением энергии бета-частиц. Подтверждающую информацию получают путем применения гамма-спектрометрии или определения приблизительного периода полураспада.

Радиоактивность. Применяют положения, аналогичные для гамма-спектрометрии.

Радионуклидная чистота. Применяют положения, аналогичные для гамма-спектрометрии.

2.3.4. Альфа-спектрометрия

Использование альфа-спектрометрии требует надлежащей подготовки источника, определения выхода выделенного радионуклида и эффективности калибровки прибора. Альфа-частицы обладают высокой энергией, но имеют короткий диапазон распространения. Хотя для облегчения обнаружения альфа-частиц принимают меры предосторожности, определение значений энергии альфа-частиц, соответствующих данным литературы, может быть затруднительным.

Калибровка прибора для подсчета альфа-частиц и метод спектрометрии описаны в общей фармакопейной статье 2.1.2.43. *Обнаружение и измерение радиоак-*

тивности. Ниже приводятся специальные положения, требующие учета, помимо калибровки прибора. Предполагается, что параметры настройки детектора и условия счета зафиксированы.

При измерениях, проводимых с образцами сравнения для оценки калибровочного коэффициента, необходимо обеспечить их сходство с неизвестным образцом. Для минимизации матричных эффектов образцы должны быть высушенными и содержать минимальное количество твердых остатков. Различия в этих параметрах могут влиять на затухание альфа-частиц и поглощение энергии матрицей и, таким образом, уменьшать точность спектра альфа-частиц.

Предел обнаружения и предел количественного определения. В альфа-спектрометрии предел обнаружения и предел количественного определения зависят от типа детектора, используемого положения образца и времени, затрачиваемого на проведение анализа. Система программного обеспечения альфа-детекторов на откалиброванной системе детектирования может использовать обнаруженные значения энергии альфа-частиц для оценки наиболее вероятного радионуклида (радионуклидов) в образце и количества его радиоактивности (в беккерелях). Однако вследствие матричных эффектов достоверность такого программного обеспечения должна быть изучена и обоснована. Для сложных спектров с несколькими альфа-излучателями, имеющими несколько значений энергии альфа-частиц, полученные результаты должны анализироваться опытными исследователями (аналитиками). Фактический предел количественного определения будет зависеть от сложности полученного спектра и должен быть установлен в каждом отдельном случае.

Идентификация радионуклида. Определение радиоактивности испытуемого радионуклида следует проводить по следующим этапам:

- химическое выделение испытуемого радионуклида, если применимо;
- подготовка подходящих источников для подсчета альфа-частиц;
- альфа-спектрометрия.

Радиоактивность. Применяют положения, аналогичные для гамма-спектрометрии.

Радионуклидная чистота. Применяют положения, аналогичные для гамма-спектрометрии.

Большинство альфа-излучателей имеют дочерние гамма-излучатели. Ввиду сложности альфа-спектрометрии рекомендуется использование гамма-спектрометрии и проведение непрямых измерений как при идентификации радионуклидов, так и определении радионуклидной чистоты и радиоактивности. Применяемые методики должны быть валидированы соответствующим образом.

2.3.5. Методы разделения

Для идентификации и количественного определения примесей могут использоваться различные методы хроматографии (ТСХ, БХ и ЖХ). Используемые

методики должны быть валидированы в соответствии с описанными выше принципами. Однако при подготовке протокола валидации некоторые аспекты хроматографических методик, связанные с особенностями РФЛП, требуют специального рассмотрения (см. ниже).

Полное элюирование (сравнение ЖХ и ТСХ/БХ). Для разработки (валидации) методики определения радиохимической чистоты необходимо показать, что при использовании ЖХ все радиохимические соединения элюируются из колонки. Полнота элюирования может быть достигнута путем измерения радиоактивности на колонке после завершения хроматографического разделения (в случае гамма-излучателей) или путем сравнения количеств введенной и элюированной радиоактивности (способом расчета) в случае, если излучение не проникает через стенку колонки.

В случае ТСХ проведение такой процедуры становится необязательным, так как радиоактивность остается на пластинке и полностью определяется на ней. Однако при этом следует учитывать возможность образования летучих радиоактивных примесей, используя сведения о способе синтеза.

Разделение. В отличие от большинства классических случаев применения ТСХ с визуальной проверкой пластинок распределение радиоактивности на ТСХ-пластинке устанавливают с помощью детектора радиоактивности. Полученное графическое изображение аналогично хроматограмме ЖХ. В хроматограммах ТСХ и ЖХ пики предпочтительно должны иметь разделение на базовой линии. Испытание на пригодность системы, определяющее разрешение, должно быть разработано и проверено в процессе валидации. Если разделение на базовой линии не может быть достигнуто, в качестве критерия может использоваться испытание на пригодность системы с помощью отношения пик/впадина. Для испытаний методом ТСХ, используемых только для идентификации РФЛП, испытания на пригодность системы не требуются в частной фармакопейной статье. Однако при разработке испытания должно быть доказано, что метод действительно способен различать родственные вещества (например, исходное вещество и готовый продукт).

Количественная оценка методом интегрирования. Хотя большинство испытаний на радиохимическую чистоту является испытаниями на предельное содержание (по отношению к площади другого пика), а пики должны быть интегрированы для сопоставления площади пика с площадью пика сравнения, для количественной оценки примесей применяют такие валидационные характеристики, как предел обнаружения, предел количественного определения и линейность.

Количество радиоактивности, используемое для определения радиохимической чистоты, требует тщательного подбора во избежание превышения линейности аналитического сигнала детектора при высоких уровнях радиоактивности и ограничения влияния фонового сигнала при очень низких уровнях радиоактивности (отношение сигнал/шум).

Необходимо описать параметры или методы интегрирования, особенно при отсутствии разделения пиков на базовой линии, чтобы обеспечить корректность расчетов правильного пика (например, пик на заднем фронте другого пика). Параметры интегрирования могут быть валидированы с помощью одной и той же хроматограммы, которая независимо исследуется несколькими аналитиками.

Хроматограммы, полученные с помощью валидированных аналитических методик, следует оценивать на неоднородность перед их интегрированием, так как фактическая эффективность испытания может зависеть от переменных величин в этом испытании.

Предпочтительно, чтобы ТСХ-хроматограммы были отсканированы, а площади пиков определялись путем интегрирования. Нарезание ТСХ-полосок считается устаревшим и нецелесообразным к использованию.

Использование подходящего детектора. При разработке методики испытания на радиохимическую чистоту следует подобрать подходящий детектор. Для разных радионуклидов могут потребоваться различные типы детекторов.

Для каждой системы необходимо определить линейность аналитического сигнала детекторов, а также предел обнаружения и предел количественного определения (2.1.2.43. *Обнаружение и измерение радиоактивности*).

Фоновый сигнал. Следует обеспечить сходство условий окружающей среды при фактическом испытании РФЛП с условиями при валидации испытания. Например, различие в фоновом сигнале может изменить чувствительность методики.

2.3.5.1. Тонкослойная хроматография

Данный метод хроматографии широко используется в Фармакопее Союза для идентификации с использованием стандартного образца и для ограничения содержания примесей с использованием или без использования стандартного образца. Для количественного определения примесей необходимо применение соответствующего прибора. В качестве неподвижной фазы в большинстве случаев используют кремния диоксид, но также применяют обращенно-фазовые типы, например, силанизированный силикагель или неподвижные фазы на основе целлюлозы. Тем не менее, при применении метода ТСХ для идентификации или испытания на родственные примеси необходимо подтверждение следующих общих положений.

Специфичность. Принято считать, что специфичность при идентификации не может быть достигнута только применением метода ТСХ, хотя при этом можно ожидать достаточную избирательную способность метода. Испытание должно проводиться с дополнительным применением других методов, которые в комплексе обеспечивают специфичность. Специфичность не может быть достигнута данным методом в испытаниях на предельное содержание примесей, что требует использования другого испытания (испытаний) для контроля не-

разделенных примесей. Необходимо подтвердить избирательную способность метода.

Неподвижная фаза. Необходимо подтвердить, что испытание может проводиться с использованием пластинок одного и того же типа, но различной природы. По возможности не следует проводить разделение с использованием только одного конкретного типа пластинок.

Обработка материалов. Методика испытания должна четко описывать способ хранения и подготовки (например, активирование пластинок путем предварительного нагрева) материалов (особенно ТСХ-пластинок), поскольку это может влиять на эффективность испытания. Степень вариабельности, допустимая при хранении и подготовке ТСХ-пластинок, должна быть исследована при валидации методики.

Испытание эффективности системы (испытание на пригодность системы). Такое испытание обычно проводят для проверки разделения двух близко элюирующихся веществ – самого вещества и схожего по структуре вещества (критическая пара). Следует подтвердить, что разделение выбранных веществ обеспечивает пригодность хроматографической системы. Данный критерий эффективности необходим для испытания на радиохимические примеси.

При применении метода ТСХ для испытания на радиохимические примеси необходимо документальное подтверждение следующих дополнительных положений.

Обработка зон адсорбции. Немедленное извлечение пластинки из камеры с растворителем после завершения хроматографирования, сушка в потоке теплого воздуха, сушка на воздухе.

Предел обнаружения. При применении инструментальной процедуры для количественного определения примеси методом ТСХ предел обнаружения рассчитывают одним из описанных методов. При использовании визуального метода необходимо подтвердить возможность обнаружения количества примеси, соответствующего указанному пределу.

Предел количественного определения, линейность, диапазон применения (аналитическая область) и повторяемость. При применении инструментальной процедуры для количественного определения примесей методом ТСХ дополнительно требуется определение указанных характеристик.

2.3.5.2. Жидкостная хроматография

Метод ЖХ обычно используют для идентификации рассматриваемого компонента в РФЛП и определения содержания примесей. Следует обратить внимание на ряд положений, относящихся к методу ЖХ. Некоторые из этих положений связаны только с исследованием нерадиоактивных соединений (например, коэффициентов чувствительности).

Идентификация. Обычно идентификацию проводят путем сравнения времени удерживания радиоактивного соединения с временем удерживания нерадиоактивного аналога.

Специфичность. Принято считать, что специфичность при идентификации не может быть достигнута только применением метода ЖХ, хотя при этом можно ожидать достаточную избирательную способность метода. Испытание должно проводиться с дополнительным применением других методов, которые в комплексе обеспечивают специфичность. Избирательная способность должна быть подтверждена значениями времени удерживания, относительного удерживания примесей и самого вещества, которые должны указываться в частной фармакопейной статье. Такие сведения должны предоставляться для различных неподвижных фаз аналогичного типа и разных марок.

Испытание на предельное содержание примесей. Валидационные характеристики устанавливают в соответствии с приведенными ниже указаниями.

Специфичность определяют с помощью следующих характеристик:

- *избирательная способность разделения.* Необходимо подтвердить разделение известных и возможных примесей от определяемого вещества и, по возможности, друг от друга. Необходимо указывать значения времени удерживания, относительного удерживания примесей и самого вещества. Такие сведения должны предоставляться для различных неподвижных фаз аналогичного типа и разных марок;
- *избирательная способность системы детектирования.* Необходимо подтвердить выбор детектора и условий детектирования.

Предел обнаружения и предел количественного определения должны быть определены для внешнего стандарта, который получают либо из испытуемого вещества, либо из известной примеси путем последовательного разведения их растворов. Если пик примеси появляется вблизи пика определяемого вещества, особенно после него, для этой примеси должны быть установлены предел обнаружения и предел количественного определения. Для их определения применяют один из описанных методов расчета.

Стабильность. Следует предоставить данные, подтверждающие период применения раствора сравнения и испытуемого раствора.

Открываемость. При использовании процедуры экстракции проводят в оптимальных условиях опыты по определению величины открываемости с использованием имеющихся в наличии известных примесей. Следует подтвердить, что полученные значения величины открываемости обеспечивают приемлемую правильность и прецизионность.

Испытание на пригодность системы. Указания аналогичны приведенным для метода ТСХ. Использование отношения сигнал/шум требуется только при условии близости предела обнаружения к регламентируемому пределу.

Испытания на предельное содержание примесей должны быть валидированы на линейность, повторяемость и воспроизводимость, как описано выше.

2.3.6. Радиоактивность

Излучение, испускаемое радионуклидом, происходит независимо от химической формы, в которой присутствует радионуклид, и в большинстве случаев независимо от присутствия других химических веществ в РФЛП. Поэтому валидация измерения радиоактивности не является специфичной для РФЛП, но специфична для рассматриваемого радионуклида в предлагаемых условиях измерения радиоактивности (подготовка образца, прибор и параметры его работы, геометрические условия измерения, время счета и т.д.). Согласно этому положению валидация измерения радиоактивности не требуется для каждого РФЛП, но необходима для каждого радионуклида. Единственным исключением из этого принципа является необходимость валидации предлагаемого комплекса условий измерения для конкретного РФЛП с учетом возможного воздействия радионуклидных примесей, способных препятствовать измерению, поскольку их присутствие будет зависеть от способа получения радионуклида. В некоторых случаях возможное воздействие других веществ, присутствующих в РФЛП, может оказаться специфичным для РФЛП, что также требует его учета (например, присутствие гасящих излучение веществ при использовании жидкостных сцинтилляционных детекторов).

На практике измерение радиоактивности осуществляется с использованием прослеживаемых стандартных образцов или измерительных приборов, откалиброванных с помощью подходящих стандартных образцов для испытуемого радионуклида (радионуклидов). Вследствие изменения радиоактивности со временем все измерения должны быть скорректированы на время распада.

При использовании в измерениях прослеживаемого стандартного образца его пригодность для предполагаемого радионуклида и уровня радиоактивности должна быть подтверждена.

При использовании прибора, откалиброванного самим изготовителем, пользователь должен иметь соответствующую информацию о процедурах калибровки и ее результатах для решения вопроса о пригодности прибора для предполагаемого измерения (измерений).

Если калибровка проводится собственными силами пользователя, следует подтвердить пригодность процедуры калибровки и предоставить ее результаты.

При использовании ионизационной камеры следует учитывать время сигнала, необходимое для обеспечения стабильного считывания в установленном диапазоне радиоактивности.

Измерения радиоактивности с использованием твердотельных детекторов особенно чувствительны к геометрии счета. Большинство твердотельных счетчиков откалиброваны по энергии, что позволяет пользователю выбрать энергетическое окно, подходящее для предполагаемого радионуклида. Значения времени счета, необходимые для получения достоверных показаний, следует устанавливать для предполагаемого радионуклида в пределах установленного диапазона радиоактивности.

Правильность следует устанавливать в пределах указанного диапазона применения (аналитической области) методики количественного определения. Если прибор не откалиброван для рассматриваемого радионуклида, правильность следует устанавливать с использованием прослеживаемых стандартных образцов.

Прецизионность определяют с помощью следующих характеристик:

- *повторяемость*, которую следует устанавливать путем повторного измерения образцов в тех же рабочих условиях в течение короткого промежутка времени по сравнению с периодом полураспада радионуклида;
- *промежуточная прецизионность*, которая может устанавливаться путем измерения радиоактивности образца на разных приборах (при наличии), разными аналитиками в течение промежутка времени, достаточно длительного для случайных изменений, но короткого по сравнению с периодом полураспада радионуклида.

Специфичность. Для надежности измерения радиоактивности необходимо, чтобы испытания на радионуклидную чистоту исключали присутствие соответствующих количеств возможных радионуклидных примесей, пока их влияние на результаты измерения остается неизученным.

Линейность может быть подтверждена в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.2.43. *Обнаружение и измерение радиоактивности*.

Диапазон применения (аналитическую область) устанавливают на основе результатов определения линейности, правильности и прецизионности.

УТВЕРЖДАЮ
Председатель Фармакопейного комитета
Евразийского экономического союза
А. У. Тулегенова
30 августа 2021 г.

**РУКОВОДСТВО
ПО РАЗРАБОТКЕ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ
ФАРМАКОПЕИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА**

ЧАСТЬ III. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

ВЭТСХ		Высокоэффективная тонкослойная хроматография
ГХ		Газовая хроматография
ЖХ		Жидкостная хроматография
ИЮПАК	IUPAC	Международный союз по теоретической и прикладной химии
КЭЛ		Коэффициент экстракции лекарственного средства
ТСХ		Тонкослойная хроматография
Фармако- пея Союза		Фармакопея Евразийского экономического союза
ФК Союза		Фармакопейный комитет Евразийского экономического союза
	CAS	Химическая реферативная служба

1. ВВЕДЕНИЕ

Настоящее Руководство предназначено для разработки частных фармакопейных статей Фармакопеи Союза на лекарственные растительные средства, включающие в себя лекарственные растительные препараты, растительные фармацевтические субстанции и лекарственное растительное сырье, используемое для промышленного производства лекарственных средств и аптечного изготовления лекарственных препаратов. При этом под лекарственным растительным сырьем понимают свежие или высушенные растения, водоросли, грибы или лишайники либо их части, цельные или измельченные, используемые для производства лекарственных средств.

Настоящее Руководство разработано с учетом документа Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению «Guide for the elaboration of monographs on herbal drugs and herbal drug preparations» (издание 2007 года) и документа Всемирной организации по здравоохранению «Good Pharmacopoeial Practices: Chapter on Monographs on Herbal Medicines. WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 7».

При разработке проектов частных фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты соблюдают те же принципы, что и для частных фармакопейных статей на субстанции химического происхождения, изложенные в Руководстве по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза «*Часть I. Субстанции для фармацевтического применения химического происхождения*».

Все аналитические методики, описанные в частной фармакопейной статье, должны быть валидированы в соответствии с процедурами, установленными Руководством по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза «*Часть I. Субстанции для фармацевтического применения химического происхождения*» и общей фармакопейной статьи 2.3.14.0. *Валидация аналитических методик*.

При разработке частных фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты следует руководствоваться требованиями соответствующих общих фармакопейных статей, например: *Лекарственное растительное сырье*, *Растительные фармацевтические субстанции*, общих фармакопейных статей на соответствующие лекарственные формы и препараты, а также Руководством по качеству лекарственных растительных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегией Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 6) и Руководством по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные

растительные препараты (приложение к Рекомендации Коллегией Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2019 г. № 6).

В данном Руководстве отображены специфические вопросы, касающиеся лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов.

2. ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ

2.1. НАЗВАНИЕ

Название частной фармакопейной статьи на лекарственное растительное сырье указывают на русском, латинском и английском языках.

Название формируют из родового и видового наименований производящего растения (в родительном падеже), за которыми следует указание морфологической группы используемой (используемых) части (частей) растения (в именительном падеже множественного числа (за исключением терминов «трава», «кора»)).

Если частная фармакопейная статья разрабатывается на лекарственное растительное сырье из разных видов растения, относящихся к одному и тому же роду, название формируют из родового наименования производящего растения.

Также в качестве названия частной фармакопейной статьи может использоваться традиционное название производящего растения на русском языке или на английском языке.

После основного названия на русском языке в скобках может быть указан синоним.

Пример 1:

горца птичьего трава (СПОРЫША ТРАВА)

Polygoni avicularis herba

Knotgrass herb

Пример 2:

ЗВЕРОБОЯ ТРАВА

Hyperici herba

St. John's wort

При необходимости в названии частной фармакопейной статьи указывают, что лекарственное растительное сырье свежее.

Пример:

ЧЕРНИКИ ОБЫКНОВЕННОЙ ПЛОДЫ СВЕЖИЕ

Vaccinii myrtilli fructus recens

Bilberry fruits, fresh

2.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В раздел *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи обычно включают по возможности следующие данные:

- тип лекарственного растительного сырья: цельное, измельченное, очищенное, резаное, свежее или высушенное и др.;
- биномиальное научное название производящего растения: родовое и видовое, разновидность и автора на латинском языке (в соответствии с указателем научных названий растений *International Plant Names Index (IPNI)*), хемотип (при необходимости), источник происхождения (дикорастущее или культивируемое), морфологическая группа производящего растения;
- если применимо, период заготовки (фаза вегетации или сезон года) или другая необходимая информация;
- если применимо, минимальное содержание компонентов с известной терапевтической активностью, активных или аналитических маркеров (далее-компонентов) с приведением наименования, химической формулы и относительной молекулярной массы для данных веществ; лекарственное растительное сырье очень часто содержит смесь сходных по структуре соединений, в этом случае общее содержание компонентов определяется и выражается в пересчете на одно из них, обычно с самым высоким содержанием; могут быть приведены отдельные нормы содержания для разных типов лекарственного растительного сырья (цельное/резаное).
- если применимо, содержание компонентов указывают «в пересчете на сухое сырье» или «в пересчете на безводное сырье», что означает пересчет на лекарственное растительное сырье либо с учетом потери в массе при высушивании, либо с учетом содержания в нем воды, определенными как указано в данной частной фармакопейной статье в испытаниях потери в массе при высушивании (2.1.2.31) или по определению воды методом отгонки (2.1.2.13), соответственно.

Название частной фармакопейной статьи в определении не повторяют.

Пример 1:

Собранная в фазу начала цветения и высушенная трава многолетнего травянистого растения *Leonurus cardiaca* L. и *Leonurus quinquelobatus* Gilib.

Содержание:

не менее 0,2% флавоноидов в пересчете на гиперозид ($C_{21}H_{20}O_{12}$; M_r 464,4) и сухое сырье;

или не менее 0,3% суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат ($C_{17}H_{26}O_{11}$; M_r 406,4) и сухое сырье.

Пример 2:

Высушенные вислоплодники и мерикарпии *Foeniculum vulgare* Mill. подвида *vulgare* var. *vulgare*.

Содержание:

- эфирное масло: не менее 40 мл/кг в пересчете на безводное сырье;
- анетол: не менее 60,0% в эфирном масле;
- фенхон: не менее 15,0% в эфирном масле.

Пример 3:

Собранные в фазу цветения, высушенные и обмолоченные, цельные или измельченные листья многолетнего травянистого растения *Mentha piperita* L.

Содержание:

- цельное сырье: не менее 12 мл/кг эфирного масла в пересчете на безводное сырье;
- измельченное сырье: не менее 9 мл/кг эфирного масла в пересчете на безводное сырье.

2.3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

2.3.1. Основные положения

В раздел *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи включают испытания, проводимые для идентификации лекарственного растительного сырья.

Ниже перечислены методы идентификации, которые могут быть приведены в частной фармакопейной статье, при этом, при надлежащем обосновании и доказательстве однозначной идентификации лекарственного растительного сырья, в частную фармакопейную статью могут быть включены только некоторые из них.

Частная фармакопейная статья может включать первую идентификацию и более простую вторую идентификацию, применение которых определено в разделе 1. *Общие сведения* Фармакопеи Союза. В этом случае в разделе «Идентификация» указывают 2 идентификации.

Пример:

Первая идентификация: А, Б, Д.

Вторая идентификация: А, В.

2.3.2. Внешние признаки (макроскопическое описание)

Для возможности однозначной идентификации указывают важные внешние (макроскопические) признаки лекарственного растительного сырья. Если

в определение включены 2 вида (подвида) одного и того же растения (например, *Thymus vulgaris* и *Thymus zygis*), то указывают индивидуальные различия между ними. При необходимости предоставляют дополнительную информацию для однозначной идентификации лекарственного растительного сырья.

Пример:

А. Листья *Thymus vulgaris* обычно длиной от 4 мм до 12 мм и шириной до 3 мм; сидячие или с очень коротким черешком. Листовая пластинка жесткая, цельная, ланцетная до овальной, с отчетливо завернутыми вниз краями, опушены с обеих сторон от серого до зеленовато-серого цвета; главная жилка вдавлена с верхней стороны и сильно выступает с нижней стороны. Чашечка трубчатая, зеленая, часто с фиолетовыми точками; на конце находятся две губы, верхняя из которых изогнута назад и оканчивается тремя долями, нижняя – длиннее и имеет два опушенных зубца. После цветения чашечка закрывается своеобразной короной из длинных, жестких волосков. Венчик в два раза длиннее чашечки, обычно коричневатый после сушки, слегка двугубый.

Листья *Thymus zygis* обычно длиной от 1,7 мм до 6,5 мм и шириной от 0,4 мм до 1,2 мм; листовая пластинка от игольчатой до линейно-ланцетной формы с отчетливо завернутыми вниз краями. Обе поверхности листовой пластинки от зеленого до зеленовато-серого цвета; главная жилка иногда фиолетовая; по краям, особенно у основания, с длинными белыми волосками. Высушенные части цветков такие же, как у *T. vulgaris*.

2.3.3. Микроскопическое описание

В описании результатов микроскопического изучения лекарственного растительного сырья приводят описание преобладающих или наиболее характерных анатомических признаков (форму клеток эпидермиса, тип мезофилла, форму и тип трихом, железок, вместилищ и т. д.), включая, если необходимо, исследование устьиц и устьичного коэффициента (2.1.8.3). Если для проведения испытаний необходимо измельчение лекарственного растительного сырья до порошка, в частной фармакопейной статье указывают цвет порошка и номер сита (при отсутствии другого обоснования используют сито № 355 (2.1.1.4)). Также указывают реактивы, используемые для микроскопического изучения. Для определенных случаев может быть указан специальный краситель. Следует избегать отрицательных формулировок, так как они обычно имеют отношение к обнаружению родственных видов лекарственного растительного сырья и (или) недопустимых примесей – фальсификатов (далее – фальсификатов), а не к идентификации.

Описание основных микроскопических признаков лекарственного растительного сырья в частной фармакопейной статье может быть дополнено рисунками или микрофотографиями с указанием масштаба. При необходимости используют гистохимические реакции и описывают соответствующие результаты.

Пример 1:

Б. Микроскопия (2.1.8.17). Цветки разделяют на составляющие и просматривают под микроскопом с использованием *раствора хлоралгидрата Р*. В испытуемом образце должны обнаруживаться следующие диагностические признаки (рисунок 1).

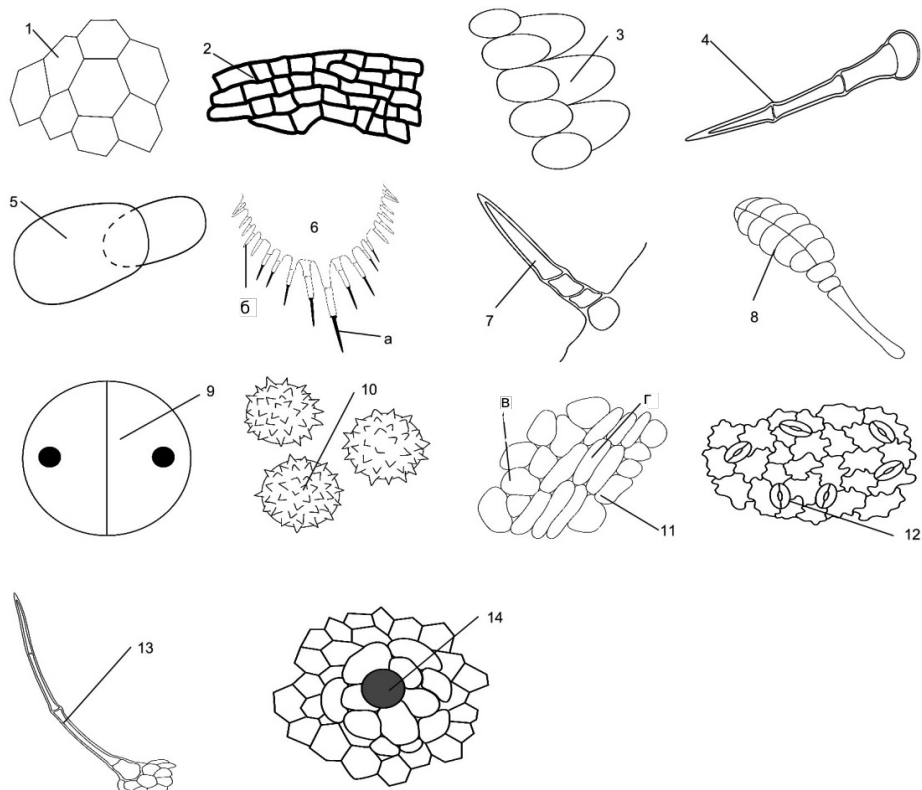


Рисунок 1. Микроскопические признаки цветков рудбекии шершавой.

При просматривании ложноязычковых цветков с поверхности видны многоугольные изодиаметричные клетки эпидермы с прямыми стенками [1]. Клетки эпидермы трубчатого цветка прямоугольной формы с прямыми стенками [2]. По краю зубчиков ложноязычкового цветка сосочковидные выросты клеток эпидермы [3]. Волоски густо покрывают всю поверхность внутренней стороны пластинки ложноязычкового цветка и ее край, образуя войлочное опушение. Волоски многочисленные, среди них встречаются длинные конусовидные простые волоски, состоящие из трех/четырёх удлинённых клеток с утолщёнными, реже тонкими оболочками и прямой конечной клетки различной длины с заостренным концом [4]. На поверхности ложноязычковых цветков встречаются железистые волоски, состоящие из

одно- или двухклеточной ножки и одноклеточной овальной головки, заполненной желтовато-оранжевым содержимым [5]. На верхушках зубчиков трубчатых цветков видны хохолки, состоящие из двух типов простых волосков: волоски с тонкой игловидной конечной клеткой [а] и волоски с конусовидной конечной клеткой [б], оба типа волосков состоят из трех/пяти клеток с прямыми стенками [6]. На поверхности трубчатых цветков обнаружены конусовидные многоклеточные простые волоски, состоящие из нескольких коротких клеток с тонкими, реже утолщенными стенками и удлиненной конечной клетки с заостренным концом [7]. На поверхности ложноязычковых и трубчатых цветков просматриваются эфиромасличные железки. Железки многоклеточные, состоящие из 10–12 клеток, расположенных в два ряда ([8], вид сбоку), при просматривании сверху железки видны в виде овальных образований с поперечной перегородкой [9]. Пыльцевые зерна округлые, с шиповатой экзиной [10]. Эпидерма внутренней стороны листочков обертки состоит из многоугольных, слегка вытянутых клеток с прямыми стенками [в], над жилкой клетки эпидермы многоугольные, сильно вытянуты [г] [11]. Эпидерма наружной стороны листочка обертки представлена клетками с сильноизвилистыми стенками и устьицами, которые были окружены 4–6 околоустьичными клетками (аномоцитный тип) [12] (2.1.8.3). На поверхности и по краю листочков обертки встречаются тонкие игловидные простые волоски, состоящие из трех-четырех удлиненных клеток с утолщенными, реже тонкими оболочками, клетка при основании волоска укорочена [13]. Клетки вокруг основания волосков расположены радиально (базальные клетки волоска) и образуют розетку. При отпадении волосков на месте их прикрепления остаются круглые валики [14]. Волоски чаще встречаются на внутренней стороне листочков обертки и образуют жесткое опушение.

Пример 2:

Б. Микроскопия (2.1.8.17). На поперечном срезе корня видна многорядная серовато-коричневая пробка, кора и древесина. Паренхима коры состоит из крупных клеток, содержащих инулин в виде бесформенных, бесцветных, сильно преломляющих свет «глыбок» (смотреть препарат без нагревания!). Во вторичной коре заметны участки луба в виде мелких клеток, расположенных небольшими группами. Линия камбия четкая. В древесине видны крупные сосуды, особенно близ камбия, расположенные группами. В коре и древесине корня имеются крупные схизогенные вместилища со смолой и эфирным маслом. Они округлые или овальные, с хорошо заметным слоем выделительных клеток. После окраски раствором *судана III Р* капли смолистого содержимого во вместилищах приобретают яркий оранжево-красный цвет.

2.3.4. Тонкослойная хроматография

Для идентификации компонентов лекарственного растительного сырья в частную фармакопейную статью, по возможности, включают метод ТСХ.

Возможны 2 варианта применения метода: ТСХ, предназначенная только для идентификации лекарственного растительного сырья, и ТСХ, предназначенная для идентификации лекарственного растительного сырья и обнаружения родственных видов лекарственного растительного сырья и (или) фальсификатов.

2.3.4.1. ТСХ, предназначенная только для идентификации лекарственного растительного сырья

Метод ТСХ, используемый для идентификации, предназначен для оценки хроматограммы извлечений из лекарственного растительного сырья относительно определенного набора веществ сравнения. Обычно, для этих целей используют реактивы, описанные в общей фармакопейной статье 2.2.1.1. *Реактивы* Фармакопеи Союза. При отсутствии описания данных реактивов в Фармакопее Союза, полная информация о них, включая название, молекулярную формулу, относительную молекулярную массу, регистрационный номер CAS, химическое название по номенклатуре ИЮПАК, прилагают к проекту частной фармакопейной статьи для последующего включения в статью 2.2.1.1. *Реактивы* Фармакопеи Союза. При разработке частной фармакопейной статьи должна быть проверена доступность реактивов, используемых в качестве веществ сравнения или созданы стандартные образцы.

Информация о торговых названиях ТСХ пластинок, использованных при разработке частной фармакопейной статьи, а также оцифрованные образцы хроматограмм или фотокопии хроматограмм должны быть предоставлены в секретариат ФК Союза в составе документов по валидации аналитических методик.

В частной фармакопейной статье четко описывают всю информацию по приготовлению испытуемых растворов и растворов сравнения, а также условий хроматографирования, при этом рекомендуется подобрать такие условия проведения испытания, чтобы наносимые на ТСХ пластинку объемы растворов были одинаковые.

При разработке методики должна быть подтверждена эффективность хроматографического разделения с использованием не менее двух веществ сравнения в условиях проведения испытания. При необходимости в методику включают проверку пригодности хроматографической системы.

Общая статья 2.1.2.26. *Тонкослойная хроматография* Фармакопеи Союза охватывает как обычную ТСХ, так и высокоэффективную ТСХ (ВЭТСХ). В случае если эти 2 метода дают эквивалентные результаты с использованием указанной подвижной фазы и метода детектирования, они оба могут быть включены в описание методики (условия ВЭТСХ указывают в квадратных скобках [] после условий для обычной ТСХ), в противном случае предпочтение отдают обычной ТСХ, за исключением случаев, когда ВЭТСХ имеет явные преимущества для надлежащей идентификации.

Описание хроматограмм представляют в виде таблицы нефиксированного размера, в которой обозначают верхнюю, среднюю и нижнюю трети пластины

и пятна (зоны адсорбции), обнаруживаемые на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения.

В таблице на хроматограмме испытуемого раствора описывают расположение только основной (основных) зоны (зон) адсорбции относительно расположения зон адсорбции веществ сравнения на хроматограмме раствора сравнения. Названия веществ, обнаруживаемых на хроматограмме раствора сравнения, указывают всегда. Названия веществ, обнаруживаемых на хроматограмме испытуемого раствора, приводят в том случае, если они присутствуют в растворе сравнения, или природа этих веществ доказана.

Положения зон адсорбции на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения описывают, не прибегая к величинам коэффициентов замедления (R_f).

При использовании ТСХ пластинок с флуоресцентным индикатором и определения тушения флуоресценции цвет зоны адсорбции не описывают, указывают только расположение зоны адсорбции и, при необходимости, ее интенсивность.

Обычно необходимо указывать, что на хроматограмме испытуемого раствора кроме описанных зон адсорбции могут обнаруживаться и другие (обычно менее интенсивные) зоны адсорбции.

Пример 1:

Тонкослойная хроматография (2.1.2.26).

Испытуемый раствор. К 0,5 г свежемельченного сырья (355) (2.1.9.30) прибавляют 5 мл метанола *P*, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин и центрифугируют или фильтруют; используют надосадочную жидкость или фильтрат.

Раствор сравнения. 10 мкл линалола *P* и 2 мкл геранилацетата *P* растворяют в 1,0 мл толуола *P*.

Условия хроматографирования:

- *ТСХ* пластинка со слоем силикагеля *P* (5–40 мкм) [или *ТСХ* пластинка со слоем силикагеля *P* (2–10 мкм)];
- подвижная фаза: этилацетат *P*–толуол *P* (5:95 об/об);
- наносимый объем пробы: 10 мкл [или 2 мкл] в виде полос длиной 15 мм [или 8 мм];
- пробег фронта подвижной фазы: не менее 10 см [или 6 см];
- высушивание: на воздухе в течение 5 мин;
- детектирование: опрыскивание раствором анисового альдегида *P*, нагревание при температуре 100–105 °С в течение 5 мин и просматривание при дневном свете.

Требования: ниже приведена последовательность зон адсорбции на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме

испытуемого раствора могут обнаруживаться и другие менее интенсивные зоны адсорбции.

Верх хроматографической пластинки	
	Зона синевато-фиолетового цвета
-----	-----
Геранилацетат: зона фиолетово-синего цвета	
-----	-----
Линалол: интенсивная зона фиолетового цвета	Зона фиолетового цвета
	Зона фиолетово-синего цвета
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Пример 2:

... (описание методики)

– ТСХ пластинка со слоем силикагеля $F_{254} P$.

... (описание методики)

Верх хроматографической пластинки	
Феназон: зона тушения флуоресценции	Отчетливая зона тушения флуоресценции
	Зона слабого тушения флуоресценции (амарогентин)
-----	-----
-----	-----
Гиперозид: зона тушения флуоресценции	Отчетливая зона тушения флуоресценции (гентиопикрозид)
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

При необходимости приводят описания хроматограмм до и после обработки детектирующими реактивами.

Пример 1:

... (описание методики)

– детектирование А: просматривание в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Требования А: ниже приведена последовательность зон адсорбции на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться и другие зоны адсорбции со слабым тушением флуоресценции.

Верх хроматографической пластинки	
	Зона тушения флуоресценции
-----	-----
Резорцин: зона тушения флуоресценции	
	Зона тушения флуоресценции
-----	-----
Галловая кислота: зона тушения флуоресценции	Зона тушения флуоресценции (галловая кислота)
	Зона тушения флуоресценции
	Зона тушения флуоресценции
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

– *детектирование В:* опрыскивание раствором 10 г/л *железа (III) хлорида Р* в *этаноле Р*, нагревание при температуре 100–105 °С в течение 15 мин и просматривание при дневном свете.

Требования Б: ниже приведена последовательность зон адсорбции на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться и другие менее интенсивные зоны адсорбции.

Верх хроматографической пластинки	
-----	-----
Резорцин: зона коричневого цвета	
	Зона черновато-синего цвета
-----	-----
Галловая кислота: зона черновато-синего цвета	Зона черновато-синего цвета (галловая кислота)
	Зона черновато-синего цвета
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

2.3.4.2. ТСХ, предназначенная для идентификации лекарственного растительного сырья и обнаружения родственных видов лекарственного растительного сырья и (или) фальсификатов

Метод полностью описывают в разделе *ИСПЫТАНИЕ* частной фармакопейной статьи с указанием в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* соответствующей ссылки.

Пример:

Используют хроматограммы, полученные в испытании «Другие виды *Angelica*, *Levisticum* и *Ligusticum*».

...(описание методики)

Требования А: ниже приведена последовательность зон адсорбции на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться и другие зоны адсорбции со слабой флуоресценцией.

Верх хроматографической пластинки	
(Z)-Лигустилид: флуоресцирующая зона голубовато-белого цвета	
_____	_____
Остол: флуоресцирующая зона синего цвета	Флуоресцирующая зона синего цвета
Императорин: флуоресцирующая зона беловатого цвета	Флуоресцирующая зона беловатого цвета
	Флуоресцирующая зона синего цвета
_____	_____
	3 флуоресцирующие зоны синего цвета
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

Требования Б: ниже приведена последовательность зон адсорбции на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора. На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться и другие зоны адсорбции со слабым тушением флуоресценции.

Верх хроматографической пластинки	
(Z)-Лигустилид: флуоресцирующая зона синего цвета	
-----	-----
Остол: зона тушения флуоресценции	Зона тушения флуоресценции
Императорин: зона тушения флуоресценции	Зона тушения флуоресценции
-----	Зона тушения флуоресценции
-----	-----
	Несколько зон тушения флуоресценции
Раствор сравнения	Испытуемый раствор

2.3.5. Жидкостная или газовая хроматография

В разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи может быть приведено испытание методами жидкостной или газовой хроматографии. В случае, если для подтверждения подлинности применяют методики количественного определения с использованием методов жидкостной или газовой хроматографии, в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи может быть дана соответствующая ссылка.

Пример:

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Г. Используют хроматограммы, полученные при количественном определении тимола и карвакрола.

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора времена удерживания характерных пиков должны совпадать с временами удерживания характерных пиков на хроматограмме раствора сравнения (а).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение содержания тимола и карвакрола. Газовая хроматография (2.1.2.27): определение проводят методом внутренней нормализации.

Испытуемый раствор. Полученное при количественном определении эфирное масло фильтруют через бумажный фильтр с небольшим количеством *безводного сульфата натрия Р* и доводят *гексаном Р* до объема 5,0 мл, ополаскивая прибор для определения эфирного масла и фильтр с сульфатом натрия этим же растворителем.

Далее объем фильтрованного раствора, соответствующий 100 мкл эфирного масла, доводят *гептаном Р* до объема 5,0 мл.

Раствор сравнения (а). 0,20 г *тимола Р* и 50 мг *карвакрола Р* растворяют в *гексане Р* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 10 мкл *карвакрола Р* доводят *гептаном Р* до объема 10,0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят *гептаном Р* до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования: ... (*описание методики*)

2.3.6. Химические реакции

Химические реакции включают в частную фармакопейную статью, только, если хроматографические методы не обеспечивают достаточную идентификацию, и если реакция является особенно характерной для компонента или группы компонентов. Они должны обеспечивать проведение быстрой идентификации без использования сложного оборудования и не являться настолько чувствительными, чтобы приводить к ошибочному положительному результату.

Пример:

К 2,0 г измельченного сырья (710) (2.1.9.30) прибавляют 25 мл *этилацетата Р*, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют. Выпаривают досуха на водяной бане досуха, сухой остаток растворяют в 0,5 мл *толуола Р* (раствор А). К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 2,5 мл *раствора диметиламинобензальдегида Р8* и нагревают на водяной бане в течение 2 мин. Охлаждают, прибавляют 5 мл *петролейного эфира Р* и интенсивно встряхивают. Водный раствор приобретает голубое или зеленовато-голубое окрашивание.

2.4. ИСПЫТАНИЯ

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье содержание воды, сульфатной золы, общей золы, экстрактивных веществ вычисляют в расчете на лекарственное растительное сырье, которое не было специально высушено.

2.4.1. Посторонние примеси

К допустимым примесям относят части лекарственного растительного сырья, изменившие окраску, присущую данному виду лекарственного растительного сырья, другие части растения, не соответствующие установленному описанию сырья, органические примеси, минеральные примеси.

В частной фармакопейной статье перечисляют все допустимые для данного лекарственного растительного сырья посторонние примеси и допустимые пределы содержания. При необходимости в частной фармакопейной статье описывают способ обнаружения примеси.

Пример:

Допустимые примеси (2.1.8.2):

- *другие части растения*: стебли – не более 50%;
- *органические примеси*: не более 1%;
- *минеральные примеси*: не более 1%.

В отдельных случаях может потребоваться проведение дополнительных микро- и макроскопических и (или) химических испытаний, в частности, для обнаружения подмены растительным сырьем, которое имеет схожие морфологические признаки, но происходит от совершенно других видов, например, для подтверждения, что данное лекарственное растительное сырье не содержит токсичных веществ, например, алкалоидов и кардиотонических стероидов.

Пример 1:

Крахмал. К измельченному сырью, полученному путем соскабливания поперечного излома корневища или корня, прибавляют 2–3 капли *раствора йода Р1*. Не должно появляться синее окрашивание.

Пример 2:

***Thymus serpyllum* L.** Присутствие *T. serpyllum* L. выявляется при исследовании внешних признаков: не должно обнаруживаться длинных волосков в основании листьев и слабоопушенных других частей.

Для обнаружения родственных видов лекарственного растительного сырья и (или) фальсификатов может быть использован метод ТСХ. В этом случае методику испытания полностью описывают в разделе *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи, при этом эта же методика может быть использована для идентификации лекарственного растительного сырья. В названии испытания используют название родственного вида растения и (или) фальсификата, либо его компонента (например, «Другие виды *Ramnus*; антроны»). В описании хроматограммы испытуемого раствора приводят информацию о цвете и расположении зон, соответствующим компонентам, которые должны отсутствовать, относительно хроматограммы раствора сравнения. Зоны, которые должны присутствовать на хроматограмме испытуемого раствора, описывают не в разделе *ИСПЫТАНИЯ*, а в разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи (п. 2.3.4.2 данного руководства).

Пример:

Другие виды *Angelica*, *Levisticum* и *Ligusticum*.

Тонкослойная хроматография (2.1.2.26).

...*(описание методики)*

- *детектирование А*: просматривание в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Требование А: на хроматограмме испытуемого раствора не должна обнаруживаться зона адсорбции, соответствующая по расположению зоне адсорбции (Z)-лигустилида на хроматограмме раствора сравнения.

- *детектирование В*: просматривание в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Требование В: на хроматограмме испытуемого раствора не должна обнаруживаться зона адсорбции, соответствующая по расположению или находящаяся непосредственно под зоной адсорбции (Z)-лигустилида на хроматограмме раствора сравнения.

Методики с использованием ГХ или ЖХ, применяемые для обнаружения родственных видов лекарственного растительного сырья и (или) фальсификатов (а также для определения содержания определенных компонентов (например, эстрагол в фенхеле), контроля возможного разложения или улетучивания любых компонентов, которые должны присутствовать в лекарственном растительном сырье в определенном количестве), описывают в разделе *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи.

Должен быть указан критерий пригодности хроматографической системы.

Информация о торговых названиях колонок, использованных при разработке частной фармакопейной статьи, а также образцы хроматограмм должны быть предоставлены в секретариат ФК Союза в составе документов по валидации аналитических методик.

Если расчет содержания компонентов и примесей проводят относительно внешнего стандарта, должен использоваться подходящий стандартный образец или разработан стандартный образец.

В случае если одна и та же методика ЖХ используется для количественного определения и для испытаний, ее полностью описывают в разделе *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи с указанием в разделе *КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи соответствующей ссылки.

Пример:

ИСПЫТАНИЯ

Эстрагол. Газовая хроматография (2.1.2.27) с использованием метода внутренней нормализации.

Испытуемый раствор. Смесь эфирного масла и *ксилола Р*, полученную как указано в разделе «Количественное определение эфирного масла», доводят *ксилолом Р* до объема 5,0 мл, промывая прибор для определения эфирного масла.

Раствор сравнения. 5 мг *эстрагола Р* растворяют в 0,5 мл *ксилола Р*.

Условия хроматографирования:

... (описание методики)

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Анетол и фенхон. Газовая хроматография (2.1.2.27) в условиях, описанных в испытании на эстрагол со следующими изменениями.

Раствор сравнения. 5 мг фенхона *P* и 5 мг анетола *P* растворяют в 0,5 мл ксилола *P*.

Порядок элюирования веществ: порядок, как указано в составе раствора сравнения; отмечают времена удерживания компонентов раствора сравнения.

2.4.2. Потеря в массе при высушивании

При проведении данного испытания определяют максимальное количество воды, которое может присутствовать в лекарственном растительном сырье при заданных условиях. Предельное содержание устанавливают на основании результатов, полученных с использованием обоснованного количества различных образцов приемлемого качества. В частных фармакопейных статьях предпочтительно указывать период времени, в течение которого проводят высушивание (обычно 2 ч) вместо высушивания до постоянной массы.

В частной фармакопейной статье указывают количество лекарственного растительного сырья, необходимое для определения, и степень его измельчения, приводя номер сита (2.1.1.4).

Пример:

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 12,0%.

1,000 г измельченного сырья (355) (2.1.9.30) высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение 2 ч.

2.4.3. Вода

Для лекарственного растительного сырья, содержащего более 10 мл/кг эфирного масла, вместо испытания на потерю в массе при высушивании определяют содержание воды методом отгонки (2.1.2.13). При необходимости, указывают степень измельчения лекарственного растительного сырья, приводя номер сита (2.1.1.4).

Пример:

Вода (2.1.2.13). Не более 100 мл/кг.

Определение проводят с использованием 20,0 г измельченного сырья (355) (2.1.9.30).

2.4.4. Общая зола

Это испытание всегда включают в частную фармакопейную статью, если иное не обосновано. Оно должно проводиться с использованием измельченного лекарственного растительного сырья; степень измельчения сырья указывают, приводя номер сита (2.1.1.4).

Пример:

Общая зола (2.1.4.16). Не более 15,0%.

Испытание проводят с использованием измельченного сырья (1000) (2.1.9.30).

2.4.5. Зола, нерастворимая в хлороводородной кислоте

Это испытание включают в частную фармакопейную статью в зависимости от природы конкретного лекарственного растительного сырья и используют для обнаружения количеств некоторых минеральных веществ или примесей.

Пример:

Зола, нерастворимая в хлороводородной кислоте (2.1.8.1). Не более 1,0%.

2.4.6. Тяжелые металлы и мышьяк

В случае если для конкретного лекарственного растительного сырья не применимы общепринятые нормы, установленные в общей фармакопейной статье 2.1.4.21. *Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах* Фармакопеи Союза, их обосновывают и указывают в частной фармакопейной статье.

2.4.7. Коэффициент набухания

Данное испытание включают в частную фармакопейную статью для отдельных видов лекарственного растительного сырья, содержащего слизь, например: алтея корни, льна посевного семени.

Пример:

Коэффициент набухания (2.1.8.4). Не менее 4,5.

Используют измельченное сырье (355) (2.1.9.30).

2.4.8. Показатель горечи

Данное испытание включают в частную фармакопейную статью для лекарственного растительного сырья, содержащего горечи, например: горечавки желтой корни, полыни горькой трава и другие.

Пример:

Показатель горечи (2.1.8.14). Не менее 100.

2.4.9. Экстрактивные вещества

Экстрактивные вещества целесообразно определять только в том лекарственном растительном сырье, для которого не известны химические компоненты, подходящие для количественного определения, либо если содержание экстрактивных веществ является важным для последующего использования лекарственного растительного сырья, например: горечавки корни, хмеля соплодия, кукурузы столбики с рыльцами, пастушьей сумки трава.

Пример:

Экстрактивные вещества. Не менее 20,0%.

К 10,0 г измельченного сырья (250) (2.1.9.30) прибавляют 40,0 г воды *P*, перемешивают в течение 1 часа и фильтруют. 10,0 г фильтрата выпаривают досуха на водяной бане и высушивают при температуре от 100–105 °С в течение 2 ч. Масса полученного остатка не должна превышать 0,100 г.

2.5. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Как правило, в частную фармакопейную статью включают раздел *КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ*. Для этой цели могут быть использованы волнометрические методы (определение эфирного масла), титриметрические и физико-химические методы, такие как: спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография.

Для количественного определения с использованием физико-химических методов должен использоваться подходящий стандартный образец Фармакопеи Союза или, при его отсутствии, должен быть разработан стандартный образец.

Предпочтительнее определять отдельные специфические компоненты с помощью методов ГХ или ЖХ вместо использования менее селективного спектрофотометрического метода определения.

2.5.1. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях

Метод спектрофотометрии позволяет провести общее определение компонентов, которые зачастую представляют собой группу сходных по структуре компонентов.

Метод может применяться для количественного определения следующих компонентов:

- маркеров, в случае отсутствия компонентов с известной терапевтической активностью;
- комбинации сходных по структуре компонентов с известной терапевтической активностью.

Данный метод используют, например, для определения содержания:

- суммы флавоноидов (березы листья, календулы лекарственной цветки, боярышника листья и цветки);
- суммы производных гидроксиантрацена (сенны листья, сенны плоды, крушины ольховидной кора);
- суммы алкалоидов (чистотела большого трава).

Пример:

Исходный раствор. 1,000 г измельченного сырья (710) (2.1.9.30) помещают в колбу вместимостью 150 мл, прибавляют 30 мл *этанол* (70% об/об) *P*. Нагревают с обратным холодильником в водяной бане в течение 30 мин, периодически встряхивая для смывания частиц сырья со стенок колбы. Охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл так, чтобы частицы сырья не попадали на фильтр. Экстракцию повторяют дважды в описанных выше условиях, фильтруя извлечения в ту же мерную колбу. Фильтр промывают *этанолом* (70% об/об) *P* и доводят до объема 100,0 мл тем же растворителем.

Испытуемый раствор. 4,0 мл исходного раствора и 2,0 мл раствора 20 г/л *алюминия хлорида P* в *этанол* (96%) *P* доводят *этанолом* (96%) *P* до объема 25,0 мл.

Компенсационный раствор. 4,0 мл исходного раствора и 1 каплю *хлороводородной кислоты разбавленной P* доводят *этанолом* (96%) *P* до объема 25,0 мл.

Через 20 мин измеряют оптическую плотность (2.1.2.24) испытуемого раствора при 410 нм.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на авикулярин и сухое сырье в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \times 250000}{a \times 330 \times (100 - W)}$$

где: 330 – удельный показатель поглощения комплекса авикулярина с алюминия хлоридом;

A – оптическая плотность испытуемого раствора;

a – навеска испытуемого сырья в граммах;

W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

2.5.2. Газовая и высокоэффективная жидкостная хроматографии

Техническое содержание и стиль изложения этих аналитических методов определены в руководстве по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза «*Часть I. Субстанции для фармацевтического применения химического происхождения*».

Также должны быть приняты во внимание требования общих фармакопейных статей 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения*, 2.1.2.28. *Высокоэффективная жидкостная хроматография*, 2.1.2.27. *Газовая хроматография* Фармакопеи Союза.

Информация о торговых названиях колонок, использованных при разработке частной фармакопейной статьи, а также образцы хроматограмм должны быть предоставлены в секретариат ФК Союзав составе документов по валидации аналитических методик.

Приводят формулу расчета содержания компонентов.

Пример:

Определение содержания суммы элеутерозида В и элеутерозида Е. *Жидкостная хроматография (2.1.2.28)*.

...(описание методики)

Содержание суммы элеутерозида В и элеутерозида Е в пересчете на сухое сырье в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_B \times C \times 0,73 \times 2 \times 100}{S_R \times a \times (100 - W)} + \frac{S_E \times C \times 1,90 \times 2 \times 100}{S_R \times a \times (100 - W)}$$

- где: S_B – площадь пика элеутерозида В на хроматограмме испытуемого раствора;
 S_E – площадь пика элеутерозида Е на хроматограмме испытуемого раствора;
 S_R – площадь пика феруловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (с);
 C – концентрация феруловой кислоты в растворе сравнения (с) в микрограммах на миллилитр;
 a – навеска испытуемого сырья в миллиграммах;
 W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

2.5.3. Определение дубильных веществ

При проведении определения содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье указывают конкретный метод определения со ссылкой на общую фармакопейную статью 2.1.8.13. *Дубильные вещества в лекарственном растительном сырье, растительной фармацевтической субстанции и ле-*

карстенных растительных препаратах Фармакопеи Союза и, при необходимости, навеску испытуемого образца.

Определение содержания дубильных веществ проводят, например, для: дуба коры, черники обыкновенной плодов сухих, лапчатки прямостоячей корневищ и других.

2.5.4. Титриметрический анализ

Примерами применения титрования может послужить количественное определение алкалоидов в красавки листьях, дурмана обыкновенного листьях, термописа ланцетного траве и количественное определение йода в фукусе.

Пример:

10,00 г измельченного сырья (710) (2.1.9.30) помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100,0 мл *хлороформа Р* и 5 мл *раствора аммиака концентрированного Р*, закрывают пробкой и встряхивают в течение 2 ч или выдерживают при комнатной температуре в течение 15 ч и встряхивают в течение 30 мин. Хлороформное извлечение фильтруют через ватный тампон. 50,0 мл фильтрата выпаривают досуха. К полученному сухому остатку прибавляют 2,0 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида* и растирают стеклянной палочкой до полного исчезновения комочков, затем прибавляют 8,0 мл *воды Р* и перемешивают в течение 2–3 мин. К полученной смеси прибавляют 10,0 мл *0,1 М хлороводородной кислоты*, осторожно перемешивают, выдерживают в течение 8–10 мин, встряхивают в течение 8–10 мин и фильтруют через тройной бумажный складчатый фильтр диаметром 7 см. К 10,0 мл фильтрата прибавляют *воды Р*, 2–3 капли *раствора метилового красного Р* и избыток кислоты титруют *0,1 М раствором натрия гидроксида* до появления желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя раствор, состоящий из 1 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида*, 4,0 мл *воды Р*, 5,0 мл *0,2 М хлороводородной кислоты* и 2–3 капель *раствора метилового красного Р*.

1 мл *0,1 М хлороводородной кислоты* соответствует 24,4 мг суммы алкалоидов в пересчете на термопсин.

2.5.5. Определение эфирного масла

При проведении определения содержания эфирного масла в частной фармакопейной статье указывают конкретную методику определения со ссылкой на общую фармакопейную статью 2.1.8.12. *Эфирные масла в лекарственном растительном сырье Фармакопеи Союза*, навеску испытуемого образца и степень измельчения, при необходимости, с указанием номера сита.

Определение содержания эфирного масла проводят, например, для: мяты перечной листьев, душицы обыкновенной травы, кориандра посевного плодов и других.

Пример:

Эфирное масло (2.1.8.12, методика 1). 50,0 г измельченного сырья (710) (2.1.9.30) помещают в колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 300 мл *хлороводородной кислоты разбавленной Р* в качестве жидкости для перегонки. В градуированную трубку помещают 0,5 мл *ксилола Р*. Перегонку проводят со скоростью 2–3 мл/мин в течение 2 ч.

2.6. ХРАНЕНИЕ

В частной фармакопейной статье указывают условия хранения, в соответствии с общей фармакопейной статьей *Лекарственное растительное сырье* Фармакопеи Союза.

Если применимо, в частной фармакопейной статье приводятся дополнительные особые условия.

Пример:

«Не хранить в измельченном виде».

3. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ

3.1. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

При разработке частной фармакопейной статьи на растительную фармацевтическую субстанцию, представленную экстрактами, настойками и т. д. (далее – субстанция), необходимо принимать во внимание требования соответствующих общих фармакопейных статей Фармакопеи Союза (2.5.1.37. *Экстракты*, 2.5.1.16. *Настойки* и т. д.) не повторяя их положений, но включая всю необходимую специфическую информацию.

3.1.1. Название

В качестве названия частной фармакопейной статьи используют название субстанции на русском, латинском и английском языках, состоящее из наименования производящего растения, дополненное указанием категории субстанции или вида препарата на основе лекарственного растительного сырья.

Пример 1:

МЯТЫ ПЕРЕЧНОЙ МАСЛО

Menthae piperitae aetheroleum
Peppermint oil

Пример 2:

МЯТЫ ПЕРЕЧНОЙ ЛИСТЬЯ ИЗМЕЛЬЧЕННЫЕ
Menthae piperitae folia aluminis
Peppermint leaves, cut

Пример 3:

МЯТЫ ПЕРЕЧНОЙ ЭКСТРАКТ СУХОЙ
Menthae piperitae extractum siccum
Peppermint extract, dry

3.1.2. Определение

В разделе *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи дают ссылку на соответствующую частную фармакопейную статью Фармакопеи Союза на лекарственное растительное сырье, из которого субстанция произведена, либо указывают биномиальное научное название производящего растения: родовое и видовое, разновидность и автора на латинском языке (в соответствии с указателем научных названий растений *International Plant Names Index (IPNI)*, хемотип (при необходимости), источник происхождения (дикорастущее или культивируемое), морфологическую группу производящего растения, где применимо, период заготовки (фаза вегетации или сезон года) или другую необходимую информацию. Указывают категорию субстанции или вид препарата на основе лекарственного растительного сырья. Указывают требования к количественному содержанию компонентов с приведением наименования и химической формулы, относительной молекулярной массы для данных веществ.

3.1.3. Свойства

В раздел *СВОЙСТВА* частной фармакопейной статьи включают краткое описание физических характеристик субстанции. Предоставленная информация не должна рассматриваться как отображающая обязательные требования, хотя она и может опосредованно способствовать предварительной оценке качества субстанции.

Указывают цвет субстанции, если он характерен.

Запах указывают только в том случае, если он является в высокой степени характерным и может быть описан со ссылкой на независимые запахи.

Ссылку на вкус приводят только в следующих случаях:

- проводится испытание «Определение показателя горечи» (2.1.8.14);
- вкус является в высокой степени характерным.

Пример 1:

СВОЙСТВА

Очень горький и стойкий вкус.

Пример 2:

СВОЙСТВА

Бесцветная, бледно-желтого или бледно-зеленовато-желтого цвета жидкость. Имеет характерный запах и вкус мяты, оставляющий ощущение холода. Смешивается со спиртом и метиленхлоридом.

Пример 3:

СВОЙСТВА

Легкий желтоватый порошок

3.1.4. Идентификация

В разделе *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи обычно указывают способы идентификации, основываясь на методиках, применяемых для лекарственного растительного сырья, где это возможно.

Для идентификации могут быть использованы физико-химические методы (спектрофотометрические, хроматографические), а также качественные химические реакции.

Предпочтительно, чтобы методики идентификации были основаны на методах ТСХ, ЖХ или ГХ.

Дополнительно могут быть приведены методики для идентификации иных компонентов субстанции.

3.1.5. Испытания

В раздел *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи включают испытания, проведение которых регламентируется соответствующими общими фармакопейными статьями Фармакопеи Союза.

3.1.6. Количественное определение

В разделе *КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи описывают методику определения содержания компонентов. По возможности используют тот же метод, что и для лекарственного растительного сырья.

3.1.7. Хранение

Если применимо, в частной фармакопейной статье приводят особые условия хранения.

3.1.8. Маркировка

Если применимо, в частной фармакопейной статье приводятся особые требования к маркировке.

3.2. ОСОБЕННОСТИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

3.2.1. Масла жирные и эфирные

3.2.1.1. Название

В качестве названия частной фармакопейной статьи используют название жирного или эфирного растительного масла. При необходимости в названии отмечают очистку, гидрогенизирование, иное необходимое уточнение.

Пример 1:

ПОДСОЛНЕЧНОЕ МАСЛО РАФИНИРОВАННОЕ

Helianthi oleum raffinatum

Sunflower oil, refined

Пример 2:

МЯТЫ ПЕРЕЧНОЙ МАСЛО

Menthae piperitae aetheroleum

Peppermint oil

3.2.1.2. Определение

В разделе **ОПРЕДЕЛЕНИЕ** частной фармакопейной статьи указывают биномиальное научное наименование производящего растения: родовое и видовое, разновидность и автора на латинском языке (в соответствии с указателем научных названий растений *International Plant Names Index (IPNI)*, хемотип (при необходимости), источник происхождения (дикорастущее или культивируемое), морфологическую группу производящего растения, где применимо, время заготовки (фазу вегетации) или другую необходимую информацию и способ получения масла.

3.2.1.3. Свойства

В разделе *СВОЙСТВА* частной фармакопейной статьи описывают внешний вид масла, при необходимости растворимость и (или) запах. Может быть приведена дополнительная информация, не являющаяся обязательным требованием.

3.2.1.4. Идентификация

В раздел *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи включают испытания с применением различных методов разделения, таких как ТСХ, ГХ.

3.2.1.5. Испытания

В разделе *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи приводят испытания, характеризующие качество масел.

Масла жирные

В частной фармакопейной статье приводят требования по проведению следующих испытаний (если применимо): кислотное число (2.1.5.1), гидроксильное число (2.1.5.3), пероксидное число (2.1.5.5), неомыляемые вещества (2.1.5.7), щелочные примеси, вода (2.1.5.12, 2.1.5.13), оптическое вращение (2.1.2.7), относительная плотность (2.1.2.5).

Приводят методику определения жирнокислотного состава жирных масел с применением газовой хроматографии.

Пример:

Жирнокислотный состав (2.1.8.24, метод 1). Применяют смесь веществ для калибровки в соответствии с таблицей 2.1.8.24.–3.

Состав фракции жирных кислот масла:

- насыщенные жирные кислоты с длиной цепи менее C_{16} : не более 0,6%;
- пальмитиновая кислота: от 8,6% до 16,5%;
- стеариновая кислота: не более 3,3%;
- олеиновая кислота: от 20,0% до 42,2%;
- линолевая кислота: от 39,4% до 65,6%;
- линоленовая кислота: от 0,5% до 1,5%;
- арахидоновая кислота: не более 0,8%;
- эйкозеновая кислота: не более 0,5%;
- бегеновая кислота: не более 0,5%;
- другие жирные кислоты: не более 0,5%.

При необходимости включают дополнительные испытания: например: прозрачность (2.1.2.1), цветность (2.1.2.2), удельный показатель поглощения (2.1.2.24), масло, полученное экстракцией и подмешиванием, температура плавления (2.1.2.14), показатель преломления (2.1.2.6), йодное число (2.1.5.4), определение содержания посторонних примесей.

Пример:

Стерины (2.1.8.26). Стериновая фракция масла должна содержать не более 0,3% брассикастерола.

Масла эфирные

В частной фармакопейной статье приводят требования по проведению следующих испытаний: относительная плотность (2.1.2.5), показатель преломления (2.1.2.6), оптическое вращение (2.1.2.7), жирные и минеральные масла в эфирных маслах (2.1.8.7).

Включают определение хроматографического профиля эфирного масла с применением газовой хроматографии.

Пример:

Хроматографический профиль. Газовая хроматография (2.1.2.27): определяют методом внутренней нормализации.

...(описание методики)

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%.

При необходимости дополнительно включают следующие испытания: температура затвердевания (2.1.2.17), кислотное число (2.1.5.1), пероксидное число (2.1.5.5), посторонние эфиры в эфирных маслах (2.1.8.6), остаток после выпаривания эфирных масел (2.1.8.9), вода в эфирных маслах (2.1.8.5), растворимость эфирных масел в спирте (2.1.8.10).

При необходимости включают испытания для определения содержания потенциальных примесей фальсификатов.

Пример:

Фенхон. Газовая хроматография (2.1.2.27), 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 объема 2,0 мл.

Раствор сравнения (б). 100 мкл раствора сравнения (а) доводят *гексаном Р* до объема 100 мл.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения б):

- *отношение «сигнал/шум»:* не менее 10 для основного пика.

Пределы содержания примеси:

- *фенхон:* не более 0,01%.

3.2.1.6. Количественное определение

Как правило, данный раздел в частной фармакопейной статье отсутствует.

3.2.2. Настойки и экстракты

3.2.2.1. Название

Название частной фармакопейной статьи образуют из названия частной фармакопейной статьи Фармакопеи Союза на соответствующее лекарственное растительное сырье, дополняя указанием типа и вида экстракта (типы: жидкий экстракт/настойка/сухой экстракт/густой экстракт; виды: стандартизованный, квантифицированный (приведенный)).

Пример 1:

КРАСАВКИ ЛИСТЬЕВ ЭКСТРАКТ СУХОЙ СТАНДАРТИЗОВАННЫЙ

Belladonna folii extractum siccum normatum

Belladonna leaves dry extract, standardized

Пример 2:

БОЯРЫШНИКА ЛИСТЬЕВ И ЦВЕТКОВ ЭКСТРАКТ ЖИДКИЙ КВАНТИФИЦИРОВАННЫЙ

Crataegi folii cum floribus extractum fluidum quantificatum.

Hawthorn leaves and flowers liquid extract, quantified

3.2.2.2. Определение

В разделе *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи приводят ссылку на частную фармакопейную статью Фармакопеи Союза на лекарственное растительное сырье, из которого субстанция произведена. По возможности указывают требования по количественному содержанию компонентов. Для стандартизованных и квантифицированных (приведенных) экстрактов необходимо указывать верхний и нижний пределы содержания компонентов. Для субстанций, не описанных выше, при необходимости указывают нижний допустимый предел для количественного определения. Требования указывают с приведением наименования, химической формулы и относительной молекулярной массы для данных веществ.

Пример 1:

Квантифицированный (приведенный) жидкий экстракт, получаемый из *Боярышника листьев и цветков*.

Содержание: не менее 0,8% и не более 3,0% суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид ($C_{21}H_{20}O_{12}$; M_r 464,4).

Пример 2:

Сухой экстракт, получаемый из *Пассифлоры травы*.

Содержание: не менее 2,0% суммы флавоноидов в пересчете на витексин ($C_{21}H_{20}O_{10}$; M_r 432,4).

3.2.2.3. Производство

В раздел *ПРОИЗВОДСТВО* частной фармакопейной статьи включают информацию об используемых экстрагентах и методах экстракции, которая необходима для дальнейшей разработки препаратов. Где необходимо, частную фармакопейную статью разрабатывают с учетом используемых экстрагентов.

Соотношение КЭЛ в частной фармакопейной статье не указывают.

Пример:

Экстракт получают из лекарственного растительного сырья подходящим методом с использованием этанола (40–90%, *об/об*), метанола (60%, *об/об*) или ацетона (40%, *об/об*).

3.2.2.4. Свойства

В разделе *СВОЙСТВА* частной фармакопейной статьи приводят описание физических характеристик субстанции; при этом следует отметить возможность образования опалесценции или осадка при хранении. Запах указывают, если он очень характерный и может быть описан со ссылкой на независимые запахи.

3.2.2.5. Идентификация

В раздел *ИДЕНТИФИКАЦИЯ* частной фармакопейной статьи включают испытания с применением различных методов. Предпочтительным является метод (методы), используемый(е) для соответствующего лекарственного растительного сырья, обычно ТСХ, ВЭТСХ.

3.2.2.6. Испытания

В раздел *ИСПЫТАНИЯ* частной фармакопейной статьи включают стандартные испытания, руководствуясь общими фармакопейными статьями *Настойки* или *Экстракты* Фармакопеи Союза. В частной фармакопейной статье описывают дополнительно специфические испытания.

Этанол. Для настоек и жидких экстрактов устанавливают требование по содержанию этанола в пределах от 95% до 105% от заявленного (указываемого на этикетке).

Пример:

Этанол (2.1.9.8): от 95% до 105% от заявленного содержания.

Остаточные органические растворители. Для экстрактов сухих в частной фармакопейной статье устанавливают требование по содержанию остаточных растворителей в случае, если для данного экстракта предел остаточного содержания растворителя отличается от предела, приведенного в общей фармакопейной статье 2.3.2.0. *Остаточные органические растворители* Фармакопеи Союза.

3.2.2.7. Количественное определение

По возможности в частную фармакопейную статью включают раздел *КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ*.

По возможности используют тот же метод, что и для соответствующего лекарственного растительного сырья.

3.2.3. Субстанции на основе измельченного лекарственного растительного сырья

Частная фармакопейная статья на субстанцию на основе измельченного лекарственного растительного сырья основывается на требованиях частной фармакопейной статьи Фармакопеи Союза на соответствующее цельное лекарственное растительное сырье, принимая во внимание измельченную форму, а для порошков, возможное наличие лактозы и (или) другого вспомогательного вещества.

3.2.3.1. Название

Название частной фармакопейной статьи образуют из названия частной фармакопейной статьи Фармакопеи Союза на соответствующее цельное лекарственное растительное сырье, дополняя указанием измельчения (например, измельченное, дробленое, резаное).

Пример:

ЧЕСНОКА ПОСЕВНОГО ЛУКОВИЦ ПОРОШОК

Allii sativi bulbi pulvis

Garlic bulbs powder

3.2.3.2. Определение

В разделе *ОПРЕДЕЛЕНИЕ* частной фармакопейной статьи дают ссылку на частную фармакопейную статью Фармакопеи Союза на соответствующее цельное лекарственное растительное сырье, из которого субстанция произведена.

3.2.3.3. Испытания

Допустимые примеси. В частной фармакопейной статье указывают критерии приемлемости содержания допустимых примесей с учетом возможности их обнаружения в измельченной субстанции.

Измельченность. В частной фармакопейной статье указывают, по возможности, верхнюю и нижнюю границы для размера частиц. Определение проводят ситовым методом.

Пример:

Измельченность. Частиц, не проходящих сквозь сито (5600) (2.1.9.30), – не более 10%. Частиц, проходящих сквозь сито (355) (2.1.9.30), – не более 5%.

3.2.3.4. Количественное определение

Количественное определение, как правило, осуществляют той же методикой, которая указана в частной фармакопейной статье Фармакопеи Союза для соответствующего цельного лекарственного растительного сырья.

4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

При разработке частной фармакопейной статьи на лекарственный растительный препарат необходимо принимать во внимание требования частных фармакопейных статей Фармакопеи Союза на соответствующее лекарственное растительное сырье и на растительную фармацевтическую субстанцию (при наличии), требования соответствующих общих фармакопейных статей на лекарственные формы Фармакопеи Союза (2.5.1.34. *Таблетки*, 2.5.1.37. *Экстракты*, 2.5.1.38. *Эликсиры* и т.д.) не повторяя их положений, но включая всю необходимую специфическую информацию; также следует учитывать принципы Руководства по качеству лекарственных растительных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегией Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 6).

5. РЕАКТИВЫ

Техническое содержание и стиль изложения определены в Руководстве по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза «*Часть 1. Субстанции для фармацевтического применения химического происхождения*» и в Руководстве по изложению текстов Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Обычно используют реактивы, описанные в общей фармакопейной статье 2.2.1.1. *Реактивы* Фармакопеи Союза.

При разработке частных фармакопейных статей должна быть предусмотрена доступность используемых реактивов.

При отсутствии описания реактивов в Фармакопее Союза, полная информация о них, включая название, молекулярную формулу, относительную молекулярную массу, регистрационный номер CAS, химическое название по номенклатуре ИЮПАК, прилагают к проекту частной фармакопейной статьи для последующего включения в общую фармакопейную статью 2.2.1.1. *Реактивы* Фармакопеи Союза.

6. ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Если расчет содержания компонентов и примесей проводят относительно внешнего стандарта, должен использоваться подходящий стандартный образец.

УТВЕРЖДАЮ
Председатель Фармакопейного комитета
Евразийского экономического союза
А. У. Тулегенова
1 июня 2022 г.

**РУКОВОДСТВО
ПО ИЗЛОЖЕНИЮ ТЕКСТОВ ФАРМАКОПЕИ
ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА**

1. ВВЕДЕНИЕ

Настоящее руководство содержит рекомендации по изложению текстов Фармакопеи Евразийского экономического союза (далее Фармакопея Союза).

Целью разработки руководства является достижение единообразия при изложении текстов фармакопейных статей, обеспечивающее однозначность понимания и применения фармакопейных требований и положений.

Данная цель реализуется за счет единства применяемой терминологии, выражения физических величин и единиц их измерения, химических и математических формул, а также корректности представления цифрового массива. Главным инструментом унификации является разработка единых подходов к описанию испытаний – условий их проведения, требований к параметрам пригодности методик и систем, а также результатам испытаний.

В зависимости от метода испытаний в руководстве представлены типовые формулировки и выражения, предназначенные для включения в каждый раздел частной фармакопейной статьи. Наряду с предпочтительными формулировками и выражениями допускаются также их альтернативные версии, расширяющие возможности выбора для разнообразных случаев. Допускаемые варианты формулировок и выражений разделяются между собой знаком « / ». По ходу их изложения приводятся (в квадратных скобках) указания, обосновывающие приемлемые, и наоборот, исключающие неприемлемые варианты.

Немаловажное значение при унификации имеет точность выражения числового значения физической величины (число значащих цифр), которая зависит от характера испытания, возможностей аналитической методики и регламентируемых требований.

Значительное внимание в руководстве уделено графическим аспектам отображения информации (курсивный шрифт, пробелы, заглавные и строчные буквы, условные обозначения и т.п.), а также использование перекрестных ссылок на испытания, примечаний и др. Для отличия от указаний и рекомендаций, данных в руководстве, при изложении типовых формулировок и выражений использован шрифт размером 12.

Совокупность всех средств унификации позволяет разработать уникальный фармакопейный стиль, направленный на достижение однозначности фармакопейных стандартов. Особенности этого стиля являются структурированность и лаконичность информации, которые придают документу современный характер. Для наглядной иллюстрации фармакопейного стиля изложения приводятся многочисленные примеры типовых формулировок и выражений для описания фармакопейных испытаний. Однако данные примеры не являются исчерпывающими ввиду широкого разнообразия объектов фармакопейной стандартизации и особенностей проведения их испытаний. Для фармакопейных статей, которые не могут быть охвачены данным документом, руководство предоставляет основные подходы к унификации стиля изложения и рекомендации по ее достижению.

Руководство по изложению текстов Фармакопеи Союза гармонизировано с документом «Style Guide of the European Pharmacopoeia» (2017), изданным Европейским директором по качеству и здравоохранению Совета Европы (EDQM). Однако в отличие от него документ содержит значительный материал, выработанный Фармакопейным комитетом Союза в процессе его деятельности и отражающий стиль изложения, традиционно сложившийся в национальных фармакопеях государств – членов Союза.

Документ предназначен для составления текстов Фармакопеи Союза и применим, в основном, для частных фармакопейных статей. Однако ввиду тесной взаимосвязанности фармакопейных текстов руководство может использоваться также для общих фармакопейных статей и других текстов Фармакопеи Союза.

2. ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ

2.1. НАИМЕНОВАНИЯ ОБЪЕКТОВ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ

Наименования объектов фармакопейной стандартизации (субстанций для фармацевтического применения, лекарственных препаратов, материалов первичной упаковки и др.), указывают однократно в начале фармакопейной статьи или ее первого раздела, но не повторяют далее в последующих разделах по идентификации, испытаниям, количественному определению и др. Во всех остальных случаях используют выражение «испытываемый образец».

2.2. ОБОЗНАЧЕНИЕ И НАИМЕНОВАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

Примеси обозначают буквами латинского алфавита.

При приготовлении растворов сравнения наименование стандартного образца Фармакопеи Союза (СО ФЕАЭС) указывают курсивным шрифтом следующим образом:

СО ФЕАЭС + наименование примеси вещества / активной части действующего вещества.

Пример 1

СО ФЕАЭС примеси А биперидена [не допускается указывать его наименование в виде: *СО ФЕАЭС гидрохлорида биперидена примеси А*].

Такая лаконичная форма позволяет легко разместить наименование на этикетке флакона, в который расфасовывают химический стандартный образец, но при этом достигнуть соответствия полному наименованию стандартного образца.

Однако в названии испытания или при его описании, особенно при интерпретации хроматограмм, достаточно привести обозначение примеси в виде буквы.

Пример 2

Примесь А

Не следует использовать общепринятые наименования примесей, за исключением случаев, когда примесь сама является предметом частной фармакопейной статьи или встречается в нескольких частных фармакопейных статьях. В этом случае с целью достижения большего соответствия общепринятое наименование примеси может использоваться как «официальное» наименование химического стандартного образца или может быть присоединено к «официальному» наименованию химического стандартного образца.

Пример 3

25,0 мг *СО ФЕАЭС бетадекса* растворяют в ...

Бетадекс является предметом частной фармакопейной статьи, а также примесью А в частной фармакопейной статье на Алфадекс.

Пример 4

25,0 мг *СО ФЕАЭС бутилгидрокситолуола* (полимерная добавка 07) и 60,0 мг *СО ФЕАЭС полимерной добавки 08* растворяют в ...

В частной фармакопейной статье, использующей уже известный химический стандартный образец, другое полное наименование химического стандартного образца, если он эквивалентен применяемому в этой частной фармакопейной статье, указывают в скобках).

Пример 5

5,0 мг *СО ФЕАЭС примеси Е метоклопрамида* (примеси С тиаприда) растворяют в ...

Если химические названия примеси и соответствующего реактива различаются, наименование примеси указывают в скобках после наименования реактива.

Пример 6

50 мг *бензофенона Р* (примеси Н) растворяют в ...

2.3. ОБЩИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

Если общая фармакопейная статья носит информационный характер, это указывается в начале текста статьи:

Пример 1

Общая фармакопейная статья приводится для информации.

Если в тексте фармакопейной статьи указывается ссылка на общую фармакопейную статью, вся необходимая информация, не приведенная в общей фармакопейной статье, должна включаться в текст. Информацию, приведенную в общей фармакопейной статье, не повторяют в частной фармакопейной статье.

2.4. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

При отсутствии других указаний аналитические методики выполняют при комнатной температуре, т.е. при температуре от 15 °С до 25 °С.

2.5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИМЕН СОБСТВЕННЫХ

Настоятельно не рекомендуется использование имен собственных, даже если термины, включающие их, обычно применяются в лабораторной практике для обозначения методов, реактивов или приборов (Приложение к настоящему руководству). Однако если использования имен собственных не удастся избежать, в Фармакопею Союза должно быть включено соответствующее определение.

Исключения составляют термины «чашка Петри» и «счетчик Гейгера-Мюллера». Термины «грамположительные бактерии» и «грамотрицательные бактерии» указывают с маленькой (строчной) буквы, однако выражение «окраска по Граму» содержит имя собственное, которое указывают с заглавной буквы «Г».

2.6. ТОРГОВЫЕ НАИМЕНОВАНИЯ

В Фармакопее Союза не используют торговые наименования.

Однако при разработке некоторых испытаний часто оказывается необходимым привести торговое наименование используемого реактива или наименования поставщиков применяемого оборудования и др. Такие торговые наименования могут указываться в Пояснительной записке к частной фармакопейной статье или первичных материалах о результатах разработки, включаемых в Пояснительную записку в качестве информации.

2.7. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СНОСОК

По возможности в частных фармакопейных статьях не рекомендуется использование сносок. Однако если примечание приводится, не следует полагать, что содержащееся в нем положение имеет иное значение по сравнению с тем же положением, приведенным в основной части текста. Смысл примечания должен быть понятен из самого положения.

2.8. РАЗМЕРЫ ПРИБОРОВ И ИХ СОСТАВНЫХ ЧАСТЕЙ

Размеры приборов обычно не приводят, если только это не требуется для испытания. При необходимости указания размеров длину выражают в миллиметрах.

Размеры хроматографических колонок указывают: длину – в метрах, внутренний диаметр – в миллиметрах.

2.9. ССЫЛКИ НА ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ТЕКСТЫ

Как правило, ссылки на фармакопейные тексты (общие сведения, общие фармакопейные статьи, частные фармакопейные статьи и приложения) приводят курсивным шрифтом:

Пример 1

Номер. Название

При этом используют следующие выражения:

Пример 2

...как описано в разделе *1. Общие сведения.*

Пример 3

... в соответствии с указаниями / положениями раздела *1. Общие сведения.*

Пример 4

... как описано в общей фармакопейной статье *2.1.2.27. Газовая хроматография.*

Пример 5

... в соответствии с указаниями / требованиями общей фармакопейной статьи *2.1.2.3. Потенциометрическое определение рН.*

Пример 6

... в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи *Номер. Иммуноглобулин человеческий нормальный.*

В некоторых случаях ссылки на частные фармакопейные статьи приводят курсивным шрифтом после наименования объекта фармакопейной стандартизации в виде соответствующего номера в скобках:

Пример 7

Разбавленный изосорбида динитрат представляет собой сухую смесь изосорбида динитрата и *лактозы моногидрата (номер ЧФС)* или *маннитола (номер ЧФС)*.

Пример 8

Очищенный и стандартизированный сухой экстракт, полученный из *черники плодов свежих (номер ЧФС)*.

Для придания самостоятельного характера частным фармакопейным статьям перекрестные ссылки в одних статьях на другие, даже при наличии повторяющихся условий проведения испытания и особенностей методик, обычно не указывают.

В частных фармакопейных статьях на лекарственные препараты может приводиться ссылка на общую фармакопейную статью на соответствующую лекарственную форму, несмотря на указания раздела 1. *Общие сведения* Фармакопеи Союза о применимости общих фармакопейных статей ко всем лекарственным препаратам.

Пример 9

Ситаглиптина таблетки содержат *ситаглиптина фосфата моногидрат* (номер ЧФС). Таблетки должны соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи 2.5.1.34. *Таблетки* и следующим дополнительным требованиям.

Перекрестные ссылки в частных фармакопейных статьях приводятся в следующих случаях:

- при использовании метода тонкослойной хроматографии как для контроля родственных примесей, так и для идентификации (метод описывают в разделе *Испытания* с перекрестной ссылкой, указанной в разделе *Идентификация*);
- при использовании одного и того же аналитического метода (например, жидкостной хроматографии) как для количественного определения, так и для испытания на родственные примеси (методику описывают в разделе *Испытания*, а не в разделе *Количественное определение*);
- для подтверждения подлинности гидратов и оптических изомеров (перекрестную ссылку на методику, изложенную в разделе *Испытания*, указывают в разделе *Идентификация*).

2.9.1. Примеры ссылок для различных разделов частной фармакопейной статьи

Раздел *ИДЕНТИФИКАЦИЯ*:

Пример 1

Исследуют хроматограммы, полученные при испытании на родственные примеси / примесь А / радиохимическую чистоту / при количественном определении.

Пример 2

К 5 мл раствора S (см. раздел *Испытания*) прибавляют

Пример 3

Остаток, полученный при испытании на сульфатную золу, растворяют в

Пример 4

pH (2.1.2.3). От 4,5 до 6,0. Определение проводят с использованием раствора S (см. раздел *Испытания*).

Пример 5

Вода / Потеря в массе при высушивании / Удельное оптическое вращение / Показатель преломления (см. раздел *Испытания*).

Пример 6

Используют раствор, приготовленный для количественного определения.

Пример 7

... в соответствии с пределами, установленными для количественного определения.

Раздел *ИСПЫТАНИЯ*:

Пример 8

Используют испытуемый раствор, приготовленный в испытании Б раздела *Идентификация*. Измеряют поглощение / оптическую плотность испытуемого раствора (см. раздел *Количественное определение*)

Пример 9

50,0 мг остатка, полученного в испытании Д / при количественном определении / растворяют в

Пример 10

Используют значения поглощения / оптической плотности, полученные при количественном определении. Поглощение / Оптическая плотность A2 не должно превышать ... поглощение / оптическую плотность A1.

Пример 11

Испытание проводят в условиях, описанных при количественном определении анетолы, со следующими изменениями

Раздел *КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ*:

Пример 12

Используют хроматограммы, полученные в испытании на родственные примеси.

Пример 13

Жидкостная хроматография (2.1.2.28) в условиях, описанных в испытании на родственные примеси / со следующими изменениями: ...

Пример 14

К 0,500 г высушенного и измельченного остатка, полученного в испытании на натрия хлорид ... / К остатку, полученному в испытании на потерю в массе при прокаливании,

Пример 15

Содержание ... рассчитывают без учета результатов испытания на потерю в массе при высушивании.

2.10. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛАГОЛОВ В ФАРМАКОПЕЙНЫХ ТЕКСТАХ

Глаголы в текстах Фармакопеи Союза используют в настоящем времени. Выполняемые операции указывают в изъявительном наклонении множественного числа третьего лица, а результаты выражают в настоящем времени.

Обычно глагол «следует» применяют для положений, не обладающих обязательным статусом, т.е. имеющих рекомендательный или информационный характер. Однако для большей однозначности необязательного характера фармакопейных положений и указаний целесообразно использовать такие выражения, как «рекомендуется...», «допускается...», «по возможности проводят...», «может включать...».

2.11. ЧИСЛА

Числа всегда указывают арабскими цифрами:

Пример 1

1 мин; 150 г/л; 200 ppm; 2 чашки Петри; 3 раза; 16 мышей

Целую часть числа отделяют от дробной части запятой:

Пример 2

25,0 мл; 0,5 моль/л; 1,37%

Цифры целой части числа от 10 000 и более разделяют пробелом через каждые 3 цифры, но в дробной части числа такого деления не производят:

Пример 3

3 600; 86 400; 135 560; 0,4623; 9,80665

Рисунки и графики приводят в порядке возрастания их номеров.

Знак умножения следует указывать в виде «×» во избежание перепутывания с буквой «х». Допускается обозначать операцию умножения знаком «·», в частности, при указании единиц измерения или числового значения физической величины, если это не приводит к неоднозначности:

Пример 4

мПа·с; А·с; Н·м; $37 \cdot 10^9$; $5 \cdot 10^5$

В испытаниях или анализах количества, равные или превышающие 0,1 г выражают в граммах, количества менее 0,1 г – в миллиграммах, количества менее 0,1 мг – в микрограммах.

Небольшие объемы обычно выражают в миллилитрах или микролитрах, но не количеством капель.

2.12. ЗНАЧАЩИЕ ЦИФРЫ ЧИСЛА

Значащими цифрами числа называют все верные цифры числа, кроме нулей, стоящих впереди числа. Число значащих цифр некоторого числа составляет его значность.

Пример 1

2 значащие цифры (значность 2): 1,0; 2,5; $2,5 \cdot 10^3$

Пример 2

3 значащие цифры (значность 3): 0,00385; 2,40; 75,0

Пример 3

4 значащие цифры (значность 4): 0,03085; 2,400; 2500

Запись числа 2,5 означает:

- верны цифры целых и десятых;
- истинное значение числа может быть в интервале от 2,45 до 2,54;
- указанное число образуется при округлении истинного значения.

Запись целого числа 4720 означает:

- верны все целые цифры числа;
- истинное значение числа может быть в интервале от 4719,5 до 4720,4;
- указанное число образуется при округлении истинного значения.

Если в указанном числе верны лишь первые две цифры, т.е. последние две цифры являются ненадежными (2 и 0), число округляется. При округлении число записывается не в виде 4700, а в виде $47 \cdot 10^2$ или $4,7 \cdot 10^3$.

2.12.1. Значащие цифры в выражении пределов

Пределы, приведенные в частных фармакопейных статьях в разделе *Определение* и испытаниях, независимо от того, выражены ли их значения в процентах или в виде абсолютных чисел, считают значащими до последней указанной цифры. Например, предельное значение 100 ppm состоит из 3 значащих цифр и любой результат, превышающий 100 ppm, практически представляется не соответствующим требованиям, т.е. максимально приемлемый результат до округления должен составлять 100,4 ppm.

2.13. СИСТЕМА ЕДИНИЦ ИЗМЕРЕНИЯ

Для выражения физических величин в Фармакопее Союза используют Международную систему единиц (СИ) (см. раздел 1.6. *Единицы Международной системы (СИ), используемые в Фармакопее Союза, и их соответствие другим единицам*). Множители и приставки для образования десятичных кратных и дольных единиц подбирают таким образом, чтобы иметь числовое значение от 0,1 до 999.

При указании числового диапазона следует всегда использовать один и тот же множитель и приставку, даже если одно из крайних значений выходит за пределы диапазона 0,1–999.

Условия центрифугирования определяют центробежным ускорением по отношению к ускорению свободного падения (g). Для преобразования угловой скорости, выраженной в оборотах в минуту (об/мин), в количество значений g, используют следующее выражение:

$$\text{Количество } g = 0,0011 \times r \times N^2$$

где: r – расстояние между осью вращения и поверхностью жидкости в метрах;
N – угловая скорость в оборотах в минуту.

2.14. УКАЗАНИЕ ЕДИНИЦ ИЗМЕРЕНИЯ

Единицы измерения физических величин указывают после числового значения через пробел в сокращенном виде:

Пример 1

100,0 мл	25 ppm	250 Н
5 мг	3 моль/л	2,7 кПа
10%	4,6 г/л	20 бар

Единицу измерения угла на плоскости «градус» в сокращенном виде указывают после числового значения без пробела:

Пример 2

0,10°	0,20°	0,25°
-------	-------	-------

При отсутствии числового значения физической величины единицы измерения приводят полностью:

Пример 3

... выражают в миллилитрах / миллиграммах / процентах / частях на миллион / молях на литр / граммах на литр / ньютонах / килопаскалях / барах

Аналогично единицы измерения времени указывают в сокращенном и полном виде: ч–часы, мин–минуты, с–секунды, сут–сутки, нед–недели, мес–месяцы, г–годы (однако слово «лет» указывают полностью).

Пример 4

1 ч	20 с	2 г
30 мин	3 сут	5 лет
2,5 ч	1 нед	6,5 лет
[вместо 2 ч 30 мин]	3 мес	[вместо 6 лет 6 мес]

Пример 5

несколько часов / минут / секунд / суток / недель / месяцев / лет

Если 2 числа, обозначающие диапазон изменения физической величины, связаны через тире, единицу измерения указывают только один раз в конце:

Пример 6

100–105 °С 180–250 мкм

Если пределы диапазона указывают в виде «от ... до», единицы измерения повторяют после каждого предела:

Пример 7

от –0,10° до +0,10° от 75% до 140%

Числовое значение физической величины с допуском или с предельными отклонениями (знак «±») при сочетании с единицами измерения заключают в скобки:

Пример 8

(110 ± 5) °С (1018 ± 2) см-1

Допускается единицы измерения указывать как после числового значения, так и после допуска или предельного отклонения.

Пример 9

900 °С ± 25 °С 50 см ± 1 см

В таблицах единицы измерения физических величин приводят в сокращенном виде в скобках:

Пример 10

Компонент	Количество в составе (г)	Содержание ацетонитрила (ppm)	Суточное воздействие (мг)
...

Числовое значение физической величины и единицы измерения не разделяют при переносе текста с одной строки на другую.

Пример 11

Допускается		Не допускается	
10 ppm	25%	10	25
		ppm	%
0,1 М раствор	раствор 3,7 г/л	0,1	раствор 3,7
		М раствор	г/л

2.15. ОБОЗНАЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН

Если физическую величину обозначают символом, его указывают курсивным шрифтом:

Пример 1

поглощение (оптическая плотность) – *A*
 площадь поверхности – *A*
 молярная концентрация – *C*

Символы для обозначения физических величин приводятся в разделе 1.6. *Единицы Международной системы (СИ), используемые в Фармакопее Союза, и их соответствие другим единицам.* Те же символы следует использовать в математических формулах. При отсутствии соответствующего символа в указанном разделе следует использовать Руководство ИЮПАК.

Если одну и ту же физическую величину определяют для разных случаев (растворов, образцов, веществ и др.) в процессе одного испытания, в ее обозначение необходимо вводить верхний (надстрочный) или нижний (подстрочный) индекс:

Пример 2

S_1 и S_2 C_0 и C_1 k и k' m и m'

Не рекомендуется использование верхних и нижних индексов, состоящих из большого числа букв или цифр, что усложняет обозначение физических величин и затрудняет их понимание. В этих случаях целесообразно указать в верхнем индексе знак «'» (штрих), чем сокращение «корр» для обозначения скорректиро-

ванного значения или «теор» / «расч» для обозначения теоретического / расчетного значения:

Пример 3

$$C' \text{ [вместо } C_{\text{корр}}] \qquad A' \text{ [вместо } A_{\text{теор}}] \qquad m' \text{ [вместо } m_{\text{расч}}]$$

Для обозначения неизвестных величин в формулах используют символ «n», если величина принимает целочисленные значения, и символы «x», «y», «z» для значений, которые могут быть дробными.

Десятичный логарифм и натуральный логарифм обозначают знаками «lg» и «ln», соответственно.

2.16. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ФОРМУЛЫ И ВЫРАЖЕНИЯ

Математические формулы и выражения должны приводиться в частных фармакопейных статьях лишь при необходимости проведения с их помощью расчетов.

Если формула расчета включается в частную фармакопейную статью, она должна быть приведена в такой форме, чтобы значения, измеренные в ходе испытания, можно было подставить непосредственно в формулу без промежуточных расчетов. Указания по выбору символов для обозначения физических величин, другим аспектам составления формул и правилам их типографского представления приведены выше. По возможности символы в математических формулах и выражениях располагают в том порядке, в котором они появляются в процессе испытания. Однако при этом необходимо соблюдать определенные математические правила. Для наглядности числовые значения помещают после символов. Целесообразно представлять произведение физических величин и частное от их деления в виде « ab » и « $\frac{a}{b}$ », соответственно. Для более сложных формул необходимо использовать знак умножения « \times »:

Пример 1

$$m_2 \times F_1 \times 7,622$$

$$F_2 \times m_1$$

Допускается указывать также обе (левую и правую) части формулы.

2.17. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОНЯТИЙ «РАСТВОР СРАВНЕНИЯ», «КОНТРОЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ», «КОНТРОЛЬНОЕ ТИТРОВАНИЕ», «КОНТРОЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ», «КОНТРОЛЬНЫЙ ОПЫТ», «КОМПЕНСАЦИОННАЯ ЖИДКОСТЬ / РАСТВОР»

Понятие «раствор сравнения» используют в испытаниях для сравнения с ним измеряемых свойств или характеристик испытуемого раствора.

Понятия «контрольное количественное определение», «контрольное испытание», «контрольное титрование», «контрольный опыт» используют в случаях,

когда количественное определение, испытание, титрование, опыт повторяют в тех же условиях без испытуемого образца.

Понятие «контрольный раствор» используют для обозначения раствора, приготовленного для контрольного количественного определения, контрольного испытания, контрольного титрования, контрольного опыта.

Пример 1

Контрольный раствор. 200 мл метилхлорида *P* выпаривают досуха на водяной бане при температуре не выше 40 °С. Остаток растворяют в 1 мл метилхлорида *P*.

Пример 2

Для приготовления контрольного раствора используют смесь 10 мл ацетатно-буферного раствора с рН 6,0 *P* и 100 мл воды *P*.

Пример 3

... и сравнивают окраску раствора с окраской контрольного раствора, приготовленного тем же способом.

Пример 4

Контрольный раствор окрашивается в желтый цвет.

Понятие «компенсационная жидкость / раствор» используют в спектрофотометрии.

2.18. РЕАКТИВЫ

Реактивы Фармакопеи Союза (раздел 2.2), в том числе стандартные растворы для испытаний на предельное содержание примесей (общая фармакопейная статья 2.2.1.2) и буферные растворы (общая фармакопейная статья 2.2.1.3), указывают курсивным шрифтом и обозначают буквой «*P*» после наименования реактива:

Пример 1

Этанол (70% об/об) P

Пример 2

Стандартный раствор свинца (1 ppm Pb²⁺) P

Пример 3

Вода P

Исходные стандартные вещества для титрованных растворов (раздел 2.2.2.1) указывают курсивным шрифтом и обозначают буквами «*PO*» после наименования вещества:

Пример 4

Калия гидрофталат PO

Титрованные растворы (раздел 2.2.2.2) также указывают курсивным шрифтом:

Пример 5

0,05 M раствор йода

Пример 6

1 M хлороводородная кислота [не указывают: *M хлороводородная кислота, 1 M раствор хлороводородной кислоты, 1 M соляная кислота*]

Пример 7

0,1 M раствор натрия нитрита

В титриметрии для выражения концентрации растворов используют молярную концентрацию. Как видно из примеров 5, 6 и 7, ее числовое значение вместе с единицей измерения (M, обозначающее моль/л или моль/дм³) указывают перед словом «раствор». Во всех остальных случаях используют массовую концентрацию (г/л) с соответствующими множителями и приставками для образования десятичных кратных и дольных единиц, а также массовый, объемный и массо-объемный проценты (*м/м* или *об/об*, *м/об*) или части на миллион (ppm). При этом числовое значение массовой концентрации вместе с единицей измерения указывают после слова «раствор»:

Пример 8

Раствор 125 г/л калия бромида P

Пример 9

Раствор 4 г/л нафтилэтилендиамина дигидрохлорида P в метаноле P

Пример 10

Раствор 30 г/л калия гидроксида P в этаноле (60% об/об) P

Для процентной концентрации растворов числовое значение вместе с единицей измерения указывают аналогично молярной концентрации, т.е. перед словом «раствор»:

Пример 11

20% (м/м) раствор магния нитрата *P* в воде *P*

Пример 12

10% (об/об) раствор феноксиэтанола *P* в ацетоне *P*

Если в фармакопейной статье не указывается название растворителя, термин «раствор» означает раствор в воде *P*. В жидкостной хроматографии для приготовления подвижных фаз, в которых вода или водный раствор являются одним из компонентов, используется вода для хроматографии *P*. Простые растворы описываются в частных фармакопейных статьях и не включаются в раздел 2.2. Реактивы (если только не используются часто в Фармакопее Союза). Ниже приводятся другие типовые выражения, используемые для растворов:

Пример 13

Хлороводородная кислота (200 г/л HCl)

Пример 14

Раствор 0,1 г нингидрина *P* в смеси 6 мл раствора 10 г/л меди хлорида *P*, 21 мл уксусной кислоты ледяной *P* и 70 мл этанола безводного *P*

Пример 15

Раствор 50 г/л ... *P*, приготовленный непосредственно перед использованием

Термин «свежеприготовленный» означает, что раствор готовят каждый раз, когда необходимо провести испытание, и используют в течение 24 ч:

Пример 16

Свежеприготовленный раствор 10 г/л натрия нитрита *P* в 1 М хлороводородной кислоте

При подготовке проекта фармакопейной статьи вся информация об используемых реактивах приводится в Пояснительной записке к проекту фармакопейной статьи, в том числе о реактивах, не описанных в Фармакопее Союза, но упоминаемых в ней, а также новых реактивах. Если не описанные в Фармакопее Союза реактивы используются только в одной фармакопейной статье, сведения о них следует приводить в виде примечаний к проекту данной статьи. Если использование тех же реактивов предполагается и в других фармакопейных статьях, их описание включают в раздел 2.2. Реактивы Фармакопеи Союза.

Описания не требуют водные титрованные растворы с более низкой концентрацией, чем растворы, описанные в разделе 2.2.2.2. Титрованные растворы Фармакопеи Союза. Их получают разведением водой, не содержащей угле-

рода диоксида, *P* наименее концентрированного раствора, используемого для стандартизации.

2.19. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ФАРМАКОПЕИ СОЮЗА

Стандартные образцы Фармакопеи Союза указывают курсивным шрифтом следующим образом:

СО ФЕАЭС + наименование вещества (примеси) / активной части действующего вещества + назначение стандартного образца [при необходимости].

Пример 1

СО ФЕАЭС дигоксина

Пример 2

СО ФЕАЭС эналаприла для проверки пригодности системы (содержащий примеси А и С)

Пример 3

СО ФЕАЭС ламивудина для проверки пригодности системы А (содержащий примеси А и С)

Пример 4

СО ФЕАЭС кларитромицина для идентификации пиков (содержащий примеси А и С)

Пример 5

СО ФЕАЭС смеси, содержащей примесь адреналина / смеси А примесей эналаприла (содержащей примеси D и E)

Пример 6

СО ФЕАЭС ампициллина тригидрата для верификации

Пример 7

СО ФЕАЭС цефалотина для идентификации примеси В

Если стандартный образец представляет собой примесь вещества, являющегося предметом частной фармакопейной статьи, то его обычно указывают следующим образом:

СО ФЕАЭС + наименование примеси вещества / активной части действующего вещества.

Пример 8

СО ФЕАЭС примеси А ципрофлоксацина

Пример 9

СО ФЕАЭС примеси В ранитидина

Однако из данного правила существуют исключения (см. раздел 2.2. настоящего руководства):

Пример 12

СО ФЕАЭС бетадекса

Пример 11

СО ФЕАЭС гепарина натрия

2.20. ЖИВЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Систематические наименования живых организмов указывают курсивным шрифтом с помощью букв латинского алфавита. Начальная буква наименования обозначает заглавную букву названия рода, строчными буквами указывают вид.

При первом упоминании наименование микроорганизма или лекарственного растения приводят полностью. Если же наименование в последующем повторяется, название рода указывают в общепринятом сокращении:

Пример 1

Mycoplasma gallisepticum и *M. gallisepticum*

Пример 2

Betula pubescens и *B. pubescens*

2.21. ВЫРАЖЕНИЯ, ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РАЗДЕЛАХ ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ИСПЫТАНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пример 1

К 50 мг испытуемого образца прибавляют 5 мл ... *P*.

Пример 2

0,5 г испытуемого образца растворяют в ... *P* / подвижной фазе / смеси растворителей / смеси 15 объемов ... *P* и 85 объемов раствора 2,7 г/л в ... *P* / растворе А / и доводят объем раствора тем же растворителем / подвижной фазой / смесью

растворителей / той же смесью растворителей / тем же раствором / той же кислотой / тем же щелочным раствором / до 25 мл.

Если объем разведения содержит нуль после запятой, разведение выполняют в мерной колбе, откалиброванной к указанному объему:

Пример 3

... и доводят объем раствора ... *P* до 50,0 мл.

Пример 4

5 мл испытуемого раствора доводят ... *P* до объема 10,0 мл.

Пример 5

10 мл раствора, полученного в испытании на ..., доводят ... до объема 100,0 мл.

При использовании разбавленных растворов возможны следующие выражения:

Пример 6

Используют раствор ..., разведенный в соотношении 1:10 (1 часть вещества разводят до 10 объемов) / в 10 раз / до 10-кратного объема.

Первое выражение является менее предпочтительным, чем последующие выражения ввиду неоднозначности конечного объема разведения: равен ли он 10 или 11.

Температуру водяной бани указывают, если она составляет ниже 100 °С:

Пример 7

Нагревают на водяной бане.

Нагревают на водяной бане при температуре 60 °С.

Нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 30 мин.

Помещают в водяную баню и нагревают при температуре 75–80 °С в течение 2 ч.

Пример 8

Нагревают на открытом пламени.

Нагревают до температуры 60 °С.

Нагревают до кипения.

Нагревают до кипения и далее кипятят в течение 5 мин.

Кипятят на водяной бане с обратным холодильником в течение 5 мин.

Выпаривают досуха / почти досуха на водяной бане.

10 мл ... упаривают на водяной бане до объема ... мл.

Сушат при температуре 60 °С до постоянной массы.

При изменении окраски растворов возможны следующие выражения:

Пример 9

Появляется ... окрашивание.

Образуется раствор ... цвета.

Раствор окрашивается в ... цвет.

Выражение в примере 9 используют, если окрашивание раствора происходит постепенно, а последующие выражения – если окраска возникает сразу:

Пример 10

Окраска раствора изменяется от ... до

Раствор приобретает ... (желтый / красный и др.) цвет.

В случае разделения фаз, в частности, при использовании делительной воронки, применяют следующие выражения:

Пример 11

Используют верхний / нижний слой.

Указанное выражение является более предпочтительным, чем «органический / водный слой».

Пример 12

Отделяют надосадочную жидкость / прозрачный раствор / прозрачную жидкость.

Пример 13

Оставляют для разделения фаз / осаждения твердых частиц / образования осадка.

Пример 14

...; образуется осадок / ...; медленно образуется осадок.

Осадок промывают *водой P*.

Пример 15

... выдерживают при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ или ниже.

При описании операций фильтрования используют несколько типовых выражений:

Пример 16

Фильтруют ...

Отсутствие дополнительных подробностей операции указывает на использование бумажного фильтра.

Пример 17

Фильтруют через стеклянный пористый фильтр (n) (2.1.1.2).

Фильтруют под вакуумом.

Фильтруют с помощью мембранного фильтра (номинальный размер пор 0,45 нм).

Величина (n) обозначает размер пор фильтра (2.1.1.2) или отверстий сита (2.1.1.4) в соответствии с классификациями, принятыми в Фармакопее Союза.

Пример 18

Просеивают через сито (n) (2.1.1.4).

Пример 19

К 50 мг измельченного в порошок лекарственного растительного сырья (n) (*номер ОФС*)

При изложении испытаний и методик их проведения используют следующие выражения (примеры 20–26):

Пример 20

Испытуемый раствор. Испытуемый образец / Раствор S.

Пример 21

Сухой остаток. Не более 2,0% / Масса сухого остатка должна быть не более 5 мг.

При указании смеси растворителей их перечисляют, если иное не обосновано, в порядке увеличения объемов:

Пример 22

Используют смесь 5 мл растворителя Б и 10 мл растворителя А / 0,5 объема растворителя В и 1,5 объема растворителя А.

При равных объемах растворители приводят в алфавитном порядке, если иное не обосновано:

Пример 23

Используют смесь равных объемов растворителей А, Б и В.

Пример 24

Встряхивают с 2 порциями ..., каждой по 25 мл ...

Пример 25

Осторожно / тщательно перемешивают / растворяют на ультразвуковой бане.
... с использованием / с помощью ультразвуковой бани.

Пример 26

Оставляют / выдерживают в защищенном от света месте / Помещают в темное место на 30 мин.

Как видно из последнего выражения, время предпочтительно указывать в конце предложения.

Если выполнение испытания требует особых условий, предупредительные указания приводят курсивным шрифтом в начале текста:

Пример 27

Идентификацию / испытание / количественное определение проводят в условиях, защищающих от воздействия света / актиничного света.

Растворы защищают от света / актиничного света в течение всего испытания.

Растворы готовят непосредственно перед использованием / и защищают от света.

Растворы готовят в защищенном от света месте.

Испытания и количественное определение проводят по возможности быстро.

Все испытания проводят, избегая прямого попадания света и используя свежеприготовленные растворы.

Если предостережение относится к конкретному раствору, соответствующее указание размещают непосредственно перед описанием данного раствора:

Пример 28

Испытуемый раствор (б). Готовят непосредственно перед использованием.

80,0 мг испытуемого образца растворяют в ... и доводят объем раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

Несмотря на то, что принципы надлежащей аналитической лабораторной практики предполагают обязательное выполнение регламентированных условий испытаний, предупредительные указания, предназначенные для пользователей фармакопеи, могут вводиться в частные фармакопейные статьи. В этом случае соответствующее предостережение размещают после раздела *Определение* частной фармакопейной статьи и формулируют следующим образом:

Пример 29

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: ... может взорваться при ударе или чрезмерном нагревании. При проведении испытаний должны быть приняты соответствующие

щие меры предосторожности. Испытания необходимо проводить с исключительно малыми количествами ...

Предупредительные указания приводят курсивным шрифтом.

3. ИЗЛОЖЕНИЕ ТЕКСТОВ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ

3.1. НАЗВАНИЯ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ

Названия частных фармакопейных статей приводят на русском языке, а также латинском и английском языках. Название на русском языке указывают заглавными буквами и выделяют полужирным шрифтом, на остальных языках – строчными буквами. Название на латинском языке выделяют курсивным шрифтом.

Пример 1

ПИЛОКАРПИНА НИТРАТ

Pilocarpini nitras

Pilocarpine nitrate

Если активная фармацевтическая субстанция используется для производства лекарственных препаратов, предназначенных только для ветеринарного применения, в название частной фармакопейной статьи на эту субстанцию включается выражение «для ветеринарного применения»:

Пример 2

ТИАМУЛИН ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Tiamulin in veterinarii usu

Tiamulin for veterinary use

В названиях частных фармакопейных статей на субстанции для фармацевтического применения указывают международное непатентованное наименование (МНН) действующего вещества, а при его отсутствии – групповое наименование.

При необходимости оно дополняется названием аниона / катиона / связанного с ним радикала и степенью гидратации. Если вещество представляет собой соль органического основания и органической кислоты, неорганического основания и органической кислоты, органического основания и неорганической кислоты название частной фармакопейной статьи должно включать и катион, и анион. В химическом названии неорганических солей на первом месте указывают наименование катиона в родительном падеже, на втором – наименование аниона, являющегося существительным в именительном падеже.

Пример 3

АЦИКЛОВИР

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

НАТРИЯ ХЛОРИД
ЭТИЛАЦЕТАТ
МЕТИЛЕНХЛОРИД
ПОЛИАКРИЛАТА ДИСПЕРСИЯ 30%
МЕТАМИЗОЛА НАТРИЯ МОНОГИДРАТ
ГИСТИДИНА ГИДРОХЛОРИДА МОНОГИДРАТ

Для группирования частных фармакопейных статей на одну и ту же активную часть действующего вещества их названия указывают, начиная с наименования действующих веществ:

Пример 4

ДИКЛОФЕНАК КАЛИЯ
ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ

В названиях частных фармакопейных статей на лекарственные препараты дополнительно указывают вид лекарственной формы:

Пример 5

КАПТОПРИЛ, ТАБЛЕТКИ
КЕТОПРОФЕН, ГЕЛЬ
ЛИДОКАИН, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

3.1.1. Степень гидратации / сольватации

Гидратная форма субстанции для фармацевтического применения выражается словом «гидрат»:

Пример 1

ГИДРАТ
Hydricum
Hydrate

Степень гидратации выражается греческими числительными, прибавляемыми к слову «гидрат», например, моно-, ди-, три-, тетра-, n-гидрат:

Пример 2

МОНОГИДРАТ
Monohydricum
Monohydrate

На каждую гидратную форму субстанции разрабатывают отдельную частную фармакопейную статью, за исключением случаев, когда это невозможно, в частности, вследствие гигроскопичности субстанции или др. Соответствующая степень гидратации отражают в названии частной фармакопейной статьи:

Пример 3

ВАЛАЦИКЛОВИРА ГИДРОХЛОРИДА ГИДРАТ НЕВИРАПИНА ГЕМИГИДРАТ ГИДРОКОДОНА ГИДРОТАРТРАТА 2,5-ГИДРАТ

а также в химической формуле (графической и молекулярной) и химическом названии вещества.

Если степень гидратации / сольватации является неопределенной, приводят молекулярную формулу безводной формы или формы без растворителя. Форму субстанции указывают после относительной молекулярной массы:

Пример 4

Мг 643 (безводное вещество)

Если после относительной молекулярной массы вещества недостаточно места, чтобы указать словами форму субстанции (например, «вещество, не содержащее уксусной кислоты»), вместо нее может быть использована молекулярная формула самого вещества (см. частную фармакопейную статью *Гонадотропина ацетат*):

Пример 5

Мг 1182 ($C_{35}H_{75}N_{17}O_{13}$)

Переменное количество молекул воды или растворителя указывают в разделе *Определение* частной фармакопейной статьи:

Пример 6

Содержит переменное количество молекул воды.

Если частная фармакопейная статья распространяется как на гидратную, так и негидратную формы субстанции, в название статьи и химическое наименование вещества данные уточнения не вводят, однако в химическую формулу вещества включают « xH_2O ». В таких случаях раздел *Определение* частной фармакопейной статьи дополняют следующим выражением:

Пример 6

Может быть безводным или содержать переменное количество молекул воды.

В случае негидратной формы субстанции в названии частной фармакопейной статьи не указывают «безводный», если иное не обосновано:

Пример 7

ЛАМИВУДИН [вместо ЛАМИВУДИН БЕЗВОДНЫЙ].

3.2. ХИМИЧЕСКИЕ ФОРМУЛЫ, ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ АТОМНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАССЫ, РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА CAS

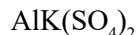
3.2.1. Графическая формула

Составление графических формул проводят для органических соединений на основе Правил номенклатуры и графического представления химических формул.

3.2.2. Молекулярная формула

В молекулярных формулах неорганических соединений катионы указывают перед анионами. При наличии нескольких катионов их приводят в алфавитном порядке (кроме катиона водорода, который всегда записывают непосредственно перед анионом):

Пример 1



В молекулярных формулах органических соединений сначала указывают углерод, затем водород, а после – другие элементы в алфавитном порядке.

Пример 2



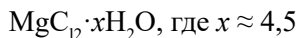
Для органических или минеральных солей органических кислот и оснований кислоту и основание включают в молекулярную формулу:

Пример 3

Молекулярная формула амфетамина сульфата $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [вместо $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$].

Молекулы кристаллизационной воды (или другого растворителя) указывают после молекулярной формулы вещества и отделяют от нее знаком «·» (без пробелов) или с помощью выражения « $x\text{H}_2\text{O}$ », если степень гидратации или сольватации является неопределенной:

Пример 4



3.2.3. Относительные атомные массы (Ar)

Относительные атомные массы, указанные в частных фармакопейных статьях, соответствуют значениям Международной таблицы относительных атомных масс химических элементов и округлены, как описано ниже.

3.2.4. Относительные молекулярные массы (M_r)

Относительные молекулярные массы рассчитывают следующим образом:

- 1) складывают относительные атомные массы, используя соответствующие значения Международной таблицы относительных атомных масс химических элементов;
- 2) полученную сумму округляют до 4 значащих цифр, если начальная цифра составляет 1, 2, 3, 4 или 5, или до 3 значащих цифр, если начальная цифра равна 6, 7, 8 или 9;
- 3) последнюю цифру увеличивают на 1, если отбрасываемая часть равна или превышает половину единицы. Если отбрасываемая часть меньше половины единицы, последняя принятая цифра не изменяется.

3.2.5. Регистрационные номера CAS

Регистрационные номера Химической реферативной службы (Chemical Abstracts Service, CAS) указывают под молекулярной формулой.

Если степень гидратации субстанции является неопределенной или форма субстанции, связанная с регистрационным номером CAS, точно не соответствует описанной в разделе *Определение*, это указывают рядом с номером CAS.

Пример 1

Флувастатин натрия безводный: [93957–55–2]

3.3. РАЗДЕЛ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение неорганического вещества проводят по его молекулярной формуле, а органического соединения – по химическому названию. Их номенклатура основана на правилах Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК), при этом номенклатура в рамках CAS не используется. Пространственное положение атомов или групп атомов в молекуле указывают курсивным шрифтом в скобках, если применимо, используя системы (*R*, *S*) и (*E*, *Z*). Степень гидратации приводят после химического названия вещества.

Пример 1

Полусинтетическое вещество, полученное из продукта ферментации.

Пример 2

Продукт ферментации.

В разделе *Определение* указывают пределы содержания, которые устанавливаются методом, описанным в разделе *Количественное определение*:

Пример 3

Содержание: от 98,0% до 101,0% в пересчете на сухую субстанцию / безводную субстанцию / прокаленную субстанцию.

Пример 4

Содержание: от 97,0% до 103,0% $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Выражение «сухая субстанция» означает, что частная фармакопейная статья предписывает испытание на потерю в массе при высушивании, которое должно проводиться в указанных условиях.

Выражение «безводная субстанция» предполагает определение воды полумикрометодом или микроопределение воды в субстанции.

Выражение «прокаленная субстанция» подразумевает, что частная фармакопейная статья предписывает испытание на остаток после прокаливания, которое должно проводиться в указанных условиях.

Выражение «субстанция, не содержащая растворителей» не используется, поскольку остаточное количество растворителей учитывается при расчете содержания вещества при количественном определении, как указано в общей фармакопейной статье 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения.*

Исключение из вышеприведенных примеров составляют:

- а) субстанции, для которых не проводится количественное определение:

Пример 5

(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексанол.

Пример 6

Смесь, обычно получаемая этерификацией 2 моль сорбита и его моно- и диангидридов с 3 моль олеиновой кислоты. Допускается добавление подходящего антиоксиданта.

- б) антибиотики, для которых предписано количественное определение микробиологическим методом (по возможности используют химическое название субстанции):

Пример 7

Субстанция, полученная / с использованием / определенных штаммов / ... [указывают курсивным шрифтом систематическое наименование микроорганизма] или полученная любым другим способом.

Содержание: не менее 950 МЕ/мг в пересчете на сухую субстанцию. / Тилозины А, В, С и D способствуют повышению активности.

- в) субстанции, для которых указанные пределы количественного определения относятся к ее составной части:

Пример 8

Магния стеарат [(C₁₇H₃₅COO)₂Mg; M_r 591,3] может содержать различные соотношения *магния пальмитата* [(C₁₅H₃₁COO)₂Mg; M_r 535,1] и *магния олеата* [(C₁₇H₃₃COO)₂Mg; M_r 587,2].

Содержание: от 3,8% до 5,0% *магния* (Mg; A_r 24,31) в пересчете на сухую субстанцию.

г) субстанции, представляющие собой смеси или комбинации нескольких субстанций:

Пример 9

Содержание:

- *теофиллин* (C₇H₈N₄O₂; M_r 180,2): от 84,0% до 87,4% в пересчете на безводную субстанцию;
- *этилендиамин* (C₂H₈N₂; M_r 60,1): от 13,5% до 15,0% в пересчете на безводную субстанцию.

Пример 10

Содержание:

- *левофолинат* (C₂₀H₂₁N₇O₇; M_r 471,4): от 97,0% до 102,0% в пересчете на безводную субстанцию;
- *кальций* (Ca; A_r 40,08): от 7,54% до 8,14% в пересчете на безводную субстанцию.

Пример 11

Содержание:

- от 99,0% до 101,0% алкалоидмоногидрохлоридов, выраженное в виде (R)-(6-метоксихинол-4-ил)[(2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанола гидрохлорида в пересчете на сухую субстанцию.

д) биологические лекарственные препараты:

Пример 12

Сухой препарат гликопротеиновой фракции, полученный из сыворотки или плазмы беременных кобыл, обладающий фолликулостимулирующей и лютеинизирующей активностью.

Активность: не менее 1000 МЕ активности гонадотропина на миллиграмм в пересчете на безводную субстанцию.

Если степень гидратации или сольватации является неопределенной, в раздел *Определение* включают следующее выражение (см. раздел 3.1.1 настоящего руководства):

Пример 13

Содержит переменное количество молекул воды.

Если частная фармакопейная статья распространяется как на негидратные, так и гидратные формы субстанции, в раздел *Определение* включают следующее выражение (см. раздел 3.1.1 настоящего руководства):

Пример 14

Может быть безводным или содержать переменное количество молекул воды.

3.4. РАЗДЕЛ ПРОИЗВОДСТВО

Данный раздел помещают, если приемлемо, между разделами *Определение* и *Свойства* частной фармакопейной статьи. Область применения данного раздела описывается в разделе 1. *Общие сведения* Фармакопеи Союза. Информация также содержится в общих фармакопейных статьях 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения* и 2.3.5.0. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*.

В данном разделе могут указываться наиболее критичные требования к производственному процессу, а также приводиться испытания, подлежащие выполнению в рамках внутрипроизводственного процесса:

Пример 1

Принято считать, что сложные эфиры алкилметансульфонаты генотоксичны и являются возможными примесями в беттагистина мезилате. В связи с этим производственный процесс должен быть разработан на основе принципов управления рисками для качества с учетом качества исходных материалов, производительности и валидации процесса. Общие методы определения таких примесей представлены в общих фармакопейных статьях 2.1.4.34. *Метил-, этил- и изопропилметансульфонат в метансульфоновой кислоте*, 2.1.4.35. *Метил-, этил- и изопропилметансульфонат в активных фармацевтических субстанциях* и 2.1.4.36. *Метансульфонилхлорид в метансульфоновой кислоте* и могут использоваться производителями.

Пример 2

Если субстанции предназначены для производства лекарственных препаратов парентерального применения, производственный процесс должен быть валидирован для подтверждения того, что содержание примеси В не превышает 0,1 ppm.

Пример 3

Примесь G. Не более 1 ppm. Определение проводят методом жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, используя подходящую валидированную методику.

Пример 4

Производят с применением методов, обеспечивающих получение надлежащей гидратной формы субстанции. Полученная субстанция должна выдерживать тре-

бования испытания, подтверждающего ее сесквигидратную природу (например, методами спектрометрии в ближней инфракрасной области (2.1.2.34) или рентгеновской порошковой дифрактометрии (*номер ОФС*)).

Пример 5

Животные, от которых получают ..., должны соответствовать требованиям, предъявляемым в отношении здоровья животных, пригодных для потребления человеком.

Пример 6

Производственный процесс должен быть валидирован для подтверждения соответствия полученного продукта следующим испытаниям:

Аномальная токсичность (2.1.6.3). Вводят каждой мыши 0,5 мл раствора испытуемого образца в воде для инъекций Р с активностью 2 Ph. Eur.U.

Гистамин (2.1.6.4). Не более 0,2 мкг гистамина-основания на 3 Ph. Eur.U.

Пример 7

Инсулин получают методом, основанным на технологии рекомбинантной ДНК (рДНК) в условиях, обеспечивающих минимизацию микробного загрязнения.

Вирусная безопасность. Применяют требования общей фармакопейной статьи 2.3.1.3. *Вирусная безопасность.*

Перед выдачей разрешения на использование каждой серии нерасфасованной продукции проводят, при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа, следующие испытания:

Белки клеток-хозяев. Допустимые пределы утверждаются уполномоченным органом.

Однопочечный прекурсор / предшественник. Допустимые пределы утверждаются уполномоченным органом. Испытание проводят подходящим чувствительным методом.

3.5. РАЗДЕЛ СВОЙСТВА

В данном разделе описывают физические свойства и приблизительные показатели растворимости фармацевтических субстанций. Иногда приводят их физические константы. Наименования свойств указывают курсивным шрифтом.

3.5.1. Физические свойства

3.5.1.1. Физическое состояние

Для жидких субстанций используют следующие выражения:

прозрачный
сиропообразный

маслянистый
вязкий

летучий
дымящийся

Пример 1

Описание. Прозрачная, бесцветная / желтоватая маслянистая жидкость.

При описании твердых субстанций вначале указывают порошки, затем кристаллические вещества.

Пример 2

Описание. Белый / коричневатый порошок или белые или почти белые хлопья.

Для порошков используют следующие выражения:

кристаллический	зернистый	мелкий
аморфный	однородный	очень мелкий
	сыпучий	

При установлении кристаллической или аморфной природы вещества учитывают рекомендации, изложенные в общей фармакопейной статье 2.3.6.0. *Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях.*

Для субстанций в виде твердой массы используют следующие выражения:

кристаллический	воскообразный
-----------------	---------------

Для кристаллических субстанций используют следующие выражения:

хлопья	гранулы	шелковистый
чешуйки	игольчатый	блестящий
пластинки	кубический	ломкий

Кроме того, допускается применение следующих выражений:

выветривающийся на воздухе	гигроскопичный	жирный на ощупь
расплывающийся	маслянистый	гладкий

При указании степени гигроскопичности субстанции учитывают рекомендации общей фармакопейной статьи 2.3.6.0. *Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях.*

3.5.1.2. Окраска

Для описания основных цветов субстанций используют следующие прилагательные:

белый или почти белый	желтый	красный
голубой	черный	зеленый
коричневый	оранжевый	фиолетовый
серый	розовый	бесцветный

Допускается применение сложносоставных цветов, например:

зеленовато-голубой	красновато-фиолетовый
синевато-зеленый	коричневато-красный
фиолетово-красный	красновато-коричневый

При этом на первом месте указывают тот цвет, который содержится в меньшей доле, а затем через дефис – преобладающий цвет.

Слабоокрашенные образцы субстанций имеют оттенок цвета, название которого характеризуют суффиксом «-оват» (например, желтоватый) или добавляют приставку «светло-» (например, «светло-желтый»).

Не допускается применение таких выражений, как лимонно-желтый, желтовато-бежевый, лососево-розовый, телесный.

Кроме того, для описания окраски субстанций могут использоваться следующие прилагательные:

светлый	флуоресцентный	тусклый
слабый	интенсивный	темный
	бледный	

3.5.1.3. Запах и вкус

Запах и вкус не подлежат описанию, особенно если фармацевтическая субстанция может представлять опасность для аналитика, например, при вдыхании. Исключение составляют случаи, когда данные свойства являются характерными для субстанции или растительного лекарственного сырья.

Пример 1

... без запаха / с характерным запахом / со слабым характерным запахом / с сильным характерным запахом.

Пример 2

Характерный сильный запах.

Пример 3

... со сладким / горьким вкусом.

Пример 4

Вкус сладковато-жгучий, слегка вяжущий.

Пример 5

Характерный своеобразный вкус.

3.5.2. Растворимость

При описании растворимости субстанций учитывают рекомендации общей фармакопейной статьи 2.3.6.0. Раздел «Свойства» в частных фармакопейных статьях.

В первую очередь указывают растворимость в воде, а затем в других наиболее часто применяемых растворителях в порядке уменьшения растворимости. При равной растворимости растворители перечисляют в алфавитном порядке. Растворимость в растворах кислот или щелочей приводят отдельным предложением.

Нет необходимости указывать растворимость субстанции в каждом растворителе, который используется при проведении испытаний в рамках самой частной фармакопейной статьи. Указанные растворители не обязательно должны быть того же качества, что и реактивы, описанные в разделе 2.2. Реактивы Фармакопеи Союза, их не выделяют курсивным шрифтом и не обозначают буквой «Р».

Хлороформ, эфир, углерода тетрагидрид и трихлорэтилен не включают в качестве растворителей для характеристики растворимости.

При описании растворимости субстанции используют следующие типовые выражения:

Пример 1

Растворимость. Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в этаноле (96%), умеренно растворим или мало растворим в метилхлориде, мало растворим в диметилформамиде и толуоле, практически нерастворим в метаноле. Растворим в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Растворимость характеризуют следующими терминами:

очень легко растворим	мало растворим
легко растворим	очень мало растворим
растворим	практически нерастворим
умеренно растворим	

Термин «частично растворим» используют для описания растворимости смеси, в которой растворимыми являются только отдельные компоненты.

Жидкость считают смешивающейся с растворителем, если их смешивание происходит в любых соотношениях:

Пример 2

Растворимость. Практически нерастворим в воде, смешивается с безводным этанолом, жирными и эфирными маслами / смешивается с петролейным эфиром (Ткип 40–60 °С).

В противном случае для описания ее растворимости используют вышеуказанные термины.

При образовании соединений используют следующее выражение:

Пример 3

Образует водорастворимые соединения с гидроксидами и карбонатами щелочных металлов и аммония.

3.5.3. Стабильность

Если фармацевтическая субстанция особенно чувствительна к воздействию тепла, света, воздуха или влаги, данное свойство указывают в разделе *Свойства* частной фармакопейной статьи.

Пример 1

Кристаллы постепенно окрашиваются в красный цвет под воздействием воздуха и света; окраска проявляется быстрее в присутствии влаги. Водные растворы не устойчивы.

3.5.4. Полиморфизм

Некоторые вещества проявляют полиморфизм. В случае практической значимости данное свойство приводят в виде отдельного положения:

Пример 1

Проявляет полиморфизм (2.3.4.0).

Пример 2

Приемлемая кристаллическая форма соответствует *СО ФЕАЭС ...*

Соответствующие положения содержатся в общих фармакопейных статьях 2.3.4.0. *Полиморфизм* и 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения*.

3.5.5. Физические константы

Физические константы, например, температура плавления, относительная плотность, могут указываться в конце данного раздела. Их значения не следует считать точными настолько, чтобы рассматривать их в качестве аналитического стандартного значения. Указанные физические константы являются лишь приблизительными. Нет необходимости включать предельные значения физических констант: в этих случаях обычно используют выражение «около»:

Пример 1

Относительная плотность. Около 1,10.

Пример 2

Температура затвердевания. Около $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Пример 3

Температура плавления. Около $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, с разложением.

При указании физических констант допускается использование установленных обозначений (см. разделы *1. Общие сведения*, *2.2. Реактивы* Фармакопеи Союза):

Пример 4

$T_{пл}$: около $143\text{ }^{\circ}\text{C}$ (метод мгновенного плавления).

Ссылки на соответствующие общие фармакопейные статьи по определению физических констант не приводятся.

3.5.6. Другие характеристики

В разделе *Свойства* частной фармакопейной статьи могут приводиться другие физические свойства, которые являются характерными для данной субстанции, например:

негорючий

огнеопасный

едкий

3.6. РАЗДЕЛ ИДЕНТИФИКАЦИЯ

В данном разделе перечисляют физические, физико-химические или химические испытания, предназначенные для идентификации. Их обозначают буквами А, Б, В и т. д., если их несколько.

В некоторых случаях приводят второй набор испытаний для идентификации, который может использоваться в аптеках [см. раздел *1. Общие сведения* Фармакопеи Союза). Каждый набор испытаний для идентификации состоит из одного или нескольких испытаний. Одно и то же испытание может находиться в обоих наборах. Информацию о наборах испытаний размещают в начале раздела *Идентификация* и выделяют курсивным шрифтом:

Пример 1

Первая идентификация: Б, Г.

Вторая идентификация: А, В, Г.

В некоторых частных фармакопейных статьях для целей первой идентификации приводят несколько наборов испытаний, которые являются равноценными и могут применяться независимо друг от друга. В связи с этим в начале раздела после информации о первой и второй идентификации помещают следующее указание:

Пример 2

Проводят испытания либо А, В, Г, либо А, Б, Г.

Если раствор S, приготовление которого приводится в разделе *Испытания* частной фармакопейной статьи, используют в одном или нескольких испытаниях для идентификации, то при первом упоминании его названия указывают ссылку на раздел *Испытания*:

Пример 3

... раствор S (см. раздел *Испытания*) ...

Испытания для идентификации приводят в следующем порядке:

- Относительная плотность (2.1.2.5)
- Показатель преломления (индекс рефракции) (2.1.2.6)
- Оптическое вращение (2.1.2.7)
- рН (2.1.2.3) / Кислотность или щелочность
- Температура затвердевания (2.1.2.17)
- Температура плавления (2.1.2.14), или (2.1.2.15), или (2.1.2.16), или (2.1.2.42) [если получают производное вещества, испытание приводят в разделе, относящемся к химическим испытаниям]
- Температура кипения (2.1.2.12)
- Температурные пределы перегонки (2.1.2.11)
- Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области (2.1.2.24)
- Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.1.2.23)
- Спектрометрия ядерного магнитного резонанса (2.1.4.33)
- Рентгеновская порошковая дифрактометрия (2.1.10.5)
- Хроматография (2.1.2.25), или (2.1.2.26), или (2.1.2.27), или (2.1.2.28) / Электрофорез (2.1.2.30)
- Другие физические, физико-химические и химические испытания:
 - Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31) / Вода (2.1.5.12) или (2.1.5.13)
 - Качественные реакции на анионы (2.1.3.1)
 - Качественные реакции на катионы (2.1.3.1)

Если испытание удаляют из раздела *Идентификация* или добавляют новое испытание в раздел, буквенное обозначение оставшихся в разделе испытаний соответствующим образом изменяют.

Ниже приводятся примеры выражений, используемые при изложении текстов испытаний для идентификации с применением различных методов.

3.6.1. Физические методы

3.6.1.1. Методы без изменения состояния

Пример 1

А. **Относительная плотность** (2.1.2.5). От 1,450 до 1,452 / Относительная плотность (см. раздел *Испытания*).

Б. **Удельное оптическое вращение** (2.1.2.7). От +70 до +73 в пересчете на сухую / безводную субстанцию. Определение проводят, используя раствор S / Удельное оптическое вращение (см. раздел *Испытания*).

В. **pH** (2.1.2.3). От 2,1 до 2,6. Определение проводят, используя раствор S (см. раздел *Испытания*) / pH (см. раздел *Испытания*).

Г. Раствор S (см. раздел *Испытания*) дает слабощелочную реакцию (2.1.2.4).

3.6.1.2. Методы с изменением состояния

Пример 1

А. **Температура плавления** (2.1.2.14). От 175 °С до 179 °С. / При необходимости испытуемый образец растворяют в ... P, досуха выпаривают и снова определяют температуру плавления.

Пример 2

А. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 30 мл *метанола P*, прибавляют 1,0 г *гидроксиламина гидрохлорида P* и 1,0 г *безводного натрия ацетата P*. Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают, прибавляют 100 мл *воды P* и фильтруют. Полученный осадок промывают 10 мл *воды P* и перекристаллизовывают из 10 мл смеси 4 объемов *этанол (96%) P* и 6 объемов *воды P*. Кристаллы, высушенные в вакууме, имеют температуру плавления (2.1.2.14) от 118 °С до 121 °С.

Пример 3

А. **Температура плавления** (2.1.2.14).

Определение А: измеряют по отдельности температуру плавления испытуемого образца и СО ФЕАЭС ...

Температура плавления: от 108 °С до 110 °С.

Определение Б: смешивают равные части испытуемого образца и СО ФЕАЭС ... и определяют температуру плавления полученной смеси.

Абсолютная разность между температурой плавления смеси и значениями температуры плавления, полученными при определении А, должна быть не более 1 °С.

Б. **Температура кипения** (2.1.2.12). От 120 °С до 123 °С.

3.6.1.3. Оптические методы

3.6.1.3.1. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области

В данном разделе описывают приготовление испытуемого раствора и указывают исследуемый интервал длин волн. При этом точность отбираемых количеств и объемов должна быть выше для определения удельного показателя поглощения, чем для определения отношений поглощений (оптических плотностей). Удельный показатель поглощения приводят при длине волны максимума поглощения.

В соответствии с положениями общей фармакопейной статьи 2.1.2.24. *Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области* при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье поглощение (оптическую плотность) измеряют при указанной длине волны и толщине слоя 1 см, при этом измерения проводят относительно одного и того же растворителя или одной и той же смеси растворителей. Если в частной фармакопейной статье приводится одно значение длины волны максимума поглощения, подразумевается, что полученное значение может отличаться от него не более чем на ± 2 нм.

Пример 1

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области (2.1.2.24).

Испытуемый раствор. 80,0 мг

Испытуемый раствор (а). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Спектральный диапазон: 220–350 нм.

Максимум поглощения: 320 нм / *Максимумы поглощения:* 278 нм, 361 нм и 547 нм.

/Плечо: 300–310 нм.

/Минимум поглощения: 240 нм.

/Разрешение (2.1.2.24): не менее 2,0 для отношения поглощений / оптических плотностей.

/Удельный показатель поглощения в максимуме поглощения: от 25 до 28 / около 38 / в пересчете на сухую / безводную субстанцию.

/Удельный показатель поглощения в максимумах поглощения:

- 282 нм: от 45 до 52;
- 320 нм: от 27 до 35.

/Отношение поглощений A_{282}/A_{320} : от 1,3 до 1,5.

/Отношения поглощений / оптических плотностей

- A_{282}/A_{320} : от 1,3 до 1,5;
- A_{282}/A_{500} : от 1,1 до 1,2.

Пример 2

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области (2.1.2.24).

Испытуемый раствор (а). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят ... *P* до объема 50,0 мл.

Испытуемый раствор (б). 10,0 мл испытуемого раствора (а) доводят ... *P* до объема 100,0 мл.

Спектральный диапазон: 300–350 нм для испытуемого раствора (а), 220–250 нм для испытуемого раствора (б).

Максимумы поглощения: 316 нм для испытуемого раствора (а), 229 нм для испытуемого раствора (б).

Удельный показатель поглощения в максимуме поглощения 229 нм: от 1220 до 1300 для испытуемого раствора (б).

3.6.1.3.2. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области

1) Применение стандартных образцов.

Обычно способ подготовки образцов (диск, пластинка из солей галогенидов, суспензия и др.) не указывают, если при разработке частной фармакопейной статьи не установлена необходимость таких указаний для получения спектра надлежащего вида:

Пример 1

Б. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.1.2.23).

Испытуемый образец: диски / пленки.

Испытуемый образец: диски из калия хлорида *P*.

Испытуемый образец: суспензии в парафине жидком *P*.

Испытуемый образец: диски, приготовленные из 1 мг субстанции на 0,3 г соли галогенида.

Испытуемый образец: растворы 50 г/л в ... *P* с использованием кюветы 0,1 мм.

Образец сравнения: СО ФЕАЭС

2) Применение стандартных спектров:

Пример 2

Б. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.1.2.23).

Спектр сравнения: Стандартный инфракрасный спектр ФЕАЭС

Условия, использованные для записи стандартного спектра, приводят в Пояснительной записке к проекту частной фармакопейной статьи. Они могут указываться в примечаниях к проекту частной фармакопейной статьи в качестве ин-

формации, которые удаляют после подготовки окончательного текста частной фармакопейной статьи.

3) Полиморфизм:

Пример 3

Б. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.1.2.23).

Испытуемый образец: диски, приготовленные из субстанций, без предварительной обработки [если требуется определенная кристаллическая форма].

Пример 4

Если полученные спектры / субстанций в твердом состоянии / различаются / примерно при ... см-1 /, растворяют по отдельности испытуемый образец и стандартный образец в ... P / в минимальном объеме ... P /, досуха выпаривают и записывают новые спектры, используя полученные остатки.

Пример 5

Если полученные спектры / субстанций в твердом состоянии / различаются / примерно при ... см-1 /, записывают новые спектры, используя растворы 50 г/л в ... P.

Пример 6

Если полученные спектры / субстанций в твердом состоянии / различаются / примерно при ... см-1 / записывают новые спектры с использованием дисков, приготовленных путем нанесения 25 мкл раствора 100 г/л в метилхлориде P на диск из калия бромида P и последующего выпаривания растворителя. Диски готовят непосредственно перед использованием.

4) Спектры субстанции, конъюгированной кислотой или основанием:

Пример 7

Б. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.1.2.23).

Испытуемый образец: 0,1 г ... растворяют в 20 мл воды P, подкисляют хлороводородной кислотой разбавленной P и встряхивают с 3 порциями, каждой по 15 мл, метилхлорида P. Объединенные нижние слои промывают водой P, досуха выпаривают, остаток сушат при 100–105 °С и используют для подготовки диска.

Образец сравнения: 0,1 г СО ФЕАЭС натрия ... обрабатывают вышеописанным образом.

Пример 8

Б. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.1.2.23).

Испытуемый образец: 0,25 г ... растворяют в 10 мл воды *P*, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P* и встряхивают с 20 мл эфира *P*. Верхний слой отделяют и досуха выпаривают, остаток сушат при 40–50 °С и используют для подготовки диска.

Образец сравнения: 0,25 г СО ФЕАЭС ... гидрохлорида обрабатывают вышеописанным образом.

Требования испытания на подтверждение подлинности излагают, используя следующие типовые выражения:

Пример 9

Требование: инфракрасный спектр поглощения ... /, полученный с использованием дисков из калия бромида / ... /, имеет полосы поглощения при (3677 ± 2) см⁻¹, (1018 ± 2) см⁻¹ и (699 ± 2) см⁻¹.

Пример 10

Требование: инфракрасный спектр поглощения ... должен соответствовать спектру СО ФЕАЭС ...

Пример 11

Требование: инфракрасный спектр поглощения ... должен соответствовать стандартному инфракрасному спектру ФЕАЭС ...

3.6.1.3.3. Спектрометрия ядерного магнитного резонанса

Пример 1

А. Спектрометрия ядерного магнитного резонанса (2.1.2.45).

Испытуемый раствор: раствор 100 г/л испытуемого образца в дейтерия оксиде *P*.

Раствор сравнения: раствор 100 г/л СО ФЕАЭС ... в дейтерия оксиде *P*.

Условия измерения:

- импульсный спектрометр с Фурье-преобразованием, функционирующий на частоте 75 МГц для ¹³С;
- температура записи спектра 40 °С;
- кюветы диаметром 5 мм;
- дейтерированный метанол *P* в качестве внутреннего стандарта при $\delta = 50,0$ ppm.

Требование: спектр испытуемого раствора должен быть схожим со спектром раствора сравнения.

3.6.1.3.4. Рентгеновская дифрактометрия

В качестве примера см. частную фармакопейную статью *Номер. Тальк*.

3.6.2. Физико-химические методы

3.6.2.1. Тонкослойная (или бумажная) хроматография

Данный метод может применяться для следующих целей:

- 1) Для идентификации класса соединений в качестве общего метода.

Пример 1

Испытание для идентификации фенотиазинов методом тонкослойной хроматографии (2.1.3.3): для приготовления раствора сравнения используют *СО ФЕАЭС*

Пример 2

Идентификация жирных масел методом тонкослойной хроматографии (2.1.8.19).

Требование: хроматограмма ... должна быть схожа с хроматограммой, изображенной на рисунке 2.1.8.19.-1.

2) Для одновременной идентификации вещества и испытания на чистоту. При этом описание испытания включают в раздел *Испытания*, а ссылку на него приводят в разделе *Идентификация*:

Пример 3

Используют хроматограммы, полученные в испытании на ...

Пример 4

- ...;
- *детектирование:* просматривание на дневном свете / в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 / 254 нм.

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться / проявляться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующее ему по величине и окраске / флуоресценции.

Пример 5

Б. Испытание Б на родственные примеси (см. раздел *Испытания*).

3) Только для идентификации вещества:

Пример 6

Тонкослойная хроматография (2.1.2.26).

Торговые наименования используемых ТСХ пластинок с предварительно нанесенным покрытием приводят в Пояснительной записке к проекту частной фармакопейной статьи. Они могут указываться в примечаниях к проекту частной фармакопейной статьи в качестве информации, которые удаляют после подготовки окончательного текста частной фармакопейной статьи.

Пример 7

Испытуемый раствор. 25 мг испытуемого образца растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 25 мг СО ФЕАЭС ... / ... *P* растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Условия хроматографирования:

- *ТСХ пластинка со слоем ... P / ТСХ пластинка со слоем ... P* (2–10 мкм) [указывают при использовании пластинок для высокоэффективной тонкослойной хроматографии] / *ТСХ пластинка, покрытая слоем целлюлозы для хроматографии P* в качестве неподвижной фазы;
- *подвижная фаза: ... P–... P–... P* (20:30:50 об/об/об) [растворители указывают в порядке возрастания объема, растворители в равных объемах приводят в алфавитном порядке; сумма объемов должна быть равна 100, при отсутствии другого обоснования];
- *объем наносимой пробы: 5 мкл / 5 мкл* в виде полос 10 мм на 2 мм / 10 мкл в виде полос;
- *пробег фронта подвижной фазы: более / не менее 1/2 пластинки / 2/3 пластинки / 10 см;*
- *высушивание: на воздухе / при температуре 100–105 °С* в течение 30 мин;
- *детектирование: просматривание на дневном свете / в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 / 254 нм ... / опрыскивание / обработка / раствором 50 г/л ... P в ... P / парами йода* в течение 10 мин и просматривание на дневном свете.

В соответствии с положениями общей фармакопейной статьи 2.1.2.26. *Тонкослойная хроматография* эффективность разделения, которая определяется испытанием на пригодность системы, описанным в разделе 2.2.1. *Реактивы, стандартные растворы, буферные растворы* Фармакопеи Союза, обычно является

достаточной для идентификации. Лишь в особых случаях в частных фармакопейных статьях приводится дополнительный критерий эффективности разделения:

Пример 7

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (с)):

- должны обнаруживаться / проявляться 2 четко разделенных / основных / пятна / не менее 2 четко разделенных пятен / 2 пятна, которые могут полностью не разделяться.

Требования, регламентируемые в частных фармакопейных статьях, обычно выражают следующим образом:

Пример 8

Требования: на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться / проявляться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске / флуоресценции.

Пример 9

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора не должно обнаруживаться пятен, соответствующих пятнам лецитина соевых бобов (R_F около 0,3 и 0,5) на хроматограмме раствора сравнения (а).

Пример 10

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться / проявляться пятно со значением R_F около 1,0, соответствующее триглицеридам.

Если ТСХ пластинка имеет флуоресцентное покрытие (например, *ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ P*), пятна определяются только по их положению и величине:

Пример 11

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться / проявляться основное пятно (зона адсорбции) на уровне основного пятна (зоны адсорбции) на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине.

Если хроматограммы просматривают до опрыскивания (случай А) и после него (случай Б), используют следующие типовые формулировки:

Пример 12

Условия хроматографирования:

- ...;
- *высушивание:* на воздухе;

- *детектирование А*: просматривание в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Требования А: на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться / проявляться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине.

- *детектирование В*: опрыскивание *спиртовым раствором серной кислоты Р*, нагревание при температуре 120 °С в течение 10 мин или до появления пятен с последующим охлаждением до комнатной температуры и просматривание на дневном свету и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

Требование В: на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться / проявляться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине, окраске на дневном свету и флуоресценции в ультрафиолетовом свете при 365 нм.

3.6.2.2. Газовая хроматография

При идентификации методом газовой хроматографии используют следующие выражения:

Пример 1

Используют хроматограммы, полученные в испытании на ... / при количественном определении.

Пример 2

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения.

3.6.2.3. Жидкостная хроматография

Пример 1

Используют хроматограммы, полученные в испытании на ... / при количественном определении / при количественном определении ...

При необходимости адаптации методики используют следующую формулировку:

Пример 2

Жидкостная хроматография (2.1.2.28) в условиях, описанных в испытании на родственные примеси / со следующим(и) изменением(ями):

Ввод проб: испытуемый раствор (б)

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора (б) время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б).

3.6.2.4. Электрофорез

Пример 1

Используют электрофореграммы, полученные в испытании на родственные примеси.

Требование: на электрофореграмме испытуемого раствора (а) должна обнаруживаться основная полоса на уровне основной полосы на электрофореграмме раствора сравнения (б).

3.6.2.5. Пептидное картирование

При составлении текста испытания используют требования и положения общей фармакопейной статьи 2.1.2.39. *Пептидное картирование.*

Для идентификации могут применяться типовые выражения и формулировки, приведенные для испытаний методом жидкостной хроматографии.

Пример 1

СЕЛЕКТИВНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ СВЯЗЕЙ

Испытуемый раствор. Готовят раствор 2,0 мг/мл испытуемого образца в 0,01 М хлороводородной кислоте. 500 мкл полученного раствора переносят в чистую пробирку, добавляют 2,0 мл *буферного раствора НЕРЕС с рН 7,5 Р* и 400 мкл раствора 1 мг/мл, содержащего *протеазу Staphylococcus aureus штамма V8 (тип XVII-B) Р*. Пробирку закрывают и инкубируют при 25 °С в течение 6 ч. Реакцию останавливают, добавляя 2,9 мл *сульфатного буферного раствора с рН 2,0 Р*.

Раствор сравнения. Готовят одновременно и тем же способом, что и испытуемый раствор, но с использованием *СО ФЕАЭС инсулина лизпро* вместо испытуемого образца.

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.1.2.28).

Условия хроматографирования:

- *колонка:* длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 3 мкм и размером пор 8 нм;
- *температура колонки:* 40 °С;

- *подвижная фаза:*
 - *подвижная фаза А:* смешивают 100 мл ацетонитрила для хроматографии Р, 200 мл сульфатного буферного раствора с рН 2,0 Р и 700 мл воды для хроматографии Р, фильтруют и дегазируют;
 - *подвижная фаза Б:* смешивают 200 мл сульфатного буферного раствора с рН 2,0 Р, 400 мл ацетонитрила для хроматографии Р и 400 мл воды для хроматографии Р, фильтруют и дегазируют;
- *режим градиентного элюирования:*

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза Б (% об/об)
0–60	90→30	10→70
60–65	30→0	70→100
65–70	0	100

- *скорость подвижной фазы:* 1 мл/мин;
- *детектор:* спектрофотометрический, длина волны 214 нм;
- *уравновешивание колонки:* в начальных условиях не менее 15 мин. Проводят контрольный опыт, используя вышеуказанную программу градиентного элюирования;
- *объем вводимой пробы:* 50 мкл.

Пригодность хроматографической системы:

- хроматограммы испытуемого раствора и раствора сравнения должны быть схожи с хроматограммой инсулина лизпро, прилагаемой к СО ФЕАЭС инсулина лизпро;
- на хроматограмме раствора сравнения идентифицируют пики, относящиеся к фрагментам I, II и III хроматограммы инсулина лизпро;
- *коэффициент симметрии:* не более 1,5 для пиков фрагментов II и III;
- *разрешение:* не менее 8,0 между пиками фрагментов II и III.

Требование: хроматограмма испытуемого раствора должна соответствовать хроматограмме раствора сравнения.

3.6.2.6. Аминокислотный анализ

При изложении текста испытания используют требования и положения общей фармакопейной статьи 2.1.3.40. *Аминокислотный анализ*. Типовые формулировки и выражения приводятся в следующих примерах:

Пример 1

Аминокислотный анализ (2.1.3.40). Для гидролиза используют метод 1, для анализа – метод 1 / Подходящим для гидролиза является метод 1, для анализа – метод 1.

Содержание каждой аминокислоты выражают в молях. Относительную долю аминокислот рассчитывают, принимая 1/6 часть от суммы количества молей глутаминовой кислоты, гистидина, тирозина, лейцина, аргинина и пролина, равной 1.

Требование: полученные значения должны находиться в следующих пределах: глутаминовая кислота, гистидин, тирозин, лейцин, аргинин и пролин – от 0,9 до 1,1; серин – от 1,6 до 2,2; других аминокислот – следовые количества, за исключением триптофана.

3.6.3. Химические методы

Неспецифические реакции, а затем и специфические реакции описывают перед реакциями ионов (вначале анионов, затем катионов), которые приводятся в общей фармакопейной статье 2.1.3.1. *Качественные реакции.*

Для большинства ионов приводится несколько реакций, но не все они могут применяться в данной частной фармакопейной статье. В Фармакопее Союза указываются реакции, которые следует использовать.

Пример 1

Испытуемый образец дает реакцию на ... (2.1.3.1).

Пример 2

Испытуемый образец дает реакцию (б) на ... (2.1.3.1).

Пример 3

Раствор S (см. раздел *Испытания*) дает реакцию (а) на ... (2.1.3.1).

Пример 4

0,5 мл / 2 мл раствора S (см. раздел *Испытания*) дают реакцию (а) на ... (2.1.3.1).

Качественные реакции для различных ионов не группируются, а приводятся для каждого иона в отдельном подразделе.

3.6.4. Идентификация гидратов

При идентификации гидратов целесообразно использовать перекрестные ссылки на раздел *Испытания* частной фармакопейной статьи:

Пример 1

Потера в массе при высушивании (см. раздел *Испытания*).

Пример 2

Вода (см. раздел *Испытания*).

Требования к гидратам могут быть сформулированы следующим образом:

Пример 3

Требование: испытуемый образец должен соответствовать пределам, установленным при количественном определении.

3.7. РАЗДЕЛ ИСПЫТАНИЯ

В данном разделе испытания приводят в следующем порядке:

- Раствор S
- Описание внешнего вида:
 - Прозрачность (2.1.2.1)
 - Цветность (2.1.2.2)
- рН (2.1.2.3) / Кислотность или щелочность
- Относительная плотность (2.1.2.5) / Плотность (2.1.2.5)
- Электропроводность (2.1.2.33)
- Показатель преломления (индекс рефракции) (2.1.2.6)
- Угол оптического вращения (2.1.2.7) / Удельное оптическое вращение (2.1.2.7)
- Вязкость (2.1.2.8), или (2.1.2.9), или (2.1.2.10)
- Температура затвердевания (2.1.2.17)
- Температура плавления (2.1.2.14), или (2.1.2.15), или (2.1.2.16), или (2.1.2.42) / Температура каплепадения (2.1.2.44)
- Температура кипения (2.1.2.12) / Температурные пределы перегонки (2.1.2.11)
- Поглощение (или оптическая плотность) (2.1.2.24) / Флуориметрия (2.1.2.20)
- Кислотное число (2.1.5.1)
- Эфирное число (2.1.5.2)
- Гидроксильное число (2.1.5.3)
- Йодное число (2.1.5.4)
- Пероксидное число (2.1.5.5)
- Число омыления (2.1.5.6)
- Неомыляемые вещества (2.1.5.7)

- Окисляющие вещества (2.1.4.33)
- Легко обугливающиеся вещества
- Восстанавливающие вещества
- Родственные примеси
- Остаточные органические растворители (при необходимости, по наименованию растворителя)
- Испытания на некоторые органические примеси (в алфавитном порядке)
- Анионы (в алфавитном порядке)
- Катионы / Металлы (в алфавитном порядке)
- Нелетучие примеси / Сухой остаток / Летучие примеси
- Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31) / Вода (2.1.5.12) или (2.1.5.13)
- Потеря в массе при прокаливании
- Сульфатная зола (2.1.4.14)
- Другие возможные примеси
- Количественное определение / Определение активности [например, адсорбирующей способности угля активированного]
- Микробиологическая чистота
- Стерильность (2.1.6.1)
- Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8) / Пирогенность (2.1.6.2)
- Депрессорные вещества (2.1.6.5) и др.

По возможности испытание называют по наименованию определяемой примеси. Если для испытания используется общий метод без изменений, указывают лишь пределы, которые считаются обязательными. Пределы выражают в частях на миллион (ppm) включительно до 500 ppm, а далее в процентах (%).

3.7.1. Раствор S

Если один и тот же раствор используют в нескольких испытаниях, его обозначают как раствор S. Если существует несколько таких растворов, их обозначают как растворы S1, S2 и т.д. Количество приготовленного раствора S должно быть достаточным для проведения всех испытаний, регламентированных частной фармакопейной статьей.

Пример 1

Раствор S. 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде P / воде, не содержащей углерода диоксида, P / воде, не содержащей углерода диоксида, P, приготов-

ленной из *воды дистиллированной Р*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Пример 2

Раствор S. 0,500 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл. [Приготовление раствора выполняют с большей точностью, если предполагается его использование, например, для определения удельного оптического вращения].

При использовании раствора S:

- для испытания на сульфаты, кальций или барий применяется *вода дистиллированная Р*;
- для определения рН применяется *вода, не содержащая углерода диоксида, Р*. Однако использование *воды, не содержащей углерода диоксида, Р* для приготовления растворов с буферной емкостью, достаточной для прямого измерения рН, не является необходимым.

3.7.2. Описание внешнего вида

В данном разделе приводят требования к прозрачности и окраске жидкости.

Жидкость считают прозрачной, если ее опалесценция не превышает опалесценцию суспензии сравнения I. Раствор является бесцветным, если его окраска не превышает по интенсивности окраску раствора сравнения В9.

Пример 1

Прозрачность (2.1.2.1). Испытуемый образец должен быть прозрачным.

Пример 2

Цветность (2.1.2.2, метод II). Окраска испытуемого образца не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения.

3.7.3. Описание внешнего вида раствора

Пример 1

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Пример 2

Прозрачность раствора (2.1.2.1). 0,5 г испытуемого образца растворяют в ... *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Пример 3

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II / III / IV.

Пример 4

Цветность раствора (2.1.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Пример 5

Цветность раствора (2.1.2.2, метод II). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения $Y_5 / BY_5 / B_5 / GY_5 / R_5$.

Пример 6

Цветность раствора (2.1.2.2, метод II). Интенсивность окраски раствора S не должна превышать интенсивность эталона 3 шкалы наиболее подходящего цвета.

В некоторых случаях для оценки цветности приводят значения поглощения (оптической плотности) раствора:

Пример 7

Цветность раствора (2.1.2.24). Поглощение раствора S при 430 нм не должно быть более 0,04.

3.7.4. pH, кислотность или щелочность

Пример 1

pH (2.1.2.3). От 7,2 до 7,4. Определение проводят с использованием раствора S.

Пример 2

pH (2.1.2.3). От 7,2 до 7,4.

2,0 г испытуемого образца растворяют в воде, не содержащей углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Пример 3

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного P. Окраска индикатора должна изменяться при прибавлении не более 0,2 мл 0,01 М хлороводородной кислоты или 0,01 М раствора натрия гидроксида.

Пример 4

Кислотность или щелочность. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл *раствора метилового красного P*; раствор окрашивается в желтый цвет. Красное окрашивание раствора должно появиться при прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М хлороводородной кислоты.

Пример 5

Кислотность или щелочность. 0,5 г испытуемого образца растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Прибавляют 0,1 мл *раствора метилового красного P* и 0,75 мл 0,01 М *раствора натрия гидроксида*; раствор окрашивается в желтый цвет. Прибавляют 1,5 мл 0,01 М *хлороводородной кислоты*; раствор окрашивается в красный цвет.

Пример 6

Кислотность или щелочность. К 25 мл раствора S прибавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина P*; раствор остается бесцветным. Прибавляют 0,3 мл 0,01 М *раствора натрия гидроксида*; раствор окрашивается в розовый цвет. Прибавляют 0,1 мл *раствора метилового красного P* и 0,5 мл 0,01 М *хлороводородной кислоты*; раствор окрашивается в оранжево-красный цвет.

Пример 7

Кислотность. К 10 мл раствора S прибавляют 0,1 мл *раствора бромкрезолового зеленого P*. Окраска индикатора должна изменяться при прибавлении не более 0,1 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида*.

Пример 8

Щелочность. К 12,5 мл раствор S прибавляют 0,1 мл *раствора бромтимолового синего P1*. Окраска индикатора должна измениться при добавлении не более 0,5 мл 0,01 М *кислоты хлороводородной P*.

3.7.5. Физические и физико-химические методы

В частных фармакопейных статьях испытания с применением физических и физико-химических методов приводят в порядке, указанном в данном разделе. Однако если название испытания совпадает с наименованием примеси, подлежащей обнаружению, его указывают в алфавитном порядке наряду с другими испытаниями на примеси.

3.7.5.1. Методы без изменения состояния

Пример 1

Относительная плотность (2.1.2.5). От 0,991 до 0,996.

Пример 2

Электропроводность (2.1.2.33). Не более 35 мкСм·см⁻¹.

31,3 г испытуемого образца растворяют в *воде, не содержащей углерода диоксида, P*, приготовленной из *воды дистиллированной P*, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Измеряют электропроводность раствора (С1) при осторожном перемешивании магнитной мешалкой, и электропроводность воды (С2), используемой для приготовления раствора.

Показания должны быть стабильными в пределах 1% в течение 30 с. Рассчитывают электропроводность раствора испытуемого образца по формуле:

$$C_1 - 0,35C_2,$$

Пример 3

Показатель преломления (2.1.2.6). От 1,403 до 1,406.

В некоторых случаях указанный в частной фармакопейной статье угол вращения может измеряться при температурах, отличных от 20 °С, и длинах волн, отличных от D-линии натрия:

Пример 4

Удельное оптическое вращение (2.1.2.7). От +80,0 до +83,0 / от -12,0 до -9,0 в пересчете на сухую / безводную субстанцию / при температуре 25 °С.

2,50 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Пример 5

Удельное оптическое вращение (2.1.2.7). От -115 до -110 в пересчете на сухую / безводную субстанцию. Определение проводят с использованием раствора S.

Пример 6

Удельное оптическое вращение (2.1.2.7). От +105 до +112.

0,200 г испытуемого образца растворяют быстро и без нагревания в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл. Измерения проводят в течение 30 мин после приготовления раствора.

Для жидкостей и растворов некоторых твердых веществ проводят определение угла оптического вращения:

Пример 7

Угол оптического вращения (2.1.2.7). От $+3,5^\circ$ до $+6,0^\circ$.

В соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.2.7 угол оптического вращения измеряют при температуре 20°C с использованием трубки длиной 1 дм, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Иные условия измерения приводят после значений угла оптического вращения:

Пример 8

Угол оптического вращения (2.1.2.7). От $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$. Определение проводят с использованием трубки длиной 2 дм.

2,50 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

Пример 9

Угол оптического вращения (2.1.2.7). От $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$. Определение проводят с использованием раствора S.

Пример 10

Угол оптического вращения (2.1.2.7). От $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$.

10,0 мл раствора S доводят *диметилформамидом P* до объема 50,0 мл.

Пример 11

Вязкость (2.1.2.9). От 25 мПа·с до 80 мПа·с.

Пример 12

Вязкость (2.1.2.10). От 75% до 140% от заявленного значения.

2,00 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Измеряют вязкость полученного раствора при 20°C с помощью ротационного вискозиметра при скорости сдвига 10 c^{-1} .

3.7.5.2. Методы с изменением состояния

Пример 1

Температура затвердевания (2.1.2.17). От 10°C до 13°C .

Пример 2

Температура затвердевания (2.1.2.17). Не менее 39,5 °С.

Пример 3

Температура плавления (2.1.2.14). От 109 °С до 112 °С.

Пример 4

Температура плавления (2.1.2.15). От 33 °С до 36 °С / От 30 °С до 45 °С в пределах 2 °С от номинального значения.

Расплавленное вещество вводят в капиллярную трубку и выдерживают при температуре ниже 10 °С в течение 24 ч.

Пример 5

Температура каплепадения (2.1.2.44). От 38 °С до 44 °С.

Пример 6

Температура кипения (2.1.2.12). От 67 °С до 69 °С.

Пример 7

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 49,0 °С до 51,0 °С.

Пример 8

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). Не более 10% должно перегоняться при температуре ниже 123 °С и не менее 95% – ниже 126 °С.

В некоторых случаях указывают особенности проведения испытания, если они влияют на его результаты:

Пример 9

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 34,0 °С до 35,0 °С. Испытание проводят, используя подходящее нагревательное устройство и избегая прямого нагревания колбы выше уровня жидкости.

3.7.5.3. Поглощение (или оптическая плотность)

Пример 1

Поглощение (или оптическая плотность) (2.1.2.24). Не более 0,20. Определение проводят в максимуме поглощения / при длине волны 294 нм.

0,200 г испытуемого образца растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

Если компенсационная жидкость / раствор отличается от растворителя, используемого для приготовления испытуемого раствора, ее указывают следующим образом:

Пример 2

В качестве компенсационной жидкости / раствора используют ...

Пример 3

Компенсационная жидкость. Вода Р.

Пример 4

Компенсационный раствор. 0,01 М хлороводородная кислота.

Пример 5

Поглощение (или оптическая плотность) (2.1.2.24). Не более 0,20. Определение проводят с использованием раствора S при длине волны 375 нм.

Пример 6

Поглощение (или оптическая плотность) (2.1.2.24). Не более 0,5. Определение проводят с использованием ... в области длин волн от 220 нм до 340 нм.

Пример 7

Поглощение (или оптическая плотность) (2.1.2.24). Не должно превышать поглощение раствора сравнения, приготовленного одновременно и тем же способом с использованием

Пример 8

Удельный показатель поглощения (2.1.2.24). От 300 до 335 / в пересчете на безводную субстанцию. Определение проводят в максимуме поглощения при длине волны 349 нм.

Пример 9

Примесь J. Не более 0,2%.

50,0 мг испытуемого образца растворяют в растворе 1 г/л хлороводородной кислоты Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл. Поглощение (2.1.2.24) полученного раствора, измеренное при длине волны 310 нм, должно быть не более 0,10.

3.7.5.4. Флуориметрия

При изложении текста испытания используют требования и положения общей фармакопейной статьи 2.1.2.20. *Флуориметрия*.

В качестве примера см. испытание на алюминий (2.1.4.17, *метод А*).

3.7.6. Химические методы

Пример 1

Кислотное число (2.1.5.1). Не более 3,0. Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

Пример 2

Кислотное число (2.1.5.1). Не более 0,9 или не более 0,3, если субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов парентерального применения.

Пример 3

Эфирное число (2.1.5.2). От 70 до 80.

Пример 4

Гидроксильное число (2.1.5.3, *метод А*). Не более 50.

Пример 5

Йодное число (2.1.5.4, *метод А*). Не более 3,0.

Пример 6

Пероксидное число (2.1.5.5, *метод А*). Не более 3,0.

Пример 7

Пероксидное число (2.1.5.5). Не более 10,0 или не более 5,0, если субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов парентерального применения.

Пример 8

Число омыления (2.1.5.6). От 90 до 105 / Не более 20.

Пример 9

Неомыляемые вещества (2.1.5.7). Не более 0,5%. Определение проводят с использованием 5,0 г испытуемого образца.

3.7.7. Хроматографические методы

Если хроматографические методы применяют для испытаний на примеси, эти испытания называют по наименованию определяемой примеси (примесей). Далее указывают метод, используемый для определения примесей, и ссылку на соответствующую общую фармакопейную статью в скобках курсивным шрифтом. При необходимости приводят предупредительные указания, относящиеся к условиям проведения испытания, приготовлению и хранению растворов, которые также указывают курсивным шрифтом.

В данном разделе представлены типовые выражения, используемые для испытаний на примеси хроматографическими методами.

3.7.7.1. Тонкослойная хроматография

Пример 1

Родственные примеси. Тонкослойная хроматография (2.1.2.26).

Торговые наименования ТСХ пластинок с предварительно нанесенным покрытием, отобранных в качестве подходящих при разработке методики испытания, приводят в Пояснительной записке к проекту частной фармакопейной статьи. Данную информацию допускается указывать в примечаниях к проекту частной фармакопейной статьи, которые удаляют после подготовки окончательного текста частной фармакопейной статьи.

Методику испытания (приготовление растворов и условия хроматографирования) излагают следующим образом:

Пример 2

Испытуемый раствор (а). 0,50 г испытуемого образца растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор (б). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят ... *P* до объема 20 мл.

Раствор сравнения (а). 25 мг СО ФЕАЭС ... / ... *P* растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (б). 1 мл раствора сравнения (а) доводят ... *P* / испытуемым раствором (а) до объема 10 мл.

Раствор сравнения (в). 5 мг СО ФЕАЭС ... примеси *B* / 25 мг ... *P* растворяют в растворе сравнения (а) и доводят объем раствора тем же раствором до 10 мл.

Раствор сравнения (г). 1 мл испытуемого раствора (а) доводят ... *P* до объема 100 мл.

Условия хроматографирования:

- *ТСХ пластинка со слоем ... P / ТСХ пластинка со слоем ... P (2–10 мкм)* [при использовании пластинок для высокоэффективной тонкослойной хроматографии] / *целлюлоза для хроматографии P* в качестве наносимого вещества [при использовании 2 пластинок см. частную фармакопейную статью *Иопромид* в качестве примера];
- *подготовка ТСХ пластинок:* промывают пластинку ... *P* / подвижной фазой / до пройденного фронтом растворителя расстояния более / не менее / 2/3 пластинки / до верхнего края пластинки / 17 см; сушат пластинку на воздухе и нагревают при температуре 100–105 °С в течение 30 мин / нагревают при температуре 150 °С в течение 1 ч;
- *подвижная фаза:* ... *P*– ... *P*– ... *P* (20:30:50 об/об/об) [растворители указывают в порядке возрастания объема, растворители в равных объемах приводят в алфавитном порядке; сумма объемов должна быть равна 100, при отсутствии другого обоснования];
- *объем наносимой пробы:* 5 мкл / по 5 мкл испытуемых растворов (а) и (б) и растворов сравнения (а), (б) и (в) [если наносятся все приготовленные растворы, их не указывают] / 10 мкл в виде полос 20 ´ 2 мм / 10 мкл в виде полос;
- *пробег фронта подвижной фазы:* горизонтальный / двойной / в ненасыщенной камере / более 1/2 пластинки / более 2/3 пластинки / более 15 см;
- *высушивание:* на воздухе в течение 30 мин / в потоке теплого воздуха / при температуре 100–105 °С / до испарения растворителей;
- *детектирование:* просматривание на дневном свете / в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 / 254 нм ... / опрыскивание / обработка / раствором ... *P* / раствором 50 г/л ... *P* в ... *P* / парами йода в течение 30 мин / и нагревание при температуре 100–105 °С в течение 30 мин или до появления пятен.

/Коэффициенты замедления (RF): ... (испытуемое вещество)–около 0,25; примесь А–около 0,4; примесь В–около 0,5.

/Относительное удерживание (RF ... около 0,4): примесь G–около 0,4; примесь H–около 0,4; примесь А–около 1,2 [примеси перечисляют в порядке элюирования, начиная со значения относительного удерживания, равного нулю, но не в алфавитном порядке].

При обработке ТСХ пластинки хлором условия хроматографирования дополняют следующим выражением:

Пример 3

- *пробег фронта подвижной фазы: ...*
- *обработка зон адсорбции: сушка ... и обработка хлором. На дно хроматографической камеры помещают химический стакан со смесью хлороводородная кислота P1 – вода P – раствор 15 г/л калия перманганата P (1:1:2 об/об/об), закрывают камеру и оставляют на 15 мин; высушенную пластинку помещают в камеру и закрывают ее; через 5 мин пластинку вынимают и сушат в потоке холодного воздуха до удаления избытка хлора, которое проверяют по отсутствию синего окрашивания зоны пластинки ниже точек нанесения с каплей раствора крахмала с калия йодидом P;*
- *детектирование: ... опрыскивание / обработка / раствором крахмала с калия йодидом P.*

Для проверки разделительной способности хроматографической системы и способности детектирования используют следующие выражения:

Пример 4

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме испытуемого раствора (в) должны обнаруживаться / проявляться 2 четко разделенных / основных / пятна.

Пример 5

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме раствора сравнения (б) должны обнаруживаться / проявляться 2 четко разделенных пятна ... (R_F около 0,5) и примеси D (R_F около 0,6);
- на хроматограмме раствора сравнения (а) должно быть четко видно пятно.

Пределы содержания примесей приводят, используя несколько типовых формулировок в зависимости от типов определяемых примесей. Различают следующие случаи, каждому из которых соответствует типовая формулировка:

1) пятно специфицированной примеси:

Пример 6

Предел содержания примеси:

- *примесь А:* пятно примеси А не должно быть интенсивнее соответствующего пятна на хроматограмме раствора сравнения (2,0%).
- 2) пятна специфицированных и неспецифицированных примесей:

Пример 7

Пределы содержания примесей (испытуемый раствор (а)):

- *примеси С, Е*: каждое из пятен примесей С или Е не должно быть интенсивнее пятна примеси С на хроматограмме раствора сравнения (б) (1,0%);
- *примеси В, D*: каждое из пятен примесей В или D не должно быть интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,5%);
- *примесь А*: пятно примеси А не должно быть интенсивнее соответствующего пятна на хроматограмме раствора сравнения (г) (0,2%);
- *неспецифицированные примеси*: любое другое пятно не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,1%);
- *любая примесь*: любое другое пятно не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5%) и не более 2 из таких пятен могут быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,25%).

3.7.7.2. Бумажная хроматография

В Фармакопее Союза бумажная хроматография в восходящем или нисходящем варианте используется в основном для испытаний радиофармацевтических лекарственных препаратов.

3.7.7.3. Газовая хроматография

Как правило, описание испытания с применением газовой хроматографии включает следующие аспекты:

- приготовление растворов;
- описание колонки;
- газ-носитель;
- скорость газа-носителя;
- температура;
- детектирование;
- режим ввода / объем вводимой пробы;
- время удерживания / относительное удерживание;
- требования к пригодности системы;
- регулирование условий хроматографирования (при необходимости);
- требования к содержанию примесей (пределы).

Описание испытания начинают с названия испытания (по наименованию примесей), указания применяемого метода и соответствующей ссылки на общую фармакопейную статью:

Пример 1

Жирнокислотный состав (2.1.8.24, метод 1). / Используют смесь калибровочных веществ, указанных в таблице 2.1.8.24.–3.

Состав жирнокислотной фракции субстанции должен быть:

- *миристиновая кислота*: не более 5,0%;
- *пальмитиновая кислота*: не более 2,0%;
- *стеариновая кислота*: не более 6,0%.

Жирные кислоты перечисляют в порядке элюирования (или в порядке возрастания длины цепи).

Пример 2

Родственные примеси. Парофазная / газовая хроматография (2.1.2.27) / с использованием метода внутреннего стандарта.

Внутренний стандарт. ... *P* [не указывают, если описан раствор внутреннего стандарта] / *Раствор внутреннего стандарта.* 50 мг ... *P* растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Испытуемый раствор. 0,20 г испытуемого образца растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

/20,0 мг испытуемого образца растворяют в ... *P*, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора ... *P* до 50,0 мл.

/0,20 г испытуемого образца растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения. 20,0 мг *СО ФЕАЭС* ... / 5,0 мг *СО ФЕАЭС* ... примеси *A* растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

/20,0 мг *СО ФЕАЭС* ... растворяют в ... *P*, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора ... *P* до 10,0 мл.

/20,0 мг *СО ФЕАЭС* растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

/Флаконы сразу же укупоривают бутылкаучуковой мембранной пробкой /, покрытой политетрафторэтиленом, / и закрывают алюминиевым гофрированным колпачком. Перемешивают до получения однородного раствора.

Условия хроматографирования:

- *колонка*: из стекла / нержавеющей стали / расплавленного кварца и др. длиной 2,5 м и внутренним диаметром 3,2 мм / 0,53 мм, заполненная ... *P* с размером частиц 180–250 мкм /, пропитанная 10% (м/м) ... *P* / покрытая слоем макрогела 20 000 *P* толщиной 2 мкм;
- *газ-носитель*: ... для хроматографии *P*;
- *скорость газа-носителя*: 30 мл/мин;
- *линейная скорость*: 20 см/с;

- /давление: 180 кПа;
- /деление потока: 1:20;
- /допускается использование условий статической парофазной хроматографии [не следует точно описывать условия, в противном случае в частной фармакопейной статье потребуется указывать конкретно используемое устройство]:
 - температура уравнивания: 70 °С;
 - время уравнивания: 45 мин;
 - температура линии передачи: 75 °С;
 - время поддувки: 1 мин / 30 с;
 - время ввода: 12 с;
- температура:
 - колонки 150 °С;
 - блока ввода проб и детектора 180 °С;
- /режим изменения температуры:

Элемент	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0–10	150
	10–24	150→220
	25–54	220
Блок ввода проб		190
Детектор		200

- *детектор*: пламенно-ионизационный / электронного захвата;
- *объем вводимой пробы*: 1 мкл / 1,0 мл / установленный объем каждого из растворов [по возможности, не следует использовать последнее выражение в частной фармакопейной статье] / по 1 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (б) [если вводятся все приготовленные растворы, их не указывают];
- *чувствительность*: [не включают в частную фармакопейную статью ввиду представления информации в общей фармакопейной статье 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения*];
- *время хроматографирования* [не указывают при использовании градиентного режима элюирования]: должно в 2,5 раза превышать время удерживания... [указывают наименование испытуемого вещества].

Порядок элюирования веществ: вещество х, вещество у, вещество z.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к СО ФЕАЭС ... / и хроматограмму раствора сравнения (а) / для идентификации пиков примесей В и Н / 3 изомерных групп.

Относительное удерживание (время удерживания ... около 7 мин): примесь А—около 0,4; примесь В—около 2,0; примесь С—около 3,0 [примеси перечисляются в порядке элюирования, начиная со значения относительного удерживания, равного нулю, но не в алфавитном порядке] / *Время удерживания*: ... [указывают наименование испытуемого вещества]—от 25 мин до 30 мин.

Значения относительного удерживания приводят для специфицированных примесей и неспецифицированных примесей, имеющих поправочный коэффициент менее 1.

Значения времени удерживания и относительного удерживания включают только для идентификации пиков, и их не следует рассматривать в качестве альтернативных критериев пригодности хроматографической системы.

При отсутствии других указаний значения относительного удерживания, приведенные в частных фармакопейных статьях, соответствуют неоткорректированному относительному удерживанию r_G (см. общую фармакопейную статью 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения*). Если в частной фармакопейной статье приводятся значения относительного удерживания r , это должно быть указано:

Пример 3

Относительное удерживание r [не следует путать с величиной r_G] ...

В случае, если в частной фармакопейной статье приводится хроматограмма, время удерживания может указываться под хроматограммой.

Требования к пригодности системы излагают, используя указания общей фармакопейной статьи 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения*:

Пример 4

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (а)) [раствор указывают, если все критерии пригодности системы оцениваются с использованием данного раствора]:

- *разрешение*: не менее 2,6 между пиками ... и ... / разделение до базовой линии между пиками ... и примеси D / на хроматограмме раствора сравнения (а);
- *отношение сигнал/шум*: не менее 3 для основного пика / на хроматограмме раствора сравнения (б);
- *число теоретических тарелок* [по возможности не следует использовать данный критерий в частной фармакопейной статье]: не менее 1500 для пика примеси А / на хроматограмме раствора сравнения (б);
- *коэффициент распределения масс* [по возможности не следует использовать данный критерий в частной фармакопейной статье]: от 1,3 до 2,5 / не менее 7 / для пика ... / рассчитывают D_m по пику ...;

- *коэффициент симметрии*: от 0,8 до 2,0 / не более 1,4 / для пика ... [при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье коэффициент симметрии основного пика должен быть от 0,8 до 1,5];
- *повторяемость*: относительное стандартное отклонение не более 5,0% для 4 повторных вводов раствора сравнения (в).

Требования к содержанию примесей (пределы) излагают следующим образом:

Пример 5

Содержание примесей в процентах рассчитывают, используя метод внутреннего стандарта.

Пределы содержания примесей [см. раздел 3.7.7.4 настоящего руководства]:

- *сумма примесей*: не более чем площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора (а) (0,5%).
- *1/сумма примесей*: на хроматограмме раствора сравнения рассчитывают отношение (*R*) площади пика ... к площади пика внутреннего стандарта; на хроматограмме испытуемого раствора (б) рассчитывают отношение суммы площадей всех пиков, кроме основного пика и пиков внутреннего стандарта, к площади пика внутреннего стандарта, которое не должно превышать значение *R* (0,2%).

Пример 6

Содержание примеси F в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_F}{S_F + S_{...}} \times 100$$

где: S_F – площадь пика примеси F на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_{...}$ – площадь пика ... на хроматограмме испытуемого раствора.

Пределы содержания примеси:

- *примесь F*: не более 0,2%.

Если испытание проводят с помощью метода внутренней нормализации, используют следующую типовую формулировку:

Пример 7

Родственные примеси. Газовая хроматография (2.1.2.27) с использованием метода внутренней нормализации.

Пределы содержания примесей:

- *поправочный коэффициент*: для расчета содержания умножают площадь пика примеси A на 0,4;
- *примесь A*: не более 0,1 / 2,0 / 15,0%;

...

- *неспецифицированные примеси*: не более 0,1% каждой примеси;
- *сумма примесей*: не более 2,0%;
- *порог информирования*: 0,05% (раствор сравнения (а)) / 0,05% (пик ... на хроматограмме раствора сравнения (а)).

Для испытаний на летучие примеси методом газовой хроматографии применяют следующие выражения:

Пример 8

***N, N*-Диметиланилин** (2.1.4.20, метод В). Не более 20 ppm.

Пример 9

2-Этилгексановая кислота (2.1.4.22). Не более 0,8% (м/м).

3.7.7.4. Жидкостная хроматография

Как правило, описание испытания с применением жидкостной хроматографии включает следующие аспекты:

- приготовление растворов;
- описание колонки;
- подвижная фаза;
- скорость подвижной фазы;
- температура;
- детектор;
- режим ввода / объем вводимой пробы;
- время удерживания / относительное удерживание;
- требования к пригодности системы;
- регулирование условий хроматографирования (при необходимости);
- требования к содержанию примесей (пределы).

После указания применяемого метода и соответствующей ссылки на общую фармакопейную статью приводят, при необходимости, предупредительные указания, относящиеся к условиям проведения испытания, приготовлению и хранению растворов:

Пример 1

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (2.1.2.28).

/Испытание проводят в защищенном от света месте. / Все растворы готовят непосредственно перед использованием. / Растворы хранят при темпера-

туре 2–8 °С и используют в течение 6 ч / 8 сут [если устойчивость растворов неопределенна, указывают температуру для автоматического пробоотборника].

Приготовление растворов излагают следующим образом:

Пример 2

Смесь растворителей. Смешивают 18 объемов ... Р и 75 объемов 10% (об/об) раствора ... Р, рН которого предварительно доводят ... Р до 2,5.

/Смесь растворителей: ... Р – ... Р (40:60 об/об).

Раствор А. 5,0 мг ... Р растворяют в 500 мл 0,01 М хлороводородной кислоты, прибавляют 500 мл метанола Р и тщательно перемешивают.

/Раствор А [если раствор не подлежит вводу]. 10,0 мг СО ФЕАЭС ... растворяют в ... Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

/Буферный раствор. Смешивают 20 мл раствора 103 г/л хлороводородной кислоты Р, 50 мл раствора 68 г/л натрия ацетата Р и 150 мл раствора 37,3 г/л калия хлорида Р и доводят объем раствора водой Р до 1,0 л.

Испытуемый раствор. 0,20 г испытуемого образца растворяют в ... Р / в подвижной фазе [даже если подвижная фаза состоит только из одного компонента] / в смеси растворителей / в смеси 15 объемов ... Р и 85 объемов раствора 2,7 г/л ... Р в ... Р / в растворе А / и доводят объем раствора тем же растворителем / подвижной фазой / смесью растворителей / той же смесью растворителей / тем же раствором до 100,0 мл.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят ... Р / подвижной фазой / смесью растворителей / смесью 40 объемов ... Р и 60 объемов ... Р до объема 100,0 мл. / 1,0 мл полученного раствора доводят раствором А до объема 10,0 мл.

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

Раствор сравнения (б). Для получения *in situ* примесей В и С кипятят 10 мл раствора сравнения (а) с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают до температуры 15–25 °С и доводят объем раствора метанолом Р до 20,0 мл.

Раствор сравнения (в). / Раствор готовят непосредственно перед использованием. / 5,0 мг СО ФЕАЭС ... для пригодности системы / СО ФЕАЭС ... для пригодности системы А / СО ФЕАЭС ... для пригодности системы (содержащий примеси С, Д и Е) / СО ФЕАЭС смеси примесей (примеси Д и Е) / 5,0 мг СО ФЕАЭС ... примеси В / 5,0 мг СО ФЕАЭС ... для идентификации пиков (содержащий примеси А, С и Е) / 5,0 мг СО ФЕАЭС ... (примесь А) / 50 мг ... Р (примесь Н) растворяют в ... Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5,0 мл. / Испытуемый раствор разводят, как описано в сертификате / паспорте / инструкции по применению /, прилагаемом к СО ФЕАЭС ... примеси А.

Если процесс приготовления раствора сравнения включает больше операций, чем последовательно проведенные операции растворения и разведения, используют следующие формулировки:

Пример 3

Раствор сравнения. Готовят, как указано выше для испытуемого раствора, используя *СО ФЕАЭС* ... вместо испытуемого образца.

Пример 4

Раствор сравнения. Содержимое флакона с *СО ФЕАЭС* ... растворяют в *0,01 М хлороводородной кислоте* до получения раствора с концентрацией 0,4 мг/мл

Пример 5

Раствор сравнения. Количество *СО ФЕАЭС* ..., соответствующее ... мг ..., растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Пример 6

Раствор сравнения. 8,0 мг *СО ФЕАЭС* ... растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора подвижной фазой до 100,0 мл (раствор А). 8,0 мг *СО ФЕАЭС* ... растворяют в смеси 5,0 мл раствора А и 45 мл подвижной фазы и доводят объем раствора подвижной фазой до 100,0 мл.

При необходимости приготовления нескольких испытуемых растворов и (или) нескольких растворов сравнения их обозначают буквами (а), (б), (в) и т.д.

Кроме испытуемых растворов и растворов сравнения, может потребоваться приготовление и других видов растворов. В этих случаях используют следующие выражения:

Пример 7

Контрольный раствор. ...

Пример 8

Раствор для определения разрешения. Готовят смесь, состоящую из 0,04 мг/мл *бычьего альбумина P* и 0,2 мг/мл *СО ФЕАЭС интерферона гамма-1b* в растворе А. Раствор используют в течение 24 ч с момента приготовления.

Пример 9

Раствор для определения разрешения (б). Содержимое флакона *СО ФЕАЭС смеси гозерелина для валидации* растворяют в 1,0 мл *воды P*.

Пример 10

Раствор для определения разрешения. Испытуемый образец растворяют в *0,1 М хлороводородной кислоте* до получения раствора с концентрацией 1,0 мг/мл. Раствор выдерживают в сушильном шкафу при температуре 60 °С в течение 2 ч. Сразу после дегградации доводят рН раствора *1 М раствором натрия гидроксида* до 2,5.

Условия хроматографирования описывают, используя положения общей фармакопейной статьи 2.1.2.28. *Высокоэффективная жидкостная хроматография*.

Торговые наименования неподвижных фаз для заполнения предколонки и колонки, отобранных в качестве подходящих при разработке методики испытания, приводят в Пояснительной записке к проекту частной фармакопейной статьи. Данную информацию допускается указывать в примечаниях к проекту частной фармакопейной статьи, которые удаляют после подготовки окончательного текста частной фармакопейной статьи.

Условия хроматографирования излагают следующим образом:

Пример 11

Условия хроматографирования:

- *предколонка:* из ... (материала) [при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье используют колонку, изготовленную из нержавеющей стали] длиной 0,05 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная ... *P* с размером частиц 5 мкм, / *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P* сферическим с размером частиц 5 мкм, удельной поверхностью 350 м²/г, размером пор 10 нм и содержанием углерода 14%;
- *температура предколонки:* ... °С [см. температуру колонки];
- *колонка:* из ... (материала) [при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье используют колонку, изготовленную из нержавеющей стали] длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная ... *P* с размером частиц 5 мкм, / *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P* сферическим с размером частиц 5 мкм, удельной поверхностью 350 м²/г, размером пор 10 нм и содержанием углерода 14%, / *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм, / *силикагелем октадецилсилильным, дезактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;
- *температура колонки:* ... °С [при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье используют температуру 15–25 °С];
- *подвижная фаза:* ... *P*– ... *P*–раствор А (20:30:50 об/об/об) / смешивают 20 объемов ... *P* и 80 объемов раствора 15 г/л ... *P* /, рН которого предварительно доводят ... *P* до 6,2.

В зависимости от выбранной длины волны детектирования указывают подходящую для подвижной фазы марку растворителя:

Пример 12

- ...;
- *подвижные фазы:*

- подвижная фаза А: ... Р, / смешивают 20 объемов ... Р и 80 объемов раствора 5,8 г/л ... Р в ... Р /, рН которого предварительно доводят ... Р до 6,2; / 3,3 г ... Р растворяют в 400 мл воды для хроматографии Р, доводят рН ... Р до 4,5 и доводят объем раствора ... Р до 500 мл; / в смеси 40 объемов воды для хроматографии Р и 60 объемов ... Р и доводят объем раствора ... Р до 1000 мл / в растворе 20 г/л ... Р; смешивают равные объемы ... Р и ... Р;
- подвижная фаза Б: ... Р, / ... растворяют в ... и доводят объем раствора ... до ... мл;
- подвижная фаза В: ... Р;
- режим градиентного элюирования:

Время(1) (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза Б (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0(2)–5	80	10	10
5–20	80→50	10→30	10→20
20–30	50	30	20

Примечание:

(1) D₀ (объем задержки, использованный для разработки методики) составляет 2,5 мл [приводят в Пояснительной записке к проекту частной фармакопейной статьи. Данную информацию допускается указывать в примечаниях к проекту частной фармакопейной статьи, которые удаляют после подготовки окончательного текста частной фармакопейной статьи].

(2) Время «0» соответствует времени ввода; условия повторного уравнивания зависят от используемого оборудования и указываются только при необходимости в качестве дополнительной информации в соответствии с требованиями надлежащей аналитической лабораторной практики.

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин, 1,0 мл/мин, 1,5 мл/мин;
- детектор: спектрофотометрический, длина волны 254 нм / 254 нм и 283 нм / 230 нм и для примеси С 254 нм / дифференциальный рефрактометр / импульсный амперометрический детектор [в качестве примера см. частную фармакопейную статью *Номер. Амикацин*] / масс-детектор при следующих параметрах настройки [в качестве примера приводятся параметры настройки, признанные подходящими; если детектор имеет другие параметры настройки, проводят их регулирование для соответствия критериям пригодности системы]:
 - ионизация: электронный удар;
 - детектирование m/z (режим SIM): 356,2;
 - минимальное время измерения: 580 мс;
 - усиление электронного умножителя: 1;
 - напряжение масс-анализатора: 120 В;

- температура газа: 350 °С;
- расход газа-осушителя: 13 л/мин;
- давление распылителя: 345 кПа;
- напряжение капилляра (V_{cap}): 3 кВ;
- *уравновешивание колонки*: ... [условия уравновешивания зависят от используемого оборудования и указываются только при необходимости в качестве дополнительной информации в соответствии с требованиями надлежащей аналитической лабораторной практики];
- *температура автоматического пробоотборника*: ... °С [указывают, если устойчивость растворов является неопределенной];
- *объем вводимой пробы*: по 20 мкл / 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (б) [растворы не указывают, если вводят все приготовленные растворы] /; вводят ... *P* в качестве контрольного раствора;

Режим ввода растворов приводят только при необходимости (см. Руководство по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза). Если объем вводимой пробы указывается, то при описании испытания его повторно не приводят.

- *чувствительность*: [не включают в частную фармакопейную статью ввиду представления информации в общей фармакопейной статье 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения*];
- *время хроматографирования* [не указывают при использовании градиентного режима элюирования]: должно в 3 раза превышать время удерживания ... [указывают наименование испытуемого вещества].

Порядок элюирования веществ: вещество х, вещество у, вещество z.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к СО ФЕАЭС ... / и хроматограмму раствора сравнения (г) / для идентификации пиков примесей В и Н / А, В, D+F [при совместном элюировании обеих примесей] и Е.

Относительное удерживание (время удерживания ... около 7 мин): нитрат – около 0,2; примесь А – около 0,4; примесь В – около 2,0; примесь С и D [при совместном элюировании обеих примесей] – около 3,0 [примеси перечисляют в порядке элюирования, начиная со значения относительного удерживания, равного нулю, но не в алфавитном порядке] / *Время удерживания*: ... (испытуемое вещество) – около 8 мин; ... – около 9 мин / ... – от 25 мин до 30 мин.

Значения относительного удерживания приводят для специфицированных примесей и неспецифицированных примесей, имеющих поправочный коэффициент менее 1.

Значения времени удерживания и относительного удерживания включают только для идентификации пиков, и их не следует рассматривать в качестве альтернативных критериев пригодности хроматографической системы.

При отсутствии других указаний, значения относительного удерживания, приведенные в частных фармакопейных статьях, соответствуют неоткорректированному относительному удерживанию r_G (см. общую фармакопейную статью 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения*). Если в частной фармакопейной статье приводятся значения относительного удерживания r , это должно быть обязательно указано:

Пример 13

Относительное удерживание r [не следует путать с величиной r_G] ...

В случае, если в частной фармакопейной статье приводится хроматограмма, время удерживания может указываться под хроматограммой.

Требования к пригодности системы излагают, используя указания общей фармакопейной статьи 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения*:

Пример 14

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (а)) [раствор указывают, если все критерии пригодности системы оцениваются с использованием данного раствора]:

- хроматограмма ... / раствора сравнения (а) / должна быть схожа с хроматограммой, прилагаемой к *СО ФЕАЭС* ...;
- *разрешение*: не менее 1,4 между пиками ... и примеси А / между пиками примесей А и В / между пиками примесей А и В+С [при совместном элюировании обеих примесей] не менее 3,0 между пиками ... и примеси А при 350 нм; не менее 3,0 между пиками примеси В и ... при 260 нм / разделение до базовой линии между пиками ... и примеси D / на хроматограмме раствора сравнения (а);
- *отношение сигнал/шум*: не менее 3 для основного пика / на хроматограмме раствора сравнения (б);
- *число теоретических тарелок* [по возможности не следует использовать данный критерий в частной фармакопейной статье]: не менее 1500, рассчитанного для пика примеси А / на хроматограмме раствора сравнения (б);
- *коэффициент распределения масс* [по возможности не следует использовать данный критерий в частной фармакопейной статье]: от 1,3 до 2,5 / не менее 7 / для пика ... / рассчитывают D_m по пику ...;
- *коэффициент симметрии*: от 0,8 до 2,0 / не более 1,4 / для пика ... [при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье коэффициент симметрии основного пика должен быть от 0,8 до 1,5];
- *повторяемость*: относительное стандартное отклонение не более 5,0% для 4 повторных вводов раствора сравнения (в);

- *отношение пик/впадина*: не менее 2,9, где H_p – высота пика примеси С относительно базовой линии и H_v – высота над базовой линией наиболее низкой точки кривой, разделяющей данный пик от пика ...; не менее 5,0, где.... При необходимости регулируют....

В некоторых частных фармакопейных статьях включают подробную информацию о способах регулирования наиболее сложных условий проведения испытаний.

Критерии приемлемости (пределы) для содержания примесей могут выражаться следующими способами:

- А) в виде числовых значений содержания примесей;
- Б) в виде отношения площадей пиков примесей к площади основного пика.

Способ А является более предпочтительным.

При этом предполагается, что хроматографирование испытуемого раствора и раствора сравнения проводится при одной и той же длине волны детектирования. Неспецифицированные примеси и сумма других примесей в сравнительных испытаниях определяются при длине волны детектирования, указанной в условиях хроматографирования.

СПОСОБ А

Для расчета содержания примесей используют следующую типовую формулировку:

Пример 15

Расчет содержания примесей в процентах:

- */поправочный коэффициент*: умножают площадь пика примеси А на 1,5;
- */поправочные коэффициенты*: умножают площадь пика примесей на соответствующий поправочный коэффициент: примесь А – 0,6; примесь В – 0,2; примесь D – 1,2;
- для каждой примеси используют концентрацию ... в растворе сравнения (в);
- для примеси В используют концентрацию примеси В в растворе сравнения (в);
- для примеси С используют концентрацию примеси Н в растворе сравнения (г) с учетом установленного значения содержания примеси Н в СО ФЕАЭС ...;
- для примесей Е, В и К используют концентрацию ... в растворе сравнения (б);
- для этанола, 2-метилбутена-2, примесей А и Е используют концентрацию каждого вещества в растворе сравнения (б);

- для других примесей, кроме примесей В и С, используют концентрацию ... в растворе сравнения (а);
- для примеси J используют концентрацию ... в растворе сравнения (а) и площадь пика на хроматограмме, полученной при длине волны 210 нм [если хроматографирование испытуемого раствора и раствора сравнения по техническим причинам выполняют при длине волны, отличной от длины волны, указанной в условиях хроматографирования].

Требования к содержанию примесей (пределы) излагают следующим образом:

Пример 16

Пределы содержания примесей:

- *примесь В:* не более 0,3%;
- *примесь А:* не более 0,2% суммы 2 эписмеров;
- *примесь С при длине волны 254 нм:* не более 0,15% [если хроматографирование раствора сравнения выполняют при длине волны, указанной в условиях хроматографирования, а испытуемого раствора – при длине волны, отличной от нее];
- *примесь G:* не более 0,01%;
- *неспецифицированные примеси:* не более 0,10% каждой примеси;
- *сумма примесей, кроме примеси Н:* не более 0,8%;
- *сумма примесей / кроме примесей В и С /:* не более 0,6% / (раствор сравнения (б));
- *порог информирования / (раствор (б)):* 0,05%; не учитывают пик ... / не учитывают пики с относительным удерживанием по отношению к пику ... около 3,4 (примесь F), кроме примеси G [предел содержания примеси G должен быть ниже порога информирования].

Пороговые значения, указанные в разделе *Родственные примеси* (таблица 2.3.18.0.–1) общей фармакопейной статьи 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения*, не используют.

СПОСОБ Б

Пример 17

Пределы содержания примесей:

- *поправочный коэффициент:* для расчета содержания умножают площадь пика примеси А на 2,3;

- *примесь E*: не более чем 4-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,4%);
- *примесь C при длине волны 254 нм*: не более чем 3-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) при 210 нм (0,3%) [если хроматографирование раствора сравнения выполняют при длине волны, указанной в условиях хроматографирования, а испытуемого раствора – при длине волны, отличной от нее];
- *примесь J при длине волны 210 нм*: не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (0,3%) [если хроматографирование испытуемого раствора и раствора сравнения по техническим причинам выполняют при длине волны, отличной от длины волны, указанной в условиях хроматографирования];
- *примеси A, B, D, F*: для каждой примеси не более чем 2-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2%);
- *неспецифицированные примеси*: для каждой примеси не более чем площадь основного пика / пика ... / на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,10%);
- *сумма примесей*: не более 1,0%;
- *неучитываемый предел*: 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%) / не учитывают пики с временем удерживания менее 2 мин / не учитывают пик (Z)-изомера [в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения* пики растворителей и реактивов или пики, обусловленные подвижной фазой или матрицей, не учитывают при количественном определении примесей]; не учитывают пик примеси А [предел содержания примеси А должен быть ниже неучитываемого предела].

Пределы для специфицированных примесей указывают в порядке уменьшения их содержания в процентах, а при равном содержании – в алфавитном порядке:

Пример 18

- *примесь B*: ... (0,4%);
- *сумма примесей C и D*: ... (0,2%);
- *примесь A*: ... (0,15%);
- *неспецифицированные примеси*: ... (0,10%);
- *сумма примесей, кроме примеси B*: ... (0,3%);
- *неучитываемый предел*: ... (0,05%).

Допускается использование следующих альтернативных выражений:

Пример 19

Пределы содержания примесей:

- *поправочные коэффициенты:* для расчета содержания умножают площади пиков примесей на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В–0,5; примесь D–0,2; примесь F–0,2 [примеси перечисляют в алфавитном порядке];
- *примеси В, С, D:* для каждой примеси не более чем площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2%);
- *примесь F:* для суммы площадей 2 пиков не более 0,2% суммы площадей 2 пиков ... (0,2%);
- *примесь В* (элюирование на заднем фронте основного пика): не более ...;
- *примесь А при длине волны 260 нм:* не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) при 350 нм (0,15%);
- *примеси В, С:* для каждой примеси не более чем площадь пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5%);
- *любая другая примесь:* не более чем площадь пика ... на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,1%);
- *сумма примесей В и Е:* не более ...;
- *сумма примесей D и Е:* не более ...;
- *сумма примесей при длине волны 280 нм и примеси А при длине волны 254 нм:* не более 0,7%;
- *сумма примесей:* не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (1,0%);
- *неучитываемый предел:* 0,5 площади пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения (в) (0,05%).

Пример 20

Предел содержания примеси:

- *примесь А:* не более 0,3%. Содержание рассчитывают по площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (б) с учетом установленного значения содержания примеси А в СО ФЕАЭС ... для проверки пригодности системы.

Пороговые значения, указанные в разделе *Родственные примеси* (таблица 2.3.1.8.0.–1) в общей фармакопейной статье 2.3.1.8.0. *Субстанции для фармацевтического применения*, не используют.

Пример 21

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (2.1.2.28) в условиях, описанных в испытании на примесь В со следующими изменениями:

- *объем вводимой пробы:* по 20 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Пределы содержания примесей:

...

Если испытание проводят с помощью метода внутренней нормализации, используют следующую типовую формулировку:

Пример 22

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (2.1.2.28) с использованием метода внутренней нормализации.

...

Пределы содержания примесей: ... [см. раздел 3.7.7.4 настоящего руководства].

Пример 23

Изомерное распределение. Жидкостная хроматография (2.1.2.28) с использованием метода внутренней нормализации в условиях, описанных при количественном определении.

Идентификация пиков: используют хроматограмму, прилагаемую к СО ФЕА-ЭС ..., и хроматограмму раствора сравнения для идентификации пиков 3 изомерных групп.

Содержание каждой из изомерных групп G1, G2 и G3 рассчитывают в процентах от общей площади всех пиков 3 изомерных групп, используя хроматограмму испытуемого раствора.

Пределы содержания:

- *изомерная группа G1:* от 53,0% до 70,0%;
- *изомерная группа G2:* от 3,0% до 11,0%;
- *изомерная группа G3:* от 25,0% до 39,0%.

Пример 24

Энантиомерная чистота. Жидкостная хроматография (2.1.2.28) с использованием метода внутренней нормализации.

Смесь растворителей. Вода Р–метанол Р (10:90 об/об).

Испытуемый раствор. 80 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят той же смесью растворителей до объема 20,0 мл.

...

Пределы содержания примесей:

- *примесь А:* не более 0,5%;
- *порог информирования:* 0,05% (раствор сравнения (а)) / 0,05% (пик ... на хроматограмме раствора сравнения (а)).

Пример 25

...

Пределы содержания примесей:

- *примесь А:* не более 0,5%;
- *любая примесь:* площадь пика любой примеси не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (1,0%) и площади не более 4 таких пиков могут превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,4%);
- *порог информирования:* 0,05% (раствор сравнения (а)) / 0,05% (пик ... на хроматограмме раствора сравнения (а)).

3.7.7.5. Эксклюзионная хроматография

При изложении текста испытания используют требования и положения общей фармакопейной статьи 2.1.2.29. *Эксклюзионная хроматография.*

Для испытаний с применением эксклюзионной хроматографии могут использоваться типовые выражения и формулировки, приведенные для испытаний методом жидкостной хроматографии.

3.7.8. Электрофорез

3.7.8.1. Зонный электрофорез с использованием фазы носителя

Пример 1

Родственные примеси. Зонный электрофорез (2.1.2.30).

В качестве носителя используют бумажные полоски / гелевые полоски из ацетата целлюлозы, а в качестве раствора электролита – ...

Испытуемый раствор. ...

Раствор сравнения. ...

На анодный / катодный край полоски наносят по 5 мкл каждого раствора. Полоски помещают в электрическое поле 20 В/см на 30 мин / до тех пор, пока полоса, соответствующая ..., не пройдет расстояние 10 см / помещают в электрическое поле таким образом, чтобы расстояние, пройденное полосой, составляло 30 мм.

Требование: на электрофореграмме испытуемого раствора любая полоса, кроме основной полосы, не должна быть интенсивнее, чем полоса на электрофореграмме раствора сравнения.

3.7.8.2. Электрофорез в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом (НДС-ПААГ)

Пример 1

Родственные примеси. Электрофорез в полиакриламидном геле (2.1.2.30).

Гелевая полоска: толщиной 0,75 мм и площадью около 16 см².

Разрешающий гель: 12% акриламид.

Буферный раствор для приготовления образцов. [Указывают для восстанавливающих условий] *Концентрированный буферный раствор для приготовления образцов в восстанавливающих условиях при электрофорезе в полиакриламидном геле в присутствии натрия додецилсульфата Р*, содержащий 2-меркаптоэтанол / дитиотреитол в качестве восстановителя. [Указывают для невосстанавливающих условий] *Концентрированный буферный раствор для приготовления образцов при электрофорезе в полиакриламидном геле в присутствии натрия додецилсульфата Р*.

Испытуемый раствор. Испытуемый образец разводят водой Р до концентрации 1,0 мг/мл. К 1 объему полученного раствора прибавляют 1 объем буферного раствора для приготовления образцов.

Раствор сравнения (а). Содержимое флакона с СО ФЕАЭС ... / СО ФЕАЭС ... растворяют в ... мл воды Р. К 1 объему полученного раствора прибавляют 1 объем буферного раствора для приготовления образцов.

Раствор сравнения (б). Содержимое флакона с СО ФЕАЭС ... / СО ФЕАЭС ... растворяют в ... мл воды Р и разводят тем же растворителем до концентрации 0,01 мг/мл. К 1 объему полученного раствора прибавляют 1 объем буферного раствора для приготовления образцов.

Раствор сравнения (в). Содержимое флакона с СО ФЕАЭС ... / СО ФЕАЭС ... растворяют в ... мл воды Р и разводят тем же растворителем до концентрации 0,002 мг/мл буферного раствора для приготовления образцов.

Раствор сравнения (г). Раствор маркеров молекулярной массы, подходящий для калибровки НДС-полиакриламидных гелей в диапазоне 10–70 кДа.

Условия электрофореза:

- *обработка образца:* кипятят 2 мин / нагревают при 65 °С в течение 2 мин, охлаждают и хранят на льду;

- *объем наносимой пробы*: 20 мкл;
- *детектирование*: окрашивание красителем Кумасси / окрашивание серебром.

Пригодность системы:

- *раствор сравнения (г)*: должны выполняться критерии валидации;
- *растворы сравнения (б) и (в)*: на электрофореграмме должна обнаруживаться полоса.

Требования:

- на электрофореграмме испытуемого раствора должна обнаруживаться одна полоса на уровне полосы на электрофореграмме раствора сравнения (а);
- на электрофореграмме испытуемого раствора в восстанавливающих условиях, кроме основной полосы, могут обнаруживаться менее интенсивные полосы веществ с молекулярными массами ниже, чем для основной полосы; не должно обнаруживаться полос большей интенсивности, чем основная полоса на электрофореграмме раствора сравнения (б) (1,0%); допускается не более 3 полос большей интенсивности, чем основная полоса на электрофореграмме раствора сравнения (в) (0,2%).

3.7.8.3. Капиллярный электрофорез

Пример 1

Родственные примеси. Капиллярный электрофорез (2.1.2.37).

Испытуемый раствор. ... [см. раздел 3.7.7.4 настоящего руководства].

Раствор сравнения (а). ... [см. раздел 3.7.7.4 настоящего руководства].

Раствор сравнения (б). Используют *раствор СО ФЕАЭС ... для проверки пригодности системы / ... мг СО ФЕАЭС... и ... мг СО ФЕАЭС примеси ...* растворяют в ... мл ... Р и доводят объем раствора тем же растворителем до ... мл.

Условия капиллярного зонного электрофореза:

- *капилляр*: из плавленного кварца без покрытия с эффективной длиной 1 м и диаметром 50 мкм / с эффективной длиной около / не менее 1 м и диаметром 50 мкм;
- *температура*: 35 °С;
- *буферный раствор для капиллярного зонного электрофореза*: ... [см. раздел 3.7.7.4 настоящего руководства (подвижная фаза)];
- *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 214 нм;
- *предварительная подготовка капилляра*: промывают 0,1 М раствором натрия гидроксида в течение 60 мин и буферным раствором для капиллярного зонного электрофореза течение 60 мин;

- *промывание капилляра между опытами: водой P* в течение 10 мин, *0,1 M раствором натрия гидроксида* в течение 5 мин и буферным раствором для капиллярного зонного электрофореза в течение 10 мин;
- *ввод проб: испытуемый раствор (а) и раствор сравнения: / под давлением (3,45 кПа) в течение 5 с / под вакуумом (170 Па) в течение 3 с / электрокинетическим методом при напряжении ... кВ в течение ... с / в следующей последовательности: ввод пробы в течение 3 с, затем буферного раствора для капиллярного зонного электрофореза в течение 1 с;*
- *миграция: в поле напряженностью 143 В/см / при напряжении ... кВ / силе тока ... мкА /;*
- *режим изменения силы тока:*

Время (мин)	Сила тока (мкА)
0–0,17	0→75
0,17–15	75→130
15–40	130
40–60	130→200

- *время электрофореза: 60 мин / должно в 3 раза превышать время миграции основного пика на электрофореграмме раствор сравнения (а).*

Пригодность системы: см. общую фармакопейную статью 2.1.2.37. Капиллярный электрофорез. / раствор сравнения (а) [раствор указывают, если все критерии пригодности системы оцениваются с использованием данного раствора]:

- *время миграции: ... [указывают наименование испытуемого вещества] – около 3 мин; примесь С – около 5 мин / на электрофореграмме раствора сравнения (б);*
- *разрешение: не менее 5 между пиками ... и примеси С / на электрофореграмме раствора сравнения (б);*
- *повторяемость: относительное стандартное отклонение времени миграции ... [указывают наименование испытуемого вещества] – не более 2% для 4 повторных вводов раствора сравнения (б);*
- *отношение пик/впадина: не менее 7, где H_p – высота пика примеси С относительно базовой линии и H_v – высота над базовой линией наиболее низкой точки кривой, разделяющей данный пик от пика ... / на электрофореграмме раствора сравнения (б); пики идентифицируют с использованием стандартной электрофореграммы ФЕАЭС ...;*
- *распределение пиков: электрофореграмма раствора сравнения (а) должна быть схожа / качественно и количественно со стандартной электрофореграммой ФЕАЭС ...;*

- *высота наибольшего пика / основного пика*: не менее, чем 50-кратная область фонового шума / на электрофореграмме раствора сравнения (а) /. При необходимости регулируют загрузку образца для получения пиков достаточной высоты.

Пределы содержания примесей [см. раздел 3.7.7.4 настоящего руководства]:

- *откорректированные площади пиков*: площадь каждого пика делят на значение его времени миграции.

3.7.8.4. Изоэлектрическое фокусирование

При изложении текста испытания используют требования и положения общей фармакопейной статьи 2.1.2.38. *Изоэлектрическое фокусирование*.

В качестве примера см. частную фармакопейную статью *Номер. Молграмостим, раствор концентрированный*.

3.7.9. Ядерный магнитный резонанс

При изложении текста испытания используют требования и положения общей фармакопейной статьи 2.1.2.45. *Спектрометрия ядерного магнитного резонанса*.

В качестве примера см. частные фармакопейные статьи *Номер. Лауромакрогол 400* и *Номер. Гидроксипропилкрахмал*.

3.7.10. Остаточные органические растворители

При изложении текста испытания на остаточные органические растворители используют требования и положения следующих общих фармакопейных статей:

- 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения*;
- 2.3.5.0. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*;
- 2.1.4.19. *Идентификация и контроль остаточных растворителей*;
- 2.3.2.0. *Остаточные органические растворители* (ограничение содержания остаточных растворителей в активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и лекарственных препаратах).

Испытание называют по наименованию определяемого органического растворителя. Если в испытании растворитель определяют как примесь, а не как растворитель, используемый для перекристаллизации, испытание приводят наряду с другими испытаниями на примеси в алфавитном порядке.

Пример 1

Бензол (2.1.4.19, система А). Не более 2 ppm.

Пример 2

Ацетон (2.1.4.19, система В). Не более 3,5%.

3.7.11. Органические примеси

Испытания называют по наименованию определяемого органического вещества и приводят в алфавитном порядке.

3.7.12. Анионы, катионы, металлы

3.7.12.1. Химические и физико-химические методы

Испытания называют по наименованию анионов, катионов и металлов, которые приводят в алфавитном порядке.

Пример 1

Хлориды (2.1.4.4). Не более 10 ppm.

Определение проводят с использованием раствора S [в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.4.4 используют 15 мл предписанного раствора].

Пример 2

Хлориды (2.1.4.4). Не более 10 ppm.

5 мл раствора S доводят *водой P* до объема 15 мл. / ... и доводят объем раствора *водой P* до 50 мл. / Раствор сравнения готовят, используя смесь 1 мл *стандартного раствора хлорид-ионов (5 ppm Cl⁻) P* и 14 мл *воды дистиллированной P*.

Пример 3

Хлориды (2.1.4.4). Не более 200 ppm.

0,25 г испытуемого образца растворяют в 3 мл *азотной кислоты разбавленной P* и доводят объем раствора *водой P* до 15 мл.

Пример 4

Фториды (2.1.4.5). Не более 100 ppm.

Определение проводят с использованием 0,5 г испытуемого образца.

Пример 5

Фториды. Не более 10 ppm. Потенциометрия (2.1.2.47, метод 1).

Испытуемый раствор. 1,000 г испытуемого образца растворяют в растворе 10,3 г/л *хлороводородной кислоты P*, прибавляют 5,0 мл *стандартного раствора фторид-ионов (1 ppm F⁻) P* и доводят раствором 10,3 г/л *хлороводородной*

кислоты *P* до объема 50,0 мл. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 20,0 мл буферного раствора для регулирования ионной силы *P* и 3 мл раствора 82 г/л натрия ацетата безводного *P*, доводят рН раствором аммиака *P* до 5,2 и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 50,0 мл.

Раствор сравнения. К 0,25 мл, 0,5 мл, 1,0 мл, 2,0 мл и 5,0 мл стандартного раствора фторид-ионов (10 ppm F^-) *P* прибавляют по 20,0 мл буферного раствора для регулирования ионной силы *P* и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 50,0 мл.

Индикаторный электрод: фторид-селективный.

Электрод сравнения: хлорсеребряный.

При расчетах учитывают добавление фторида в испытуемый раствор.

Пример 6

Фосфаты (2.1.4.11). Не более 20 ppm.

5 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 100 мл. / 0,10 г ... растворяют в воде *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Пример 7

Растворимые фосфаты. Не более 0,5% в виде.

Испытуемый раствор. 10,0 г испытуемого образца центрифугируют до получения прозрачной надосадочной жидкости. К 2,00 мл надосадочной жидкости прибавляют 20,0 мл раствора 10,3 г/л хлороводородной кислоты *P* и доводят объем раствора водой *P* до 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 10,0 мл нитромолибденованадиевого реактива *P* и доводят объем раствора водой *P* до 50,0 мл. Раствор помещают в темное место на 15 мин.

Раствор сравнения. К 10,0 мл раствора 143 мг/л калия дигидрофосфата *P* прибавляют 10,0 мл нитромолибденованадиевого реактива *P* и доводят объем раствора водой *P* до 50,0 мл. Раствор помещают в темное место на 15 мин.

Измеряют поглощение / оптическую плотность (2.1.2.24) испытуемого раствора и раствора сравнения при длине волны 400 нм. Поглощение испытуемого раствора не должно превышать поглощение / оптическую плотность раствора сравнения.

Пример 8

Сульфаты (2.1.4.13). Не более 100 ppm. / Определение проводят с использованием раствора *S*.

5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. / К 5 мл раствора *S* прибавляют 0,5 мл ... *P* и доводят объем раствора водой дистиллированной *P* до 15 мл. / 0,13 г испытуемого образца растворяют в 150 мл воды дистиллированной *P* [в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.4.13 используют 15 мл предписанного раствора].

Пример 9

Сульфаты. От 27,0% до 31,0% в пересчете на сухую субстанцию.

0,250 г испытуемого образца растворяют в 100 мл *воды Р*, доводят рН *раствором аммиака концентрированным Р* до рН 11, прибавляют 10,0 мл 0,1 М *раствора бария хлорида* и около 0,5 мг *фталеинового пурпурного Р* и титруют 0,1 М *раствором натрия эдетата*. Когда окраска раствора начнет изменяться, добавляют 50 мл *этанола (96%) Р* и продолжают титрование до исчезновения сине-фиолетовой окраски.

1 мл 0,1 М *раствора бария хлорида* соответствует 9,606 мг.

Пример 10

Аммония соли (2.1.4.1). Не более 20 ppm.

10 мл раствора S доводят водой Р до объема 15 мл. Раствор сравнения готовят, используя 0,1 мл *стандартного раствора аммония ионов (100 ppm NH₄⁺) Р*.

Пример 11

Аммония соли (2.1.4.1, метод В). Не более 200 ppm.

Определение проводят с использованием 50 мг испытуемого образца. Раствор сравнения готовят, используя 0,1 мл *стандартного раствора аммония ионов (100 ppm NH₄⁺) Р*.

Пример 12

Мышьяк (2.1.4.2, метод А). Не более 2 ppm.

Определение проводят с использованием раствора S, содержащего 0,5 г испытуемого образца в 2,5 мл раствора.

Пример 13

Мышьяк (2.1.4.2, Метод А). Не более 4 ppm.

0,50 г испытуемого образца растворяют в 5 мл ... Р и доводят объем *раствора ... Р* до 50 мл. 25 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на мышьяк.

Пример 14

Барий. К 15 мл раствора S прибавляют 1 мл *серной кислоты разбавленной Р* и оставляют на 15 мин.

Опалесценция полученного раствора не должна быть интенсивнее опалесценции смеси 15 мл раствора S и 1 мл *воды дистиллированной Р*.

Пример 15

Кальций (2.1.4.3). Не более 100 ppm.

Определение проводят с использованием раствора S [в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.4.3 используют 15 мл предписанного раствора]. Раствор сравнения готовят, используя смесь 6 мл стандартного раствора кальция ионов (10 ppm Ca²⁺) P и 9 мл воды дистиллированной P.

Пример 16

Кальций (2.1.4.3). Не более 200 ppm.

К 5 мл раствора S прибавляют 10 мл раствора 50 г/л натрия ацетата P в воде дистиллированной P. / 2,6 мл раствора S доводят водой дистиллированной P до объема 150 мл.

Пример 17

Железо (2.1.4.9). Не более 1 ppm.

Определение проводят с использованием раствора S [в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.4.9 используют 10 мл предписанного раствора].

Пример 18

Железо (2.1.4.9). Не более 20 ppm.

5 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. / 0,15 г ... растворяют в 5 мл ... P и доводят объем раствора *водой P* до 10 мл.

Пример 19

Свинец (2.1.4.10). Не более 0,5 ppm.

Пример 20

Магний (2.1.4.6). Не более 150 ppm [в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.4.6 используют 10 мл предписанного раствора].

1 мл раствора S доводят водой P до объема 10 мл. 6,7 мл полученного раствора доводят *водой P* до объема 10 мл.

Пример 21

Магний и щелочноземельные металлы (2.1.4.7). Не более 200 ppm в пересчете на Ca.

Определение проводят с использованием 10,0 г испытуемого образца. / ... с использованием 0,15 г *протравного черного II P*. / Объем 0,01 M раствора натрия эдетата, израсходованного на титрование, должен быть не более 5,0 мл.

Пример 22

Никель (2.4.15). Не более 1 ppm.

3.7.12.2. Физические методы

Испытание называют по наименованию определяемого элемента и проводят методами атомно-абсорбционной и атомно-эмиссионной спектроскопии.

3.7.12.2.1. Атомно-абсорбционная спектроскопия

Пример 1

Свинец. Не более 1 ppm / 50 ppm / 0,1% / 0,10% / 1,0%.

Атомно-абсорбционная спектроскопия (2.1.2.22, Метод I / II).

Испытуемый раствор. 2,00 г испытуемого образца растворяют в ... Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

Растворы сравнения. Готовят, используя раствор ..., содержащий 10 мкг Pb²⁺ на миллилитр / используя стандартный раствор свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р / разведенный ... Р.

Условия определения:

- *источник:* свинцовая лампа с полым катодом с предпочтительным использованием полосы трансмиссии 1 нм;
- *длина волны:* 283,3 нм;
- *атомизатор:* воздушно-ацетиленовое пламя / графитовая трубчатая печь.

3.7.12.2.2. Атомно-эмиссионная спектроскопия

Пример 1

Калий. Не более 1 ppm / 50 ppm / 0,1% / 0,10% / 1,0%.

Атомно-эмиссионная спектроскопия (2.1.2.21, Метод I / II).

Испытуемый раствор. 1,00 г испытуемого образца растворяют в ... Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Растворы сравнения. Готовят, используя раствор ..., содержащий 100 мкг K⁺ на миллилитр / используя стандартный раствор калия ионов (100 ppm K⁺) Р / разведенный ... Р.

Определение проводят при длине волны 768 нм.

3.7.13. Другие испытания

Пример 1

Окисляющие вещества (2.1.4.33). Не более 20 ppm в пересчете на H₂O₂.

Пример 2

Сухой остаток. Не более 0,05%.

2,0 г испытуемого образца выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре 100–105 °С в течение 1 ч. Масса сухого остатка должна быть не более 1 мг.

Пример 3

Летучие примеси. Не более 0,3%.

1,000 г испытуемого образца нагревают в сушильном шкафу при температуре 150 °С в течение 2 ч.

Пример 4

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 1,0% / От 6,0% до 12,0%.

1,000 г / 0,100 г испытуемого образца высушивают в эксикаторе / над *фосфора (V) оксидом P* / в вакууме [соответствует 1,5–2,5 кПа при температуре 15–25 °С] / в вакууме при температуре 105 °С / в вакууме при температуре 60 °С / в сушильном шкафу при температуре 105 °С / в высоком вакууме при температуре 60 °С / при давлении не более 0,7 кПа / в течение 30 мин [в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.2.31. *Потеря в массе при высушивании* температуру выражают одним значением, а не в виде диапазона, высушивание осуществляют при заданной температуре с отклонением ± 2 °С].

Пример 5

Потеря в массе при высушивании. Не более 15,0%. Термогравиметрия (2.1.2.46).

3 мг испытуемого образца нагревают до 200 °С со скоростью 5 °С/мин в токе азота для хроматографии *P* при скорости 40 мл/мин.

Пример 6

Вода (2.1.5.12). Не более 2,0% / От 4,5% до 5,5%.

Определение проводят с использованием 1,00 г / 0,300 г испытуемого образца [в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.5.12 используют метод А, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье].

Пример 7

Вода (2.1.5.12, метод Б). От 5,0% до 13,0%.

Определение проводят с использованием 0,100 г испытуемого образца.

Пример 8

Вода (2.1.5.13). Не более 0,1%.

Определение проводят с использованием 1,00 г испытуемого образца путем техники выпаривания при температуре 100–110 °С.

Информацию о газе-носителе, скорости газа-носителя (например, 80–100 мл/мин), времени нагрева и др. приводят в Пояснительной записке к проекту частной фармакопейной статьи. Данные сведения допускается указывать в примечаниях к проекту частной фармакопейной статьи, которые удаляют после подготовки окончательного текста частной фармакопейной статьи.

Пример 9

Вода (2.1.5.13). Не более 0,5%.

50,0 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле безводном Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 5,0 мл. 1,0 мл полученного раствора вводят через септу.

Для эфирных масел и неводных растворов используют следующие выражения:

Пример 10

Вода (2.1.5.13). Не более 0,5%.

Вводят 1,00 г испытуемого образца через септу в реакционную ячейку, содержащую смесь 40 мл *деканола Р* и 60 мл *раствора электролита для микроколичественного определения воды Р*.

Прямое введение нерастворимого образца ограничивается случаями, когда это строго необходимо, и указывается следующим образом:

Пример 11

Вода (2.1.5.13). Не более 0,5%.

Определение проводят с использованием 0,100 г испытуемого образца при прямом введении.

Обычно применяют электроды без диафрагмы. Если требуется использование электродов с диафрагмой, формулировку дополняют следующим выражением:

Пример 12

... с применением электрода с диафрагмой.

Перемешивание рекомендуется только в тех случаях, когда оно должно осуществляться в течение более длительного времени, чем 30 с (т.е. время, указанное в общей фармакопейной статье 2.1.5.13).

Информацию о растворах электролитов для микроопределения воды приводят в Пояснительной записке к проекту частной фармакопейной статьи. Данные сведения допускается указывать в примечаниях к проекту частной фармакопейной статьи, которые удаляют после подготовки окончательного текста частной фармакопейной статьи.

Пример 13

Потеря в массе при прокаливании. Не более 8,0%.

1,000 г испытуемого образца прокаливают до постоянной массы / при температуре (900 ± 25) °С.

Пример 14

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,1% / в пересчете на сухую субстанцию / на остаток, полученный в испытании на потерю в массе при высушивании / в платиновом тигле.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

Пример 15

Общая зола (2.1.4.16). Не более 0,1%.

Определение проводят с использованием 1,00 г испытуемого образца.

Пример 16

Общая зола (2.1.4.16). Не более 0,2%.

Определение проводят с использованием 2,0 г испытуемого образца.

3.7.14. Биологические испытания

При изложении текстов испытаний с применением биологических методов используют указания соответствующих общих фармакопейных статей.

Требования к микробиологической чистоте фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов могут приводиться в общем виде:

Пример 1

Микробиологическая чистота (2.1.6.7). Испытуемый образец должен выдерживать требования общей фармакопейной статьи 2.3.1.2.

Для определенных категорий лекарственных средств допускается указывать конкретные требования по микробиологической чистоте:

Пример 2 (для фармацевтических субстанций синтетического происхождения, применяемых в производстве нестерильных лекарственных препаратов)

Микробиологическая чистота (2.1.6.7). Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^3 КОЕ/г / КОЕ/мл, дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^2 КОЕ/г / КОЕ/мл. Отсутствие в 1 г (мл) *Escherichia coli*.

Пример 3 (для фармацевтических субстанций, применяемых в производстве стерильных лекарственных препаратов, подвергающихся стерилизации в упаковке):

Микробиологическая чистота (2.1.6.7). Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^3 КОЕ/г / КОЕ/мл, дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^2 КОЕ/г / КОЕ/мл. Отсутствие в 1 г (мл) энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Требования к стерильности лекарственных средств выражают с помощью следующих типовых формулировок:

Пример 4

Стерильность (2.1.6.1). Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на стерильность.

Типовые формулировки испытания на бактериальные эндотоксины могут включать допустимые пределы содержания бактериальных эндотоксинов. При необходимости указывается концентрация действующего вещества в испытуемом растворе и наименование растворителя:

Пример 5

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Менее 2 МЕ/мг / 0,25 МЕ/мл.

Пример 6

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Менее 0,25 МЕ/мл. При необходимости испытуемый образец разводят водой для испытания на бактериальные эндотоксины до концентрации ... [указывают наименование действующего вещества] 50 мг/мл.

Если фармацевтическая субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов, это указывают в тексте испытания:

Пример 7

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Менее 2 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов парентерального применения без последующего удаления бактериальных эндотоксинов.

Пример 8

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Если фармацевтическая субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов парентерального применения без последующего удаления бактериальных эндотоксинов:

- менее 4 МЕ/г для лекарственных препаратов с концентрацией ... [указывают наименование действующего вещества] менее 100 г/л;
- менее 2,5 МЕ/г для лекарственных препаратов с концентрацией ... [указывают наименование действующего вещества] 100 г/л или более.

Для радиофармацевтических лекарственных препаратов допустимый предел содержания бактериальных эндотоксинов указывают в расчете на максимальную рекомендуемую дозу (объем):

Пример 9

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Менее $175/V$ МЕ/мл, где V – максимальная рекомендуемая доза (объем).

Испытание на пирогенность излагают следующим образом:

Пример 10

Пирогенность (2.1.6.2). Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на пирогенность. Вводят 1,0 мл раствора 0,5 мг/мл ... / в ... [указывают наименование растворителя, если только не используется раствор 9 г/л натрия хлорида для инъекций] на 1 кг массы животного.

Пример 11

Пирогенность (2.1.6.2). Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на пирогенность. Вводят 10 мл раствора, содержащего 10,0 мг ... [указывают наименование действующего вещества] и 7,5 мг ... в 1 мл *воды для инъекций P*, на 1 кг массы животного.

Пример 12

Пирогенность (2.1.6.2). Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на пирогенность. Испытуемый образец разводят *водой для инъекций P* до концентрации ... [указывают наименование действующего вещества] 10 мг/мл. Вводят 1,0 мл полученного раствора медленно в течение 60 с на 1 кг массы животного.

Если фармацевтическая субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов парентерального применения без последующей процедуры удаления пирогенов, это указывают в тексте испытания:

Пример 13

Пирогенность (2.1.6.2). Если фармацевтическая субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов парентерального применения без последующего удаления пирогенов, она должна выдерживать требования испытания на пирогенность. Вводят 1,0 мл ... на 1 кг массы животного.

Для испытаний фармацевтических субстанций на депрессорные вещества используют следующую типовую формулировку:

Пример 14

Депрессорные вещества (2.1.6.5). Если фармацевтическая субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов для внутрисосудистого введения, она должна выдерживать требования испытания на депрессорные вещества. Вводят на 1 кг массы кошки ... мл раствора, содержащего ... мг испытуемого образца в воде для инъекций *P* [указывают наименование растворителя, если только не используется раствор 9 г/л натрия хлорида для инъекций].

3.7.15. Испытания фармацевтических субстанций для применения в особых целях

Испытания фармацевтических субстанций, предназначенных для применения в особых целях, приводят в обычном порядке и формулируют следующим образом:

Пример 1

Алюминий (2.1.4.17). Не более 0,2 ppm, если фармацевтическая субстанция предназначена для использования в производстве растворов для диализа / гемодиализа / гемофильтрации.

Испытуемый раствор. 20 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *P* и прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6,0 *P*.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл стандартного раствора алюминия (2 ppm Al^{3+}) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6,0 *P* и 98 мл воды *P*.

Контрольный раствор. Смешивают 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6,0 *P* и 100 мл воды *P*.

Пример 2

Алюминий. К 10 мл раствора *S* прибавляют 2 мл раствора аммония хлорида *P* и 1 мл раствора аммиака разбавленного *P1*. Полученный раствор нагревают до кипения; не должно наблюдаться помутнения или образования осадка.

Если фармацевтическая субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов парентерального применения или растворов для диализа / гемодиализа / гемофильтрации, вышеуказанное испытание заменяют на следующее:

Пример 3

Алюминий (2.1.4.17). Не более 0,1 ppm.

Испытуемый раствор. 4 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *P* и прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6,0 *P*.

Раствор сравнения. Смешивают 2 мл стандартного раствора алюминия ионов (2 ppm Al^{3+}) *P*, 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 6,0 *P* и 98 мл воды *P*.

Контрольный раствор. Смешивают 10 мл *ацетатного буферного раствора* с рН 6,0 Р и 100 мл *воды Р*.

Пример 4

Калий. Не более 500 ppm, если фармацевтическая субстанция предназначена для использования в производстве парентеральных лекарственных препаратов или растворов для диализа / гемодиализа / гемофильтрации.

Определение проводят ...

3.8. РАЗДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Точность, с которой измеряют содержание определяемого вещества при количественном определении, выражают числом десятичных знаков (см. раздел 1. *Общие сведения* Фармакопеи Союза).

Эквиваленты рассчитывают из относительной молекулярной массы, после чего полученный результат округляют до требуемого числа значащих цифр.

В некоторых случаях для расчета результата приводят математическое выражение или формулу.

Текст раздела по количественному определению излагают в изъявительном наклонении множественного числа третьего лица.

При описании титриметрических методов объем используемого индикатора указывают не в каплях, а в миллилитрах. Переходы окраски индикаторов описываются в перечне реактивов, приведенных в разделе 2.2. *Реактивы* Фармакопеи Союза. В частных фармакопейных статьях изменение окраски индикатора приводят, если оно отличается от описанного в перечне реактивов или если индикатор претерпевает более чем одно изменение окраски.

3.8.1. Ацидиметрия и алкалиметрия

Пример 1

0,200 г испытуемого образца растворяют / без нагревания / в 20 мл ... Р, прибавляют 0,1 мл *раствора* ... [указывают наименование индикатора] Р и титруют ... М ... / до изменения окраски от ... до ... / до появления ... окраски / потенциометрически (2.1.2.19).

1 мл ... М ... соответствует 24,18 мг ... [указывают молекулярную формулу определяемого вещества].

Пример 2

0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *этанола (96%) Р*, прибавляют 1,0 мл 0,1 М *хлороводородной кислоты* / в смеси 5,0 мл 0,01 М *хлороводородной кислоты* и 50 мл *этанола (96%) Р* и титруют 0,1 М *раствором натрия гидроксид-*

да потенциометрически (2.1.2.19). В расчет принимают объем титранта между 2 скачками потенциала /, соответствующий 2 скачку потенциала на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 33,63 мг ... [указывают молекулярную формулу определяемого вещества].

3.8.2. Определение аминного азота в первичных ароматических аминах

Определение аминного азота в первичных ароматических аминах (2.1.5.8) проводят с использованием навески испытуемого образца, указанной в частной фармакопейной статье, устанавливая конечную точку титрования электрометрическим методом.

Пример 1

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует ... [указывают соответствующее количество и молекулярную формулу определяемого вещества].

3.8.3. Неводное титрование

Пример 1

0,150 г испытуемого образца растворяют в 40 мл уксусной кислоты безводной Р / в смеси 10 мл ... Р и 20 мл ... Р и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически (2.1.2.19) / в присутствии 0,1 мл раствора ... Р в качестве индикатора / до изменения окраски от ... до ... / до появления ... окраски.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует ... [указывают соответствующее количество и молекулярную формулу определяемого вещества].

3.8.4. Комплексометрическое титрование

Пример 1

0,200 г испытуемого образца растворяют в 50 мл ... Р и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата (2.1.5.11).

1 мл 0,1 М раствором натрия эдетата соответствует 4,008 / 2,430 / 14,70 мг (Са / Mg / ... [указывают молекулярную формулу определяемого вещества] / $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

3.8.5. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области

Различают следующие случаи:

а) с применением стандартного образца:

Пример 1

0,500 г испытуемого образца растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят ... *P* до объема 100,0 мл. Тем же способом готовят раствор сравнения из навески 0,500 г *СО ФЕАЭС* Измеряют поглощение / оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения в максимуме поглощения при длине волны 285 нм, используя ... *P* в качестве компенсационной жидкости / раствора (2.1.2.24).

Компенсационную жидкость / раствор указывают в случае, если она отличается от растворителя, используемого для приготовления растворов.

б) без применения стандартного образца:

Пример 2

... Измеряют поглощение / оптическую плотность в максимуме поглощения при длине волны 285 нм (2.1.2.24).

Содержание ... [указывают молекулярную формулу определяемого вещества] рассчитывают, используя значение удельного показателя поглощения 375.

3.8.6. Количественное определение антибиотиков

Пример 1

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Микробиологический метод (*номер ОФС*).

Если стандартный образец, используемый для количественного определения, является другой солью, другим эфиром, другим основанием, чем испытуемый образец, указывают его наименование:

Пример 2

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Микробиологический метод (*номер ОФС*) с использованием *СО ФЕАЭС*

3.8.7. Жидкостная хроматография

Описание растворов и хроматографической системы приводят, используя те же типовые выражения, что и при описании методики испытания в разделе 3.7 настоящего руководства.

Пример 1

Жидкостная хроматография (2.1.2.28) в условиях, описанных в испытании на родственные примеси / со следующими изменениями.

В данном случае приготовление растворов и условия выполнения методики описывают только в испытании на родственные примеси. При количественном определении достаточно указать, при необходимости, вводимый объем пробы и критерии пригодности системы, требуемые для количественного определения. В соответствии с общей фармакопейной статьей 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения* должны выполняться требования, предъявляемые к повторяемости результатов, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Описание условий пригодности хроматографической системы может отличаться для количественного определения:

Пример 2

Ввод проб: испытуемый раствор и раствор сравнения (б).

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (а)) [раствор указывают, если все критерии пригодности рассчитываются с использованием данного раствора]:

- *разрешение:* не менее 1,25 между пиком ... (первый пик) и пиком ... (второй пик);
- *коэффициент симметрии:* не более 1,25 для пика ...;
- *повторяемость:* относительное стандартное отклонение не более 0,85% для 6 повторных вводов / раствора сравнения (а).

/Содержание ..., ... и ... в процентах рассчитывают / с учетом значения содержания ... в *СО ФЕАЭС* ... / и коэффициента превращения 1,335 / по следующей формуле: ...

/Содержание $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ в процентах рассчитывают /, используя хроматограмму раствора сравнения (а) [раствор указывают в случае, если для количественного определения используют более одного раствора сравнения] / с учетом значения содержания цефалотина натрия в *СО ФЕАЭС цефалотина натрия*.

/Содержание глюкогона человеческого ($C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$) в процентах рассчитывают с учетом содержания $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$ в *СО ФЕАЭС глюкогона человеческого*.

3.8.8. Газовая хроматография

Описание растворов и хроматографической системы приводят, используя те же типовые выражения, что и при описании методики испытания в разделе 3.7 настоящего руководства.

Пример 1

Газовая хроматография (2.1.2.27) в условиях, описанных в испытании на родственные примеси / со следующими изменениями.

В данном случае приготовление растворов и условия выполнения методики описывают только в испытании на родственные примеси. При количественном определении достаточно указать, при необходимости, вводимый объем пробы и критерии пригодности системы, требуемые для количественного определения. В соответствии с общей фармакопейной статьей 2.1.2.36. *Хроматографические методы разделения* должны выполняться требования, предъявляемые к повторяемости результатов, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Пример 2

Объем вводимой пробы: 1 мкл / указанный объем испытуемого раствора (а) и раствора сравнения [по возможности необходимо избегать в частных фармакопейных статьях].

Объем вводимой пробы: 1 мкл / по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (б).

Рассчитывают содержание ... [указывают молекулярную формулу определяемого вещества] в испытуемом образце.

3.8.9. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Рассчитанное значение активности / содержания должно быть не менее 80% и не более 125% от заявленного значения. Пределы доверительного интервала ($P = 0,95$) должны быть не менее 70% и не более 140% от рассчитанного значения активности / содержания.

3.9. РАЗДЕЛ ХРАНЕНИЕ

Субстанции для фармацевтического применения, лекарственные препараты, материалы упаковки и др., описанные в Фармакопее Союза, хранят таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение и, насколько это возможно, ухудшение качества. Если рекомендуются особые условия хранения (в частности, тип упаковки и температурные пределы), их указывают в частной фармакопейной статье (см. раздел 1.4. *Частные фармакопейные статьи* Фармакопеи Союза). Информация о хранении может включаться в общие фармакопейные статьи и применяться к частной фармакопейной статье. Дополнительную информацию, необходимую для интерпретации требований, приводят в частной фармакопейной статье.

Как правило, используют следующие типовые выражения:

Пример 1

В атмосфере азота / в вакууме / в атмосфере инертного газа /
в плотно закупоренной
воздухонепроницаемой / герметичной
с контролем первого вскрытия
однодозовой / многодозовой
неметаллической / полимерной / стеклянной
упаковке / флаконе / бутылки
в защищенном от света месте
при температуре не выше ... °С / при температуре от 2 °С до 8 °С /
при температуре –20 °С или ниже

Для стерильных и нестерильных лекарственных средств используют следующее выражение:

Пример 2

В герметичной упаковке

Если фармацевтическая субстанция является стерильной, упаковка также должна быть стерильной и с контролем первого вскрытия.

3.10. РАЗДЕЛ *МАРКИРОВКА*

См. раздел 1.4. *Частные фармакопейные статьи* Фармакопеи Союза.

Информация о маркировке может включаться в общие фармакопейные статьи, требования и положения которых применяют к частным фармакопейным статьям. Дополнительную информацию, необходимую для интерпретации требований, приводят в частных фармакопейных статьях. В случае фармацевтических субстанций, для которых применение испытания на биологическую безопасность или другого испытания зависит от указаний на упаковке, могут использоваться следующие формулировки:

Пример 1

На упаковке указывают, если применимо:

- что фармацевтическая субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов парентерального применения;
- что фармацевтическая субстанция предназначена для производства растворов для диализа;
- что фармацевтическая субстанция предназначена для производства растворов для гемодиализа;
- что фармацевтическая субстанция предназначена для производства растворов для гемофильтрации.

3.11. РАЗДЕЛ ПРИМЕСИ

В данном разделе, по возможности, приводят информацию об известных и потенциальных примесях, содержание которых подлежит ограничению с помощью предписанных испытаний. Раздел, по возможности, должен включать информацию (наименования, даже если указывается только одно вещество) о специфицированных примесях и других обнаруживаемых примесях, (см. в частности, раздел 1.4. *Частные фармакопейные статьи Фармакопеи Союза, общие фармакопейные статьи 2.3.18.0. Субстанции для фармацевтического применения и 2.3.5.0. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*). Раздел может быть также разделен на подразделы в соответствии с методом анализа примесей: Испытание А на родственные примеси / Испытание Б на родственные примеси (см. частную фармакопейную статью *Номер. Ифосфамид*) или Испытание на родственные примеси / Испытание на алифатические амины (см. частную фармакопейную статью *Номер. Калия клавуланат*).

Примеси обозначают буквами латинского алфавита, как указано в разделе 2.2 настоящего руководства.

Пример 1

ПРИМЕСИ

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

Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия в достаточном количестве, обнаруживают с помощью одного или нескольких испытаний, приведенных в частной фармакопейной статье. Их содержание ограничивают, используя общий критерий приемлемости для других / неспецифицированных примесей и/или указания общей фармакопейной статьи 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения*. В связи с этим идентификация таких примесей для подтверждения их подлинности не требуется. См. также общую фармакопейную статью 2.3.5.0. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*): Е / Y, Z, AA, BB, CC.

Пример 2

ПРИМЕСИ

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

Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия в достаточном количестве, обнаруживают с помощью одного или нескольких испытаний, приведенных в частной фармакопейной статье. Их содержание ограничивают, используя общий критерий приемлемости для других / неспецифицированных примесей. См. также общую фармакопейную статью 2.3.5.0. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*): Н [если не применяются пороги, указанные в таблице 2.3.18.0.–1 в общей фармакопейной статье 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения*].

Если родственные примеси определяются несколькими испытаниями (А и Б), используют следующую формулировку:

Пример 3

ПРИМЕСИ

Испытание А на родственные примеси: А, В, С, D, E, F, H, O, P, Q, R.

Испытание Б на родственные примеси: G, I, J, K, L, M, N.

Перечисленные примеси количественно определяют подходящим методом испытания.

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

Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия в достаточном количестве, обнаруживают с помощью одного или нескольких испытаний, приведенных в частной фармакопейной статье. Их содержание ограничивают, используя общий критерий приемлемости для других / неспецифицированных примесей, и (или) указания общей фармакопейной статьи 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения*. В связи с этим идентификация таких примесей для подтверждения их подлинности не требуется. См. также общую фармакопейную статью 2.3.5.0. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*): Н.

Если различные испытания (наборы испытаний) используют в зависимости от происхождения вещества (природное / синтетическое), это указывают в частной фармакопейной статье в разделах *Определение* и *Испытания* (см. частную фармакопейную статью *Номер. Паклитексел*), используя при этом следующую формулировку:

Пример 4

Испытание А на родственные примеси: А, В, С, D, E, F, H, O, P, Q, R.

Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F, O, P, Q, R.

Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия в достаточном количестве, обнаруживают с помощью одного или нескольких испытаний, приведенных в частной фармакопейной статье. Их содержание ограничивают, используя общий критерий приемлемости для других / неспецифицированных примесей, и (или) указания общей фармакопейной статьи 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения*. В связи с этим идентификация таких примесей для подтверждения их подлинности не требуется. См. также общую фармакопейную статью 2.3.5.0. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*): Н.

Испытание Б на родственные примеси: А, E, G, H, I, J, K, L, M, N.

Специфицированные примеси: А, E, G, H, I, J, K, L, M, N.

Для наименования примесей используют указания раздела 2.2 настоящего руководства. Информация о примесях должна включать:

- графическую формулу;
- химическое название (в соответствии с номенклатурой ИЮПАК);
- если приемлемо, общепринятое название (в скобках).

Если примесь является предметом частной фармакопейной статьи, приводят графическую формулу и химическое название, а наименование частной фармакопейной статьи указывают в скобках. Примеси, имеющие общий структурный элемент с небольшими различиями в заместителях или их положении, представляют отдельно в виде полной графической формулы, т.е. примеси не группируют под общей графической формулой с заместителями R1, R2 и т.д.:

Пример 5

Структурная формула

A. Холест-7-ен-3 β -ол (латостерол),

Структурная формула

C. D-галактопираноза (галактоза),

D. Неизвестная структура,
CH₃-OH

F. Метанол.

Если примесь удаляют из раздела *Примеси* частной фармакопейной статьи или добавляют новую примесь в раздел, буквенные обозначения, присвоенные другим примесям, оставляют неизменными.

3.12. РАЗДЕЛ *ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ*

В данном разделе используют следующее выражение, подлежащее изменению в зависимости от конкретного вспомогательного вещества.

Пример 1

В данном разделе представлена информация о характеристиках, которые являются соответствующими параметрами контроля одной или нескольких функций вещества при использовании его в качестве вспомогательного вещества (см. общую фармакопейную статью 2.3.7.0. *Функциональные характеристики вспомогательных веществ*). Некоторые функциональные характеристики могут присутствовать в обязательной части частной фармакопейной статьи, поскольку представляют собой обязательный критерий качества. В таких случаях перекрест-

ную ссылку на испытания, описанные в обязательной части, включают в раздел функциональных характеристик. Контроль характеристик может способствовать качеству лекарственного препарата путем обеспечения постоянства и улучшения производительности процесса производства. Указанные методы контроля считают подходящими для данной цели, однако допускается использование и других методов. При представлении результатов определения конкретных характеристик должны указываться методы их контроля.

Пример 2

Характеристики ... [указывают наименование вспомогательного вещества], применяемого в качестве связывающего вещества, разбавителя или разрыхлителя:

Распределение частиц по размеру (2.1.10.8). ...

Насыпная плотность и плотность после уплотнения (2.1.10.3). ...

Удельная поверхность (номер ОФС, метод 1). Определение проводят в диапазоне P/P_0 от 0,05 до 0,15.

Дегазация пробы. 2 ч при 40 °С.

Вязкость (см. раздел *Испытания*).

3.13. ХРОМАТОГРАММЫ

К Пояснительной записке к проекту частной фармакопейной статьи, по возможности, прилагают одну или несколько репрезентативных хроматограмм. Как правило, в частных фармакопейных статьях не приводят такие хроматограммы, однако при необходимости их могут включать в опубликованную версию частной фармакопейной статьи. Репрезентативные хроматограммы вместе с критериями пригодности системы оказывают большую помощь в оценке предложенных методов и критериев приемлемости, особенно, когда стандартные образцы являются недоступными. Если хроматограмму не предполагают для опубликования в Фармакопее Союза, в Пояснительную записку к проекту частной фармакопейной статьи включают следующее положение:

Пример 1

Данная хроматограмма приводится для информации, но не предусматривается для опубликования в Фармакопее Союза.

На хроматограммах указывают специфицированные примеси и, при наличии соответствующей информации, также неспецифицированные примеси. На хроматограммах не следует указывать названия пиков. Пики нумеруют (номера указывают над пиками или справа от них), а значение указанных номеров приводят в виде примечания к хроматограмме (наименования примесей и т. д.):

Пример 2

Хроматограмма

1–примесь В, 3–эрготамин, 5–примесь А, 2–примесь С, 4–примесь Е.

Нумерация рисунков с изображением хроматограмм включает номер частной фармакопейной статьи и порядковый номер приведенного рисунка. Названия рисунков указывают следующим образом:

Пример 3

Рисунок Номер ЧФС.–1.–*Хроматограмма, полученная в испытании на родственные примеси / ...* [указывают наименование субстанции]: *раствор ... с добавками примесей А, С и D / от А до J / раствор сравнения (а) / контрольный раствор*

Пример 4

Рисунок Номер ЧФС.–2.–*Хроматограмма, полученная в испытании на примесь Е ...* [указывают наименование субстанции]: *раствор сравнения (д)*

Пример 5

Рисунок Номер ЧФС.–1.–*Хроматограмма, полученная в испытании на родственные примеси: раствор СО ФЕАЭС натрия клозантела дигидрата для проверки пригодности системы*

Рекомендуется указывать тип раствора, используемого для получения хроматограммы:

Пример 6

... испытуемый раствор с добавками примесей ...

Пример 7

... раствор ... г/л испытуемого образца.

Иногда может быть необходимым использовать хроматограмму для валидации результатов испытания. В таких случаях выражение «*Данная хроматограмма приводится для информации ...*» не должно включаться:

Пример 8

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме, приведенной на рисунке Номер ЧФС.–1, должно быть идентифицировано 15 жирных кислот.

Если хроматограмма предоставляется вместе со стандартным образцом, используемые условия хроматографирования описывают на хроматограмме.

4. ТЕРМИНЫ

Термины, используемые в Фармакопее Союза	Термины, не используемые в Фармакопее Союза
Оборудование, лабораторная посуда	
автоматический пробоотборник, автосамплер	
воронка для фильтрования под вакуумом	
вихревой смеситель	Вортекс
выпарительная чашка	
вытяжной шкаф	
газовая горелка	горелка Бунзена
колба грушевидной формы	
колба с удлиненной горловиной для минерализации	колба Кьельдаля
коническая колба	колба Эрленмейера
коническая стеклянная пипетка	пипетка Пастера
магнитная мешалка	
стакан	
стеклянный пористый фильтр	фильтр Шотта
центрифужная пробирка	
Реактивы	
натрия эдетат	трилон Б
политетрафторэтилен	тефлон
раствор калия йодовисмутата	реактив Драгендорфа
фосфорная кислота	фосфорная кислота концентрированная
Методы	
определение азота после минерализации серной кислотой	метод Кьельдаля
определение воды полумикрометодом	титрование методом Карла Фишера
Общие термины и выражения	
бионагрузка	
калибровка	градуировка
калибровочный график	градуировочный график
консистенция	
система менеджмента качества	

5. РЕАКТИВЫ

Если качество реактива является критичным для предполагаемого применения, при необходимости, должны быть тщательно определены соответствующие испытания для подтверждения их пригодности. Обычно используют реактивы аналитической степени чистоты, для которых достаточным является представление наименования реактива, номера CAS и его формулы.

В соответствии с разделом 2.2. *Реактивы* Фармакопеи Союза водные растворы реактивов готовят с использованием *воды Р*. Растворы реактивов, применяемые в предельных испытаниях на барий, кальций и сульфаты, готовят с использованием *воды дистиллированной Р*. Если при этом название растворителя не указывается, это означает водный раствор.

Концентрацию титрованных растворов (см. раздел 2.2.2.2. *Титрованные растворы* Фармакопеи Союза) указывают в единицах молярной концентрации. Растворы, более разбавленные, чем описанные растворы, получают разведением *водой, не содержащей углерода диоксида, Р* наименее концентрированного раствора, используемого для стандартизации, что не требует их описания. Поправочные коэффициенты для разбавленных растворов являются теми же, что и для растворов, из которых они были приготовлены.

Пример 1

Анетол. $C_{10}H_{12}O$. (*M*_r 148,2). XXXXXXXX. [4180–23–8].

1-Метокси-4-(пропен-1-ил)бензол.

Содержание: не менее 99,0%.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в этаноле безводном, растворим в этилацетате и петролейном эфире.

d_{20}^{20} : около 1,457 / от 1,450 до 1,452.

Плотность: около 1,3 г/мл (25 °С).

n_D^{20} : около 1,56.

$[\alpha]_D^{20}$: от +15 до +17. Для определения используют раствор 10 г/л в *этаноле (96%) Р*.

$A_{1\text{см}}^{1\%}$: от 60 to 68. Определение проводят при 278 нм с использованием *этанола (96%) Р*.

Поглощение / Оптическая плотность (2.1.2.24): от 690 до 720 / не более 0,07. Определение проводят при 233 нм с использованием раствора 0,01 г/л в *метаноле Р*.

Поглощение / Оптическая плотность (2.1.2.24). Максимум при 214 нм для раствора 0,01 г/л в *этаноле (96%) Р*.

$T_{\text{кип}}$: около 230 °С / от 229 °С до 231 °С.

$T_{\text{пл}}$: около 94 °С /, с разложением / от 92 °С до 95 °С.

Сульфатная зола (2.1.4.14): не более 0,05%.

Минимальная пропускательность (2.1.2.24): 50% при 210 нм, 85% при 220 нм, 98% при 240 нм (*вода Р* в качестве компенсационной жидкости).

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.1.2.26) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи *Номер. Цветки ромашки римской*. Используют 10 мкл раствора 0,25 г/л в *метаноле Р*. В верхней трети хроматограммы обнаруживается основная зона желтоватой флюоресценции.

Анетол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Газовая хроматография (2.1.2.27) в условиях, описанных в частной фармакопейной статье *Номер. Анисовое масло*.

Испытуемый раствор. Испытуемый образец / 10,0 мг испытуемого образца растворяют в ... *Р* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Содержание: не менее 98,5% (метод внутренней нормализации).

Хранение: в воздухонепроницаемой упаковке / в защищенном от света месте / при температуре от 0 °С до 4 °С / при температуре не выше ... °С / при температуре –20 °С или ниже /; используют в течение 1 сут / 3 мес.

Анетол, используемый для жидких сцинтилляций, должен быть соответствующей аналитической степени чистоты.

Пример 2

Цианобромида раствор. 1023700. [506–68–3].

К *бромной воде Р* прибавляют по каплям при охлаждении 0,1 *М* раствор аммония тиоцианата до исчезновения желтой окраски. Готовят непосредственно перед использованием.

Пример 3

Кальция карбонат. CaCO_3 . (M_r 100,1). 1014500. [471–34–1].

Содержит не менее 98,5% и не более 100,5% CaCO_3 в пересчет на сухую субстанцию.

Порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде.

Кальция карбонат Р1. 1014501.

Должен выдерживать требования для *кальция карбоната Р* и следующее дополнительное требование:

Хлориды (2.1.4.4). Не более 50 ppm.

Пример 4.

Натрия пентансульфоната моногидрат. $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$. (M_r 192,2). 1132100. [22767–49–3].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде.

Натрия пентансульфоната моногидрат Р1. $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$. (M_r 192,2). 1172500. [22767–49–3].

Содержание: не менее 99% $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

В перечне реактивов перекрестную ссылку на соответствующую частную фармакопейную статью указывают лишь при ее наличии:

Пример 5

Фосфорная кислота. H_3PO_4 . (M_r 98,0). 1065100. [7664–38–2].

См. частную фармакопейную статью *Номер. Фосфорная кислота концентрированная*.

Пример 6

Кальция хлорида раствор. 1014601. Раствор 73,5 г/л кальция хлорида *P*.

6. ПРИЛОЖЕНИЕ

6.1. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ВЫРАЖЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ В ИСПЫТАНИЯХ НА РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ

В частных фармакопейных статьях Фармакопеи Союза критерии приемлемости для содержания родственных примесей обычно выражают на основе принципа сравнения площадей пиков, используя следующую типовую формулировку:

Пример 1

... не более чем n -кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения ...

Однако данный подход является недостаточно строгим и не отражает истинный количественный результат испытания. В связи с этим рекомендуется постепенный переход в количественном выражении критериев приемлемости от принципа сравнения площадей пиков к числовым значениям пределов содержания родственных примесей.

Способ выражения критериев приемлемости никоим образом не влияет на эффективность испытания как такового. Соответствующие указанному подходу положения дополняют раздел *1. Общие сведения* Фармакопеи Союза и общую фармакопейную статью *2.3.5.0. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*.

При изложении текстов частных фармакопейных статей требования к содержанию родственных примесей указывают следующим образом (см. также раздел *3.7.3.4. Жидкостная хроматография* настоящего руководства):

Пример 2

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (2.1.2.28). *Растворы готовят в защищенном от света месте.*

Смесь растворителей. Вода P–метанол P (10:90 об/об).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 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 той же смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ФЕАЭС моделона для идентификации пика (содержащего примеси С, D и F) растворяют в смеси растворителей и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50,0 мл.

Раствор сравнения (в). 5,0 мг СО ФЕАЭС примеси В моделона растворяют в смеси растворителей и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижные фазы:
 - подвижная фаза А: смешивают 10 объемов ацетонитрила Р и 90 объемов раствора 0,68 г/л калия дигидрофосфата Р, рН которого предварительно доводят 0,5 М раствором калия гидроксида до 5,0;
 - подвижная фаза Б: смешивают равные объемы ацетонитрила Р и раствора 0,68 г/л калия дигидрофосфата Р, рН которого предварительно доводят 0,5 М раствором калия гидроксида до 5,0.
- режим градиентного элюирования:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза Б (% об/об)
0–3	60	40
3–16	60→49	40→51

- скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;
- детектор: спектрофотометрический, длина волны 230 нм и для примеси D–254 нм;
- объем вводимой пробы: 10 мкл.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к СО ФЕАЭС гидрокортизона ацетата для идентификации пика и хроматограмму раствора сравнения (б), с помощью которых идентифицируют пики примесей С, D и F, а также хроматограмму раствора сравнения (в), с помощью которой идентифицируют пик примеси В.

Относительное удерживание (время удерживания моделона—около 6 мин): примесь С—около 0,4; примесь G—около 0,8; примесь D—около 0,9; примесь F—около 1,2; примесь В—около 1,9.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (б)):

- *разрешение*: не менее 2,5 между пиками примеси D и моделона; не менее 1,5 между пиками моделона и примеси F.

Расчет содержания примесей (%):

- */поправочный коэффициент*: умножают площадь пика примеси А на 1,5;
- */поправочные коэффициенты*: умножают площади пиков примесей на соответствующий поправочный коэффициент: примесь А—0,6; примесь В—0,2; примесь D—1,2;
- примесь В: используют концентрацию примеси В в растворе сравнения (в);
- другие примеси, кроме примеси В: используют концентрацию моделона в растворе сравнения (а).

Пределы содержания примесей:

- *примесь В*: не более 0,3%;
- *примесь С*: не более 0,2%;
- *примесь D*: не более 0,15% (при 254 нм);
- *неспецифицированные примеси*: не более 0,10% каждой примеси;
- *сумма примесей, кроме примеси С*: не более 0,6% (раствор сравнения (б));
- *порог информирования*: 0,05% (раствор сравнения (б)); не учитывают пики
....

...

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: В, С, D.

Другие обнаруживаемые примеси (нижеперечисленные вещества, при условии присутствия в достаточном количестве, обнаруживают с помощью одного или нескольких испытаний, приведенных в частной фармакопейной статье. Их содержание ограничивают, используя общий критерий приемлемости для других / неспецифицированных примесей и / или указания общей фармакопейной статьи 2.3.18.0. *Субстанции для фармацевтического применения*. В связи с этим идентификация таких примесей для подтверждения их подлинности не требуется. См. также общую фармакопейную статью 2.3.5.0. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*): E, F, G, H, I.

