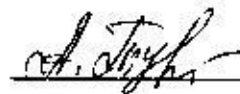


УТВЕРЖДАЮ

Председатель Фармакопейного комитета  
Евразийского экономического союза А.У. Тулегенова

« 01 » июня 2022 г.

**РУКОВОДСТВО  
ПО ИЗЛОЖЕНИЮ ТЕКСТОВ ФАРМАКОПЕИ  
ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>1</b>	<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ</b> .....	<b>8</b>
2.1	Наименование объектов фармакопейной стандартизации.....	8
2.2	Обозначение и наименование примесей.....	8
2.3	Общие фармакопейные статьи.....	9
2.4	Аналитические методики.....	10
2.5	Использование имен собственных.....	10
2.6	Торговые наименования.....	10
2.7	Использование сносок.....	11
2.8	Размеры приборов и их составных частей.....	11
2.9	Ссылки на фармакопейные тексты.....	11
2.9.1	Примеры ссылок для различных разделов частной фармакопейной статьи.....	13
2.10	Использование глаголов в фармакопейных текстах.....	15
2.11	Числа.....	15
2.12	Значение цифры числа.....	16
2.12.1	Значение цифры в выражении пределов.....	17
2.13	Система единиц измерения.....	17
2.14	Указание единиц измерения.....	17
2.15	Обозначение физических величин.....	20
2.16	Математические формулы и выражения.....	21
2.17	Использование понятий «раствор сравнения», «контрольное количественное определение», «контрольное титрование», «контрольное испытание», «контрольный опыт», «компенсационная жидкость / раствор».....	21
2.18	Реактивы.....	21
2.19	Стандартные образцы Фармакопеи Союза (СО ФЕАЭС).....	25
2.20	Живые микроорганизмы и лекарственные растения.....	26
2.21	Выражения, часто используемые в разделах <i>Идентификация, Испытания и Количественное определение</i> .....	27

<b>3</b>	<b>ИЗЛОЖЕНИЕ ТЕКСТОВ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ.....</b>	<b>33</b>
3.1	НАЗВАНИЯ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ.....	33
3.1.1	Степень гидратации / сольватации.....	34
3.2	ХИМИЧЕСКИЕ ФОРМУЛЫ, ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ АТОМНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАССЫ, РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА CAS.....	36
3.2.1	Графическая формула.....	36
3.2.2	Молекулярная формула.....	37
3.2.3	Относительные атомные массы ( $A_r$ ).....	37
3.2.4	Относительные молекулярные массы ( $M_r$ ).....	38
3.2.5	Регистрационные номера CAS.....	38
3.3	РАЗДЕЛ <i>ОПРЕДЕЛЕНИЕ</i> .....	38
3.4	РАЗДЕЛ <i>ПРОИЗВОДСТВО</i> .....	41
3.5	РАЗДЕЛ <i>СВОЙСТВА</i> .....	43
3.5.1.	Физические свойства.....	43
3.5.1.1	Физическое состояние.....	43
3.5.1.2	Окраска.....	45
3.5.1.3	Запах и вкус.....	45
3.5.2	Растворимость.....	46
3.5.3	Стабильность.....	47
3.5.4	Полиморфизм.....	48
3.5.5	Физические константы... ..	48
3.5.6	Другие характеристики.....	49
3.6	РАЗДЕЛ <i>ИДЕНТИФИКАЦИЯ</i> ..	49
3.6.1	Физические методы.....	51
3.6.1.1	Методы без изменения состояния.....	51
3.6.1.2	Методы с изменением состояния.....	51
3.6.1.3	Оптические методы.....	52
3.6.1.3.1	Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области.....	52
3.6.1.3.2	Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области.....	54
3.6.1.3.3	Спектрометрия ядерного магнитного резонанса.....	56
3.6.1.3.4	Рентгеновская дифрактометрия.....	57
3.6.2	Физико-химические методы.....	57

3.6.2.1	Тонкослойная (бумажная) хроматография.....	57
3.6.2.2	Газовая хроматография.....	60
3.6.2.3	Жидкостная хроматография.....	61
3.6.2.4	Электрофорез.....	61
3.6.2.5	Пептидное картирование.....	61
3.6.2.6	Аминокислотный анализ.....	63
3.6.3	Химические методы.....	64
3.6.4	Идентификация гидратов.....	64
3.7	<i>РАЗДЕЛ ИСПЫТАНИЯ</i> .....	65
3.7.1	Раствор S.....	67
3.7.2	Описание внешнего вида.....	67
3.7.3	Описание внешнего вида раствора.....	67
3.7.4	pH, кислотность, щелочность.....	68
3.7.5	Физические и физико-химические методы.....	69
3.7.5.1	Методы без изменения состояния.....	70
3.7.5.2	Методы с изменением состояния.....	72
3.7.5.3	Поглощение (или Оптическая плотность).....	73
3.7.5.4	Флуориметрия.....	74
3.7.6	Химические методы.....	74
3.7.7	Хроматографические методы.....	75
3.7.7.1	Тонкослойная хроматография.....	75
3.7.7.2	Бумажная хроматография.....	79
3.7.7.3	Газовая хроматография.....	79
3.7.7.4	Жидкостная хроматография.....	85
3.7.7.5	Эксклюзионная хроматография.....	98
3.7.8	Электрофорез.....	99
3.7.8.1	Зонный электрофорез с использованием фазы носителя.....	99
3.7.8.2	Электрофорез в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом (НДС-ПААГ).....	99
3.7.8.3	Капиллярный электрофорез.....	101
3.7.8.4	Изоэлектрическое фокусирование.....	103
3.7.9	Спектрометрия ядерного магнитного резонанса.....	103
3.7.10	Остаточные органические растворители.....	103
3.7.11	Органические примеси.....	104
3.7.12	Анионы, катионы, металлы.....	104
3.7.12.1	Химические и физико-химические методы.....	104
3.7.12.2	Физические методы.....	108
3.7.12.2.1	Атомно-абсорбционная спектрометрия.....	108

3.7.12.2.2	Атомно-эмиссионная спектрометрия.....	109
3.7.13	Другие испытания.....	109
3.7.14	Биологические методы.....	112
3.7.15	Испытания фармацевтических субстанций для применения в особых целях.....	115
3.8	<b>РАЗДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....</b>	<b>116</b>
3.8.1	Ацидиметрия и алкалометрия.....	117
3.8.2	Определение аминного азота в первичных ароматических аминах.....	118
3.8.3	Неводное титрование.....	118
3.8.4	Комплексометрическое титрование.....	118
3.8.5	Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области.....	119
3.8.6	Количественное определение антибиотиков.....	119
3.8.7	Жидкостная хроматография.....	120
3.8.8	Газовая хроматография.....	121
3.8.9	Количественное определение биологических лекарственных средств.....	121
3.9	<b>РАЗДЕЛ ХРАНЕНИЕ.....</b>	<b>122</b>
3.10	<b>РАЗДЕЛ МАРКИРОВКА.....</b>	<b>123</b>
3.11	<b>РАЗДЕЛ ПРИМЕСИ.....</b>	<b>123</b>
3.12	<b>РАЗДЕЛ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ.....</b>	<b>126</b>
3.13	<b>ХРОМАТОГРАММЫ.....</b>	<b>127</b>
<b>4</b>	<b>ТЕРМИНЫ.....</b>	<b>130</b>
<b>5</b>	<b>РЕАКТИВЫ.....</b>	<b>131</b>
<b>6</b>	<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>134</b>
6.1	Количественное выражение критериев приемлемости в испытаниях на родственные примеси.....	135

## 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, исключаящие 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 «испытуемый 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

Данная 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.

Исключение 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 *Таблетки (номер ОФС)* 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 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, полученные при количественном определении. Поглощение  $A_2$  не должно превышать ... поглощение  $A_1$ .

### Пример 11

Испытание проводят в условиях, описанных при количественном определении анетола, 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 разделения 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  $-0,10^\circ$  до  $+0,10^\circ$

от 75 % до 140 %

Числовое значение физической величины с допуском или с предельными отклонениями (знак « $\pm$ ») при сочетании с единицами измерения заключают в скобки:

### Пример 8

$(110 \pm 5)^\circ\text{C}$

$(1018 \pm 2)\text{cm}^{-1}$

Допускается единицы измерения указывать как после числового значения, так и после допуска или предельного отклонения:

### Пример 9

$900^\circ\text{C} \pm 25^\circ\text{C}$

$50\text{cm} \pm 1\text{cm}$

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 скорректированного значения или «теор» / «расч» для обозначения теоретического / рассчитанного значения:

### Пример 3

$C'$  [вместо  $C_{\text{корр}}$ ]

$A'$  [вместо  $A_{\text{теор}}$ ]

$m'$  [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 метиленхлорида *P* выпаривают досуха на водяной бане при температуре не выше 40 °С. Остаток растворяют в 1 мл метиленхлорида *P*.

#### Пример 2

Для приготовления контрольного раствора используют смесь 10 мл *ацетатного 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 Pb<sup>2+</sup>) 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/дм<sup>3</sup>) 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 углерода диоксида*, *P* наименее концентрированного раствора, используемого для стандартизации.

### 2.19. Стандартные образцы Фармакопеи Союза (СО ФЕАЭС)

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 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 субстанция 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

$M_r$  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 *Гонадорелина ацетат*):

### Пример 5

$M_r$  1182 (C<sub>55</sub>H<sub>75</sub>N<sub>17</sub>O<sub>13</sub>)

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<sub>2</sub>O». 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

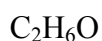
В молекулярных формулах неорганических соединений катионы указывают перед анионами. При наличии нескольких катионов их приводят в алфавитном порядке (кроме катиона водорода, который всегда записывают непосредственно перед анионом):

Пример 1



В молекулярных формулах органических соединений сначала указывают углерод, затем водород, а после – другие элементы в алфавитном порядке.

Пример 2



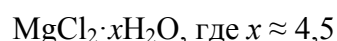
Для органических или минеральных солей органических кислот и оснований кислоту и основание включают в молекулярную формулу:

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 ( $A_r$ )

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 устанавливают 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 *Номер. Субстанции для фармацевтического применения*.

Исключение из вышеприведенных примеров составляют:

- a) 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*  $[(C_{17}H_{35}COO)_2Mg; M_r 591,3]$  может содержать различные соотношения *магния пальмитата*  $[(C_{15}H_{31}COO)_2Mg; M_r 535,1]$  и *магния олеата*  $[(C_{17}H_{33}COO)_2Mg; M_r 587,2]$ .

*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* ( $C_7H_8N_4O_2; M_r 180,2$ ): от 84,0 % до 87,4 % в пересчете на безводную субстанцию;
- *этилендиамин* ( $C_2H_8N_2; M_r 60,1$ ): от 13,5 % до 15,0 % в пересчете на безводную субстанцию.



### Пример 10

*Содержание:*

- *левофолинат* ( $C_{20}H_{21}N_7O_7$ ;  $M_r$  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)[(2*S*,4*S*,5*R*)-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 общей фармакопейной статье *Номер. Субстанции для фармацевтического применения* и общей фармакопейной статье 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 бетагистина 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 *Номер. Метил-, этил- и изопропилметансульфонаты в метансульфоновой кислоте*, *Номер. Метил-, этил- и изопропилметансульфонат в активных фармацевтических субстанциях* и *Номер. 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 требования 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 P* 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.

*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.

**Одноцепочечный 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 тетрахлорид 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  
легко растворим  
растворим  
умеренно растворим

мало растворим  
очень мало растворим  
практически нерастворим

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 ( $T_{кип}$  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 общей фармакопейной статье 2.3.4.0. *Полиморфизм* и общей фармакопейной статье *Номер. 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 °С (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 (номер ОФС)
- Рентгеновская дифрактометрия (номер ОФС)
- 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 ... Р, досуха выпаривают и снова определяют температуру плавления.

##### Пример 2

- А. 1,0 г испытуемого образца растворяют в 30 мл *метанола Р*, прибавляют 1,0 г *гидроксиламина гидрохлорида Р* и 1,0 г *безводного натрия ацетата Р*. Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают, прибавляют 100 мл *воды Р* и фильтруют. Полученный осадок промывают 10 мл *воды Р* и перекристаллизовывают из 10 мл смеси 4 объемов *этанола (96 %) Р* и 6 объемов *воды Р*. 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  $\pm 2$  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 ... *Р* 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 информации, 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 ...  $\text{см}^{-1}$  /, 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 ...  $\text{см}^{-1}$  /, записывают новые спектры, используя растворы 50 г/л в ... *P*.

#### Пример 6

Если полученные спектры / субстанций в твердом состоянии / различаются / примерно при ...  $\text{см}^{-1}$  / записывают новые спектры с использованием дисков, приготовленных путем нанесения 25 мкл раствора 100 г/л в *метиленхлориде 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, *метиленхлорида 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  $(3677 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ ,  $(1018 \pm 2) \text{ см}^{-1}$  и  $(699 \pm 2) \text{ см}^{-1}$ .

#### 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 (номер ОФС).**

*Испытуемый раствор:* раствор 100 г/л испытуемого образца в дейтерия оксиде Р.

*Раствор сравнения:* раствор 100 г/л СО ФЕАЭС ... в дейтерия оксиде Р.

*Условия измерения:*

- импульсный спектрометр с Фурье-преобразованием, функционирующий на частоте 75 МГц для  $^{13}\text{C}$ ;
- температура записи спектра 40 °С;
- кюветы диаметром 5 мм;
- дейтерированный метанол Р в качестве внутреннего стандарта при  $\delta = 50,0 \text{ ppm}$ .



*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 (*номер ОФС*): для приготовления раствора сравнения используют *СО ФЕАЭС ...*.

#### Пример 2

Идентификация жирных масел методом тонкослойной хроматографии (*номер ОФС*).

*Требование:* хроматограмма ... должна быть схожа с хроматограммой, изображенной на рисунке номер *ОФС.-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 ... Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

*Раствор сравнения.* 25 мг СО ФЕАЭС ... / ... Р растворяют в ... Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка со слоем ... Р / ТСХ пластинка со слоем ... Р (2–10 мкм)* [указывают при использовании пластинок для высокоэффективной тонкослойной хроматографии] / *ТСХ пластинка, покрытая слоем целлюлозы для хроматографии Р* в качестве неподвижной фазы;
- *подвижная фаза: ... Р – ... Р – ... Р (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];
- *наносимый объем 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

*Требования*: 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

*Требования*: 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 GF<sub>254</sub> P*), пятна определяются только по их положению и величине:

### Пример 11

*Требования:* 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 Б:* 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 свете и в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

*Требование Б:* на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться / проявляться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине, окраске на дневном свете 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;
- *вводимый объем 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 общих фармакопейных статьях (2.1.3.1).

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

**Потеря 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)
- pH (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 (номер ОФС)
- 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
- 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, приготовленной из воды дистиллированной P, и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

### Пример 2

**Раствор S.** 0,500 г испытуемого образца растворяют в *воде P* 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 P*;
- для определения pH применяется *вода, не содержащая углерода диоксида, P*. Однако использование *воды, не содержащей углерода диоксида, P* для приготовления растворов с буферной емкостью, достаточной для прямого измерения pH, 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 В<sub>9</sub>.

#### 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 ... *P* 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<sup>-1</sup>.

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 ( $C_1$ ) при осторожном перемешивании магнитной мешалкой, и электропроводность воды ( $C_2$ ), 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  $20^\circ\text{C}$  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  $20^\circ\text{C}$  с помощью ротационного вискозиметра при скорости сдвига  $10\text{ c}^{-1}$ .

### 3.7.5.2. Методы с изменением состояния

#### Пример 1

**Температура затвердевания (2.1.2.17).** От 10 °С до 13 °С.

#### 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 (номер ОФС).** 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 / 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 P.*

#### Пример 4

*Компенсационный раствор. 0,01 М хлороводородная кислота.*

#### Пример 5

**Поглощение / Оптическая плотность (2.1.2.24).** Не более 0,20. Определение проводят с использованием раствора *S* при длине волны 375 нм.

#### Пример 6

**Поглощение / 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 / 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 P* 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 A*).

## 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 A*). Не более 50.

### Пример 5

**Йодное число** (2.1.5.4, *метод A*). Не более 3,0.

### Пример 6

**Пероксидное число** (2.1.5.5, *метод A*). 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 *В* / 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];
- *наносимый объем 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 ( $R_F$ ): ... (испытуемое вещество) – около 0,25; примесь А – около 0,4; примесь В – около 0,5.*

*/Относительное удерживание ( $R_F$  ... 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 /вводимый объем 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** (номер ОФС, метод А). / Используют смесь калибровочных веществ, указанных в таблице номер ОФС.-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 ФEAЭC* ... / 5,0 мг *СО ФEAЭC* ... *примеси А* растворяют в ... *P* и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

/20,0 мг *СО ФEAЭC* ... растворяют в ... *P*, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора ... *P* до 10,0 мл.

/20,0 мг *СО ФEAЭC* 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 макрогола 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;
- вводимый объем 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 x, вещество y, 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 перечисляют 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 %).
- */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** (*номер, метод B*). Не более 20 ppm.

**Пример 9**

**2-Этилгексановая кислота** (*номер*). 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;
- детектирование;
- режим ввода /вводимый объем 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 температуре 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, D и E) / СО ФЕАЭС смеси примесей (примеси D и E) / 5,0 мг СО ФЕАЭС ... примеси В / 5,0 мг СО ФЕАЭС ... для идентификации пиков (содержащий примеси А, С и E) / 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 ... Р 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 Р и 0,2 мг/мл СО ФЕАЭС интерферона гамма-1в 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 Р.

### 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 деградации 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 ... Р с размером частиц 5 мкм, / *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* сферическим с размером частиц 5 мкм, удельной поверхностью 350 м<sup>2</sup>/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 ... Р с размером частиц 5 мкм, / *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* сферическим с размером частиц 5 мкм, удельной поверхностью 350 м<sup>2</sup>/г, размером пор 10 нм и содержанием углерода 14 %, / *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм, / *силикагелем октадецилсилильным, дезактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;
- *температура колонки:* ... °С [при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье используют температуру 15–25 °С];
- *подвижная фаза:* ... Р – ... Р – раствор А (20:30:50 об/об/об) / смешивают 20 объемов ... Р и 80 объемов раствора 15 г/л ... Р /, рН которого предварительно доводят ... Р 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 ... *P* до 500 мл; / в смеси 40 объемов *воды для хроматографии P* и 60 объемов ... *P* и доводят объем раствора ... *P* до 1000 мл / в растворе 20 г/л ... *P*; смешивают равные объемы ... *P* и ... *P*;
- подвижная фаза Б: ... *P*, / ... растворяют в ... и доводят объем раствора ... до ... мл;
  - подвижная фаза В: ... *P*;
- режим градиентного элюирования:

Время <sup>(1)</sup> (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза Б (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 <sup>(2)</sup> –5	80	10	10
5–20	80→50	10→30	10→20
20–30	50	30	20

Примечание:

(1)  $D_0$  (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];
  - *вводимый объем пробы*: по 20 мкл / 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (б) [растворы не указывают, если вводят все приготовленные растворы] /; вводят ... Р в качестве контрольного раствора;

Режим ввода растворов приводят только при необходимости (см. Руководство по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза). Если вводимый объем 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 x, вещество y, 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*: ... (испытываемое 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 номер ОФС.-1) общей фармакопейной статьи *Номер. 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 С* 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 номер ОФС.-1) в общей фармакопейной статье *Номер. 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:

- *вводимый объем 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 ФЕАЭС ..., 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 см<sup>2</sup>.

*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 невозстанавливающих 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;
- *наносимый объем 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 Р в течение 10 мин, 0,1 М 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 КЗЭ 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 *Молграмостим, раствор концентрированный*.

#### **3.7.9. Ядерный магнитный резонанс**

При изложении текста испытания используют требования и положения общей фармакопейной статьи *Номер. Ядерный магнитный резонанс*.

В качестве примера см. частную фармакопейную статью *Номер. Лауромакрогол 400* и частную фармакопейную статью *Номер. Гидроксипропилкрахмал*.

#### **3.7.10. Остаточные органические растворители**

При изложении текста испытания на остаточные органические растворители используют требования и положения следующих общих фармакопейных статей:

- *Номер. 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** (*Номер ОФС /, система А*). Не более 2 ppm.

**Пример 2**

**Ацетон** (*Номер ОФС /, система Б*). 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 Р* до объема 15 мл. / ... и доводят объем раствора *водой Р* до 50 мл. / Раствор сравнения готовят, используя смесь 1 мл *стандартного раствора хлорид-ионов (5 ppm Cl) Р* и 14 мл *воды дистиллированной Р*.

**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 (*номер ОФС, метод I*).

*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<sup>-</sup>) 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<sup>-</sup>) 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  $PO_4^{3-}$ .

*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 (2.1.2.24) испытуемого раствора и раствора сравнения при длине волны 400 нм. Поглощение испытуемого раствора не должно превышать поглощение 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 P*, доводят рН *раствором аммиака концентрированным P* до рН 11, прибавляют 10,0 мл 0,1 *M* раствора бария хлорида и около 0,5 мг *фталеинового пурпурного P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия эдетата. Когда окраска раствора начнет изменяться, добавляют 50 мл *этанола (96 %) P* и продолжают титрование до исчезновения сине-фиолетовой окраски.

1 мл 0,1 *M* раствора бария хлорида соответствует 9,606 мг  $SO_4^{2-}$ .

### Пример 10

**Аммония соли (2.1.4.1).** Не более 20 ppm.

10 мл раствора *S* доводят *водой P* до объема 15 мл. Раствор сравнения готовят, используя 0,1 мл *стандартного раствора аммония ионов (100 ppm  $NH_4^+$ ) P*.

### Пример 11

**Аммония соли (2.1.4.1, метод Б).** 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  $NH_4^+$ ) P*.

### 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 ... P и доводят объем раствора ... P 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 P* и оставляют на 15 мин.

Опалесценция полученного раствора не должна быть интенсивнее опалесценции смеси 15 мл раствора S и 1 мл *воды дистиллированной P*.

#### 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 Ca<sup>2+</sup>) 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 11 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 ... P и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

*Растворы сравнения*. Готовят, используя раствор ..., содержащий 10 мкг Pb<sup>2+</sup> на миллилитр / используя стандартный раствор свинца ионов (10 ppm Pb<sup>2+</sup>) P / , разведенный ... P.

*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 спектрометрия

Пример 1

**Калий.** Не более 1 ppm / 50 ppm / 0,1 % / 0,10 % / 1,0 %.

Атомно-эмиссионная спектрометрия (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 К<sup>+</sup> на миллилитр / используя стандартный раствор калия ионов (100 ppm К<sup>+</sup>) Р / , разведенный ... Р .

Определение проводят при длине волны 768 нм.

### 3.7.13. Другие испытания

Пример 1

**Окисляющие вещества (номер ОФС).** Не более 20 ppm в пересчете на H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

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  $\pm 2$  °С].

## Пример 5

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 15,0 %. Термогравиметрия (*номер ОФС*).

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 других 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 прокалывают до постоянной массы / при температуре  $(900 \pm 25)$  °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 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 Р* 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 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 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 Р* [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 субстанция предназначена для использования в производстве растворов для диализа / гемодиализа / гемофильтрации.

*Испытуемый раствор.* 20 г испытуемого образца растворяют в 100 мл *воды Р* и прибавляют 10 мл *ацетатного буферного раствора с рН 6,0 Р*.

*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 P и 100 мл воды P.

### Пример 4

**Калий.** Не более 500 ppm, если 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 ... *P*, прибавляют 0,1 мл *раствора* ... [указывают наименование индикатора] *P* и титруют ... *M* ... / до изменения окраски от ... до ... / до появления ... окраски / потенциметрически (2.1.2.19).

1 мл ... *M* ... соответствует 24,18 мг ... [указывают молекулярную формулу определяемого вещества].

#### Пример 2

0,250 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *этанол (96 %)* *P*, прибавляют 1,0 мл 0,1 *M* *хлороводородной кислоты* / в смеси 5,0 мл 0,01 *M* *хлороводородной кислоты* и 50 мл *этанол (96 %)* *P* и титруют 0,1 *M* *раствором натрия гидроксида* потенциметрически (2.1.2.19). В расчет принимают объем титранта между 2 скачками потенциала /, соответствующий 2 скачку потенциала на кривой титрования.

1 мл 0,1 *M* *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 потенциметрически (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 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 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 глюкагона 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 глюкагона 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

*Вводимый объем пробы:* 1 мкл / указанный объем испытуемого раствора (а) и раствора сравнения [по возможности необходимо избегать в частных фармакопейных статьях].

*/Вводимый объем 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 ... °C / при температуре от 2 °C до 8 °C /  
при температуре -20 °C 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 этикетке, могут использоваться следующие формулировки:

#### Пример 1

На этикетке 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 *Номер. Субстанции для фармацевтического применения* и *Номер. 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 *Ифосфамид*) или Испытание на родственные примеси / Испытание на алифатические амины (см. частную фармакопейную статью *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 *Номер. Субстанции для фармацевтического применения*. В связи с этим идентификация таких примесей для подтверждения их подлинности не требуется. См. также общую фармакопейную статью *Номер. 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 *Номер. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*): Н [если не применяются пороги, указанные в таблице Номер.-1 в общей фармакопейной статье *Номер. 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 *Номер. Субстанции для фармацевтического применения*. В связи с этим идентификация таких примесей для подтверждения их подлинности не требуется. См. также общую фармакопейную статью *Номер. 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 *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 *Номер. Субстанции для фармацевтического применения*. В связи с этим идентификация таких примесей для подтверждения их подлинности не требуется. См. также общую фармакопейную статью *Номер. 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

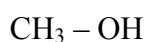
##### Структурная формула

A. Холест-7-ен-3 $\beta$ -ол (латостерол),

##### Структурная формула

C. D-галактопираноза (галактоза),

D. Неизвестная структура,



F. Метанол.

Если примесь удаляют из раздела *Примеси* 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 перекрестную 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** (*номер ОФС*). ...

**Насыпная плотность и плотность после уплотнения** (*номер ОФС*). ...

**Удельная поверхность** (*номер ОФС, метод I*). Определение проводят в диапазоне  $R/P_0$  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



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
<b>Оборудование, лабораторная посуда</b>	
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 Къельдаля
коническая колба	колба Эрленмейера
коническая стеклянная пипетка	пипетка Пастера
магнитная мешалка	
стакан	
стеклянный пористый фильтр	фильтр Шотта
центрифужная пробирка	
<b>Реактивы</b>	
натрия эдетат	трилон Б
политетрафторэтилен	тефлон
раствор калия йодовисмутата	реактив Драгендорфа
фосфорная кислота	фосфорная кислота концентрированная
<b>Методы</b>	
определение азота после минерализации серной кислотой	метод Къельдаля
определение воды полумикрометодом	титрование методом Карла Фишера
<b>Общие термины и выражения</b>	
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].  
Метокси-4-(пропен-1-ил)бензол.

1-

*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 (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 (2.1.2.24).* Максимум при 214 нм для раствора 0,01 г/л в *этаноле (96 %) Р*.

$T_{кип}$ : около 230 °С / от 229 °С до 231 °С.

$T_{пл}$ : 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<sub>3</sub>. (M<sub>r</sub> 100,1). 1014500. [471-34-1].

Содержит не менее 98,5 % и не более 100,5 %  $\text{CaCO}_3$  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.**  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . ( $M_r$  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 Р.*

## 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 Р – метанол Р (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:*

<b>Время (мин)</b>	<b>Подвижная фаза А (% об/об)</b>	<b>Подвижная фаза Б (% об/об)</b>
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;
- *вводимый объем 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 A на 1,5;
- */поправочные коэффициенты:* умножают площади пиков примесей на соответствующий поправочный коэффициент: примесь A – 0,6; примесь B – 0,2; примесь D – 1,2;
- примесь B: используют концентрацию примеси B в растворе сравнения (в);
- другие примеси, кроме примеси B: используют концентрацию моделона в растворе сравнения (а).

*Пределы содержания примесей:*

- *примесь B:* не более 0,3 %;
- *примесь C:* 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 C:* не более 0,6 % (раствор сравнения (б));
- *порог информирования:* 0,05 % (раствор сравнения (б)); не учитывают пики ...

...

## ПРИМЕСИ

*Специфицированные примеси:* B, C, 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 *Номер. Субстанции для фармацевтического применения*. В связи с этим идентификация таких примесей для подтверждения их подлинности не требуется. См. также общую фармакопейную статью *Номер. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения*): E, F, G, H, I.