МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ» РОСЗДРАВНАДЗОРА

XII

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЧАСТЬ 1

Москва
2007

УДК615.2/.3.07(075).9
ББК 52.8
Р85

Двенадцатому изданию Государственной Фармакопеи Российской Федерации предшествовали следующие издания Фармакопеи на русском языке: первое – 1866 г., второе – 1871 г., третье – 1880 г., четвертое – 1891 г., пятое – 1902г., шестое – 1910 г., седьмое – 1925 г., восьмое – 1946 г., девятое – 1961 г., десятое – 1968 г., одиннадцатое – 1987 г. (первый выпуск) и 1990 г. – (второй выпуск).

После выпуска одиннадцатого издания вводились в действие общие фармакопейные статьи, фармакопейные статьи и изменения, имеющие юридическую силу, равную Государственной Фармакопее.

Первая часть Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания подготовлена Институтом стандартизации и контроля лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора при участии Научно-исследовательского института фармации Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, фармацевтического факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Государственного научного центра «Институт биофизики» и специалистов ведущих научных Центров и промышленныхпредприятий.

Общие фармакопейные и фармакопейные статьи, включенные в настоящее издание, утверждены приказом Минздравсоцразвития России от 15 октября 2007 г. № 641.

Р85 **Государственная фармакопея российской федерации** / «Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.– 704 с.: ил.
ISBN 978-5-9901447-1-2

ББК 52.8

ISBN 978-5-9901447-1-2

© Коллектив авторов

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

I. РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ РОСЗДРАВНАДЗОРА ПО ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ НАД ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕЙ 7

II. ПРЕДИСЛОВИЕ 9

III. ОРГАНИЗАЦИИ, УЧРЕЖДЕНИЯ РОССИИ И СПЕЦИАЛИСТЫ, ПРИНЯВШИЕ УЧАСТИЕ В ПОДГОТОВКЕ 1 ЧАСТИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ XII ИЗДАНИЯ 10

IV. ВВЕДЕНИЕ 13

ОБЩИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

1. Правила пользования фармакопейными статьями *(ОФС 42-0031-07)* 17
2. Единицы международной системы (СИ), используемые в фармакопее, и их соответствие другим единицам *(ОФС 42-0032-07)* 22

МЕТОДЫ АНАЛИЗА 26

3. Оборудование *(ОФС 42-0033-07)* 26

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА 29

4. Температура плавления *(ОФС 42-0034-07)* 29
5. Температура затвердевания *(ОФС 42-0035-07)* 34
6. Температурные пределы перегонки и точка кипения *(ОФС 42-0036-07)* 36
7. Плотность *(ОФС 42-0037-07)* 38
8. Вязкость *(ОФС 42-0038-07)* 41
9. Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах *(ОФС 42-0039-07)* 49
10. Рефрактометрия *(ОФС 42-0040-07)* 52
11. Поляриметрия *(ОФС 42-0041-07)* 54
12. Спектроскопические методы 56

12.1. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях *(ОФС 42-0042-07)* 56

12.2. Спектрометрия в инфракрасной области *(ОФС 42-0043-07)* 62

12.3. Атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия *(ОФС 42-0044-07)* 66

12.4. Флуориметрия *(ОФС 42-0045-07)* 70

12.5. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса *(ОФС 42-0046-07)* 73

13. Осмолярность *(ОФС 42-0047-07)* 78
14. Ионометрия *(ОФС 42-0048-07)* 85
15. Растворимость *(ОФС 42-0049-07)* 92
16. Степень окраски жидкостей *(ОФС 42-0050-07)* 93
17. Прозрачность и степень мутности жидкостей *(ОФС 42-0051-07)* 98

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА.....101
18. Определение азота в органических соединениях методом Къельдаля *(ОФС 42-0052-07)*.....101
19. Определение белка *(ОФС 42-0053-07)*.....105
20. Нитритометрия *(ОФС 42-0054-07)*.....114
ИСПЫТАНИЕ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ.....115
21. Общая зола *(ОФС 42-0055-07)*.....115
22. Сульфатная зола *(ОФС 42-0056-07)*.....115
23. Остаточные органические растворители *(ОФС 42-0057-07)*.....115
24. Испытание на чистоту и допустимые пределы примесей.....118
24.1. Железо *(ОФС 42-0058-07)*.....119
24.2. Тяжелые металлы *(ОФС 42-0059-07)*.....121
БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ.....124
25. Аномальная токсичность *(ОФС 42-0060-07)*.....124
26. Пирогенность *(ОФС 42-0061-07)*.....125
27. Бактериальные эндотоксины *(ОФС 42-0062-07)*.....128
28. Испытание на гистамин *(ОФС 42-0063-07)*.....136
29. Испытание на депрессорные вещества *(ОФС 42-0064-07)*.....140
30. Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды *(ОФС 42-0065-07)*.....141
31. Стерильность *(ОФС 42-0066-07)*.....150
32. Микробиологическая чистота *(ОФС 42-0067-07)*.....160
33. Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар *(ОФС 42-0068-07)*.....194
34. Определение эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств *(ОФС 42-0069-07)*.....216
РЕАКТИВЫ.....220
35. Реактивы. Индикаторы *(ОФС 42-0070-07)*.....220
36. Титрованные растворы *(ОФС 42-0071-07)*.....425
37. Буферные растворы *(ОФС 42-0072-07)*.....443

38. Радиофармацевтические препараты *(ОФС 42-0073-07)*.....456
39. Фармацевтические субстанции *(ОФС 42-0074-07)*.....484
40. Сроки годности лекарственных средств *(ОФС 42-0075-07)*.....488
ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ.....493
Азитромицин *(ФС 42-0213-07)*.....493
Амлодипина бесилат *(ФС 42-0214-07)*.....496
Анальгин *(ФС 42-0215-07)*.....498
Арбидол *(ФС 42-0216-07)*.....502
Артикаина гидрохлорид *(ФС 42-0217-07)*.....503
Аскорбиновая кислота *(ФС 42-0218-07)*.....506
Атенолол *(ФС 42-0219-07)*.....509
Ацетилсалициловая кислота *(ФС 42-0220-07)*.....511

Ацикловир *(ФС 42-0221-07)*.....513
Бария сульфат *(ФС 42-0222-07)*.....516
Бромгексина гидрохлорид *(ФС 42-0223-07)*.....517
Верапамила гидрохлорид *(ФС 42-0224-07)*.....519
Галоперидол *(ФС 42-0225-07)*.....522
Гвайфенезин *(ФС 42-0226-07)*.....524
Гидрокортизона ацетат *(ФС 42-0227-07)*.....527
Гликлазид *(ФС 42-0228-07)*.....529
Глутаминовая кислота *(ФС 42-0229-07)*.....531
Диазепам *(ФС 42-0230-07)*.....533
Диазолин *(ФС 42-0231-07)*.....534
Димедрол *(ФС 42-0232-07)*.....536
Доксазозина мезилат *(ФС 42-0233-07)*.....539
Дроперидол *(ФС 42-0234-07)*.....541
Дротаверина гидрохлорид *(ФС 42-0235-07)*.....543
Изониазид *(ФС 42-0236-07)*.....546
Итраконазол *(ФС 42-0237-07)*.....548
Кальция глюконат *(ФС 42-0238-07)*.....550
Каптоприл *(ФС 42-0239-07)*.....552
Карбамазепин *(ФС 42-0240-07)*.....553
Кетамина гидрохлорид *(ФС 42-0241-07)*.....557
Кеторолак трометамин *(ФС 42-0242-07)*.....558
Клемастина фумарат *(ФС 42-0243-07)*.....561
Клотримазол *(ФС 42-0244-07)*.....563
Клофелина гидрохлорид *(ФС 42-0245-07)*.....565
Кодеин *(ФС 42-0246-07)*.....567
Кодеина фосфат *(ФС 42-0247-07)*.....569
Кофеин *(ФС 42-0248-07)*.....571
Кофеин безводный *(ФС 42-0249-07)*.....573
Левомицетин *(ФС 42-0250-07)*.....576
Лидокаина гидрохлорид *(ФС 42-0251-07)*.....578
Лизиноприл *(ФС 42-0252-07)*.....579
Магния сульфат *(ФС 42-0253-07)*.....582
Мелоксикам *(ФС 42-0254-07)*.....583
Мельдоний *(ФС 42-0255-07)*.....585
Метилурацил *(ФС 42-0256-07)*.....588
Метронидазол *(ФС 42-0257-07)*.....590
Метформина гидрохлорид *(ФС 42-0258-07)*.....592
Напроксен *(ФС 42-0259-07)*.....593
Натрия диклофенак *(ФС 42-0260-07)*.....595
Натрия кромогликат *(ФС 42-0261-07)*.....597
Никотинамид *(ФС 42-0262-07)*.....599
Никотиновая кислота *(ФС 42-0263-07)*.....600
Нитразепам *(ФС 42-0264-07)*.....602
Новокаина гидрохлорид *(ФС 42-0265-07)*.....603

Ондансетрона гидрохлорид *(ФС 42-0266-07)*.....605
Папаверина гидрохлорид *(ФС 42-0267-07)*.....609
Парацетамол *(ФС 42-0268-07)*.....611
Пирацетам *(ФС 42-0269-07)*.....613
Пиридоксина гидрохлорид *(ФС 42-0270-07)*.....615
Пироксикам *(ФС 42-0271-07)*.....617
Питофенона гидрохлорид *(ФС 42-0272-07)*.....619
Пропранолола гидрохлорид *(ФС 42-0273-07)*.....621
Ранитидина гидрохлорид *(ФС 42-0274-07)*.....622
Рибоксин *(ФС 42-0275-07)*.....624
Симвастатин *(ФС 42-0276-07)*.....627
Спиронолактон *(ФС 42-0277-07)*.....630
Сульфадиметоксин *(ФС 42-0278-07)*.....633
Теофиллин *(ФС 42-0279-07)*.....635
Тиамина хлорид *(ФС 42-0280-07)*.....637
Тинидазол *(ФС 42-0281-07)*.....639
Тиоридазин *(ФС 42-0282-07)*.....641
Тиоридазина гидрохлорид *(ФС 42-0283-07)*.....642
α-Токоферола ацетат *(ФС 42-0284-07)*.....644
Феназепам *(ФС 42-0285-07)*.....647
Фенпивериния бромид *(ФС 42-0286-07)*.....648
Фуразолидон *(ФС 42-0287-07)*.....650
Фуросемид *(ФС 42-0288-07)*.....652
Хлоропирамина гидрохлорид *(ФС 42-0289-07)*.....654

ПРИЛОЖЕНИЯ.....657

Приложение 1. ИК-спектры.....659

Приложение 2. Таблицы.....681

1. Наименования, символы и относительные атомные массы элементов.....682

2. Соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием безводного спирта в растворе.....684

I. РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ НАД ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕЙ

Председатель

Юргель Николай Викторович	– руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзора)

Заместители председателя

Багирова Валерия Леонидовна	– директор Института стандартизации и контроля лекарственных средств (ИСКЛС) ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора)
Младенцев Андрей Леонидович	– заместитель руководителя Росздравнадзора

Ответственный секретарь

Митькина Лидия Ивановна	– руководитель аналитической лаборатории научно-методического отдела ИСКЛС ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора

Члены Совета

Беленков Юрий Никитич	– руководитель Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (Росздрав)
Володин Николай Николаевич	– заместитель руководителя Росздрава
Гильдеева Гелия Назыфовна	– заместитель директора Департамента развития медицинской помощи и курортного дела Минздравсоцразвития России
Ковалева Елена Леонардовна	– заместитель директора ИСКЛС ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора
Косенко Валентина Владимировна	– начальник Управления организации государственного контроля обращения медицинской продукции и средств реабилитации инвалидов Росздравнадзора
Рейхарт Дмитрий Владимирович	– и.о. директора Федерального фонда обязательного медицинского страхования

Сакаев Марат Рустамович	– заместитель директора Департамента фармацевтической деятельности, региональной и информационной политики по вопросам здравоохранения и социального развития Минздравсоцразвития России
Сокольская Татьяна Александровна	– заместитель директора ГУ «ВНИИ лекарственных и ароматических растений»
Стародубов Владимир Иванович	– заместитель Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Тельнова Елена Алексеевна	– заместитель руководителя Росздравнадзора
Хабриев Рамил Усманович	– заместитель директора Департамента социального развития и охраны окружающей среды Правительства Российской Федерации
Шаназаров Карим Сагамбаевич	– руководитель лаборатории экспертизы и стандартизации ИСКЛС ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора

II. ПРЕДИСЛОВИЕ

Двенадцатому изданию Государственной фармакопеи Российской Федерации предшествовали следующие издания Фармакопеи на русском языке: первое – 1866 г., второе – 1871 г., третье – 1880 г., четвертое – 1891 г., пятое – 1902 г., шестое – 1910 г., седьмое – 1925 г., восьмое – 1946 г., девятое – 1961 г., десятое – 1968 г., одиннадцатое – 1987 г. (первый выпуск) и 1990 г. (второй выпуск).

После выпуска одиннадцатого издания вводились в действие Общие фармакопейные статьи, Фармакопейные статьи и Изменения, имеющие юридическую силу, равную Государственной фармакопее.

Первая часть Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания подготовлена Институтом стандартизации и контроля лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора при участии Научно-исследовательского института фармации Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, фармацевтического факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Государственного научного центра «Институт биофизики» и специалистов ведущих научных центров и промышленных предприятий.

Общие фармакопейные и фармакопейные статьи, включенные в настоящее издание, утверждены приказом Минздравсоцразвития России от 15 октября 2007 г. № 641.

III. ОРГАНИЗАЦИИ, УЧРЕЖДЕНИЯ РОССИИ И СПЕЦИАЛИСТЫ, ПРИНЯВШИЕ УЧАСТИЕ В ПОДГОТОВКЕ ЧАСТИ 1 ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ XII ИЗДАНИЯ

1. Институт стандартизации и контроля лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора):

- Багирова В.Л. – директор, доктор фармацевтических наук, профессор (1-40, ФС);

- Ковалева Е.Л. – заместитель директора, кандидат биологических наук (39, 40, ФС);

- Митькина Л.И. – руководитель аналитической лаборатории научно-методического отдела, доктор фармацевтических наук (1-12.4, 14-24, 35-37).

- Шаназаров К.С. – руководитель лаборатории экспертизы и стандартизации зарубежных лекарственных средств отдела экспертизы и стандартизации лекарственных средств, кандидат химических наук (16, 17, 23, 35-37, 39, 40, ФС);

- Полиевктов М.К. – старший научный сотрудник аналитической лаборатории научно-методического отдела, доктор фармацевтических наук (ФС);

- Нечаева Е.Б. – руководитель лаборатории экспертизы химико-фармацевтических препаратов отдела экспертизы и стандартизации лекарственных средств, кандидат фармацевтических наук (35);

- Милкина С.Е. – старший научный сотрудник лаборатории экспертизы химико-фармацевтических препаратов отдела экспертизы и стандартизации лекарственных средств (35);

- Петрищев Д.С. – научный сотрудник лаборатории хроматографии отдела экспертизы и стандартизации лекарственных средств (35);

- Титова А.В. – ведущий научный сотрудник лаборатории по организации экспертизы лекарственных средств научно-методического отдела, кандидат фармацевтических наук (24, ФС);

- Исаева И.В. – руководитель лаборатории контроля качества органопрепаратов, доктор фармацевтических наук (18);

- Ковалева С.В. – ведущий научный сотрудник лаборатории контроля качества органопрепаратов, кандидат биологических наук (18, 19);

- Антонова Н.П. – ведущий научный сотрудник лаборатории контроля фитопрепаратов отдела контроля качества, кандидат биологических наук (16, 17, 21, 22);

- Суранова А.В. – старший научный сотрудник лаборатории по организации контроля качества лекарственных средств научно-методического отдела, кандидат фармацевтических наук (24.2);

- Краюшкина Т.Я. – научный сотрудник лаборатории по организации контроля качества лекарственных средств научно-методического отдела (24.2);

- Терещенко Е.В. – младший научный сотрудник лаборатории контроля качества химико-фармацевтических препаратов отдела контроля качества лекарственных средств (24.2);

- Неугодова Н.П. – руководитель лаборатории фармакологии отдела биологических методов исследования, кандидат биологических наук (25-30);

- Батуашвили Т.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии отдела биологических методов исследования (28, 29);

- Симутенко Л.В. – старший научный сотрудник лаборатории фармакологии отдела биологических методов исследования (28, 29);

- Сапожникова Г.А. – научный сотрудник лаборатории фармакологии отдела биологических методов исследования (30);

- Быстрова Л.В. – руководитель отдела биологических методов исследования, кандидат биологических наук (33);

- Гунар О.В. – руководитель лаборатории микробиологии отдела биологических методов исследования лекарственных средств, кандидат биологических наук (31, 32, 34);

- Каграманова К.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии отдела биологических методов исследования лекарственных средств, кандидат биологических наук (31, 32, 34);

- Денисова С.В. – старший научный сотрудник лаборатории микробиологии отдела биологических методов исследования лекарственных средств, кандидат биологических наук (31, 34);

- Колбикова А.С. – научный сотрудник лаборатории микробиологии отдела биологических методов исследования лекарственных средств (31).

2. Научно-исследовательский институт фармации Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова:

- Рудакова И.П. – заведующая лабораторией фармакопеи, доктор химических наук (4-7, 10, 12.5, 14, 16-19, 21, 22, 24, 30, 35);

- Мелентьева Т.А. – главный научный сотрудник лаборатории фармакопеи, доктор химических наук (4-7, 9-11, 21-22, 24);

- Дементьева Н.Н. – и.о. заведующей лабораторией фармацевтической химии, доктор фармацевтических наук, профессор (35);

- Завражная Т.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории фармацевтической химии, кандидат фармацевтических наук (8, 20);

- Сегуру Н.В. – старший научный сотрудник лаборатории фармакопеи, кандидат фармацевтических наук (9, 14);

- Ильина И.Г. – старший научный сотрудник лаборатории фармакопеи, кандидат химических наук (11, 14).

3. Фармацевтический факультет Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова:

- Грачев С.В. – проректор по научной работе ММА им. И.М. Сеченова, академик РАМН (13);

- Садчикова Н.П. – профессор кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии фармацевтического факультета, доктор фармацевтических наук (20, 23, 24).

4. Государственный научный центр «Институт биофизики», отдел радиофармацевтических препаратов:

- Кодина Г.Е. – заведующая лабораторией технологии и методов контроля радиофармацевтических препаратов, кандидат химических наук (38).

Специалисты других организаций:

- Краснова М.А. – ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств НИИКО РОНЦ им. Н.Н. Блохина, кандидат фармацевтических наук (35-37);
- Львова М.Ш. – заведующая сектором ФГУП НИИ витаминов, кандидат химических наук (12.1-12.4);
- Шейченко В.И. – ведущий научный сотрудник ГУ «ВНИИ лекарственных и ароматических растений», кандидат физико-математических наук (12.5);
- Березовская И.В. – заведующая отделом лекарственной безопасности ОАО «ВНЦБАВ», доктор медицинских наук, профессор (25);
- Долгова Г.В. – заведующая отделом доклинических исследований и готовых лекарственных препаратов ГНЦА, кандидат биологических наук (25-27);
- Ситников А.Г. – генеральный директор ООО «ЛАЛ-Центр» (27);
- Титова Л.В. – руководитель лаборатории стандартов ИСКЛС ФГУ «НЦЭСМП» Росздравнадзора (ФС);
- Чибиляев Т.Х. – заместитель генерального директора, директор по развитию ОАО «Верофарм», кандидат фармацевтических наук (ФС);
- Зайцев С.А. – ведущий научный сотрудник отдела медицинской химии ГНЦА, кандидат химических наук (ФС);
- Локшин Б.В. – заведующий лабораторией молекулярной спектроскопии ИНЭОС РАН, доктор химических наук, профессор (ФС).

IV. ВВЕДЕНИЕ

Государственная фармакопея (ГФ) является сборником основных стандартов, применяемых в фармакопейном анализе и производстве лекарственных средств. Государственная фармакопея имеет законодательный характер. Основу Государственной фармакопеи составляют общие фармакопейные статьи (ОФС) и фармакопейные статьи (ФС). ОФС описывает принятые в фармакопейном анализе общие положения, методы анализа или включает в себя перечень нормируемых показателей и методов испытаний определенной лекарственной формы. ФС определяет уровень требований к конкретным лекарственным средствам.

Особенностью современного этапа стандартизации лекарственных средств является необходимость гармонизации требований к качеству лекарственных средств и методам их испытаний, предъявляемых фармакопеей России и ведущими зарубежными фармакопеями.

XII издание Государственной фармакопеи Российской Федерации будет включать пять частей.

В первой части описаны общие положения, методы анализа, требования, предъявляемые к фармацевтическим субстанциям, и фармакопейные статьи на субстанции.

Последующие части будут посвящены:

- продолжению описания физических, физико-химических и химических методов анализа. В эту часть войдут статьи «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний», «Валидация аналитических методик», а также фармако-технологические и другие испытания;
- описанию общих требований к лекарственным формам, перечень которых по сравнению с ГФ XI будет расширен;
- лекарственному растительному сырью и препаратам на его основе: методам анализа и предъявляемым требованиям.

Впервые в Государственную фармакопею предполагается включить стандарты качества на гомеопатические лекарственные препараты, которым будет посвящена одна из частей.

1 часть ГФ XII содержит 45 ОФС и в отличие от ГФ XI издания – 77 фармакопейных статей (ФС) на фармацевтические субстанции, наиболее часто используемые в России, в том числе входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

По сравнению с ГФ XI в первую часть включены новые ОФС: «Оборудование», «Осмолярность», «Ионометрия», «Остаточные органические растворители», «Бактериальные эндотоксины», «Определение эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств», «Радиофармацевтические препараты», «Фармацевтические субстанции», «Сроки годности лекарственных средств».

Остальные ОФС переработаны и дополнены с учетом современных требований и достижений в области фармацевтического анализа.

В «Правилах пользования фармакопейными статьями» в отличие от ГФ XI

приведены рекомендации по описанию веществ, предусматривающие указание структуры (крупнокристаллический, кристаллический, мелкокристаллический или аморфный) и цвета. Определение степени кристалличности порошков соотнесено с определением кристалличности ситовым анализом и размером отверстий применяемых сит. Приведены условия определения цвета порошка, унифицированные с зарубежными фармакопеями термины для используемых в фармакопейном анализе температурных интервалов и расшифровка рекомендуемых температурных условий хранения препаратов, точность измерений и вычисление результатов испытания, даны рекомендации по фильтрованию, использованию стандартных образцов, применяемых в фармакопейном анализе.

Вместо единиц измерений и сокращений, применяемых в Государственной фармакопее XI издания, в настоящем издании приведены единицы международной системы СИ, используемые в фармакопее, и их соответствие другим единицам.

В ОФС «Оборудование», составленную по аналогии с зарубежными фармакопеями, включены рекомендации по применению фильтров различной пористости, диаметр их пор и характеристика сит, применяемых в производстве и контроле лекарственных средств, что необходимо для гармонизации требований по определению измельченности порошков.

В отличие от ГФ XI температура плавления в капиллярном методе означает не интервал между началом и концом плавления, а температуру конца плавления, что согласуется с определением по Европейской фармакопее.

ОФС ГФ XI «Определение температурных пределов перегонки» дополнена определением точки кипения.

Для определения плотности предусмотрен дополнительный метод, основанный на измерении частоты колебаний трубки, заполненной испытуемым образцом.

ОФС «Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах» содержит кроме метода дистилляции метод газовой хроматографии.

ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях», «Спектрометрия в инфракрасной области», «Атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия», «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса» и «Флуориметрия» разработаны с учетом современных возможностей спектроскопических методов, а также опыта использования методов, описанных в ГФ XI. По аналогии с зарубежными фармакопеями ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» содержит описание многокомпонентного спектрофотометрического анализа и производной спектрофотометрии.

В ОФС «Ионометрия» описано определение концентрации ионов в растворе с помощью ионоселективных электродов, при этом потенциометрическое определение pH является частным случаем определения концентрации ионов.

Общая фармакопейная статья «Растворимость» дополнена описанием методик определения растворимости веществ с неизвестной и известной растворимостью.

Для определения степени окраски, прозрачности и степени мутности жидкостей предусмотрена возможность использования инструментальных методов. Эталоны цветности унифицированы с эталонами Европейской фармакопеи.

В соответствии с дополнительными данными по токсичности в ОФС «Остаточные органические растворители» откорректированы таблицы классов органических растворителей.

В испытаниях на допустимые пределы примесей тяжелых металлов и железа предусмотрено, наряду с описанными в ГФ XI реактивами, использование других реактивов: тиоацетамидного – при определении тяжелых металлов и тиогликолевой кислоты и аммония роданида – при определении железа.

Включенные в ГФ XII статьи, описывающие биологические методы контроля качества лекарственных средств, соответствуют современному подходу к биологическим испытаниям.

Вместо статьи «Испытание на токсичность» в ГФ XII введена статья «Аномальная токсичность», поскольку данный показатель отражает не собственно токсичность, а токсичность, которая превышает уровень, установленный на стадии доклинических испытаний.

В статье «Пирогенность» указаны лекарственные препараты, для которых контроль по данному показателю является обязательным. Разработан новый уровень требований к проведению испытания и к величине максимального повышения температуры тела у животных.

В статье «Бактериальные эндотоксины» впервые введено правило расчета их предельного содержания, пороговая пирогенная доза и формула для расчета предельного содержания эндотоксинов в препаратах для парентерального введения, вводимых интратекально, и для радиофармацевтических препаратов.

Впервые в государственную фармакопею введена статья «Испытание на гистамин» с использованием изолированного органа. В ней подробно описана подготовка и проведение опыта, а также интерпретация его результатов.

Из статьи «Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды» исключено испытание на голубях, которое проводят для гликозидов наперстянки пурпуровой, получаемых в настоящее время не из лекарственного растительного сырья, а синтетическим путем.

Впервые введены дифференцированные нормы микробиологической чистоты на готовые лекарственные формы (в том числе лекарственное растительное сырье и препараты из лекарственного растительного сырья), на субстанции и вспомогательные вещества. Дополнен список используемых питательных сред отечественного и зарубежного производства для определения стерильности и микробиологической чистоты. Введены критерии оценки качества микробиологических сред: ростовые и селективные свойства.

В ОФС «Реактивы. Индикаторы» и «Титрованные растворы» приведен значительно расширенный перечень применяемых в фармакопейном анализе реактивов и титрованных растворов.

Вместо статей ГФ XI «Радиоактивность» и «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах» в ГФ XII включена статья «Радиофармацевтические препараты», описывающая определение радиоактивности и показатели качества радиофармацевтических препаратов и

предусматривающая использование широкого спектра современной аппаратуры и приемов измерений.

В ОФС «Фармацевтические субстанции» приведены основные требования, распространяющиеся прежде всего на индивидуальные органические вещества, а также на вспомогательные вещества, используемые для приготовления готовых лекарственных форм.

При подготовке ФС на фармацевтические субстанции учитывались не только международные требования, но и опыт, накопленный в процессе регистрации субстанций, используемых отечественными производителями.

Химические названия лекарственных веществ даны в соответствии с требованиями Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC). Изложение фармакопейных статей гармонизировано с ведущими зарубежными фармакопеями. Основным методом идентификации является метод инфракрасной спектрометрии.

При количественном определении предпочтение отдается классическим титриметрическим методам анализа. Наряду с этим широко используются и современные физико-химические методы – такие, как спектроскопия в ультрафиолетовой области, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография, предполагающие использование стандартных образцов. В таких случаях указанные методы, а также метод тонкослойной хроматографии, используются и для идентификации субстанций наряду с классическими химическими методами.

Содержание активного вещества приведено в пересчете на сухое (если определяется потеря в массе при высушивании), на безводное (если определяется вода) или на безводное, не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

Для ряда субстанций в Приложении приведены рисунки ИК-спектров.

ОФС «Сроки годности лекарственных средств» подготовлена на основе ОСТ 42-2-72 «Средства лекарственные. Порядок установления сроков годности». В ней сохранены основные положения работ по установлению сроков годности лекарственных средств при хранении в обычных условиях, но в отличие от ОСТ согласно сложившейся мировой практике ОФС допускает использование субстанции в течение всего срока годности.

В первой части Государственной фармакопеи содержатся также табличные данные, при этом таблица наименования, символов и относительных масс элементов значительно расширена.

Общие статьи ГФ XI «Метод фазовой растворимости» и «Полярография» исключены как не нашедшие широкого применения.

ОБЩИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

1. ПРАВИЛА ПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРМАКОПЕЙНЫМИ СТАТЬЯМИ

(ОФС 42-0031-07)

Описание. Указывают характеристики физического состояния и цвет лекарственного средства; если необходимо, приводят информацию о запахе и гигроскопичности.

Твердые субстанции могут быть крупнокристаллическими, кристаллическими, мелкокристаллическими или аморфными.

Крупнокристаллический порошок. Не более 40 % частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм.

Кристаллический порошок. Не менее 95 % частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм и не более 40 % – размером менее 0,2 мм.

Мелкокристаллический порошок. Не менее 95 % частиц порошка должно быть размером менее 0,2 мм.

Вещество называют *аморфным*, если при вращении столика микроскопа не наблюдается отражения света.

Характеристики кристалличности и гигроскопичности в описании приводятся для информации и испытанию не подлежат. При необходимости нормирования величины частиц в частной фармакопейной статье приводят специальный раздел.

Цвет следует характеризовать названиями: белый, синий, зеленый, желтый, оранжевый, красный и т.п. При оттеночных цветах на первом месте указывают тот цвет, который содержится в меньшей доле, а затем через дефис – преобладающий цвет (например, красно-коричневый).

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

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

Запах. Запах следует характеризовать терминами: «без запаха», «с характерным запахом», «со слабым характерным запахом».

Испытание проводят сразу после вскрытия упаковки. 0,5-2,0 г препарата равномерно распределяют на часовом стекле диаметром 6-8 см; через 15 мин определяют запах на расстоянии 4-6 см или делают вывод о его отсутствии. В случае легко летучих жидкостей наносят 0,5 мл на фильтровальную бумагу и запах определяют сразу же после нанесения, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Масса. «Взвешивание по разности» (например, до и после высушивания/прокаливания при определении потери в массе при высушивании или при определении золы) проводят при одинаковых условиях (температура, давление, влажность), используя одни и те же средства измерения и лабораторную посуду. Интервал

времени между двумя взвешиваниями определяется свойствами и количеством высушиваемого/прокаливаемого остатка.

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

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

Термин «невесомый» означает, что масса не превышает 0,0005 г.

Объем. Для обеспечения требуемой точности измерений стеклянная мерная посуда должна соответствовать требованиям класса А Международного стандарта (ISO). Допускается использование стеклянной мерной посуды по ГОСТам.

Понятие «капля» означает объем от 0,02 до 0,05 мл в зависимости от растворителя; для водных растворов объем капли равен приблизительно 0,05 мл (в 1 мл содержится примерно 20 капель).

Температура. Помимо конкретного указания температуры используют также следующие термины:

Глубокое охлаждение	Ниже -15 °С
В холодильнике	От +2 до +8 °С
В холодном или прохладном месте	От +8 до +15 °С
При комнатной температуре	От +15 до +25 °С
Теплый	От +40 до +50 °С
Горячий	От +80 до +90 °С
Температура водяной бани	От +98 до +100 °С
Температура ледяной бани	0 °С

Под «водяной баней» понимают кипящую водяную баню, если в частной фармакопейной статье не указана температура нагревания.

Испытания следует проводить при комнатной температуре, если в частной фармакопейной статье нет других указаний.

Если при проведении испытания, когда имеет значение температура, она не указана, то подразумевают температуру 20 °С.

Если в тесте «Потеря в массе при высушивании» температурный интервал не указан, то подразумевается, что он равен ± 2 °С от указанного значения.

Ниже приводится расшифровка рекомендуемых температурных условий хранения препаратов:

Рекомендуемые условия	Расшифровка рекомендуемых условий
Хранить при температуре не выше 30 °С	От 2 до 30 °С
Хранить при температуре не выше 25 °С	От 2 до 25 °С
Хранить при температуре не выше 15 °С	От 2 до 15 °С
Хранить при температуре не выше 8 °С	От 2 до 8 °С
Хранить при температуре не ниже 8 °С	От 8 до 25 °С

Вакуум. Термин «вакуум» означает, что давление не превышает 20 мм рт. ст. (2,66 кПа), если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Для высушивания в вакууме используют вакуумный сушильный шкаф, вакуумный пистолет или другие подобные приборы.

Точность измерения. При описании количественного определения или испытания с численно заданными пределами количества вещества, необходимое для проведения испытания количество указывают приблизительно; в действительности оно может отклоняться в пределах ± 10 % от указанного. Необходимо взять точную навеску анализируемого вещества (или отмерить его каким-либо другим способом) и все вычисления производить для этого точного количества. Если пределы испытания заданы не численно, а определяются путем сравнения со стандартом при тех же условиях, для испытания берут строго указанное количество вещества. Реактивы всегда берут в строго указанных количествах.

Если значения массы навесок или объемов не используют для дальнейших расчетов, то точность их взятия (отмеривания, отвешивания) должна согласовываться с указанной в частной фармакопейной статье точностью.

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

Точная навеска. «Точная навеска» означает взвешивание на аналитических весах с погрешностью ± 0,0002 г. Если не указано «точная навеска» и точность взвешивания не задана числом десятичных знаков, то навеску следует брать с погрешностью ± 0,01 г.

При определении массы в граммах с точностью более четырех десятичных знаков следует пользоваться весами типа ВЛР-20 г или другими весами с аналогичными метрологическими или техническими характеристиками.

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

Понятие «*свежеприготовленный раствор*» означает раствор, приготовленный не более чем за 8 ч до его применения, если в частной фармакопейной статье нет других указаний.

Растворители. Если для растворов не указан растворитель, то подразумевают водные растворы.

Под названием «вода», если нет особых указаний, следует понимать воду, соответствующую требованиям фармакопейной статьи «Вода очищенная». Термин «вода дистиллированная» распространяется на «воду очищенную», полученную путем дистилляции.

Под названием «спирт», если нет особых указаний, следует понимать этиловый спирт, «этанол» – абсолютированный спирт; под названием «эфир» – диэтиловый эфир.

Если для проведения испытания требуется использовать растворитель с растворенным в нем индикатором и контрольный опыт не предусмотрен, то растворитель предварительно нейтрализуют по этому индикатору.

Если указано, что при приготовлении смеси растворителей их берут в соотношении

(а:в), то имеется в виду соотношение объемов. Например, соотношение гексан – бензол (1:3) означает, что смешивают 1 объем гексана с 3 объемами бензола.

Реактивы. Для испытаний применяют реактивы квалификации «чистый для анализа». В этом случае квалификация реактива не указывается. При применении реактивов другой квалификации в частной фармакопейной статье следует приводить соответствующее указание.

Индикаторы. При титриметрических определениях раствор индикатора добавляют в количестве 0,2 мл или 3 капель, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Растворы. Под принятым способом обозначения концентрации растворов твердых веществ в различных растворителях 1:10, 1:2 и т.д. следует подразумевать содержание весовой части вещества в указанном объеме раствора, т.е. при приготовлении раствора 1:10 следует брать 1 г вещества и растворителя до получения 10 мл раствора; при приготовлении раствора 1:2 следует брать 1 г вещества и растворителя до получения 2 мл раствора и т.д.

Под обозначением «ч» подразумевают массовые части.

Обозначение «ppm» (частей на миллион) подразумевает массовое соотношение.

Процентная концентрация раствора может иметь одно из трех значений:

- массовый процент – % (м/м) – число граммов вещества в 100 граммах раствора;
- массо-объемный процент – % (м/о) – число граммов вещества в 100 мл раствора;
- объемный процент – % (о/о) – число миллилитров жидкого вещества в 100 мл раствора.

Если «%» используется без обозначения (м/м, м/о или о/о), то подразумевается массовый процент для смесей твердых веществ, массо-объемный процент для растворов или суспензий твердых веществ в жидкостях, объемный процент для растворов жидкостей в жидкостях и массо-объемный процент для растворов газов в жидкостях. Например, 1 % раствор приготавливают растворением 1 г твердого вещества или 1 мл жидкости в 100 мл раствора.

Молекулярная масса. Молекулярные массы описанных в фармакопее соединений рассчитаны по таблице относительных атомных масс 1997 г., принятой Международным союзом по теоретической и прикладной химии (IUPAC) и основанной на шкале углерода-12.

Если молекулярная масса вещества меньше 400, приводят два десятичных знака, если больше 400 – один десятичный знак.

Пределы количественного содержания. Указываемые пределы основываются на результатах, полученных в рамках обычной аналитической практики; в них уже учтены обычные аналитические погрешности, допустимый разброс при производстве и приготовлении, а также ухудшение качества в процессе хранения в пределах, которые считаются приемлемыми. При определении соответствия препарата требованиям фармакопейной статьи к указанным пределам не должны добавляться никакие дополнительные допуски.

Если в разделе «Количественное определение» для индивидуальных веществ не указан верхний предел содержания, следует считать, что последний составляет не более 100,5 % определяемого вещества.

В тех случаях, когда содержание вещества в препарате выражается в пересчете на

сухое или безводное вещество, следует понимать, что потеря в массе при высушивании или содержание воды определены тем методом, который описан в соответствующей частной фармакопейной статье.

При определении действующих веществ в лекарственном растительном сырье расчет производят на абсолютно сухое сырье.

Контрольный опыт. Под контрольным опытом подразумевают определение, проводимое с теми же количествами реактивов и в тех же условиях, но без испытуемого препарата.

Методы испытаний. Как правило, в Общей фармакопейной статье (ОФС) на методы контроля описано несколько методов анализа. Если в частной фармакопейной статье не указано, какой из методов используется, то применяют первый метод, описанный в ОФС.

Защищенное от света место. Если указано, что испытание проводят «в защищенном от света месте», то это означает, что следует принять меры для избежания попадания прямого солнечного света, любого другого яркого света, а также ультрафиолетовых лучей, например, путем использования посуды из специального стекла, работы в затемненной комнате и т.д.

Сухое место. Термин «сухое место» подразумевает место с относительной влажностью не более 40 % при комнатной температуре или эквивалентном давлении паров при другой температуре.

Фильтрование. Если для определения содержания примеси используют фильтрат, то перед фильтрованием фильтр промывают соответствующим растворителем до тех пор, пока не будет установлено, что определяемая примесь не обнаруживается. При промывании подкисленной водой следует для подкисления применять ту кислоту, которая применяется для определения. Если часть фильтрата применяют для дальнейших определений, то для фильтрования применяют сухой фильтр и первую порцию фильтрата отбрасывают.

Если не указана марка фильтра, то подразумевают любой бумажный фильтр.

Вычисление результатов испытания. При всех количественных определениях результат вычисляют с точностью на два десятичных знака большей, чем число десятичных знаков, указанное в частной фармакопейной статье, если это допустимо с точки зрения точности метода. Затем цифры округляют до указанного в пределе количества значащих цифр (если нет других указаний). При этом последнюю цифру увеличивают на единицу, если цифра, отбрасываемая при округлении, больше или равна пяти. Если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше пяти, последнюю цифру оставляют неизменной.

Стандартные образцы. Современные методы анализа предусматривают использование стандартных образцов. В качестве стандартных образцов в нормативном документе должны быть предусмотрены Фармакопейные стандартные образцы, введенные в действие уполномоченным фармакопейным органом (*EP CRS, BP CRS, USP RS*, государственные стандартные образцы ГСО и др.).

В ряде случаев для проведения текущих анализов могут использоваться стандартные образцы серийных субстанций при условии, что они удовлетворяют требованиям нормативной документации и откалиброваны по Фармакопейным стандартным образцам.

2. ЕДИНИЦЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ СИСТЕМЫ (СИ), ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЕ, И ИХ СООТВЕТСТВИЕ ДРУГИМ ЕДИНИЦАМ *(ОФС 42-0032-07)*

МЕЖДУНАРОДНАЯ СИСТЕМА ЕДИНИЦ (СИ)

Международная система единиц в настоящее время включает в себя два класса единиц физических величин: основные единицы и производные единицы*. Класс основных единиц состоит из семи независимых единиц, определения которых приведены в табл. 2.1.

Производными единицами системы называются единицы физических величин, которые могут быть получены через основные единицы посредством алгебраических отношений. Единицы таких величин, используемых фармакопеей, приведены в табл. 2.2.

Таблица 2.1

Основные единицы СИ

Величина		Единица		Определение
Наименование	**Символ**	**Наименование**	**Символ**	
Длина	*l*	метр	м	Один метр представляет собой длину пути, который проходит свет в вакууме за 1/299792458 долю секунды
Масса	*m*	килограмм	кг	Один килограмм равен массе международного эталона - килограмм
Время	*t*	секунда	с	Одна секунда представляет собой суммарную продолжительность 9 192 631 770 периодов излучения, соответствующих переходу между двумя сверхтонкими уровнями основного состояния атома цезия - 133
Сила электрического тока	*I*	ампер	А	Один ампер представляет собой такой постоянный ток, который, проходя в двух строго параллельных проводниках бесконечной длины и пренебрежимо малого кругового сечения, расположенных на расстоянии 1 метра в вакууме, вызывает между этими проводниками силу взаимодействия, равную 2×10^{-7} ньютона на один метр длины
Абсолютная температура	*T*	кельвин	К	Один кельвин представляет собой 1/273.16 часть от абсолютной температуры тройной точки воды
Количество	*n*	моль	М	Один моль представляет собой количество вещества, содержащего такое же количество простейших частиц, которое содержится в 0,012 килограммах углерода-12**
Сила света	I_v	кандела	кд	Кандела представляет собой интенсивность свечения в данном направлении от источника, излучающего монохроматическое излучение с частотой 540×10^{12} герц и такого источника, интенсивность которого в этом направлении составляет 1/683 ватта на один стереорадиан

* Используемые определения единиц Международной системы (СИ) приняты Международным комитетом мер и весов.

20-й Конференцией (1995 г.) Международного комитета мер и весов существующий ранее отдельный класс вспомогательных единиц, содержащий две единицы: угол на плоскости и пространственный угол, - включен в класс производных единиц.

** Если использованы моли, то следует указывать, к чему они относятся, например, атомы, молекулы, ионы, электроны, иные частицы или определенные группы таких объектов.

В табл. 2.3 приведены единицы, не входящие в систему СИ, но используемые наряду с Международной системой единиц.

Множительные приставки для образования десятичных дольных и кратных единиц приведены в табл. 2.4.

Таблица 2.2

Единицы СИ и их соответствие другим единицам

Величина		**Единица**				**Преобразование иных едииниц в единицы СИ**
Наименование	**Символ**	**Наименование**	**Символ**	**Выражение в основных единицах СИ**	**Выражение в иных единицах СИ**	
Волновое число	ν	единица на один метр	1/м	$м^{-1}$		
Длина волны	λ	микрометр	мкм	10^{-6} м		
		нанометр	нм	10^{-9} м		
Площадь	A,S	квадратный метр	$м^2$	$м^2$		
Объем	V	кубический метр	$м^3$	$м^3$		1 мл = 1 $см^3$= =$10^{-6}м^3$
Частота	ν	герц	Гц	$с^{-1}$		
Плотность	ρ	килограмм на кубический метр	$кг/м^3$	$кг \times м^{-3}$		1 г/мл = 1г/$см^3$= =10^3 $кг \times м^{-3}$
Скорость	v	метр в секунду	м/с	$м \times с^{-1}$		
Сила	F	ньютон	Н	$м \times кг \times с^{-2}$		1 дин= $1г \times см \times с^{-2}$= =$10^{-5}$ Н 1 kp = 9,80665 Н
Давление	P	паскаль	Па	$м^{-1} \times кг \times с^{-2}$	$Н \times м^{-2}$	1 дин/$см^2$ = 10^{-1}Па = =10^{-1} $Н \times м^{-2}$ 1 атм=101 325 Па= =101,325 кПа 1бар= 105 Па = 0,1 Мпа 1 мм рт.ст. = =133,322387 Па 1Topp=133,322368 Па 1 psi = 6,894757 кПа
Динамическая вязкость	η	паскаль-секунда	Па×с	$м^{-1} \times кг \times с^{-1}$	$Н \times с \times м^{-2}$	1 П=10^{-1}Па×с= = $10^{-1}$$Н \times с \times м^{-2}$ 1 сП= 1мПа×с

Продолжение таблицы 2.2

Кинематическая вязкость	v	квадратный метр на секунду	$М^2/с$	$м^2 \times с^{-1}$	$Па \times с \times м^3 \times кг^{-1}$ $Н \times м \times с \times кг^{-1}$	1 Ст=1$см^2 \times с^{-1}$= =$10^{-4} \times м^2 \times с^{-1}$
Энергия	W	джоуль	Дж	$м^2 \times кг \times с^{-2}$	Н×м	1эрг=1$см^2 \times г \times с^{-2}$= =1дин×см = =$10^{-1}$Дж 1 кал = 4,1868 Дж
Поток электромагнитного излучения	P	ватт	Вт	$м^2 \times кг \times с^{-3}$	$Н \times м \times с^{-1}$ $Дж \times с^{-1}$	1 эрг/с = =1 дин×см×$с^{-1}$ = =10^{-7} Вт =10^{-7} Н×м×$с^{-1}$= =10^{-7} Дж×$с^{-1}$
Поглощенная доза ионизирующего излучения	D	грэй	Гр	$м^2 \times с^{-2}$		1 рад = 10^{-2} Гр
Электрический потенциал, электродвижущая сила	U	вольт	В	$м^2 \times кг \times с^{-3} \times А^{-1}$	$Вт \times А^{-1}$	
Электрическое сопротивление	R	ом	Ом	$м^2 \times кг \times$ $\times с^{-3} \times А^{-2}$	$В \times А^{-1}$	
Количество электричества	Q	кулон	Кл	А×с		
Радиоактивность вещества	А	беккерель	Бк	$с^{-1}$		1Ки = 37×10^9 Бк = =37×10^9 $с^{-1}$
Молярная концентрация	c	моль на кубический метр	моль/$м^3$	моль×$м^{-3}$		1 моль/л = 1М= =1 моль/$дм^3$= =10^3 моль×$м^{-3}$
Массовая концентрация	ρ	килограмм на кубический метр	кг/$м^3$	кг×$м^{-3}$		1 г/л = 1 г/$дм^3$ = =1 кг×$м^{-3}$

Таблица 2.3

Единицы, используемые наряду с Международной системой единиц

Величина	Единица		Значение в единицах СИ
Время	минута	мин	1 мин = 60 с
	час	ч	1 ч = 60 мин = 3600 с
	сутки	сут	1 сут = 24 ч = 86400 с
Угол на плоскости	градус	°	1 = (π/ 180) рад
Объем	литр	л	1 л = 1 $дм^3$ = $10^{-3}м^3$
Масса	тонна	т	1т = 10^3кг
Частота вращения	оборот в минуту	об/мин	1 об/мин = (1/60) $с^{-1}$

Таблица 2.4

Множители и приставки для образования десятичных кратных и дольных единиц

Множитель	Приставка	Обозначение	Множитель	Приставка	Обозначение
10^{18}	экза	э	10^{-1}	деци	д
10^{15}	пета	п	10^{-2}	санти	с
10^{12}	тера	т	10^{-3}	милли	м
10^{9}	гига	г	10^{-6}	микро	мк
10^{6}	мега	м	10^{-9}	нано	н
10^{3}	кило	к	10^{-12}	пико	п
10^{2}	гекто	г	10^{-15}	фемто	ф
10^{1}	дека	да	10^{-18}	атто	а

Примечания

1. Радиан представляет собой плоский угол, вырезающий на окружности дугу, равную по длине радиусу.

2. В фармакопее условия центрифугирования определяются центробежным ускорением по отношению к ускорению свободного падения (g), которое принимается равным g = 9,80665 м×с$^{-2}$.

3. ОБОРУДОВАНИЕ *(ОФС 42-0033-07)*

В настоящей статье описана характеристика оборудования, применяемого в фармакопейном анализе, не описанная в других общих фармакопейных статьях.

ФИЛЬТРЫ

В зависимости от диаметра пор фильтры используются для следующих целей (табл. 3.1):

Таблица 3.1

Область применения фильтра в зависимости от диаметра пор

Диаметр пор, мкм	Область применения фильтра
< 2,5	Бактериологическая фильтрация
4-10	Ультратонкая фильтрация, отделение микроорганизмов большого диаметра
10-40	Аналитическая фильтрация
40-100	Тонкая фильтрация
100-160	Фильтрация крупных частиц, использование в качестве подложки для других фильтрующих материалов
160-500	Фильтрация очень крупных частиц

В табл. 3.2 приведен максимальный диаметр пор стеклянных фильтров различной пористости.

Таблица 3.2

Максимальный диаметр пор стеклянных фильтров различной пористости

Пористость фильтра	Приблизительный максимальный диаметр пор в микрометрах
ПОР 1,0	менее 1,0
ПОР 1,6	менее 1,6
	1-2,5
ПОР 3,0	1,6-3
	1,6-4
	4-6
ПОР 10	3-10
	4-10
ПОР 16	10-16
ПОР 40	16-40
	40-50
ПОР 100	40-100
	100-120
ПОР 160	100-160
	150-200
ПОР 250	160-250
	200-500
ПОР 500	250-500

СИТА

Материал сита должен быть индифферентным по отношению к просеиваемому веществу.

Для аналитических процедур используют сита с квадратными отверстиями. Для неаналитических процедур могут быть использованы также сита с круглыми отверстиями, диаметр которых в 1,25 раза превышает размер стороны квадратного отверстия сита соответствующего номера. Измельченность указывают в частной фармакопейной статье, используя номер сита, соответствующий номинальному размеру стороны отверстия в микрометрах, который приводится в скобках после названия вещества.

Максимальный допуск для размера отверстия (+ X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{2 \times (\omega^{0,75})}{3} + 4 \times (\omega^{0,25}) ,$$

где ω – номинальный размер отверстия.

При этом не должно быть отверстий, размер которых превышает номинальный размер более, чем на величину X.

Допуск для среднего значения размера отверстия (± Y) вычисляют по формуле:

$$Y = \frac{\omega^{0,98}}{27} + 1,6 .$$

При этом средний размер отверстия не должен отклоняться от номинального размера более чем на величину ± Y.

Промежуточный допуск (+ Z) вычисляют по формуле:

$$Z = \frac{X + Y}{2} .$$

При этом не более чем 6 % общего числа отверстий могут иметь размеры между «номинальный + X» и «номинальный + Z».

Диаметр d проволоки, применяемой для плетения металлической проволочной ткани, вставленной в раму, должен находиться в пределах от d_{min} до d_{max}, что соответствует допускам (± *15 %*) от рекомендованного номинального диаметра. Диаметр проволоки в ситах должен быть одинаковым по всему ситу.

Номер сита (номинальный размер отверстий в мкм), допуски для отверстий, диаметр проволоки и допустимые пределы от ее номинального диаметра представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Характеристика сит, применяемых в производстве и контроле лекарственных средств

Номер сита (номинальный размер отверстия, мкм)	Допуск для отверстия, мкм			Диаметр проволоки, мкм		
	Максимальный допуск для отверстия	Допуск для среднего значения размера отверстия	Промежуточный допуск	Рекомендованный номинальный диаметр	Допустимый предел	
	$+X$	$\pm Y$	$+Z$	d	d_{max}	d_{min}
11200	770	350	560	2500	2900	2100
8000	600	250	430	2000	2300	1700
5600	470	180	320	1600	1900	1300
4000	370	130	250	1400	1700	1200
2800	290	90	190	1120	1300	950
2000	230	70	150	900	1040	770
1400	180	50	110	710	820	600
1000	140	30	90	560	640	480
710	112	25	69	450	520	380
500	89	18	54	315	360	270
355	72	13	43	224	260	190
250	58	9,9	34	160	190	130
180	47	7,6	27	125	150	106
125	38	5,8	22	90	104	77
90	32	4,6	18	63	72	54
63	26	3,7	15	45	52	38
45	22	3,1	13	32	37	27
38	-	-	-	30	35	24

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

4. ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ *(ОФС 42-0034-07)*

Температурой плавления называют температуру, при которой происходит переход вещества из твердого состояния в жидкое.

Для определения температуры плавления в зависимости от физических свойств вещества применяют капиллярный метод, открытый капиллярный метод, метод мгновенного плавления и метод каплепадения. Для твердых веществ, легко превращаемых в порошок, применяют методы 1 и 3. Для аморфных веществ, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды (таких как жиры, воск, парафин, вазелин, смолы) – методы 2 и 4.

Для веществ, неустойчивых при нагревании, определяют температуру разложения. Температурой разложения называют температуру, при которой происходит резкое изменение физического состояния вещества (вспенивание) при нагревании.

Для определения температуры плавления используют описанные ниже приборы. Для калибровки приборов используют подходящие для этих целей стандартные вещества, имеющие температуру плавления, близкую к температуре плавления испытуемого вещества.

1. Капиллярный метод

Температура плавления, определенная капиллярным методом, представляет собой температуру, при которой последняя твердая частичка уплотненного столбика вещества в капиллярной трубке переходит в жидкую фазу.

Прибор 1. Составными частями прибора являются:

- стеклянный сосуд, содержащий жидкость (например, воду, вазелиновое или силиконовое масло), используемый в качестве бани и оснащенный подходящим устройством для нагрева. Жидкость в бане следует выбирать в зависимости от требуемой температуры;
- устройство для перемешивания, обеспечивающее однородность температуры внутри бани;
- подходящий термометр с ценой деления не более 0,5 °С. Разность между верхним и нижним делениями термометра в области измеряемой температуры – не более 100 °С;
- запаянные с одного конца капиллярные трубки из нейтрального прочного стекла диаметром от 0,9 до 1,1 мм и толщиной стенок от 0,10 до 0,15 мм.

Прибор 2. Составными частями прибора являются:

- круглодонная колба из термостойкого стекла вместимостью от 100 до 150 мл; длина горла колбы 20 см; диаметр горла – от 3 до 4 см;
- пробирка из термостойкого стекла, вставленная в колбу и отстоящая от дна колбы на расстоянии 1 см; диаметр пробирки – от 2 до 2,5 см;
- термометр ртутный стеклянный укороченный с ценой деления 0,5 °С,

вставленный во внутреннюю пробирку так, чтобы конец его отстоял от дна пробирки на 1 см;

- источник нагрева (газовая горелка, электрический обогрев);
- капиллярные трубки.

Колбу наполняют на ¾ объема соответствующей жидкостью: вазелиновое масло или жидкие силиконы; серная кислота концентрированная для веществ с температурой плавления от 80 до 260 °С; раствор калия сульфата в серной кислоте концентрированной 3:7 (по массе) – для веществ с температурой плавления выше 260 °С; дистиллированная вода – для веществ с температурой плавления ниже 80 °С.

Примечания

1. Стеклянные трубки, из которых вытягивают капилляры, должны быть вымыты и высушены.
2. При приготовлении раствора калия сульфата в серной кислоте концентрированной смесь кипятят в течение 5 мин при энергичном перемешивании. При недостаточном перемешивании могут образоваться два слоя, в результате чего может произойти закипание смеси, приводящее к взрыву.

Прибор 3. Прибор для определения температуры плавления с диапазоном измерений в пределах от 20 до 360 °С с электрическим обогревом (ПТП).

Составными частями прибора являются:

- основание с щитком управления и номограммой;
- стеклянный блок-нагреватель, обогрев которого осуществляется константановой проволокой, навитой бифилярно;
- оптическое приспособление;
- приспособление для установки термометра;
- приспособление для установки капилляров;
- термометр укороченный с ценой деления 0,5 °С;
- источник нагрева (электрический обогрев);
- капиллярные трубки длиной 20 см.

Допускается применение других приборов, использующих капиллярный метод, если точность и правильность измерений будут не хуже, чем в случае применения приборов, описанных выше.

Методика. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье, тонкоизмельченное в порошок вещество сушат при температуре от 100 до 105 °С в течение 2 ч, или в эксикаторе над серной кислотой в течение 24 ч, или в вакууме над безводным силикагелем в течение 24 ч.

Достаточное количество вещества помещают в капиллярную трубку до получения уплотненного столбика высотой от 4 до 6 мм. Необходимое уплотнение вещества при заполнении капиллярной трубки можно получить, если ее несколько раз бросить запаянным концом вниз в стеклянную трубку длиной не менее 1 м, поставленную вертикально на твердую поверхность. Капиллярную трубку с веществом сохраняют до начала определения в эксикаторе.

Повышают температуру в бане (приборе) приблизительно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и затем продолжают нагревание со скоростью около 1 °С в мин. Когда температура достигнет значения на 5-10 °С ниже предполагаемой температуры плавления, помещают

капиллярную трубку в прибор так, чтобы ее запаянный конец находился на уровне центра шарика термометра.

Продолжают нагревание со скоростью:

- для устойчивых при нагревании веществ при определении температуры плавления ниже 100 °С – со скоростью от 0,5 до 1 °С в 1 мин;
- при определении температуры плавления от 100 до 150 °С – от 1 до 1,5 °С в 1 мин;
- при определении температуры плавления выше 150 °С – от 1,5 до 2 °С в 1 мин;
- для неустойчивых при нагревании веществ – от 2,5 до 3,5 °С в 1 мин.

Отмечают температуру, при которой последняя твердая частичка перейдет в жидкую фазу.

Проводят не менее двух определений. За температуру плавления принимают среднее значение. Расхождение между определениями не должно превышать 1 °С.

Примечание. Во время определения температуры плавления колба и пробирка должны быть открыты.

2. Открытый капиллярный метод

Используют стеклянную капиллярную трубку, открытую с обоих концов, длиной около 80 мм, наружным диаметром от 1,4 до 1,5 мм и внутренним диаметром от 1,0 до 1,2 мм.

Вещество, предварительно обработанное, как указано в частной фармакопейной статье, помещают и каждую из пяти капиллярных трубок в количестве, достаточном для формирования в каждой трубке столбика высотой около 10 мм. Трубки оставляют на определенное время при температуре, указанной в частной фармакопейной статье.

Прикрепляют одну из капиллярных трубок к термометру с ценой деления 0,2 °С таким образом, чтобы вещество находилось в непосредственной близости к шарику термометра.

Термометр с прикрепленной капиллярной трубкой помещают в стакан так, чтобы расстояние между дном стакана и нижней частью шарика термометра составляло 1 см. Стакан наполняют водой до высоты слоя 5 см.

Повышают температуру воды со скоростью 1 °С в мин.

За температуру плавления принимают температуру, при которой вещество начинает подниматься по капиллярной трубке. В тех случаях, когда столбик вещества не поднимается в капилляре, за температуру плавления принимают температуру, при которой столбик вещества в капилляре становится прозрачным.

Повторяют эту операцию с четырьмя другими капиллярными трубками и рассчитывают результат как среднее из пяти показаний.

3. Метод мгновенного плавления

Прибор. Прибор состоит из металлического блока, изготовленного из материала, обладающего высокой теплопроводностью и не взаимодействующего с испытуемым веществом, например, из латуни. Верхняя поверхность блока

должна быть плоской и тщательно отполированной. Блок равномерно нагревают по всей массе газовой горелкой с микрорегулировкой или электрическим нагревателем с тонкой регулировкой. Блок имеет достаточно широкую цилиндрическую полость для размещения термометра, столбик ртути которого должен находиться в одном и том же положении как при калибровке, так и при определении температуры плавления испытуемого вещества. Цилиндрическая полость размещена параллельно отполированной верхней поверхности блока на расстоянии около 3 мм от нее.

Методика. Блок быстро нагревают до температуры на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и затем устанавливают скорость нагрева около 1 °С в мин. Несколько частичек тонкоизмельченного в порошок вещества, высушенного в вакууме над безводным силикагелем в течение 24 ч, бросают через равные промежутки времени на поверхность блока в непосредственной близости от шарика термометра, очищая поверхность после каждого испытания. Записывают температуру t_1, при которой вещество плавится мгновенно при соприкосновении с металлом. Останавливают нагрев. Во время охлаждения через равные промежутки времени бросают несколько частичек вещества на поверхность блока, очищая ее после каждого испытания. Записывают температуру t_2, при которой вещество прекращает мгновенно плавиться при соприкосновении с металлом.

Температуру плавления ($T_{пл.}$) рассчитывают по формуле:

$$T_{пл.} = \frac{t_1 + t_2}{2},$$

где: t_1 – первое значение температуры;
t_2 – второе значение температуры.

4. Метод каплепадения

В данном методе определяют температуру, при которой в условиях, приведенных ниже, первая капля расплавленного испытуемого вещества падает из чашечки.

Прибор. Прибор состоит из двух металлических гильз (А и Б), соединенных посредством резьбы. Гильза (А) прикреплена к ртутному термометру. В нижней части гильзы (Б) с помощью двух уплотнителей (Г) свободно закреплена металлическая чашечка (Д). Точное положение чашечки определяется фиксаторами (Е) длиной 2 мм, которые используются также для центровки термометра. Отверстие (В) в стенке гильзы (Б) предназначено для выравнивания давления. Отводящая поверхность чашечки должна быть плоской, а края выходного отверстия – под прямым углом к поверхности. Нижняя часть ртутного термометра имеет форму и размер, как показано на рис. 4.1; термометр градуирован от 0 до 110 °С и расстояние на шкале в 1 мм соответствует разности температур в 1 °С. Ртутный шарик термометра имеет диаметр (3,5 ± 0,2) мм и высоту (6,0 ± 0,3) мм.

Прибор устанавливают по оси пробирки длиной около 200 мм и наружным диаметром около 40 мм.

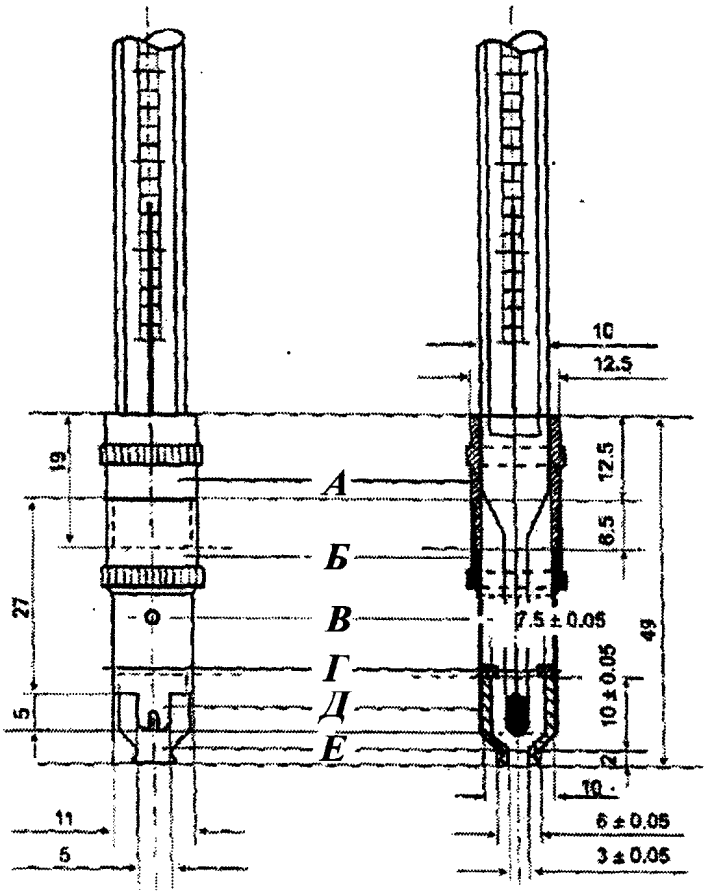


Рис. 4.1. Прибор для определения температуры каплепадения
Размеры приведены в миллиметрах

Прибор прикрепляют к пробирке с помощью пробки, в которую вставлен термометр и которая имеет боковую прорезь. Отверстие чашечки должно находиться на расстоянии около 15 мм от дна пробирки. Все устройство погружают в стакан вместимостью около 1 л, заполненный водой. Дно пробирки должно находиться на расстоянии около 25 мм от дна стакана. Уровень воды должен достигать верхней части гильзы (А). Для равномерного распределения температуры в стакане используют мешалку.

Методика. Заполняют чашечку до краев нерасплавленным испытуемым веществом, если нет других указаний в частной фармакопейной статье. Избыток вещества удаляют с обеих сторон шпателем. После соединения гильз (А) и (Б) проталкивают чашечку внутрь на ее место в гильзе (Б) до упора. Удаляют шпателем вещество, выдавленное термометром. Прибор помещают в водяную баню, как описано выше. Водяную баню нагревают до температуры примерно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и устанавливают скорость нагрева около 1 °С в минуту. Отмечают температуру падения первой капли. Проводят не менее трех определений, каждый раз с новым образцом вещества. Разность между показаниями не должна превышать 3 °С. Рассчитывают среднее из полученных значений.

3. Зак. 2768

5. ТЕМПЕРАТУРА ЗАТВЕРДЕВАНИЯ *(ОФС 42-0035-07)*

Температурой затвердевания называют температуру, при которой вещество переходит из жидкого состояния в твердое при охлаждении.

Прибор 1. Прибор (рис. 5.1) состоит из внутренней толстостенной пробирки с внутренним диаметром около 25 мм и длиной около 150 мм, помещенной внутри другой пробирки диаметром около 40 мм и длиной около 160 мм. Внутренняя пробирка закрыта пробкой, снабженной термометром длиной около 175 мм с ценой деления 0,2 °С, который закреплен таким образом, чтобы ртутный шарик находился на расстоянии около 15 мм от дна пробирки. В пробирке имеется отверстие, через которое проходит вал мешалки, изготовленный из стеклянного стержня или другого подходящего материала, согнутый на конце под прямым углом в виде петли, внешний диаметр которой около 18 мм. Внутреннюю пробирку вместе с внешней пробиркой располагают в центре стакана вместимостью 1 л, содержащего подходящую охлаждающую жидкость, уровень которой находится на расстоянии около 20 мм от верхнего края стакана. Охлаждающая баня также должна быть снабжена термометром.

Прибор 2 (прибор Жукова) – дьюаровский сосуд из прозрачного стекла (рис. 5.2), снабженный пробкой, в которой укреплен укороченный термометр с диапазоном температур от +30 до +100 °С и ценой деления 0,2 °С, помещенный в водяную баню.

Методика 1. Во внутреннюю пробирку помещают достаточное количество (около 10 г) испытуемого вещества, находящегося в жидком состоянии (твердое вещество предварительно расплавляют при температуре не выше 20 °С ожидаемой температуры затвердевания), чтобы ртутный шарик находился посередине слоя испытуемого вещества, и при быстром охлаждении определяют приблизительную температуру затвердевания. Внутреннюю пробирку помещают в водяную баню с температурой на 5 °С выше определенной

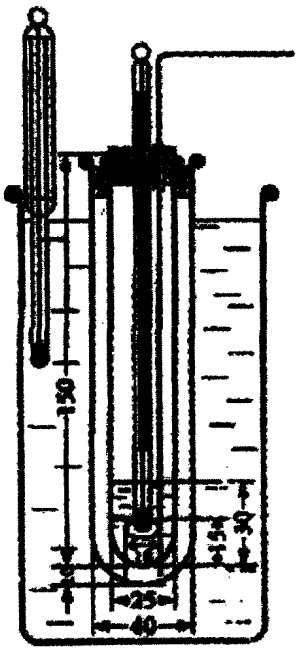


Рис. 5.1. Прибор для определения температуры затвердевания
Размеры указаны в миллиметрах

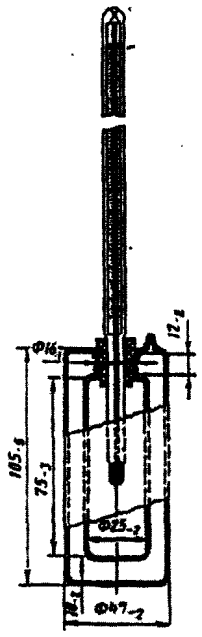


Рис. 5.2. Прибор Жукова

приблизительно температуры затвердевания до полного расплавления кристаллов. Затем заполняют стакан водой или насыщенным раствором натрия хлорида с температурой на 5 °С ниже ожидаемой температуры затвердевания. Внутреннюю пробирку вместе с внешней помещают в стакан. При постоянном перемешивании испытуемого вещества отмечают температуру каждые 30 с. Вначале происходит постепенное понижение температуры, затем при появлении твердой фазы она остается некоторое время постоянной или повышается перед тем, как стать постоянной (в этот момент прекращают перемешивание), а затем снова падает. Отмечают наиболее высокую температуру, остающуюся короткое время постоянной при переходе вещества из жидкого состояния в твердое. Эту температуру и принимают за температуру затвердевания.

Если вещество остается жидким при ожидаемой температуре затвердевания, его охлаждают на 1-2 °С ниже ожидаемой температуры затвердевания и вызывают затвердевание введением малых количеств (нескольких кристаллов) испытуемого вещества или потиранием стенок внутренней пробирки термометром.

Методика 2. Для твердых веществ, имеющих высокую температуру затвердевания с диапазоном от +30 до +100 °С (парафины и высокоплавкие кристаллические вещества).

Испытуемое вещество, расплавленное на водяной бане или в термостате при температуре на 15-20 °С выше ожидаемой температуры затвердевания, тщательно перемешивают и заливают в подогретый прибор на ¾ его высоты. Температура испытуемого вещества после залива в прибор должна превышать ожидаемую температуру затвердевания не менее, чем на 8 °С. В отверстие прибора вставляют термометр на пробке по оси прибора так, чтобы ртутный шарик термометра находился приблизительно на половине высоты слоя расплавленного вещества. Оставляют прибор до достижения температуры на 3-4 °С выше температуры затвердевания. По достижении этой температуры записывают

температуру через каждую минуту. Сначала температура понижается быстро, затем понижение замедляется и в течение нескольких минут сохраняется постоянной или снижается очень медленно, после чего происходит снова быстрое понижение температуры. За температуру затвердевания вещества принимают то показание термометра, при котором температура оставалась постоянной или снижалась наиболее медленно.

Рассчитывают среднее арифметическое трех определений. Расхождение между определениями не должно превышать 0,2 °С.

6. ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ПРЕДЕЛЫ ПЕРЕГОНКИ И ТОЧКА КИПЕНИЯ *(ОФС 42-0036-07)*

Под температурными пределами перегонки подразумевают интервал между начальной и конечной температурой кипения при нормальном давлении 101,3 кПа (760 мм рт. ст.).

Начальной температурой кипения считают температуру, при которой в приемник перегнались первые 5 капель жидкости. Конечной температурой кипения считают температуру, при которой в приемник перешло 95% жидкости.

Точка кипения – скорректированная температура, при которой давление пара жидкости достигает 101,3 кПа.

Определение температурных пределов перегонки

Прибор. Прибор (рис. 6.1) состоит из перегонной колбы (А), прямого холодильника (В) и аллонжа (С); допускается использовать холодильник с изогнутым нижним концом. Колбу снабжают термометром, конец ртутного шарика которого должен находиться на 5 мм ниже от нижнего края отводной

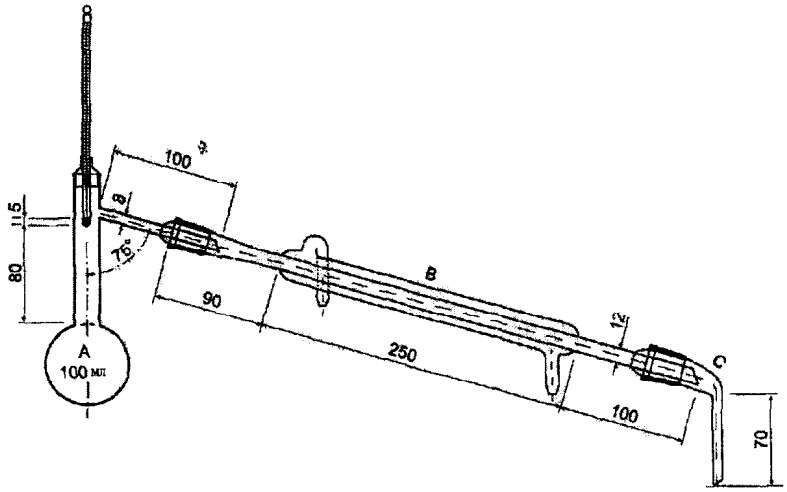


Рис. 6.1. Прибор для определения температурных пределов перегонки
Размеры указаны в миллиметрах

трубки перегонной колбы. Применяют укороченный термометр с диапазоном шкалы около 50 °С и ценой деления 0,2 °С.

Во время испытания колбу защищают от охлаждения соответствующим экраном.

Для жидкостей, кипящих при температуре ниже 150 °С, применяют водяное охлаждение; для жидкостей, кипящих при температуре выше 150 °С, достаточно воздушного охлаждения.

Методика. В колбу помещают 50 мл исследуемой жидкости и несколько тонких запаянных с одного конца капилляров или кусочков пористого материала.

Начинают нагревание колбы, отмечают начальную температуру кипения и продолжают нагревание таким образом, чтобы в минуту перегонялось 2-3 мл жидкости. Перегоняют требуемый объем жидкости, отмечая конечную температуру кипения. Отгон собирают в приемник (цилиндр вместимостью 50 мл с ценой деления 1 мл). Приемник помещают так, чтобы аллонж входил в него на 2,5 см.

Наблюдаемую температуру перегонки (t_1) приводят к нормальному давлению 101,3 кПа (760 мм рт. ст.) по формуле:

$$t_2 = t_1 + K \times (P - P_1), \qquad (1)$$

где: t_2 – исправленная температура, в градусах Цельсия;

t_1 – наблюдаемая температура, в градусах Цельсия;

Р – нормальное барометрическое давление, в кПа или мм рт. ст.;

P_1 – барометрическое давление во время опыта, наблюдаемое по ртутному барометру или анероиду, в кПа или мм рт. ст., с учетом поправок, указанных в поверочном свидетельстве и в инструкции по эксплуатации;

К – поправочный коэффициент. Значения К зависят от температуры кипения перегоняемой жидкости и приведены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Поправочный коэффициент для приведения к нормальному значению

Наблюдаемая температура кипения, °С	Поправочный коэффициент К при давлении, выраженном	
	в мм рт. ст.	в кПа
до 100	0,040	0,30
100-140	0,045	0,34
141-190	0,050	0,38
191-240	0,055	0,41
выше 240	0,060	0,45

Примечания

1. Если во время опыта давление измеряют ртутным барометром, то после внесения поправок, указанных в поверочном свидетельстве и в инструкции по эксплуатации, оно должно быть приведено к показаниям при температуре 0 °С, для чего вычитают из показаний барометра:

0,27 кПа (2 мм рт. ст.) при температуре окружающей среды 13-20 °С;

0,4 кПа (3 мм рт. ст.) при температуре окружающей среды 21-28 °С;

0,53 кПа (4 мм рт. ст.) при температуре окружающей среды 29-35 °С.

2. Перегонку эфира следует проводить на предварительно нагретой водяной бане при температуре от 54 до 58 °С.

Допустимое расхождение между результатами двух параллельных определений температуры кипения не должно превышать 1 °С.

Определение точки кипения

Испытание проводят в приборе для определения температурных пределов перегонки, за исключением того, что термометр вводят в горло колбы так, чтобы нижний конец ртутного шарика находился на уровне нижнего конца горла колбы.

В колбу помещают 20 мл испытуемой жидкости и несколько кусочков пористого материала и быстро нагревают до кипения. Отмечают температуру, при которой жидкость начинает поступать по отводной трубке колбы в холодильник.

Отмеченную температуру кипения приводят к нормальному давлению по формуле (1).

Микрометод определения температуры кипения обычно используется для идентификации веществ.

В тонкостенную стеклянную запаянную с одного конца трубочку диаметром 3 мм и длиной около 8 см помещают несколько капель исследуемой жидкости, чтобы образовался слой от 1 до 1,5 см высоты. В трубочку вставляют открытым концом вниз запаянный с одного конца капилляр длиной около 10 см и диаметром около 1 мм. Трубочку прикрепляют с помощью резинового колечка или тонкой проволоки к укороченному термометру так, чтобы нижний конец трубочки находился на уровне середины ртутного шарика, и термометр помещают в прибор для определения температуры плавления. Нагревание ведут таким образом, чтобы температура поднималась на 2-3 °С в минуту до того момента, когда из капилляра вместо отдельных воздушных пузырьков начнет выделяться непрерывная цепочка пузырьков пара, после чего прекращают или уменьшают нагрев. Момент, когда прекратится выделение пузырьков и жидкость начнет подниматься в капилляр, принимают за температуру кипения.

Наблюдаемую температуру кипения приводят к показаниям при нормальном давлении, как указано выше.

7. ПЛОТНОСТЬ *(ОФС 42-0037-07)*

Плотностью называют массу единицы объема вещества: $\rho = \frac{m}{V}$. Если массу m измеряют в граммах, а объем V – в кубических сантиметрах, то плотность представляет собой массу 1 см^3 вещества: ρ г/см^3. Плотность вещества ρ_{20} является отношением массы вещества к его объему при температуре 20 °С.

Относительная плотность вещества d_{20}^{20} является отношением массы определенного объема вещества к массе равного объема воды при температуре 20 °С. Относительная плотность вещества d_4^{20} является отношением массы определенного объема вещества при температуре 20 °С к массе равного объема воды при температуре 4 °С.

Формулы пересчета между относительной плотностью (d) и плотностью (ρ), выраженной в кг/м^3, следующие:

$\rho_{20} = 998{,}202 \times d_{20}^{20}$ или $d_{20}^{20} = 1{,}00180 \times 10^{-3}\, \rho_{20}$;

$\rho_{20} = 999{,}972 \times d_4^{20}$ или $d_4^{20} = 1{,}00003 \times 10^{-3}\, \rho_{20}$;

$d_4^{20} = 0{,}998230 \times d_{20}^{20}$.

Определение плотности проводят с помощью пикнометра, ареометра или плотномера.

Метод 1

Применяют для определения плотности жидкостей с точностью до ± 0,001 г/см³ с помощью пикнометра.

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют с помощью маленькой воронки дистиллированной водой немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 мин в термостате при температуре (20 ± 0,1) °С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят до метки, отбирая излишек воды при помощи пипетки или свернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 мин. Затем пикнометр вынимают из термостата и вытирают фильтровальной бумагой внутреннюю поверхность горлышка и весь пикнометр снаружи, проверяют положение мениска воды, который должен находиться на уровне метки, оставляют под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвешивают с той же точностью.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, споласкивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр нагреванием не допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и проводят те же операции, что и с водой.

Плотность ρ_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = 0{,}99703 \times \frac{(m_2 - m)}{(m_1 - m)} + 0{,}0012,$$

где: m – масса пустого пикнометра, в граммах;

m_1 – масса пикнометра с дистиллированной водой, в граммах;

m_2 – масса пикнометра с испытуемой жидкостью, в граммах;

0,99703 – значение плотности воды при 20 °С, в г/см³ (с учетом плотности воздуха);

0,0012 – значение плотности воздуха при 20 °С и барометрическом давлении 101,1 кПа (760 мм рт. ст.).

Метод 2

Применяют для определения плотности твердых жиров и воска.

Проводят все операции с дистиллированной водой и высушивают пикнометр, как описано в методе 1. При помощи пипетки или небольшой воронки с

оттянутым концом вносят в пикнометр расплавленный жир или воск в таком количестве, чтобы он занимал 1/3-1/2 объема пикнометра. Пикнометр без пробки ставят на один час в горячую воду, затем охлаждают до температуры 20 °С и взвешивают. Содержимое пикнометра доводят до метки дистиллированной водой при температуре 20 °С, вытирают пикнометр и снова взвешивают. В обеих фазах и на поверхности их раздела не должно быть пузырьков воздуха.

Величину плотности ρ_{20} вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = 0{,}99703 \times \frac{(m_2 - m)}{(m_1 + m_2) - (m + m_3)} + 0{,}0012,$$

где: m – масса пустого пикнометра, в граммах;
m_1 – масса пикнометра с дистиллированной водой, в граммах;
m_2 – масса пикнометра с жиром, в граммах;
m_3 – масса пикнометра с жиром и водой, в граммах.

Метод 3

Применяют для определения плотности жидкостей с точностью до ± 0,01 г/см^3 с помощью ареометра.

Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре 20 °С осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не должен касаться стенок и дна цилиндра. Через 3-4 мин после погружения ареометра производят отсчет по делению шкалы ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости (глаз должен быть на уровне мениска).

Примечания

1. Определение плотности сильнолетучих веществ ареометром не допускается.
2. В случае определения плотности в темноокрашенных жидкостях отсчет производят по верхнему мениску.

Метод 4

Применяют для определения плотности жидкостей и газов в малом объеме (1-2 мл) с точностью до ± 0,0001 г/см^3 с помощью плотномера.

Принцип измерения плотности плотномером основан на определении периода колебаний U-образной измерительной трубки определенного объема, вызываемых электромагнитным генератором.

Частота собственных колебаний трубки зависит от ее конструктивных особенностей – упругости и массы и определяется в процессе калибровки при заполнении ее веществом с известной плотностью. При заполнении трубки испытуемым веществом частота колебаний трубки меняется в зависимости от массы (плотности) вещества. Измеряемый специальным датчиком период колебаний измерительной трубки автоматически пересчитывается на плотность образца в г/см^3.

8. ВЯЗКОСТЬ *(ОФС 42-0038-07)*

Вязкость (внутреннее трение) – свойство текучих тел оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой.

Основными кинематическими переменными для жидкостей служат деформация и ее скорость. Поэтому для изучения реологических характеристик жидких сред устанавливают связь между приложенными внешними нагрузками и кинематическими параметрами.

Жидкости, вязкость которых не зависит от напряжения сдвига и при определенной концентрации и температуре является постоянной величиной в соответствии с законом Ньютона, называются ньютоновскими. Неньютоновские жидкости не следуют закону Ньютона, их вязкость зависит от напряжения сдвига.

Различают *динамическую, кинематическую, относительную, удельную, приведенную и характеристическую* вязкости. Для неньютоновских жидкостей, главным образом, характерна *структурная вязкость. Структурная (эффективная или кажущаяся) вязкость* – вязкость при данном напряжении сдвига.

Динамическая вязкость или коэффициент вязкости (η) – это приходящаяся на единицу поверхности тангенциальная сила, называемая также *напряжением сдвига (τ),* выраженная в паскалях (Па), которую необходимо приложить для того, чтобы переместить слой жидкости площадью 1 м^2 со скоростью (v) 1 метр в секунду (м×с$^{-1}$), находящийся на расстоянии *(x)* 1 метр относительно другого слоя, параллельно плоскости скольжения.

Величина dv/dx представляет собой градиент скорости и определяет скорость сдвига D, выраженную в обратных секундах (с$^{-1}$). Таким образом,

$$\eta = \tau / D. \qquad (1)$$

Динамическую вязкость (η) обычно выражают в пуазах (пз) или сантипуазах (1 спз = 0,01 пз). Жидкость имеет вязкость 1 пз, если напряжение сдвига 1 дин/см^2 создает скорость сдвига 1 с$^{-1}$. В системе СИ динамическая вязкость выражается в паскаль-секундах (Па×с) или миллипаскаль-секундах (мПа×с). 1 сП = 1 мПа×с.

Кинематическую вязкость (ν), выраженную в метрах квадратных на секунду (м^2×с$^{-1}$), получают делением величины динамической вязкости η на плотность жидкости ρ, выраженную в килограммах на метр кубический (кг×м$^{-3}$), измеренную при той же температуре:

$$\nu = \eta / \rho. \qquad (2)$$

Кинематическую вязкость обычно выражают в стоксах (ст) или сантистоксах (1 сст = 0,01 ст), в системе СИ – в метрах квадратных на секунду (м^2×с$^{-1}$) или миллиметрах квадратных на секунду (мм^2×с$^{-1}$).

1 ст = 10^{-4} м^2×с$^{-1}$.

В ряде случаев требуется определить вязкость одной жидкости относительно другой – *относительную вязкость* ($\eta_{отн}$).

Часто вязкость выражают как удельную вязкость ($\eta_{уд}$), которая показывает, какая часть вязкости раствора обусловлена присутствием в нем растворенного вещества:

$$\eta_{уд} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0} = \frac{\eta}{\eta_0} - 1 = \eta_{отн} - 1 \quad , \qquad (3)$$

где: η – вязкость раствора;

η_0 – вязкость растворителя.

Удельная вязкость, отнесенная к единице концентрации раствора, называется *приведенной вязкостью* ($\eta_{прив}$):

$$\eta_{прив} = \frac{\eta_{уд}}{c} \quad , \qquad (4)$$

где: c – концентрация раствора.

Для растворов полимеров вязкость является функцией молекулярных масс, формы, размеров и гибкости макромолекул. Чтобы определить структурные характеристики полимеров, приведенную вязкость экстраполируют к нулевой концентрации. В этом случае вводится понятие *характеристической вязкости* $[\eta]$:

$$[\eta] = \lim_{c \to 0} \eta_{прив} = \lim_{c \to 0} \frac{\eta_{уд}}{c} \quad . \qquad (5)$$

Характеристическая вязкость выражается в единицах, обратных единицам концентрации.

Для определения вязкости применяются *капиллярные, ротационные вискозиметры и вискозиметры с падающим шариком.*

Капиллярные вискозиметры обычно используются для определения вязкости при одном значении скорости сдвига, поэтому применяются в основном для исследования ньютоновских жидкостей. Они просты и удобны в обращении.

Ротационные вискозиметры позволяют определять реологические свойства жидкостей в широком диапазоне скоростей сдвига, что особенно важно для неньютоновских жидкостей.

Вискозиметр с падающим шариком (вискозиметр Гепплера) предназначен для измерения вязкости прозрачных ньютоновских жидкостей.

Допускается использование других вискозиметров при условии, что точность и правильность измерений будет не хуже, чем в случае использования вискозиметров, описанных ниже.

Измерение вязкости на капиллярных вискозиметрах

Для измерения кинематической вязкости применяются капиллярные вискозиметры типа Оствальда и Уббелоде с различными модификациями.

Стеклянные капиллярные вискозиметры предназначены: 1) серии ВПЖ и

ВПЖТ – для определения вязкости прозрачных жидкостей; 2) серии ВПЖМ и ВПЖТМ – для определения вязкости малых объемов прозрачных жидкостей; 3) серии ВНЖ и ВНЖТ – для определения вязкости непрозрачных жидкостей.

На рис. 8.1 и 8.2 представлен общий вид вискозиметров серии ВПЖ.

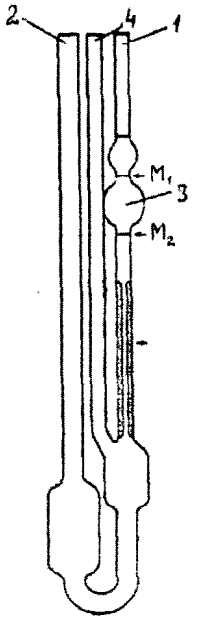


Рис. 8.1. Вискозиметр стеклянный капиллярный ВПЖ-1
1, 2, 4 – трубки; 3 – измерительный резервуар;
M_1, M_2 – отметки измерительного резервуара

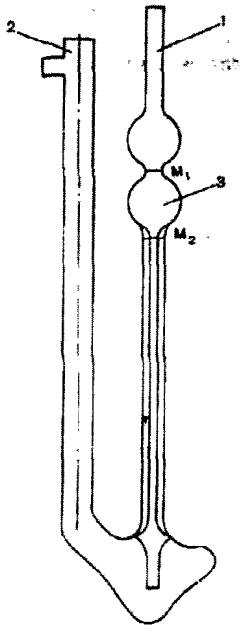


Рис. 8.2. Вискозиметр стеклянный капиллярный ВПЖ-2
1, 2 – трубки; 3 – измерительный резервуар;
M_1, M_2 – отметки измерительного резервуара

Вискозиметр состоит из капилляра с радиусом R и длиной L, через который под действием силы тяжести протекает жидкость объема V.

Если H – средняя высота жидкости, g – ускорение силы тяжести, то кинематическая вязкость (v) в миллиметрах квадратных на секунду (мм^2×с$^{-1}$) равна:

$$v = \frac{\eta}{\rho} = \frac{\pi \times R^4 \times g \times H}{8 \times L \times V} \times t = K \times t \quad , \qquad (6)$$

где: $K = \frac{\pi \times R^4 \times g \times H}{8 \times L \times V}$ – постоянная прибора, обычно выражаемая в миллиметрах квадратных на секунду квадратную (мм^2×с$^{-2}$).

Если известна плотность испытуемой жидкости ρ, то, зная v, можно вычислить динамическую вязкость η:

$$\eta = \rho \times v = \rho \times K \times t, \qquad (7)$$

где: η – динамическая вязкость в миллипаскаль-секундах (мПа×с);

ρ – плотность испытуемой жидкости, в миллиграммах на миллиметр кубический (мг×мм$^{-3}$), полученная умножением относительной плотности (d_{20}^{20}) на 0,9982.

Для определения вязкости в каждом конкретном случае капиллярные вискозиметры выбирают в соответствии с табл. 8.1 и 8.2 по известным значениям K и V в зависимости от характера испытуемой жидкости, ее объема и значения вязкости.

Методика. Перед проведением измерений вискозиметр следует тщательно промыть и высушить.

В колено 2 вискозиметра наливают измеренный объем жидкости и вискозиметр помещают в вертикальном положении в водяной термостат с температурой (20 ± 0,1) °С, если в частной фармакопейной статье не указана другая температура, удерживая его в этом положении не менее 30 мин для установления температурного равновесия. Производят подсасывание через отверстие 1 (в случае вискозиметра ВПЖ-1; при этом закрывают трубку 4 – рис. 8.1) до тех пор, пока жидкость не поднимется выше отметки M_1. Тогда подсасывание прекращают, и жидкость опускается. Время t, которое требуется, чтобы мениск прошел расстояние между отметками M_1 и M_2, замеряют секундомером с точностью до 0,2 с.

Время истечения испытуемой жидкости определяют как среднее не менее чем трех измерений. Полученные данные являются приемлемыми при условии, что результаты двух последовательных измерений отличаются не более чем на 1 %.

Для определения относительной вязкости жидкости измеряют время t_{ocp} истечения между верхней и нижней меткой мениска той жидкости, относительно которой проводят измерения $\eta_{отн.}$ Затем в том же чистом и сухом вискозиметре при тех же условиях определяют время истечения $t_{ср.}$ испытуемой жидкости. Одновременно измеряют плотности испытуемых жидкостей

Таблица 8.1

Характеристики капиллярных вискозиметров серии ВПЖ-1

Номинальное значение постоянной К, мм²/с²	Диапазон измерения вязкости, мм²/с	Диаметр капилляра, мм				Объем измерительного резервуара V, см³	
		ВПЖ-1		ВПЖТ-1			
		Номинальный	Предельное отклонение	Номинальный	Предельное отклонение	ВПЖ-1	ВПЖТ-1
0,003	От 0,6 до 3 включ.	0,34	±0,02	0,34	+0,007	1,5±0,2	1,5±0,08
0,01	От 2 до 10 включ.	0,54		0,54	±0,01	3±0,3	3,0±0,15
0,03	От 6 до 30 включ.	0,86	±0,03	0,86	±0,02	6,2±0,3	6,2±0,30
0,1	От 20 до 100 включ.	1,16		1,16			
0,3	От 60 до 300 включ.	1,52	±0,04	1,52	±0,03		
1	От 200 до 1000 включ.	2,10		—	—		—
3	От 600 до 3000 включ.	2,75		—	—		
10	От 2000 до 10 000 включ.	3,75	±0,05	—	—		
30	От 6000 до 30 000 включ.	5,10		—	—		
100	От 20 000 до 100 000 включ.	6,85	±0,06	—	—		

Таблица 8.2

Характеристики капиллярных вискозиметров серии ВПЖ-2

Номинальное значение постоянной К, мм²/с²	Диапазон измерения вязкости, мм²/с	Диаметр капилляра, мм				Объем измерительного резервуара V, см³	
		ВПЖ-2		ВПЖТ-2			
		Номинальный	Предельное отклонение	Номинальный	Предельное отклонение	ВПЖ-2	ВПЖТ-2
0,003	От 0,6 до 3 включ.	0,34	±0,02	0,34	±0,007	1,5±0,2	1,5±0,08
0,005	От 1 до 5 включ.	0,39		0,39	±0,008		
0,01	От 2 до 10 включ.	0,56		0,56	±0,01	3,8±0,3	3,8±0,2
0,03	От 6 до 30 включ.	0,73		0,73			
0,1	От 20 до 100 включ.	0,99	±0,03	0,99	±0,02		
0,3	От 60 до 300 включ.	1,31	±0,04	1,31	±0,03		
1	От 200 до 1000 включ.	1,77		1,77			
3	От 600 до 3000 включ.	2,37		—	—		—
10	От 2000 до 10 000 включ.	3,35	±0,05	—	—		
30	От 6000 до 30 000 включ.	4,66		—	—		

ρ_o и ρ пикнометрическим методом и рассчитывают относительную вязкость по формуле:

$$\eta_{отн.} = \frac{t_{ср.} \times \rho}{t_{оср.} \times \rho_0} . \qquad (8)$$

Для измерения характеристической вязкости готовят не менее пяти различных концентраций испытуемого раствора. При этом должно выполняться условие возможности линейной экстраполяции приведенной вязкости к нулевой концентрации, т.е. концентрации раствора следует выбирать минимальными в пределах чувствительности и точности метода измерения. Для каждой концентрации раствора определяют $t_{ср.}$ и рассчитывают приведенную вязкость. Затем строят зависимость $\eta_{прив.}$ от концентрации c и графически или линейным методом наименьших квадратов экстраполируют приведенную вязкость к нулевой концентрации, т.е. находят характеристическую вязкость.

Измерение вязкости на ротационных вискозиметрах

Ротационные вискозиметры обычно используют для измерения динамической вязкости. Они представляют собой системы с жесткими соосно расположенными цилиндрами, конусами или дисками, в которых осуществляется сдвиговое течение (рис. 8.3).

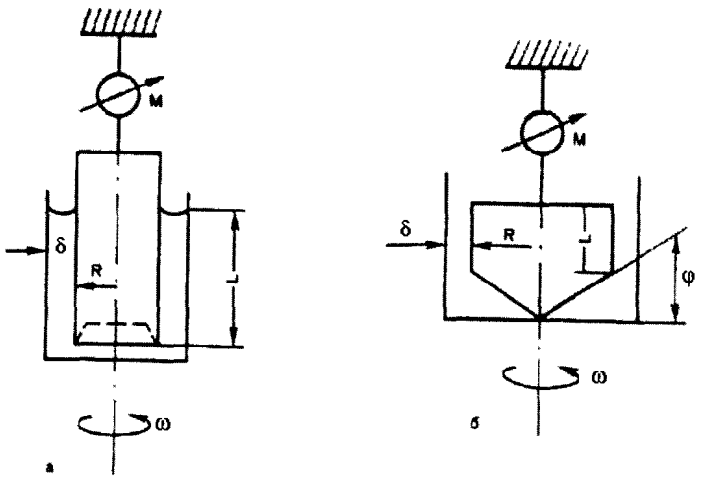


Рис. 8.3. Геометрия ротационных вискозиметров

а: M – момент сопротивления; R – радиус внутреннего цилиндра; δ – внешний цилиндр; L – высота испытуемой жидкости; ω – угловая скорость вращения внешнего цилиндра;

б: M – момент сопротивления; R – радиус внутреннего конуса; φ – угол внутреннего конуса; L – высота цилиндрической части внутреннего конуса; δ – внешний цилиндр; ω – угловая скорость вращения внешнего цилиндра

Принцип действия наиболее часто используемых ротационных вискозиметров заключается в измерении силы сдвига в жидкой среде, расположенной между двумя коаксиальными цилиндрами, один из которых вращается двигателем, а второй приводится во вращение первым. Вязкость (структурная, эффективная или кажущаяся) характеризуется углом (M), на который поворачивается второй цилиндр; этот угол пропорционален моменту силы, выраженному в ньютон-метрах (Н×м).

В случае ламинарного потока, динамическую вязкость η, выраженную в

паскаль-секундах (Па×с), рассчитывают по формуле:

$$\eta = \frac{1}{\omega} \times \left\{ \frac{M}{4\pi h} \right\} \times \left\{ \frac{1}{R_A^2} - \frac{1}{R_B^2} \right\} = K \times \frac{M}{\omega} \quad , \quad (9)$$

где: h – глубина погружения второго цилиндра в жидкую среду, в метрах;
R_A – радиус меньшего из цилиндров, в метрах;
R_B – радиус большего из цилиндров, в метрах;
ω – угловая скорость, в радианах на секунду;
K – постоянная вискозиметра.

Постоянная вискозиметра K может быть определена при разных скоростях вращения с использованием градуировочных жидкостей для калибровки вискозиметров. Выпускаемые приборы сопровождаются таблицами, в которых приведена постоянная вискозиметра в зависимости от площади поверхности используемого цилиндра и скорости его вращения.

Вязкость измеряют в соответствии с инструкцией по применению ротационного вискозиметра. Температуру, при которой измеряют вязкость, указывают в частной фармакопейной статье. Для неньютоновских жидкостей в частной фармакопейной статье указывают тип вискозиметра и угловую скорость или скорость сдвига, при которых проводят измерения.

Измерение вязкости на вискозиметре с падающим шариком

Измерение вязкости на вискозиметрах Гепплера с падающим шариком основано на определении скорости падения шарика в жидкости.

На рис. 8.4 показан общий вид вискозиметра с падающим шариком. В комплект вискозиметра входят шарики с диаметром от 10,00 до 15,80 мм, что обеспечивает измерение динамической вязкости градуировочных жидкостей в диапазоне от 0,6 до 8×10^4 мПа×с.

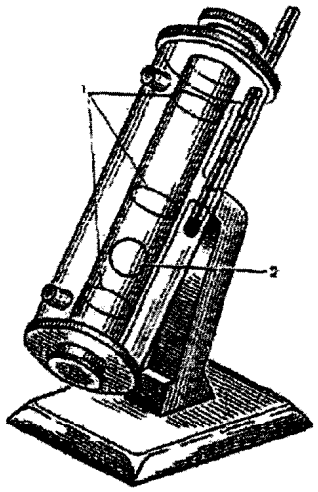


Рис. 8.4. Вискозиметр с падающим шариком
1 – калибровочные отметки; 2 – шарик

Методика. Для измерения вязкости испытуемую жидкость заливают в трубку, опускают шарик и термостатируют вискозиметр при температуре (20 ± 0,1) °С, если не указано иначе в частной фармакопейной статье, в течение примерно

30 мин. Далее шарик ставят в исходное положение и включают секундомер, когда нижняя часть шарика коснется верхней метки, и останавливают, когда шарик достигнет нижней метки. Время движения шарика измеряют не менее 5–7 раз. При этом разность между наибольшим и наименьшим значениями времени движения шарика не должна превышать 0,5 % от его среднего значения.

Динамическую вязкость испытуемой жидкости вычисляют по формуле:

$$\eta = K \times (\rho_{ш.} - \rho_{ж.}) \times t_{ср.}, \qquad (10)$$

где: η – динамическая вязкость;
K – постоянная вискозиметра;
$\rho_{ш.}$ и $\rho_{ж.}$ – плотности шарика и жидкости соответственно;
$t_{ср.}$ – среднее время движения шарика между крайними метками.

Постоянная вискозиметра K определяется по формуле:

$$K = \frac{\eta_o}{(\rho_{ш} - \rho_{ож}) \times t_{оср}}, \qquad (11)$$

где: ηo – динамическая вязкость градуировочной жидкости;
$\rho_{ш}$ и $\rho_{ож}$ – плотности шарика и градуировочной жидкости соответственно;
$t_{оср}$ – среднее значение времени движения данного шарика в градуировочной жидкости.

Число постоянных вискозиметра соответствует числу шариков, входящих в комплект вискозиметра.

При необходимости постоянные прибора могут быть проверены по вышеуказанной формуле с помощью градуировочных жидкостей с известными значениями динамической вязкости. Плотность шариков $\rho_{ш}$ вычисляют по формуле:

$$\rho_{ш} = \frac{6 \times m}{\pi \times d^3}, \qquad (12)$$

где: m – масса шарика, определяемая взвешиванием;
d – диаметр шарика.

Перед проведением измерений вискозиметр следует тщательно промыть и высушить.

9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПИРТА ЭТИЛОВОГО В ЖИДКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

(ОФС 42-0039-07)

Спирт этиловый в жидких фармацевтических препаратах в зависимости от состава и физико-химических свойств присутствующих в препарате компонентов может быть определен одним из методов: дистилляцией или газовой хроматографией. Метод количественного определения спирта должен быть указан в частной фармакопейной статье.

Метод дистилляции

Данный метод заключается в отгонке спирта этилового от растворенных в нем веществ.

В круглодонную колбу (1) вместимостью 200-250 мл вносят точно отмеренное количество препарата. При содержании спирта в препарате до 20 % для определения берут 75 мл препарата, при содержании от 20 до 50 % – 50 мл, при содержании от 50 % и выше – 25 мл; перед перегонкой препарат разбавляют водой до 75 мл.

Колбу присоединяют через каплеотбойник (2) к вертикально расположенному шариковому холодильнику с отводной трубкой (3), направляющей дистиллят в приемник – мерную колбу вместимостью 50 мл (4), помещенный в стакан с водой (5) (рис. 9.1).

Нагревают перегонную колбу с помощью электроплитки с сеткой. Для равномерного кипения в колбу с раствором препарата помещают капилляры, пемзу или кусочки прокаленного фарфора. Если раствор препарата при перегонке сильно пенится, то прибавляют 2-3 мл концентрированных фосфорной или серной кислот, кальция хлорид, парафин, воск (2-3 г).

Собирают около 48 мл отгона, охлаждают его до температуры 20 °С, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Отгон может быть прозрачным или слегка мутным.

Определяют плотность отгона пикнометром и по алкоголеметрическим таблицам находят содержание спирта в процентах объемных.

Содержание спирта в препарате в процентах объемных (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{50 \times a}{b},$$

где: 50 – объем отгона, в миллилитрах;
a – содержание спирта в отгоне, в процентах объемных;
b – объем испытуемого препарата, взятый для перегонки, в миллилитрах.

Если препарат содержит летучие вещества – эфирные масла, хлороформ, этиловый эфир, камфору, летучие кислоты или основания, свободный йод и т.д., его предварительно обрабатывают.

При содержании в препарате эфирных масел, хлороформа, этилового эфира, камфоры к нему добавляют в делительной воронке равные объемы насыщенного раствора натрия хлорида и петролейного эфира. Смесь взбалтывают в течение 3 мин. После разделения слоев спиртоводный слой сливают в другую делительную воронку и обрабатывают таким же образом половинным количеством петролейного эфира. Спиртоводный слой сливают в колбу для перегонки, а объединенные эфирные извлечения взбалтывают с половинным количеством насыщенного раствора натрия хлорида, потом присоединяют к жидкости, находящейся в колбе для перегонки.

Если препарат содержит менее 30 % спирта, то высаливание проводят не раствором, а 10 г сухого натрия хлорида.

При содержании в препарате летучих кислот их нейтрализуют раствором щелочи, а при содержании летучих оснований – фосфорной или серной кислотами.

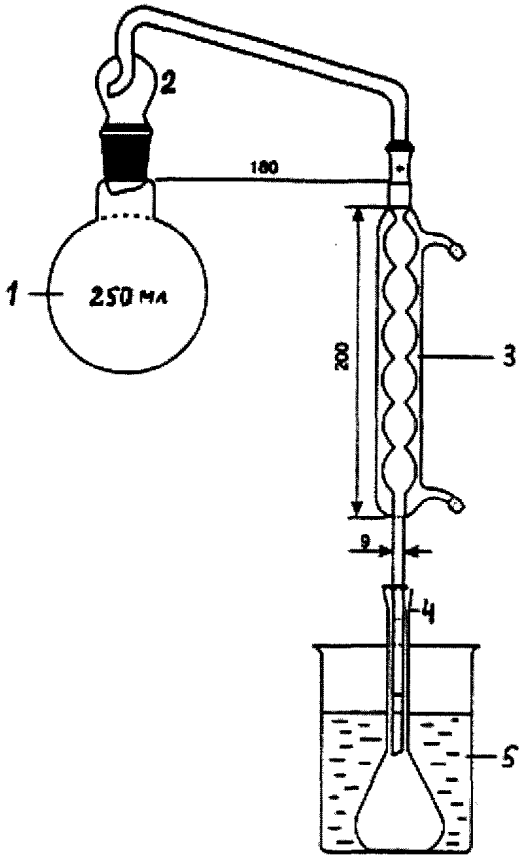


Рис. 9.1. Прибор для определения содержания спирта этилового

Размеры указаны в миллиметрах

1 – перегонная колба; 2 – каплеотбойник; 3 – холодильник; 4 – приемник; 5 – сосуд с холодной водой

Препараты, содержащие свободный йод, перед дистилляцией обрабатывают до обесцвечивания цинковой пылью или рассчитанным количеством сухого натрия тиосульфата. Для связывания летучих сернистых соединений к препарату прибавляют несколько капель 10 % раствора натрия гидроксида.

Метод газовой хроматографии

Данный метод основан на сорбционном хроматографическом отделении спирта от растворенных в нем веществ.

Для проведения анализа используют газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором и с хроматографической колонкой размером 150×0,4 см, заполненной полимерным сорбентом Porapak Q с размером частиц 100-120 меш.

Температура колонки – 150 °С; температура испарителя – 170 °С; температура детектора – 170 °С. Скорость газа-носителя (азот или гелий) – 30 мл/мин.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точно отмеренное количество испытуемого препарата, достаточное для получения раствора, содержащего 4-6 % этанола по объему, прибавляют 5,0 мл пропанола (внутренний стандарт), перемешивают, доводят объем раствора водой

до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца. В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 5,0 мл спирта этилового 95 % (стандартный образец) и 5,0 мл пропанола (внутренний стандарт), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В испаритель газового хроматографа, выведенного на рабочий режим, вводят последовательно по 1-2 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца и регистрируют хроматограммы.

Содержание спирта этилового в препарате в процентах объемных (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S \times S'_{ст} \times 5{,}0 \times P}{S_{ст} \times S' \times V_{пр}},$$

где: S и S' – площади пика спирта этилового на хроматограммах анализируемого раствора и раствора стандартного образца соответственно;
$S_{ст}$ и $S'_{ст}$ – площади пика пропанола на хроматограммах испытуемого раствора и раствора стандартного образца соответственно;
$V_{пр}$ – объем препарата, взятый для анализа, в миллилитрах;
P – содержание спирта этилового в стандартном образце, в процентах.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Проверка пригодности хроматографической системы. Система считается пригодной, если:

- разрешение (R) пиков спирта этилового и пропанола не менее 2,0;
- коэффициент асимметрии (T) пика спирта этилового не превышает 1,5;
- относительное стандартное отклонение (RSD) не превышает 2,0 %.

10. РЕФРАКТОМЕТРИЯ *(ОФС 42-0040-07)*

Показателем преломления (индексом рефракции) называют отношение скорости света в вакууме к скорости света в испытуемом веществе (абсолютный показатель преломления). На практике определяют так называемый относительный показатель преломления (n), который является отношением скорости света в воздухе к скорости света в испытуемом веществе.

Показатель преломления зависит от температуры и длины волны света, при которой проводят определение. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

Рефрактометрию применяют для установления подлинности и чистоты вещества. Метод применяют также для определения концентрации вещества в растворе, которую находят по графику зависимости показателя преломления раствора от концентрации. На графике выбирают интервал концентраций,

в котором наблюдается линейная зависимость между показателем преломления и концентрацией. В этом интервале концентрацию вычисляют по формуле:

$$X = (n - n_o)/F,$$

где: X – концентрация, в процентах;
n – показатель преломления раствора;
n_o – показатель преломления растворителя при той же температуре;
F – фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1 % (устанавливается экспериментально).

Для определения показателя преломления применяют рефрактометры. Определение проводят при температуре (20 ± 0,5) °С и длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм). Показатель преломления, определенный при таких условиях, обозначается индексом n_D^{20}.

Современные приборы откалиброваны таким образом, что отсчеты, полученные по их шкалам, соответствуют показателям преломления для D линии спектра натрия. При проведении измерений следует соблюдать указания в отношении соответствующего источника света, приведенные в инструкции к прибору. Если используют белый свет, то рефрактометр снабжен компенсирующей системой.

Цена деления термометра не должна превышать 0,5 °С.

Обычно измерения показателя преломления проводят на рефрактометрах Аббе, в основу которых положено явление полного внутреннего отражения при прохождении светом границы раздела двух сред с разными показателями преломления. Диапазон измеряемых показателей преломления при измерении в проходящем свете 1,3-1,7. Точность измерения показателя преломления должна быть не ниже $\pm 2 \times 10^{-4}$.

Могут быть использованы рефрактометры других типов с такой же или большей точностью.

Рефрактометры юстируют по эталонным жидкостям, приведенным в табл. 10.1, значения показателей преломления которых обозначены на этикетке, или по дистиллированной воде, для которой $n_D^{20} = 1{,}3330$ и $n_D^{25} = 1{,}3325$ ($\Delta n/\Delta t = -0{,}000085$).

Таблица 10.1

Температурные коэффициенты эталонных жидкостей

Эталонная жидкость	**$\Delta n/\Delta t$ (температурный коэффициент)**
2,2,4-триметилпентан	−0,00049
четыреххлористый углерод	−0,00057
толуол	−0,00056
α-метилнафталин	−0,00048

11. ПОЛЯРИМЕТРИЯ *(ОФС 42-0041-07)*

Оптическое вращение – свойство вещества вращать плоскость поляризации при прохождении через него поляризованного света.

В зависимости от природы оптически активного вещества вращение плоскости поляризации может иметь различное направление и величину. Если от наблюдателя, к которому направлен свет, проходящий через оптически активное вещество, плоскость поляризации вращается по часовой стрелке, то вещество называют правовращающим и перед его названием ставят знак (+); если же плоскость поляризации вращается против часовой стрелки, то вещество называют левовращающим и перед его названием ставят знак (–).

Величину отклонения плоскости поляризации от начального положения, выраженную в угловых градусах, называют углом вращения и обозначают греческой буквой α. Величина угла вращения зависит от природы оптически активного вещества, длины пути поляризованного света в оптически активной среде (чистом веществе или растворе) и длины волны света. Для растворов величина угла вращения зависит от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества. Величина угла вращения прямо пропорциональна длине пути света, т. е. толщине слоя оптически активного вещества или его раствора. Влияние температуры в большинстве случаев незначительно.

Для сравнительной оценки способности различных веществ вращать плоскость поляризации света вычисляют величину удельного вращении $[\alpha]$. Удельное оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ представляет собой угол вращения α плоскости поляризации монохроматического света при длине волны линии *D* спектра натрия (589,3 нм), выраженный в градусах, измеренный при температуре 20 °С, рассчитанный для толщины слоя испытуемого вещества 1 дм и приведенный к концентрации вещества, равной 1 г/мл. Выражается в градус-миллилитрах на дециметр-грамм [(°) × мл × $дм^{-1}$ × $г^{-1}$].

Иногда для измерения используют зеленую линию спектра ртути с длиной волны 546,1 нм.

При определении $[\alpha]$ в растворах оптически активного вещества необходимо иметь в виду, что найденная величина может зависеть от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества.

Замена растворителя может привести к изменению $[\alpha]$ не только по величине, но и по знаку. Поэтому, приводя величину удельного вращения, необходимо указывать растворитель и выбранную для измерения концентрацию раствора.

Удельное вращение определяют либо в пересчете на сухое вещество, либо из высушенной навески, что должно быть указано в частной фармакопейной статье.

Измерение угла вращения проводят на поляриметре, позволяющем определить величину угла вращения с точностью ± 0,02 °С, при температуре (20 ± 0,5) °С. Измерения оптического вращения могут проводиться и при других значениях температуры, но в таких случаях в частной фармакопейной статье должен быть указан способ учета температуры. Шкалу обычно проверяют при помощи сертифицированных кварцевых пластинок. Линейность шкалы может быть проверена при помощи растворов сахарозы.

Оптическое вращение растворов должно быть измерено в течение

30 мин с момента их приготовления; растворы или жидкие вещества должны быть прозрачными. При измерении, прежде всего, следует установить нулевую точку прибора или определить величину поправки с трубкой, заполненной чистым растворителем (при работе с растворами), или с пустой трубкой (при работе с жидкими веществами). После установки прибора на нулевую точку или определения величины поправки проводят основное измерение, которое повторяют не менее 3 раз.

Для получения величины угла вращения α показания прибора, полученные при измерениях, алгебраически суммируют с ранее найденной величиной поправки.

Величину удельного вращения $[\alpha]$ рассчитывают по одной из следующих формул.

Для веществ, находящихся в растворе:

$$[\alpha] = \frac{\alpha \times 100}{l \times c}, \qquad (1)$$

где: α – измеренный угол вращения, в градусах;
l – толщина слоя, в дециметрах;
c – концентрация раствора, в граммах вещества на 100 мл раствора.

Для жидких веществ:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \times \rho}, \qquad (2)$$

где: α – измеренный угол вращения, в градусах;
l – толщина слоя, в дециметрах;
ρ – плотность жидкого вещества, в граммах на 1 мл.

Измерение величины угла вращения проводят либо для оценки чистоты оптически активного вещества, либо для определения его концентрации в растворе. Для оценки чистоты вещества по уравнению (1) или (2) рассчитывают величину его удельного вращения $[\alpha]$. Концентрацию оптически активного вещества в растворе находят по формуле:

$$C = \frac{\alpha \times 100}{[\alpha] \times l}. \qquad (3)$$

Поскольку величина $[\alpha]$ постоянна только в определенном интервале концентраций, возможность использования формулы (3) ограничивается этим интервалом.

12. СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Спектроскопические методы анализа основаны на избирательном поглощении электромагнитного излучения анализируемым веществом и служат для исследования строения, идентификации и количественного определения светопоглощающих соединений.

В зависимости от используемой аппаратуры в фармацевтическом анализе различают следующие методы анализа, основанные на поглощении электромагнитного излучения и испускании света:

- спектрофотометрия в ультрафиолетовой (УФ) и видимой областях;
- спектрофотометрия в инфракрасной (ИК) области;
- атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектроскопия (АЭС и ААС);
- флуориметрия;
- спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Ряд длин волн, для которых проводятся измерения методами абсорбционной спектрофотометрии, охватывает спектральную область от коротких длин волн в УФ-области до ИК-области. Для удобства отнесений этот спектральный ряд делится на следующие диапазоны длин волн: УФ (от 190 до 380 нм), видимый (от 380 до 780 нм), ИК (от 0,78 до 400 мкм).

12.1. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ И ВИДИМОЙ ОБЛАСТЯХ *(ОФС 42-0042-07)*

Уменьшение величины монохроматического излучения, проходящего через гомогенную поглощающую среду, количественно описывается законом Бугера-Ламберта-Бера:

$$log_{10}(1/T) = A = \varepsilon \times c \times b\,, \qquad (1)$$

где: T – пропускание; $T = I/I_0$;
I – интенсивность прошедшего монохроматического излучения;
I_0 – интенсивность падающего монохроматического излучения;
ε – молярный показатель поглощения;
c – молярная концентрация вещества в растворе;
b – длина оптического пути или толщина слоя, в сантиметрах.

Величина $log_{10}(1/T)$ носит название оптической плотности, обозначается буквой A и является измеряемой величиной. В отсутствии других физико-химических факторов измеренная оптическая плотность (A) пропорциональна концентрации вещества в растворе (c) и толщине слоя (b).

Величина $A^{1\%}_{1см}$ представляет собой удельный показатель поглощения, т.е. оптическую плотность раствора вещества с концентрацией 10 г/л (1 г/100 мл) в кювете с толщиной слоя 1 см. Величины $A^{1\%}_{1см}$ и ε связаны соотношением:

$$A^{1\%}_{1см} = \frac{10 \times \varepsilon}{\text{М.м.}}\,, \qquad (2)$$

где М.м. – молекулярная масса исследуемого вещества.

Измерение оптической плотности. Если нет других указаний в частной статье, измерение оптической плотности проводят при указанной длине волны с использованием кювет с толщиной слоя 1 см и при температуре (20 ± 1) °С по сравнению с тем же растворителем или той же смесью растворителей, в которой растворено вещество. При измерении оптической плотности раствора при данной длине волны оптическая плотность кюветы с растворителем, измеренная против воздуха при той же длине волны, не должна превышать 0,4 и желательно, чтобы она была менее 0,2. Для снижения величины ошибки при определении оптической плотности концентрация раствора (а иногда и толщина слоя) подбираются таким образом, чтобы оптическая плотность в исследуемой спектральной области находилась в пределах от 0,2 до 0,8.

Спектр поглощения представляют таким образом, чтобы оптическая плотность или ее некоторая функция были приведены по оси ординат, а длина волны или некоторая функция длины волны – по оси абсцисс.

Если в частной статье для максимума поглощения указывается только одна длина волны, то это означает, что полученное значение максимума не должно отличаться от указанного более чем на ± 2 нм.

Приборы. Спектрофотометры, предназначенные для измерений в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, состоят из оптической системы, выделяющей монохроматическое излучение в области от 190 до 780 нм и обеспечивающей его прохождение через образец, и устройства для измерения оптической плотности.

Основными частями этих приборов являются: источник излучения, диспергирующий прибор (призма или решетка), щель для выделения полосы длин волн, кюветы для образцов, детектор излучаемой энергии, встроенные усилители и измерительные приборы.

Проверка шкалы длин волн в УФ и видимой области. Точность калибровки прибора по шкале длин волн в спектральном ряду проверяют по приведенным в табл. 12.1.1 спектральным линиям водородной (Hβ) или дейтериевой (Dβ) разрядной лампы, линиям паров ртути (Hg) кварцево-ртутной дуговой лампы, а также по максимумам поглощения раствора гольмия перхлората (Ho) (готовый реактив для калибровки спектрофотометра представляет собой 4 % раствор гольмия оксида в 1,4 М растворе хлорной кислоты). Допустимое отклонение составляет ± 1 нм для ультрафиолетовой и ± 3 нм для видимой области.

Таблица 12.1.1

Спектральные линии для проверки шкалы длин волн

241,15 нм (Ho)	404,66 нм (Hg)
253,7 нм (Hg)	435,83 нм (Hg)
287,15 нм (Ho)	486,0 нм (Dβ)
302,25 нм (Hg)	486,1 нм (Hβ)
313,16 нм (Hg)	536,3 нм (Ho)
334,15 нм (Hg)	546,07 нм (Hg)
361,5 нм (Ho)	576,96 нм (Hg)
365,48 нм (Hg)	579,07 нм (Hg)

Шкала длин волн может быть калибрована также при помощи подходящих стеклянных фильтров, которые имеют фиксированные полосы поглощения в видимой и УФ-областях, а также стандартных стекол, содержащих дидим (смесь празеодима и неодима), и стекол, содержащих гольмий.

Проверка шкалы оптической плотности. Для проверки шкалы оптической плотности используют стандартные неорганические стеклянные фильтры или раствор калия дихромата при длинах волн, указанных в табл. 12.1.2, где для каждой длины волны приведено точное значение удельного показателя поглощения $A_{1см}^{1\%}$ и допустимые пределы.

Раствор калия дихромата готовят следующим образом:

от 57,0 до 63,0 мг (точная навеска) калия дихромата, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре 130 °С, растворяют в 0,005 М растворе серной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Таблица 12.1.2

Удельный показатель поглощения стандартов при различных длинах волн

Длина волны, в нанометрах	**Удельный показатель поглощения** $A_{1см}^{1\%}$	**Допустимые пределы для** $A_{1см}^{1\%}$
235	124,5	От 122,9 до 126,2
257	144,5	От 142,8 до 146,2
313	48,6	От 47,0 до 50,3
350	107,3	От 105,6 до 109,0

Предельный уровень рассеянного света. Рассеянный свет может быть обнаружен при данной длине волны с использованием соответствующих фильтров или растворов: например, оптическая плотность раствора 12 г/л калия хлорида в кювете с толщиной слоя 1 см при 200 нм при использовании воды в качестве раствора сравнения должна быть больше 2.

Разрешающая способность (для качественного анализа). Если есть указание в частной статье, определяют разрешающую способность спектрофотометра следующим образом. Записывают спектр 0,02 % (об/об) раствора толуола в гексане. Минимально допустимое значение отношения оптической плотности в максимуме поглощения при 269 нм к оптической плотности в минимуме поглощения при 266 нм указывают в частной статье.

Ширина спектральной щели (для количественного анализа). В случае использования спектрофотометра с изменяемой шириной спектральной щели при выбранной длине волны возможны погрешности, связанные с шириной этой щели. Для их исключения ширина щели должна быть малой по сравнению с полушириной полосы поглощения (шириной на половине оптической плотности) и в то же время должна быть максимально велика для получения высокого значения интенсивности падающего монохроматического излучения (I_0). Таким образом, ширина щели должна быть такой, чтобы дальнейшее ее уменьшение не изменяло величину измеряемой оптической плотности.

Кюветы. Допустимые отклонения в толщине слоя используемых кювет должны быть не более ±0,005 см. Кюветы, предназначенные для испытуемого раствора и раствора сравнения, должны иметь одинаковое пропускание (или оптическую плотность) при заполнении одним и тем же растворителем. В противном случае это различие следует учитывать.

Требования к растворителям. Для определений, производимых в ультрафиолетовой и видимой областях, образец анализируемого вещества растворяют в соответствующем растворителе, который должен быть оптически прозрачным в используемой области длин волн. Для этих областей длин волн пригодны многие растворители, в том числе вода, спирты, хлороформ, низшие углеводороды, эфиры и разбавленные растворы сильных кислот и щелочей.

Идентификация

Абсорбционную спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой областях спектра применяют для определения подлинности лекарственных средств путем:

- сравнения спектров поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца; в указанной области спектра должно наблюдаться совпадение положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба;
- указания положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба; расхождение между наблюдаемыми и указанными длинами волн в максимумах и минимумах поглощения не должно обычно превышать ± 2 нм.

Возможны и другие варианты применения, оговоренные в частных фармакопейных статьях.

Количественное определение

Определение концентрации веществ спектрофотометрическим методом основано на использовании закона Бугера-Ламберта-Бера в форме:

$$C = \frac{A}{A^{1\%}_{1см} \times b}, \qquad (3)$$

где: C – концентрация вещества в г/100 мл;
A – оптическая плотность испытуемого раствора;
$A^{1\%}_{1см}$ – удельный показатель поглощения вещества;
b – толщина поглощающего слоя, в сантиметрах.

В ряде случаев даже при использовании монохроматического излучения могут наблюдаться отклонения от закона Бугера-Ламберта-Бера, обусловленные процессами диссоциации, ассоциации и комплексообразования. Поэтому предварительно следует проверить линейность зависимости оптической плотности раствора от концентрации в аналитической области. При наличии отклонений от линейной зависимости следует пользоваться не формулой (3), а экспериментально найденной зависимостью.

Обычно определение концентрации спектрофотометрическим методом проводят с использованием стандартного образца. Расчет концентрации основан на использовании уравнения:

$$\frac{C}{C_0} = \frac{A}{A_0}, \qquad (4)$$

где: C и C_0 – концентрации испытуемого раствора и раствора стандартного образца соответственно;
A и A_0 – оптические плотности испытуемого раствора и раствора стандартного образца соответственно.

Вначале измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье, затем проводят измерение оптической плотности испытуемого раствора. Второе измерение проводят сразу после первого, с использованием той же кюветы, в тех же экспериментальных условиях.

Метод с использованием стандартного образца является более точным и надежным. Возможность применения значения удельного показателя поглощения в каждом конкретном случае следует обосновывать. Обычно метод с использованием значения удельного показателя поглощения применим при допусках содержания анализируемого вещества не менее ±10 % от номинального содержания.

Многокомпонентный спектрофотометрический анализ

Многокомпонентный спектрофотометрический анализ (анализ смесей) применяют для одновременного количественного определения нескольких компонентов лекарственных средств, каждое из которых подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера.

Количественное определение в многокомпонентном спектрофотометрическом анализе основывается обычно на использовании уравнения:

$$A_i = \sum_{j=1}^{m} E_{ij} \times c_j \qquad i = 1,\ldots n, \qquad (5)$$

где: A_i – оптическая плотность испытуемого раствора при i-ой длине волны;
E_{ij} – показатели поглощения (зависящие от способа выражения концентрации) j-го компонента образца при i-ой аналитической длине волны;
c_j – концентрация j-го компонента образца.

Соответствующие методики проведения анализа и расчетные формулы указываются в частных фармакопейных статьях.

Производная спектрофотометрия

В производной спектрофотометрии исходные спектры поглощения (нулевого порядка) преобразуются в спектры производных первого, второго и более высокого порядков.

Спектр первой производной представляет собой график зависимости градиента кривой поглощения (скорость изменения оптической плотности с длиной волны, $dA/d\lambda$) от длины волны.

Спектр второй производной представляет собой график зависимости

кривизны спектра поглощения ($d^2A/d\lambda^2$) от длины волны. Вторая производная при любой длине волны связана с концентрацией следующим соотношением:

$$\frac{d^2A}{d\lambda^2} = \frac{d^2A^{1\%}_{1\text{см}}}{d\lambda^2} \times c \times l, \qquad (6)$$

где: A – оптическая плотность при длине волны λ;
$A^{1\%}_{1\text{см}}$ – удельный показатель поглощения при длине волны λ;
c – концентрация вещества в растворе, в граммах/100 мл;
l – толщина слоя, в сантиметрах.

Производная спектрофотометрия может быть использована как для целей идентификации веществ, так и их количественного определения в многокомпонентных смесях, а также в тех случаях, когда имеется фоновое поглощение, вызванное присутствием веществ, содержание которых не регламентируется.

Приборы. Используют спектрофотометры, отвечающие указанным выше требованиям и оснащенные аналоговым резистентно-емкостным дифференцирующим модулем или цифровым дифференциатором, или другими средствами получения производных спектров, в соответствии с инструкцией к прибору. Некоторые методы получения спектров второй производной приводят к смещению длин волн относительно исходного спектра, что следует учитывать там, где это необходимо.

Разрешающая способность. Если указано в частных фармакопейных статьях, записывают спектр второй производной для раствора 0,2 г/л толуола в метаноле, используя метанол в качестве раствора сравнения. На спектре должен присутствовать небольшой отрицательный экстремум, расположенный между двумя большими отрицательными экстремумами при 261 нм и 268 нм, в соответствии с рис. 12.1.1. Если нет других указаний в частных фармакопейных статьях, отношение A/B должно быть не менее 0,2.

Методика. Процедура анализа аналогична применяемой в обычной спектрофотометрии, но вместо оптических плотностей используют производные. Готовят раствор испытуемого образца, настраивают прибор в соответствии с инструкцией производителя и рассчитывают количество определяемого вещества, как указано в частной фармакопейной статье.

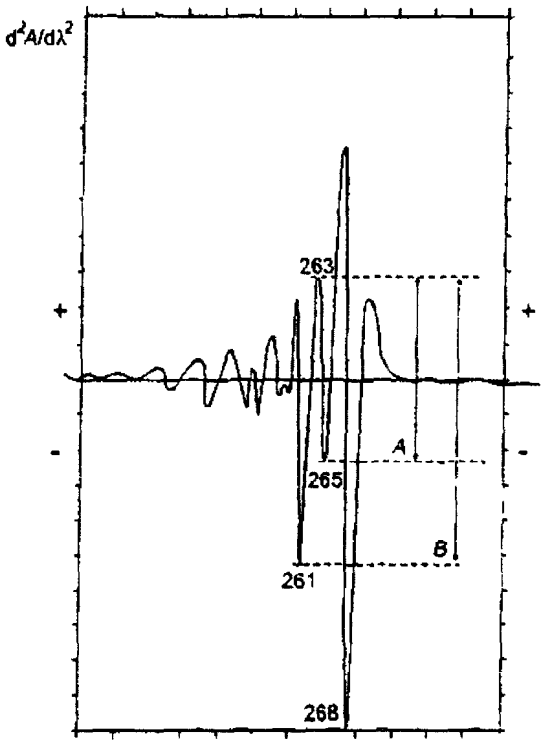


Рис. 12.1.1. Спектр второй производной раствора толуола (0,2 г/л) в метаноле

12.2. СПЕКТРОМЕТРИЯ В ИНФРАКРАСНОЙ ОБЛАСТИ

(ОФС 42-0043-07)

Инфракрасные (ИК) спектры (колебательные спектры) возникают вследствие поглощения электромагнитной энергии при колебаниях ядер атомов в молекулах или ионах, которые сопровождаются изменением дипольных моментов, и представляют собой зависимость пропускания от длины волны (λ) или частоты колебаний (ν).

Под ИК-областью подразумевают электромагнитное излучение в области длин волн от 0,78 до 400 мкм. Область от 780 до 2500 нм (от 0,78 до 2,5 мкм) рассматривается как ближняя ИК-область, область от 2,5 до 25 мкм (от 4000 до 400 $см^{-1}$) относится к средней ИК-области спектра и область от 25 до 400 мкм относится к дальней ИК-области. Наиболее часто используется средняя ИК-область.

Длину волны (λ) в ИК-спектрах обычно измеряют в микрометрах (микронах), мкм.

Поскольку частота колебаний в ИК-спектрах имеет большие числовые значения, обычно используют не частоты (ν), а волновые числа ($\bar{\nu}$), которые измеряются в $см^{-1}$ и связаны с частотой (n) уравнением:

$$\bar{\nu} = \nu / c ,$$

где: ν – частота, в герцах ($с^{-1}$);
c – скорость света в вакууме, в $см \times с^{-1}$.

Волновое число ($\bar{\nu}$) связано с длиной волны (λ, в мкм) соотношением:

$$\bar{\nu} = 10^4/\lambda .$$

Приборы. Могут быть использованы инфракрасные спектрофотометры, снабженные оптической системой (призмы или дифракционные решетки), выделяющей монохроматическое излучение в измеряемой области, или спектрофотометры с Фурье-преобразованием. В последних используется полихроматическое излучение и рассчитывается спектр в заданной области частот путем Фурье-преобразования исходных данных. В таких приборах вместо диспергирующего прибора используется интерферометр, а обработка спектральных данных производится с помощью компьютера.

Подготовка образца. Для записи спектра пропускания или поглощения готовят образец субстанции по одной из следующих методик.

Жидкости. Жидкости исследуют в форме пленки между двумя пластинками, прозрачными для инфракрасного излучения, или в кювете с малой (обычно 0,01-0,05 мм) толщиной слоя, также прозрачной для инфракрасного излучения.

Жидкости или твердые вещества в растворе. Готовят раствор испытуемой субстанции в подходящем растворителе. Выбирают концентрацию вещества и толщину слоя кюветы, позволяющие получить удовлетворительный спектр.

Обычно хорошие результаты получают при концентрациях от 5 до 15 г/л при толщине слоя от 0,1 до 1 мм.

Поглощение растворителя компенсируют путем помещения в канал сравнения аналогичной кюветы, содержащей выбранный растворитель.

Кюветы. Если кюветы, заполненные растворителем, обладают разным поглощением при выбранной длине волны, то вносят поправку на измеренное поглощение испытуемого раствора. При использовании спектрофотометров с Фурье-преобразованием коррекция кювет не требуется, поскольку одна и та же кювета может быть использована и для растворителя и для испытуемого раствора. Кюветы для ИК-спектрометрии изготавливают из солевых материалов (NaCl, KBr, CaF_2, LiF и др.). Область прозрачности кюветы в ИК-области зависит от использованного материала.

Растворители. Не существует растворителей, которые при значительной толщине слоя были бы полностью прозрачными для ИК-спектров. Четыреххлористый углерод (при толщине слоя до 5 мм) практически прозрачен до 6 мкм (1666 $см^{-1}$). Углерода дисульфид (толщиной 1 мм) подходит как растворитель до 40 мкм (250 $см^{-1}$) за исключением областей от 4,2 до 5,0 мкм (от 2381 до 2000 $см^{-1}$) и от 5,5 до 7,5 мкм (от 1819 до 1333 $см^{-1}$), где он имеет сильное поглощение. Другие растворители прозрачны в относительно узкой области. Растворители, применяемые в ИК-спектрометрии, должны быть инертны к материалу, из которого сделана кювета.

Твердые вещества. Твердые вещества исследуют в твердом состоянии (диски из галогенидов щелочных металлов), диспергированными в подходящей жидкости в виде суспензии или формируют пленку из расплавленной массы между двумя пластинами, прозрачными для инфракрасного излучения. Подготовку образца описывают в частной фармакопейной статье.

Диски. 1-3 мг вещества, предназначенного для испытания, растирают с 150-200 мг, если не указано иначе в частной фармакопейной статье, тщательно измельченного и высушенного калия бромида или калия хлорида (обычно используют калия бромид). Типичные условия высушивания калия бромида: при 105 °С в вакууме, в течение 12 ч. Обычно такого количества достаточно для приготовления диска диаметром 13 мм и получения спектра подходящей интенсивности. Смесь тщательно перетирают, добиваясь необходимой однородности, и прессуют диск при давлении около 800 МПа (8 $т/см^2$) в вакууме (2-3 мм рт. ст.) в течение 2-5 мин. Причиной образования некачественных дисков могут быть такие факторы, как недостаточное или чрезмерное растирание, влага или иные примеси в дисперсионной среде и недостаточное измельчение частиц.

Диск непригоден для испытания, если при визуальном осмотре он неоднороден по прозрачности или если его пропускание при 2000 $см^{-1}$ (5 мкм) составляет менее 75 % без компенсации при отсутствии специфической полосы поглощения.

Суспензии. Небольшое количество вещества, предназначенного для испытания, растирают с минимальным количеством вазелинового масла или другой подходящей жидкости (смешивают 5-20 мг твердого вещества с 1-2 каплями иммерсионной жидкости). Полученную суспензию сжимают

между двумя пластинками (NaCl или KBr), прозрачными для инфракрасного излучения.

Газы. Газы исследуют в кювете, прозрачной для инфракрасного излучения, с длиной оптического пути около 100 мм. Откачивают воздух из кюветы и заполняют анализируемым газом через кран или при помощи игольчатого клапана.

Если необходимо, доводят давление в кювете до атмосферного, используя газ, прозрачный для инфракрасного излучения (например, азот или аргон). Для исключения помех, связанных с поглощением воды, углерода диоксида или других атмосферных газов, в канал сравнения помещают идентичную кювету, которая либо вакуумирована, либо заполнена газом, прозрачным для инфракрасного излучения.

Для записи спектра по ***методу нарушенного полного внутреннего отражения (МНПВО)*** подготовку образца проводят одним из способов.

Растворы. Вещество растворяют в соответствующем растворителе, соблюдая условия, приведенные в частной фармакопейной статье. Раствор испаряют на поверхности элемента МНПВО, который обычно изготавливают из кристалла бромида йодида таллия (KRS-5), германия или другого минерала с большим показателем преломления.

Твердые вещества. Вещество помещают на поверхность элемента МНПВО таким образом, чтобы получить гомогенный контакт.

Идентификация с использованием стандартных образцов

Образец испытуемого вещества и стандартный образец готовят по одной и той же методике и записывают спектры в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ (от 2,5 до 25 мкм), в одних и тех же условиях. Полосы поглощения в спектре испытуемого образца должны соответствовать по положению полосам поглощения в спектре стандартного образца. Под полосами поглощения подразумевают минимумы пропускания и максимумы поглощения.

Если спектры, полученные в твердом состоянии, показывают различия в положении полос поглощения, то испытуемую субстанцию и стандартный образец обрабатывают одним и тем же способом так, чтобы они кристаллизовались или получались в одной и той же форме, или обрабатывают способом, указанным в частной фармакопейной статье, а затем снимают спектры.

Идентификация с использованием эталонных спектров

Контроль разрешающей способности. Записывают спектр пленки полистирола толщиной 0,04мм. Разность x (рис. 12.2.1) между процентом пропускания при максимуме пропускания A при 2870 $см^{-1}$ (3,48 мкм) и минимуме пропускания B при 2849,5 $см^{-1}$ (3,51 мкм) должна быть больше 18. Разность y между процентом пропускания при максимуме пропускания C при 1589 $см^{-1}$ (6,29 мкм) и минимуме пропускания D при 1583 $см^{-1}$ (6,32 мкм) должна быть больше 12.

Проверка шкалы волновых чисел. Шкала волновых чисел может быть проверена с помощью пленки полистирола, которая имеет минимум пропускания (максимум поглощения) при волновых числах (в $см^{-1}$), приведенных в табл. 12.2.1.

Методика. Субстанцию готовят к испытанию в соответствии с инструкцией, прилагаемой к эталонному спектру. Используя условия, при которых

проводилась проверка разрешающей способности, записывают спектр испытуемого образца и на него накладывают полосы полистирола при 2849,5 $см^{-1}$ (3,51 мкм), 1601,2 $см^{-1}$ (6,25 мкм) и 1028,3 $см^{-1}$ (9,72 мкм). Сравнивают два спектра (эталонный и спектр испытуемой субстанции) и полосы полистирола, указанные выше. При использовании положения полос полистирола в качестве стандартных величин, положения значимых полос в спектре испытуемой субстанции и в эталонном спектре должны соответствовать друг другу в пределах 0,5 % от шкалы волновых чисел. Относительная величина полос обоих спектров должна согласовываться между собой.

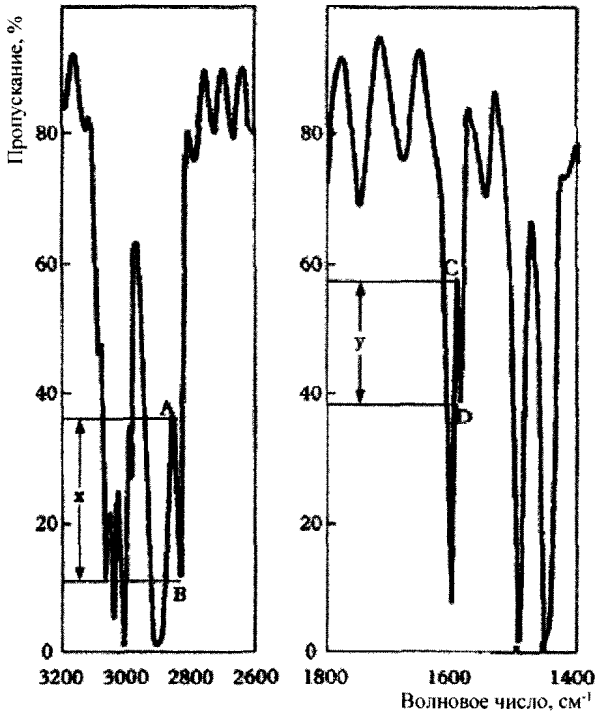


Рис. 12.2.1. Типичный спектр полистирола, используемый для проверки разрешающей способности

Таблица 12.2.1

Минимумы пропускания и допустимые пределы для пленки полистирола

Минимумы пропускания, $см^{-1}$	Допустимые пределы, $см^{-1}$
3060,0	± 1,5
2849,5	± 1,5
1942,9	± 1,5
1601,2	± 1,0
1583,0	± 1,0
1154,5	± 1,0

Примеси в газах

Для анализа примесей в газах используют кювету, прозрачную для инфракрасного излучения и имеющую соответствующую длину оптического пути (например, от 1 до 20 м). Кювету заполняют так, как указано в разделе «Газы». Для обнаружения и количественной оценки примесей используют методики, указанные в частных фармакопейных статьях.

12.3. АТОМНО-ЭМИССИОННАЯ И АТОМНО-АБСОРБЦИОННАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ *(ОФС 42-0044-07)*

Атомная спектрометрия – эмиссионная и абсорбционная – применяется для определения содержания элемента в испытуемом образце посредством измерения интенсивности одной из эмиссионных линий атомного пара (атомно-эмиссионная спектрометрия) или поглощения излучения атомным паром (атомно-абсорбционная спектрометрия) определяемого элемента путем измерения интенсивности эмиссии (испускания) или абсорбции (поглощения) света при определенной длине волны атомного пара элемента, генерированного из вещества, например, при введении раствора вещества в пламя. Определение проводят при длине волны, соответствующей выбранной эмиссионной или абсорбционной линии.

Точность обоих методов атомной спектрометрии, в зависимости от концентрации вещества, составляет 1-4 %, чувствительность определяется свойствами аналитической линии, составом пробы, классом аппаратуры и может достигать 0,001 мкг/мл.

АТОМНО-ЭМИССИОННАЯ ПЛАМЕННАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ (АЭС)

Принцип метода. Анализируемый раствор распыляется в виде аэрозоля в пламя горелки, работающей на горючем газе. Под действием температуры пламени происходит ряд сложных физико-химических процессов: испарение растворителя из капель аэрозоля, испарение твердых частиц, диссоциация молекул, возбуждение атомов и возникновение характеристического излучения атомов. Излучение определяемого элемента отделяется от постороннего с помощью светофильтра или монохроматора, попадает на фотоэлемент и вызывает фототок, который измеряется. Количественное определение элемента методом эмиссионной спектрометрии основано на функциональной зависимости интенсивности спектральной линии (I) от концентрации элемента в растворе (c). Прямопропорциональная зависимость между I и c имеет место лишь в определенной для данного элемента области концентраций. Линейную зависимость I от c может нарушать самопоглощение, ионизация, образование газообразных или трудно диссоциирующих в пламени соединений.

Прибор. Главными составными частями атомно-эмиссионного спектрометра являются: генератор атомного пара определяемого элемента (пламя, плазма, дуга и др.), монохроматор и детектор.

Если генератором является пламя, в качестве растворителя для приготовления испытуемого и стандартного растворов рекомендуется использовать воду. Могут использоваться и органические растворители, если они не влияют на стабильность пламени.

АТОМНО-АБСОРБЦИОННАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ (ААС)

Принцип метода. Резонансное излучение от лампы с полым катодом проходит через пламя, в которое распыляется анализируемый раствор пробы. Излучение попадает на входную щель монохроматора, установленного таким образом, что из спектра выделяется только резонансная линия определяемого элемента, интенсивность которой измеряется фотоэлектрическим способом. Измеряют уменьшение интенсивности резонансной линии вследствие поглощения

ее атомами определяемого элемента, принимая интенсивность неослабленной линии за 100 %. Величина поглощения резонансного излучения пропорциональна числу атомов, находящихся в поглощающем слое.

Прибор. Главными составными частями прибора являются: источник излучения, атомный генератор определяемого элемента (пламя, печь и др.), монохроматор и детектор – для считывания сигнала из нагревательной камеры.

Для каждого определяемого элемента должен быть выбран специфический источник, излучающий спектральную линию, которая должна быть абсорбирована. Таким источником излучения обычно является полая катодная лампа, катод которой испускает излучение при возбуждении. Поскольку излучение, абсорбируемое испытуемым элементом, обычно той же длины волны, что и его линия эмиссии, в полой катодной лампе используется тот элемент, который определяется.

Прибор снабжен аспиратором для введения испытуемого образца в пламя, создаваемое газовыми смесями.

Число возбужденных атомов увеличивается с ростом температуры, которая зависит в основном от теплотворной способности создающего пламя газа (табл. 12.3.1).

Таблица 12.3.1

Температура наиболее часто используемых газовых смесей

Состав газовой смеси	Температура, °С
Светильный газ + воздух	1840
Ацетилен + воздух	2250
Ацетилен + кислород	3050
Водород + кислород	2680
Ацетилен + закись азота	2955

Способ введения образца зависит от типа используемого генератора. Если генератором атомного пара является пламя, в качестве растворителя для приготовления испытуемого и стандартного растворов рекомендуется использовать воду. Могут использоваться и органические растворители, если они не влияют на стабильность пламени. При использовании печи может быть также использована техника ввода твердых проб.

В атомно-абсорбционной спектрометрии должна учитываться природа растворителя и концентрация твердых частиц. Идеальным считается растворитель с минимальными помехами в процессах поглощения или эмиссии, при использовании которого в пламени образуются нейтральные атомы. Если имеются значительные различия между поверхностным натяжением или вязкостью испытуемого раствора и стандартного раствора, то эти растворы всасываются и атомизируются с различной скоростью, что обуславливает существенное различие в генерированных сигналах. Концентрация кислоты в растворах также влияет на процессы абсорбции. Таким образом, растворители, используемые для приготовления испытуемого и стандартного растворов в методе ААС, должны быть одними и теми же или максимально похожими и должны образовывать растворы, которые легко всасываются через трубку форсунки аспиратора.

Присутствие в растворе частиц нерастворенного твердого вещества может вызвать помехи при проведении анализа, поэтому общее содержание нерастворимых твердых частиц в растворах должно быть менее 2 %.

Атомный пар может быть получен также вне спектрометра, например, методом «холодного пара» для определения ртути или гидридным методом. При определении ртути атомы генерируются при химическом восстановлении, и атомный пар вносится потоком инертного газа в абсорбционную ячейку, расположенную на оптическом пути прибора. В гидридном методе получают гидрид определяемого элемента, который либо смешивается с газом, питающим горелку, либо вносится инертным газом в нагретую абсорбционную ячейку, где он диссоциирует на атомы.

Методика. Прибор выводят на режим в соответствии с инструкцией по эксплуатации прибора и устанавливают требуемую длину волны. В генератор атомного пара вводят холостой раствор и настраивают регистрирующее устройство на нулевое значение в случае атомно-эмиссионного спектрометра и на максимальное светопропускание в случае атомно-абсорбционной спектрометрии. Вводят стандартный раствор определяемого элемента с наибольшей концентрацией и подбирают чувствительность для получения подходящего значения регистрируемого сигнала.

Испытуемый раствор готовят, как указано в частной фармакопейной статье.

Определения проводят путем сравнения со стандартными растворами известной концентрации определяемого элемента одним из двух методов: *методом калибровочной кривой* или *методом стандартных добавок.*

Каждый раствор вводят в генератор прибора не менее трех раз и записывают установившееся показание. Каждый раз промывают прибор холостым раствором и проверяют, чтобы показание прибора возвращалось к первоначальному значению для холостого раствора.

В случае использования печи в качестве генератора атомного пара между измерениями ее отжигают.

Метод калибровочной кривой. Готовят не менее трех стандартных растворов определяемого элемента таким образом, чтобы ожидаемое значение концентрации испытуемого раствора находилось внутри диапазона концентраций стандартных растворов. Все реагенты, используемые при приготовлении испытуемого раствора, прибавляют к стандартным растворам и холостому раствору в таких же концентрациях.

Строят калибровочную кривую зависимости среднего значения результата измерения (I), полученного для стандартных растворов, от концентрации (c) и определяют концентрацию элемента в испытуемом растворе по калибровочной кривой.

Метод стандартных добавок. Равные объемы испытуемого раствора помещают не менее, чем в три мерные колбы одинаковой вместимости. Во все колбы, кроме одной, прибавляют пропорционально увеличивающиеся объемы стандартного раствора, содержащего известную концентрацию определяемого элемента (стандартные добавки), и доводят объемы растворов используемым растворителем до метки. При этом значение регистрируемого сигнала

растворов со стандартными добавками должно находиться в линейной области калибровочной кривой.

Рассчитывают параметры линейного уравнения прямолинейной зависимости среднего значения результата измерения от концентрации раствора методом наименьших квадратов и вычисляют концентрацию определяемого элемента в испытуемом растворе.

Расчет концентрации может быть произведен графическим методом. Для этого строят график зависимости среднего значения результата измерения от добавленного количества определяемого элемента. Экстраполируют линию, соединяющую эти точки на графике, до пересечения с осью абсцисс. Расстояние от начала координат до полученной точки пересечения дает концентрацию определяемого элемента в испытуемом растворе.

При использовании техники ввода твердых проб условия проведения анализа должны быть указаны в частной фармакопейной статье.

При использовании АЭС и ААС для определения концентрации элемента в анализируемых образцах наряду с приведенными выше методами (калибровочной кривой и стандартных добавок) могут быть использованы метод сравнения и метод ограничивающих растворов или другие валидированные методы.

Реактивы и эталонные растворы. Вода должна быть деионизированной на ионообменных смолах, продистиллированной непосредственно перед употреблением и должна соответствовать требованиям, предъявляемым к воде очищенной.

Ниже приведены растворы солей, катионы которых обозначены названиями элементов, наиболее часто нормируемых в фармацевтическом анализе.

Кальций. 1,001 г кальция карбоната, высушенного до постоянной массы при температуре 105 °С, растворяют в 25 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Раствор содержит 400 мкг ионов Ca в 1 мл.

Срок годности раствора – 1 мес., хранение при комнатной температуре.

Калий. 1,1440 г калия хлорида, высушенного до постоянной массы при температуре 130 °С, растворяют в небольшом количестве воды и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Раствор содержит 600 мкг ионов K в 1 мл.

Срок годности раствора – 2 мес., хранение при комнатной температуре.

Натрий. 0,5084 г натрия хлорида, высушенного до постоянной массы при температуре 130 °С, растворяют в небольшом количестве воды и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Раствор содержит 200 мкг ионов Na в 1 мл.

Срок годности раствора 2 мес., хранение при комнатной температуре.

Цинк. 2,5 г гранулированного цинка растворяют в 20 мл 5 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 500,0 мл. Раствор содержит 5 мг ионов Zn в 1 мл.

Срок годности раствора – 2 мес., хранение при комнатной температуре.

Свинец. 0,1600 г свинца нитрата растворяют в 5 мл 32 % раствора азотной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Раствор содержит 100 мкг ионов Pb в 1 мл.

Срок годности раствора 1 мес., хранение при комнатной температуре.

Медь. 1,000 г меди электролитической растворяют в небольшом объеме 50 % раствора азотной кислоты и доводят объем раствора 1 % азотной кислотой до 1000,0 мл. Раствор содержит 1 мг ионов Cu в 1 мл.

Срок годности раствора – 1 мес., хранение при комнатной температуре.

Допускается использование других реактивов и эталонных растворов для спектрального анализа, аттестованных компетентным уполномоченным органом.

Эталонные, а также приготовленные на их основе растворы сравнения хранят в посуде, позволяющей сохранять концентрацию этих растворов неизменной (например, в посуде из кварца, тефлона, чистого полиэтилена и т.п.). Чашки и тигли для озоления проб должны быть изготовлены из кварца.

12.4. ФЛУОРИМЕТРИЯ *(ОФС 42-0045-07)*

Флуориметрия (или флуоресцентная спектрофотометрия) основана на измерении флуоресценции – интенсивности флуоресцентного света, излучаемого испытуемым образцом в возбужденном состоянии, которое было достигнуто поглощением лучевой энергии в результате воздействия ультрафиолетового, видимого или других видов электромагнитного излучения. Флуоресценция органических соединений охватывает спектральную область от 250 до 800 нм, т.е. области: УФ (частично), видимую и начало ближнего ИК.

Энергия молекул, поглотивших лучевую энергию и находящихся в возбужденном состоянии, может высвобождаться в виде тепла или излучения при той же или большей длине волны по сравнению с поглощаемым излучением. Поэтому свет, излучаемый флуоресцентным раствором, имеет максимум интенсивности, смещенный в более длинноволновую область по сравнению с возбуждающим излучением, обычно на 20-30 нм.

Поскольку поглощение и испускание излучения осуществляется благодаря переходу электронов между различными уровнями энергии или молекулярными орбитами, между поглощением и испусканием света имеется задержка во времени. Этот интервал (продолжительность возбужденного состояния) составляет от 10^{-9} до 10^{-8} с для большей части флуоресцирующих растворов. Короткое время жизни флуоресценции отличает этот тип люминесценции от фосфоресценции, которая представляет собой долгоживущее свечение, имеющее время жизни от 10^{-3} с до нескольких мин.

Флуориметрия является более чувствительным методом анализа, чем абсорбционная спектрофотометрия, и позволяет определять флуоресцирующие вещества в растворах с концентрацией, которая составляет примерно от 1/10 до 1/100 от концентрации, используемой в абсорбционной спектрофотометрии.

Интенсивность флуоресценции обозначается символом *I* и представляет собой эмпирическое выражение флуоресцентной активности в условных единицах, пропорциональных отклику детектора.

Флуоресцентный спектр испускания представляет собой графическое изображение спектрального распределения излучения, испускаемого активирован-

ным веществом, в координатах: интенсивность испускаемого излучения – ордината, длина волны – абсцисса.

Флуоресцентный спектр возбуждения представляет собой графическое изображение спектра активации в координатах: интенсивность испускаемого излучения – ордината, длина волны активирующего излучения – абсцисса.

Приборы. Для проведения флуориметрического анализа используют приборы двух типов: *фильтрационный флуориметр и спектрофлуориметр.*

Фильтрационный флуориметр состоит из источника излучения, первичного фильтра, камеры для образца, вторичного фильтра и системы детектирования флуоресценции. У большей части таких приборов детектор помещен под углом 90° к возбуждающему лучу. Геометрия прямого угла позволяет возбуждающему излучению пройти через испытуемый образец, не «загрязняя» произведенный сигнал, передаваемый на детектор флуоресценции. Однако детектор все-таки получает возбуждающее излучение, искаженное в результате рассеивающих свойств самих растворов, а также из-за присутствия в растворе пыли или других твердых частиц. Для устранения этого остаточного рассеяния используются фильтры. Первичный фильтр отбирает коротковолновое излучение, способное к возбуждению испытуемых образцов, вторичный фильтр пропускает флуоресценцию в длинноволновой области, но блокирует рассеянное возбуждение.

Большинство флуориметров в качестве детекторов используют фотоумножители разных типов. Каждый тип детектора имеет специальные характеристики (спектральная область максимальной чувствительности, усиление, электрические шумы). Фототок усиливается и регистрируется измерительным прибором или самописцем.

Спектрофлуориметры отличаются от фильтрационных флуориметров тем, что вместо фильтров используются монохроматоры типа призмы или решетки. Для аналитических целей эти приборы более предпочтительны. В спектрофлуориметрах монохроматоры снабжены щелями. Узкая щель дает высокое разрешение и спектральную чистоту, широкая щель обеспечивает высокую чувствительность. Выбор размера щели определяется разделением между длинами волн возбуждения и испускания и необходимой чувствительностью.

Кюветы, используемые для измерения флуоресценции, представляют собой кюветы цилиндрической формы или прямоугольные кюветы, отполированные со всех четырех вертикальных сторон. Обычно объем испытуемых образцов составляет 2-3 мл, но к некоторым приборам прилагаются кюветы вместимостью от 100 до 300 мкл или капиллярные держатели для еще меньшего объема.

Измерение флуоресценции. Практически флуоресценцию определяют в растворах с концентрацией от 10^{-5} М и менее, когда между интенсивностью флуоресценции и концентрацией вещества наблюдается прямолинейная зависимость. При более высоких концентрациях значительная часть поступающего света абсорбируется образцом вблизи поверхности кюветы, и интенсивность света, достигающего центра, уменьшается. При этом образец

действует как «внутренний фильтр», в результате чего линейность нарушается.

Все замеры интенсивности флуоресценции должны быть скорректированы с растворителем.

Интенсивность флуоресценции в значительной степени зависит от длины волны возбуждающего света, величины pH испытуемого раствора, температуры, характера растворителей и присутствия в растворе посторонних частиц.

Твердые частицы, влияющие на флуоресценцию (могут поглощать некоторую долю возбуждающей энергии, дезактивировать возбужденные молекулы или завышать измеряемую величину из-за многократных отражений в кювете с образцом), удаляют центрифугированием или фильтрованием. В последнем случае следует учесть, что некоторые сорта фильтровальной бумаги содержат флуоресцирующие примеси.

Для некоторых веществ эффективность флуоресценции может снизиться на 1-2 % при повышении температуры на градус. В таких случаях следует использовать термостатированные кюветы с контролируемой температурой. В рутинном анализе может оказаться достаточным сделать измерение быстро, чтобы не произошло нагревания образца от источника облучения.

Флуоресцентные вещества чувствительны к свету. При выдержке во флуориметре они могут подвергаться фотораспаду с образованием других флуоресцирующих продуктов. Такие эффекты обнаруживаются по отклику детектора в зависимости от времени и могут быть снижены применением фильтров или экрана после источника света.

Изменение растворителя может заметно повлиять на интенсивность и спектральное распределение флуоресценции. Многие соединения, флуоресцирующие в органических растворителях, фактически не флуоресцируют в воде, поэтому для того, чтобы решить, является вещество флуоресцентным или нет, надо исследовать его в различных растворителях.

Для многих органических растворителей интенсивность флуоресценции возрастает при удалении растворенного кислорода, являющегося сильным гасителем флуоресценции. Кислород может быть удален пропусканием инертного газа (азот или гелий) через испытуемый образец.

Применение флуориметрии в фармацевтическом анализе

Идентификация. Характер спектра флуоресценции, а также цвет излучаемого света специфичны для флуоресцирующих веществ. Поэтому флуоресценция может быть применена для идентификации веществ.

Количественный анализ. При количественных определениях интенсивность флуоресценции испытуемого образца сравнивают с интенсивностью флуоресценции стандартного образца флуоресцирующего вещества известной концентрации, измеренной в идентичных условиях на одном и том же приборе.

Методика. Растворяют испытуемый образец в растворителе или в смеси растворителей, указанных в частной фармакопейной статье. Переносят раствор в кювету флуориметра и освещают лучом возбуждающего света с длиной волны, указанной в частной фармакопейной статье.

Вначале в прибор помещают растворитель или смесь растворителей, используемых для растворения вещества, и устанавливают прибор на «ноль». Затем вводят стандартный раствор и устанавливают чувствительность прибора таким образом, чтобы замер был больше 50. Если повторное доведение чувствительности производится при изменении ширины щели, должна быть произведена переустановка «нуля» и интенсивность флуоресценции стандартного образца должна быть измерена вновь. Последним вводят раствор испытуемого образца неизвестной концентрации и замеряют показания прибора.

Рассчитывают концентрацию вещества в испытуемом растворе (C_x) по формуле:

$$C_x = \frac{I_x \times C_{ст}}{I_{ст}},$$

где: $C_{ст}$ – концентрация вещества в стандартном растворе;
I_x – интенсивность света, испускаемого испытуемым раствором;
$I_{ст}$ – интенсивность света, испускаемого стандартным раствором.

Если интенсивность флуоресценции не прямо пропорциональна концентрации, измерение может быть произведено с использованием калибровочной кривой.

В некоторых случаях измерение может быть сделано относительно фиксированного стандарта (например, флуоресцентного стекла или раствора другого флуоресцентного вещества). В качестве стандартов могут быть использованы: раствор известной концентрации хинина в 0,05 М растворе серной кислоты или раствор флуоресцеина в 0,1 М растворе натрия гидроксида. В таких случаях концентрацию испытуемого образца следует определять с использованием предварительно полученной в тех же условиях калибровочной кривой.

12.5. СПЕКТРОСКОПИЯ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА
(ОФС 42-0046-07)

Вещества, ядра атомов которых имеют магнитные моменты, в постоянном магнитном поле поглощают энергию электромагнитных волн (радиочастотный диапазон) при определенном соотношении между величинами постоянного магнитного поля и частотой переменного поля (ядерный магнитный резонанс, ЯМР). Частота $\nu_0 = \omega_0/2\pi$, при которой выполняется условие резонанса $\omega_0 = \gamma \times B_0$ (γ – постоянная, носит название «гиромагнитное отношение») называется *резонансной частотой.*

Магнитные моменты имеют изотопы ядер элементов с нечетным атомным весом (^1H, ^{13}C, ^{15}N, ^{31}P, ^{19}F). Не имеют магнитных моментов ядра атомов с четным зарядом и четным атомным весом (^{12}C, ^{16}O) .

Спектр ЯМР может быть получен двумя способами: или при непрерывном облучении образца слабым электромагнитным полем с изменяющейся частотой, в результате чего получается непосредственно спектр ЯМР (спектроскопия с

непрерывным облучением), или при воздействии на образец короткого радиочастотного импульса с последующим Фурье-преобразованием отклика, представляющего собой сигнал свободной индукции, в спектр (импульсная спектроскопия).

В молекулах положение энергетических уровней, переходы между которыми образуют спектр ЯМР, определяется величиной взаимодействия магнитных моментов ядер с постоянным магнитным полем $B_{лок}$ и с магнитными моментами других ядер через посредство электронов молекулы (*спин-спиновое взаимодействие*).

Электроны атомов уменьшают величину внешнего магнитного поля B_0 в месте нахождения ядра: $B_{лок} = B_0 \times (1 - \sigma)$, $\sigma > 0$, константа экранирования – безразмерная величина. Разница в резонансных частотах сигналов, равная разнице в константах экранирования ядер, называется *химическим сдвигом* сигналов (обозначается символом δ, измеряется в миллионных долях, м.д.). Спин-спиновое взаимодействие, *характеризуемое константой спин-спинового взаимодействия* (обозначается символом J, измеряется в герцах), приводит к образованию *мультиплетов*. Значения δ и J не зависят от величины постоянного магнитного поля. Количество компонент в мультиплетах определяется спином ядра и количеством взаимодействующих ядер.

Диапазон химических сдвигов сигналов ядер водорода не превосходит 20 м.д. Диапазон химических сдвигов сигналов других ядер измеряется сотнями м.д.

Ширина сигналов ЯМР (разница между частотами на полувысоте сигнала) веществ в растворах определяется временем поперечной релаксации T_2, характеризующим время установления равновесия в системе спинов, а также неоднородностью магнитного поля. Определяемая этими величинами ширина сигналов ядер со спином ½ обычно не превосходит 1 Гц. Уширение сигналов происходит в результате обменных процессов или присутствием в молекуле ядер со спином большим ½.

Интенсивность сигнала ЯМР в спектре определяется избытком количества ядер на нижнем энергетическом уровне. Отношение количества ядер N^- и N^+ соответственно на верхнем и нижнем энергетических уровнях определяется фактором Больцмана: $N^-/N^+ = \exp(-\mu_n B_0/IkT)$, где: k – постоянная Больцмана, μ_n – магнитный момент ядра, T – абсолютная температура, I – спин ядра (при этом $\mu_n B_0/I << kT$). Очень небольшая разница в энергиях между возбужденным и основным состоянием ядер является основной причиной сравнительно низкой чувствительности метода ЯМР. Уменьшение интенсивности сигналов также связано со сравнительно большим временем нахождения системы ядер в возбужденном состоянии и большим временем релаксации (постоянная, характеризующая время релаксации обозначается символом T_1).

Из ядер с естественным содержанием изотопов наиболее интенсивные сигналы дают ядра водорода. Частота, на которой выполняются условия резонанса для ядер водорода, называется *рабочей частотой ЯМР спектрометра*. Спектроскопия ЯМР на ядрах водорода и углерода ^{13}C (естественное содержание 1,1 %) наиболее часто используется в исследовании органических лекарственных веществ.

Широкополосные импульсные ЯМР-спектрометры позволяют получать спектры практически от всех элементов периодической системы.

Прибор. ЯМР-спектрометр для спектроскопии с непрерывным облучением состоит из магнита, генератора изменяющейся частоты, датчика, генератора радиочастоты и приемника, а также электронного интегратора и самопишущего потенциометра. Импульсные спектрометры, кроме того, имеют генератор импульсов и компьютер для преобразования интерферограммы отклика в спектр.

Рабочая частота спектрометра не должна быть меньше 60 МГц.

Если в частной фармакопейной статье не оговорено, то необходимо соблюдать следующие условия:

1) Разрешение должно быть 0,5 Гц или менее.

2) Амплитуда боковых сигналов, появляющихся при вращении образца, не должна превышать 2 % от основного сигнала.

3) При количественных измерениях с использованием интегралов сигналов ни одно из пяти измерений не должно превосходить 2,5 % от среднего значения.

4) Разрешение и отношение сигнал/шум следует измерять, используя соответствующие команды в пакете стандартных программ.

Метод. Растворенное вещество должно быть подписано и отфильтровано; раствор должен быть прозрачным. Перед регистрацией спектра фаза сигнала должна быть отрегулирована по возможности на поглощение.

Для растворов в органических растворителях химический сдвиг в спектрах ^{1}H и ^{13}C измеряется относительно сигнала тетраметилсилана (ТМС), положение которого принято за 0 м.д. Отсчет химических сдвигов ведется в сторону слабого поля (влево) от сигнала тетраметилсилана (δ – шкала химических сдвигов). Для водных растворов в качестве эталона в спектрах ЯМР ^{1}H используется 2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфонат натрия (ДСС), химический сдвиг протонов метильной группы которого равен 0,015 м.д. Для спектров ^{13}C водных растворов в качестве эталона используют диоксан (ДО), химический сдвиг которого равен 67,4 м.д.

В качестве растворителей используют легкоподвижные жидкости, в которых для уменьшения интенсивности сигналов растворителей атомы водорода заменены атомами дейтерия. При описании спектров необходимо указывать растворитель, в котором растворено вещество, и его концентрацию.

Химические сдвиги (м.д.) сигналов остаточных протонов растворителей имеют следующие значения: хлороформ – 7,26; бензол – 7,16; вода – 4,7; метанол – 3,35 и 4,8; диметилсульфоксид – 2,50; ацетон – 2,05; положение сигнала воды и протонов гидроксильных групп спиртов зависит от pH среды и температуры.

Для того чтобы избежать уширения сигналов при использовании смешанных растворителей, перед получением спектров необходимо выждать время для гомогенизации смеси растворителей, которое может составлять часы.

Для спектроскопии с *непрерывным облучением* амплитуда переменной частоты не должна быть большой, чтобы избежать насыщения сигнала. Наиболее интенсивный сигнал должен занимать почти всю ширину бланка. Кривая интеграла записывается поверх сигналов спектра.

В *импульсных спектрометрах* устанавливают следующие параметры: ширина спектра, время регистрации сигнала, длительность радиочастотного импульса, количество точек для Фурье-преобразования (спектральное разрешение) и количество накоплений сигнала свободной индукции.

Имеется ряд методик получения сигналов ЯМР, которые могут быть использованы при решении аналитических задач. В основе каждой из них используется определенная последовательность импульсов. Методики принято обозначать несколькими заглавными буквами латинского алфавита. Например, используемая часто методика COSY является сокращением словосочетания *correlation spectroscopy*. Обычные (одномерные) спектры получают воздействием на вещество одним радиочастотным импульсом, при завершении которого проводится считывание сигнала (свободная индукция) от ядер образца с последующим преобразованием сигнала свободной индукции в спектр (Фурье-преобразование).

Для слабых сигналов цикл возбуждение – считывание с накоплением сигнала повторяется многократно, чем достигается необходимое для анализа отношение сигнал/шум. Для количественных измерений цикл возбуждение – считывание повторяется через интервал времени, превышающим время релаксации T1 в несколько раз. Для измерения времени T_1 следует использовать программу в пакете стандартных программ, прилагаемых к ЯМР-спектрометрам.

Наряду с одномерными в аналитических целях используются двумерные корреляционные спектры, получаемые методиками COSY (для ядер одного вида), HETCOR (для разных ядер) и др. В двумерных спектрах взаимодействие между ядрами проявляется в виде сигналов (перенос когерентности), называемых кросс-пиками. Положение кросс-пиков определяется значениями химических сдвигов двух взаимодействующих ядер.

Двумерные спектры предпочтительно использовать для определения состава сложных смесей и экстрактов, т.к. вероятность наложения сигналов (кросс-пиков) в двумерных спектрах существенно ниже, чем вероятность наложения сигналов в одномерных спектрах.

Для быстрого получения спектров гетероядер (^{13}C,^{15}N и др.) применяются методики (HSQC, HMBC), которые позволяют получать на ядрах ^{1}H спектры других ядер, используя механизмы гетероядерного взаимодействия.

Методика DOSY позволяет получать спектры индивидуальных соединений (спектральное разделение) в смеси без их физического разделения. Методика основана на различии в скоростях диффузии различных молекул.

Области применения. Многообразие структурной и аналитической информации, содержащейся в спектрах ЯМР, позволяет использовать метод ЯМР для установления подлинности и количественных определений.

1. Установление подлинности вещества. В спектрах ЯМР практически исключается совпадение даже нескольких сигналов от разных веществ. При заявлении спектра на подлинность желательно ограничиваться по возможности меньшим количеством сигналов. При описании спектров необходимо приводить значения химических сдвигов и мультиплетность сигналов, заявленных на подлинность. Следует указывать рабочую частоту спектрометра, т.к. от нее

зависит вид спектра. По этой же причине не использовать формулировку «...такой же вид, как и на приведенном (в НД) спектре».

Для установления подлинности смеси веществ (экстрактов) эффективна двумерная ЯМР-спектроскопия. При описании двумерных спектров (фрагментов спектра), заявленных на подлинность, следует приводить значения кросспиков.

2. Определение количества посторонних примесей. При получении спектров ЯМР, как правило, легко достигается значение отношения сигнал/шум более 100, что позволяет использовать этот метод для определения в субстанции примеси в количествах, измеряемых процентами и долями процента.

3. Определение количества остаточных растворителей. Все растворители, содержащие атомы водорода и углерода, дают характерные сигналы в спектрах ^{1}H и ^{13}C ЯМР. Чувствительность метода ЯМР к сигналам растворителя весьма высокая.

4. Количественное определение относительного или абсолютного содержания лекарственного вещества (примеси). Содержание вещества (X %) определяется методом внутреннего стандарта, в качестве которого выбирается вещество, сигналы которого находятся вблизи сигналов анализируемого вещества, не перекрываясь с ними. Интенсивности сигналов анализируемого вещества и стандарта не должны существенно различаться. При выборе вещества-стандарта следует отдавать предпочтение не гигроскопичному, не образующему кристаллосольватов веществу.

К испытуемому образцу добавляют вещество-стандарт, проводят измерение площадей сигналов анализируемого вещества и вещества-стандарта. Вычисляют процентное содержание анализируемого вещества в испытуемом образце в пересчете на абсолютно сухое вещество (X %) по формуле:

$$X\%_{\text{масс}} = 100 \times (S'_{\text{а}}/S'_{\text{ст}}) \times (M_{\text{а}} \times m_{\text{ст}}/M_{\text{ст}} \times m_{\text{а}}) \times (100/(100 - W)),$$

где: S' – приведенное значение интегральной интенсивности сигнала, равное измеренной интегральной интенсивности, деленной на количество протонов в структурном фрагменте (для CH_2 – измеренная площадь, деленная на 2, для CH_3 – деленная на 3 и т.д.);
$M_{\text{а}}$ – молекулярная масса анализируемого вещества;
$M_{\text{ст}}$ – молекулярная масса стандарта;
$m_{\text{а}}$ – навеска испытуемого образца;
$m_{\text{ст}}$ – навеска вещества-стандарта;
W – содержание влаги, в процентах.

В качестве веществ-стандартов можно использовать следующие вещества: малеиновая кислота (2H; 6,60 м.д., M = 116,07), бензилбензоат (2H; 5,30 м.д., M = 212,25), малоновая кислота (2H; 3,30 м.д., M = 104,03), сукцинимид (4H; 2,77 м.д., M = 99,09), ацетанилид (3H; 2,12 м.д., M = 135,16), *трет*-бутанол (9H; 1,30 м.д., M = 74,12).

При использовании в качестве стандартов веществ, молекулярная масса которых имеет небольшую величину, интервал времени между повторяющимися

циклами импульсных последовательностей должен превосходить в несколько раз время релаксации T_1 веществ-стандартов.

Мольная ($X_{моль}$) и весовая ($X_{масс}$) доля компонента i в смеси n веществ определяется по формулам:

$$X_{i,\,моль} = \frac{S'_i}{\sum_{j=1}^{j=n} S'_j} \qquad X_{i,\,масс} = \frac{M_i \times S'_i}{\sum_{j=1}^{j=n} M_j \times S'_j}$$

$$X_{i,\,моль}(\%) = X_{моль} \times 100 \quad \text{и} \quad X_{i,\,масс}(\%) = X_{масс} \times 100.$$

13. ОСМОЛЯРНОСТЬ *(ОФС 42-0047-07)*

Осмолярность характеризует создаваемое растворами осмотическое давление и является одной из важнейших характеристик инфузионных растворов. Растворы, равные по осмолярности 0,9 % раствору натрия хлорида, называют изотоническими. Для изотонических растворов теоретически рассчитанные значения осмолярности находятся в пределах 239-376 мОсм/л.

На этикетках растворов для инфузий должно быть указано теоретическое значение их осмолярности. В случае, когда теоретическая осмолярность не может быть рассчитана, указывают среднее значение экспериментально определенной осмолярности для данного лекарственного средства. Полученные данные носят информационный характер и не являются показателем качества лекарственного средства.

Осмолярность – это характеристика растворов, выражающая их осмотическое давление через суммарную концентрацию кинетически активных частиц в единице объема раствора.

Кинетически активные частицы – это молекулы, ионы или ионные комплексы одного или нескольких растворенных веществ, свободно распределенные во всем объеме растворителя и обладающие способностью к хаотическому перемещению внутри раствора.

Теоретическая осмолярность может быть рассчитана по формуле:

$$C_{осм.} = \frac{m}{M} \times n \times 1000, \qquad (1)$$

где: $C_{осм.}$ – осмолярность раствора, миллиосмоль на литр (мОсм/л);
m – содержание вещества в растворе, г/л;
M – молярная масса вещества;
n – суммарное число ионов, образующихся из одной молекулы растворенного вещества в результате диссоциации (n = 1 для недиссоциирующих веществ; n = 2, 3 для веществ, образующих при растворении соответствующее количество ионов).

На практике количество частиц (n) несколько меньше теоретически рассчитанного и приближенно может быть описано формулой:

$$n = n_0 \times \varphi , \qquad (2)$$

где: n – реальное количество частиц, образующихся при растворении данного вещества;
n_0 – теоретически рассчитанное количество частиц (n = 1, 2, 3...);
φ – молярный осмотический коэффициент, учитывающий взаимодействие между частицами в растворе и зависящий только от количества растворенного вещества.

Коэффициент φ определяется экспериментально. Для многокомпонентных растворов его определение крайне затруднительно.

Осмолярность растворов, состоящих из нескольких компонентов, может быть определена как сумма осмолярностей всех компонентов.

Существующие инструментальные методы позволяют определить не осмолярность, а осмоляльность – концентрацию кинетически активных частиц на килограмм растворителя (мОсм/кг).

В отечественной практике принято выражать концентрацию инфузионных растворов как массо-объемную (в *г/л*), поэтому удобным представляется контролировать содержание кинетически активных частиц в *миллиосмолях на литр* (осмолярность), а не на *килограмм* (осмоляльность) раствора.

Различиями между значениями осмолярности и осмоляльности растворов с осмолярностью, близкой к осмолярности 0,7-1,1 % раствора натрия хлорида или ниже, можно пренебречь (теоретическое значение осмотического давления 0,9 % раствора натрия хлорида – 308 мОсм/л; экспериментальное значение – 286 мОсм/л); для более концентрированных растворов (например, 10 % раствора натрия хлорида) осмолярность может быть определена по формуле:

$$C(\text{мОсм/л}) = C(\text{мОсм/кг}) \times \rho , \qquad (3)$$

где ρ – плотность раствора, кг/л.

Примечания

1. Расчет теоретических границ осмолярности проводится следующим образом: *минимальное значение* – осмолярность раствора, содержащего минимально допустимые по НД количества ингредиентов; *максимальное значение* – осмолярность раствора, содержащего максимально допустимые количества ингредиентов.
2. При наличии в растворе высокомолекулярного вещества за его молярную массу берется средняя молекулярная масса фракции.
3. Гидрокарбонаты при расчете осмолярности учитываются как соли одноосновной кислоты.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСМОЛЯРНОСТИ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОСМОЛЯРНОСТЬ)

Для практического определения осмолярности могут быть использованы три метода: криоскопический, мембранная и паровая осмометрия.

1 осмоль на килограмм воды понижает точку замерзания на 1,86 °С и понижает давление пара на 0,3 мм рт. ст. при температуре 25 °С. Измерение этих изменений лежит в основе криоскопического метода и метода паровой осмометрии.

1. Криоскопический метод

Метод основан на понижении точки замерзания растворов по сравнению с точкой замерзания чистого растворителя. Данный метод нашел самое широкое практическое применение как достаточно универсальный и точный.

1. Определение осмолярности с использованием термометра Бекмана. Определение температуры замерзания проводят на установке, изображенной на рис. 13.1. Установка состоит из сосуда А диаметром 30-35 мм и длиной около 200 мм, куда помещается испытуемый раствор (или растворитель); верхняя часть сосуда расширена и закрывается пробкой с двумя отверстиями для погружения термометра Б и мешалки В; сосуд А вставлен в более широкую емкость (Г) так, что не касается ее стенок или дна; термометр также не должен касаться стенок или дна сосуда А; уровень охлаждающей смеси в емкости Г должен быть не ниже уровня испытуемого раствора в сосуде А. При проведении эксперимента раствор (или растворитель) должен

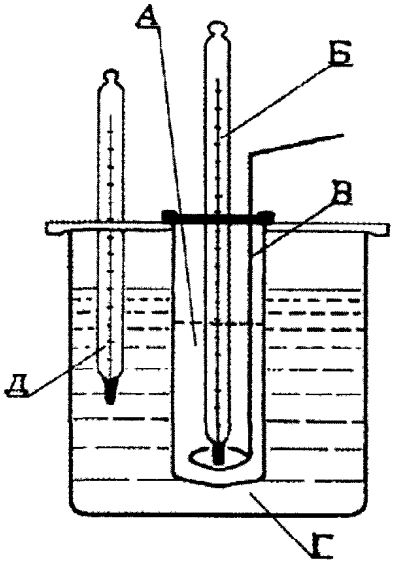


Рис. 13.1. Устройство прибора Бекмана

А – сосуд для испытуемого раствора;
Б – термометр Бекмана;
В – мешалка;
Г – емкость с охлаждающей смесью;
Д – термометр для измерения температуры охлаждающей смеси

прикрывать основной ртутный резервуар термометра. Температура охлаждающей смеси должна быть на 3-5 °С ниже температуры замерзания растворителя

(для бидистиллированной воды: от минус 3 до минус 5 °С); контроль минусовой температуры осуществляется минусовым термометром Д с ценой деления 0,5 °С. Состав охладительной смеси: лед + натрия хлорид кристаллический. Установку термометра Бекмана на криометрические исследования производят путем подбора количества ртути в основном резервуаре так, чтобы при замерзании чистого растворителя (бидистиллированной воды) мениск ртути в капилляре находился у верхней части шкалы измерения. При этом возможна регистрация ожидаемого понижения температуры замерзания водного раствора.

Методика. Для определения температуры замерзания чистого растворителя пользуются следующим приемом: дают жидкости переохладиться (охлаждают без перемешивания), и когда термометр показывает температуру на 0,2-0,3 °С ниже ожидаемой точки замерзания, перемешиванием вызывают выпадение кристаллов растворителя; при этом жидкость нагревается до точки замерзания. Максимальную температуру (средний результат трех измерений, отличающихся не более чем на 0,01 °С), которую показывает термометр после начала выпадения кристаллов, регистрируют как температуру замерзания растворителя (T_1).

В высушенный сосуд А наливают достаточное количество испытуемого водного раствора; определение точки замерзания проводят, как описано выше для чистого растворителя; средний результат трех опытов регистрируют как температуру замерзания испытуемого раствора лекарственного вещества (T_2).

Осмолярность раствора рассчитывают по формуле:

$$C_{\text{осм.}} = \frac{(T_2 - T_1)}{K} \times 1000 \quad \text{(мОсм/кг)}, \quad (4)$$

где: T_2 – температура замерзания чистого растворителя, градусы Цельсия;
T_1 – температура замерзания испытуемого раствора, градусы Цельсия (°С);
K – криометрическая постоянная растворителя (для воды: 1,86).

2. Определение осмолярности растворов с использованием автоматического криоскопического осмометра. Данный вариант предусматривает применение автоматических осмометров, например, МТ-2, МТ-4 (производитель НПП «Буревестник», Санкт-Петербург). Испытуемый раствор (обычно 0,2 мл) помещают в стеклянный сосуд, погруженный в ванну с контролируемой температурой. Термопару и вибратор помещают под испытуемым раствором; температуру в ванной снижают до переохлаждения раствора. Включают вибратор и вызывают кристаллизацию воды в испытуемом растворе; выделившееся тепло поднимает температуру раствора до точки замерзания. По зафиксированной точке замерзания раствора рассчитывают осмолярность. Прибор калибруют с помощью стандартных растворов натрия или калия хлорида, которые перекрывают определяемый диапазон осмолярности (табл. 13.1).

Таблица 13.1

Стандартные справочные значения понижения температуры замерзания и эффективности осмотической концентрации водных растворов хлоридов натрия и калия

Аналитическая концентрация соли p, **г/кг** H_2O	**Понижение температуры замерзания** $\Delta T_{зам}$, K	**Эффективная (осмотическая) концентрация** $m_{эф}$, **ммоль/кг** H_2O
Растворы натрия хлорида		
5,649	0,3348	180
6,290	0,3720	200
9,188	0,5394	290
9,511	0,5580	300
11,13	0,6510	350
12,75	0,7440	400
16,00	0,930	500
Растворы калия хлорида		
7,253	0,3348	180
8,081	0,3720	200
11,83	0,5394	290
12,25	0,5580	300
14,78	0,6696	360
20,71	0,930	500

2. Метод мембранной осмометрии

Метод основан на использовании свойств полупроницаемых мембран избирательно пропускать молекулы веществ.

Движущей силой процесса является процесс осмоса. Растворитель проникает в испытуемый раствор до установления равновесия; возникающее при этом дополнительное гидростатическое давление приближенно равно осмотическому давлению и может быть рассчитано по формуле:

$$\pi_{осм.} \approx P_{гидр.} = \rho \times g \times \Delta h\,, \qquad (5)$$

где: $\pi_{осм.}$ – осмотическое давление;
$P_{гидр.}$ – гидростатическое давление;
ρ – плотность жидкости;
g – ускорение свободного падения;
Δh – высота столба жидкости.

Осмолярность может быть рассчитана по формуле:

$$C_{\text{осм.}} = \pi_{\text{осм.}} / R \times T, \qquad (6)$$

где: R – универсальная газовая постоянная (8,314 Дж/мольК);
T – абсолютная температура, Кельвин.

Примечание. Данный метод применим только для растворов высокомолекулярных веществ (10^4-10^6 г/моль). При анализе растворов, содержащих электролиты и другие низкомолекулярные вещества, будет определяться только осмотическое давление, создаваемое высокомолекулярными компонентами раствора.

Методика. Испытуемый раствор с помощью шприца (рис. 13.2) с длинной иглой вносят в специальное отверстие измерительной ячейки. Калибровку проводят с помощью устройства, находящегося в приборе. Проводят не менее трех измерений. Для получения воспроизводимых результатов необходима проба объемом не менее 1,2 мл.

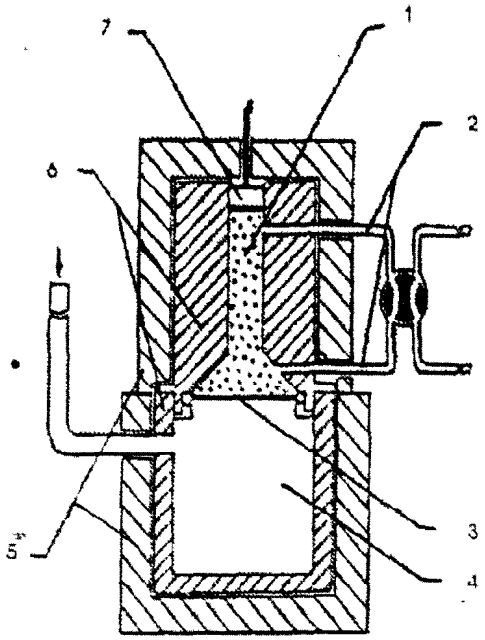


Рис. 13.2. Устройство мембранного осмометра
1 – испытуемый раствор;
2 – магистраль подвода/удаления испытуемого раствора (переключатель потоков установлен в положение «измерение»);
3 – мембрана;
4 – растворитель, подводимый по отдельной магистрали;
5 – термостатированные блоки;
6 – корпус ячейки;
7 – датчик давления.

3. Метод паровой осмометрии

Метод основан на измерении разности температур термисторами (чувствительными к температуре сопротивлениями) вследствие различия между давлением пара над раствором вещества и чистым растворителем. При нанесении на оба термистора капли растворителя разность температур равна нулю. Если одну

из капель заменяют каплей испытуемого раствора, то на поверхности этого термистора происходит конденсация паров растворителя, так как давление пара растворителя над этой поверхностью меньше. При этом температура капли раствора повышается за счет экзотермического процесса конденсации до тех пор, пока давление пара над каплей раствора и давление чистого растворителя в ячейке не сравняются. Наблюдаемая разница температур измеряется. Разность температур практически пропорциональна моляльной концентрации раствора.

Методика. В предварительно термостатированную при температуре не ниже 25 °С и насыщенную парами растворителя (воды) ячейку на оба термистора наносят по капле воды (рис. 13.3).

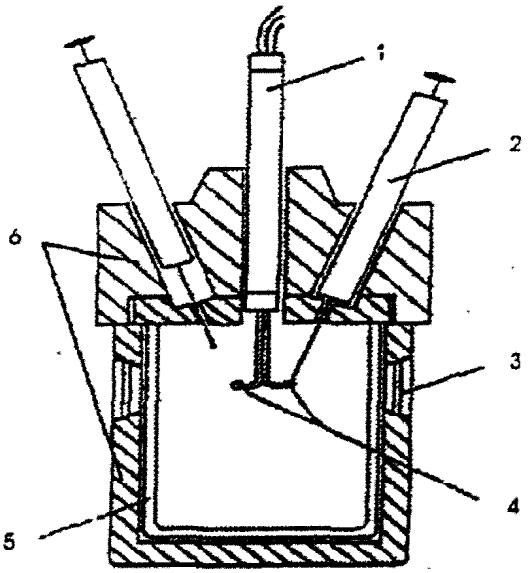


Рис. 13.3. Устройство парового осмометра
1 – измерительный зонд;
2 – шприц;
3 – окна для контроля за состоянием ячейки
и термисторов (присутствуют не во всех моделях паровых осмометров);
4 – термисторы;
5 – измерительная ячейка;
6 – блоки для термостатирования.

Полученные показания прибора фиксируют. Далее проводят калибровку прибора по эталонным растворам нескольких концентраций. Перед каждым измерением один из термисторов промывают чистым растворителем и наносят каплю раствора. Объемы наносимых капель раствора и чистого растворителя должны быть одинаковы; объемы капель калибровочных растворов также должны быть равны.

По результатам калибровки строится график зависимости разницы температур от осмоляльности. Нулевая точка – показания прибора по чистому растворителю. Далее проводят анализ испытуемых растворов. Осмоляльность находят по калибровочному графику.

14. ИОНОМЕТРИЯ *(ОФС 42-0048-07)*

Метод ионометрии основан на определении активности (концентрации) определяемых ионов с помощью ионоселективных электродов (ИСЭ). Ионоселективный электрод обладает избирательной чувствительностью к определенным ионам, от содержания которых зависит его потенциал. В основу определения положен принцип потенциометрического анализа, заключающийся в измерении разности потенциалов (электродвижущей силы – ЭДС) измерительного (ионоселективного) электрода и электрода сравнения, потенциал которого постоянен.

Зависимость электродвижущей силы электродной системы от активности потенциалопределяющего иона описывается уравнением Нернста:

$$E = E_0 + 2{,}303 \frac{R \times T}{z \times F} \lg a, \qquad (1)$$

где: E – разность потенциалов между измерительным и вспомогательным электродами (ЭДС), мВ;
E_0 – значение ЭДС электродной системы в начальной точке диапазона измерений (стандартное значение ЭДС), мВ;
R – газовая постоянная;
T – абсолютная температура;
F – число Фарадея;
z – заряд определяемого иона;
a – активность или эффективная концентрация свободных ионов в растворе, связанная с концентрацией соотношением:

$$a = f \times C, \qquad (2)$$

где: C – молярная концентрация;
f – коэффициент активности.

Для очень разбавленных растворов коэффициент активности близок к единице и активность ионов равна концентрации.

Если коэффициент активности поддерживается постоянным, уравнение Нернста принимает вид:

$$E = E_0 + \frac{k}{z} \times \lg f \times C, \qquad (3)$$

где $k = \frac{R \times T}{F}$ – температурный коэффициент.

Температурный коэффициент k при любой температуре может быть рассчитан по формуле:

$$k = 0{,}05916 + 0{,}000198 \times (t - 25\ ^\circ C) \qquad (4)$$

и приведен в табл. 14.1.

Таблица 14.1

Значения k при различных температурах

Температура, °С	k
15	0,0572
20	0,0582
25	0,0592
30	0,0601
35	0,0611

Коэффициент активности (f) считается постоянным, если при измерениях во всех анализируемых и калибровочных растворах поддерживается одинаковая ионная сила. Для создания высокой ионной силы к раствору добавляют раствор индифферентного электролита (фоновый раствор) с тем, чтобы различные количества анализируемого иона не влияли на ионную силу раствора и коэффициент активности определяемого иона оставался постоянным.

$$\text{Если } E = E_0 + \frac{k}{z} \times \lg f = E_0' \quad \text{и} \quad S = \frac{k}{z},$$

где S – крутизна электродной функции, то

$$E = E_0' + S \lg C = Eo' - S \times pC, \qquad (5)$$

где $pC = -\lg C$.

Таким образом, при постоянной ионной силе раствора и постоянной температуре наблюдается линейная зависимость ЭДС электродной системы от концентрации определяемого иона.

ИЗМЕРЕНИЕ АКТИВНОСТИ И КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ

Ионометрические измерения осуществляют с использованием иономера (высокоомного потенциометра с входным сопротивлением по крайней мере в 100 раз большим, чем сопротивление используемых электродов), который включает в себя электродную систему и измерительный преобразователь.

В качестве ионселективных электродов могут использоваться электроды с кристаллической или некристаллической мембраной или с твердой матрицей (например, стеклянные электроды), электроды с заряженными (положительно или отрицательно) или незаряженными подвижными носителями, сенсибилизированные электроды (электроды с ферментативной подложкой, газ-индикаторные электроды). Электродом сравнения служит, главным образом, хлорсеребряный электрод или каломельный электрод с соответствующими индифферентными соединительными жидкостями.

Прибор градуирован в милливольтах или в единицах pX. Подготовка иономера к работе и проведение измерений производятся согласно инструкциям, прилагаемым к прибору. Измерения выполняют при постоянной температуре ± 0,5 °С и постоянной ионной силе раствора. Помещают электроды в испытуемый раствор и снимают установившееся показание при медленном и постоянном перемешивании.

При частых измерениях периодически проверяют стабильность отклика и линейность калибровочной кривой в диапазоне концентраций испытуемого раствора. В противном случае проверку проводят перед каждыми измерениями.

1. Метод градуировочного графика

Метод градуировочного графика заключается в построении графика зависимости ЭДС электродной системы от концентрации стандартных растворов с известной концентрацией и последующем нахождении концентрации испытуемого раствора по измеренному в нем значению ЭДС электродной системы. Градуировочный (калибровочный) график строится микропроцессором измерительного преобразователя автоматически на основе введенных в него значений ЭДС электродной системы и соответствующих им значений pX при калибровке иономера в стандартных растворах (двух и более). Подбор концентраций стандартных растворов должен соответствовать диапазону концентраций испытуемых растворов: крайние значения концентраций испытуемых растворов должны находиться внутри линейной области калибровочного графика. Значение pX в испытуемом растворе находится автоматически с использованием градуировочного графика по измеренному значению ЭДС электродной системы (E) – рис. 14.1.

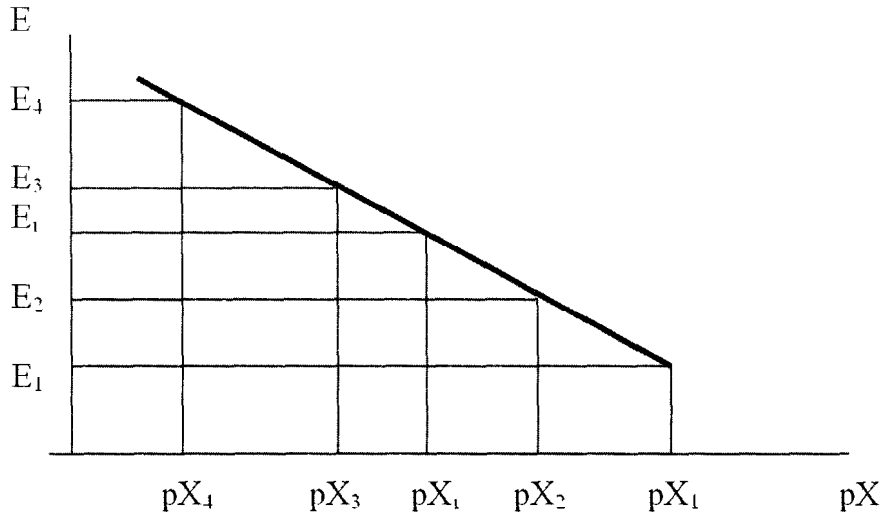


Рис. 14.1. Градуировочный график зависимости ЭДС электродной системы от концентрации потенциалопределяющего иона

Поскольку в разбавленных растворах $pX = -\lg C$, значение молярной концентрации (моль/л) вычисляют по уравнению:

$$C = 10^{-pX}. \qquad (6)$$

Значение массовой концентрации иона (г/л) рассчитывают, исходя из уравнения:

$$C = M \times 10^{-pX}, \qquad (7)$$

где M – молярная масса иона, г/моль.

При наличии влияния других компонентов испытуемого раствора на потенциал ионоселективного электрода используют метод стандартных добавок.

2. Метод стандартных добавок

Метод применим в линейных областях калибровочной кривой.

2.1. Метод многократных добавок

В испытуемый раствор, приготовленный, как указано в частной фармакопейной статье, вводят несколько (по крайней мере три) порций объемом $V_{ст.}$ раствора с известной концентрацией определяемого иона, соблюдая условие неизменной ионной силы в растворе. Измеряют потенциал до и после каждой добавки и вычисляют разность ΔE между измеренным потенциалом и потенциалом испытуемого раствора. Полученная величина связана с концентрацией определяемого иона уравнением:

$$\Delta E = S \times \lg\left(1 + \frac{C_{ст.} \times V_{ст.}}{C \times V}\right), \qquad (8)$$

или

$$10^{\frac{\Delta E}{S}} = 1 + \frac{C_{ст.} \times V_{ст.}}{C \times V}, \qquad (9)$$

где: V – объем испытуемого раствора;
C – молярная концентрация определяемого иона в испытуемом растворе;
$V_{ст.}$ – добавленный объем стандартного раствора;
$C_{ст.}$ – концентрация определяемого иона в стандартном растворе;
S – крутизна электродной функции, определяемая экспериментально при постоянной температуре измерением разности потенциалов двух стандартных растворов, концентрации которых отличаются в 10 раз и соответствуют линейной области калибровочной кривой.

Строят график зависимости $10^{\frac{\Delta E}{S}}$ от объема добавки $V_{ст.}$ и экстраполируют полученную прямую до пересечения с осью X. В точке пересечения концентрация испытуемого раствора определяемого иона выражается уравнением:

$$C = \frac{C_{ст.} \times V_{ст.}}{V}. \qquad (10)$$

2.2. Метод однократной добавки

К объему V испытуемого раствора, приготовленного, как описано в частной фармакопейной статье, прибавляют объем $V_{ст.}$ стандартного раствора известной концентрации $C_{ст.}$. Готовят холостой раствор в тех же условиях. Измеряют потенциалы испытуемого раствора и холостого раствора до и после добавления стандартного раствора. Вычисляют концентрацию C анализируемого иона, используя следующее уравнение и делая необходимые поправки на холостой раствор:

$$C = \frac{C_{ст.} \times V_{ст.}}{10^{\frac{\Delta E}{S}} \times (V + V_{ст.}) - V}, \qquad (11)$$

где: V – объем испытуемого или холостого раствора;
C – концентрация определяемого иона в испытуемом растворе;
$V_{ст.}$ – добавленный объем стандартного раствора;
$C_{ст.}$ – концентрация определяемого иона в стандартном растворе;
ΔE – разность потенциалов, измеренных до и после добавки;
S – крутизна электродной функции, определяемая экспериментально при постоянной температуре измерением разности потенциалов двух стандартных растворов, концентрации которых отличаются в 10 раз и соответствуют линейной области калибровочной кривой.

3. Потенциометрическое определение pH

Водородным показателем pH, характеризующим концентрацию ионов водорода в водных растворах, называется отрицательный десятичный логарифм активности ионов водорода

$$pH = -\lg a_{H^+}. \qquad (12)$$

Потенциометрическое определение pH заключается в измерении ЭДС электродной системы, где в качестве ионоселективного электрода используют чувствительный к ионам водорода электрод (обычно стеклянный), в качестве электрода сравнения – стандартный электрод с известной величиной потенциала (насыщенный каломельный или хлорсеребряный электроды). На практике для измерения pH применяют метод градуировочного графика. pH испытуемого раствора связан с pH стандартного раствора следующим уравнением:

$$pH = pH_S - \frac{E - E_S}{k}, \qquad (13)$$

где: E – потенциал электрода в испытуемом растворе;
E_S – потенциал того же электрода в растворе с известным значением pH (стандартном растворе).

Прибор. В качестве прибора для потенциометрического определения pH используют иономеры или pH-метры с чувствительностью не менее 0,05 единиц pH или 3 мВ. Калибровка приборов производится по стандартным буферным растворам, приведенным в общей фармакопейной статье «Буферные растворы».

Методика. Все измерения проводят при одной и той же температуре в интервале от 20 до 25 °C, если нет других указаний в частной статье. В табл. 14.2 приведена зависимость значений pH от температуры для различных стандартных буферных растворов, используемых для калибровки прибора. Для приготовления указанных растворов могут быть использованы фиксаналы по ГОСТ.

Таблица 14.2

pH стандартных буферных растворов при различных температурах

Температура, °С	0,05 М раствор калия тетраоксалата	Насыщенный при 25 °С раствор калия гидротартрата	0,05 М раствор калия дигидроцитрата	0,05 М раствор калия гидрофталата	0,025 М раствор калия дигидрофосфата и 0,025 М раствор натрия гидрофосфата	0,0087 М раствор калия дигидрофосфата и 0,0303 М раствор натрия гидрофосфата	0,01 М раствор натрия тетрабората	0,025 М раствор натрия карбоната и 0,025 М раствор натрия гидрокарбоната
15	1,67		3,80	4,00	6,90	7,45	9,28	10,12
20	1,68		3,79	4,00	6,88	7,43	9,23	10,06
25	1,68	3,56	3,78	4,01	6,87	7,41	9,18	10,01
30	1,68	3,55	3,77	4,02	6,85	7,40	9,14	9,97
35	1,69	3,55	3,76	4,02	6,84	7,39	9,10	9,93
$\frac{\Delta pH}{\Delta t}$[1]	+0,001	−0,0014	−0,0022	+0,0012	−0,0028	−0,0028	−0,0082	−0,0096

[1] Изменение pH на градус Цельсия.

Если необходимо, учитывают температурные поправки в соответствии с инструкцией предприятия-производителя. Прибор калибруют при помощи буферного раствора калия гидрофталата (первичный стандарт) и одного из буферных растворов с другим значением pH (предпочтительно одного из приведенных в табл. 14.2). Показания прибора для третьего буферного раствора с промежуточным значением pH не должны отличаться больше чем на 0,05 единиц pH от табличного значения pH этого раствора. Электроды погружают в испытуемый раствор и измеряют pH в тех же условиях, что и для буферных растворов.

Все испытуемые растворы и стандартные буферные растворы должны быть приготовлены на воде, свободной от диоксида углерода, для чего ее необходимо прокипятить перед употреблением. Вода, свободная от диоксида углерода, должна иметь pH 5,8-7,0.

Приготовление стандартных буферных растворов

0,05 М раствор калия тетраоксалата. 12,61 г $KC_4H_3O_8 \cdot 2H_2O$ растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Насыщенный при 25 °С раствор калия гидротартрата. Избыток $KC_4H_5O_6$ энергично встряхивают с водой при температуре 25 °С. Фильтруют или декантируют. Раствор используют свежеприготовленным.

0,05 М раствор калия дигидроцитрата. 11,41 г $KC_6H_7O_7$ растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

0,05 М раствор калия гидрофталата. 10,13 г $KC_8H_5O_4$, предварительно высушенного при температуре от 110 до 135 °С до постоянной массы, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

0,025 М раствор калия дигидрофосфата и 0,025 М раствор натрия гидрофосфата. 3,39 г KH_2PO_4 и 3,53 г Na_2HPO_4, предварительно высушенных в течение двух часов при температуре от 110 до 130 °С до постоянной массы, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

0,0087 М раствор калия дигидрофосфата и 0,0303 М раствор натрия

гидрофосфата. 1,18 г KH_2PO_4 и 4,30 г Na_2HPO_4, предварительно высушенных при температуре от 110 до 130 °С, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

0,01 М раствор натрия тетрабората. 3,80 г $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Хранят, защищая от диоксида углерода.

0,025 М раствор натрия карбоната и 0,025 М раствор натрия гидрокарбоната. 2,64 г Na_2CO_3 и 2,09 г $NaHCO_3$ растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

При измерении pH в неводных и смешанных растворителях, а также в некоторых коллоидных системах, следует иметь в виду, что полученные значения pH являются условными.

В табл. 14.3 приведены термины, используемые для характеристики реакции растворов в зависимости от pH, и цвет раствора при использовании некоторых наиболее распространенных индикаторов.

Таблица 14.3

Реакция раствора, значение pH и цвет индикатора

Реакция раствора	Значение pH	Индикатор	Цвет
Щелочная	> 8	Красная лакмусовая бумага Тимоловый синий	Синий Серый или фиолетово-синий
Слабощелочная	8,0-10,0	Фенолфталеин Тимоловый синий	От бесцветного до розового Серый
Сильнощелочная	> 10	Фенолфталеиновая бумага Тимоловый синий	Красный Фиолетово-синий
Нейтральная	6,0-8,0	Метиловый красный Феноловый красный	Желтый Желтый или розовый
Нейтральная по метиловому красному	4,5-6,0	Метиловый красный	Оранжево-красный
Нейтральная по фенолфталеину	< 8,0	Фенолфталеин	Бесцветный; розовый или красный после прибавления 0,05 мл 0,1 М раствора основания
Кислая	< 6	Метиловый красный Бромтимоловый синий	Оранжевый или красный Желтый
Слабокислая	4,0-6,0	Метиловый красный Бромкрезоловый зеленый	Оранжевый Зеленый или синий
Сильнокислая	< 4	Конго красного бумага	Зеленый или синий

15. РАСТВОРИМОСТЬ *(ОФС 42-0049-07)*

В фармакопейном анализе понятие растворимости приводится в качестве характеристики приблизительной растворимости лекарственного вещества при температуре от 15 до 25 °С. Испытание следует проводить при фиксированном значении температуры, обычно 20 ± 2 °С, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Если растворимость является показателем чистоты субстанции (что должно быть указано в частной фармакопейной статье), то в разделе следует представлять конкретные количественные соотношения субстанции и растворителей.

Рекомендуется использовать растворители разной полярности (обычно три); не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол, метиленхлорид) растворителей.

В фармакопее растворимость вещества выражают в следующих терминах (в пересчете на 1 г):

Таблица 15.1

Термин	**Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества**
Очень легко растворим	до 1
Легко растворим	от 1 до 10
Растворим	от 10 до 30
Умеренно растворим	от 30 до 100
Мало растворим	от 100 до 1000
Очень мало растворим	от 1000 до 10 000
Практически нерастворим	10 000 и выше

Субстанцию считают растворившейся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. В растворе могут содержаться следовые количества физических примесей, таких как волокна фильтровальной бумаги и других. Для субстанций, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной фармакопейной статье.

Термин «смешивается с...» используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях.

Если указано, что субстанция растворима в жирных маслах, то имеется в виду, что она растворима в любом масле, относящемся к классу жирных масел.

Методика определения растворимости. К навеске растертой в тонкий порошок субстанции прибавляют отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при 20 ± 2 °С.

Для медленно растворимых препаратов, требующих для своего растворения

более 10 мин, допускается нагревание на водяной бане до 30 °С. Наблюдение производят после охлаждения раствора до комнатной температуры и энергичного встряхивания в течение 1-2 мин.

Условия растворения медленно растворимых препаратов указывают в частных фармакопейных статьях.

Для субстанций с неизвестной растворимостью испытание проводят по следующей методике.

К 1,00 г растертой субстанции прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она очень легко растворима.

Если субстанция растворилась неполностью, к 100 мг растертой субстанции прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она легко растворима.

Если субстанция растворилась неполностью, добавляют 2,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если субстанция полностью растворилась, она растворима.

Если субстанция растворилась неполностью, добавляют 7,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если субстанция полностью растворилась, она умеренно растворима.

Если субстанция растворилась неполностью, к 10 мг растертой субстанции прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она мало растворима.

Если субстанция растворилась неполностью, к 10 мг растертой субстанции прибавляют 100 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она очень мало растворима.

Если субстанция не растворилась, она практически нерастворима в данном растворителе.

Для субстанций с известной растворимостью испытание проводят по описанной выше методике, но только для крайних значений, относящихся к указанному термину. Например, если субстанция растворима, то 100 мг растертой субстанции не должны растворяться в 1,0 мл растворителя, но должны раствориться полностью в 3,0 мл растворителя.

16. СТЕПЕНЬ ОКРАСКИ ЖИДКОСТЕЙ *(ОФС 42-0050-07)*

Окраску жидкостей определяют визуально одним из методов, приведенных ниже, путем сравнения с соответствующими эталонами. В статью включены методы контроля качества лекарственных средств по показателям «цветность» и «цветность раствора». Цветность является условно принятой количественной характеристикой для жидкостей, имеющих незначительную окраску.

Цвет – это восприятие или субъективная реакция наблюдателя на объективный раздражитель в виде энергии, излучаемой в видимой части спектра и охватывающей диапазон длин волн от 400 до 700 нм. Окраска двух растворов совпадает (при определенном источнике света), если их спектры поглощения и отражения идентичны и наблюдатель не замечает разницы между ними.

Ахроматизм или отсутствие окраски означает отсутствие у испытуемого раствора абсорбции в видимой области спектра.

Для визуальной оценки окраски жидкостей в зависимости от интенсивности в области коричневых, желтых и красных цветов используют один из двух методов, описанных в статье. Бесцветными считаются жидкости, если их окраска не отличается от воды (в случае растворов – от соответствующего растворителя) или выдерживают сравнение с эталоном B_9, т.е. должны быть окрашены не более интенсивно, чем эталон B_9.

Метод 1

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм, используя равные объемы – 2,0 мл испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску в дневном отраженном свете, горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на матово-белом фоне (эталоны 1-3).

Метод 2

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром от 15 до 25 мм, используя равные слои высотой 40 мм испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску в дневном отраженном свете сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне (эталоны 4-9).

Приготовление исходных растворов

Желтый раствор. 46 г (точная навеска) железа(III) хлорида ($FeCl_3 \times 6\ H_2O$; М.м. 270,30) растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, в мерной колбе вместимостью 1000 мл, перемешивают и доводят объем раствора в колбе этой же смесью до метки. Определяют количественное содержание железа хлорида в 1 мл раствора. Объем раствора железа хлорида разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание железа хлорида в 1 мл составляло 45,0 мг.

Раствор хранят в защищенном от света месте.

Количественное определение: 10,0 мл раствора железа хлорида помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 15 мл воды, 5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 4 г калия йодида, перемешивают, закрывают пробкой и оставляют на 15 мин в темном месте, затем прибавляют 100 мл воды. Титруют выделившийся йод раствором 0,1 М натрия тиосульфата, прибавляя 0,5 мл раствора крахмала в конце титрования в качестве индикатора.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 27,03 мг железа(III) хлорида ($FeCl_3 \times 6\ H_2O$).

Красный раствор. 60 г (точная навеска) растертого кобальта(II) хлорида ($CoCl_2 \times 6\ H_2O$; М.м. 237,93) растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из

25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, в мерной колбе вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора в колбе этой же смесью до метки. Определяют количественное содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора. Объем раствора кобальта хлорида разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора составляло 59,5 мг.

Количественное определение. 5,0 мл раствора кобальта хлорида помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл 3 % раствора перекиси водорода и 30 мл 10 % раствора натрия гидроксида. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 60 мл 1 М раствора серной кислоты и 2 г калия йодида. Закрывают колбу и растворяют осадок, осторожно помешивая. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до бледно-розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора крахмала в конце титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 23,79 мг кобальта (II) хлорида ($CoCl_2 \times 6\ H_2O$).

Голубой раствор. 63 г (точная навеска) меди(II) сульфата ($CuSO_4 \times 5\ H_2O$; М.м. 249,68) растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, в мерной колбе вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора в колбе этой же смесью до метки. Определяют количественное содержание меди сульфата в 1 мл раствора. Объем раствора меди сульфата разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание меди сульфата в 1 мл раствора составляло 62,4 мг.

Количественное определение. 10,0 мл раствора меди сульфата помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 12 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 3 г калия йодида. Смесь перемешивают и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до бледно-коричневого окрашивания, используя 0,5 мл раствора крахмала в качестве индикатора в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 24,97 мг меди(II) сульфата ($CuSO_4 \times 5H_2O$).

Приготовленные исходные и стандартные растворы помещают в сухие склянки с притертыми пробками и хранят при температуре (20±3) °С в защищенном от попадания прямых солнечных лучей месте.

Срок годности исходных и стандартных растворов – 1 год.

При хранении исходных и стандартных растворов следует перед употреблением убедиться в отсутствии в них мути, осадка и хлопьев. При наличии таковых растворы заменяют свежеприготовленными.

Приготовление стандартных растворов

Стандартные растворы, получаемые смешением исходных растворов железа хлорида, кобальта хлорида и меди сульфата с 1 % раствором хлористоводородной кислоты, представлены в табл. 16.1.

Таблица 16.1

Стандартные растворы

Стандартные растворы	Желтый исходный раствор, мл	Красный исходный раствор, мл	Голубой исходный раствор, мл	1 % раствор хлористоводородной кислоты, мл
B (коричневый)	30	30	24	16
BY (коричневато-желтый)	24	10	4	62
Y (желтый)	24	6	0	70
GY (зеленовато-желтый)	96	2	2	0
R (красный)	10	20	0	70

Приготовление эталонов

Эталоны готовят из пяти стандартных растворов путем разбавления их 1 % раствором хлористоводородной кислоты.

Отмеривание исходных и стандартных растворов для приготовления шкал производят при помощи калиброванной пипетки или бюретки с точностью до 0,02 мл.

Эталоны для определения степени окраски жидкостей по методу I хранят в ампулах из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с наружным диаметром 12 мм, в защищенном от света месте в течение 1 года.

Эталоны, используемые для определения степени окраски жидкостей по методу II, готовят из соответствующих стандартных растворов непосредственно перед использованием.

Количества компонентов для приготовления эталонов цветности приведены в табл. 16.2-16.6.

Таблица 16.2

Эталоны коричневых оттенков (шкала B)

Эталоны шкалы B	Стандартный раствор B, мл	1 % раствор хлористоводородной кислоты, мл
B_1	75,0	25,0
B_2	50,0	50,0
B_3	37,5	62,5
B_4	25,0	75,0
B_5	12,5	87,5
B_6	5,0	95,0
B_7	2,5	97,5
B_8	1,5	98,5
B_9	1,0	99,0

Таблица 16.3

Эталоны коричневато-желтых оттенков (шкала BY)

Эталоны шкалы BY	Стандартный раствор BY, мл	1 % раствор хлористо-водородной кислоты, мл
BY_1	100,0	0,0
BY_2	75,0	25,0
BY_3	50,0	50,0
BY_4	25,0	75,0
BY_5	12,5	87,5
BY_6	5,0	95,0
BY_7	2,5	97,5

Таблица 16.4

Эталоны желтых оттенков (шкала Y)

Эталоны шкалы Y	Стандартный раствор Y, мл	1 % раствор хлористо-водородной кислоты, мл
Y_1	100,0	0,0
Y_2	75,0	25,0
Y_3	50,0	50,0
Y_4	25,0	75,0
Y_5	12,5	87,5
Y_6	5,0	95,0
Y_7	2,5	97,5

Таблица 16.5

Эталоны зеленовато-желтых оттенков (шкала GY)

Эталоны шкалы GY	Стандартный раствор GY, мл	1 % раствор хлористо-водородной кислоты, мл
GY_1	25,0	75,0
GY_2	15,0	85,0
GY_3	8,5	91,5
GY_4	5,0	95,0
GY_5	3,0	97,0
GY_6	1,5	98,5
GY_7	0,75	99,25

Таблица 16.6

Эталоны красных оттенков (шкала R)

Эталоны шкалы R	Стандартный раствор R, мл	1 % раствор хлористо-водородной кислоты, мл
R_1	100,0	0,0
R_2	75,0	25,0
R_3	50,0	50,0
R_4	37,5	62,5
R_5	25,0	75,0
R_6	12,5	87,5
R_7	5,0	95,0

Сравнение степени окраски жидкости с эталонами $(B, BY, Y, GY, R)_{1-3}$ обычно проводят по методу I; в случае использования эталонов B_{4-9}, $(BY, Y, GY, R)_{4-7}$ применяют метод II.

Степень окраски испытуемого раствора не должна превышать степень окраски соответствующего эталона. Цвет испытуемого образца должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона.

При сравнении окраски испытуемого раствора с эталонами указывают, кроме номера эталона, букву шкалы. Например, окраска раствора не должна превышать эталон B_7.

При необходимости могут быть использованы другие эталоны, приготовленные путем смешения стандартных растворов разных цветовых шкал с точным указанием их объемов для достижения нужной окраски, приближенной к окраске испытуемого раствора, если это предусмотрено частной статьей.

Для оценки окраски жидкостей возможно использование спектрофотометрического метода, при этом должны быть указаны: длина волны, при которой наблюдается максимум поглощения в видимой области спектра, толщина кюветы и значение оптической плотности с допустимыми отклонениями, если это предусмотрено частной фармакопейной статьей.

17. ПРОЗРАЧНОСТЬ И СТЕПЕНЬ МУТНОСТИ ЖИДКОСТЕЙ

(ОФС 42-0051-07)

Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами визуально или инструментальным методом.

Испытание проводят в пробирках с притертой пробкой из прозрачного бесцветного стекла с внутренним диаметром около 15 мм. Для сравнения берут

равные объемы эталона и испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт, расположенной над образцом, просматривая растворы перпендикулярно вертикальной оси пробирок на черном фоне через 5 мин после приготовления эталона.

Испытуемую жидкость считают прозрачной, если она по прозрачности не отличается от воды или растворителя, используемого при приготовлении испытуемой жидкости, или выдерживает сравнение с эталоном I, т.е. ее опалесценция (мутность) не превышает опалесценцию (мутность) эталона I при просмотре в описанных выше условиях.

Эталонами служат взвеси из гидразина сульфата и гексаметилентетрамина.

Приготовление раствора гидразина сульфата. 0,50 г гидразина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор выдерживают в течение 4-6 ч.

Приготовление раствора гексаметилентетрамина. 3,00 г гексаметилентетрамина растворяют в 30,0 мл воды.

Приготовление исходного эталона. К 25,0 мл раствора гидразина сульфата прибавляют 25,0 мл раствора гексаметилентетрамина, перемешивают и оставляют на 24 ч.

Исходный эталон стабилен в течение 2 мес. при хранении в стеклянной посуде, не имеющей дефектов поверхности (взвесь не должна прилипать к стеклу), с притертой пробкой.

Приготовление основного эталона. 15,0 мл исходного эталона помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают.

Срок годности основного эталона – 24 ч.

Приготовление эталонов сравнения. Отмеренное количество основного эталона, указанное в приведенной ниже таблице, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают.

Таблица 17.1

Состав эталонов сравнения

	Эталоны сравнения			
	I	**II**	**III**	**IV**
Основной эталон, мл	5,0	10,0	30,0	50,0
Вода, мл	95,0	90,0	70,0	50,0

Примечание. Перед применением исходный, основной и эталоны сравнения перемешивают и встряхивают в течение 3 мин.

Эталоны сравнения I, II, III и IV должны быть свежеприготовленными.

Для оценки прозрачности и степени мутности жидкостей допускается использование специальных приборов типа турбидиметров или эквивалентных, если это предусмотрено частной фармакопейной статьей.



18. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЗОТА В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ МЕТОДОМ КЪЕЛЬДАЛЯ *(ОФС 42-0052-07)*

Метод основан на минерализации лекарственного средства под воздействием серной кислоты концентрированной при нагревании в присутствии катализаторов. При этом азот превращается в аммония сульфат. При добавлении натрия гидроксида выделяется аммиак, который перегоняют с паром в приемник, содержащий кислоту для его поглощения: борную – в методе прямого титрования (1 и 2); серную или хлористоводородную – в методе обратного титрования (3). В методах 1 и 2 поглощенный аммиак титруют раствором кислоты (хлористоводородной или серной), в методе 3 избыток кислоты оттитровывают раствором натрия гидроксида. По результатам титрования рассчитывают содержание азота.

Различают следующие варианты метода: 1 – метод Къельдаля, 2 – микрометод Къельдаля, 3 – метод Къельдаля (обратное титрование).

Прибор для определения азота (рис. 18.1) состоит из парообразователя – круглодонной колбы (1) вместимостью 3 л с предохранительной трубкой (2), сменных колб Къельдаля с длинным горлом (3) для конденсации водяных паров и защиты от потери вещества, воронки (4) с зажимом или краном (5) для добавления щелочи, брызгоуловителя (6), прямого холодильника (7) и сменных конических колб-приемников (8). Стеклянная посуда должна быть термостойкой. Прибор помещают в вытяжной шкаф.

Вместо описанного прибора могут быть использованы приборы для автоматического определения азота по Къельдалю. В таком случае определение проводят в соответствии с инструкцией, прилагаемой к прибору.

1. Метод Къельдаля

В колбу Къельдаля (3) вместимостью 200-300 мл (другие объемы от 50 до 500 мл должны быть указаны в частной фармакопейной статье) помещают точную навеску или точный объем образца лекарственного средства (0,5-10,0 мл) с содержанием азота около 14-35 мг (если требуется пробоподготовка, она должна быть описана в частной фармакопейной статье), три стеклянных шарика для пенящихся веществ и 1 г растертой смеси калия сульфата и меди сульфата, взятых в соотношении 10 : 1 (другой состав смеси катализаторов должен быть указан в частной фармакопейной статье). Для трудносжигаемых веществ дополнительно в колбу (3) добавляют 0,05 г металлического селена и /или 1 мл водорода пероксида. Прибавляют 7 мл серной кислоты концентрированной и осторожно вращают колбу для стекания кислоты со стенок и ее перемешивания с содержимым колбы. Постепенно нагревают колбу (3), закрытую стеклянной воронкой, на асбестовой сетке над открытым пламенем газовой горелки или в электронагревательном приборе и далее кипятят содержимое в течение нескольких часов до получения раствора светло-зеленого цвета. На стенках колбы не должно оставаться обугленного вещества. Кипячение продолжают еще 30 мин или более до просветления раствора. Если при кипячении происходит сильное пенообразование, то рекомендуется снять колбу Къельдаля с нагревательного

прибора и дать пене осесть, затем снова продолжают нагревание, не допуская попадания пены в горло колбы. После охлаждения колбы Къельдаля в нее осторожно добавляют 20 мл воды, вращая колбу для перемешивания содержимого, вновь охлаждают и присоединяют колбу к собранному аппарату (рис. 18.1), заранее промытому путем пропускания через него пара. В парообразователь наливают воду не менее половины объема, подкисленную 0,5 М или 0,05 М раствором серной кислоты по индикатору метиловому красному (2-3 капли) до слабо-розового цвета, для связывания аммиака, который может попасть из воздуха. Для обеспечения равномерного кипения воды в парообразователь помещают стеклянные шарики. В приемник перед началом отгонки наливают 20 мл 4 % раствора борной кислоты и прибавляют 0,25 мл (5 капель) смешанного индикатора. Нижний конец внутренней трубки холодильника должен быть опущен в раствор, находящийся в приемнике. После сборки прибора в холодильник пускают воду и доводят до кипения воду в парообразователе. Затем в колбу (3) из воронки медленно по каплям прибавляют 40 мл 30 % раствора натрия гидроксида, следя за тем, чтобы раствор в колбе (3) энергично перемешивался поступающим паром. Для обеспечения большей герметичности прибора в воронке следует оставлять некоторый избыток 30 % раствора натрия гидроксида. Собирают около 100 мл отгона (или количество, указанное в частной фармакопейной статье). Во время отгонки колбу Къельдаля нагревают так, чтобы объем жидкости в ней оставался постоянным. По окончании отгонки опускают приемник, трубку холодильника выводят из жидкости, промывают снаружи водой, продолжая подачу пара в колбу (3) в течение 1-2 мин; промывную воду собирают в тот же приемник. После этого прекращают нагревание парообразователя и немедленно отсоединяют колбу Къельдаля от прибора. По окончании отгонки дистиллят титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты или 0,05 М раствором серной кислоты (должно быть указано в частной фармакопейной статье) до перехода окраски смешанного индикатора из зеленой в красно-фиолетовую.

Проводят контрольный опыт таким же образом и с теми же реактивами, но без испытуемого образца; полученный результат используют для внесения поправки при расчете содержания азота.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной или 0,05 М раствора серной кислоты соответствует 1,401 мг азота.

2. Микрометод Къельдаля

В колбу Къельдаля вместимостью от 50 до 250 мл помещают точную навеску или указанный в частной фармакопейной статье объем образца лекарственного средства с содержанием азота 1,4-3,5 мг. Остальные операции проводят, как указано выше в методе 1, используя описанную ранее смесь катализаторов или (например, в лекарственных средствах, выделенных из природных источников или полученных биотехнологическими методами) 0,25 г смеси калия сульфата, меди сульфата и натрия селената в соотношении 20 : 5 : 8,5; в этом случае вместо 7 мл прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной.

В случае указанных лекарственных средств минерализацию проводят до тех

пор, пока раствор не станет прозрачным. После этого нагревание продолжают еще 30 мин. В конце минерализации, когда вода испарится, прибавляют 1-3 капли водорода пероксида и продолжают нагревание в течение 10 мин до обесцвечивания раствора.

Титрование выделенного аммиака проводят 0,01 М раствором хлористоводородной или 0,005 М раствором серной кислоты.

1 мл 0,01 М раствора хлористоводородной или 0,005 М раствора серной кислоты соответствует 0,1401 мг азота.

3. Метод Къельдаля (обратное титрование)

А. После разложения образца лекарственного средства в методах 1 или 2 в приемник помещают точно отмеренное количество (от 10,0 до 25,0 мл) взятой в избытке хлористоводородной или серной кислоты (объем и молярность раствора кислоты зависят от содержания азота в препарате; указывают в частной фармакопейной статье).

По окончании отгонки аммиака содержимое приемника титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (или 0,01 М, что должно быть указано в частной фармакопейной статье) в присутствии смешанного индикатора, если не указано иначе в частной фармакопейной статье, до перехода окраски из красно-фиолетовой в зеленую.

Проводят контрольный опыт таким же образом и с теми же реактивами, но без испытуемого образца или используя 0,050 г глюкозы, о чем указывают в частной фармакопейной статье.

Содержание азота в лекарственном средстве в процентах (X_1) или в мг/мл (X_2) вычисляют по формулам:

$$X_1 = \frac{(V_0 - V_1) \times K \times 1{,}401 \times 10^{-3} \times 100}{m},$$

$$X_2 = \frac{(V_0 - V_1) \times K \times 1{,}401}{V},$$

где: V_0 – объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование контрольного раствора, мл;

V_1 – объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл;

K – поправочный коэффициент раствора натрия гидроксида;

1,401 – титр азота по соответствующей методике, мг/мл;

m – навеска образца лекарственного средства, г;

V – объем раствора, взятый для анализа, мл.

Б. ***Данный метод применяют преимущественно в препаратах крови.*** В колбу Къельдаля с помощью калиброванной пипетки вносят 0,5-1 мл испытуемого раствора, содержащего 8-32 мг азота (или 50-200 мг белка), затем вносят растертую смесь (около 1 г) калия сульфата и меди сульфата (3:1) и от 2 до 4 мл серной кислоты концентрированной в зависимости от содержания белка. Содержимое колбы кипятят. Для ускорения сжигания несколько раз прибавляют по 5 капель пергидроля и продолжают кипятить, пока раствор не станет голубым или бесцветным. По окончании сжигания смесь охлаждают. В парообразователь наливают воду, нагревают до кипения и проверяют аппарат на герметичность. Присоединяют колбу Къельдаля к прибору для перегонки аммиака или количественно переносят содержимое колбы в реакционный сосуд аппарата, используя 30 мл воды. Отгон собирают в приемник, куда предварительно наливают от 10,0 до 25,0 мл 0,05 М раствора серной кислоты в зависимости от содержания белка. Приемник присоединяют так, чтобы нижний конец трубки холодильника был опущен в раствор. Воду в парообразователе нагревают до кипения. В колбу или в реакционный сосуд аппарата с минерализатом через воронку прибавляют около 20 мл 15 М раствора натрия гидроксида до появления коричневой окраски минерализата. После этого быстро и герметично закрывают зажим воронки и отгоняют аммиак в течение 5 мин. Затем опускают приемник с 0,05 М раствором серной кислоты так, чтобы нижний конец трубки холодильника не касался поверхности жидкости, и продолжают перегонку еще 5 мин. Отгон титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода сиреневой окраски в зеленую (индикатор – 0,05 мл смешанного индикатора). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 1,401 мг азота.

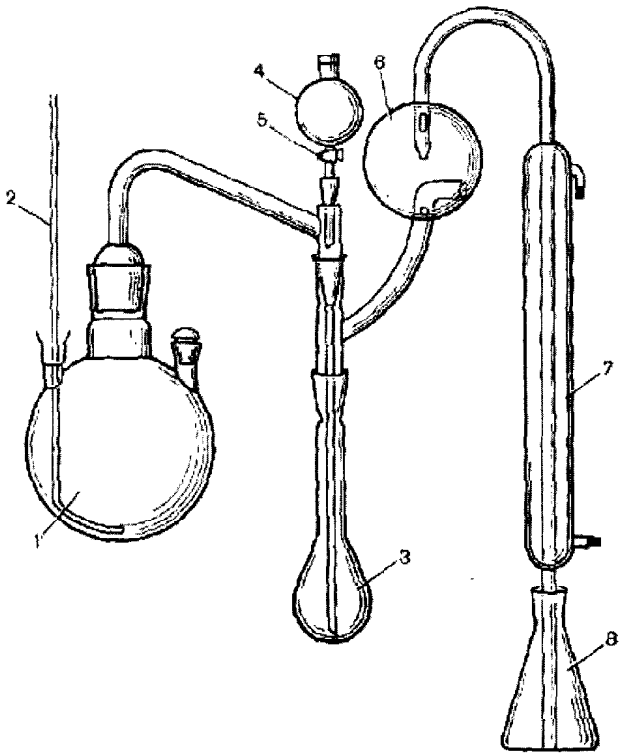


Рис. 18.1. Прибор для определения азота (объяснение в тексте)

19. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКА *(ОФС 42-0053-07)*

Определение содержания белка проводят в лекарственных средствах, выделенных из природных источников или полученных биотехнологическими методами.

Для лекарственных средств, в которых белки не являются основными компонентами или имеют необычную первичную структуру (например, протамины), могут использоваться модифицированные методики определения белка, указанные в частных фармакопейных статьях, в которых могут быть изменены рекомендуемые области концентраций белка и/или объемы испытуемого раствора и реактивов и некоторые другие условия в соответствии с индивидуальными свойствами лекарственного средства.

Для количественного определения белка используют следующие методы:

1. Спектрофотометрические методы, в которых измерение проводят при одной длине волны ***(метод А)*** или при двух длинах волн ***(метод Б)***. Спектрофотометрические методы определения белка основаны на измерении светопоглощения растворов белков при 280 нм (поглощение ароматических аминокислот) или в области 205-220 нм (поглощение пептидных групп).

2. Колориметрические методы

1. Метод с биуретовым реактивом. Метод универсален, мало зависит от природы белка, но имеет низкую чувствительность.

2. Метод Лоури. Преимущественно используется для ферментных препаратов. Отличается высокой чувствительностью, но определению мешают многие вещества. В последнем случае применяют метод с предварительным осаждением белка ***(Б)***. Зависимость поглощения белка от его концентрации нелинейная, однако в области малых концентраций ее можно считать линейной. Определение проводят по калибровочному графику, построенному по растворам стандартного образца белка, который воспроизводят при каждом анализе.

3. Метод Бредфорда используется для белков и пептидов с молекулярной массой более 3000 Да. Метод имеет высокую чувствительность, но степень связывания красителя в значительной степени зависит от индивидуальных свойств белка.

4. Метод с бицинхониновой кислотой альтернативен методу Лоури, но отличается более высокой стабильностью реагента, чем реактив Фолина, и меньшей зависимостью от природы белка и сопутствующих соединений.

Колориметрические и некоторые спектрофотометрические методы требуют использования стандартного образца. В качестве стандартного образца белка используют: стандартный образец присутствующего в препарате белка, или бычий сывороточный альбумин, или сывороточный альбумин человека, высушенные перед испытанием до постоянной массы (стандартный образец и условия высушивания указывают в частной фармакопейной статье: в эксикаторе под вакуумом над фосфора(V) оксидом, в вакуумном шкафу при 60 °С или в термостате при 100-105 °С).

Раствор стандартного образца. Стандартный образец белка растворяют в том же растворителе и в той же концентрации, что и в испытуемом растворе.

Испытуемый раствор. Растворяют или разводят лекарственное средство в

воде, 0,9 % растворе натрия хлорида или буферном растворе до концентрации, указанной в частной фармакопейной статье.

3. Методы определения белка по содержанию азота

1. Метод Къельдаля – титриметрический (А – микрометод, Б – обратное титрование).

2. Метод с реактивом Несслера (колориметрический). В качестве стандартного образца, содержащего азот, используют аммония сульфат.

Для многокомпонентных препаратов, содержащих другие вещества, в состав которых входит азот, перед определением белка необходимо предварительно проводить пробоподготовку: осаждение трихлоруксусной или фосфорновольфрамовой кислотой.

4. Метод определения белка по аминокислотному составу.

1. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Результаты достоверны в области линейной зависимости оптической плотности раствора от концентрации белка.

Метод А. Метод основан на способности ароматических аминокислот (тирозина, триптофана и в меньшей степени фенилаланина) в молекуле белка поглощать ультрафиолетовый свет при длине волны около 280 нм.

При низких концентрациях белок адсорбируется на стенках кюветы, что может приводить к заниженным результатам; в этом случае в раствор препарата добавляют неионный детергент, указанный в частной фармакопейной статье, или предварительно концентрируют испытуемый раствор, избегая денатурации белка.

Готовят испытуемый раствор с содержанием белка 0,2-2 мг/мл.

Методика. Выдерживают при комнатной температуре испытуемый раствор, раствор стандартного образца и раствор сравнения в течение 10 мин.

Для высокоочищенных белков концентрацию белка в растворе вычисляют с использованием удельного показателя поглощения.

Рассеяние света. Точность определения содержания белка в УФ-области уменьшается, если белки в растворе существуют в виде частиц, сравнимых по размеру с длиной волны измеряемого света (250-300 нм). Рассеяние светового луча приводит к увеличению поглощения испытуемого раствора, поэтому дополнительно вычисляют оптическую плотность раствора при длине волны 280 нм, обусловленную рассеянием света. С этой целью проводят определение оптической плотности испытуемого раствора при длинах волн 320, 325, 330, 335, 340 и 350 нм. Строят график зависимости логарифма (lg) оптической плотности от lg соответствующей длины волны. Экстраполируют кривую до lg 280 нм и определяют lg оптической плотности. Антилогарифм этого значения соответствует оптической плотности за счет рассеяния света, которое вычитают из оптической плотности раствора, полученной при 280 нм, для расчета истинного содержания белка в испытуемом растворе.

Концентрацию белка в испытуемом растворе (С) в мг/мл вычисляют по формуле:

$$C = C_{ст.} \times A/A_{ст.},$$

где: $C_{ст.}$ – концентрация белка в растворе стандартного образца, в мг/мл;

А и $A_{ст.}$ – значения оптической плотности испытуемого раствора и раствора стандартного образца при длине волны 280 нм соответственно, после вычитания оптической плотности за счет рассеяния света.

Мутные растворы для уменьшения светового рассеяния перед определением содержания белка фильтруют через фильтры из поливинилиденфторида или указанные в частной фармакопейной статье с размером пор 0,2 мкм, не адсорбирующие белок, или центрифугируют.

Метод Б. Метод измерения оптической плотности растворов при двух длинах волн используют как для растворов чистых белков, так и для их смесей, в области концентраций 0,0015-0,0450 мг/мл, если не указано иначе в частной фармакопейной статье.

Готовят серию разведений (не менее трех) образца лекарственного средства с равными интервалами и измеряют оптическую плотность полученных растворов при длинах волн 215 нм и 225 нм. Концентрацию белка (C_i) в каждом растворе в мг/мл вычисляют по формуле:

$$C_i = (A_{215} - A_{225}) \times P_i \times 0{,}144,$$

где: A_{215} и A_{225} – оптическая плотность разведенного раствора при 215 нм и 225 нм соответственно;

P_i – разведение;

0,144 – эмпирически вычисленный коэффициент для белков при измерении оптической плотности растворов при длинах волн 215 нм и 225 нм.

Рассчитывают среднее значение.

2. КОЛОРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

1. Метод с биуретовым реактивом

Метод основан на образовании в щелочной среде окрашенного комплекса ионов двухвалентной меди с пептидными связями молекулы белка.

Методика. К 1 мл испытуемого раствора, приготовленного растворением испытуемого вещества в 0,9 % растворе натрия хлорида, с содержанием белка от 2 до 8 мг прибавляют 4 мл биуретового реактива, перемешивают и оставляют при комнатной температуре на 30 мин. Измеряют оптическую плотность раствора при длине волны 540 нм (или указанной в частной фармакопейной статье, в пределах 540-650 нм).

Биуретовую реакцию нельзя проводить в присутствии солей аммония из-за образования медно-аммиачных комплексов, а также с растворами, в которых появляется мутность или образуется осадок. Для устранения влияния посторонних веществ проводят осаждение белка из раствора испытуемого образца

следующим образом: к 1 объему раствора испытуемого образца прибавляют 0,1 объема 50 % раствора трихлоруксусной кислоты, удаляют надосадочную жидкость и растворяют осадок в небольшом объеме 0,5 М раствора натрия гидроксида. Полученный раствор используют для приготовления испытуемого раствора.

Метод может использоваться в различных вариантах: с построением калибровочной кривой или с использованием стандартного образца.

Калибровочный график строят каждый раз при приготовлении новых реактивов или использовании другого спектрофотометра, но не реже 1 раза в 3 мес.

2. Метод Лоури

Метод основан на биуретовой реакции белков с солями меди(II) в щелочном растворе и восстановлении фосфорномолибдено-вольфрамового реактива (или реактива Фолина) в гетеромолибденовый краситель с максимумом поглощения при длине волны 750 нм в результате окисления ароматических аминокислот белка (главным образом тирозина, а также триптофана и фенилаланина и в меньшей степени цистеина). Развитие окраски достигает максимума через 20-30 мин при комнатной температуре, в дальнейшем идет уменьшение ее интенсивности. Степень окрашивания зависит от природы белка. Определению мешают некоторые соли, тиоловые соединения, углеводы, липиды, неионные детергенты, органические растворители, комплексоны и другие соединения. Для уменьшения влияния веществ, мешающих определению, проводят дополнительное разведение раствора или осаждение белков трихлоруксусной кислотой.

Метод А (без предварительного осаждения белка). К 1 мл испытуемого раствора, содержащего 0,020-0,100 мг белка; к 1 мл каждого раствора стандартного образца белка и к 1 мл используемого для приготовления испытуемого раствора растворителя, помещенным в отдельные пробирки, прибавляют по 5 мл реактива В. Содержимое пробирок перемешивают и оставляют на 10 мин при комнатной температуре. Затем в каждую пробирку прибавляют 0,5 мл фосфорномолибденово-вольфрамового реактива, разбавленного перед употреблением водой в 2 раза, быстро и тщательно перемешивают и оставляют на 30 мин при комнатной температуре. Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартных растворов на спектрофотометре при длине волны 750 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения.

Примечания

1. Приготовление реактива А. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 г натрия карбоната, растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем до метки этим же раствором.

Срок годности раствора – 1 мес.

2. Приготовление реактива Б. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 г меди сульфата и растворяют в 1 % растворе: калия-натрия тартрата, или натрия тартрата, или натрия цитрата (должно быть указано в частной фармакопейной статье).

Срок годности раствора – 2 мес.

3. Приготовление реактива В. Перед анализом смешивают 50 мл реактива А и 1 мл реактива Б.

Метод Б (с предварительным осаждением белка). Метод рекомендован для лекарственных средств, содержащих компоненты, влияющие на результаты анализа (фенол, ароматические аминокислоты, трис-буфер, цистеин, дитиотреитол, аскорбиновая кислота, этилендиаминтетраацетат; тритон Х-100, твин-20, соли, сахара и др.).

Методика. В центрифужную пробирку помещают 1 мл испытуемого раствора, содержащего 0,10-0,30 мг белка, прибавляют 1 мл 20 % раствора трихлоруксусной кислоты и перемешивают. Пробу оставляют на 18-20 ч при температуре 4-8 °С. Осадок отделяют центрифугированием в течение 30 мин при температуре около 5 °С и скорости вращения 2000 об/мин, промывают 1 мл 10 % раствора трихлоруксусной кислоты, центрифугируют в тех же условиях. Осторожно сливают надосадочную жидкость, оставшийся осадок растворяют в 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1 мл. К 0,5 мл полученного раствора, содержащего 0,050-0,150 мг белка, прибавляют 0,5 мл воды, перемешивают, вносят 5 мл реактива В и далее поступают, как описано выше в методе А.

В качестве раствора сравнения используют пробу, содержащую 0,1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, 0,9 мл воды, 5 мл реактива В и 0,5 мл разбавленного в 2 раза фосфорномолибденово-вольфрамового реактива.

Примечание. *Приготовление 20 % раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ).* 150 г ТХУ растворяют в 100 мл воды. 1 мл полученного раствора титруют 1 М раствором натрия гидроксида с индикатором фенолфталеин и рассчитывают концентрацию трихлоруксусной кислоты в полученном растворе (приблизительно 80 % раствор трихлоруксусной кислоты).

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,1634 г трихлоруксусной кислоты.

Срок годности полученного раствора – 1 год.

Раствор разводят водой до концентрации 20 %.

Срок годности 20 % раствора трихлоруксусной кислоты – 1 мес.

Метод В (с натрия додецилсульфатом). Определение проводят, как описано в методе А, но вместо 5 мл реактива В к растворам прибавляют по 1 мл щелочного реагента меди.

Примечание. *Приготовление щелочного реагента меди.* В мерной колбе вместимостью 100 мл растворяют в воде 0,2 г меди сульфата и 0,4 г натрия тартрата, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1 объем полученного раствора смешивают с 2 объемами 5 % раствора натрия додецилсульфата и 1 объемом 3,2 % раствора натрия гидроксида.

Срок годности – 2 недели при комнатной температуре.

3. Метод Бредфорда

Метод основан на измерении светопоглощения продукта взаимодействия красителя кислотного синего 90 с белком при длине волны 595 нм. Связывание красителя происходит в анионной форме преимущественно с остатками аргинина и в меньшей степени с остатками лизина, гистидина, триптофана и фенилаланина белка.

Методика. 0,1 мл испытуемого раствора, содержащего 0,04-0,05 мг белка, помещают в пробирку, прибавляют 5 мл реактива Бредфорда, тщательно перемешивают и через 10 мин измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 595 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм против раствора сравнения, содержащего растворитель и реактив Бредфорда. Окраска стабильна в течение 1 часа. Для соблюдения линейной зависимости оптической плотности определяемого белка от его концентрации конечная концентрации белка в растворе красителя должна быть 0,008-0,010 мг/мл. В частных фармакопейных статьях допускается изменение объемов испытуемого раствора и реактива Бредфорда с соблюдением данного условия.

Содержание белка в растворе рассчитывают по калибровочному графику, построенному в пределах от 0,01 до 0,10 мг стандартного образца белка в 0,1 мл раствора.

Калибровочный график воспроизводят при каждом анализе.

Примечание. *Приготовление реактива Бредфорда.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 0,05 г кислотного синего 90, растворяют в 25 мл спирта 96 %, прибавляют 50 мл фосфорной кислоты концентрированной, доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают.

Реактив хранят при комнатной температуре во флаконе темного стекла. Срок годности – 2 недели.

Перед использованием реактив фильтруют.

Допускается использование коммерческого реактива Бредфорда.

4. Метод с бицинхониновой кислотой

Метод основан на восстановлении двухвалентного иона меди в одновалентный при взаимодействии с остатками цистеина, цистина, триптофана, тирозина, пептидной связью белка и образовании окрашенного комплекса Cu^{+} с бицинхониновой кислотой (2,2'-бихинолин-4,4'-дикарбоновая кислота-БХК). Определению мешают восстанавливающие вещества: сахара, аскорбиновая кислота, тиоловые соединения, этилендиаминтетраацетат. Влияние мешающих веществ может быть уменьшено разбавлением испытуемого раствора или устранено отделением белка путем его осаждения, описанного в методе Лоури. Интенсивность окраски образующегося комплекса зависит от природы белка, поэтому белок стандартного образца должен быть тот же, что и в испытуемом образце.

Методика. К 0,1 мл испытуемого раствора, содержащего 0,025-0,05 мг белка; 0,1 мл раствора стандартного образца белка и к 0,1 мл растворителя, используемого для приготовления испытуемого раствора, прибавляют 2 мл реагента меди с БХК. Выдерживают растворы при 37 °С в течение 30 мин, охлаждают при комнатной температуре и через 60 мин (от конца выдержки при 37 °С) измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартных растворов на спектрофотометре при длине волны 562 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения.

Содержание белка в испытуемом растворе рассчитывают по калибровочному графику.

Примечания

1. Приготовление БХК-реагента. В мерной колбе вместимостью 1 л в воде

растворяют 10 г бицинхониновой кислоты (БХК) или ее динатриевой соли, 20 г натрия карбоната моногидрата, 1,6 г натрия тартрата, 4 г натрия гидроксида, 9,5 г натрия гидрокарбоната, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают; pH полученного раствора должен быть 11,25. При необходимости pH доводят раствором натрия гидроксида 10 % или натрия гидрокарбоната 5 %.

2. Приготовление реагента меди с БХК. Смешивают 1 мл 4 % раствора меди сульфата и 50 мл БХК-реагента.

3. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКА ПО СОДЕРЖАНИЮ АЗОТА

Определение белка по содержанию азота основано на том, что содержание азота в большинстве белков практически одинаково и может быть принято равным 16 %. По количеству найденного азота во взятой пробе рассчитывают содержание белка в лекарственном средстве, используя коэффициент пересчета азота на белок, равный 6,25.

Другие азотсодержащие вещества, присутствующие в испытуемом образце, будут оказывать влияние на результаты определения.

Определение белка по содержанию азота основано на разложении испытуемого образца при проведении анализа. При нагревании азотсодержащего органического соединения с серной кислотой концентрированной азот превращается в аммония сульфат, и его можно определить количественно.

1. Метод Къельдаля

А. Микрометод. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение азота в органических соединениях» (раздел 2 – микрометод Къельдаля) из точной навески препарата, содержащей 10-20 мг белка.

Б. Метод Къельдаля (обратное титрование). Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение азота в органических соединениях» (раздел 3, подраздел Б – определение азота преимущественно в препаратах крови) из точного объема испытуемого раствора, содержащего 50-200 мг белка.

2. Метод с реактивом Несслера

Метод основан на цветной реакции ионов аммония с реактивом Несслера.

Содержание азота в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику, построенному с использованием в качестве стандартного образца аммония сульфата, высушенного до постоянной массы в эксикаторе над серной кислотой или кальция хлоридом.

Метод А. Точную навеску лекарственного средства, содержащую около 10 мг белка, минерализуют по способу, описанному в микрометоде Кьельдаля. После минерализации пробу количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора водой до метки.

0,5-1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл воды, 2 мл реактива Несслера, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Через 15 мин измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 400-410 нм (указанной в частной фармакопейной статье) в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют смесь этих же реактивов без испытуемого образца.

Калибровочный график строят в пределах содержания азота от 0,03 до 0,07 мг в 25 мл конечного раствора.

Метод Б (с использованием фосфорновольфрамовой кислоты). В центрифужную термостойкую пробирку вместимостью 10 мл вносят от 0,5 до 3 мл испытуемого раствора с содержанием белка от 0,07 до 3,0 мг, доводят при необходимости объем 0,9 % раствором натрия хлорида до 3 мл, прибавляют 0,3 мл 20 % раствора фосфорновольфрамовой кислоты и 0,3 мл серной кислоты концентрированной, тщательно перемешивают и оставляют на 18-20 ч при температуре 2-8 °С. Осадок отделяют центрифугированием при скорости вращения 2000 об/мин в течение 30 мин при температуре 4-6 °С. Осадок промывают смесью, состоящей из 1 мл воды, 0,1 мл серной кислоты концентрированной, 0,1 мл 20 % раствора фосфорновольфрамовой кислоты, затем центрифугируют в тех же условиях. К осадку прибавляют 0,1 мл серной кислоты концентрированной. Пробирку закрывают стеклянным колпачком или стеклянной воронкой и минерализуют на песчаной бане. Одновременно минерализуют контрольную пробу, содержащую 0,1 мл серной кислоты концентрированной. Для ускорения минерализации используют водорода пероксид, который периодически прибавляют по 1-2 капли в предварительно охлажденную пробирку. Минерализацию продолжают до образования осадка желтого цвета (8-10 ч или указанного в частной фармакопейной статье времени), окраска которого не изменяется в течение последних 1-1,5 ч. Пробирку охлаждают, доводят объем минерализата водой до 10 мл и перемешивают. 0,5 мл полученного раствора переносят в мерную пробирку, доводят водой до объема 9,5 мл и перемешивают; прибавляют 0,5 мл реактива Несслера и вновь перемешивают. Через 15 мин измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 400-410 нм (указанной в частной фармакопейной статье) в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют контрольный раствор, приготовленный аналогичным образом из контрольной пробы.

Калибровочный график строят в пределах содержания азота от 0,005 до 0,025 мг в 10 мл и воспроизводят при каждом анализе.

4. МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКА ПО АМИНОКИСЛОТНОМУ СОСТАВУ

Метод включает кислотный гидролиз (обычно в 6 М растворе хлористоводородной кислоты при 110 °С в течение 18-72 ч) белков до аминокислот, которые затем хроматографически разделяют в соответствии с инструкцией, прилагаемой к аминокислотному анализатору, и количественно определяют в сравнении со стандартами аминокислот.

Необходимо учитывать, что при кислотном гидролизе разрушается триптофан и частично треонин и серин. Количество треонина и серина определяют путем экстраполяции данных к нулевому времени гидролиза. Пептидная связь между остатками валина, лейцина и изолейцина более устойчива к гидролизу, чем у других аминокислот, поэтому их количество определяют после гидролиза в течение 72 час. При определении цистеина и метионина необходимо их

предварительно окислять соответственно в цистеиновую кислоту и метионинсульфон или использовать другие методы анализа: для цистина (1/2 цистеина) – гидразинолиз с последующим проведением цветной реакции с реактивом висмута, описанным в частной фармакопейной статье; для метионина – проведение гидролиза в отдельной навеске большой массы (около 0,5 г) с последующей цветной реакцией с натрия нитропруссидом. Триптофан определяют после щелочного гидролиза в отдельной навеске и проводят цветную реакцию с *п*-диметиламинобензальдегидом.

Расчет содержания белка проводят следующим образом: зная содержание каждой аминокислоты (A_i) в мкг/мг и мкМ/мг, рассчитывают сумму аминокислот. Затем рассчитывают величину средней молекулярной массы аминокислот ($M_{ср.}$), поделив сумму аминокислот в мкг (ΣA_{i1}) на сумму аминокислот в мкМ (ΣA_{i2}):

$$M_{ср.} = \frac{\Sigma A_{i1}}{\Sigma A_{i2}}.$$

Из полученного значения $M_{ср.}$ вычитают 18 (молекулярная масса воды, которая присоединяется к пептидной связи во время гидролиза с ее разрывом и образованием концевых групп аминокислот), получают величину среднего аминокислотного остатка ($A_{ср.}$):

$$A_{ср.} = M_{ср.} - 18.$$

Затем полученное значение $A_{ср}$ умножают на сумму аминокислот в мг и делят на значение $M_{ср.}$, в результате получают содержание белка в мг ($Б$):

$$Б = \frac{A_{ср.} \times \Sigma A_{i1}}{1000 \times M_{ср.}},$$

где 1000 – перевод мкг в мг.

Для определения содержания белка (X) в мг в 1 мг образца лекарственного средства делят значение $Б$ с учетом разведения (P), проводимого в ходе анализа, на навеску образца (m) в мг, которая обычно составляет около 10 мг:

$$X = \frac{Б \times P}{m}.$$

20. НИТРИТОМЕТРИЯ *(ОФС 42-0054-07)*

Нитритометрия – метод титриметрического анализа, при котором в качестве реактива для титрования используется раствор натрия нитрита.

Применяется для количественного определения соединений, содержащих первичную или вторичную ароматическую аминогруппу, для определения гидразидов, а также ароматических нитросоединений после предварительного восстановления нитрогруппы до аминогруппы.

Методика. Если не указано иначе, точную навеску образца лекарственного средства, указанную в частной фармакопейной статье, растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Прибавляют воду до общего объема 80 мл, 1 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. В начале титрования прибавляют раствор натрия нитрита со скоростью 2 мл/мин, а в конце (за 0,5 мл до эквивалентного количества) – 0,05 мл/мин.

Титрование проводят при температуре раствора 15-20 °С, однако в некоторых случаях требуется охлаждение до 0-5 °С.

Точку эквивалентности определяют электрометрическими методами (потенциометрическое титрование, амперометрическое титрование) или с помощью внутренних индикаторов.

При потенциометрическом титровании в качестве индикаторного применяют платиновый электрод, при этом в качестве электродов сравнения используют хлорсеребряный или насыщенный каломельный электрод.

На электроды накладывают разность потенциалов 0,3-0,4 В, если не указано иначе в частной фармакопейной статье.

В качестве внутренних индикаторов используют тропеолин 00 (4 капли раствора), тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим (4 капли раствора тропеолина 00 и 2 капли раствора метиленового синего), нейтральный красный (2 капли в начале и 2 капли в конце титрования).

Титрование с тропеолином 00 проводят до перехода окраски от красной к желтой, со смесью тропеолина 00 с метиленовым синим – от красно-фиолетовой к голубой, с нейтральным красным – от красно-фиолетовой к синей. Выдержку в конце титрования с нейтральным красным увеличивают до 2 мин.

Параллельно проводят контрольный опыт.

ИСПЫТАНИЕ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

21. ОБЩАЯ ЗОЛА *(ОФС 42-0055-07)*

Около 1 г испытуемого вещества или 3-5 г измельченного лекарственного растительного сырья (точная навеска) помещают в предварительно прокаленный и точно взвешенный фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель, равномерно распределяя вещество по дну тигля. Затем тигель осторожно нагревают, давая сначала веществу сгореть или улетучиться при возможно более низкой температуре. Сжигание оставшихся частиц угля проводят также при возможно более низкой температуре; после того как уголь сгорит почти полностью, увеличивают пламя. При неполном сгорании частиц угля остаток охлаждают, смачивают водой или насыщенным раствором аммония нитрата, выпаривают на водяной бане и остаток прокаливают. В случае необходимости такую операцию повторяют несколько раз.

Прокаливание проводят в муфельной печи при температуре около 600 °С до постоянной массы, избегая появления пламени, сплавления золы и спекания ее со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

22. СУЛЬФАТНАЯ ЗОЛА *(ОФС 42-0056-07)*

Точную навеску испытуемого вещества (около 1 г, если нет других указаний в частной фармакопейной статье) помещают в предварительно прокаленный и точно взвешенный фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель, смачивают 1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно (избегая сильного вспенивания вещества) нагревают на пламени или песчаной бане до удаления паров серной кислоты. Продолжают нагревание при более высокой температуре до исчезновения темных частиц. Затем тигель помещают в муфельную печь и прокаливают при температуре около 600 °С до постоянной массы, избегая появления пламени, сплавления золы и спекания ее со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

В случае трудного сгорания, прибавление серной кислоты концентрированной и прокаливание повторяют.

23. ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ *(ОФС 42-0057-07)*

Остаточные органические растворители – это растворители, которые используются на любой стадии производства лекарственного средства и полностью не удаляются после завершения технологического процесса.

Контролю на содержание органических растворителей подвергаются лекарственные и вспомогательные вещества, а также лекарственные препараты независимо от способа применения, если при их получении или очистке используются органические растворители или они могут образоваться в процессе производства.

Нормативная документация (НД), регламентирующая качество таких лекарственных и вспомогательных веществ, а также лекарственных препаратов, должна иметь раздел «Остаточные органические растворители».

Отсутствие такого раздела в НД должно быть обосновано.

Предельно допустимое содержание органических растворителей в лекарственных средствах определяется степенью их возможного риска для здоровья человека. Эти факторы положены в основу классификации органических растворителей:

1 класс – высокотоксичные растворители (генотоксичные канцерогены), применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда нельзя избежать их использования (табл. 23.1);

2 класс – негенотоксичные растворители. Нормирование их в лекарственных средствах обусловлено максимально допустимым количеством, принимаемым в составе суточной дозы лекарственного средства (табл. 23.2);

3 класс – растворители низкой токсичности, содержание которых до 0,5 % не требует подтверждения (табл. 23.3). Содержание таких растворителей допускается и в более высоких пределах, если это регламентировано правилами Надлежащей производственной практики или иными стандартами производства.

Определение содержания остаточных органических растворителей может быть осуществлено любыми валидированными методами. Наиболее часто для этих целей используется метод газовой хроматографии.

Содержание остаточных органических растворителей в лекарственных средствах регламентируется следующим образом:

1) при наличии растворителей 1 класса каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно;

2) при наличии растворителей 2 класса каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно;

3) при наличии растворителей 3 класса, если их содержание не превышает 0,5 %, для определения допускается применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании»; при наличии растворителей 3 класса, если их содержание превышает 0,5 %, каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно.

Условия проведения анализа на остаточные органические растворители должны быть описаны в соответствующих НД.

Указание на необходимость определения в фармацевтической субстанции или готовой лекарственной форме иных органических растворителей и условия проведения их анализа должны содержаться в соответствующих НД.

Таблица 23.1

Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах остаточных органических растворителей 1 класса токсичности

Растворитель	Предельное содержание, ppm
Бензол	2
1,1-Дихлорэтан	8
1,2-Дихлорэтан	5
1,1,1-Трихлорэтан	1500
Четыреххлористый углерод	4

Таблица 23.2

Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах остаточных органических растворителей 2 класса токсичности

Растворитель	Предельное содержание, мг/сут	Предельное содержание, ppm
Ацетонитрил	4,1	410
Гексан	2,9	290
N,N-Диметилацетамид	10,9	1090
N,N-Диметилформамид	8,8	880
1,2-Диметоксиэтан	1,0	100
1,4-Диоксан	3,8	380
1,2-Дихлорэтен	18,7	1870
Ксилол	21,7	2170
Метанол	30,0	3000
Метилбутилкетон	0,5	50
Метиленхлорид	6,0	600
N-Метилпирролидон	5,3	530
Метилциклогексан	11,8	1180
2-Метоксиэтанол	0,5	50
Нитрометан	0,5	50
Пиридин	2,0	200
Сульфолан	1,6	160
Тетрагидрофуран	7,2	720
Тетралин	1,0	100
Толуол	8,9	890
Трихлорэтен	0,8	80
Формамид	2,2	220
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60
Циклогексан	38,8	3880
Этиленгликоль	6,2	620
2-Этоксиэтанол	1,6	160

Таблица 23.3

Растворители 3 класса токсичности, которые подлежат нормированию в соответствии с требованиями настоящей ОФС

Ацетон	3-Метил-1-бутанол
Анизол	Метилизобутилкетон
1-Бутанол	2-Метил-1-пропанол
2-Бутанол	Метилэтилкетон
Бутилацетат	Пентан
трет-Бутилметиловый эфир	1-Пентанол
Гептан	1-Пропанол
Диметилсульфоксид	2-Пропанол
Диэтиловый эфир	Пропилацетат
Изобутилацетат	Уксусная кислота
Изопропилацетат	Этанол
Кумол	Этилацетат
Муравьиная кислота	Этилформиат
Метилацетат	

24. ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ И ДОПУСТИМЫЕ ПРЕДЕЛЫ ПРИМЕСЕЙ

Определение примесей в лекарственных средствах и оценку их содержания проводят путем сравнения с эталонными растворами, устанавливающими предел содержания данной примеси, после проведения реакции. Окраска или опалесценция/муть испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски или опалесценции/мути эталонного раствора.

Общие замечания

1. Вода и все реактивы должны быть свободны от ионов, на содержание которых проводят испытания.
2. Пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть бесцветными и одинакового диаметра (около 1,5 см, если не указано иначе).
3. Если не указано иначе, навески для приготовления эталонных растворов отвешивают с точностью до 0,001 г.
4. Наблюдения мути и опалесценции растворов проводят в проходящем свете на темном фоне, а окраски – по оси пробирок при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.
5. Прибавление реактивов к испытуемому и эталонному растворам должно проводиться одновременно и в одинаковых количествах.
6. В случае, когда в соответствующей фармакопейной статье указано, что в данной концентрации раствора не должно обнаруживаться той или иной примеси, поступают следующим образом. К 10 мл испытуемого раствора прибавляют

применяемые для каждой реакции реактивы, указанные в методике, кроме основного реактива, открывающего данную примесь. Затем раствор делят на две равные части: к одной из них прибавляют основной реактив и оба раствора сравнивают между собой. Между ними не должно быть заметной разницы.

24.1. ЖЕЛЕЗО *(ОФС 42-0058-07)*

Химические методы определения примеси железа в лекарственных средствах основаны на образовании окрашенных растворов при взаимодействии ионов железа с различными реагентами.

С сульфосалициловой кислотой соли двух- и трехвалентного железа в зависимости от концентрации образуют в аммиачной среде желтые или коричнево-красные растворы сульфосалицилатных комплексов (метод 1); в зависимости от природы испытуемого образца используются различные модификации этого метода.

С тиогликолевой кислотой в аммиачной среде (метод 2) или с аммония тиоцианатом в кислой среде (метод 3) соли трехвалентного железа в зависимости от концентрации образуют розовые или красные растворы соответствующих соединений. В этих методах двухвалентное железо переходит в трехвалентное под действием тиогликолевой кислоты или аммония персульфата.

Интенсивность окраски испытуемого раствора сравнивают с окраской эталонного раствора. Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора.

Предельно допустимое содержание солей железа, метод испытания, условия подготовки испытуемого образца и концентрация стандартного раствора железа должны быть указаны в частной фармакопейной статье.

Определение железа в растворах лекарственных средств

Метод 1

Испытуемый раствор. 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

Эталонный раствор. 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона *(3 мкг/мл).*

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 2 мл 10 % раствора сульфосалициловой кислоты, 1 мл 10 % раствора аммиака, перемешивают и через 5 мин сравнивают окраску растворов.

Определение солей железа в соединениях магния

Испытуемый раствор. 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

Эталонный раствор. 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона *(3 мкг/мл).*

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 2 мл 10 % раствора сульфосалициловой кислоты, 0,5 мл 10,7 % раствора аммония хлорида, 1 мл 10 % раствора аммиака и через 5 мин сравнивают окраску растворов.

Определение солей железа в соединениях алюминия

Испытуемый раствор. 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

Эталонный раствор. 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона *(3 мкг/мл).*

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 5 мл 10 % раствора

сульфосалициловой кислоты, 2 мл 10 % раствора натрия гидроксида и сравнивают окраску растворов.

Метод 2

Испытуемый раствор. 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

Эталонный раствор. 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона *(1 мкг/мл).*

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 2 мл 20 % раствора лимонной кислоты и 0,1 мл тиогликолевой кислоты, перемешивают, добавляют раствор аммиака до щелочной реакции, разбавляют водой до 20 мл, перемешивают и через 5 мин сравнивают окраску растворов.

Метод 3

Испытуемый раствор. 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

Эталонный раствор. К 3 мл стандартного раствора железо(III)-иона *(1 мкг/мл)* прибавляют 7 мл воды.

К испытуемому и стандартному растворам прибавляют по 0,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мг аммония персульфата и 1,5 мл 15 % раствора аммония тиоцианата, перемешивают и сравнивают окраску растворов.

Определение солей железа в зольном остатке органических соединений

Испытуемый раствор. Зольный остаток, полученный после сжигания навески испытуемого образца с серной кислотой концентрированной, обрабатывают при нагревании на водяной бане 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и прибавляют 2 мл воды.

Содержимое тигля, если нужно, фильтруют в пробирку, тигель и фильтр промывают 3 мл воды, присоединяя промывные воды к фильтрату. Раствор нейтрализуют аммиаком водным и доводят объем раствора водой до 10 мл.

Эталонный раствор. В тигель помещают серную кислоту в количестве, взятом для сжигания испытуемого образца, и далее поступают как с испытуемым препаратом, но объем раствора доводят водой до 9 мл, после чего прибавляют 1 мл стандартного раствора железо(III)-иона *(30, 10 или 3 мкг/мл в зависимости от метода определения).*

Далее определение проводят любым из описанных выше методов определения железа в растворах лекарственных средств.

Стандартные растворы железо(III)-иона

Стандартный раствор 200 мкг/мл железо(III)-иона

0,8634 г железа(III) аммония сульфата или количество железа(III) аммония сульфата (X), соответствующее 100,0 мг железо(III)-иона, рассчитанное по формуле X=100,0/Q, где Q – содержание железо(III)-иона в миллиграммах в 1 грамме железа(III) аммония сульфата (см. Примечание), растворяют в 25 мл раствора серной кислоты разведенной 9,8 % при нагревании, переносят количественно в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 30 мкг/мл железо(III)-иона

15 мл стандартного раствора *(200 мкг/мл железо(III)-иона)* перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 20 мкг/мл железо(III)-иона

10 мл стандартного раствора *(200 мкг/мл железо(III)-иона)* перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 10 мкг/мл железо(III)-иона

5 мл стандартного раствора *(200 мкг/мл железо(III)-иона)* перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 3 мкг/мл железо(III)-иона

15 мл стандартного раствора *(20 мкг/мл железо(III)-иона)* перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 1 мкг/мл железо(III)-иона

5 мл стандартного раствора *(20 мкг/мл железо(III)-иона)* перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Примечание. Определение содержания железо(III)-иона в железа(III) аммония сульфате. Около 2,5 г железа(III) аммония сульфата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 20 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты и 2 г калия йодида. Смесь взбалтывают и оставляют в темном месте на 30 мин, затем прибавляют 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал).

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 5,585 мг железо(III)-иона.

24.2. ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ *(ОФС 42-0059-07)*

Описанные ниже методы определения содержания примесей тяжелых металлов (свинец, ртуть, висмут, сурьма, олово, кадмий, серебро, медь, молибден, ванадий, рутений, платина, палладий) в лекарственных средствах основаны на образовании окрашенных сульфидов. Кроме указанных элементов окрашенные сульфиды дают железо в количестве более 0,05 % и мышьяк.

В качестве источника сульфидов используют раствор натрия сульфида (метод 1) или тиоацетамидный реактив (метод 2).

После проведения реакции интенсивность окраски испытуемого раствора сравнивают с окраской эталонного раствора. Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора.

Определение считается достоверным, если в эталонном растворе наблюдается слабое коричневое окрашивание по сравнению с контрольным раствором.

Определение тяжелых металлов в растворах лекарственных средств возможно для субстанций, образующих прозрачные, бесцветные растворы и не влияющих на взаимодействие ионов металлов с сульфид-ионом вследствие комплексообразующих свойств. В остальных случаях определение проводят из сульфатной золы или после другого способа минерализации испытуемого лекарственного средства, описанного в частной фармакопейной статье.

Предельно допустимое содержание тяжелых металлов, метод испытания и условия подготовки испытуемого образца должны быть указаны в частной фармакопейной статье.

Определение тяжелых металлов в растворах лекарственных средств

Испытуемый раствор. 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора свинец-иона *(5 мкг/мл)* прибавляют 8 мл воды.

Контрольный раствор. 10 мл воды.

Примечание. Если при приготовлении испытуемого раствора используется органический растворитель, то эталонный, контрольный и стандартный растворы свинец-иона готовят с использованием того же растворителя.

Метод 1. К полученным растворам прибавляют по 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, 2 капли 2 % раствора натрия сульфида, перемешивают и через 1 мин сравнивают окраску растворов.

В сравниваемых растворах допустима лишь слабая опалесценция от выделившейся серы.

Метод 2. К полученным растворам прибавляют по 2 мл ацетатного буферного раствора pH 3,5, перемешивают, прибавляют по 1 мл тиоацетамидного реактива, перемешивают и через 2 мин сравнивают окраску растворов.

Определение тяжелых металлов в зольном остатке органических лекарственных средств

Испытуемый раствор. Зольный остаток, полученный после сжигания 1 г (если не указано иначе в частной фармакопейной статье) испытуемого образца в присутствии серной кислоты концентрированной, обрабатывают при нагревании на сетке 2 мл насыщенного раствора аммония ацетата, нейтрализованного раствором натрия гидроксида, прибавляют 3 мл воды и фильтруют в пробирку через беззольный фильтр, предварительно промытый 1 % раствором уксусной кислоты, а затем горячей водой. Тигель и фильтр промывают 5 мл воды, пропуская ее через тот же фильтр в ту же пробирку.

Эталонный раствор. В тигель помещают серную кислоту концентрированную в количестве, взятом для сжигания испытуемого образца, и далее поступают, как с испытуемым образцом, но промывание тигля и фильтра производят лишь 3 мл воды, после чего к фильтрату прибавляют 2 мл стандартного раствора свинец-иона *(5 мкг/мл)*.

Контрольный раствор. Готовят так же, как и испытуемый раствор, но без испытуемого образца.

Далее определение проводят любым из описанных выше методов определения тяжелых металлов в растворах лекарственных средств.

Примечание. Определению тяжелых металлов из зольного остатка наличие солей железа в препаратах не мешает.

Стандартные растворы свинец-иона

Стандартный раствор 100 мкг/мл свинец-иона

0,0799 г свинца нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 500,0 мл и растворяют в 50 мл воды с добавлением 0,5 мл азотной кислоты концентрированной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор 5 мкг/мл свинец-иона

5,0 мл стандартного раствора свинца нитрата *(100 мкг/мл свинец-иона)* помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Срок хранения – 1 сут.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ

25. АНОМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ *(ОФС 42-0060-07)*

Основной тест

Испытание проводят на 5 здоровых белых мышах обоего пола массой 19-21 г, которые ранее не использовались в экспериментах. Условия содержания и кормления должны обеспечивать нормальную жизнедеятельность животных.

Испытуемое лекарственное средство растворяют или разводят, в случае необходимости, раствором натрия хлорида 0,9 % для инъекций. Тест-доза должна содержаться в объеме 0,5 мл испытуемого раствора, подогретого до 37 °С, который вводят в хвостовую вену животного со скоростью 0,1 мл в секунду. Тест-дозу указывают в частной фармакопейной статье. Период наблюдения за животными составляет 48 ч.

Если в частной фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения не погибнет ни одна из подопытных мышей.

Лекарственное средство не выдерживает испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения погибнет более, чем одно животное.

В случае гибели одного животного, эксперимент повторяют на 5 мышах массой 20,0 ± 0,5 г. Если при повторном испытании не погибнет ни одна мышь, лекарственное средство выдерживает испытание.

Тест для вакцин и сывороток

Испытание проводят на 5 здоровых белых мышах массой 17-20 г.

Испытуемое лекарственное средство вводят внутрибрюшинно в одной максимальной разовой дозе для человека, но не более 1,0 мл каждому из животных. Сухой лекарственный препарат растворяют прилагаемым растворителем в соответствии с указаниями на этикетке.

Период наблюдения за животными составляет 7 сут.

Если в частной фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения не погибнет ни одна из подопытных мышей, ни у одного из животных не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшении массы тела.

Если более чем одно животное погибнет, лекарственное средство не выдерживает испытание. Если одно животное погибнет, проявятся признаки интоксикации или будет отмечено снижение массы тела, то испытание повторяют. Лекарственное средство выдерживает испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет, не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.

Испытание лекарственного средства также должно быть проведено на двух здоровых морских свинках с массой тела 250-300 г.

Каждому животному вводят внутрибрюшинно одну максимальную разовую дозу испытуемого лекарственного средства для человека, но не более чем 5,0 мл.

Сухой лекарственный препарат растворяют прилагаемым растворителем в соответствии с указаниями на этикетке.

Период наблюдения за животными составляет 7 сут.

Если в частной фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если ни у одного из животных не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела. Если оба животных погибнут, лекарственное средство не выдерживает испытание. Если одно животное погибнет, проявятся признаки интоксикации или будет отмечено снижение массы тела, то испытание повторяют. Лекарственное средство выдерживает испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет или не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.

26. ПИРОГЕННОСТЬ *(ОФС 42-0061-07)*

Испытание на пирогенность инъекционных растворов и субстанций, из которых они изготавливаются, основано на измерении температуры тела у кроликов до и после инъекции.

Содержание животных и подготовка их к проведению испытания

Каждого кролика содержат в отдельной клетке на полноценном пищевом рационе, ограждая от раздражающих воздействий (акустических, оптических и других). Перед испытанием проводят осмотр животных и отбирают здоровых кроликов одного пола, не альбиносов, с массой тела от 2,0 до 3,5 кг, которые не теряли в массе в течение предыдущей недели.

В помещениях, где находятся животные и проводятся испытания, поддерживают постоянную температуру воздуха 20 ± 3 °С.

За 18 ч до испытания кроликов лишают корма без ограничения воды. Во время опыта животные не получают ни корма, ни воды. Кроликов, впервые предназначенных для опыта или не участвовавших в опыте более четырех недель, предварительно готовят к процедуре испытания, осуществляя все рабочие операции (осмотр, взвешивание, измерение температуры тела) за исключением инъекции.

Кролики, ранее бывшие в опыте, могут быть использованы повторно через трое суток, если введенное им лекарственное средство было апирогенным. При повышении температуры тела у животного на 0,6 °С и более, кролик может быть использован для дальнейших опытов не ранее, чем через две недели.

Если испытуемое лекарственное средство обладает антигенными свойствами, то порядок повторного использования животных для испытаний указывают в частной фармакопейной статье.

Материалы и оборудование

Посуда для разведения, шприцы и иглы для инъекций должны быть стерильными и апирогенными, что обеспечивается нагреванием при температуре 250 °С в течение 30 мин или 200 °С в течение 60 мин.

Для разведения испытуемых лекарственных средств используют раствор натрия хлорида 0,9 % для инъекций, если в частной фармакопейной статье не указан другой растворитель. Все растворители должны быть стерильными и апирогенными.

Ректальную температуру у кроликов измеряют с точностью до 0,1 °С медицинским максимальным ртутным или электронным термометром с термочувствительным датчиком. Термометр или датчик вводят в прямую кишку кролика на глубину от 5 до 7,5 см в зависимости от массы тела животного.

Введение испытуемого лекарственного средства

Испытуемое лекарственное средство вводят в ушную вену кролика, если в частной фармакопейной статье не указан другой путь введения. Объем инъецируемого раствора должен составлять не менее 0,2 мл и не более 10 мл на 1,0 кг массы тела животного. Перед введением раствор подогревают до 37,0 ± 2 °С. Весь объем лекарственного средства вводят за период времени не более 2 мин.

Тест-дозу испытуемого лекарственного средства, объем вводимого раствора и, если необходимо, скорость введения указывают в частной фармакопейной статье.

Проведение испытания

Испытание лекарственного средства проводят на группе из трех кроликов с исходной температурой 38,5-39,5 °С.

Перед опытом, с интервалом не менее 30 мин, у каждого кролика дважды измеряют температуру тела. Различия в показаниях температуры у одного и того же животного не должны превышать 0,2 °С. В противном случае кролика исключают из испытания. За исходную температуру принимают величину последнего результата измерения.

Раствор испытуемого лекарственного средства вводят животным сразу после второго измерения температуры.

Измерения температуры после внутривенного введения испытуемого лекарственного средства проводят с интервалом не более 30 мин на протяжении трех часов. При других путях парентерального введения – на протяжении пяти часов.

Учет результатов

Испытание лекарственного средства можно проводить поэтапно. На каждом этапе используют трех кроликов. Максимальное число этапов не должно превышать четырех.

По окончании каждого из этапов испытания определяют максимальное изменение температуры (Δt) тела у кролика по сравнению с исходным значением.

Изменение температуры тела животного ниже исходной величины принимают за нуль и не учитывают.

Для трех кроликов определяют сумму индивидуальных максимальных повышений температур ($\Sigma \Delta t$). Значения $\Sigma \Delta t$, полученные на разных этапах испытания, последовательно суммируют, а результаты сравнивают с уровнями, указанными в табл. 26.1.

- **После первого этапа испытания лекарственное средство признают апирогенным,** если полученный результат меньше или равен 1,2 °С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры ни у одного из кроликов не превышает 0,5 °С (колонка 4).
- Если результат, полученный на первом этапе, превышает 1,2 °С (колонка 5) или зарегистрировано индивидуальное повышение температуры более 0,5 °С

хотя бы у одного из трех кроликов (колонка 6), то необходимо перейти к проведению следующего этапа испытания.

- **После второго этапа испытания лекарственное средство признают апирогенным,** если полученный результат меньше или равен 2,8 °С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С отмечено не более, чем у одного из шести кроликов (колонка 4).
- Если результат, полученный на втором этапе испытания, больше 2,8 °С, но меньше 4,3 °С (колонка 5), или зарегистрировано индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С более, чем у одного животного (колонка 6), то необходимо перейти к проведению следующего этапа испытания.
- **После третьего этапа испытания лекарственное средство признают апирогенным,** если полученный результат меньше или равен 4,5 °С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С отмечено не более, чем у двух из девяти кроликов (колонка 4).
- Если результат, полученный на третьем этапе испытания, больше 4,5 °С, но меньше 6,0 °С (колонка 5), или зарегистрировано индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С более, чем у двух животных (колонка 6), то необходимо перейти к проведению следующего этапа испытания.
- **После четвертого этапа испытания лекарственное средство признают апирогенным,** если полученный результат меньше или равен 6,6 °С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С отмечено не более, чем у трех из двенадцати кроликов (колонка 4).
- **Лекарственное средство признают пирогенным,** если результат на втором или последующих этапах испытания выше, чем величины, указанные в колонке 7.
- **Лекарственное средство признают пирогенным** и в том случае, если в результате четырех этапов испытания зарегистрировано индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С более, чем у трех кроликов из двенадцати.

Таблица 26.1

Оценка результатов испытания

Этап	Общее количество животных	Оценка результатов испытания (Σ Δt)				
		Лекарственное средство признают апирогенным		Повторное испытание (перестановку) проводят		Лекарственное средство признают пирогенным, если Σ Δt
		если Σ Δt	при числе животных с повышением Δt > 0,5 °С не более	если Σ Δt	при числе животных с повышением Δt > 0,5 °С	
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
I	3	≤ 1,2	—	>1,2	≥ 1	—
II	6	≤ 2,8	1	> 2,8, но < 4,3	> 1	> 4,3
III	9	≤ 4,5	2	> 4,5, но < 6,0	> 2	> 6,0
IV	12	≤ 6,6	3	—	—	6,6*

* При индивидуальном повышении температуры свыше 0,5 °С более чем у трех кроликов из двенадцати, лекарственное средство признают пирогенным.

27. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ *(ОФС 42-0062-07)*

Настоящая статья описывает метод определения бактериальных эндотоксинов в лекарственных препаратах, предназначенных для парентерального применения, и субстанциях, используемых для их изготовления.

Определение содержания бактериальных эндотоксинов проводят с помощью реактива, представляющего собой лизат клеток крови (амебоцитов) мечехвоста *Limulus polyphemus (ЛАЛ-реактив)* или *Tachypleus tridentatus (ТАЛ-реактив)*. В результате реакции с эндотоксином происходит помутнение реакционной смеси и увеличение ее вязкости вплоть до формирования плотного геля, образование которого служит индикатором наличия в пробе бактериальных эндотоксинов. Проводимый таким образом анализ называется гель-тромб тест. Этот метод может быть использован для определения соответствия содержания бактериальных эндотоксинов предельному содержанию бактериальных эндотоксинов, указанному в частной фармакопейной статье («Метод А. Качественный анализ»), и для определения содержания бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве («Метод В. Количественный анализ»).

Качественный анализ является основным методом проведения анализа на соответствие показателю «Бактериальные эндотоксины». Этот же метод является арбитражным.

Допускается использование других методов и/или модификаций ЛАЛ-теста, если они указаны в частной фармакопейной статье и валидированы для данного лекарственного средства.

Посуда и ее подготовка

Стеклянная и пластиковая посуда, используемая в ЛАЛ-тесте, не должна содержать бактериальные эндотоксины в количествах, определяемых в тесте, и не должна оказывать влияния на ход реакции.

Рекомендуемым режимом депирогенизации является нагревание при температуре 250 °С не менее 30 мин в соответствии с валидированной процедурой.

Стандарты эндотоксина

Содержание бактериальных эндотоксинов выражается в единицах эндотоксина (ЕЭ) Международного стандарта эндотоксина. При проведении анализа может использоваться Контрольный стандарт эндотоксина (КСЭ) активность которого установлена по Международному стандарту эндотоксина.

Контрольный стандарт эндотоксина должен быть предназначен для проведения анализа с данной партией ЛАЛ-реактива (ТАЛ-реактива)[1]. Растворение и хранение КСЭ осуществляют согласно инструкции фирмы-производителя.

ЛАЛ-реактив

Необходимо использовать ЛАЛ-реактив, предназначенный для проведения фармакопейного анализа с помощью гель-тромб теста. В случае проведения анализа методом, отличным от основного, необходимо использовать реактив, предназначенный для данного метода.

Чувствительность реактива (λ) выражена в единицах эндотоксина [ЕЭ/мл] и соответствует минимальной концентрации Международного стандарта

[1] Контрольный стандарт эндотоксина и ЛАЛ-реактив или ТАЛ-реактив должны быть зарегистрированы в Минздравсоцразвития РФ.

эндотоксина, которая вызывает образование плотного геля при реакции с данным реактивом.

ЛАЛ-реактив представляет собой лиофилизированный препарат. Растворение и хранение реактива осуществляют согласно инструкции фирмы-производителя.

Вода для ЛАЛ-теста

Для приготовления растворов реактивов и разведений испытуемого лекарственного средства используют воду для ЛАЛ-теста. Вода для ЛАЛ-теста должна соответствовать требованиям, предъявляемым к воде для инъекций, и при этом не должна содержать бактериальные эндотоксины в количествах, определяемых в тесте.

Максимально допустимое разведение испытуемого лекарственного средства

Максимально допустимое разведение (МДР) представляет собой наибольшее разведение испытуемого лекарственного средства, в котором возможно определение концентрации эндотоксина, соответствующей значению предельного содержания бактериальных эндотоксинов, установленному для данного лекарственного средства.

Испытуемое лекарственное средство может быть проверено в одном разведении или в серии разведений при условии, что конечная степень разведения не превысит значения МДР, которое рассчитывается по формуле:

$$\text{МДР} = \frac{\textit{Предельное содержание бактериальных эндотоксинов} \times \textit{Концентрация испытуемого раствора}}{\lambda},$$

где:

предельное содержание бактериальных эндотоксинов – допустимое содержание бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве, указанное в частной фармакопейной статье;

концентрация испытуемого раствора – концентрация лекарственного средства или действующего вещества, для которого указано предельное содержание бактериальных эндотоксинов;

λ – чувствительность ЛАЛ-реактива [ЕЭ/мл].

Для расчета предельного содержания бактериальных эндотоксинов используют следующую формулу:

$$\textit{Предельное содержание бактериальных эндотоксинов} = \frac{K}{M},$$

где:

М – максимальная терапевтическая доза испытуемого лекарственного средства, вводимая в течение одного ч (в мг, мл, ЕД на 1 кг массы тела). Дозу, выраженную на 1 м^2, пересчитывают с учетом того, что поверхность человека со средней массой тела 70 кг составляет 1,8 м^2;

К – пороговая пирогенная доза, равная 5 ЕЭ/кг в 1 ч для испытуемого лекарственного препарата, если он вводится пациенту любым парентеральным путем,

кроме интратекального. При интратекальном пути введения лекарственного препарата K составляет 0,2 ЕЭ/кг.

Для радиофармацевтических лекарственных препаратов, вводимых парентерально (внутривенно), предельное содержание бактериальных эндотоксинов рассчитывается, как 175/V, где V – максимальная рекомендованная доза в мл. Для радиофармацевтических лекарственных препаратов, вводимых интратекально, предельное содержание бактериальных эндотоксинов равняется 14/V.

Для субстанций рассчитывают предельное содержание бактериальных эндотоксинов, используя величину M, выбранную для лекарственной формы.

Подготовка испытуемого образца

Каждый отобранный образец испытывается индивидуально.

Для растворения и/или разведения испытуемого лекарственного средства используют воду для ЛАЛ-теста, если не указано иного в частной фармакопейной статье. Испытуемый раствор должен иметь pH в пределах, указанных производителем ЛАЛ-реактива, обычно 6,0-8,0. В случае необходимости pH доводят растворами кислоты, основания или с помощью буферного раствора. Используемые растворы не должны содержать бактериальные эндотоксины в количествах, определяемых в тесте, и не должны оказывать влияния на ход реакции.

Процедура анализа

В круглодонные пробирки диаметром 10 мм вносят равные объемы ЛАЛ-реактива и испытуемого раствора (по 0,1 мл). Реакционные смеси аккуратно перемешивают и инкубируют при температуре 37 ± 1 °C в течение 60 ± 2 мин. Во время инкубирования следует избегать вибрации и ударов. По истечении указанного срока визуально регистрируют результаты как положительные или отрицательные. Положительная реакция (+) характеризуется образованием плотного геля, который не разрушается при аккуратном однократном переворачивании пробирки на 180°. Отрицательная реакция (–) характеризуется отсутствием такого геля.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ АНАЛИЗЫ

Для подтверждения достоверности и точности результатов определения бактериальных эндотоксинов, проводимых с помощью ЛАЛ-реактива, необходимо подтвердить чувствительность реактива, указанную на этикетке, а также убедиться в том, что испытуемое лекарственное средство не содержит факторов, мешающих проведению реакции.

Подтверждение заявленной чувствительности ЛАЛ-реактива

Анализ проводят для каждой новой серии используемого ЛАЛ-реактива, а также при изменении условий эксперимента, используемых материалов и реактивов, способных повлиять на результаты теста.

Процедура. Для проведения анализа готовят растворы C и D по схеме, приведенной в табл. 27.1.

Таблица 27.1

Схема эксперимента
«Подтверждение заявленной чувствительности ЛАЛ-реактива»

Раствор	Исходный раствор	Растворитель	Фактор разведения	Конечная концентрация КСЭ в испытуемом растворе	Количество повторностей
C	Раствор КСЭ в воде для ЛАЛ-теста с концентрацией 2λ	Вода для ЛАЛ-теста	1 2 4 8	2λ 1λ 0,5λ 0,25λ	4 4 4 4
D	Вода для ЛАЛ-теста	-	-	-	2

Растворы C – серия разведений КСЭ в воде для ЛАЛ-теста (проверка чувствительности ЛАЛ-реактива).

Раствор D – Вода для ЛАЛ-теста (отрицательный контроль).

Опыт проводят, как описано в разделе *Процедура анализа.*

Результаты и интерпретация. Анализ считают достоверным, если:

- для *раствора D* (отрицательный контроль) во всех повторностях получены отрицательные результаты;
- для *раствора C* с концентрацией 0,25λ получены отрицательные результаты.

Конечной точкой реакции для каждой из повторностей *растворов C* является положительный результат, полученный для раствора с наименьшей концентрацией КСЭ. По этим результатам рассчитывается среднее геометрическое значение чувствительности ЛАЛ-реактива по следующей формуле:

$$\text{Среднее геометрическое значение концентраций КСЭ в конечной точке реакции} = \text{antilog}\left(\frac{\sum e}{f}\right),$$

где Σ e – сумма логарифмов концентраций КСЭ в конечной точке реакции в каждой из повторностей, f – число повторностей.

Заявленная чувствительность ЛАЛ-реактива считается подтвержденной и используется в дальнейших расчетах в том случае, если полученное в эксперименте значение чувствительности ЛАЛ-реактива не менее 0,5λ и не более 2λ.

Мешающие факторы

Испытуемое лекарственное средство может содержать мешающие факторы, усиливающие и/или ингибирующие реакцию ЛАЛ-реактива с бактериальными эндотоксинами. Обнаружить эти явления можно, сравнив способность используемого ЛАЛ-реактива реагировать с раствором КСЭ в воде для ЛАЛ-теста и в растворе испытуемого лекарственного средства в стандартных условиях проведения эксперимента.

Испытанию может быть подвергнуто лекарственное средство в любом

разведении, не превышающем значения МДР. Используемые в данном анализе пробы испытуемого лекарственного средства (или его разведения) не должны содержать бактериальных эндотоксинов в определяемых в тесте количествах.

Процедура. Для проведения анализа готовят *растворы A–D* по схеме, приведенной в табл. 27.2.

Раствор A – испытуемое лекарственное средство в выбранном разведении (контроль отсутствия бактериальных эндотоксинов).

Растворы B – серия разведений КСЭ в растворе испытуемого лекарственного средства (выявление возможности ингибирования или усиления реакции).

Растворы C – серия разведений КСЭ в воде для ЛАЛ-теста (контроль чувствительности ЛАЛ-реактива).

Раствор D – вода для ЛАЛ-теста (отрицательный контроль).

Таблица 27.2

Схема эксперимента «Мешающие факторы»

Раствор	Исходный раствор	Растворитель	Фактор разведения	Конечная концентрация эндотоксина в испытуемом растворе	Количество повторностей
A	Испытуемое лекарственное средство	-	-	-	4
B	Испытуемое лекарственное средство, содержащее КСЭ в концентрации 2λ	Испытуемое лекарственное средство	1 2 4 8	2λ 1λ 0,5λ 0,25λ	4 4 4 4
C	Раствор КСЭ в воде для ЛАЛ-теста с концентрацией 2λ	Вода для ЛАЛ-теста	1 2 4 8	2λ 1λ 0,5λ 0,25λ	2 2 2 2
D	Вода для ЛАЛ-теста	-	-	-	2

Опыт проводят, как описано в разделе *Процедура анализа.*

Результаты и интерпретация. Результаты эксперимента считаются достоверными, если:

- для *раствора D* получены отрицательные результаты во всех повторностях;
- для *растворов C* (контроль чувствительности ЛАЛ-реактива) среднее геометрическое значение концентрации бактериальных эндотоксинов составляет не менее 0,5λ и не более 2λ;
- для *раствора A* получены отрицательные результаты во всех повторностях.

По результатам, полученным для каждой из повторностей *растворов B*, рассчитывают среднее геометрическое значение чувствительности ЛАЛ-реактива. Расчет проводят, как описано в разделе *Подтверждение заявленной чувствительности ЛАЛ-реактива.* Если полученное среднее значение оказалось не менее 0,5λ и не более 2λ, испытуемое лекарственное средство в выбранном разведении не содержит мешающих факторов, способных ингибировать и/или усиливать реакцию ЛАЛ-реактива с бактериальными эндотоксинами, и может быть подвергнуто анализу на содержание бактериальных эндотоксинов.

Если присутствие мешающих факторов обнаружено для испытуемого лекарственного средства, которое проверялось в разведении, меньшем МДР, анализ повторяют в большем разведении, вплоть до разведения, равного МДР. В большинстве случаев дополнительное разведение испытуемого лекарственного средства способно снять действие мешающих факторов. Использование ЛАЛ-реактива большей чувствительности позволяет увеличить степень разведения.

Действие мешающих факторов может быть преодолено соответствующей обработкой, например, фильтрацией, нейтрализацией, диализом или температурной обработкой. Выбранный способ удаления мешающих факторов не должен изменять концентрацию бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве, поэтому КСЭ к раствору испытуемого лекарственного средства добавляют перед проведением такой обработки, после чего проводят анализ *Мешающие факторы*. Если после обработки выбранным способом результаты анализа *Мешающие факторы* окажутся удовлетворительными, то испытуемое лекарственное средство может быть подвергнуто анализу на содержание бактериальных эндотоксинов.

Если испытуемое лекарственное средство нельзя освободить от мешающих факторов, оно не может быть исследовано на предмет содержания бактериальных эндотоксинов с помощью ЛАЛ-теста.

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ (МЕТОД А)

Задачей этого анализа является подтверждение того, что содержание бактериальных эндотоксинов в испытуемом образце не превышает значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов, указанного в частной фармакопейной статье.

Анализ проводят с лекарственным средством в одном разведении, в котором был проведен анализ *Мешающие факторы*, или в большем разведении, но не превышающем значения МДР.

Процедура. Для проведения анализа готовят *растворы A–D* по схеме, приведенной в табл. 27.3.

Раствор A – испытуемое лекарственное средство в разведении, в котором отсутствуют мешающие факторы, или в большем разведении, не превышающем МДР.

Раствор B – испытуемое лекарственное средство в выбранном разведении, к которому добавлен КСЭ. Конечная концентрация эндотоксина в анализируемом растворе должна составлять 2λ (положительный контроль испытуемого лекарственного средства).

Раствор C – раствор КСЭ в воде для ЛАЛ-теста с конечной концентрацией 2λ (положительный контроль).

Раствор D – вода для ЛАЛ-теста (отрицательный контроль).

Анализ проводят, как описано в разделе *Процедура анализа*.

Таблица 27.3

Схема эксперимента «Качественный анализ»

Раствор	Исходный раствор	Конечная концентрация эндотоксина (*КСЭ*) в испытуемом растворе	Количество повторностей
A	Испытуемое лекарственное средство	-	2
B	Испытуемое лекарственное средство, содержащее КСЭ в концентрации 2λ	2λ	2
C	Раствор КСЭ в воде для ЛАЛ-теста с концентрацией 2λ	2λ	2
D	Вода для ЛАЛ-теста	-	2

Результаты и интерпретация. Анализ считают достоверным, если:

- для *раствора D* (отрицательный контроль) получены отрицательные результаты в обеих повторностях;
- для *раствора C* (положительный контроль) во всех повторностях получены положительные результаты;
- *для раствора B* (положительный контроль испытуемого образца) в обеих повторностях получены положительные результаты.

Если для *раствора A* в обеих повторностях получены отрицательные результаты, лекарственное средство считают выдержавшим испытания.

Если для испытуемого лекарственного средства в разведении, меньшем МДР, в обеих повторностях получены положительные результаты, анализ следует повторить в разведении, равном МДР.

Если для испытуемого лекарственного средства в разведении, равном МДР, в обеих повторностях получены положительные результаты, то лекарственное средство не соответствует требованиям раздела «Бактериальные эндотоксины» частной фармакопейной статьи.

Если положительный результат получен в одной из повторностей для *раствора A*, то проводят повторный анализ. Лекарственное средство считается выдержавшим испытания, если в повторном анализе для обеих повторностей получены отрицательные результаты.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ (МЕТОД В)

Задачей этого анализа является определение содержания бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве. Для этого используется серия последовательных разведений испытуемого лекарственного средства, начиная с того разведения, для которого был проведен анализ *Мешающие факторы,* или большего, но не превышающего МДР.

Процедура. Для проведения анализа готовят *растворы A–D* по схеме, приведенной в табл. 27.4.

Растворы A – разведение испытуемого лекарственного средства, начиная с разведения, в котором отсутствуют мешающие факторы, до наибольшего разведения, не превышающего МДР.

Раствор B – испытуемое лекарственное средство в наименьшем из проверяемых в тесте разведений, к которому добавлен раствор КСЭ. Конечная

концентрация эндотоксина в анализируемом растворе должна составлять 2λ (положительный контроль испытуемого лекарственного средства).

Растворы С – серия разведений КСЭ в воде для ЛАЛ-теста (контроль чувствительности ЛАЛ-реактива).

Раствор D – вода для ЛАЛ-теста (отрицательный контроль).

Анализ проводят, как описано в разделе *Процедура анализа.*

Таблица 27.4

Схема эксперимента «Количественный анализ»

Раствор	Исходный раствор	Растворитель	Фактор разведения	Конечная концентрация КСЭ в испытуемом растворе	Количество повторностей
A	Испытуемое лекарственное средство	Вода для ЛАЛ-теста	1 2 4 8 и т.д. до МДР	- - - -	2 2 2 2
B	Испытуемое лекарственное средство, содержащее КСЭ в концентрации 2λ	Испытуемое лекарственное средство	1	2λ	2
C	Раствор КСЭ в воде для ЛАЛ-теста с концентрацией 2λ	Вода для ЛАЛ-теста	1 2 4 8	2λ 1λ 0,5λ 0,25λ	2 2 2 2
D	Вода для ЛАЛ-теста	-	-	-	2

Результаты и интерпретация. Анализ считают достоверным, если:

- для *раствора D* (отрицательный контроль) получены отрицательные результаты в обеих повторностях;
- для *растворов С* (контроль чувствительности ЛАЛ-реактива) среднее геометрическое значение концентрации бактериальных эндотоксинов составляет не менее 0,5λ и не более 2λ;
- для *раствора В* (положительный контроль испытуемого образца) получены положительные результаты в обеих повторностях;
- для *растворов А* конечной точкой реакции является положительный результат, полученный для наибольшего разведения испытуемого лекарственного средства.

Значение произведения фактора этого разведения на величину чувствительности ЛАЛ-реактива (λ) равно концентрации эндотоксина в *растворе А*, полученной для данной повторности. Среднее геометрическое значение концентрации эндотоксина рассчитывают, как описано в разделе *Подтверждение заявленной чувствительности ЛАЛ-реактива.*

Если во всех повторностях серии *растворов А* получены отрицательные результаты, то концентрация бактериальных эндотоксинов в испытуемом

лекарственном средстве менее чувствительности ЛАЛ-реактива, умноженной на наименьший фактор разведения.

Если во всех повторностях серии *растворов А* получены положительные результаты, то концентрация бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве более чувствительности ЛАЛ-реактива, умноженной на наибольший фактор разведения.

Лекарственное средство считают выдержавшим испытания, если определенное в эксперименте среднее значение содержания бактериальных эндотоксинов менее значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов, указанного в частной фармакопейной статье.

28. ИСПЫТАНИЕ НА ГИСТАМИН *(ОФС 42-0063-07)*

Настоящая статья распространяется на определение содержания гистамина in vitro в лекарственных средствах для парентерального применения.

Подготовка изолированного органа

В опыт берут морскую свинку-самца с массой тела 200 ÷ 350 г. За 24 ч до эксперимента животное лишают пищи, но оставляют воду. После эвтаназии свинку обескровливают путем декапитации. Вскрывают брюшную полость от лонного сочленения до грудины и находят слепую кишку. Место ее перехода в ободочную кишку является ориентиром при поиске подвздошной кишки, которая отходит от слепой за 1 ÷ 2 см до этого места.

Для того чтобы извлечь подвздошную кишку, тупым зажимом или пинцетом плотно захватывают ее основание и отрезают ножницами. Отсеченный конец кишки слегка приподнимают, а затем без натяжения и, не перехватывая ее, отсекают ткань брыжейки маленькими разрезами при помощи тупоконечных ножниц. Остатки брыжейки удалять не следует. Все манипуляции с подвздошной кишкой следует проводить осторожно, не растягивая ее. Для эксперимента пригоден дистальный участок подвздошной кишки, исключая 10 ÷ 15 см, ближайшие к слепой кишке.

Подвздошную кишку нарезают на равные части (около 6 см каждая) и помещают в чашку Петри с гипокальциевым раствором Тироде (примечание 1). Им осторожно промывают полученные отрезки с помощью шприца или резиновой груши с пастеровской пипеткой с затупленным концом до полного удаления содержимого кишечника. Промытые отрезки подвздошной кишки помещают в чистый гипокальциевый раствор Тироде. Они могут быть использованы сразу или храниться в течение 24 ч при температуре от +2 до +4 °С (примечание 2).

Непосредственно перед экспериментом промытый отрезок кишки разрезают до длины, требуемой условиями эксперимента (10 мм при использовании электронного датчика или 20 мм при использовании механического рычага и кимографа).

Приготовление разведений стандартного образца и испытуемого лекарственного средства[1]

1. Разведения стандартного образца

В качестве стандартного образца используют гистамина дигидрохлорид в трех разведениях: *разведение 1* ($1{,}25 \times 10^{-6}$ г/мл); *разведение 2* ($2{,}50 \times 10^{-6}$ г/мл) и *разведение 3* ($5{,}00 \times 10^{-6}$ г/мл), вызывающие 50, 75 и 100 % сокращение кишки соответственно. В качестве растворителя используют 0,9 % раствор натрия хлорида.

2. Разведение испытуемого препарата (ИП)

Испытанию подвергают неразведенный ИП, когда максимально допустимая нормативной документацией концентрация гистамина в неразведенном лекарственном средстве находится в диапазоне от $1{,}25 \times 10^{-6}$ г/мл до $2{,}50 \times 10^{-6}$ г/мл. При необходимости ИП разводят 0,9 % раствор натрия хлорида таким образом, чтобы предполагаемая концентрация гистамина дигидрохлорида в *разведении ИП* составляла $2{,}50 \times 10^{-6}$ г/мл.

Регистрирующая система

Для регистрации сокращений изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки в изотонических условиях в ответ на введение стандартного образца и ИП используют регистрирующую систему, состоящую из термостатируемой ванночки с гипокальциевым раствором Тироде (35 °С), а также электронного датчика с самописцем или механического рычага с кимографом. Ванночку аэрируют карбогеном (95 % O_2 и 5 % CO_2) или воздухом. Нагрузка обычно составляет 500 ÷ 800 мг. В случае использования механического рычага, для ее вычисления следует применять правило равновесия:

Сила × Плечо силы = Нагрузка × Плечо нагрузки.

Проведение опыта

Изолированный отрезок подвздошный кишки помещают в ванночку и прикрепляют к регистрирующей системе с помощью лигатуры по диагонали за противоположные концы: один – к крючку на дне ванночки, а другой – к датчику или рычагу. Прикладывают к отрезку нагрузку и оставляют его в покое на 30 мин. За это время необходимо не менее трех раз сменить в ванночке раствор Тироде.

1. Адаптация изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки к субмаксимальной дозе гистамина

В термостатируемую ванночку вводят стандартный образец в *разведении 3* в объеме, равном 1/100 от ее емкости. Через 30 с (время экспозиции) ванночку промывают тройным объемом раствора Тироде. После первого отмывания проводят второе таким же объемом раствора. Не менее чем через 4 мин после первого введения снова повторяют цикл «введение–экспозиция–два отмывания». Эти циклы повторяют до тех пор, пока не получат не менее двух одинаковых пиков. Их высоту принимают за 100 % (примечание 3). Интервалы между

[1] В дальнейшем, для удобства, испытуемое лекарственное средство будет называться «испытуемый препарат».

введениями испытуемого вещества и между двумя отмываниями должны быть постоянными.

2. Испытание ИП на гистамин

Предварительное испытание

После достижения постоянной величины ответа отрезка кишки на введение стандартного образца в *разведении 3*, проводят испытание ИП на гистамин. Для этого с интервалом не менее 4 мин однократно, в случайном порядке вводят стандартный образец в *разведении 1, разведении 3* и ИП. Циклы «введение–экспозиция–два отмывания» такие же, как и при проведении адаптации органа к субмаксимальной дозе.

В случае если пик, полученный в ответ на введение ИП, по высоте не меньше, чем пик стандартного образца в *разведении 1,* проводят количественное определение содержания гистамина в ИП (2.1). Если пик, полученный в ответ на введение ИП, меньше пика стандартного образца в *разведении 1* или вообще отсутствует, проводят контрольное испытание (2.2).

2.1. Количественное испытание ИП на гистамин

В случайном порядке поочередно вводят стандартный образец в *разведении 1, разведении 3* и ИП до получения не менее чем четырех пиков в ответ на введение каждого раствора. Находят среднее значение ответа отрезка кишки на каждый раствор. С помощью регрессионного анализа вычисляют параметры линейной зависимости среднего ответа кишки на стандартный образец от логарифма его концентрации. Затем, подставляя полученные значения этих параметров в уравнение регрессии, вычисляют, какой концентрации гистамина в *разведении ИП* соответствует средняя высота его пика и, исходя из этого, рассчитывают содержание гистамина в неразведенном ИП (см. подраздел «Статистическая обработка результатов испытания на гистамин» общей фармакопейной статьи «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний»).

ИП считают прошедшим испытание, если найденное содержание гистамина не превышает максимально допустимое нормативной документацией (коэффициент пересчета с гистамина дигидрохлорида на гистамин-основание равен 0,6038).

2.2. Контрольное испытание

Схема его проведения такая же, как и при количественном определении содержания гистамина в ИП, за исключением того, что вместо ИП используют стандартный образец в *разведении 2*. Если средняя высота его пика соответствует вводимой концентрации гистамина дигидрохлорида в данном разведении ($2{,}50 \times 10^{-6}$ г/мл), то результаты опыта следует признать достоверными.

Результаты опыта следует признать недостоверными в каждом из следующих случаев:

1) Средняя высота пика стандартного образца в *разведении 2* не соответствует вводимой концентрации гистамина дигидрохлорида в данном разведении ($2{,}50 \times 10^{-6}$ г/мл).

2) При количественном определении содержания гистамина в ИП отсутствует воспроизводимость ответов отрезка кишки на введение ИП.

3) В процессе эксперимента наблюдается статистически значимое снижение высоты пиков в ответ на серию введений одного и того же раствора (примечание 4).

В каждом из этих трех случаев следует провести испытание ИП на вещества депрессорного действия (см. «Испытание на депрессорные вещества»).

Примечания

1. Состав и приготовление гипокальциевого раствора Тироде

Состав:

NaCl	80,00 г
NaHCO3	10,00 г
D-глюкоза	11,00 г
KCl	2,00 г
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	1,30 г
$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	2,10 г
$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$	0,58 г
Воды дистиллированной	до 10 л

Приготовление

В мерном цилиндре объемом 1 л растворяют в дистиллированной воде навески NaCl, $NaHCO_3$ и D-глюкозы в любом порядке. Доводят объем раствора водой до 1 л и переливают содержимое цилиндра в 10-литровый стеклянный или полиэтиленовый сосуд с притертой пробкой или завинчивающейся крышкой.

Таким же образом, но по отдельности, каждую из оставшихся навесок растворяют в 1 л воды дистиллированной и по очереди переносят в тот же 10-литровый сосуд, строго придерживаясь следующего порядка:

1) KCl
2) $CaCl_2 \cdot 2H_2O$
3) $MgCl_2 \cdot 6H_2O$
4) $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$

Затем доливают воду дистиллированную до отметки 10 л и вновь тщательно перемешивают.

Полученный раствор может храниться при температуре от +3 до +5 °С не более 24 ч. Помутнение недопустимо.

Помутневший раствор следует вылить, тщательно промыть сосуд в проточной воде и прополоскать дистиллированной водой. Поверхностно активные моющие средства применять нельзя.

2. Сосуд, в котором находятся отрезки подвздошной кишки при хранении, плотно не закрывают, а затягивают двойным слоем марли, чтобы обеспечить доступ воздуха. Перед тем как отрезки использовать в опыте, их следует подготовить. Для этого сосуд в течение 10 мин выдерживают при комнатной температуре и в течение 20 мин в термостате (35 °С). После нагревания из отрезка следует удалить слизь. Это достигается легкими поглаживающими движениями в продольном направлении.

3. Струя вводимого раствора должна быть направлена не прямо на изолированный отрезок кишки, а в сторону стенки ванночки, причем направление струи не должно меняться. Скорость введения должна быть максимально высокой и постоянной.

Регистрацию сокращений проводят непрерывно (скорость ленты – 2 мм/мин). В случае использования механического рычага и кимографа, писчик во время отмывания можно отводить и прекращать запись.

4. Каждую серию, состоящую не менее чем из четырех пиков, полученных в результате введения одного и того же раствора, следует проверять на дрейф с помощью теста Нойманна:

$$D = \frac{n\sum_{i=1}^{n-1}(x_i - x_{i+1})^2}{n\sum_{i=1}^{n}x^2 - \left(\sum x_i\right)^2},$$

где: x – высота пика на введение одного и того же раствора;

n – число пиков, полученных в результате введения одного и того же раствора.

Значение D должно быть ($p<0,05$):
при $n = 4$ – меньше 0,78;
при $n = 5$ – меньше 0,82;
при $n = 6$ – меньше 0,89.

29. ИСПЫТАНИЕ НА ДЕПРЕССОРНЫЕ ВЕЩЕСТВА *(ОФС 42-0064-07)*

Настоящая статья распространяется на определение веществ депрессорного действия in vivo в лекарственных средствах для парентерального применения.

Подготовка животного к опыту

В опыт берут здоровых кошек любого пола массой не менее 2 кг. Самки не должны быть беременными или лактирующими. За 24 ч до опыта животное лишают корма, но оставляют свободный доступ к воде. В качестве наркоза используют гексенал в дозе 350 ÷ 400 мг/кг, который вводят внутримышечно. Можно использовать любой другой наркоз, не оказывающий существенное влияние на величину артериального давления.

Животное фиксируют в станке в положении на спине. Препарируют сонную артерию, в которую вставляют канюлю, заполненную раствором, предупреждающим свертывание крови (в качестве антикоагулянта используют 25 % раствор магния сульфата или раствор гепарина, содержащий 50 ЕД в 1 мл и др.). Канюлю соединяют при помощи системы трубок, заполненных тем же раствором, с ртутным манометром или электронным датчиком для регистрации кровяного давления. Запись давления производят на ленте кимографа или другого регистрирующего устройства. Испытуемое лекарственное средство[1] вводят через иглу, вставленную в отпрепарированную бедренную вену.

Приготовление разведений стандартного образца испытуемого препарата (ИП)

В качестве стандартного образца используют гистамина дигидрохлорид. Все разведения следует проводить в пересчете на гистамин-основание (коэффициент пересчета с гистамина дигидрохлорида на гистамин-основание равен 0,6038). Для разведения стандартного образца используют тот же растворитель, что и

[1] В дальнейшем, для удобства, испытуемое лекарственное средство будет называться «испытуемый препарат».

для ИП: воду для инъекций или 0,9 % изотонический раствор натрия хлорида для инъекций, в зависимости от растворителя, указанного в соответствующем частном нормативном документе. Концентрация рабочих разведений стандартного образца в пересчете на гистамин-основание должна составлять 0,5 мкг/мл (*разведение 1*) и 1,0 мкг/мл (*разведение 2*).

Проведение опыта

Введение растворов на протяжении всего опыта проводят со скоростью 0,1 мл в секунду и интервалом между введениями не менее 5 мин.

В начале опыта проверяют чувствительность животного к гистамину. Для этого в вену последовательно вводят стандартный образец в *разведении 1* и *разведении 2* в объеме 0,2 мл на 1 кг массы. Животных, у которых при введении стандартного образца в *разведении 2* в дозе 0,2 мкг на 1 кг массы величина артериального давления снизится менее чем на 20 мм рт. ст., из опыта исключают.

После проверки чувствительности животного к гистамину определяют величину гипотензивной реакции введением стандартного образца в *разведении 1* в объеме 0,2 мл раствора на 1 кг массы тела. Введение гистамина повторяют, пока при двух последовательных введениях не будет получено одинаковое снижение артериального давления, которое принимают за стандартное в данных условиях опыта.

Затем кошке однократно вводят раствор ИП. Тест-доза и растворитель указаны в частном нормативном документе.

ИП считают выдержавшим испытание, если снижение артериального давления после введения тест-дозы не превышает реакции на введение стандартного образца в *разведении 1*.

При испытании на одном животном двух и более ИП необходимо периодически проводить определение величины снижения артериального давления в ответ на введение стандартного образца в *разведении 1*. В случае значительного уменьшения величины реакции артериального давления по сравнению со стандартной величиной, полученной в начале опыта, необходимо вновь проверить чувствительность животного к действию стандартного образца в *разведении 2*, как описано выше. Если снижение артериального давления при этом будет не менее 20 мм рт. ст., испытание ИП продолжают в соответствии с указанными выше требованиями.

30. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ *(ОФС 42-0065-07)*

Биологической оценке подлежат:

1. Листья наперстянки пурпуровой, крупноцветковой и их лекарственные препараты.
2. Лекарственные препараты наперстянки шерстистой.
3. Трава, лекарственные препараты горицвета.

4. Трава, листья, цветки ландыша, лекарственные препараты ландыша, сложные лекарственные формы, содержащие настойку ландыша.
5. Семена и лекарственные препараты строфанта.
6. Трава и семя желтушника раскидистого (серого), сложные лекарственные формы, содержащие лекарственные препараты желтушника серого.

Принцип метода биологической оценки

Биологическая оценка указанных выше лекарственных средств основана на способности сердечных гликозидов вызывать в токсических дозах систолическую остановку сердца животных.

Активность сердечных лекарственных средств оценивают по сравнению с активностью стандартных образцов и выражают в единицах действия (ЕД).

Испытания проводят на лягушках или кошках. Устанавливают наименьшие дозы стандартного образца и испытуемого лекарственного средства[1], вызывающие систолическую остановку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают содержание единиц действия в 1 г испытуемого препарата (ИП), если испытываются лекарственное растительное сырье или сухие концентраты; в одной таблетке – при испытании таблеток или в 1 мл, если испытываются жидкие лекарственные формы.

Стандартные образцы и понятие единицы действия

Стандартным образцом при испытании травы, листьев, цветков ландыша, лекарственных препаратов ландыша, сложных лекарственных форм, содержащих настойку ландыша, служат специально изготовленные спиртовые **экстракты ландыша**, содержащие сумму гликозидов и очищенные от сопутствующих веществ.

Стандартными образцами при испытании листьев и лекарственных препаратов наперстянки пурпуровой и крупноцветковой, травы, цветков, листьев и лекарственных препаратов служат специально изготовленные **спиртовые экстракты наперстянки** названных видов, содержащие сумму гликозидов и очищенные от сопутствующих веществ.

Стандартными образцами при испытании других лекарственных растений и полученных из них лекарственных препаратов служат индивидуальные кристаллические гликозиды: при испытании лекарственных препаратов наперстянки шерстистой – **целанид-стандарт**; при испытании травы, лекарственных препаратов горицвета – **цимарин-стандарт**; при испытании семян и лекарственных препаратов строфанта – **строфантин G-стандарт**; при испытании травы и семян желтушника серого – **эризимин-стандарт**.

Биологическую активность стандартных образцов устанавливают на лягушках-самцах (Rana temporaria) массой 28 ÷ 33 г при подкожном введении в октябре-ноябре (таких лягушек условно называют «стандартными» или «нормальными»), а также на кошках в определенных условиях опыта.

При испытании на лягушках, разведения стандартных образцов подбирают с таким расчетом, чтобы одна лягушачья единица действия (1 ЛЕД) соответствовала дозе стандартного образца, вызывающей в определенных условиях

[1] В дальнейшем, для удобства, испытуемое лекарственное средство будет называться «испытуемый препарат».

опыта систолическую остановку сердца у большинства стандартных подопытных лягушек.

Под 1 ЛЕД ландыша или наперстянки подразумевают специфическую биологическую активность 0,3 мл стандартного спиртового образца, разведенного в 4 раза водой. Неразведенные стандартные образцы наперстянки и ландыша содержат в 1 мл 13,33 ЛЕД.

Под 1 ЛЕД цимарина, целанида подразумевают специфическую биологическую активность 0,3 мл стандартного спиртоводного раствора кристаллического гликозида в следующей концентрации:

цимарина	1:13333
целанида	1: 5000

Под 1 ЛЕД строфантина G, эризимина подразумевают специфическую биологическую активность 0,4 мл стандартного спиртоводного раствора кристаллического гликозида в следующей концентрации:

строфантина G	1:20000
эризимина	1:25000

При испытании сердечных лекарственных средств на кошках активность ИП выражают в кошачьих единицах действия.

Под одной кошачьей единицей действия (1 КЕД) подразумевают дозу стандартного образца или ИП из расчета на 1 кг массы животного, вызывающую систолическую остановку сердца кошки и устанавливаемую в определенных условиях опыта. Эта доза является смертельной.

Разведения стандартного образца или ИП подбирают с таким расчетом, чтобы 1 КЕД содержалась примерно в 15 мл раствора.

1. МЕТОД БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА ЛЯГУШКАХ

Отбор лягушек и их содержание

Для опытов пригодны лягушки-самцы видов: травяная (Rana temporaria) массой 28 ÷ 40 г; водяная – озерная (Rana ridibunda) и прудовая (Rana esculenta) массой 30 ÷ 70 г.

Лягушек содержат в течение зимы в бассейне с проточной водой, в полутемном помещении при температуре от 3 до 8 °С.

Сохраняемые зимой в бассейне лягушки могут быть сразу использованы для опыта. Весной и летом свежепойманные лягушки должны быть выдержаны до начала опыта в бассейне с проточной водой в течение 2 ÷ 3 сут. Температура воды в бассейне в теплое время года не должна превышать 15 °С. Помещение лаборатории, где проводят биологические испытания, должно быть светлым, но защищенным от попадания прямых солнечных лучей, температура воздуха в нем – 15 ÷ 22 °С. В лаборатории должна быть раковина для содержания подопытных лягушек, в которую их помещают за 1 ÷ 1,5 ч до проведения опыта.

Техника испытания и принцип расчета

Отбирают партию лягушек одного вида, возможно близких друг к другу по массе. Взвешивание животных проводят непосредственно перед опытом с

точностью до 0,5 г с отклонениями от средней массы в группе не более чем на ± 2,5 г: 28 ÷ 33, 30 ÷ 35, 35 ÷ 40 и до 65 ÷ 70 г.

Лягушек по 5 штук укрепляют на досках брюшком кверху с предельно вытянутыми конечностями, булавки вкалывают в верхнюю часть морды и в суставы передних и задних конечностей.

Пинцетом захватывают кожу на груди и вырезают в ней треугольное отверстие. Вырезанный лоскут кожи откидывают в сторону. При этом становится отчетливо видимой грудина, просвечивающая через мышцы в виде белой пластины, напоминающей по форме песочные часы. Приподняв пинцетом грудину в узкой части, тонкими ножницами перерезают ее поперек выше и ниже места наложения пинцета, так что образуется узкое поперечное оконце, через которое видны дуги аорты и предсердия. Тонким (глазным) пинцетом проникают в разрез (осторожно, чтобы не поранить предсердия и крупные сосуды), слегка вытягивают сердечную сорочку и рассекают ее ножницами. Затем легкими надавливаниями на брюшко лягушки выводят сердце наружу. При препарировании следят за тем, чтобы через образованное отверстие не выступали наружу печень и легкие и чтобы сердце свободно помещалось на лишенном кожи участке, не прикасаясь к наружной поверхности кожи. В течение опыта обнаженное сердце каждые 15 ÷ 20 мин смачивают 0,6 % раствором натрия хлорида (наносят пипеткой 2 ÷ 3 капли на обнаженное сердце).

Испытания на травяных лягушках следует проводить, вводя растворы в лимфатические бедренные мешки (под кожу) или в сердце (в полость желудочка); на водяных – в сердце (в полость желудочка) или в вену; под кожу – только растворы, содержащие гликозиды ландыша.

Лягушкам, относящимся к одной группе (5 штук), вводят одинаковые дозы испытуемого раствора.

Испытуемые препараты предварительно разводят водой с таким расчетом, чтобы 0,3 или 0,4 мл испытуемого раствора содержали 1 ЛЕД. Для этого среднее количество единиц действия лекарственного средства умножают на количество миллилитров, соответствующее 1 ЛЕД. Например, если в 1 мл препарата «Коргликон раствор 0,06 % для инъекций» содержится в среднем 13,3 ЛЕД (13,3 × 0,3 = 3,99), то препарат следует развести 1 : 4.

1. Метод испытания при введении под кожу. Растворы вводят шприцем с тонкой иглой в бедренные лимфатические мешки лягушек. Дозы, не превышающие 0,35 мл, вводят в одну конечность, большие дозы (но не более 0,7 мл) вводят равными частями в обе конечности.

После введения раствора наблюдают за лягушками и определяют наименьшую дозу, вызывающую систолическую остановку сердца у большинства (3 ÷ 4) из 5 лягушек данной группы в течение 1 ч, если испытывают лекарственное растительное сырье и лекарственные препараты наперстянки, ландыша, горицвета, или в течение 2 ч, если испытывают лекарственное растительное сырье и лекарственные препараты строфанта или желтушника. Если в течение этого времени отчетливой остановки сердца не произошло, продолжают наблюдение еще 10 мин (при длительности наблюдения 1 ч) и учитывают также количество

лягушек, у которых остановка сердца наступила в дополнительное время. Длительность систолической остановки сердца должна быть не менее 15 мин. Лягушек, у которых сердце начинает вновь сокращаться ранее, чем через 15 мин после остановки, в расчет не принимают.

В протоколах опытов отмечают время введения ИП и результаты опытов для каждой лягушки в отдельности. Каждое отдельное испытание начинают с определения чувствительности данной партии лягушек к стандартному образцу. С этой целью нескольким группам лягушек с одинаковой массой тела, по 5 животных в каждой, вводят различные дозы стандартного образца: первой группе – дозу, соответствующую 1 ЛЕД (по 0,3 или 0,4 мл в зависимости от образца); другим – на 0,05 ÷ 0,1 мл больше. Находят наименьшую дозу стандартного образца, вызывающую остановку сердца у большинства из 5 лягушек. Если остановка наблюдается у всех лягушек, то переходят к испытанию меньшей дозы, а если остановки были у 1 или 2 животных или не наблюдались вообще, то доза ИП увеличивается. Таким образом, определяется чувствительность опытной партии лягушек по сравнению со стандартными лягушками. Затем в тех же условиях опыта группе из 5 лягушек той же партии вводят раствор ИП в дозе, соответствующей найденной наименьшей дозе стандартного образца, и наблюдают за животными в течение 1 или 2 ч (в зависимости от того, какое лекарственное средство испытывается). Если в результате наблюдений будет установлено, что введенная доза недостаточна или слишком велика, дозу увеличивают или уменьшают, причем разница между дозами должна быть не более 0,1 мл. Опыты проводят до тех пор, пока не будет найдена наименьшая доза ИП, вызывающая систолическую остановку сердца у большинства из 5 лягушек.

Далее рассчитывают содержание единиц действия (X) в 1 мл, 1 г или в 1 таблетке ИП.

Для лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов наперстянки, ландыша, горицвета расчет проводят по формуле:

$$X = \frac{B \times K}{0{,}3 \times A},$$

где: A – наименьшая доза в миллилитрах, установленная для раствора ИП;
B – наименьшая доза в миллилитрах, установленная для раствора стандартного образца;
0,3 – доза в миллилитрах, соответствующая 1 ЛЕД;
K – число, обозначающее разведение ИП.

Для лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов строфанта и желтушника расчет проводят по формуле:

$$X = \frac{B \times K}{0{,}4 \times A}.$$

2. Метод испытания при введении в полость желудочка сердца. Испытуемые растворы, предварительно освобожденные от избытка спирта (не должен превышать 10 %) и летучих веществ, в соответствующем разведении вводят лягушкам непосредственно в полость желудочка сердца со скоростью 0,1 мл в 5 с, проколов его в момент диастолы тонкой иглой, соединенной со шприцем с делением 0,02 мл. Иглу вынимают из полости желудочка во время систолы, чтобы избежать кровотечения в месте укола.

Для определения наименьшей дозы раствора стандартного образца и ИП травяным лягушкам вводят примерно 0,2 мл лекарственного препарата наперстянки, ландыша, горицвета или 0,3 мл лекарственного препарата строфанта, желтушника. Допустимое отклонение между вводимыми дозами – 0,02 мл.

При определении активности на водяных лягушках рассчитывают вводимую дозу на 1 г массы тела. Для того чтобы не рассчитывать каждый раз дозу на введение, предлагается таблица расчетных доз (табл. 30.1). Допустимое отклонение между вводимыми дозами должно быть не более 0,0005 мл на 1 г массы лягушки. Наименьшими дозами обычно являются 0,004 ÷ 0,006 мл раствора на 1 г массы лягушки.

Таблица 30.1

Дозы в мл, рассчитанные для введения водяным лягушкам при оценке лекарственных средств, содержащих сердечные гликозиды, внутрисердечным и внутривенным путем

Средняя масса лягушки, г	Дозы (мл) лекарственного средства на 1 г массы лягушки									
	0,0030	**0,0035**	**0,0040**	**0,0045**	**0,0050**	**0,0055**	**0,0060**	**0,0065**	**0,0070**	**0,0075**
30	0,09	0,10	0,12	0,14	0,15	0,17	0,18	0,20	0,21	0,23
35	0,11	0,12	0,14	0,16	0,18	0,19	0,21	0,23	0,25	0,26
40	0,12	0,14	0,16	0,18	0,20	0,22	0,24	0,26	0,28	0,30
45	0,14	0,16	0,18	0,20	0,23	0,25	0,27	0,29	0,32	0,34
50	0,15	0,18	0,20	0,23	0,25	0,28	0,30	0,33	0,35	0,38
55	0,17	0,19	0,22	0,25	0,28	0,30	0,33	0,36	0,39	0,41
60	0,18	0,21	0,24	0,27	0,30	0,33	0,36	0,39	0,42	0,45
65	0,20	0,23	0,26	0,29	0,33	0,36	0,39	0,42	0,46	0,49
70	0,21	0,25	0,28	0,32	0,35	0,39	0,42	0,46	0,49	0,53
75	0,23	0,26	0,30	0,34	0,38	0,41	0,45	0,49	0,53	0,56

Длительность наблюдения за лягушками – 15 мин, если испытывают лекарственное растительное сырье и лекарственные препараты наперстянки, ландыша, горицвета; для лекарственных препаратов строфанта, желтушника – 20 мин. Если в течение этого времени отчетливой остановки сердца не произошло, наблюдение продолжают еще 5 мин. Лягушек, у которых сердце начинает вновь сокращаться ранее, чем через 5 мин после остановки, в расчет не принимают.

Вычисляют содержание ЛЕД в 1 мл, 1 г или в 1 таблетке испытуемого образца по формулам, приведенным для подкожного введения, но значения А и В зависят от принципа расчета доз, т.е. от вида применяемых лягушек:

А – наименьшая доза (в мл на массу травяной лягушки или в мл на 1 г массы водяной лягушки), установленная для раствора ИП;

В – наименьшая доза (в мл на массу травяной лягушки или в мл на 1 г массы водяной лягушки), установленная для раствора стандартного образца.

3. Метод испытания при введении в вену. У лягушек проводят поперечный разрез кожи на уровне ключиц, затем по средней линии живота до симфиза, где надсекают кожу вправо и влево. Образовавшиеся лоскуты кожи отводят в стороны. На внутренней поверхности после отведения в сторону лоскутов кожи с каждой стороны видна большая кожная вена в виде петли, идущей по поверхности прямой мышцы живота от кожи спины книзу, а затем снова вверх, где она впадает в верхнюю полую вену. Затем выводят наружу сердце аналогично методу испытания при введении под кожу. Доску с группой препарированных животных поворачивают так, чтобы головы лягушек были обращены к экспериментатору для удобства введения иглы в нисходящее колено петли вены лягушки.

При введении лягушкам внутривенным способом растворов стандартных образцов и ИП в соответствующем разведении, освобожденных от избытка спирта и летучих веществ, рассчитывают вводимую дозу на 1 г массы тела (табл. 30.1).

Лягушкам, относящимся к одной группе (5 штук), вводят в вену одинаковые дозы раствора стандартного образца или ИП тонкой иглой, соединенной со шприцем вместимостью 1 мл, со скоростью 0,1 мл за 5 с. После каждого введения накладывают кровоостанавливающие зажимы, которые не снимают до конца опыта. Время наблюдения за остановкой сердца лягушки – 15 мин, если испытывают лекарственное растительное сырье и лекарственные препараты наперстянки, ландыша, горицвета; для лекарственных препаратов строфанта, желтушника – 20 мин. Если в течение этого времени отчетливой остановки сердца не произошло, наблюдение продолжают еще 5 мин; о результатах судят по изменениям, наступающим в дополнительное время.

Определение наименьшей дозы стандартного образца и ИП, вызывающей систолическую остановку сердца у большинства лягушек (не менее 3) из 5, проводят так же, как при введении под кожу. Допустимое отклонение между вводимыми дозами должно быть не более 0,0005 мл на 1 г массы лягушки.

Наименьшими дозами обычно являются 0,004-0,006 мл раствора на 1 г массы лягушки.

Вычисляют содержание ЛЕД в 1 мл, 1 г или в 1 таблетке ИП по формулам, приведенным для подкожного введения, но с другими обозначениями А и В:

А – наименьшая доза (в мл на 1 г массы лягушки), установленная для раствора ИП;

В – наименьшая доза (в мл на 1 г массы лягушки), установленная для раствора стандартного образца.

2. МЕТОД БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА КОШКАХ

Отбор кошек и их содержание

Для опыта отбирают кошек обоего пола, здоровых, не беременных и не лактирующих, массой 2,0 ÷ 3,5 кг, находившихся в условиях лабораторного содержания в течение 2 ÷ 3 сут. За 16 ÷ 20 ч до начала опыта животных лишают пищи, но не воды.

Техника испытания и принцип расчета

Опыт проводят под легким наркозом (например, 200 ÷ 250 мг/кг гексенала в мышцу бедра). В отпрепарированную бедренную вену животного вводят канюлю, соединенную тонкой каучуковой трубкой, с градуированной бюреткой вместимостью 50 ÷ 100 мл, откуда поступает раствор ИП, приготовленный на 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций. На пути между бюреткой и канюлей включают стеклянный змеевик, помещенный на водяную баню с температурой 39 °С для поддержания постоянной температуры (37 °С) вводимого раствора. В резиновую трубку, соединяющую стеклянный змеевик с канюлей, вставляют с помощью стеклянного тройника термометр, показывающий температуру жидкости, поступающей к животному. Жидкость из бюретки вытекает под постоянным давлением, что достигается введением в бюретку стеклянного капилляра внешним диаметром не более 1 мм, укрепленного при помощи каучуковой пробки в верхнем отверстии бюретки (по принципу сосуда Мариотта). Длина капилляра должна быть такова, чтобы его нижний конец доходил до уровня нижнего деления бюретки. Скорость вытекания жидкости из бюретки регулируют при помощи зажима, наложенного на каучуковую трубку, или стеклянного крана таким образом, чтобы в вену животного в 1 мин поступал 1 мл испытуемого раствора. Можно использовать другое оборудование, позволяющее соблюдать указанную скорость введения и температуру испытуемого раствора. Введение раствора проводят до наступления остановки сердца. Длительность опыта должна составлять не менее 30 и не более 55 мин. Момент остановки сердца определяют по исчезновению сердечного толчка и контролируют последующим вскрытием грудной клетки. При наличии патологических изменений в органах опыт в расчет не принимают.

Оценку активности ИП можно проводить двумя способами:

1) по сравнению со стандартным образцом;

2) в кошачьих единицах действия (КЕД).

1. Оценка активности ИП по сравнению со стандартным образцом. В опыт берут не менее 12 кошек: по 6 животных, как для стандартного образца, так и для ИП. Данные, полученные при биологическом испытании стандартного образца, могут быть использованы для расчетов в последующих опытах в течение 15 сут без повторного испытания.

Результаты опыта обрабатывают согласно подразделу «Обработка результатов определения биологической активности сердечных гликозидов на кошках»

общей фармакопейной статьи «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний».

Результаты опытов удовлетворяют требованиям метода, если отношение стандартного отклонения среднего результата $S_{\bar{Y}}$ к средней смертельной дозе $\bar{Y}$ не превышает 5,7 %. В противном случае необходимо увеличить число опытов.

ИП считают прошедшим испытание, если отношение средних смертельных доз ИП и стандартного образца составляет 90-110 %, а их разность не превышает величины $S_d \times t$.

2. Определение активности ИП в КЕД. Для выражения активности ИП в кошачьих единицах действия (КЕД) расчет проводят для каждого животного по формуле:

$$A = \frac{K \times m}{a},$$

где: K – разведение ИП;
m – масса животного в килограммах;
a – доза разведенного ИП в миллилитрах.

Из данных, полученных в опытах, выводят среднее число КЕД и вычисляют (в КЕД и процентах) отклонения результатов отдельных опытов от среднего числа КЕД.

Результаты опытов удовлетворяют требованиям метода, если найденное среднее отклонение от среднего числа КЕД будет меньше максимально допустимого отклонения для данного числа опытов, указанного в табл. 30.2.

Таблица 30.2

Максимально допустимое отклонение отдельных опытов от среднего значения

Число опытов	Отклонение, %	Число опытов	Отклонение, %
3	9,4	7	16,3
4	11,5	8	17,6
5	13,3	9	18,9
6	14,9	10	20,0

Из табл. 30.2 следует, что испытания можно проводить на 3 кошках (минимальное число опытов), но только в том случае, если полученное в опытах отклонение будет меньше 9,4 %. В противном случае, число опытов следует увеличить.

Таблица 30.3

Пример расчета: определение числа КЕД для раствора строфантина К 0,05 % для инъекций

№ п/п	Масса животного, кг	Разведение раствора для инъекций	Доза, мл	Число КЕД	Отклонение от средней	
					КЕД	%
1	2,63	1:50	37	3,55	+0,22	+6,6
2	2,56	1:50	39	3,28	–0,05	–1,5
3	2,22	1:50	35	3,17	–0,16	–4,8

Среднее число КЕД = 3,33.

31. СТЕРИЛЬНОСТЬ *(ОФС 42-0066-07)*

Лекарственные средства для инъекций и инфузий, глазные капли, мази, пленки и другие препараты и субстанции, в отношении которых имеются соответствующие указания в документации, должны быть стерильными, то есть не содержать микроорганизмов.

Методы контроля стерильности применяют для испытания всех лекарственных средств независимо от их природы и лекарственной формы.

1. Условия проведения испытания

Испытание на стерильность проводят в асептических условиях, чтобы избежать микробной контаминации во время посева, используя, например, ламинар-бокс класса А, расположенный в зоне класса В, или изолятор. Можно применять и другие меры, предотвращающие контаминацию, при условии, что они не оказывают пагубное влияние на микроорганизмы, которые могут содержаться в исследуемых образцах. Условия проведения испытания регулярно контролируют в соответствии с правилами GMP.

2. Определение антимикробного действия

До проведения испытания на стерильность следует определить, обладает ли исследуемый образец антимикробным действием, которое может существенно повлиять на результаты испытания.

Для этого готовят взвеси культур тест-микроорганизмов (табл. 31.4) с конечной концентрацией не более 100 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Испытание проводят дважды с каждым микроорганизмом в отдельности.

В пробирки с 10 мл питательной среды, рекомендованной для испытания, вносят по 1 мл приготовленной взвеси тест-микроорганизма.

В две пробирки с инокулированной средой вносят по 1 мл исследуемого образца, в две другие вносят по 1 мл соответствующего растворителя – положительный контроль. Посевы на тиогликолевой среде инкубируют при температуре (32,5 ± 2,5) °С в течение 3-х сут. Посевы на жидкой соево-казеиновой среде и среде Сабуро инкубируют при температуре (22,5 ± 2,5) °С в течение 5 сут.

Сравнивают рост тест-микроорганизмов в контрольных и опытных посевах при визуальном просмотре. Если результаты неодинаковые, то есть, в контроле наблюдают рост тест-микроорганизма, а в опыте рост отсутствует, считают, что исследуемый образец обладает бактериостатическим или фунгистатическим действием.

2.1. Устранение антимикробного действия

При наличии антимикробного действия исследуемого образца используют специфические инактиваторы, указанные в нормативных документах. Например, парааминобензойная кислота для сульфаниламидов, β-лактамаза для пенициллинов и цефалоспоринов.

Неспецифические инактиваторы (твин-20, твин-80, яичный лецитин,

гистидина гидрохлорид, натрия тиосульфат и другие) добавляют в буферный раствор и (или) в питательные среды, как правило, до стерилизации.

Для разведения исследуемого образца перед испытанием на стерильность можно использовать нейтрализующую жидкость, приготовленную в лаборатории или промышленного производства, следующего состава:

Полисорбата-80 (твина-80)	– 30,0 г
Лецитина яичного (или соевого)	– 3,0 г
L-гистидина гидрохлорида	– 1,0 г
Пептона (мясного или казеинового)	– 1,0 г
Натрия хлорида	– 4,3 г
Калия фосфата однозамещенного	– 3,6 г
Натрия фосфата двузамещенного	– 7,2 г
Воды	– 1000 мл

Стерилизуют в автоклаве, валидируя процесс стерилизации.

pH после стерилизации 7,0 ± 0,2.

Если разведение в вышеприведенном растворе не устраняет антимикробное действие исследуемого образца, то увеличивают концентрацию твина-80 или лецитина. Альтернативно допускается добавление в буферный раствор специфических инактиваторов, устраняющих антимикробное действие лекарственных средств или консервантов (табл. 31.1).

Таблица 31.1

Инактиваторы антимикробного действия консервантов

Тип консерванта	Инактиватор	Концентрация в растворителе
Фенолы	Натрия лаурилсульфат Твин-80 и лецитин Яичный желток	4 г/л 30 г/л и 3 г/л 5-50 мл/л
Органо-ртутные соединения	Натрия тиогликолят	0,5-5 г/л
Галогены	Натрия тиосульфат	5 г/л
Четвертичные соединения аммония	Яичный желток	5-50 мл/л

При отсутствии инактиватора исследуемый образец разводят, изменяя соотношение объемов посевного материала и питательной среды, или используют метод мембранной фильтрации.

3. Испытание на стерильность

3.1. Отбор образцов для анализа

Для испытания отбирают образцы лекарственного средства в количестве, указанном в табл. 31.2, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Таблица 31.2

Количество единиц (ампул, флаконов и др.) от серии исследуемого образца для проведения анализа

Количество единиц в серии	Количество единиц для проведения анализа (не менее)
1	2
Парентеральные лекарственные средства:	
• Не более 100	10 % или 4 (берут наибольшее)
• От 100 до 500	10
• Более 500	2 % или 20 (берут наименьшее)
• Парентеральные лекарственные средства большого объема	2 % или 10 (берут наименьшее)
• Антибиотики, твердые формы – ангро (более 5 г)	6
Неинъекционные лекарственные средства (в том числе глазные):	
• Не более 200	5 % или 2 (берут наибольшее)
• Более 200	10
• Препараты в однодозовой упаковке	См. графу «Парентеральные лекарственные средства»
Твердые формы, ангро:	
• Не более 4 упаковок	Каждую
• Свыше 4, но не более 50	20 % или 4 (берут наибольшее)
• Свыше 50	2 % или 10 (берут наибольшее)

При вскрытии образцов не допускают их контаминации микроорганизмами, которые могут находиться на его внешней поверхности. Ампулы и пробки флаконов протирают спиртом этиловым ректификованным 96 % и фламбируют.

3.2. Для посева на каждую питательную среду используют количество исследуемого образца, приведенное в табл. 31.3, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Таблица 31.3

Минимальное количество образца для посева на питательные среды

Количество лекарственного средства в упаковке	Количество образца для посева
Жидкие	
• Менее 1 мл	Весь объем
• 1-40 мл	½ содержимого, но не менее 1 мл
• 40-100 мл	20 мл
• более 100 мл	10 % содержимого, но не более 20 мл
• Антибиотики	1 мл
• Другие препараты, растворимые в воде или изопропилмиристате	Содержимое упаковки, но не менее 0,2 г
Нерастворимые препараты, мази и кремы, поддающиеся эмульгированию или суспендированию	Содержимое упаковки, но не менее 0,2 г
Твердые	
• Менее 0,05 г	Все содержимое
• 0,05-0,3 г	½ содержимого, но не более 0,05 г
• 0,3-5 г	0,150 г
• более 5 г	0,500 г

3.3. Метод мембранной фильтрации

При определении стерильности лекарственных средств, обладающих выраженным антимикробным действием, и лекарственных средств в сосудах вместимостью более 100 мл, используют метод мембранной фильтрации. Исключение составляют лекарственные средства с антимикробным действием, нерастворимые в воде или изопропилмиристате.

Испытание проводят с использованием фильтрационной установки, которая должна быть смонтирована таким образом, чтобы исследуемый раствор (жидкость) можно было ввести и профильтровать в условиях асептики. После окончания фильтрации мембрану асептически переносят в 100 мл питательной среды. Испытания проводят под вакуумом 93,3 кПа (70 см рт. ст) при скорости вытекания воды 55-75 мл в 1 мин.

Допускается использование аппарата, представляющего собой стерильную замкнутую систему и работающего также по принципу фильтрации растворов, с мембраной, вмонтированной в канистру, в которую после фильтрования добавляют стерильную среду. Используют мембранные фильтры с размером пор 0,45 ± 0,02 мкм и внешним диаметром 47 мм. Фильтры из нитрата целлюлозы используются для водных, масляных и слабых спиртовых растворов, фильтры из ацетата целлюлозы – для концентрированных спиртовых растворов и др. Гидрофобный край фильтра и низкая сорбционная способность сводят к минимуму потери препарата при фильтрации.

Для лекарственных средств, не обладающих бактериостатическим или фунгистатическим действием, можно использовать фильтры без гидрофобного края, увлажняя их перед фильтрацией, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Установки и фильтры стерилизуют и хранят в условиях, гарантирующих сохранение стерильности.

При исследовании лекарственных средств в виде раствора в масле, фильтр и установка перед анализом должны быть тщательно высушены.

3.3.1. Пробоподготовка водных растворов

Лекарственное средство в упаковке перемешивают, отбирают необходимое для испытания количество исследуемого образца (табл. 31.3) и асептически переносят на один или несколько фильтров.

Мембранную фильтрацию проводят с помощью вакуума или давления. Фильтры асептически снимают с фильтродержателя и помещают в обе среды. При использовании замкнутой системы канистры заполняют равным объемом сред. При этом следует избегать аэрации тиогликолевой среды.

Если исследуемый образец обладает антимикробным действием или в его состав входит консервант, то для промывания фильтров используют раствор натрия хлорида изотонический 0,9 % или жидкость № 1 (раздел 3.4). Испытание проводят, исключая контаминацию микроорганизмами последней порции жидкости для промывания.

3.3.2. Пробоподготовка жидкостей, не смешивающихся с водой

Испытание проводят, как указано в разделе 3.3.1.

Перед помещением на фильтр вязких жидкостей или суспензий для

увеличения скорости фильтрации к общей пробе асептически добавляют достаточное количество подходящего растворителя.

Если в состав исследуемого образца входят лецитин, масло или консервант и при наличии антимикробного действия, то для промывания фильтров используют жидкость № 2 (раздел 3.4). Испытание проводят, исключая контаминацию микроорганизмами последней порции жидкости для промывания.

3.3.3. Пробоподготовка лекарственных средств, растворимых в изопропилмиристате (ИПМ)

Мази на жировой основе и эмульсии типа «вода в масле» растворяют в ИПМ, предварительно простерилизованном методом мембранной фильтрации с использованием мембран с диаметром пор 0,22 мкм. Стерильный растворитель и, если необходимо, исследуемый образец непосредственно перед фильтрацией нагревают до температуры не более 44 °С.

Первоначально через мембрану пропускают стерильный ИПМ в количестве 5 мл. Затем фильтруют раствор препарата в ИПМ. Для максимальной эффективности процесса над фильтром постоянно должен быть слой раствора во время фильтрации. После фильтрации мембрану промывают вначале двумя порциями жидкости № 2, по 200 мл каждая, а затем 100 мл жидкости № 1.

При испытании в питательные среды добавляют твин-80 из расчета 1 г/л.

Если в состав лекарственного средства входит вазелин, для промывания фильтров используют жидкость № 3. Перед началом фильтрации через фильтр пропускают 200 мл жидкости № 3. Для максимальной эффективности процесса над фильтром постоянно должен быть слой раствора во время фильтрации. После фильтрации образца фильтр промывают тремя порциями жидкости № 3 (раздел 3.4) по 100 мл каждая.

3.3.4. Пробоподготовка препаратов в шприц-тюбиках

Содержимое каждого шприц-тюбика переносят в две воронки установки для мембранной фильтрации или собирают общую пробу в стерильную пробирку для последующего переноса на фильтр.

3.3.5. Пробоподготовка твердых лекарственных форм для инъекций (кроме антибиотиков)

Готовят разведение в соответствии с инструкцией по применению.

Испытание проводят в соответствии с разделами 3.3.1 и 3.3.2.

3.3.6. Пробоподготовка стерильных аэрозольных препаратов

Содержимое препаратов в аэрозольной упаковке асептически извлекают и помещают в стерильную колбу нажатием на шток распылительного клапана. Если возможно, пропелент удаляют путем испарения. Добавляют в колбу жидкость № 2 и осторожно перемешивают.

Испытание проводят, как указано в разделах 3.3.1 и 3.3.2.

3.4. Жидкости для промывания мембранных фильтров при контроле лекарственных средств, обладающих антимикробным действием

Для промывания фильтров можно использовать любой растворитель, не подавляющий рост микроорганизмов:

- Раствор натрия хлорида изотонического 0,9 % стерильного pH 7,0.

- Жидкость № 1: 1 г ферментативного пептона растворяют в 1000 мл воды, фильтруют или центрифугируют для осветления, разливают в сосуды и стерилизуют.
  pH после стерилизации – 7,1 ± 0,2.

При фильтровании образцов пенициллинов или цефалоспоринов (если необходимо) к жидкости № 1 добавляют определенное количество β-лактамазы, указанное в частной фармакопейной статье, достаточное для инактивации остаточного антимикробного действия антибиотика на фильтре.

- Жидкость № 2: 1 мл твина-80 добавляют к 1000 мл жидкости № 1, разливают в сосуды и стерилизуют.
  pH после стерилизации – 7,1 ± 0,2.
- Жидкость № 3: 5 г ферментативного пептона, 3 г мясного экстракта и 10 г твина-80 растворяют в 1000 мл воды, разливают в сосуды и стерилизуют.
  pH после стерилизации – 6,9 ± 0,2.

3.5. Валидация метода мембранной фильтрации при контроле лекарственных средств, обладающих антимикробным действием

Фильтруют определенный объем исследуемого образца, используя для одного фильтра количество единиц (ампул, флаконов и т.д.), указанное в табл. 31.2. Фильтр промывают как минимум тремя порциями соответствующей жидкости по 100 мл каждая. В последнюю порцию жидкости для промывания вносят 1 мл приготовленной микробной взвеси тест-микроорганизмов: B.subtilis ATCC 6633 – для тиогликолевой среды; C.albicans NCTC 885-653 – для соево-казеинового бульона или жидкой среды Сабуро. Концентрация тест-штаммов – не более 100 КОЕ/мл. Фильтр помещают в колбу со 100 мл соответствующей питательной среды или добавляют среду в канистру замкнутой системы.

Посевы инкубируют при соответствующей температуре в течение не более 3-х сут для бактерий и 5 сут. для грибов.

Определяют наличие роста тест-микроорганизма при визуальном просмотре. При наличии роста считают, что антимикробное действие полностью инактивировано, и проводят испытание на стерильность, используя то же количество препарата, количество единиц (ампул, флаконов и т.п.), объем жидкости для промывания и те же питательные среды.

При отсутствии роста тест-микроорганизма считают, что антимикробное действие не инактивировано, и испытание повторяют, увеличивая объем жидкости для промывания фильтра. Однако общий объем жидкости, пропущенный через мембрану, не должен превышать 1000 мл.

3.6. Метод прямого посева

3.6.1. Пробоподготовка нефильтрующихся жидкостей

Асептически отбирают объем исследуемого образца (табл. 31.3), достаточный для посева на питательные среды. Слегка перемешивают среду сразу после посева, чтобы не вызвать сильную аэрацию. Далее проводят испытание, как указано в разделе 3.7.

3.6.2. Пробоподготовка лекарственных средств, нерастворимых в изопропилмиристате (ИПМ)

Растворы в маслах. В питательную среду предварительно добавляют 10 г/л

твина-80 или другого эмульгатора в концентрации, не оказывающей антимикробного действия в условиях испытания.

Мази и кремы. Отбирают 20 образцов и разделяют их на 2 группы по 10 в каждой. Исследуемые образцы эмульгируют в разведении 1 : 10 с помощью подходящего эмульгатора в соответствующем стерильном растворителе, например, жидкости № 1. Полученную эмульсию вносят в питательную среду, не содержащую эмульгатора.

Если исследуемый образец обладает антимикробным действием в условиях испытания, его устраняют путем добавления подходящих инактиваторов (например, твина-80, количество которого указывают в частной фармакопейной статье) или увеличивают количество питательной среды.

Посевы образцов растворов в маслах ежедневно аккуратно перемешивают. Однако в том случае, когда тиогликолевая или аналогичная ей среда применяется для выявления анаэробных микроорганизмов, встряхивание или перемешивание должно быть сведено к минимуму для того, чтобы не нарушать анаэробных условий.

Если в состав лекарственного средства входят трудноэмульгируемые жиросодержащие продукты, допускается использование определенного эмульгатора соответствующей концентрации в стерильном растворителе с одновременным нагреванием образца до 40 °С (в исключительных случаях – до 45 °С) в течение не более 30 мин.

3.6.3. Пробоподготовка твердых лекарственных форм

Лекарственное средство в виде порошка или суспензии (если в сосуд добавляют стерильный растворитель) переносят в количестве, указанном в табл. 31.3, в жидкую тиогликолевую среду, жидкую соево-казеиновую среду или жидкую среду Сабуро и осторожно перемешивают. Далее проводят испытание, как указано в разделе 3.7.

3.7. Условия инкубации посевов

Посевы инкубируют не менее 14 сут при температуре (32,5 ± 2,5) °С на жидкой тиогликолевой среде и при температуре (22,5 ± 2,5) °С на жидкой соево-казеиновой среде или жидкой среде Сабуро (независимо от метода посева), периодически просматривая питательные среды.

Наличие роста микроорганизмов определяют визуально. Если исследуемый образец вызывает помутнение питательной среды и визуально нельзя определить наличие или отсутствие роста микроорганизмов, через 14 сут. после начала испытания переносят не менее 1 мл помутневшей среды в пробирки с той же стерильной средой. Инкубируют исходные и повторные посевы. Общее время инкубации должно составлять не менее чем 14 + 4 сут от начала испытания.

3.8. Интерпретация результатов испытания

При отсутствии роста микроорганизмов считают, что исследуемый образец соответствует требованиям испытания.

При наличии роста микроорганизмов, наблюдаемом визуально и подтверждаемом микроскопическим исследованием, считают, что исследуемый образец не соответствует требованиям испытания на стерильность, если не доказана недостоверность испытания, вызванная причинами, не связанными с исследуемым

образцом. Результаты испытания могут быть признаны недостоверными в случае, если выполняется одно или несколько условий:

1) получены неудовлетворительные результаты микробиологического контроля окружающей среды в ходе проведения испытания;
2) выявлены ошибки, допущенные в ходе испытания;
3) обнаружен рост микроорганизмов в отрицательном контроле;
4) после идентификации микроорганизмов, выделенных из исследуемого образца, однозначно признано, что причиной возникновения роста этого вида или видов являются материалы и/или технические приемы, использованные при испытании;
5) если питательная среда нестерильна и/или ее ростовые свойства неудовлетворительны.

Если результаты испытания признаны недостоверными, его повторяют на том же количестве образцов, что и первоначально.

Если в результате повторного испытания не обнаруживают роста микроорганизмов, считают, что препарат выдерживает испытание на стерильность.

Если в результате повторного испытания обнаруживают рост микроорганизмов, считают, что препарат не выдерживает испытание на стерильность.

4. Питательные среды

4.1. Состав и приготовление питательных сред

Для испытания используют жидкую тиогликолевую среду, жидкую соево-казеиновую среду или жидкую среду Сабуро. Жидкую тиогликолевую среду применяют для выявления аэробных и анаэробных бактерий. Жидкую соево-казеиновую среду или жидкую среду Сабуро применяют для выявления грибов.

Используют питательные среды, приготовленные в лаборатории, или сухие питательные среды промышленного производства. В этом случае следует строго придерживаться методики приготовления, рекомендованной производителем.

Если нет других указаний в частной фармакопейной статье, среды стерилизуют в автоклаве в течение 15 мин при температуре 121 °С, при условии валидации процесса стерилизации.

Все среды проверяют на стерильность и определяют их ростовые свойства.

Жидкая тиогликолевая среда:

L-цистина	– 0,5 г
Натрия хлорида	– 2,5 г
Глюкозы моногидрата	– 5,5 г
Агара гранулированного (влажность не более 15 %)	– 0,75 г
Дрожжевого экстракта (водорастворимого)	– 5,0 г
Панкреатического гидролизата казеина	– 15,0 г
Натрия тиогликолята	– 0,5 г
или кислоты тиогликолевой	– 0,3 г
Раствора резазурина натрия (1:1000) свежеприготовленного	– 1,0 мл
Воды	– 1000,0 мл

pH после стерилизации – 7,1 ± 0,2

Добавляют в воду L-цистин, агар, натрия хлорид, глюкозу, водорастворимый дрожжевой экстракт и панкреатический гидролизат казеина и нагревают до полного растворения. Добавляют натрия тиогликолят или тиогликолевую кислоту и, если необходимо, доводят pH среды 1 М раствором натра едкого. Добавляют раствор резазурина, перемешивают и разливают в пробирки соответствующего объема. Стерилизуют в автоклаве, валидируя процесс стерилизации.

Жидкая соево-казеиновая среда:

Панкреатического гидролизата казеина	– 17,0 г
Папаинового гидролизата соевой муки	– 3,0 г
Натрия хлорида	– 5,0 г
Калия фосфата двузамещенного	– 2,5 г
Глюкозы	– 2,5 г
Воды	– 1000,0 мл

pH после стерилизации – 7,3 ± 0,2

Компоненты растворяют в воде, если необходимо при нагревании. Охлаждают при комнатной температуре. Если требуется, добавляют 1 М раствор натра едкого, чтобы после стерилизации pH среды был 7,3 ± 0,2. Фильтруют для получения прозрачной среды, разливают по пробиркам и стерилизуют в автоклаве.

Жидкая среда Сабуро:

Пептона ферментативного	– 10,0 г
Глюкозы моногидрата	– 40,0 г
Воды	– 1000,0 мл

pH после стерилизации – 5,6 ± 0,2

Пептон и глюкозу добавляют в воду и полностью растворяют при слабом нагревании. Охлаждают до комнатной температуры и доводят pH до требуемого значения. Фильтруют, если необходимо, и разливают в пробирки. Стерилизуют в автоклаве, валидируя процесс стерилизации.

Для определения стерильности некоторых антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов) методом прямого посева асептически вносят в питательные среды определенное количество β-лактамазы, указанное в частной фармакопейной статье, для инактивации антибиотика.

4.2. Стерильность питательных сред

После стерилизации не менее 5 % пробирок от каждой партии питательной среды помещают в термостат и инкубируют в течение как минимум 14 сут. параллельно с посевом на стерильность.

4.3. Определение ростовых свойств питательных сред

Ростовые свойства питательных сред определяют для каждой серии питательной среды, выпущенной промышленностью и имеющей номер серии, и для каждой партии среды, приготовленной в лаборатории.

В 2 пробирки со средой вносят культуру тест-штамма, каждого отдельно, в количестве 10-100 КОЕ (табл. 31.4). Инкубируют в соответствии с условиями, описанными в табл. 31.4. Если в течение времени инкубации в инокулированных средах визуально отмечают рост микроорганизмов, среду считают пригодной для использования.

Таблица 31.4

Тест-микроорганизмы для определения ростовых свойств питательных сред и определения антимикробного действия

Питательные среды	Тест-микроорганизмы		Условия инкубации	
	Вид	**Штамм**	**Температура**	**Время инкубации**
Жидкая тиогликолевая среда	**Аэробные бактерии:** Bacillus subtilis Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa	 ATCC 6633 ATCC 6538-P ATCC 9027	32,5 ± 2,5 °С	3 сут
	Анаэробные бактерии: Clostridium sporogenes	 ГИСК 272	32,5 ± 2,5 °С	3 сут
Жидкая соево-казеиновая среда **Жидкая среда Сабуро**	**Грибы:** Candida albicans Aspergillus niger	 NCTC 885-653 ATCC 9642	22,5 ± 2,5 °С	5 сут

ATCC – Американская коллекция типовых культур, США.
ГИСК – Государственная коллекция патогенных микроорганизмов ГИСК им. Л.А.Тарасевича, Россия.
NCTC – Национальная коллекция типовых культур.

4.4. Хранение питательных сред

Питательные среды, приготовленные в лаборатории, хранят при температуре от 2 до 25 °С в защищенном от света месте в течение не более 1 мес. Если при хранении тиогликолевой среды, содержащей резазурин, верхний слой среды (более 1/3 объема) окрасится в розовый цвет, то среду можно регенерировать нагреванием на кипящей водяной бане в течение 10-15 мин до исчезновения розовой окраски, с последующим быстрым охлаждением. Если окраска не исчезает после нагревания, то среду считают не пригодной к употреблению. Регенерацию среды можно проводить только один раз.

Питательные среды промышленного производства, готовые к употреблению, хранят в плотно укупоренных сосудах при условии сохранения их стерильности и ростовых свойств в течение срока годности.

Сухие питательные среды промышленного производства хранят в соответствии с инструкцией по использованию и уничтожают по истечении срока годности, указанного производителем.

32. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА *(ОФС 42-0067-07)*

Нестерильные лекарственные средства (субстанции, различные формы препаратов – таблетки, капсулы, гранулы, растворы, суспензии, сиропы, мази, суппозитории и др., а также вспомогательные вещества) могут быть контаминированы микроорганизмами. В них допускается наличие лимитированного количества микроорганизмов, при отсутствии определенных видов бактерий, представляющих опасность для здоровья человека.

Приведенные ниже методы определения микробиологической чистоты распространяются на нестерильные лекарственные средства (субстанции и препараты), вспомогательные вещества и полупродукты, а также используются при определении эффективности антимикробных консервантов и мониторинге производственных помещений фармацевтических предприятий и лабораторий контрольных служб.

В табл. 32.1 и 32.2 приведены требования к лекарственным средствам (лекарственным препаратам и субстанциям), а также вспомогательным веществам, используемым в производстве лекарственных препаратов.

Таблица 32.1

Микробиологическая чистота лекарственных препаратов

Категория	Препараты	Рекомендуемые требования
1	2	3
1	Препараты, к которым предъявляется требование «стерильность»	Препараты должны быть стерильными
2	• Для применения местно, наружно, интравагинально • Для введения в полости уха, носа • Респираторно • Трансдермальные пластыри *За исключением тех лекарственных препаратов, которые должны быть стерильными*	• Общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) не более 10^2 в 1 г или в 1 мл, или на 1 пластырь (включая клейкую сторону и основу) • Отсутствие энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий на 1 пластырь (включая клейкую сторону и основу) • Не более 10^1 энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий в 1 г или в 1 мл остальных препаратов • Отсутствие Pseudomonas aeruginosa в 1 г или в 1 мл, или на 1 пластырь (включая клейкую сторону и основу) • Отсутствие Staphylococcus aureus в 1 г или в 1 мл, или на 1 пластырь (включая клейкую сторону и основу)

1	2	3
3	А. Для приема внутрь или введения ректально	• Общее число аэробных бактерий не более 10^3 в 1 г или в 1 мл • Общее число грибов не более 10^2 в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Escherichia coli в 1 г или в 1 мл
	Б. Для приема внутрь – из сырья природного происхождения (животного, растительного или минерального), уровень микробной загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки и относительно которого федеральный орган контроля качества лекарственных средств допускает уровень микробной загрязненности более 10^3 жизнеспособных микроорганизмов в 1 г или в 1 мл. *Исключением являются лекарственные растительные средства, включенные в Категорию 4*	• Общее число аэробных бактерий не более 10^4 в 1 г или в 1 мл • Общее число грибов не более 10^2 в 1 г или в 1 мл • Энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий не более 10^2 в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Escherichia coli в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Salmonella в 10 г или в 10 мл • Отсутствие Staphylococcus aureus в 1 г или в1 мл
4	Лекарственные растительные средства, состоящие из одного вида сырья (фасованная продукция) или нескольких (сборы), а также растительное сырье «ангро»	• Общее число аэробных бактерий не более 10^7 в 1 г • Общее число грибов не более 10^5 в 1г • Escherichia coli не более 10^2 в 1 г
	А. Лекарственные растительные средства или лекарственное сырье «ангро», применяемые в виде настоев и отваров, приготовленные с использованием кипящей воды	• Общее число аэробных бактерий не более 10^5 в 1 г • Общее число грибов не более 10^4 в 1 г
	Б. Лекарственные растительные средства или растительное сырье «ангро», приготовленные без использования кипящей воды	• Энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий не более 10^3 в 1 г • Отсутствие Escherichia coli в 1 г • Отсутствие Salmonella в 10 г

Таблица 32.2

Микробиологическая чистота субстанций и вспомогательных веществ для производства лекарственных препаратов

Категория	Субстанции, вспомогательные вещества	Рекомендуемые нормы
1	2	3
1.2	Субстанции для производства: *А. Стерильных лекарственных препаратов, которые не подвергаются стерилизации*	Субстанции должны быть стерильными
	Б. Стерильных лекарственных препаратов, которые подвергаются стерилизации	• Общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) не более 10^2 в 1 г или в 1 мл • Отсутствие энтеробактерий в 1 г или в 1 мл
	В. Нестерильных лекарственных препаратов, относящихся к Категории 2	• Отсутствие Pseudomonas aeruginosa в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Staphylococcus aureus в 1 г или в 1 мл
2.2	Субстанции синтетического происхождения для производства нестерильных лекарственных препаратов	• Общее число аэробных бактерий не более 10^3 в 1 г или в 1 мл • Общее число грибов не более 10^2 в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Escherichia coli в 1 г или в 1 мл
3.2	Субстанции природного происхождения (растительного, животного или минерального) для производства нестерильных лекарственных препаратов	• Общее число аэробных бактерий не более 10^4 в 1 г или в 1 мл • Общее число грибов не более 10^2 в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Escherichia coli в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Salmonella в 10 г или в 10 мл • Отсутствие Pseudomonas aeruginosa в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Staphylococcus aureus в 1 г или в 1 мл • Энтеробактерий не более 10^2 в 1 г или в 1 мл
4.2	Вспомогательные вещества (мука пшеничная, крахмал, тальк и т.д.)	• Общее число аэробных бактерий не более 10^3 в 1 г или в 1 мл • Общее число грибов не более 10^2 в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Escherichia coli в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Salmonella в 10 г или в 10 мл • Отсутствие Pseudomonas aeruginosa в 1 г или в 1 мл • Отсутствие Staphylococcus aureus в 1 г или в 1 мл • Других энтеробактерий- не более 10^2 в 1 г или в 1 мл

Примечания к табл. 32.1 и 32.2

1. В нормативных документах могут быть указаны в виде исключения и другие нормы в зависимости от состава препарата и особенностей технологического процесса производства.
2. В нормативных документах на препараты для детей должны быть введены более жесткие нормы, а именно: количество аэробных бактерий в 1 г или в 1 мл – в пределах от 100 до 500, количество грибов – от 10 до 50, отсутствие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus.
3. При обнаружении во время проведения испытания других патогенных бактерий, кроме указанных выше, считают, что качество лекарственных средств, субстанций и вспомогательных веществ не соответствует требованиям по показателю «микробиологическая чистота».

Испытание на микробиологическую чистоту включает способы подготовки образцов различных лекарственных форм перед испытанием, отбор образцов для анализа, методы количественного определения жизнеспособных бактерий и грибов, выявление и идентификацию отдельных видов бактерий, наличие которых недопустимо или ограничено в нестерильных лекарственных средствах, а также питательные среды, растворы и реактивы.

Испытание проводят в асептических условиях, чтобы предотвратить контаминацию исследуемых образцов.

1. Определение антимикробного действия лекарственного средства

Перед проведением контроля необходимо определить, обладает ли исследуемое лекарственное средство в условиях испытания на микробиологическую чистоту антимикробным действием, подавляющим рост отдельных видов бактерий и грибов, так как это может привести к неправильной оценке результатов анализа.

Для определения антимикробного действия используют тест-микроорганизмы, представленные в табл. 32.3.

Таблица 32.3

Тест-микроорганизмы для определения антимикробного действия

Тест-штаммы	**Источник получения**
Bacillus subtilis ATCC 6633 Bacillus cereus ATCC 10702 Escherichia coli ATCC 25922 Salmonella abony IHE 103/39 Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 (или P. aeruginosa ГИСК 453) Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	Государственная коллекция патогенных микроорганизмов ГИСК им. Л.А. Тарасевича, Россия, г. Москва
Candida albicans NCTC 885-653 Candida albicans ATCC 10231	Всероссийский микологический Центр, Россия, г. Санкт-Петербург
Aspergillus niger ATCC 9642	Всероссийская коллекция микроорганизмов РАН, Россия, г. Москва

Кроме вышеперечисленных тест-штаммов можно использовать и другие микроорганизмы из различных коллекций, типичные по культурально-морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам. Набор тест-микроорганизмов может быть уменьшен или увеличен в зависимости от способа применения или состава испытуемого лекарственного средства.

1.2. Работа с тест-микроорганизмами

Ампулы с лиофилизированными культурами бактерий и грибов вскрывают в асептических условиях и вносят в них около 0,5 мл соответствующей жидкой питательной среды (например, среда № 8 – для бактерий, жидкая среда Сабуро – для C.albicans). Полученную взвесь тест-культур переносят в пробирки с теми же жидкими питательными средами и инкубируют при соответствующей температуре в течение 24 ч (бактерии) или 48 ч (C.albicans). После 2-3-х пассажей с бульона на бульон культуру микроорганизмов пересевают с помощью бактериологической петли на питательный агар в чашках Петри для получения изолированных колоний. Выросшую культуру каждого тест-штамма проверяют визуально на чистоту роста, изучают культурально-морфологические, тинкториальные и биохимические свойства. Типичные колонии пересевают в пробирки на скошенный агар того же состава и инкубируют, как было указано выше, считая полученную культуру исходной.

Культуру A.niger пересевают на агар Сабуро и инкубируют при температуре (22,5 ± 2,5) °С в течение 5-7 сут до появления конидий (экзогенных спор черного или темно-коричневого цвета).

Культуры бактерий пересевают каждый месяц, грибов – каждые 3 месяца, делая не более 5 пассажей с агара на агар, после чего используют новую ампулу или исходную культуру со среды хранения.

Тест-штаммы бактерий хранят при температуре (5 ± 1) °С в лиофилизированном состоянии или под слоем стерильного вазелинового масла на среде Романова.

Тест-культуру C.albicans хранят под слоем стерильного вазелинового масла на среде № 2 (агар Сабуро), в которой количество агара уменьшено до 0,5 %. Тест-культуру A.niger хранят на среде № 2.

При пересеве культур со сред хранения предварительно удаляют слой масла над агаром, бактериологической петлей снимают верхний слой агара с выросшей культурой и переносят его в пробирки со средой № 8 для бактерий, жидкой средой Сабуро – для C.albicans. Посевы на среде № 8 инкубируют при температуре (32,5 ± 2,5) °С в течение 18-24 ч, посевы на жидкой среде Сабуро – при температуре (22,5 ± 2,5) °С в течение 48 ч для C.albicans. Для получения конидий культуру A.niger пересевают на среду № 2 и инкубируют при температуре (22,5 ± 2,5) °С в течение 5-7 сут.

1.2.1. Приготовление спор B.subtilis

Если не удается получить гомогенную взвесь клеток B.subtilis, используют споры, получаемые следующим образом.

Культуру B.subtilis выращивают в пробирке на скошенном соево-казеиновом агаре или среде № 1 в течение 24 ч при температуре (32,5 ± 2,5) °С. Смывают 5 мл стерильного 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида со стерильными стеклянными бусами. Взвесь бактерий переносят в матрац с 300 мл скошенного питательного агара, содержащего для ускорения спорообразования марганца сульфат в количестве 1 мг/л среды. Посевы инкубируют в течение 7 сут. при температуре (32,5 ± 2,5) °С. Для подтверждения достаточного образования спор выросшую культуру микроскопируют. Если в мазках, окрашенных

по Граму, имеется в поле зрения 80-90 % спор, делают смыв культуры, внося в матрац 45 мл стерильного 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида. Нагревают полученную взвесь 30 мин на водяной бане при температуре 65 °С, центрифугируют при 4300 об/мин в течение 15 мин, отмывают не менее 3 раз стерильным 0,9 % изотоническим раствором натрия хлорида до полной прозрачности надосадочной жидкости. Снова нагревают на бане при температуре 65 °С в течение 30 мин. Центрифугируют в течение 15 мин, ресуспендируют осадок (споры) в том же растворе, определяют количество спор в 1 мл чашечным агаровым методом. Хранят суспензию спор при (5 ± 1) °С в запаянных ампулах или пробирках не менее 8 недель.

1.3. Проведение испытания

Испытание на наличие антимикробного действия проводят одним из описанных ниже методов.

1.3.1. Разведение лекарственного средства

Готовят необходимые разведения лекарственного средства 1:10, 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000 методом последовательных разведений, используя фосфатный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном pH 7,0 (п. 4.2).

1.3.2. Приготовление инокулята

24-часовые бульонные культуры бактерий на соево-казеиновом бульоне или среде № 8 и 48-часовую культуру C.albicans на бульонной среде Сабуро разводят стерильным раствором натрия хлорида 0,9 % изотоническим 1:1000 (B.cereus, C.albicans) и 1:100000 (E.coli, S.abony, P.aeruginosa, S.aureus) до концентрации около 10^4 КОЕ/мл. Взвесь спор B.subtilis также разводят до концентрации 10^4 в 1 мл. Культуру A.niger смывают со скошенного агара Сабуро или со среды № 2 фосфатным буферным раствором с 0,05 % твина-80. Определяют количество конидий в 1 мл смыва, используя камеру Горяева или чашечный агаровый метод, и разводят до концентрации 10^4 КОЕ/мл.

1.3.3. Метод определения антимикробного действия в условиях испытания на микробиологическую чистоту

Каждое разведение препарата в количестве 1 мл вносят в 6 чашек Петри диаметром 90 мм, в две из которых добавляют по 0,2 мл взвеси спор B.subtilis, в две другие – по 0,2 мл взвеси культуры C.albicans, в 2 последние – 0,2 мл взвеси конидий A.niger. Чашки с бактериями заливают 10-15 мл расплавленного и охлажденного до (47,5 ± 2,5) °С питательного агара, чашки с культурами грибов – тем же количеством среды Сабуро. По 1,0 мл каждого разведения препарата вносят в пробирки с 10 мл жидких сред № 3 и № 8 (или аналогичных), куда затем добавляют по 1 мл взвеси E.coli, S.abony, P.aeruginosa, S.aureus соответственно средам, каждый микроорганизм отдельно. В контрольные чашки и пробирки вместо разведений препарата вносят такое же количество растворителя. Опыт ставят в двойной повторности. Посевы на средах № 1, 3, 8 инкубируют при температуре (32,5 ± 2,5) °С в течение 48 ч (среды № 3, 8) и 5 сут (среда № 1). Посевы на среде № 2 инкубируют при температуре (22,5 ± 2,5) °С в течение 5 сут.

После окончания сроков инкубации отмечают появление типичного роста тест-микроорганизмов в контрольных чашках и пробирках без препарата и наличие или отсутствие роста тест-штаммов на средах с различными разведениями

препарата. В случае помутнения или изменения окраски среды, затрудняющих учет результатов, делают пересевы на агаризованные среды. При росте типичных колоний E.coli, S.abony, P.aeruginosa, S.aureus отмечают отсутствие антимикробного действия исследуемого препарата.

1.3.4. Метод репликаций

Для водонерастворимых (суспензии, эмульсии и др.) или окрашенных соединений предпочтительно использовать метод репликаций.

В стерильные чашки Петри вносят по 1 мл каждого разведения исследуемого препарата. В контрольные чашки вносят по 1 мл разбавителя, используемого для получения разведений. В чашки Петри как в эксперименте, так и в контроле, добавляют по 10-15 мл расплавленного и охлажденного до (45 ± 2) °С соево-казеинового агара или среды № 1, в другие – такое же количество среды Сабуро и тщательно перемешивают. Опыт ставят в двойной повторности.

После застывания агара чашки подсушивают для удаления конденсата с поверхности среды, на которую затем бактериологической петлей, пипеткой или репликатором наносят инокулят (п. 1.3.2) каждого тест-штамма бактерий и грибов в виде бляшек на среды № 1 и № 2 (или аналогичные) соответственно. Чашки с соево-казиновым агаром или средой № 1 инкубируют при температуре (32,5 ± 2,5) °С в течение 48 ч. Чашки со средой Сабуро инкубируют при температуре (22,5 ± 2,5) °С в течение не более 5 сут.

1.4. Учет и интерпретация результатов

Наличие такого же роста тест-микроорганизмов, как в контроле, обозначают знаком «+», отсутствие роста – знаком «–», слабый, замедленный или угнетенный рост – знаком «±». Если по сравнению с контролем на средах с препаратом наблюдают заметное уменьшение количества колоний на чашках (более 70 %) или отсутствие роста тест-микроорганизмов, делают заключение о наличии антимикробного действия.

Первое из последовательных разведений препарата, в котором отсутствует антимикробное действие, используют для посева на соответствующую питательную среду.

1.5. Способы устранения антимикробного действия лекарственных средств

Для устранения антимикробного действия препаратов применяют следующие методы:

- Используют соответствующие специфические инактиваторы (например, парааминобензойную кислоту (ПАБК) и β-лактамазу), нейтрализующие антимикробное действие препарата, но не угнетающие рост микроорганизмов, контаминирующих НЛС.
- Используют неспецифические инактиваторы, добавляя в буферный раствор и/или в питательные среды: твин-20, твин-80, соевый или яичный лецитин и др. Для разведения лекарственного средства перед испытанием на микробиологическую чистоту можно использовать стерильную нейтрализующую жидкость.

Если разведение в вышеприведенном растворе не инактивирует антимикробные свойства лекарственного средства, увеличивают концентрацию твина-80

или лецитина. Альтернативно допускается добавление в буферный раствор других веществ, инактивирующих антимикробное действие лекарственных средств.

- Увеличивают разведение препарата, взяв больший объем растворителя в пределах норм допустимой микробной загрязненности.
- Применяют метод мембранной фильтрации с последующей промывкой фильтров, если позволяет природа исследуемого лекарственного средства, т.е. препарат растворим в воде или в изопропилмиристате (ИПМ).

1.5.1. Инактивация некоторых антибиотиков

Для инактивации пенициллинов и цефалоспоринов, независимо от их лекарственной формы, в буферный раствор, используемый для растворения, суспендирования или эмульгирования образца, а также в питательные среды перед их употреблением, асептически вносят стерильный раствор β-лактамазы в количестве, указанном в частной фармакопейной статье.

1.5.2. Инактивация сульфаниламидных препаратов

Для инактивации сульфаниламидных препаратов, независимо от их лекарственной формы, в буферный раствор, используемый для растворения, суспендирования или эмульгирования образца, а также в питательные среды до стерилизации вносят парааминобензойную кислоту (ПАБК) из расчета 0,05 г/л среды, если антимикробное действие не удается устранить путем разведения.

1.5.3. Инактивация консервантов, входящих в состав лекарственных средств

Для инактивации консервантов, входящих в состав ряда лекарственных препаратов, в буферный раствор, в котором эмульгируют образец, а также в питательные среды до стерилизации вносят следующие неспецифические инактиваторы: 3 % твина-80 или 0,3 % лецитина (яичного или соевого) от объема среды. В случае, если в препарате имеется более 2 консервантов различной химической структуры, в среду вносят 0,3 % лецитина; 3 % твина-80; 0,1 % L-гистидина и 0,5 % натрия тиосульфата одновременно.

Инактиваторы антимикробного действия консервантов лекарственных средств указаны в табл. 32.4.

Таблица 32.4

Инактиваторы антимикробного действия консервантов лекарственных средств

Химические соединения	**Инактиватор**	**Концентрация**	**Примечание**
Фенолы	•Натрия лаурилсульфат •Твин-80 и лецитин •Яичный желток	4,0 г/л 30,0 г/л и 3,0 г/л 5,0-50,0 мл/л	Добавляют в стерильный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном pH 7,0
Ртутно-органические соединения	Натрия тиогликолят	0,5-5,0 г/л	
Галогены	Натрия тиосульфат	5,0 г/л	—
Четвертичные соединения аммония	Яичный желток	5,0-50,0 мл/л	Добавляют в стерильный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном pH 7,0

В качестве растворителя для устранения антимикробного действия используют также нейтрализующую жидкость лабораторного или промышленного изготовления следующего состава:

Твина-80	– 30,0 г
Лецитина (яичного или соевого)	– 3,0 г
Гистидина гидрохлорида	– 1,0 г
Пептона (мясного или казеинового)	– 1,0 г
Натрия хлорида	– 4,3 г
Калия фосфата однозамещенного	– 3,6 г
Натрия фосфата двузамещенного	– 7,2 г
Воды очищенной	– 1000 мл

Стерилизуют в автоклаве, валидируя процесс стерилизации

pH после стерилизации – 7,6 ± 0,2

Если в связи с природой лекарственного средства, нерастворимого в воде или изопропилмиристате, нельзя использовать метод мембранной фильтрации, а все вышеперечисленные методы устранения его антимикробного действия в отношении конкретного тест-микроорганизма неэффективны, этот вид испытания не проводят.

2. Особенности отбора и подготовки образцов для анализа

От каждой исследуемой серии лекарственного средства, независимо от ее объема, отбирают образец для анализа из достаточного количества разных упаковок препарата (не менее 3-5).

2.1. Твердые лекарственные формы

2.1.1. Образец для анализа

При анализе препарата используют 10 г образца для определения общего числа бактерий и грибов в 1 г препарата, для испытания на наличие P.aeruginosa, S.aureus и E.coli, 10 г образца – для определения Salmonella, 10 г – для количественного определения других энтеробактерий, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

2.1.2. Таблетки, драже, гранулы, порошки и др.

10 г образца (если другое количество не указано в частной фармакопейной статье) измельчают (в случае необходимости) в стерильных фарфоровых ступках или с помощью специального оборудования и переносят в 100 мл буферного раствора. Далее проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

2.1.3. Капсулы

10 г образца переносят в 100 мл буферного раствора, содержащего не более 5 % твина-80 и нагретого до температуры не выше 40 °С. После суспендирования капсул в буферном растворе проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

2.2. Мягкие лекарственные формы

2.2.1. Образец для анализа

При анализе используют 10 г препарата для определения общего числа

бактерий и грибов, для испытания на наличие P.aeruginosa, S.aureus, E.coli в 1 г препарата, 10 г образца – для испытания на наличие бактерий сем. Enterobacteriaceae в 1 г препарата, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

2.2.2. Мази, линименты, кремы, суппозитории, легко смешиваемые с водой

10 г образца помещают в стерильную колбу, содержащую 100 мл буферного раствора и стеклянные бусы диаметром 5-6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С и энергично встряхивают до получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

2.2.3. Мази, линименты, кремы, суппозитории, трудно смешиваемые с водой

10,0 г образца смешивают со стерильным твином-80, количество которого не должно быть более 1/2 объема образца (в данном случае 5 г). Смесь нагревают на водяной бане или в термостате до температуры не выше 40 °С (в исключительных случаях – до 45 °С) и осторожно перемешивают. При этом время нагревания не должно превышать 30 мин. Добавляют необходимое количество предварительно нагретого до соответствующей температуры стерильного фосфатного буферного раствора и стеклянные бусы диаметром 5-6 мм. Смесь осторожно перемешивают для получения гомогенной эмульсии в разведении 1:10, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

При необходимости готовят последующие десятикратные разведения, используя фосфатный буферный раствор, содержащий соответствующую концентрацию стерильного твина-80.

2.3. Жидкие лекарственные формы

2.3.1. Образец для анализа

При анализе препарата используют 10 мл образца для определения общего числа бактерий и грибов в 1 мл препарата, для испытания на наличие P.aeruginosa, S.aureus и E.coli, 10 мл образца – для количественного и качественного определения E.coli и других энтеробактерий, 10 мл – для определения Salmonella.

2.3.2. Растворы, суспензии, сиропы, микстуры

10 мл образца переносят в 90 мл буферного раствора, перемешивают и проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

2.3.3. Растворы в маслах, эмульсии

10 мл образца помещают в стерильную колбу, содержащую 90 мл буферного раствора с твином-80 в количестве не более 5 % и стеклянные бусы диаметром 5-6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С и энергично встряхивают до получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

2.4. Аэрозоли

2.4.1. Образец для анализа

При анализе препарата используют 3 г образца для определения общего числа аэробных бактерий и грибов в 1 г препарата и испытания на наличие

P.aeruginosa, S.aureus, 3 г образца – для испытания на наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae. Образец отбирают путем многократных нажатий на шток клапана (насадку).

2.4.2. Аэрозоли на основе спиртов

3 г образца (после испарения пропеллента) переносят в 30 мл буферного раствора, перемешивают и проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

2.4.3. Аэрозоли на основе масел

3 г образца (после испарения пропеллента) переносят в 30 мл буферного раствора с твином-80 в количестве не более 5 % и стеклянные бусы диаметром 5-6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С и энергично встряхивают до получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

2.4.4. Аэрозоли на основе твердых веществ

3 г образца (после испарения пропеллента) переносят в 30 мл буферного раствора, перемешивают и проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

2.5. Трансдермальные пластыри

2.5.1. Образец для анализа

При отборе трансдермальных пластырей используют образец, состоящий из 20 единиц.

2.5.2. С каждого из 10 пластырей снимают защитную пленку, пользуясь стерильными инструментами. При необходимости разрезают пластырь стерильными ножницами на более мелкие фрагменты, которые переносят в колбу емкостью 1000 мл, содержащую 500 мл стерильного буферного раствора и стеклянные бусы диаметром 5-6 мм, нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С, энергично встряхивают в течение 30 мин.

50 мл полученного смыва используют для количественного определения микроорганизмов методом мембранной фильтрации, а также для выделения P.aeruginosa, S.aureus.

Для выделения и количественного определения энтеробактерий используют следующие 10 пластырей, которые вносят в лактозный бульон (среду № 11).

Если известно, что пластырь обладает антимикробным действием, в разбавитель добавляют подходящий инактиватор (твин-80 и/или лецитин).

Если смыв с трансдермальных пластырей нерастворим и нельзя использовать метод мембранной фильтрации, применяют метод прямого посева на питательные среды.

2.6. Лекарственные растительные средства

Особенности пробоподготовки цельного, измельченного сырья, фильтр-пакетов, брикетов представлены в ОФС «Методы микробиологического контроля лекарственных растительных средств, состоящих из одного вида сырья или нескольких (сборов) – фасованная продукция, а также растительного сырья «ангро».

3. Методы количественного определения аэробных бактерий и грибов

Представленные методы предназначены для количественного определения мезофильных бактерий и грибов, которые растут в аэробных условиях.

3.2. Количественное определение микроорганизмов

В зависимости от природы лекарственного средства и его физико-химических свойств используют один из вариантов чашечного агарового метода (глубинный, двухслойный, поверхностный, модифицированный глубинный), метод мембранной фильтрации или пробирочный метод наиболее вероятных чисел (НВЧ).

3.2.1. Чашечный агаровый метод

Для культивирования микроорганизмов используют агаризованные питательные среды: соево-казеиновый агар или среду № 1, сухую, для контроля микробной загрязненности – для выращивания бактерий, агар Сабуро или среду № 2, сухую, для контроля микробной загрязненности – для выращивания грибов.

Если нет других указаний в частной фармакопейной статье, посевы на среде для выращивания бактерий инкубируют при температуре (32,5 ± 2,5) °С, а на среде для грибов – при температуре (22,5 ± 2,5) °С.

Для каждого разведения образца используют не менее 2-х чашек Петри с определенной средой.

После расплавления среды охлаждают до температуры (45 ± 5) °С и вносят в чашки Петри в необходимом количестве.

Глубинный метод

Образец, приготовленный для анализа, в количестве 1 мл вносят в стерильную чашку Петри диаметром 90 мм. Добавляют 15-20 мл агаризованной питательной среды и быстро перемешивают вращательными движениями. При большем диаметре чашек Петри количество среды соответственно увеличивают. После застывания агара чашки переворачивают и инкубируют посевы.

Двухслойный метод

Агаризованные питательные среды вносят в количестве 15-20 мл в каждую стерильную чашку Петри диаметром 90 мм и оставляют до застывания. При большем диаметре чашек Петри количество среды соответственно увеличивают.

Образец, приготовленный для анализа, в количестве 1 мл вносят в пробирку с 4 мл соответствующей расплавленной и охлажденной питательной среды, быстро перемешивают содержимое пробирки и переносят на поверхность застывшего и подсушенного агара в чашке Петри, равномерно распределяя верхний слой среды вращательными движениями. После застывания чашки переворачивают и помещают в термостат для инкубации.

Поверхностный метод

Расплавленные и охлажденные питательные среды вносят в количестве 15-20 мл в каждую стерильную чашку Петри диаметром 90 мм и оставляют до застывания. При большем диаметре чашек Петри количество среды соответственно увеличивают. Поверхность агара в чашках подсушивают.

Образец, приготовленный для анализа, наносят на агар в количестве 0,1 мл и равномерно распределяют шпателем по поверхности среды.

Чашки переворачивают и помещают в термостат для инкубации.

Модифицированный глубинный метод

Образец, приготовленный для анализа, в количестве 1 мл вносят в стерильную чашку Петри диаметром 90 мм. Добавляют 7-10 мл расплавленной и охлажденной питательной среды и быстро перемешивают вращательными движениями. После застывания агара чашки переворачивают и инкубируют. Учет результатов производят через 48-72 ч.

Учет результатов посевов чашечными методами

Посевы просматривают ежедневно. Подсчет колоний производят через 48-72 ч (предварительный результат) и через 5 сут (окончательный результат).

Для получения достоверных результатов отбирают чашки, где число колоний бактерий находится в пределах от 30 до 300, а колоний грибов – от 10 до 100. Если при учете результатов двух последующих разведений число колоний на чашках находится в указанных выше пределах, рассчитывают результаты из меньшего разведения.

Если в среднем на чашках выросло более 300 колоний бактерий или более 100 колоний грибов, делают ряд дальнейших последовательных разведений образца, выбирая подходящее для посева.

Если в среднем на чашках выросло менее 30 колоний бактерий и менее 10 колоний грибов, делают расчет количественного содержания бактерий и грибов по имеющимся результатам.

Если на питательной среде отсутствует рост микроорганизмов, результаты отмечают следующим образом: при посеве лекарственного средства в разведении 1:10 – «В 1 г (или в 1 мл) лекарственного средства содержится менее 10 бактерий (или грибов)», при посеве лекарственного средства в разведении 1:100 – «В 1 г (или в 1 мл) лекарственного средства содержится менее 100 бактерий (или грибов)» и т.д.

Количество микроорганизмов в 1 г или в 1 мл рассчитывают по формуле:

$$N = \frac{c}{n} \times d,$$

где: N – количество микроорганизмов в 1,0 г или в 1,0 мл; c – сумма колоний на всех чашках; n – число чашек; d – коэффициент разведения образца.

При подсчете количества микроорганизмов в 1,0 г или в 1,0 мл образца, полученный результат выражают в виде числа в пределах от 1,0 до 9,9, умноженного на 10^x, где x – соответствующий показатель степени основания 10.

Пример. При посеве из разведения 10^{-2} на двух чашках выросло 168 и 215 колоний:

$$N = \frac{168 + 215}{2} \times 10^2 = 19\,150.$$

Полученный результат округляют до двух значащих цифр – 19 000 и записывают как $1{,}9 \times 10^4$.

Интерпретация результатов

При необходимости подсчета общего количества микроорганизмов (бактерий и грибов суммарно) в 1 г или в 1 мл лекарственного средства следует сложить число аэробных бактерий с числом грибов.

3.2.2. Метод мембранной фильтрации

Метод мембранной фильтрации используют для количественного определения микроорганизмов в лекарственных средствах, обладающих или не обладающих антимикробным действием. Метод применим только для растворов и водорастворимых лекарственных средств, а также для жиросодержащих препаратов, растворимых в изопропилмиристате.

Для посева используют мембранные фильтры с диаметром пор не более 0,45 мкм, способные эффективно задерживать микроорганизмы, что подтверждается валидацией. Установка для мембранной фильтрации должна быть такой конструкции, из которой можно извлечь фильтры и перенести их на питательные среды. Материал мембраны следует выбирать таким образом, чтобы компоненты исследуемого препарата не влияли на его эффективность. Фильтры из нитрата целлюлозы используют для водных, масляных и разбавленных спиртовых растворов (менее 30 %), из ацетата целлюлозы – для спиртовых растворов (более 30 %), кислот, щелочей. Мембранную фильтрацию проводят в асептических условиях с помощью вакуума.

Образец, как правило, растворяют в буферном растворе в соотношении 1:10. В воронку фильтровальной установки вносят сначала промывную жидкость (примерно 5 мл) для смачивания фильтра. Добавляют 10 мл препарата в разведении 1:10, соответствующее 1 г образца, и немедленно фильтруют. В случае наличия антимикробного действия лекарственного средства для отмывания мембраны используют жидкости № 1, 2 или 3. Через фильтр пропускают минимум три порции по 100 мл подходящей стерильной промывной жидкости. При необходимости к промывной жидкости могут быть добавлены поверхностно-активные вещества (например, твин-80) или инактиваторы антимикробного действия. Через одну мембрану можно пропустить не более 1000 мл жидкости. Допускается использование для отмывания мембран менее трех порций промывной жидкости при условии валидации метода.

Смыв с трансдермальных пластырей пропускают через мембранные фильтры по 50 мл (соответствует 1 пластырю) через каждую мембрану. По окончании процесса фильтрации мембраны переносят на соответствующие питательные среды, разлитые в чашки Петри. Чашки с фильтрами переворачивают и инкубируют в термостате.

Учет результатов

Подсчет колоний производят через 48-72 ч (предварительные результаты) и через 5 сут (окончательные результаты). Отбирают чашки, где число колоний бактерий на фильтрах не превышает 100, а грибов – 50, и рассчитывают число микроорганизмов на 1,0 г, или на 1,0 мл образца, или на 1 пластырь. Если на фильтре большее количество микроорганизмов, то делают ряд последовательных разведений образца и выбирают подходящее.

Для того, чтобы определить, полностью ли отмыты мембраны от фильтруемого препарата, обладающего антимикробным действием, после фильтрации раствора в последнюю порцию промывной жидкости вносят по отдельности по 1 мл взвеси B.subtilis ATCC 6633 и C.albicans ATCC 885-653, содержащей от 10 до 100 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл.

Рост тест-штаммов на фильтрах подтверждает отсутствие антимикробного действия лекарственного средства. Напротив, отсутствие роста определенного микроорганизма свидетельствует о сохранении антимикробного действия лекарственного средства в отношении данного вида микроорганизмов. В этом случае используют специфические или неспецифические инактиваторы или увеличивают объем промывной жидкости.

Жидкости для промывания фильтров

Раствор натрия хлорида изотонического 0,9 % стерильного pH 7,0.

Жидкость № 1: 1 г мясного пептона растворяют в 1000 мл воды, фильтруют или центрифугируют для осветления, разливают во флаконы и стерилизуют. pH после стерилизации – 7,0 ± 0,2.

Жидкость № 2: 1 мл твина-80 добавляют к 1000 мл жидкости № 1, разливают во флаконы и стерилизуют. pH после стерилизации – 6,9 ± 0,2. Жидкость применяют, если в составе препарата имеется масло.

Жидкость № 3: 5 г мясного пептона, 3 г мясного экстракта и 10 г твина-80 растворяют в 1000 мл воды. Разливают во флаконы и стерилизуют. pH после стерилизации – 6,9 ± 0,2.

3.2.3. Метод наиболее вероятных чисел (НВЧ)

Исследуемый образец готовят в виде раствора, суспензии или эмульсии в разведениях 1:10, 1:100, 1:1000, используя подходящий растворитель. Жидкую питательную среду разливают в 12 стерильных пробирок, по 9 мл в каждую. Пробирки ставят в штатив в 4 ряда по 3 пробирки.

В первый ряд пробирок вносят по 1 мл испытуемого образца в разведении 1:10, во второй ряд – по 1 мл в разведении 1:100, в третий ряд – по 1 мл в разведении 1:1000. В пробирки четвертого ряда вносят по 1 мл разбавителя, который используют для растворения, суспендирования или эмульгирования образца. Посевы инкубируют в течение не более 5 сут.

Учет результатов

Отмечают число пробирок в первом, втором и третьем рядах, в которых визуально наблюдают рост микроорганизмов. Среда в пробирках четвертого ряда (контроль разбавителя) должна оставаться стерильной. Полученное трехзначное число соответствует наиболее вероятному количеству жизнеспособных микроорганизмов в 1,0 г или в 1,0 мл лекарственного средства, приведенному в табл. 32.5.

Таблица 32.5

Наиболее вероятное число микроорганизмов

Количество проросших пробирок в каждом ряду			Наиболее вероятное число микроорганизмов, в 1 г
Количество препарата в пробирке, в мг			
100 мг	10 мг	1 мг	
3	3	3	> 1100
3	3	2	1100
3	3	1	460
3	3	0	240
3	2	3	290
3	2	2	210
3	2	1	150
3	2	0	93
3	1	3	160
3	1	2	120
3	1	1	75
3	1	0	43
3	0	3	95
3	0	2	64
3	0	1	39
3	0	0	23

Пример. В первом ряду рост микроорганизмов наблюдается в 3-х пробирках, во втором ряду – в 2-х пробирках, в третьем ряду – в 1 пробирке. Полученное число «321» по табл. 32.5 соответствует цифре «150».

Следовательно, наиболее вероятное число бактерий в 1 г или 1 мл исследуемого образца – 150. Если учет результатов не может быть определен точно в связи с природой исследуемого препарата (помутнение среды, изменение ее цвета и т.п.), делают пересев на соответствующую жидкую или агаризованную среду, чтобы убедиться в наличии роста микроорганизмов.

Варианты чашечного агарового метода (глубинный, двухслойный и модифицированный глубинный) можно использовать при испытании различных лекарственных форм, независимо от уровня микробной загрязненности.

Поверхностный агаровый метод предпочтительнее использовать при испытании нестерильных лекарственных средств с высоким уровнем микробной контаминации.

Для количественного определения в ускоренные сроки бактерий и грибов, колонии которых склонны к сливному росту, используют модифицированный глубинный агаровый метод посева.

Метод мембранной фильтрации используют при испытании растворов водорастворимых лекарственных средств и жиросодержащих лекарственных средств, растворимых в изопропилмиристате.

Метод НВЧ используют при испытании лекарственных средств с низким уровнем микробной контаминации, а также в тех случаях, когда нельзя применить другие методы. Метод НВЧ менее чувствителен и точен по сравнению с чашечным агаровым методом или методом мембранной фильтрации. Метод

используется только для определения общего числа бактерий, так как результаты, полученные для определения общего числа грибов, особенно плесневых, считаются недостоверными.

3.2.4. Повторение испытания

В случае необходимости при повышенном уровне контаминации испытание повторяют, используя удвоенное количество препарата.

4. Определение отдельных видов бактерий

Испытание включает использование селективных и дифференциально-диагностических питательных сред, а также сред для предварительной инкубации посевов исследуемых образцов.

4.1. Энтеробактерии и подобные им грамотрицательные микроорганизмы

При выявлении бактерий семейства Enterobacteriaceae могут быть выделены другие подобные им виды микроорганизмов, например, бактерии рода Aeromonas и рода Pseudomonas.

4.1.1. Выделение бактерий

Для восстановления жизнеспособности микроорганизмов, поврежденных во время технологического процесса, используют предварительную инкубацию образца в жидкой питательной среде.

10,0 г или 10,0 мл исследуемого образца переносят в 100 мл лактозного бульона (среда № 11), перемешивают и инкубируют в течение, как правило, двух часов, но не более пяти. После инкубации перемешивают содержимое флакона (гомогенат А) и переносят 10 мл (количество, соответствующее 1 г или 1 мл образца) в 100 мл среды обогащения (бульон Мосселя, среда № 3). Посев инкубируют в течение 18-48 ч. При появлении роста делают пересев бактериологической петлей на плотную среду (агар Мосселя, среда № 4), которую инкубируют при той же температуре в течение 18-24 ч.

При испытании микробиологической чистоты трансдермальных пластырей 10 пластырей помещают в 500 мл лактозного бульона (среда № 11), осторожно встряхивают, избегая вспенивания среды, в течение не менее 15 мин. 50 мл смыва пропускают через стерильный мембранный фильтр из нитрата целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм, который переносят в 100 мл среды обогащения (бульон Мосселя, среда № 3) и инкубируют в течение 18-24 ч. При наличии роста в жидкой среде пересевают петлей на плотную среду (агар Мосселя, среда № 4), которую инкубируют при той же температуре в течение 18-24 ч для выделения энтеробактерий и других грамотрицательных микроорганизмов.

Появление на плотной среде колоний грамотрицательных палочек является свидетельством того, что исследуемый образец контаминирован вышеупомянутыми бактериями.

4.1.2. Количественное определение

Для посева используют три пробирки с 9 мл бульона Мосселя или среды № 3 в каждой. Гомогенат А в количестве 1 мл (соответствует 0,1 г образца) вносят в первую пробирку, тщательно перемешивают и переносят 1 мл (соответствует 0,01 г образца) во вторую пробирку, снова перемешивают и переносят 1 мл

(соответствует 0,001 г образца) в третью пробирку, меняя пипетку после каждого шага (рис. 32.1). Посевы инкубируют в течение 24-48 ч.

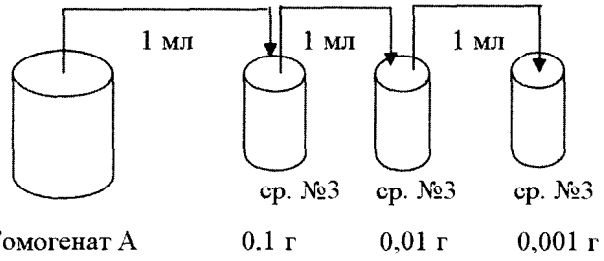


Рис. 32.1. Схема количественного определения энтеробактерий

В случае роста, для подтверждения наличия энтеробактерий делают пересев петлей на плотную среду (агар Мосселя, среда № 4) и инкубируют чашки Петри в течение 18-24 ч. Появление на плотной среде колоний грамотрицательных палочек является положительным тестом, отсутствие роста этих колоний – отрицательным тестом. Наиболее вероятное количество энтеробактерий и других грамотрицательных микроорганизмов в 1 г или 1 мл образца определяют по табл. 32.6.

Таблица 32.6

Определение количества энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий в образце

Соответствующее количество испытуемого образца			Наиболее вероятное количество бактерий в 1 г образца
0,1 г	0,01 г	0,001 г	
1 мл гомогената 1	1 мл гомогената 1 в разведении 1:10	1 мл гомогената 1 в разведении 1:100	
+	+	+	Более 10^3
+	+	–	От 10^2 до 10^3
+	–	–	От 10^1 до 10^2
–	–	–	Менее 10^1

Обозначения: (+) – положительный тест
(–) – отрицательный тест

4.2. Выявление Escherichia coli

Исследуемый образец, разведенный стерильным буферным раствором 1:10, переносят в количестве 10 мл (соответствует 1 г или 1 мл) в 100 мл жидкой питательной среды (соево-казеиновый бульон, среда № 8), перемешивают и инкубируют в течение 18-48 ч. 1 мл содержимого флакона переносят в 10 мл бульона Мак-Конки или среды № 3. Посевы инкубируют в течение 18-24 ч.

При наличии роста, в случае равномерного помутнения среды в пробирках, делают пересев петлей на плотные среды – агар Мак-Конки или среду № 4. Посевы инкубируют в течение 18-48 ч (агар Мак-Конки) или 18-24 ч (среда № 4). На агаре Мак-Конки E.coli образует красные неслизистые колонии, на среде № 4 – малиновые колонии с металлическим блеском, окруженные малиновыми зонами, неслизистые. Подозрительные на принадлежность к E.coli колонии на

12. Зак. 2768

плотных средах микроскопируют. При обнаружении в мазках грамотрицательных палочек отдельные колонии отсевают на скошенный в пробирках соево-казеиновый агар (среду № 1) и инкубируют в течение 18-24 ч.

Для подтверждения используют биохимические тесты. Из пробирок с чистой культурой делают пересевы на агар Симмонса (среда № 14) и соево-казеиновый бульон (среда № 15), а также проводят тест на наличие фермента цитохромоксидазы. Через 18-24 ч инкубации отмечают бактериальный рост или его отсутствие на агаре Симмонса (среда № 14). Утилизацию цитрата устанавливают по смещению pH-среды в щелочную сторону (изменению цвета среды из зеленого в синий). Наличие индола определяют по появлению красного кольца на поверхности соево-казеинового бульона (среды № 15) при добавлении реактива Ковача.

Если в образце обнаружены грамотрицательные неспорообразующие палочки, не обладающие ферментом цитохромоксидаза, не утилизирующие цитрат натрия и образующие индол, считают, что лекарственное средство контаминировано E.coli.

4.2.1. Количественное определение E.coli

Количественное определение E.coli проводят таким же образом, как количественное определение других энтеробактерий (раздел 4.1.2), делая пересев из гомогената А в пробирки с бульоном Мак-Конки или средой № 3. В случае равномерного помутнения среды в пробирках для подтверждения наличия E.coli из каждой пробирки делают пересев петлей на плотную среду (агар Мак-Конки, среда № 4). Посевы инкубируют в течение 18-48 ч (агар Мак-Конки) или 18-24 ч (среда № 4).

Появление на средах характерных для E.coli колоний грамотрицательных палочек (раздел 4.2) является положительным тестом, отсутствие роста этих колоний – отрицательным тестом. Наиболее вероятное количество клеток E.coli в 1 г или в 1 мл образца определяют по табл. 32.6.

4.3. Выявление бактерий рода Salmonella

10,0 г или 10,0 мл исследуемого образца переносят в 100 мл соево-казеинового бульона или среды № 8, перемешивают и инкубируют в течение 18-24 ч. При наличии роста 1 мл после перемешивания переносят в 10 мл тетратионатного бульона или среды № 12 и инкубируют в течение 16-24 ч. Делают пересев петлей минимум на 2 из 4-х плотных диагностических сред (Дезоксихолат-цитрат агар, Ксилоза-лизин-дезоксихолат агар, Агар с бриллиантовым зеленым, феноловым красным, с лактозой и сахарозой, Висмут-сульфит агар – среда № 5) и инкубируют в течение 24-48 ч. На Дезоксихолат-цитрат агаре бактерии из рода Salmonella образуют хорошо развитые бесцветные колонии. На Ксилоза-лизин-дезоксихолат агаре – хорошо развитые красные колонии с черными центрами или без них. На Агаре с бриллиантовым зеленым, феноловым красным, с лактозой и сахарозой – мелкие, блестящие, бесцветные, розовые или опалово-белые колонии, часто окруженные розовой или красной зоной. На Висмут-сульфит агаре (среда № 5) бактерии из рода Salmonella образуют, как правило, черные колонии с характерным металлическим блеском, при этом участок среды под колонией прокрашивается в черный цвет.

Колонии, подозрительные на принадлежность к роду Salmonella, микроскопируют. При обнаружении в мазках грамотрицательных палочек 2-3 характерные колонии (каждую отдельно) пересевают на трехсахарный агар с солями железа (среда № 13), нанося большое количество культуры петлей сначала на скошенную часть агара, а потом уколом в столбик, не касаясь дна пробирки. Через 24 ч инкубации отмечают изменение цвета из красного в желтый в столбике питательной среды. Почернение среды свидетельствует об образовании сероводорода – типичном признаке видов рода Salmonella. Параллельно ставят тест на наличие фермента «цитохромоксидаза», используя чистую культуру со скошенного соево-казеинового агара или среды № 1. Если требуется дополнительное подтверждение, можно использовать подходящие биохимические и серологические тесты.

Если в образце обнаружены грамотрицательные неспорообразующие палочки, не обладающие ферментом «цитохромоксидаза», не ферментирующие сахарозу и лактозу и выделяющие сероводород, считают, что лекарственное средство контаминировано бактериями рода Salmonella.

4.4. Выявление Pseudomonas aeruginosa

Исследуемый образец, разведенный стерильным буферным раствором 1:10, переносят в количестве 10 мл (соответствует 1 г или 1 мл) в 100 мл жидкой питательной среды (соево-казеиновый бульон, среда № 8), перемешивают и инкубируют в течение 24-48 ч. При наличии роста пересевают петлей на селективную питательную среду для выделения синегнойной палочки (цетримидный агар, цетилпиридиний хлорид (ЦПХ) агар – среда № 16). Выросшие колонии грамотрицательных палочек пересевают на среду № 9 для выявления сине-зеленого пигмента пиоцианин. Посевы инкубируют в течение 24-48 ч.

Для подтверждения видовой принадлежности используют биохимический тест на наличие фермента «цитохромоксидаза» и способность выделенной культуры расти на соево-казеиновом бульоне или среде № 8 при температуре (42 ± 1) °С в течение 18-24 ч.

При испытании микробиологической чистоты трансдермальных пластырей 10 пластырей помещают в 500 мл фосфатного буферного раствора, осторожно встряхивают в течение не менее 15 мин. 50 мл смыва пропускают через стерильный мембранный фильтр из нитрата целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм, который переносят в 100 мл соево-казеинового бульона или среды № 8 и инкубируют в течение 24-48 ч. После инкубации, при наличии роста, пересевают петлей на селективные среды – цетримидный или ЦПХ-агары. Дальнейшую идентификацию проводят, как указано выше.

Если в образце обнаружены грамотрицательные неспорообразующие палочки, образующие сине-зеленый пигмент пиоцианин, обладающие ферментом «цитохромоксидаза» и растущие при температуре (42 ± 1) °С, считают, что лекарственное средство контаминировано P.aeruginosa.

4.5. Выявление Staphylococcus aureus

Исследуемый образец, разведенный стерильным буферным раствором 1:10, переносят в количестве 10 мл (соответствует 1 г или 1 мл) в 100 мл жидкой питательной среды (соево-казеиновый бульон или среда № 8), перемешивают и

инкубируют в течение 24-48 ч. При наличии роста пересевают петлей на селективные питательные среды: агар Фогеля-Джонсона, Берда-Паркера или среду № 10 и инкубируют в течение 24-48 ч. Черные блестящие колонии грамположительных кокков, окруженные желтыми зонами, на среде Фогеля-Джонсона, черные колонии на среде Берда-Паркера или золотисто-желтые колонии, окруженные желтыми зонами, на среде № 10 свидетельствуют о наличии S.aureus.

Для идентификации используют реакцию плазмокоагуляции с чистой культурой стафилококка, отсеянной на соево-казеиновый агар или среду № 1.

При испытании микробиологической чистоты трансдермальных пластырей, 10 пластырей помещают в 500 мл фосфатного буферного раствора, осторожно встряхивают в течение не менее 15 мин.

50 мл смыва пропускают через стерильный мембранный фильтр из нитрата целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм, который переносят в 100 мл соево-казеинового бульона или среды № 8 и инкубируют в течение 24-48 ч. После инкубации при наличии роста пересевают петлей на агар Фогеля-Джонсона, Берда-Паркера или среду № 10 для выделения S.aureus.

Если в образце обнаружены грамположительные кокки, ферментирующие маннит (среда Фогеля-Джонсона, среда № 10), обладающие ферментом коагулаза, считают, что лекарственное средство контаминировано S.aureus.

5. Биохимические тесты для идентификации микроорганизмов

5.1. Тест на наличие цитохромоксидазы

Реактив: 1% раствор N,N-диметил-пара-фенилендиамина дигидрохлорида.

Раствор хранят при температуре от 4 до 10 °С во флаконах нейтрального светозащитного стекла. Раствор должен быть бесцветным.

Полоску фильтровальной бумаги смачивают реактивом. Платиновой петлей или стеклянной палочкой наносят 24-часовую чистую культуру исследуемых бактерий, выросших на соево-казеиновом агаре или среде № 1. Темно-красное окрашивание, появляющееся в течение 1 мин, свидетельствует о положительной оксидазной реакции. Положительным контролем служит культура P.aeruginosa, отрицательным – культура E.coli.

5.2. Тест на наличие индола

Реактив Ковача:

Спирта амилового или изоамилового	– 75 мл
Пара-диметиламинобензальдегида	– 5 г
Хлористоводородной кислоты конц.	– 20 мл

Навеску альдегида растворяют в спирте при легком нагревании (на водяной бане при 50-55 °С), остужают и медленно добавляют кислоту. Раствор хранят в защищенном от света месте при температуре от 4 до 10 °С. Реактив должен быть желтого цвета. При неправильном хранении цвет реактива становится коричневым, и реактив непригоден для использования.

В пробирку с соево-казеиновым бульоном или со средой № 15, в которой выросла исследуемая культура, вносят 0,5 мл реактива Ковача и слегка встряхивают. Через несколько минут при наличии индола наблюдают появление

красного кольца на поверхности среды в пробирке. Положительным контролем является культура E.coli, отрицательным – культура S.abony.

5.3. Тест на наличие коагулазы (реакция плазмокоагуляции)

Сухую цитратную кроличью плазму разводят согласно приложенной инструкции 0,9 % стерильным раствором натрия хлорида изотоническим и разливают по 0,5 мл в стерильные пробирки. В пробирку помещают 1 петлю суточной культуры выделенных кокков, выращенных на соево-казеиновом агаре или на среде № 1. Положительным контролем служит культура S.aureus, отрицательным – культура S.epidermidis. Необходимо поставить также контроль неконтаминированной плазмы. Пробирки инкубируют при температуре (32,5 ± 2,5) °С. Реакцию плазмокоагуляции отмечают через каждый час в течение 4-6 ч, слегка наклоняя пробирку, но, не встряхивая ее.

При отсутствии положительной реакции плазмокоагуляции удлиняют время инкубации до 24 ч для получения окончательных результатов.

Тест на наличие коагулазы считается положительным при коагуляции плазмы.

6. Питательные среды. Определение ростовых и селективных свойств

Для испытания лекарственных средств на стерильность и микробиологическую чистоту используют питательные среды отечественного или зарубежного производства.

Готовить питательные среды следует, строго придерживаясь приведенной рецептуры, а сухие питательные среды – согласно инструкции по применению предприятия-изготовителя. Необходимый pH питательных сред устанавливают при температуре (25 ± 2) °С. Среды стерилизуют в автоклаве в течение 15 мин при температуре 121 °С, если нет других указаний, при условии валидации процесса стерилизации.

Определение ростовых и селективных свойств проводят для каждой серии коммерческой среды (сухой и готовой к использованию), а также для каждой партии среды, изготовленной в лаборатории.

Питательные среды должны обеспечивать рост и развитие микроорганизмов-контаминантов лекарственных средств.

6.1. Рекомендуемые растворы и питательные среды

• ***Фосфатный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном pH 7,0***

Калия фосфата однозамещенного	3,6 г
Натрия фосфата двузамещенного	7,2 г
Натрия хлорида	4,3 г
Пептона (мясного или казеинового)	1,0 г
Воды очищенной	1000 мл

• ***Полужидкий агар для хранения тест-микроорганизмов***

Панкреатического гидролизата казеина	8,0 г
Натрия хлорида	5,0 г
Агара	5,0 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,0±0,2

• ***Соево-казеиновый агар (Casein Soya Bean Digest Agar)***

Панкреатического гидролизата казеина	15,0 г
Папаинового гидролизата бобов сои	5,0 г
Натрия хлорида	5,0 г
Агара	15,0 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,3 ± 0,2

Отечественная среда для выращивания аэробных бактерий – среда № 1 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Агар Сабуро с глюкозой и антибиотиками (Sabouraud Glucose Agar with antibiotics)***

Пептона (мясного и казеинового)	10,0 г
Глюкозы моногидрата	40,0 г
Агара	15,0 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	5,6 ± 0,2

Отечественная среда для выращивания дрожжевых и плесневых грибов – среда № 2 (агар Сабуро с глюкозой и антибиотиками) для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Перед употреблением добавляют 0,1 г натриевой соли бензилпенициллина и 0,1 г тетрациклина на 1 л среды в виде стерильных растворов или добавляют альтернативно 50 мг хлорамфеникола (левомицетина) на 1 л среды перед стерилизацией.

• ***Бульон Мосселя для обогащения энтеробактерий (Enterobacteria Enrichment Broth – Mossel)***

Панкреатического гидролизата желатина	10,0 г
Глюкозы моногидрата	5,0 г
Бычьей желчи сухой	20,0 г
Калия фосфата однозамещенного	2,0 г
Натрия фосфата двузамещенного	8,0 г
Бриллиантового зеленого	0,015 г
Воды очищенной	1000 мл
pH	7,2 ± 0,2

Среду нагревают при 100 °С в течение 30 мин с последующим быстрым охлаждением.

Отечественная среда обогащения для энтеробактерий – среда № 3 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Агар Мосселя (Crystal violet, Neutral Red, Bile Agar)***

Дрожжевого экстракта	3,0 г
Панкреатического гидролизата казеина	7,0 г
Солей желчи	1,5 г
Лактозы моногидрата	10,0 г
Натрия хлорида	5,0 г
Глюкозы моногидрата	10,0 г
Агара	15,0 г
Нейтрального красного	0,03 г

Кристаллического фиолетового	0,002 г
Воды очищенной	1000 мл
pH	7,4 ± 0,2

Нагревают до кипения. **Нельзя нагревать в автоклаве.**

Отечественная среда для выделения энтеробактерий – среда № 4 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Бульон Мак-Конки (MacConkey Broth)***

Панкреатического гидролизата желатина	20,0 г
Лактозы моногидрата	10,0 г
Бычьей желчи сухой	5,0 г
Бромкрезолового пурпурного	10,0 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,3 ± 0,2

Отечественная среда обогащения для энтеробактерий – среда № 3 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Агар Мак-Конки (MacConkey Agar)***

Панкреатического гидролизата желатина	17,0 г
Пептона (мясного и казеинового)	3,0 г
Лактозы моногидрата	10,0 г
Натрия хлорида	5,0 г
Солей желчи	1,5 г
Агара	13,5 г
Нейтрального красного	0,03 г
Кристаллического фиолетового	0,001 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,1 ± 0,2

Перед стерилизацией кипятят 1 мин, постоянно встряхивая.

Отечественная среда для выделения энтеробактерий – среда № 4 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Дезоксихолат цитрат агар (Deoxycholate Citrate Agar)***

Мясного экстракта	10,0 г
Мясного пептона	10,0 г
Лактозы моногидрата	10,0 г
Натрия цитрата	20,0 г
Железа цитрата	1,0 г
Натрия дезоксихолата	5,0 г
Агара	13,5 г
Нейтрального красного	0,02 г
Воды очищенной	1000 мл
pH	7,3 ± 0,2

Доводят до кипения на медленном огне и кипятят в течение 1 мин, охлаждают до 50 °С и разливают в чашки Петри. **Нельзя нагревать в автоклаве.**

• ***Ксилоза, лизин, дезоксихолат агар (Xylose, Lisine, Deoxycholate Agar)***

Ксилозы	3,5 г
L-лизина	5,0 г

Лактозы моногидрата	7,5 г
Сахарозы	7,5 г
Натрия хлорида	5,0 г
Дрожжевого экстракта	3,0 г
Фенолового красного	0,08 г
Агара	13,5 г
Натрия дезоксихолата	2,5 г
Натрия тиосульфата	6,8 г
Железа аммоний цитрата	0,8 г
Воды очищенной	1000 мл
pH	7,4 ± 0,2

Доводят до кипения, охлаждают до 50 °С и разливают в чашки Петри. **Нельзя нагревать в автоклаве.**

• ***Агар с бриллиантовым зеленым, феноловым красным, лактозой и сахарозой (Brilliant Green Agar Medium)***

Пептона (мясного и казеинового)	10,0 г
Дрожжевого экстракта	3,0 г
Натрия хлорида	5,0 г
Лактозы моногидрата	10,0 г
Сахарозы	10,0 г
Агара	20,0 г
Фенолового красного	0,08 г
Бриллиантового зеленого	0,0125 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	6,9 ± 0,2

Кипятят 1 мин. Используют сразу после автоклавирования.

• ***Висмут-сульфит агар (Bismuth Sulfite agar)***

Мясного экстракта	5,0 г
Мясного пептона	10,0 г
Глюкозы моногидрата	5,0 г
Натрия фосфата двузамещенного	4,0 г
Железа сульфата	0,3 г
Бриллиантового зеленого	0,025 г
Висмута сульфита	8,0 г
Агара	15,0 г
Воды очищенной	1000 мл
pH	7,6 ± 0,2

Среду не автоклавируют. Приготовленная среда мутная, зеленого цвета.

Отечественная среда для выделения сальмонелл – среда № 5 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Бульон с глюкозой (Dextrose Broth)***

Мясного пептона	10,0 г
Мясного экстракта	3,0 г
Натрия хлорида	5,0 г
Глюкозы моногидрата	10,0 г
Бромкрезола пурпурного	0,02 г
Воды очищенной	1000 мл

pH после стерилизации	7,2 ± 0,2

Отечественная среда для идентификации энтеробактерий – среда № 6 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Нитратный бульон (Nitrate Broth)***

Мясного пептона	8,6 г
Натрия хлорида	6,4 г
Калия нитрата	1,5 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,2 ± 0,2

Отечественная среда для идентификации энтеробактерий – среда № 7 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Соево-казеиновый бульон (Casein Soya Bean Digest Broth)***

Панкреатического гидролизата казеина	17,0 г
Папаинового гидролизата бобов сои	3,0 г
Натрия хлорида	5,0 г
Калия фосфата двузамещенного	2,5 г
Глюкозы моногидрата	2,5 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,3 ± 0,2

Отечественная среда для выращивания бактерий – среда № 8 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Цетримидный агар (Cetrimide Agar)***

Панкреатического гидролизата желатина	20,0 г
Магния хлорида	1,4 г
Калия сульфата двузамещенного	10,0 г
Цетримида (цетилпиридиния бромида)	0,3 г
Агара	13,6 г
Глицерина	10,0 мл
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,2 ± 0,2

Отечественная среда для выделения синегнойной палочки – ЦПХ-агар для выделения синегнойной палочки, сухая.

• ***ЦПХ-агар***

Пептона сухого ферментативного	20,0 г
Калия сернокислого	7,6 г
Магния сернокислого семиводного	2,4 г
Соды кальцинированной	1,0 г
Фенозан-кислоты	0,2 г
ЦПХ (N-цетилпиридиния хлористого 1-водного)	0,3 г
Агара	8 г
Воды очищенной	1000 мл
pH	7,2 ± 0,2

Среду не стерилизуют.

• ***Агар для выявления пиоцианина Pseudomonas (Pseudomonas Agar Medium for Detection of Pyocyanin)***

Панкреатического гидролизата желатина	20,0 г
Магния хлорида безводного	1,4 г
Калия сульфата безводного	10,0 г
Агара	15,0 г
Глицерина	10,0 мл
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,2 ± 0,2

Все компоненты, кроме глицерина, растворяют в воде. Нагревают при перемешивании и кипятят 1 мин. Добавляют глицерин и стерилизуют.

Отечественная среда для идентификации синегнойной палочки – среда № 9 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Агар Берда–Паркера (Baird–Parker Agar)***

Панкреатического гидролизата казеина	10,0 г
Мясного экстракта	5,0 г
Дрожжевого экстракта	1,0 г
Лития хлорида	5,0 г
Агара	20,0 г
Глицина	12,0 г
Натрия пирувата	10,0 г
Воды очищенной	950 мл
pH после стерилизации	6,8 ± 0,2

После стерилизации охлаждают до 45-50 °С и добавляют 10 мл стерильного 1 % раствора калия теллурита и 50 мл коммерческой желточной эмульсии.

• ***Агар Фогеля–Джонсона (Vogel–Johnson Agar Medium)***

Панкреатического гидролизата казеина	10,0 г
Дрожжевого экстракта	5,0 г
Маннита	10,0 г
Калия фосфата двузамещенного	5,0 г
Лития хлорида	5,0 г
Глицина	10,0 г
Агара	16,0 г
Фенолового красного	0,025 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,2 ± 0,2

После стерилизации охлаждают до 45-50 °С и добавляют 20 мл 1% стерильного раствора калия теллурита.

Отечественная среда для выделения золотистого стафилококка – среда № 10 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Лактозный бульон (Lactose Monohydrate Broth)***

Мясного экстракта	3,0 г
Панкреатического гидролизата желатина	5,0 г
Лактозы моногидрата	5,0 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	6,9 ± 0,2

После стерилизации следует быстро охладить среду.

Отечественная среда для предварительного обогащения энтеробактерий – среда № 11 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Тетратионатный желчный бульон с бриллиантовым зеленым (Tetrathionate Bile Brilliant Green Broth)***

Пептона	8,6 г
Бычьей желчи сухой	8,0 г
Натрия хлорида	6,4 г
Кальция карбоната	20,0 г
Калия тетратионата	20,0 г
Бриллиантового зеленого	0,07 г
Воды очищенной	1000 мл
pH	7,0 ± 0,2

Нагревают до кипения. **Нельзя перегревать.** Перед употреблением к 1000 мл среды добавляют 20 мл раствора йода с калия йодидом (6 г йода металлического, 5 г калия йодида, 20 мл воды очищенной).

Отечественная среда для выделения сальмонелл – среда № 12 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Трехсахарный агар с солями железа (Triple Sugar – Iron – Agar)***

Мясного экстракта	3,0 г
Дрожжевого экстракта	3,0 г
Пептона (казеинового и мясного)	20,0 г
Натрия хлорида	5,0 г
Лактозы моногидрата	10,0 г
Сахарозы	10,0 г
Глюкозы моногидрата	1,0 г
Железо–аммоний цитрата	0,3 г
Натрия тиосульфата	0,3 г
Фенолового красного	0,025 г
Агара	12,0 г
Воды очищенной	1000 мл
pH после стерилизации	7,4 ± 0,2

Среду разливают в пробирки, наполняя их на 1/3 объема. После стерилизации среду скашивают таким образом, чтобы образовались столбик и косяк.

Отечественная среда для идентификации сальмонелл – среда № 13 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

• ***Цитратный агар Симмонса***

Натрия хлорида	5,0 г
Магния сульфата	0,2 г
Аммония дигидрофосфата	1,0 г
Калия гидрофосфата	1,0 г
Натрия цитрата	3,0 г
Бромтимолового синего	0,08 г
Агара	20 г
Воды очищенной	1000 мл

pH после стерилизации 7,2 ± 0,2

Отечественная среда для идентификации E.coli – среда № 14 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Примечание. Входящие в состав питательных сред индикаторы и красители добавляют в виде растворов определенной концентрации.

6.2. Ростовые и селективные свойства питательных сред

Основными биологическими критериями качества питательных сред являются их ростовые и селективные свойства, определяемые с помощью микроорганизмов и стандартных питательных сред. В качестве стандартных используют среды, готовые к употреблению, с сертификатом производителя, а также аттестованные в лаборатории среды высокого качества.

Ростовые свойства – это способность питательной среды обеспечивать эффективный и типичный рост соответствующих микроорганизмов.

Селективные свойства – это способность питательной среды частично или полностью подавлять рост сопутствующих микроорганизмов (ассоциантов) при обеспечении роста тест-штаммов.

Тест-микроорганизмы, штаммы-ассоцианты и условия инкубации для определения ростовых и селективных свойств питательных сред представлены в табл. 32.7.

Приготовление рабочей взвеси микроорганизмов

Культуры бактерий и C.albicans смывают с поверхности скошенного агара стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида. Готовят стандартные взвеси каждого тест-штамма, соответствующие 10 Единицам по стандартному образцу мутности ОСО 42-28-85. Для культур Bacillus subtilis, Bacillus cereus и Candida albicans – это концентрация 10^7 КОЕ/мл, для Escherichia coli, Salmonella abony, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus – 10^9 КОЕ/мл. Стандартные взвеси методом последующих десятикратных разведений доводят стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации 10^2 и 10^3 КОЕ/мл. Для определения фактической концентрации рабочих взвесей бактерий и C.albicans, высевают поверхностным методом из концентрации 10^3 КОЕ/мл по 0,1 мл на чашку с соответствующей агаризованной средой.

Для смыва конидий A.niger с агара Сабуро используют стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида, содержащий 0,05 % твина-80. Количество конидий в 1мл взвеси определяют с помощью камеры Горяева или посевом подходящего разведения на агар Сабуро.

Для посева готовят рабочую взвесь A.niger с концентрацией конидий $0{,}5 \cdot 10^3$ в 1 мл, которую высевают поверхностным методом по 0,1 мл на чашки с агаром Сабуро.

Приготовленные рабочие взвеси монокультур используют для определения ростовых и селективных свойств питательных сред. Для определения селективных свойств дополнительно готовят посевную дозу, состоящую из равных количеств рабочих взвесей тест-микроорганизма и штамма-ассоцианта, при этом количество КОЕ штамма-ассоцианта должно быть на 2 порядка выше.

Определение ростовых свойств агаризованных сред

Испытуемую и стандартную агаризованные среды разливают в чашки Петри диаметром 90 мм по 15 мл, подсушивая агар после застывания. По 0,1 мл рабочей взвеси тест-микроорганизма с концентрацией 10^3 КОЕ/мл засевают поверхностным методом на чашки с испытуемой и стандартной средами в тройной повторности.

На агаризованных средах после инкубации описывают морфологические особенности колоний, подсчитывают колонии тест-микроорганизмов и определяют коэффициент прорастания по формуле:

$$K = \frac{N}{N_0},$$

где: N – среднее арифметическое число колоний на чашке с испытуемой средой;
N_0 – среднее арифметическое число колоний на чашке со стандартной средой.

Испытуемая агаризованная среда считается годной к употреблению, если коэффициент прорастания не менее 0,7 по сравнению со стандартной питательной средой.

Определение ростовых свойств жидких сред

Жидкие испытуемые и стандартные питательные среды разливают в стерильные пробирки размером 15×150 мм по 10 мл. По 1,0 мл рабочей взвеси тест-микроорганизма с концентрацией 10^2 КОЕ/мл засевают в 3 пробирки с каждой средой. Рост микроорганизмов определяют визуально по помутнению и/или изменению цвета среды после периода инкубации. Из пробирок, в которых наблюдается рост, после предварительного разведения до 10^3 КОЕ/мл делают пересев по 0,1 мл на соответствующую стандартную агаризованную среду. После инкубации описывают морфологические особенности колоний, подсчитывают колонии тест-микроорганизмов и определяют коэффициент прорастания по указанной выше формуле.

Испытуемая жидкая среда считается годной к употреблению, если коэффициент прорастания не менее 0,7 по сравнению со стандартной жидкой питательной средой.

Определение селективных свойств

Для оценки селективных свойств питательных сред испытуемую и стандартную среды заражают взвесью тест-микроорганизмов (монокультура) и параллельно смесью тест-штамма и штамма-ассоцианта в определенной пропорции. В случае нескольких штаммов-ассоциантов каждый из них смешивают с тест-микроорганизмом отдельно.

Посев на агаризованные среды осуществляют поверхностным методом. В 3 чашки с каждой средой (испытуемой и стандартной) вносят по 0,1 мл рабочей взвеси монокультуры, содержащей около 10^3 КОЕ/мл. Параллельно в 3 чашки с каждой средой вносят по 0,1 мл посевной дозы, содержащей взвеси тест-микроорганизма и штамма-ассоцианта. На всех засеянных чашках после оптимального срока инкубации при соответствующей температуре отмечают рост

характерных колоний тест-микроорганизма при отсутствии или угнетении роста штамма-ассоцианта.

Для посева на жидкие питательные среды (стандартную и испытуемую) аналогично используют монокультуру тест-микроорганизма и посевную дозу тест-микроорганизма со штаммом-ассоциантом. В 3 пробирки каждой среды вносят по 1 мл рабочей взвеси монокультуры тест-микроорганизма. Параллельно в 3 пробирки вносят по 1 мл посевной дозы тест-микроорганизма и штамма-ассоцианта.

Для качественной оценки селективных свойств среды через 24 ч инкубации делают пересев из каждой пробирки, в которой наблюдают рост, бактериологической петлей на чашки с соответствующей агаризованной средой. После инкубации на чашках должен наблюдаться рост характерных колоний тест-микроорганизма при отсутствии или угнетении роста штамма-ассоцианта.

Для характеристики питательных сред учитывают коэффициент прорастания и селективные свойства, а также морфологию выросших колоний.

Таблица 32.7

Тест-микроорганизмы и условия инкубации для определения ростовых и селективных свойств питательных сред

Питательные среды	Назначение	Тест-микроорганизмы	Время и температура инкубации
1	2	3	4
• Соево-казеиновый агар • Среда № 1 для выращивания бактерий	**Аэробные бактерии**	**Bacillus subtilis ATCC 6633 или** **Bacillus cereus ATCC 10702;** **Escherichia coli ATCC 25922;** **Staphylococcus aureus ATCC 6538-P**	72 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Сабуро агар с глюкозой и антибиотиками • Среда № 2 для выращивания грибов	**Дрожжи, плесени**	**Candida albicahs NCTC 885-653 или** **Candida albicans ATCC 10231;** **Aspergillus niger ATCC 9642** Штаммы-ассоцианты: Staphylococcus aureus ATCC 6538-P Bacillus cereus ATCC 10702	5 сут (22,5 ± 2,5) °С
• Бульон Мосселя • Мак-Конки бульон • Среда № 3 для обогащения энтеробактерий	**Обогащение энтеробактерий**	**Escherichia coli ATCC 25922;** **Salmonella abony IHE 103/39** Штаммы-ассоцианты: Staphylococcus aureus ATCC 6538-P Bacillus cereus ATCC 10702	24-48 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Мак-Конки агар • Мосселя агар • Среда № 4 для выделения энтеробактерий	**Энтеробактерии**	**Escherichia coli ATCC 25922;** **Salmonella abony IHE 103/39** Штаммы-ассоцианты: Staphylococcus aureus ATCC 6538-P Bacillus cereus ATCC 10702	24-48 ч (32,5 ± 2,5) °С

Продолжение таблицы 32.7

1	2	3	4
• Дезоксихолат-цитратный агар • Ксилоза-лизин-дезоксихолат агар • Агар с бриллиантовым зеленым • Висмут-сульфитный агар • Среда № 5 для идентификации сальмонелл	**Сальмонеллы**	**Salmonella abony IHE 103/39** Штаммы-ассоцианты: Escherichia coli ATCC 25922 Staphylococcus aureus ATCC 6538-P Bacillus cereus ATCC 10702	24-48 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Бульон с глюкозой • Среда № 6 для идентификации энтеробактерий	**Энтеробактерии**	**Escherichia coli ATCC 25922;** **Salmonella abony IHE 103/39;** **Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027** **(P. aeruginosa ГИСК 453)**	24 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Нитратный бульон • Среда № 7 для идентификации энтеробактерий	**Энтеробактерии**	**Escherichia coli ATCC 25922;** **Salmonella abony IHE 103/39;** **Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027** **(P. aeruginosa ГИСК 453)**	24 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Соево-казеиновый бульон • Среда № 8 для выращивания бактерий	**Аэробные бактерии**	**Bacillus cereus ATCC 10702 или** **Bacillus subtilis ATCC 6633;** **Escherichia coli ATCC 25922;** **Staphylococcus aureus ATCC 6538-P;** **Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027** **(P. aeruginosa ГИСК 453)**	24 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Лактозный бульон • Среда № 11 для предварительной инкубации энтеробактерий	**Энтеробактерии**	**Escherichia coli ATCC 25922;** **Salmonella abony IHE 103/39**	24 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Агар для выявления пиоцианина P.aeruginosa • Среда № 9 для идентификации P.aeruginosa	**Синегнойная палочка**	**Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027** **(P. aeruginosa ГИСК 453);** **Escherichia coli ATCC 25922**	24-48 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Цетримидный агар • ЦПХ-агар для выделения P.aeruginosa	**Синегнойная палочка**	**Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027** **(P. aeruginosa ГИСК 453)** Штаммы-ассоцианты: Escherichia coli ATCC 25922; Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	24-48 ч (32,5 ± 2,5) °С

Окончание таблицы 32.7

1	2	3	4
• Фогель-Джонсона агар • Среда № 10 для выделения S. aureus • Берда-Паркера агар	**Золотистый стафилококк**	**Staphylococcus aureus ATCC 6538-P;** **Staphylococcus epidermidis ATCC 14990** Штаммы-ассоцианты: Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 (P. aeruginosa ГИСК 453); Escherichia coli ATCC 25922	48 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Селенитовый бульон • Тетратионатный бульон • Среда № 12 для выделения сальмонелл	**Сальмонеллы**	**Escherichia coli ATCC 25922;** **Salmonella abony IHE 103/39**	18-24 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Трехсахарный агар с солями железа • Среда № 13 для идентификации сальмонелл	**Сальмонеллы**	**Escherichia coli ATCC 25922;** **Salmonella abony IHE 103/39**	24 ч (32,5 ± 2,5) °С
• Цитратный агар Симмонса • Среда № 14 для идентификации E.coli	**Кишечная палочка**	**Escherichia coli ATCC 25922;** **Salmonella abony IHE 103/39**	24 ч (32,5 ± 2,5) °С

*ATCC – Американская коллекция типовых культур (American Type Culture Collection), Соединенные Штаты Америки.

ГИСК - Всероссийский музей патогенных бактерий ГИСК им. Л.А. Тарасевича, Россия.

IHE – Институт гигиены и эпидемиологии, Прага, Чехия.

ССМ – Чешская коллекция микроорганизмов.

Требование к ростовым свойствам питательных сред

Испытуемая агаризованная среда считается годной к употреблению, если коэффициент прорастания не менее 0,7 по сравнению со стандартной питательной средой. Испытуемая жидкая (полужидкая) среда считается годной к употреблению, если после инкубации рабочей взвеси и пересеве подходящего разведения на агаризованную среду коэффициент прорастания не менее 0,7 по сравнению со стандартной жидкой питательной средой.

Требование к селективным свойствам питательных сред

Испытуемая селективная питательная среда при посеве тест-микроорганизма и штамма-ассоцианта должна обеспечивать доминирующий рост тест-микроорганизма при частичном или полном угнетении роста штамма-ассоцианта.

Стерильность

Не менее 10 % емкостей (флаконов, пробирок) от каждой партии приготовленной питательной среды контролируют на стерильность, выдерживая их при соответствующей температуре в течение 48-72 ч. При обнаружении микробного роста хотя бы в одной из емкостей, испытанию на стерильность подлежит вся приготовленная партия среды.

Хранение питательных сред

Сухие питательные среды необходимо хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре 2-30 °С герметично закрытыми. После вскрытия упаковки на флаконе необходимо написать дату и далее хранить при комнатной температуре до окончания срока годности.

Приготовленные из сухих смесей и разлитые во флаконы питательные среды хранятся 1 месяц при комнатной температуре или 3 месяца при (5 ± 1) °С.

Срок годности сред, разлитых в чашки, составляет 7 дней при температуре (5 ± 1) °С.

Исключение составляют чашки со средой № 4, срок годности которых не более 3 сут. без доступа света.

33. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ МЕТОДОМ ДИФФУЗИИ В АГАР

(ОФС 42-0068-07)

Определение антимикробной активности антибиотиков основано на их способности угнетать рост микроорганизмов. Определение проводят методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем сравнения размеров зон угнетения роста тест-микробов, образующихся при испытании растворов определенных концентраций Государственного стандартного образца * и испытуемого препарата.

Антимикробная активность антибиотиков выражается в единицах действия – ЕД или «мкг». Для большинства антибиотиков 1 ЕД или «мкг» соответствуют 1 мкг активного вещества (кислоты или основания); для

* Далее «стандартный образец» следует читать «Государственный стандартный образец».

антибиотиков, имеющих иное количественное выражение единицы, соответствующие указания даются в частных фармакопейных статьях.

При определении антимикробной активности антибиотиков используют стандартные образцы, активность которых, как правило, устанавливают в соответствии с Международными биологическими стандартами. При отсутствии последних для указанных целей могут быть использованы международные химические стандарты, антимикробную активность которых рассчитывают на основании показателей качества, установленных физико-химическими методами. Антимикробную активность стандартных образцов антибиотиков, не имеющих аналогов в международной коллекции стандартов, рассчитывают также на основании показателей качества, установленных физико-химическими методами.

Стандартные образцы антибиотиков хранятся и используются в соответствии с рекомендациями, указанными на этикетке стандартного образца.

Метод определения. Тест-микробы, растворители, буферные растворы, питательные среды и прочие условия проведения испытания указаны в табл. 33.1.

В чашки Петри (стеклянные или пластмассовые), установленные на столиках со строго горизонтальной поверхностью, разливают расплавленные питательные среды определенного состава в один или два слоя. Для нижнего слоя используют незасеянные среды, для верхнего или одного слоя – агаровую среду, предварительно засеянную соответствующим тест-микробом. Если культура представляет собой суспензию вегетативных клеток, то температура расплавленной среды, в которую вносят тест-микроб, должна быть (49 ± 1) °С, при использовании суспензии спор – 65-70 °С. К среде следует добавить такое количество суспензии вегетативных клеток или спор, которое обеспечивает оптимальный рост тест-микроба и четкость зон угнетения его роста.

Шесть стерильных цилиндров единого размера и массы, высотой (10,0 ± 0,1) мм и внутренним диаметром (6,0 ± 0,1) мм, из нержавеющей стали или алюминия расставляют на поверхности засеянной среды на равном расстоянии друг от друга и от края чашки. Вместо цилиндров могут быть использованы лунки диаметром от 6 до 8 мм, сделанные в толще агара с помощью стерильного сверла, либо другого соответствующего приспособления.

В цилиндры или лунки каждой чашки вносят равные объемы рабочих растворов стандартного и испытуемого образцов. Основные растворы стандартных и испытуемых образцов готовят в стерильных растворителях с концентрацией 1 мг/мл. Затем из основных растворов в зависимости от применяемого варианта метода диффузии в агар (трехдозного или с построением стандартной кривой) готовят рабочие растворы трех или одной концентраций испытуемого образца и растворы трех или пяти концентраций стандартного образца.

Рабочие растворы испытуемых образцов готовят из основных растворов таким образом, чтобы их концентрации не имели существенных отличий от концентраций раствора стандартного образца.

Для уменьшения влияния колебаний во времени между закапыванием растворов, используемых в опыте, рекомендуется после их внесения выдерживать

Таблица 33.1

Характеристика культуральных свойств тест-микроба

Название тест-микроба	При росте на плотной питательной среде		При росте на жидкой питательной среде		При микроскопическом изучении мазка агаровой культуры, окрашенной по Граму
	условия выращивания	описание культуры	условия выращивания	описание культуры	
Staphylococcus aureus 209 P	Среда № 1, T° (36 ± 1) °C, 18-20 ч, затем при комнатной температуре 24 ч	Гладкие с ровными краями колонии, с равномерной золотистой пигментацией	Мясо-пептонный бульон, pH 7,2-7,4, 18-20 ч	Равномерное помутнение бульона без пленки и слизистого осадка на дне	Однородные по величине и расположению в виде гроздьев кокки с хорошо выраженной грамположительной окраской
Candida utilis ЛИА-01	Среда № 3, T° (30 ± 1) °C, 48 ч	Круглые, кремового цвета с матовой поверхностью колонии с ровными краями	МПБ, pH 7,2-7,4 с 1 % глюкозой, 18-20 ч	Рост в виде равномерной мути и осадка на дне	Овальные, иногда с отростками клетки; расположены отдельно, цепочками или группами
Bacillus subtilis, var. $Л_2$	Среда № 1, T° (36 ± 1) °C, 18-20 ч	Колонии желтоватого цвета, круглой формы, влажно блестящие с шагреневой поверхностью, слегка зазубренными краями и приподнятым центром	МПБ, pH 7,2-7,4, 18-20 ч	Рост в виде пленки с осадком на дне	Палочки с закругленными краями, располагающиеся отдельно и цепочками с хорошо выраженной грамположительной окраской
Bacillus subtilis АТСС 6633	Среда № 1, T°(36 ± 1)°C, 18-20 ч	Мелкие сероватые колонии с зубчатым краем	МПБ, pH 6,8-7,0, 18-20 ч	Рост в виде пленки с осадком на дне	Тонкие палочки, располагающиеся отдельно или цепочками, с хорошо выраженной грамположительной окраской

Продолжение таблицы 33.1

Bacillus cereus, var. mycoides 537	Среда № 2, T°(36 ± 1) °C, 18-20 ч	Шероховатые колонии с краем, сформированным из переплетающихся волокон	МПБ, pH 7,8-8,0, 18-20 ч	Морщинистая пленка; вся среда прозрачная, без осадков	Палочки с закругленными концами, располагающиеся отдельно или цепочками, с хорошо выраженной грамположительной окраской
Bacillus cereus, var. mycoides HB	Среда № 1, T° (36 ± 1) °C, 18-20 ч	Гладкие колонии с ровными краями и сферической поверхностью	МПБ, pH 6,8-7,0, 18-20 ч	Равномерное помутнение бульона без образования пленки и осадка	Тонкие с закругленными концами палочки, располагающиеся отдельно или короткими цепочками, с хорошо выраженной грамположительной окраской
Bacillus pumilus NCTC 8241	Среда № 1, T°(36 ± 1) °C, 18-20 ч	Мелкие серовато-голубого цвета колонии с зазубренными краями и приподнятым центром	МПБ, pH 7,2-7,4, 18-20 ч	Равномерное помутнение бульона без образования пленки и осадка	Тонкие, мелкие палочки с закругленными концами, располагающиеся отдельно или короткими цепочками, с хорошо выраженной грамположительной окраской
Bordetella bronchiseptica ATCC 4617	МПА, pH 7,2-7,4 T°(36 ± 1) °C, 18-20 ч	Мелкие, мутные, белые, слегка выпуклые, фарфоровидные колонии	МПБ, pH 7,2-7,4	Заметное помутнение, серая пленка, тягучий осадок	Одиночные, короткие, тонкие палочки с хорошо выраженной грамотрицательной окраской
Pseudomonas aeruginosa NCTC 2134	МПА, pH 7,2-7,4, T°(36 ± 1) °C, 18-20 ч	Широкие, расплывчатые, прозрачные с неровным краем колонии	МПБ, pH 7,2-7,4	Заметное помутнение, толстая пленка, среда может приобретать желтовато-зеленую окраску	Одиночные палочки либо короткие цепочки с хорошо выраженной грамотрицательной окраской

чашки при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Затем чашки инкубируют при температуре (36 ± 1)°С в течение 16-18 ч.

Диаметры зон угнетения роста тест-микроба при помощи соответствующих приборов измеряют с точностью до 0,1 мм.

Определение антимикробной активности антибиотиков с использованием трехдозного варианта метода диффузии в агар. Для проведения испытания готовят три раствора стандартного образца ($С_1$, $С_2$, $С_3$) и три раствора испытуемого образца ($И_1$, $И_2$, $И_3$). Концентрации растворов, содержащих малую, среднюю и большую дозы, должны находиться между собой в кратном соотношении (1:2:4). При необходимости это соотношение может быть изменено. Концентрация раствора $С_2$ должна быть близка к контрольной концентрации раствора стандартного образца, указанной в табл. 33.2.

Все растворы стандартного и испытуемого образцов вносят в цилиндры или лунки одной чашки Петри таким образом, чтобы растворы с большими концентрациями не соприкасались между собой. Предлагаемый вариант закапывания – $С_1И_3С_2И_1С_3И_2$.

Число чашек, используемых в каждом опыте, должно быть достаточным для обеспечения статистической достоверности результатов, но не менее 6 чашек.

Последовательность внесения растворов стандартного и испытуемого образцов в цилиндры или лунки каждой чашки должна быть следующей: первым вносят раствор с малой концентрацией стандартного образца ($С_1$) и соответствующий раствор испытуемого образца ($И_1$). Затем растворы со средней концентрацией ($С_2$ и $И_2$), последними вносят растворы с большими концентрациями ($С_3$ и $И_3$).

Расчет активности и дисперсионный анализ при использовании трехдозного варианта метода диффузии в агар осуществляется в соответствии со статьей «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний». Растворы определенных концентраций стандартного (С) и испытуемого (И) образцов обозначены D^s и D^u соответственно.

Определение антимикробной активности антибиотиков с использованием стандартной кривой. Постановка о п ы т а. В день постановки анализа из основного раствора готовят пять рабочих растворов стандартного образца $С_1$, $С_2$, $С_3$, $С_4$, $С_5$ с концентрациями, увеличивающимися в геометрической прогрессии (Z), обычно в соотношении 1:1,25. Средняя концентрация ($С_3$) является контрольной и должна быть близка к концентрации, указанной в табл. 33.2: концентрация $С_1$ – наименьшая, $С_5$ – наибольшая. Для исследования растворов каждой концентрации (кроме контрольной) используют по три чашки. Раствор контрольной концентрации $С_3$ закапывают в три цилиндра (или лунки) каждой из взятых в опыт чашек, в три другие цилиндра (лунки) закапывают раствор одной из концентраций стандартного образца, чередуя его с раствором контрольной концентрации. Таким образом, для построения стандартной кривой используют 12 чашек.

Таблица 33.2

Тест-микроорганизмы и условия для биологического определения активности антибиотиков

Антибиотик[1]	Тест-микроорганизмы[2]	Среда для определения активности[3,4]		Количество среды на каждую чашку, мл[5]		Посевная доза[6]	Стандартный образец	Растворитель для приготовления растворов стандартного и испытуемого образцов		Срок годности основного раствора стандартного образца при температуре от 4 до 10 °С, сут.	Контрольная концентрация раствора стандартного образца[7,8] в мкг/мл акт. вещества или ЕД/мл
		нижний слой	верхний слой	нижний слой	верхний слой			основной раствор	рабочий раствор		
Ампициллин	Staphylococcus aureus 209 Р	№ 11	№ 7 + 0,1 % глюкозы	10	5	40 млн микробных клеток на 1 мл среды	Ампициллина тригидрат	Буфер № 1	Буфер № 1	3	1 мкг/мл
Амфотерицин В	Candida utilis ЛИА-01		№ 16 + 0,1 % глюкозы		15	3 мл рабочей взвеси на 100 мл среды	Амфотерицин В	Диметилсульфоксид	Буфер № 1[11]	1	0,5 мкг/мл
Бензилпенициллин	Staphylococcus aureus 209 Р	№ 11	№ 7 + 0,1 % глюкозы	10	5	40 млн микробных клеток на 1 мл среды	Бензилпенициллина натриевая соль	Буфер № 1	Буфер № 1	3	1 ЕД/мл
Гелиомицин	Bac. subtilis АТСС 6633	№ 17	№ 17		15	100 млн спор на 1 мл среды	Гелиомицин	0,1 н. раствор натрия гидроксида[13]	0,1 н. раствор натрия гидроксида	10	4 мкг/мл

Продолжение таблицы 33.2

Гентамицин	Bac. pumilus NCTC 8241		№ 9	20	5	50 млн спор на 1 мл среды	Гентамицина сульфат	Буфер № 4	Буфер № 4	14	2 мкг/мл
Грамицидин С	Bac. cereus var. mycoides 537		№ 13		10	8 млн спор на 1 мл среды	Грамицидин С	Этиловый спирт 96 %	Дистиллированная вода	30	100 мкг/мл
Дактиномицин	Bac. cereus, var. mycoides НВ		№ 14		10	20 млн спор на 1 мл среды	Дактиномицин	Дистиллированная вода[9]	Буфер № 4	15	4 мкг/мл
Дигидрострептомицин	Bac. cereus, var. mycoides 537		№ 9		10	20 млн спор на 1 мл среды	Дигидрострептомицина сульфат	Буфер № 3	Буфер № 4	30	2 мкг/мл
Диклоксациллин	Staphylcoccus aureus 209 Р	№ 11	№ 7 + 0,1 % глюкозы	10	5	40 млн микробных клеток на 1 мл среды	Диклоксациллина натриевая соль	Буфер № 1	Буфер № 1	6	8 мкг/мл
Доксициклин	Bac. sutilis, Var. $Л_2$		№ 6 +1 % глюкозы		10	30 млн спор на 1 мл среды	Доксициклина гидрохлорид	0,01 н. раствор хлористоводородной кислоты	Буфер № 2	7	0,5 мкг/мл
Канамицин В[10]	Bac. subtilis ATCC 6633	№ 12	№ 8	10	5	100 млн спор на 1 мл среды	Канамицина моносульфат	Дистиллированная вода	Буфер № 4	30	1 мкг/мл

Канамицин	Bac. pumilus NCTC 8241	№ 8	№ 8	15	5	40 млн спор на 1 мл среды	Канамицина моносульфат	Дистиллированная вода	Буфер № 4	30	10 мкг/мл
Карбенициллин	Pseudomonas aeruginosa NCTC 2134		№ 7		15	10 мл бульонной культуры на 100 мл среды	Карбенициллина динатриевая соль	Буфер № 1	Буфер № 2	3	10 мкг/мл
Карминомицин	Bac. cereus, var. mycoides 537		№ 5		15	100 млн спор на 1 мл среды	Карминомицина гидрохлорид	Дистиллированная вода	Буфер № 4	10	15 мкг/мл
Леворин	Candida utilis ЛИА-01		№ 16 +1% глюкозы		15	2-2,5 мл рабочей взвеси на 100 мл среды	Леворин	Диметилсульфоксид	Диметилсульфоксид до концентрации 100 мкг/мл, а затем в буфере № 1[11]	3(10)	0,5 мкг/мл
Линкомицин	Bac. subtilis ATCC 6633		№ 8		10	100 млн спор на 1 мл среды	Линкомицина гидрохлорид	Дистиллированная вода	Буфер № 4	30	100 мкг/мл
Метациклин	Bac. subtilis var. Л2		№ 6 +1% глюкозы		10	30 млн спор на 1 мл среды	Метациклина гидрохлорид	0,01 н. раствор хлористоводородной кислоты	Буфер № 2	7	0,5 мкг/мл
Метициллин	Staphylo-coccus N 11 aureus 209 P		№ 7 +0,1% глюкозы	10	5	40 млн микробных клеток на 1 мл среды	Метициллина натриевая соль	Буфер № 1	Буфер № 1	3	20 мкг/мл

Продолжение таблицы 33.2

Микогептин	Candida utilis ЛИА-01		№ 16 +1 % глюкозы		15	2,5-3 мл рабочей взвеси на 100 мл	Микогептин	Диметилсульфоксид	Диметилсульфоксид до концентрации 50 мкг/мл, а затем буфер № 4[11]	З[12]	1 мкг/мл
Мономицин	Bac. cereus, var. mycoides 537		№ 9		10	20 млн спор на 1 мл среды	Мономицин	Дистиллированная вода	3 % раствор хлорида калия	30	2 мкг/мл
Неомицин	Bac. cereus, var. mycoides 537		№ 9	20	5	20 млн спор на 1 мл среды	Неомицина сульфат	Буфер № 4	Буфер № 4	30	4 мкг/мл
Нистатин	Candida utilis ЛИА-01		№ 16 +1 % глюкозы		15	3-3,5 мл рабочей взвеси на 100 мл среды	Нистатин	Диметилформамид	Буфер № 3	3	20 ЕД/мл
Оксациллин	Staphylo-coccus Aureus 209 Р	№ 11	№ 7 + 0,1 % глюкозы	10	5	40 млн микробных клеток на 1 мл среды	Оксациллина натриевая соль	Буфер № 1	Буфер № 1	3	4 мкг/мл
Окситетрациклин	Bac. subtilis, var. $Л_2$		№ 6 +1 % глюкозы		10	30 млн спор на 1 мл среды	Окситетрациклина гидрохлорид	0,01 н. раствор хлористоводородной кислоты	Буфер № 2	7	1 мкг/мл
Олеандомицин	Bac. cereus, var. mycoides НВ		№ 9		10	20 млн спор на 1 мл среды	Олеандомицина фосфат	Буфер № 3	Буфер № 4	7	4 мкг/мл

Продолжение таблицы 33.2

Оливомицин	Bac. subtilis ATCC 6633	№ 11	№ 18	10	5	10 млн спор на 1 мл среды	Оливомицин-кислота	Стандартный образец в этиловом спирте из расчета 5 мг в 1 мл, затем буфер № 1, испытуемый образец в дистиллированной воде	Буфер № 1	14	2 мкг/мл
Полимиксин В	Bordetella Bronchiseptica ATCC 4617		№ 15		10	40-60 млн микробных клеток на 1 мл среды	Полимиксин В сульфат	Буфер № 3	Буфер № 5	14	100 ЕД/мл
Полимиксин М	Bordetella Bronchiseptica ATCC 4617		№ 15		10	40-60 млн микробных клеток на 1 мл среды	Полимиксин М сульфат	Буфер № 3	Буфер № 5	14	100 ЕД/мл
Рифампицин	Bac. subtilis ATCC 6633		№ 10 +0,1 % глюкозы		10	40 млн спор на 1 мл среды	Рифампицин	1 мл диметилформамида на 10 мг навески, затем дистиллированная вода	Буфер № 3	4	5 мкг/мл
Рубомицин	Bac. cereus, var. mycoides 537		№ 5		15	10 млн спор на 1 мл среды	Рубомицина гидрохлорид	Дистиллированная вода	Буфер № 4	10	20 мкг/мл
Сизомицин	Bac. pumilus NCTC 8241	№ 12	№ 8	20	5	50 млн спор на 1 мл среды	Сизомицина сульфат	Буфер № 4	Буфер № 4	14	2 мкг/мл

Продолжение таблицы 33.2

Стрептомицин	Bac. cereus, var. mycoides 537		№ 9		10	20 млн спор на 1 мл среды	Стрептомицина сульфат	Буфер № 3	Буфер № 4	30	2 мкг/мл
Тетрациклин	Bac. subtilis var $Л_2$		№ 6 + 1 % глюкозы		10	30 млн спор на 1 мл среды	Тетрациклина гидрохлорид	0,01 н. раствор хлористоводородной кислоты	Буфер № 2	7	2 мкг/мл
Феноксиметилпенициллин	Staphylococcus aureus 209 Р	№ 11	№ 7 + 0,1 % глюкозы	10	5	40 млн микробных клеток на 1 мл среды	Феноксиметилпенициллин	Буфер № 1	Буфер № 1	7	1 ЕД/мл
Флоримицин	Bac. subtilis АТСС 6633		№ 8		10	20 млн спор на 1 мл среды	Флоримицина сульфат	Дистиллированная вода	Буфер № 4	7	10 мкг/мл
Фузидин	Bac. cereus, var. mycoides НВ		№ 10 + 1 % глюкозы		10	50 млн спор на 1 мл среды	Фузидиевая кислота	Стандартный образец – в этиловом спирте из расчета 10 мг/мл, затем буфер № 4; испытуемый образец – в буфере № 4	Буфер № 3	7	5 мкг/мл
Цефалексин	Bac. subtilis АТСС 6633	№ 11	№ 7 + 0,1 % глюкозы	10	5	100 млн спор на 1 мл среды	Цефалексин	Буфер № 1	Буфер № 1	3	5 мкг/мл

Цефалотин	Bac. subtilis АТСС 6633	№ 11	№ 7 + 0,1 % глюкозы	10	5	40 млн спор на 1 мл среды	Цефалотина натриевая соль	Буфер № 1	Буфер № 1	3	0,5 мкг/мл
Хлортетрациклин	Bac. subtilis, var. $Л_2$		№ 6 + 1 % глюкозы		10	30 млн спор на 1 мл среды	Хлортетрациклина гидрохлорид	0,01 н. раствор хлористоводородной кислоты	Буфер № 2	7	1 мкг/мл
Эритромицин	Bac. cereus, var. mycoides НВ		№9		10	20 млн спор на 1 мл среды	Эритромицин	1 мл этилового спирта на 10 мг навески, затем буфер № 4 до 1000 ЕД/мл	Буфер № 4	7	2 мкг/мл

[1] Условия определения антимикробной активности антибиотиков указанных наименований распространяются и на их лекарственные формы.

[2] АТСС – Американская коллекция типовых культур, NCTC – Национальная коллекция типовых культур.

[3] Состав, приготовление сред и буферных смесей см. табл. 33.3 и 33.4.

[4] Глюкозу добавляют в расплавленный агар в виде 40 % стерильного раствора.

[5] Объемы сред указаны для чашек размером 20×100 мм. При использовании лунок количество среды для нижнего или одного слоя удваивается.

[6] Допускается уменьшение или увеличение посевной дозы тест-микроба в зависимости от плотности получаемого газона и четкости очертания зон.

[7] В таблице указана контрольная концентрация раствора стандартного образца для метода с использованием стандартной кривой.

[8] Допускается при необходимости уменьшение или увеличение контрольной концентрации раствора стандартного образца.

[9] Для полного растворения препарата раствор помещают в холодильник при температуре от 4 до 10 °С.

[10] Активность канамицина В определяется после гидролиза по стандартному образцу канамицина А.

[11] Срок годности рабочих растворов в буфере при комнатной температуре – не более 30 мин.

[12] Срок годности основного раствора стандартного образца микогептина при комнатной температуре – не более 4-5 ч.

[13] Основной раствор готовят в концентрации 1 мг в 5 мл 0,1М раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л).

После инкубации в термостате измеряют диаметры зон угнетения роста тест-микробов. Далее вычисляют среднюю величину диаметров зон для раствора контрольной концентрации стандартного образца в каждой группе из трех чашек, затем среднюю величину диаметров зон для раствора контрольной концентрации стандартного образца из всех 12 чашек (общую среднюю из 36 зон). По разности между средней величиной зоны контрольной концентрации, установленной из 12 чашек, и средней величиной зоны контрольной концентрации, установленной из 3 чашек с каждой отдельной концентрацией, находят поправку к величине зоны данной концентрации. Найденную поправку прибавляют к средней величине диаметра зоны данной концентрации, если она положительная, и вычитают, если она отрицательная.

Пример. Общая средняя величина зоны для раствора контрольной концентрации стандартного образца 1 мкг/мл, рассчитанная из 36 зон, равна 19,2 мм. Средняя величина зоны для раствора той же концентрации, установленная из 3 чашек, на которых испытывался раствор с концентрацией 0,83 мкг/мл стандартного образца, равна 19 мм. Следовательно, величина поправки будет +0,2 мм. Средняя величина зоны для концентрации 0,83 мкг/мл равна 17,9 мм; прибавляя поправку +0,2 мм, получаем величину 18,1 мм. Таким образом, исправляют значение величины зон для растворов всех концентраций стандартного образца и получают величины d_1, d_2, d_4, d_5.

Для исследования активности испытуемого образца проводят несколько определений, используя для каждого по 3 чашки, в которые закапывают раствор контрольной концентрации стандартного образца и раствор испытуемого образца с концентрацией, близкой к контрольной. Внесение растворов контрольной концентрации стандартного и испытуемого образцов в каждой группе из трех чашек должно проводиться одномоментно. После инкубации измеряют зоны угнетения роста тест-микроба, образуемые растворами контрольной концентрации стандартного и испытуемого образцов. Находят среднее значение величин зон из 3 чашек.

Расчет антимикробной активности испытуемых образцов по стандартной кривой может быть проведен двумя способами: графическим методом или путем непосредственного расчета с использованием соответствующих формул.

Расчет активности испытуемого образца графическим методом. По исправленным значениям диаметров зон d_1, d_2, d_4, d_5 для всех концентраций растворов стандартного образца C_1, C_2, C_4, C_5 и общей средней величине диаметров зон для контрольной концентрации d_3 вычисляют с использованием метода наименьших квадратов размеры зон D_{min} и D_{max} для низкой и высокой концентраций растворов стандартного образца:

$$D_{min} = (3d_1 + 2d_2 + d_3 - d_5) : 5;$$
$$D_{max} = (3d_5 + 2d_4 + d_3 - d_1) : 5,$$

по которым затем строят стандартную кривую на полулогарифмической сетке расчета биологической активности антибиотиков, откладывая на оси абсцисс величины зон, на оси ординат – соответствующие им концентрации растворов стандартного образца. Разность между найденными средними величинами зон угнетения роста тест-микроба раствором испытуемого образца и раствором контрольной концентрации стандартного образца из тех же чашек прибавляют к

значению величины зоны, соответствующей контрольной концентрации на кривой (D_3). Затем по кривой находят концентрацию, соответствующую найденной величине зоны. Умножением полученной концентрации на степень разведения получают активность в 1 мл основного раствора или в 1 мг испытуемого образца.

Пример. Средний размер зон для раствора испытуемого образца при разведении 1:300 составляет 18,7 мм, средний размер зон для раствора стандартного образца, содержащего 2 мкг/мл (контрольная концентрация) из тех же чашек – 18,5 мм. Следовательно, разность составляет +0,2 мм. Эту разность прибавляют к величине зоны для раствора в концентрации 2 мкг/мл по стандартной кривой, которая равна D_3 = 18,6 мм, и получают величину 18,8 мм. Находят на кривой концентрацию, соответствующую данному размеру зоны – 2,36 мкг/мл. Эту величину умножают на степень разведения и получают содержание активного вещества в 1 мл основного раствора, т.е. 2,36 мкг/мл × 300 = 708 мкг/мг.

Так как концентрация основного раствора составляла 1 мг/мл, то активность испытуемого образца равна 708 мкг/мл: 1 мг/мл = 708 мкг/мл.

Определение активности испытуемого образца расчетным путем. Кривая, отражающая зависимость между активностью антибиотика и размером зоны угнетения роста тест-микроба, после перехода к координатам «логарифм концентрации (lg$C$) – диаметр зоны (D)» преобразуется в прямую, уравнение которой:

$$D = a + b \times \lg C,$$

где: a – свободный член; b – угловой коэффициент.

По исправленным значениям величин диаметров зон d_1, d_2, d_4, d_5 для растворов стандартного образца с концентрациями C_1, C_2, C_4, C_5 и общей средней величине диаметра зоны d_3, соответствующей контрольной C_3, рассчитывают величины a и b с применением метода наименьших квадратов. Так как концентрации C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 составляют геометрическую прогрессию, формулы для вычисления коэффициентов a и b могут быть записаны в виде:

$$\bar{b} = (-2d_1 - d_2 + d_4 + 2d_5)/10 \times \lg Z;$$

$$a = \bar{d} - \bar{b}\ \lg C_3,$$

где Z – знаменатель прогрессии разведения;

$$\bar{d} = (d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5)/5.$$

Пример. Пусть знаменатель прогрессии разведения Z = 1,25; C_3 = 5,0; а средние значения диаметров зон (в мм) равны: d_1 = 17,64; d_2= 18,15; d_3 = 19,03; d_4 = 19,58; d_5 = 20,09.

Тогда:

$$\bar{b} = (-2 \cdot 17{,}64 - 18{,}15 + 19{,}58 + 2 \cdot 20{,}09) : (10 \times lg\ 1{,}25) = 6{,}33 : 0{,}969 = 6{,}532;$$

$$\bar{d} = (17{,}64 + 18{,}15 + 19{,}03 + 19{,}58 + 20{,}09) : 5 = 18{,}90;$$

$$a = 18{,}90 - 6{,}532 \times 0{,}6990 = 14{,}33.$$

Если в опыте с одной стандартной кривой проведено n испытаний образца, то логарифм среднего значения концентрации испытуемого образца в опыте рассчитывают по формуле:

$$\lg C_U = \lg C_3 + (\bar{d}_u - \bar{d}_s) : b,$$

где: C_U – среднее значение рабочей концентрации испытуемого образца, полученное по n испытаниям;
$\bar{d}_u$ – среднее значение диаметра зон задержки роста, полученное по n параллельным испытаниям ($3n$ чашкам);
$\bar{d}_s$ – среднее значение соответствующего диаметра для контрольной концентрации, полученное в тех же испытаниях (по $3n$ чашки).

Величину концентрации C_U вычисляют как антилогарифм: $C_u = \text{antilg}(\lg C_U)$.

Для получения активности испытуемого образца (A_u) величину C_U умножают на его разведение в опыте – γ_u.

Пример 1. Пусть $n = 1$; $C_3 = 5{,}0$; $d_s = 18{,}61$ и $d_u = 18{,}44$ при $\gamma_u = 160$.

Тогда: $\bar{d}_u = d_u = 18{,}44$; $\bar{d}_s = d_s = 18{,}61$ и
$\lg C_u = 0{,}6990 + (18{,}44 - 18{,}61) : 6{,}532 = 0{,}6730$;
$C_u = \text{antilg}(0{,}6730) = 4{,}710$; $A_u = 4{,}710 \cdot 160 = 754$.

Пример 2. Пусть $n = 3$; $C_3 = 5{,}0$; $d_{S_1} = 18{,}61$; $d_{S_2} = 18{,}3$; $d_{s_3} = 18{,}12$;
$d_{u_1} = 18{,}44$; $d_{u_2} = 18{,}1$; $d_{u3} = 18{,}3$ при $\gamma_u = 160$.

Тогда:

$$\bar{d}_s = (18{,}61 + 18{,}3 + 18{,}12) : 3 = 18{,}34;$$

$$\bar{d}_u = (18{,}44 + 18{,}1 + 18{,}3) : 3 = 18{,}28;$$

$$lg\ Cu = 0{,}6990 + (18{,}28 - 18{,}34) : 6{,}532 = 0{,}6990 - 0{,}0092 = 0{,}6898;$$

$$C_u = \text{antilg}(0{,}6898) = 4{,}896;$$

$$A_u = 4{,}896 \cdot 160 = 783.$$

Поскольку микробиологическое исследование активности антибиотиков подвержено вариабельности, следует проводить не менее 6 повторных испытаний в разные дни (не менее 2 дней), так как средняя активность отдельных определений, проведенных в разные дни, – более надежная величина, чем средняя активность, полученная в результате такого же количества определений, проведенных одновременно.

Расчет ошибки определения логарифма концентрации испытуемого образца в пределах одного опыта приведен в приложении 1 к настоящей статье. Объединение результатов отдельных опытов проводят в соответствии с формулами, приведенными в приложении 2 к настоящей статье.

Во всех сомнительных случаях и при определении активности стандартных образцов должен использоваться только трехдозный вариант метода диффузии в агар.

Для определения содержания активного вещества во флаконе, активность, найденную в 1 мг, умножают на массу содержимого флакона, выраженную в миллиграммах. При исследовании раствора, приготовленного из всего содержимого флакона или ампулы, активность, найденную в 1 мл этого раствора, умножают на его объем. В случае необходимости определения содержания активного вещества в 1 мг испытуемого образца, следует величину, характеризующую содержание активного вещества во флаконе, разделить на массу содержимого флакона, выраженную в миллиграммах.

При определении содержания активного вещества в таблетках или капсулах их количество, а также подготовка для анализа должны соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи на данные лекарственные формы. В дальнейшем основной раствор испытуемого образца готовят из расчета 1 мг в 1 мл. После перемешивания раствору дают отстояться или центрифугируют. Рабочий раствор испытуемого образца готовят разведением надосадочной жидкости основного раствора. Для определения содержания активного вещества в 1 таблетке или капсуле активность 1 мг порошка растертых таблеток или содержимого капсул умножают на среднюю массу таблетки или содержимого капсулы, выраженную в миллиграммах.

При исследовании таблеток, покрытых оболочкой, активность определяют в нескольких растворенных таблетках, количество которых и растворитель должны быть указаны в частной фармакопейной статье. Активность, найденную в 1 мл основного раствора, умножают на его объем и делят на количество растворенных в этом объеме таблеток.

Выращивание и хранение культур тест-микробов*. Все культуры тест-микробов сохраняют в запаянных пробирках на соответствующих плотных питательных средах в течение 15-30 сут при температуре от 4 до 10 °С, после чего пересевают на свежую питательную среду. Тест-микробы можно сохранять и в лиофилизированном состоянии.

* Штаммы тест-микробов, за исключением Candida utilis ЛИА-01, применяемые для определения антимикробной активности антибиотиков, хранятся в музее патогенных и условно патогенных культур при Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича. Candida utilis ЛИА-01 хранится во Всесоюзном научно-исследовательском технологическом институте антибиотиков и ферментов медицинского назначения (ВНИТИАФ).

Для характеристики культурных свойств микроорганизмов (см. табл. 33.1) производится их высев в пробирки с мясо-пептонным бульоном (МПБ), затем через 18-20 ч инкубации при температуре (36 ± 1) °С культуры высевают на чашки Петри с плотной средой для выделения типичных колоний, которые затем пересевают на соответствующие питательные среды для получения в дальнейшем взвесей вегетативных клеток или спор. Взвесь хранят в запаянных стеклянных пробирках при температуре от 4 до 10 °С в течение определенного срока.

В полученной взвеси определяют концентрацию клеток (спор) по оптическому стандарту мутности** или нефелометрически (основная взвесь). Из этой взвеси по мере надобности готовят рабочую взвесь в соответствии с посевной дозой, предусмотренной для каждого тест-микроба.

Культуру тест-микроба Staphylococcus aureus 209P высевают на чашки Петри со средой № 1 и после выращивания в течение 18-20 ч при (36 ± 1) °С, оставляют при комнатной температуре на 24 ч для наблюдения за образованием пигмента. Отбирают типичные колонии и пересевают их в пробирки со скошенным агаром того же состава.

Для определения активности используют взвесь 18-20-часовой культуры стафилококка, выращенной в пробирке на скошенном агаре. Возможно также применение в течение длительного времени взвеси культуры, полученной следующим образом: культуру выращивают в течение 18-20 ч на скошенном агаре в пробирке, смывают ее 5-10 мл стерильного раствора натрия хлорида изотонического 0,9 %. Полученной взвесью засевают матрац с 300 мл среды № 1 (со скошенной поверхностью), выращивают в течение 2 сут [сутки при (36 ± 1) °С и сутки при комнатной температуре], смывают примерно 50 мл стерильного раствора натрия хлорида изотонического 0,9 %. Взвесь культуры можно хранить в запаянных пробирках в течение 5-7 нед. при температуре от 4 до 10 °С.

Культуру тест-микроба Bordetella bronchiseptica (АТСС 4617, гладкая форма) выращивают так же, как указано для Staphylococcus aureus 209P, за исключением времени инкубации, которое составляет для Bordetella bronchiseptica 30-36 ч. Посевным материалом служит культура, выращенная в пробирках со скошенным агаром и хранящаяся при температуре от 4 до 10 °С не более 2 нед. Для длительного применения взвеси клеток культуру смывают с питательной среды 5-10 мл стерильного раствора натрия хлорида изотонического 0,9 %, засевают матрац со средой № 1 (со скошенной поверхностью) и далее поступают так же, как при подготовке культуры Staphylococcus aureus 209P. Взвесь клеток Bordetella bronchiseptica АТСС 4617 может храниться в течение 7 сут.

Культуру тест-микроба Pseudomonas aeruginosa NCTC 2134 выращивают на чашках Петри со средой № 1 в течение 18-20 ч при температуре (36 ± 1) °С, отбирают типичные колонии, пересевают их на мясо-пептонный бульон с pH от 7,2 до 7,4 и выращивают в вышеуказанных условиях. Полученная культура служит посевным материалом для приготовления суточной культуры, используемой при определении активности в каждом конкретном опыте, и может храниться в течение 30 сут. при температуре от 4 до 10 °С.

** Оптические стандарты мутности и инструкция по их использованию выпускаются и рассылаются Государственным научно-исследовательским институтом стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича.

Культуру тест-микроба Candida utilis ЛИА-01 выращивают на чашках Петри со средой № 3 в течение 48 ч при температуре (30 ± 1) °С, отбирают типичные колонии, пересевают их в пробирки со скошенным агаром того же состава и выращивают в указанных выше условиях. Полученная культура служит посевным материалом для приготовления взвеси клеток, применяемой в течение длительного времени. Для этого культуру с поверхности среды смывают 5-10 мл стерильного раствора натрия хлорида изотонического 0,9 % и засевают матрац с 300 мл среды № 3 (со скошенной поверхностью). Через 2 сут культуру смывают 50 мл стерильного раствора натрия хлорида изотонического 0,9 %. По мере надобности готовят рабочую взвесь, густота которой должна быть такой, чтобы при разведении ее в 30 раз 0,9 % раствором натрия хлорида изотонического оптическая плотность составляла 0,22-0,23. Для определения густоты взвеси используют нефелометр с нейтральным светофильтром и кюветы с толщиной слоя 3 мм. Рабочая взвесь может храниться в течение 30 сут.

При использовании спорообразующих культур тест-микробов процесс выращивания на чашках Петри, отбор типичных колоний, пересев на пробирки со скошенным агаром и на матрацы осуществляют так же, как указано для Staphylococcus aureus 209P.

Для выращивания культур тест-микробов Bac. subtilis, var. $Л_2$ и Bac. pumilus N СТС 8241 на чашках Петри и пробирках используют среду № 1, при выращивании на матрацах – среду № 4; для выращивания культур тест-микробов Bac. cereus, var.mycoides НВ и Bac. subtilis АТСС 6633 на чашках Петри и пробирках используют среду № 1, при выращивании на матрацах – среду № 5; для выращивания культуры тест-микроб Bac.cereus, var. mycoides 537 на чашках Петри и на пробирках используют среду № 2, при выращивании на матрацах – среду № 4.

Для получения взвеси спор культуру, выращенную в пробирках, смывают 5-10 мл стерильного раствора натрия хлорида изотонического 0,9 %, засевают ею несколько матрацев с 300 мл питательной среды (со скошенной поверхностью) и выращивают в течение 5-7 сут. В процессе выращивания периодически производят микроскопический контроль культуры, и если в мазках, окрашенных по Граму, имеется в поле зрения 80-90 % спор, производят смыв стерильной дистиллированной водой.

Полученную взвесь спор прогревают при температуре от 60 до 70 °С в течение 30 мин. Затем промывают стерильной дистиллированной водой при центрифугировании до полной прозрачности надосадочной жидкости. Промытую взвесь спор вновь прогревают в течение 30 мин при температуре от 60 до 70 °С. Взвесь спор хранят в запаянных стеклянных пробирках при температуре от 4 до 10 °С и используют до тех пор, пока интенсивность роста и четкость зон при определении антимикробной активности препаратов удовлетворяют предъявляемым требованиям.

Для заражения питательных сред допускается использование лиофилизированных тест-культур с точно известным содержанием количества микробных клеток (спор) в ампуле, которые после суспендирования в соответствующем растворителе (изотоническом растворе натрия хлорида 0,9 % или дистиллированной воде) вносят в питательную среду без предварительного пересева.

Таблица 33.3

Состав питательных сред для выращивания тест-культур, получения спор и определения активности антибиотиков

Ингредиенты	Номера сред																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Содержание каждого ингредиента																		
Мясо-пептонный бульон 1:2	1000 мл	1000 мл	1000 мл	5 г	5 г													
Ферментативный гидролизат биомассы микроорганизмов без оболочек							5 г	5 г	5 г	5 г			5 г	5 г	5 г			5 г
Агар-агар	20 г	20 г	17 г	250 г	25 г		10-12 г	10-12 г	15 г	10-15 г	15-20 г	15-20 г	20 г	15 г	15 г	18-20 г	18 г	15-20 г
Глюкоза			10 г														5 г	5 г
Натрия фосфат двузамещенный							3 г	3 г	3 г		3 г	3 г				5 г	15 г	
Калия фосфат однозамещенный										25 г					25 г			
Натрия хлорид			5 г													20 г		30 г
Калия хлорид													20 г			20 г		
Мочевина																	2 г	
Аммония цитрат двузамещенный																5 г		
Аммония хлорид																	2г	
Вода дистиллированная				*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
pH после стерилизации	7,0-7,2	7,8-8,0	7,0-7,2	6,0-6,2	7,8-8,0	6,8-7,0	6,8-7,0	7,8-8,0	7,8-8,0	6,0-6,2	6,8-7,0	7,8-8,0	7,0-7,2	7,8-8,0	7,0-7,2	5,8-6,0	7,8-8,0	6,8-7,0

*1000 мл

Питательные среды и буферные растворы. В табл. 33.3 представлен состав сред, используемых при определении активности антибиотиков.

Для приготовления сред № 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16 применяют ферментативный гидролизат биомассы микроорганизмов без оболочек. Методика приготовления состоит в следующем: 5 г сухого ферментативного гидролизата размешивают в 1 л дистиллированной воды, прибавляют агар-агар, расплавленный в открытом котле или автоклаве текучим паром или под давлением 0,05 МПа и температуре (111 ± 1) °С в течение 30 мин. В случае необходимости в среду прибавляют соли в количестве, указанном в прописи сред; pH сред определяют потенциометрически со стеклянными электродами или колориметрически. pH корригируют хлористоводородной кислотой или раствором натрия гидроксида.

Готовые среды разливают в соответствующую посуду и стерилизуют в автоклаве при 0,1 МПа и температуре (120 ± 1) °С в течение 15 мин.

Мясо-пептонный бульон (среда № 1) готовят на водопроводной воде обычным способом, изложенным в руководствах по микробиологии.

Примечания

1. Количество агар-агара в средах указано для цилиндрочашечной модификации. В случае применения лунок количество агар-агара увеличивают до 20-25 г на 1000 мл среды.

2. Допускается уменьшение или увеличение содержания агар-агара в средах в зависимости от его качества.

3. Допускается использование взамен сред с ферментативным гидролизатом биомассы микроорганизмов (без оболочек) сред с другими источниками аминного азота:

а) сухих сред на основе сухого рыбного бульона. При использовании данной среды в отдельных случаях необходимо изменение посевной дозы тест-микроба и увеличение концентрации растворов стандартных и испытуемых образцов;

б) сред на основе панкреатического гидролизата мяса (по Хоттингеру) глубокого расщепления. Среды № 6, 7, 8, 10 должны содержать 130-140 мг% аминного азота, а среды № 4, 5, 9, 13 – 30-35 мг% аминного азота. Для приготовления сред с гидролизатом мяса применяют дистиллированную воду. Панкреатический гидролизат мяса и среды на его основе готовят обычным способом, изложенным в руководствах по микробиологии. Условия проведения анализа на средах с панкреатическим гидролизатом не отличаются от условий проведения анализа на средах с ферментативным гидролизатом биомассы микроорганизмов без оболочек.

При контроле активности антибиотиков применяются буферные растворы, состав которых приведен в табл. 33.4.

Таблица 33.4

Состав буферных растворов

Ингредиенты буферов	Содержание ингредиентов				
	1	2	3	4	5
Калия фосфат однозамещенный, г	3,63	—	7,72	0,68	32
Калия фосфат двузамещенный, г		—	—		8
Натрия фосфат двузамещенный, г	7,13	—	1,78	10,99	—
Натрия цитрат трехзамещенный, г	—	20,6	—	—	
Кислота хлористоводородная концентрированная, г	—	1,81	—	—	
Вода дистиллированная, до 1000 мл	1000 мл	1000 мл	1000 мл	1000 мл	1000 мл
pH буферного раствора	6,8-7,0	5,8-6,0	6,0-6,2	7,8-8,0	6,0-6,2

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Вычисление ошибки логарифма активности испытуемого S_{lgCu} проводится по общей фармакопейной статье «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний».

Сначала вычисляют величину дисперсии S_0^2, характеризующую разброс значений d_1, d_2, d_3, d_4, d_5 относительно прямой $D = a + b$ lgC:

$$S_0^2 = \left(\sum_{i=1}^{5} (d_i - (a + b \lg C_i))^2 \right) : 3.$$

$$S_{\lg C_U} = \sqrt{\frac{S_0^2}{b^2}\left(0{,}2 + \frac{1}{n} + \frac{5(\bar{d}_U - \bar{d}_S^2)}{b^2\left(5\sum_{i=1}^{5} \lg^2 C_i - \sum_{i=1}^{5} \lg C_i\right)^2}\right)},$$

где: n – число параллельных испытаний величины C_u, приведенных в опыте с одной стандартной кривой;

$\bar{d}_u$ – среднее значение диаметра зон задержки роста для испытуемого, полученное по n испытаниям;

d_s – среднее значение диаметра зон задержки роста для контрольной концентрации, полученное по тем же n испытаниям.

Число степеней свободы величины S_{lgCu} равно 3.

Пример. Вычислим S_{lgCu} с использованием данных примера, приведенного в основном тексте статьи для иллюстрации вычисления параметров стандартной кривой.

Расчеты S_0^2 удобно проводить с помощью следующей таблицы.

C_i,	lg C_i	d_i	a + b lg C_i,	$[d_i-(a+b \lg C_i)^2$	lg^2C_i
3,2	0,5051	17,64	17,63	0,0001	0,2551
4,00	0,6021	18,15	18,26	0,0121	0,3625
5,00	0,6990	19,03	18,90	0,0169	0,4886
6,25	0,7959	19,58	19,53	0,0025	0,6334
7,8	0,8921	20,09	20,16	0,0049	0,7958
Суммы по столбцам	3,4942			0,0365	2,5354

При вычислении значений a + b lg C_i необходимо брать достаточное число знаков для a и b.

Пусть число испытаний образца в опыте $n = 1$, $d_s = 18{,}61$ и $d_u = 18{,}44$.

Тогда $\bar{d}_s = d_s = 18{,}61$; $\bar{d}_u = d_u = 18{,}44$.

Найдем $S_{\lg Cu}$:

$$S_0^2 = 0{,}0365 : 3 = 0{,}01217;$$

$$S_{\lg C_U} = \sqrt{\frac{0{,}01217}{6{,}532^2}\left(0{,}2 + 1 + \frac{5(18{,}44 - 18{,}61)^2}{6{,}532^2(5 \cdot 2{,}5355 - 3{,}4943)^2}\right)} = 0{,}0185.$$

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Объединение результатов n опытов, выполненных с одним и тем же разведением образца γ_u, проводится с усреднением значений логарифмов активностей испытуемого с учетом ошибок их определения в каждом опыте по формуле:

$$\lg \bar{C}_U = \left(\sum_{j=1}^{N} g_j \lg C_{U_j}\right) : \sum_{j=1}^{N} g_j,$$

где $g_j = 1 : S^2 \lg C_{U_j}$.

Ошибка определения величины $\lg \bar{C}_U$ при этом будет равна:

$$S \lg \bar{C}_U = 1 : \sqrt{\sum_{j=1}^{N} g_j}.$$

Доверительный интервал для величины логарифма истинной активности записывается с учетом значения критерия Стьюдента, взятого из таблиц для доверительной вероятности $P = 0{,}95$ и числа степеней свободы $f = \sum_{j=1}^{N} f_j$, где f_j – число степеней свободы величины $S \lg C_{Uj}$:

$$\lg \bar{C}_U \pm t(P, f) \cdot S \lg \bar{C}_U.$$

Пример. Проведены два опыта по определению активности препарата. Разведение испытуемого $\gamma_u = 200$. В первом опыте два испытания дали следующие результаты:

$$\lg G_1 = 0{,}6221; \quad S \lg C_1 = 0{,}0170 \text{ при } f_1 = 3.$$

Во втором опыте по четырем испытаниям имели:

$$\lg C_2 = 0{,}6305; \quad S_{\lg C_2} = 0{,}0099 \text{ при } f_2 = 3.$$

Для объединения результатов проводят следующие вычисления:

$$g_1 = 1 : 0{,}017^2 = 3460;$$
$$g_2 = 1 : 0{,}0099^2 = 10203;$$
$$g_1 + g_2 = 13663;$$
$$\lg \bar{C}_U = (3460 \cdot 0{,}6221 + 10203 \cdot 0{,}6305) : 13663 = 0{,}6284;$$
$$S \lg C_U = 1 : \sqrt{13663} = 0{,}0086.$$

Границы доверительного интервала для логарифма истинной активности образца получают с использованием величины t (0,95; 6) = 2,45:

$0{,}6284 \pm 2{,}45 \cdot 0{,}0086 = 0{,}6284 \pm 0{,}0211$.

Таким образом, нижняя граница – 0,6073, верхняя граница – 0,6495.

Потенцируя, найдем среднее значение и границы доверительного интервала для истинной активности основного рабочего раствора испытуемого: 4,250; 4,049; 4,462. Учет степени разведения при получении основного рабочего раствора позволяет получить среднее значение, а также нижнюю и верхнюю границу несимметричного доверительного интервала для истинной активности испытуемого: 850; 810; 892.

Точность определения должна быть такова, чтобы доверительные границы при P = 95 % отклонялись от среднего значения не более чем на ± 5 %. В данном случае, используя верхнюю границу доверительного интервала, имеем:

$$\frac{892 - 850}{850} \cdot 100\ \% = \frac{42}{850} \cdot 100\ \% = 4{,}94\ \% < 5\ \%.$$

34. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ КОНСЕРВАНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ *(ОФС 42-0069-07)*

Антимикробные консерванты – это вещества, обладающие антимикробным действием, которые добавляют в лекарственные средства для предотвращения роста и развития микроорганизмов, которые могут попасть в них во время технологического процесса или при неоднократном употреблении лекарственного средства. Консерванты входят в состав лекарственных средств. Для защиты пациента эффективная концентрация консерванта в готовом лекарственном средстве должна быть значительно ниже дозы, токсичной для человека.

Испытание эффективности антимикробных консервантов состоит из искусственного заражения лекарственного средства суспензиями определенных тест-микроорганизмов, инкубации контаминированных образцов при определенной температуре, отбора проб через указанные интервалы времени и подсчете жизнеспособных клеток микроорганизмов в 1 г или в 1 мл лекарственного средства на протяжении периода испытания. Предлагаемый метод определения эффективности консервантов применяется для готовых лекарственных средств в неповрежденной упаковке. Все лекарственные средства, в состав которых входят консерванты, разделены на четыре категории (табл. 34.1).

Таблица 34.1

Категории лекарственных средств, в состав которых входят консерванты

Категория	Лекарственные средства
1	Инъекционные и другие парентеральные лекарственные средства, включая эмульсии. Лекарственные средства для введения в полость уха, носа (стерильные), офтальмологические средства, водорастворимые или приготовленные на водной основе
2	Лекарственные средства, применяемые местно, нестерильные лекарственные средства для введения в полость носа, эмульсии, в том числе и на слизистые
3	Лекарственные средства для приема внутрь, за исключением антацидов, водорастворимые или приготовленные на водной основе
4	Антацидные лекарственные средства, приготовленные на водной основе

Тест-микроорганизмы

Антимикробное действие консервантов определяют в отношении некоторых видов бактерий и грибов: Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, Staphylococcus aureus ATCC 6538-P, Candida albicans NCTC 885-653, Aspergillus niger ATCC 9642.

Примечания

1. Помимо вышеперечисленных тест-штаммов можно использовать другие типовые штаммы одноименных видов микроорганизмов из национальных коллекций.

2. Набор тест-микроорганизмов может быть уменьшен или увеличен в зависимости от способа применения или состава испытуемого лекарственного средства.

Все культуры микроорганизмов, полученные из Национальных коллекций в ампулах, следует оживлять согласно прилагаемым инструкциям. Условия культивирования тест-микроорганизмов для приготовления инокулята представлены в табл. 34.2.

Таблица 34.2

Условия культивирования тест-микроорганизмов для приготовления инокулята

Микроорганизм	**Питательная среда***	**Температура инкубации посевов**	**Время инкубации посевов**
Escherichia coli ATCC 25922 Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	Соево-казеиновый агар или среда № 1, сухая	(32,5 ± 2,5) °С	от 18 до 24 ч
Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	Соево-казеиновый бульон или среда № 8, сухая		
Candida albicans NCTC 885-653	Сабуро-глюкоза агар или среда № 2, сухая жидкая среда Сабуро	(22,5 ± 2,5) °С	от 44 до 52 ч
Aspergillus niger ATCC 9642	--//--	(22,5 ± 2,5) °С	от 6 до 10 сут.

* Допускается использование альтернативных жидких и агаризованных питательных сред отечественного и зарубежного производства, зарегистрированных в РФ.

Приготовление инокулята

Выросшие культуры тест-штаммов бактерий и C.albicans смывают с поверхности скошенного агара стерильным изотоническим раствором натрия хлорида 0,9 %. Концентрацию клеток бактерий доводят до 10^9, а C.albicans до 10^7 КОЕ в 1 мл, используя отечественный стандартный образец мутности 10 ЕД ОСО 42-28-59-85 или международный стандарт мутности (The International Reference Preparation of Opacity of 10 International Units), или инструментальный, в том числе турбодиметрический метод.

Для смыва конидий A.niger используют стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида, содержащий 0,05 % твина-80. Количество конидий A.niger в 1 мл смыва определяют с помощью камеры Горяева или чашечным агаровым методом. Полученную взвесь разводят до концентрации 10^7 конидий в 1 мл.

Стандартизованные суспензии всех тест-микроорганизмов разводят до концентрации 10^7-10^8 КОЕ/мл.

Техника испытания

Отбирают препараты в конечной, неповрежденной упаковке. В 5 стерильных флаконов помещают по 20 мл исследуемого препарата. В каждый флакон вносят по 0,1 мл одного из приготовленных инокулятов тест-микроорганизмов: E.coli, P.aeruginosa, S.aureus, C.albicans, A.niger и перемешивают. Лекарственные средства категорий 1, 2, 3 (табл. 34.1) контаминируют тест-микроорганизмами в конечной концентрации 10^5-10^6 КОЕ в 1 мл или 1 г. Для категории 4 (табл. 34.1) конечные концентрации тест-микроорганизма для искусственной контаминации лекарственного средства должны быть в пределах от 10^3 до 10^4 КОЕ в 1 мл или 1 г.

Лекарственные средства, приготовленные на твердой мазевой основе, нагревают до температуры от (47,5 ± 2,5) °С. Используя стерильные стеклянные бусы или шпатель, смешивают каждый инокулят стандартизованной микробной суспензии с образцом лекарственного средства в течение не менее 1 мин до достижения гомогенной эмульсии. Для улучшения смешивания можно добавить стерильное поверхностно-активное вещество, например твин-80, если оно не влияет на жизнеспособность микроорганизмов или на эффективность консерванта.

Фактическую исходную концентрацию бактерий и грибов в контаминированных образцах определяют сразу после контаминации чашечным агаровым методом посева на соответствующие питательные среды (табл. 34.2), используя подходящие разведения для получения на чашке от 30 до 300 колоний бактерий и от 10 до 100 колоний грибов. Можно также применять для этой цели метод мембранной фильтрации.

Контаминированные образцы лекарственного средства выдерживают при температуре (22,5 ± 2,5) °С в защищенном от света месте. Через 7, 14 и 28 сут. после инокуляции для препаратов 1 категории и через 14, 28 сут. для препаратов 2-4 категории определяют количество жизнеспособных микроорганизмов в 1 мл образца.

В случае необходимости вводят инактиватор (нейтрализатор) на определенное антимикробное вещество в чашки с питательной средой или в соответствующее разведение лекарственного средства перед посевом на чашки.

Результаты испытания и их интерпретация

Чашечным агаровым методом определяют количество КОЕ/мл для каждого тест-микроорганизма через указанные выше сроки инкубации контаминированного лекарственного средства. Изменение количества микробных клеток по сравнению с исходной концентрацией в 1 мл выражают в десятичных логарифмах ($\log_{10}$). Для оценки эффективности антимикробного действия консервантов используют критерии, указанные в табл. 34.3.

Увеличение КОЕ/мл не фиксируется, если последующее измерение превышает предыдущее менее чем на 0,5 $\log_{10}$ единицы измерения.

Консерванты считают эффективными, если они соответствуют критериям, описанным в табл. 34.3.

Таблица 34.3

Критерии оценки эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств

В контаминированном образце		
Категория	**Бактерии**	**Грибы**
1	По сравнению с исходной концентрацией уменьшение логарифма числа бактерий в 1 мл через 7 сут должно быть не менее, чем на 1, через 14 сут – не менее, чем на 3, а с 14 до 28 сут не должно быть увеличения числа бактерий	По сравнению с исходной концентрацией через 7, 14, 28 сут не должно быть увеличения числа грибов
2	По сравнению с исходной концентрацией уменьшение логарифма числа бактерий в 1 мл через 14 сут должно быть не менее, чем на 2, а с 14 до 28 сут не должно быть увеличения числа бактерий	По сравнению с исходной концентрацией через 14 и 28 сут не должно быть увеличения числа грибов
3	По сравнению с исходной концентрацией уменьшение логарифма числа бактерий в 1 мл через 14 сут должно быть не менее, чем на 1, а с 14 до 28 сут не должно быть увеличения числа бактерий	По сравнению с исходной концентрацией через 14 и 28 сут не должно быть увеличения числа грибов
Бактерии и грибы		
4	По сравнению с исходной концентрацией через 14 и 28 сут не должно быть увеличения числа бактерий и грибов	

35. РЕАКТИВЫ. ИНДИКАТОРЫ *(ОФС 42-0070-07)*

Агар. Пористые пластины толщиной не более 20 мм или пленки толщиной не более 0,5 мм белого или светло-желтого цвета; допускается слегка сероватый оттенок.

Потеря в массе при высушивании – не более 20 %.

Содержание тяжелых металлов – не более 40 ppm Pb.

Агароза для хроматографии. 4 % суспензия в воде набухших гранул диаметром от 60 до 140 мкм. Используют в гель-хроматографии для разделения белков с молекулярными массами от 6×10^4 до 20×10^6 и полисахаридов с молекулярными массами от 3×10^3 до 5×10^6.

Агароза поперечно-сшитая для хроматографии (1)

Получают из агарозы реакцией с 2,3-дибромпропанолом в сильно щелочной среде.

4 % суспензия в воде набухших гранул диаметром от 60 до 140 мкм. Используют в гель-хроматографии для разделения белков с молекулярными массами от 6×10^4 до 20×10^6 и полисахаридов с молекулярными массами от 3×10^3 до 5×10^6.

Агароза поперечно-сшитая для хроматографии (2)

Получают из агарозы реакцией с 2,3-дибромпропанолом в сильно щелочной среде.

4 % суспензия в воде набухших гранул диаметром от 60 до 140 мкм. Используют в гель-хроматографии для разделения белков с молекулярными массами от 7×10^4 до 40×10^6 и полисахаридов с молекулярными массами от 1×10^5 до 2×10^7.

Агароза для электрофореза

Нейтральный линейный полисахарид, основной компонент которого получают из агара.

Порошок белого или почти белого цвета.

Практически нерастворима в холодной воде, очень мало растворима в горячей воде.

Агароза-ДЭАЭ для ионообменной хроматографии

Поперечно-сшитая агароза, с замещенными диэтиламиноэтильными группами, в виде шарообразных гранул.

Агароза/поперечно-сшитый полиакриламид

Агароза в поперечно-сшитой полиакриламидной матрице. Используют для разделения глобулярных белков с молекулярными массами от 2×10^4 до 35×10^4.

Аденозин. $C_{10}H_{13}N_5O_4$. (М.м. 267,25). 6-Амино-9-β-D-рибофуранозил-9Н-пурин.

Кристаллический порошок белого цвета.

Мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне, спирте 96 % и эфире; растворяется в разведенных растворах кислот.

Температура плавления. Около 234 °С.

Адипиновая кислота. $C_6H_{10}O_4$. (М.м. 146,14).

Кристаллы в виде призм.

Легко растворима в метаноле, растворима в ацетоне, практически нерастворима в петролейном эфире.

Температура плавления. Около 152 °С.

Азометин Н. $C_{17}H_{12}NNaO_8S_2$. (М.м. 445,4). Натрия 4-гидрокси-5-(2-гидроксибензилиденамино)-2,7-нафталиндисульфонат кислый.

Бесцветный или белый кристаллический порошок.

Растворим в воде и спирте 96 %.

Азометин Н раствор

0,45 г азометина Н и 1 г аскорбиновой кислоты растворяют в воде при слабом нагревании и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Азот. N_2. (М.м. 28,01). Азот промытый и высушенный.

Азот особой чистоты. Содержит не менее 99,999 % (об/об) N_2.

Углерода монооксид. Не более 5 ppm.

Кислород. Не более 5 ppm.

Азот для хроматографии. Содержит не менее 99,95 % (об/об) N_2.

Азот, свободный от кислорода

Азот очищают от кислорода пропусканием через раствор пирогаллола щелочной.

Азота закись. N_2O. (М.м. 44,01). Содержит не менее 99,99 % (об/об) N_2O.

Азота монооксид. Не более 1 ppm.

Углерода монооксид. Не более 1 ppm.

Азота монооксид. NO. (М.м. 30,01). Содержит не менее 98,0 % (об/об) NO.

Азотная кислота концентрированная. HNO_3. (М.м. 63,01). Содержит не менее 63,0 % (м/м) и не более 70,0 % (м/м) HNO_3.

Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость, смешивается с водой.

d_{20}^{20}. От 1,384 до 1,416.

Раствор 10 г/л является сильной кислотой и дает реакцию на нитраты.

Прозрачность. Азотная кислота должна быть прозрачной.

Цветность. Окраска азотной кислоты должна быть не интенсивнее эталона Y_6.

Хлориды. Не более 0,00005 % (0,5 ppm). К 5 г азотной кислоты концентрированной прибавляют 10 мл воды и 0,3 мл 1,7 % раствора серебра нитрата, выдерживают в течение 2 мин в защищенном от света месте. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием смеси 13 мл воды, 0,5 мл азотной кислоты концентрированной, 0,5 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) и 0,3 мл 1,7 % раствора серебра нитрата.

Сульфаты. Не более 0,0002 % (2 ppm). К 10 г азотной кислоты концентрированной прибавляют 0,2 г натрия карбоната и выпаривают досуха; остаток растворяют в 15 мл воды дистиллированной. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора сульфата (10 ppm SO_4) и 13 мл воды дистиллированной.

Мышьяк (метод А). Не более 0,000002 % (0,02 ppm). К 50 г азотной кислоты

концентрированной прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают до появления белых паров; к остатку прибавляют 1 мл 10 % раствора гидроксиламина гидрохлорида и доводят водой до объема 2 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на мышьяк. Эталон готовят с использованием 1,0 мл эталонного раствора мышьяка (1 ppm As).

Тяжелые металлы. Не более 0,0002 % (2 ppm). 10 мл раствора, приготовленного для испытания на железо, доводят водой до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (2 ppm Pb).

Железо. Не более 0,0001 % (1 ppm). Осадок, полученный при испытании на сульфатную золу, растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и доводят объем раствора водой до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят водой до объема 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Сульфатная зола. Не более 0,001 %. 100 г кислоты азотной концентрированной осторожно выпаривают досуха; остаток смачивают несколькими каплями серной кислоты концентрированной и нагревают до бледно-красного цвета.

Количественное определение. К 1,50 г кислоты азотной концентрированной прибавляют около 50 мл воды и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного.

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

Хранят в защищенном от света месте.

Азотная кислота, свободная от свинца

Азотная кислота концентрированная должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

К 100 г азотной кислоты концентрированной прибавляют 0,1 г натрия карбоната безводного и выпаривают досуха; остаток растворяют в воде при слабом нагревании и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл. Содержание свинца определяют методом атомно-абсорбционной спектрометрии. Интенсивность поглощения измеряют при длине волны 283,3 нм или 217,0 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя. Не более 0,00001 % (0,1 ppm Pb).

Азотная кислота, свободная от свинца и кадмия

Азотная кислота концентрированная должна выдерживать следующие дополнительные испытания.

Испытуемый раствор. К 100 г азотной кислоты концентрированной прибавляют 0,1 г натрия карбоната безводного, выпаривают досуха; остаток растворяют в воде при слабом нагревании и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Кадмий. Не более 0,00001 % (0,1 ppm). Содержание кадмия определяют методом атомно-абсорбционной спектрометрии. Интенсивность поглощения измеряют при длине волны 228,8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым кадмиевым катодом и воздушно-ацетиленое или воздушно-пропановое пламя.

Свинец. Не более 0,00001 % (0,1 ppm). Содержание свинца определяют методом

атомно-абсорционной спектрометрии. Интенсивность поглощения измеряют при длине волны 283,3 нм или 217,0 нм, используя лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Азотная кислота. Содержит 31-34 % HNO_3.

Смешивают 1 г азотной кислоты концентрированной и 1 г воды.

Плотность. 1,186-1,210.

Азотная кислота разведенная 12,5 %. Содержит около 125 г/л HNO_3.

20 г кислоты азотной концентрированной доводят водой до объема 100 мл.

Азотная кислота разведенная 16 %. Содержит азотной кислоты 15,5-17,0 %.

Смешивают 1 г азотной кислоты и 1 г воды.

Плотность. 1,087-1,096.

Азотная кислота дымящая

Прозрачная жидкость, слегка желтоватого цвета, дымящая на воздухе.

d_{20}^{20} .Около 1,5.

Азотной кислоты 2 М раствор

193,8 мл азотной кислоты концентрированной разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Азотной кислоты 0,1 М раствор

9,7 г азотной кислоты концентрированной разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Акриламид. C_3H_5NO. (М.м. 71,08). Пропенамид.

Бесцветные или белого цвета хлопья или кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в этаноле.

Температура плавления. Около 84 °С.

Акриламид-бисакриламида (29:1) 30 % раствор

290 г акриламида и 10 г метиленбисакриламида растворяют в 1 л воды и фильтруют.

Акриламид-бисакриламида (36,5:1) 30 % раствор

292 г акриламида и 8 г метиленбисакриламида растворяют в 1 л воды и фильтруют.

Акриловая кислота. $C_3H_4O_2$. (М.м. 72,06). Проп-2-еновая кислота. Винилмуравьиная кислота.

Содержит не менее 99 % $C_3H_4O_2$. Стабилизирована 0,02 % раствором монометилового эфира гидрохинона.

Бесцветная или слегка желтоватая едкая жидкость.

Смешивается с водой, спиртом 96 % и эфиром.

Легко полимеризуется в присутствии кислорода.

d_{20}^{20} . Около 1,05.

n_D^{20} . Около 1,421.

Температура кипения. Около 141 °С.

Температура плавления. От 12 до 15 °С.

β-Аланин. См. 3-Аминопропионовая кислота.

Алеуриновая кислота. $C_{16}H_{32}O_5$. (М.м. 304,42). (9RS, 10RS)-9,10,16-Тригидроксигексадекановая кислота.

Порошок белого цвета, жирный на ощупь. Растворима в метаноле.
Температура плавления. Около 101 °С.
Ализарин S. $C_{14}H_7NaO_7S \cdot H_2O$. (М.м. 360,26). Натрия 1,2-дигидроксиантрахинон-3-сульфонат, моногидрат. Натрия 3,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, моногидрат.
Порошок оранжево-желтого цвета.
Легко растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в бензоле, хлороформе и эфире.
Ализариновый красный С. См. **Ализарин S**
Ализарина S раствор 0,1 %. Раствор 1 г/л.
Испытание на чувствительность. Реактив изменяет окраску от желтой до оранжево-красной при установлении титра 0,05 М раствора бария перхлората.
Переход окраски от желтой до фиолетовой в интервале pH 3,7-5,2.
Ализариновый желтый. $C_{13}H_8N_3NaO_5$. (М.м. 309,21). Натриевая соль 5-(N-нитрофенил)азосалициловой кислоты.
Кристаллический порошок светло-коричневого, темно-коричневого или красно-коричневого цвета.
Мало растворим в воде и спирте 96 %, легко растворим при нагревании.
Переход окраски раствора от светло-желтой к красно-оранжевой в интервале *pH* от 10,0 до 12,0.
Раствор индикатора. 0,1 % раствор. Растворение проводят при нагревании на водяной бане.
Алюминий. Al. (А.м. 26,98).
Мягкий, ковкий металл белого с голубоватым оттенком цвета в виде брусков, листов, порошка, ленты или проволоки. На воздухе образуется окисная пленка, которая защищает металл от коррозии.
Аналитической чистоты.
Алюминия-калия сульфат. Алюмокалиевые квасцы. $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ (М.м. 474,4).
Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$.
Гранулированный порошок или бесцветная кристаллическая масса.
Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, растворим в глицерине, практически нерастворим в этаноле.
Алюминия нитрат. $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$. (М.м. 375,15). Алюминия нитрат, нонагидрат.
Кристаллы, расплывающиеся на воздухе.
Очень легко растворим в воде и спирте 96 %, очень мало растворим в ацетоне.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Алюминия оксид безводный
Алюминия оксид, состоящий из γ-Al_2O_3, обезвоженный и активированный нагреванием. Размер частиц – от 75 до 150 мкм.
Алюминия оксид основной
Алюминия оксид безводный основной формы пригоден для хроматографических колонок.
pH. От 9 до 10 (суспензия, полученная встряхиванием 1 г с 10 мл воды в течение 5 мин).

Алюминия оксид нейтральный. Al_2O_3. (М.м. 102,0).
Гранулированный порошок белого цвета.
Обменная емкость. 1,00 г прокаина гидрохлорида растворяют в спирте (90 %, об/об) и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. 20,0 мл полученного раствора и 5,0 г испытуемого реактива помещают в колбу вместимостью 100 мл с притертой стеклянной пробкой, выдерживают в течение 15 мин, периодически встряхивая, и фильтруют. К 10,0 мл фильтрата прибавляют 10 мл воды, 0,05 мл 0,05 % раствора бромфенолового синего и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до зеленого окрашивания. Окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 1,4 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.
Водорастворимые вещества. Не более 0,2 %. Используют хроматографическую колонку с внутренним диаметром 1 см, длиной 40 см, нижний конец которой сужен до диаметра от 2 до 3 мм и снабжен пористым стеклянным фильтром (100) или хлопковым тампоном выше суженной части. Колонку заполняют 10,0 г испытуемого реактива и 25 мл воды, элюируют водой до получения 20 мл прозрачного элюата, который выпаривают и сушат при температуре 150 °С; масса остатка не должна превышать 20 мг.
Раствор S. Остаток, полученный в испытании «Водорастворимые вещества», растворяют при нагревании в воде, фильтруют и доводят объем фильтрата водой до 100 мл.
Хлориды. Не более 0,05 %. 1 мл раствора S доводят водой до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды.
Сульфаты. Не более 0,1 %. 1 мл раствора S доводят водой до объема 15 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты. Эталон готовят с использованием 10 мл эталонного раствора сульфата (10 ppm SO_4).
Хроматографическая разделяющая способность. Хроматографическую колонку, описанную в испытании «Водорастворимые вещества», заполняют испытуемым реактивом до высоты 5 см. Через колонку пропускают 5 мл раствора азобензола и 5 мл метоксиазобензола, затем промывают 20 мл смеси растворителей бензол – петролейный эфир (1:4). В верхней части колонки образуется слой метоксиазобензола ярко-желтого цвета толщиной от 3 до 5 мм, а ниже его наблюдается слой азобензола бледно-желтого цвета толщиной 2 см.
Алюминия хлорид. $AlCl_3 \cdot 6H_2O$. (М.м. 241,42). Алюминия хлорид гексагидрат. Содержит не менее 98,0 % $AlCl_3 \cdot 6H_2O$.
Кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого цвета, гигроскопичен.
Легко растворим в воде и спирте 96 %, растворим в эфире.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Алюминия хлорида раствор
65,0 г алюминия хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Прибавляют 0,5 г угля активированного, перемешивают в течение 10 мин и фильтруют. К фильтрату при непрерывном перемешивании прибавляют достаточное количество 1 % раствора натрия гидроксида (около 60 мл) до получения pH около 1,5.

Алюминия хлорида реактив

2,0 г алюминия хлорида растворяют в 100 мл 5 % (об/об) раствора уксусной кислоты ледяной в метаноле.

Алюминия хлорида спиртовой раствор 5 %

5 г алюминия хлорида растворяют в 40 мл спирта 96 % в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки.

Алюминия хлорида спиртовый раствор 2 %

2 г алюминия хлорида растворяют в 40 мл спирта 96 % в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки.

Алюминия хлорида раствор 1 %

1 г алюминия хлорида растворяют в 40 мл спирта 96 % в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же спиртом до метки.

Алюминия хлорида спиртовый раствор (около 0,05 М)

12,5 г алюминия хлорида растворяют в 100 мл спирта 96 % и доводят объем раствора тем же спиртом до 1000,0 мл.

Проверки титра не требуется.

Амидо-черный 10В. $C_{22}H_{14}N_6Na_2O_9S_2$. (М.м. 616,5). Динатрия 5-амино-4-гидрокси-6-[(4-нитрофенил)азо]-3-(фенилазо)нафталин-2,7-дисульфонат.

Порошок от темно-коричневого до черного цвета.

Умеренно растворим в воде; растворим в спирте 96 %.

Амидо-черного 10В раствор 0,5 %

Раствор 5 г/л амидо-черного 10В в смеси растворителей 30 % уксусной кислоты – метанол (10:90).

***н*-Амиловый спирт.** См. **Пентанол.**

***трет*-Амиловый спирт.** См. ***трет*-Пентиловый спирт.**

Амилацетат. $CH_3COOC_5H_{11}$. (М.м. 130,19). Амиловый эфир уксусной кислоты.

Бесцветная, прозрачная жидкость с фруктовым запахом.

Хорошо смешивается с этанолом и эфиром; смешивается с водой 0,18 : 100.

d_{20}^{20} . 0,879.

Температура кипения. Около 148 °С.

Аминоазобензол. $C_{12}H_{11}N_3$. (М.м. 197,24). 4-(Фенилазо)анилин.

Игольчатые кристаллы коричневато-желтого с голубоватым оттенком цвета.

Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 128 °С.

4-Аминоантипирин. См. аминопиразолон.

4-Аминобензойная кислота. $C_7H_7NO_2$. (М.м. 137,14).

Кристаллический порошок белого цвета.

Мало растворима в воде, легко растворима в спирте 96 %, практически нерастворима в петролейном эфире.

Температура плавления. Около 187 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

4-Аминобензойной кислоты раствор

1 г 4-аминобензойной кислоты растворяют в смеси 18 мл уксусной кислоты безводной, 20 мл воды и 1 мл фосфорной кислоты концентрированной.

Непосредственно перед использованием полученный раствор смешивают с ацетоном (2:3).

2-Аминобензойная кислота. $C_7H_7NO_2$. (М.м. 137,14). Антраниловая кислота.

Кристаллический порошок от белого до бледно-желтого цвета.

Умеренно растворима в холодной воде, легко растворима в горячей воде, спирте 96 %, эфире и глицерине.

Растворы в спирте 96 % или эфире и в особенности в глицерине обнаруживают фиолетовую флуоресценцию.

Температура плавления. Около 145 °С.

Аминобутанол. $C_4H_{11}NO$. (М.м. 89,14). 2-Аминобутанол.

Маслянистая жидкость.

Смешивается с водой, растворим в 96 % спирте.

d_{20}^{20}. Около 0,94.

n_D^{20}. Около 1,453.

Температура кипения. Около 180 °С.

6-Аминогексановая кислота. $C_6H_{13}NO_2$. (М.м. 131,17). 6-Аминокапроновая кислота.

Бесцветные кристаллы.

Легко растворима в воде, умеренно растворима в метаноле, практически нерастворима в этаноле.

Температура плавления. Около 205 °С.

Аминогидроксинафталинсульфоновая кислота. $C_{10}H_9NO_4S$. (М.м. 239,24). 4-Амино-3-гидроксинафталин-1-сульфоновая кислота.

Игольчатые кристаллы белого или серого цвета, под действием света приобретают розовый цвет, в особенности влажные.

Практически нерастворима в воде, спирте 96 % и эфире, растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов и горячих растворах натрия метабисульфита.

Хранят в защищенном от света месте.

Аминогидроксинафталинсульфоновой кислоты раствор

Смешивают 5,0 г натрия сульфита безводного, 94,3 г натрия гидросульфита и 0,7 г аминогидроксинафталинсульфоновой кислоты. 1,5 г полученной смеси растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Срок годности раствора – 1 сут.

Аминогиппуровая кислота. $C_9H_{10}N_2O_3$. (М.м. 194,19). (4-Аминобензамидо)уксусная кислота.

Порошок белого или почти белого цвета.

Умеренно растворима в воде, растворима в спирте 96 %, очень мало растворима в эфире.

Температура плавления. Около 200 °С.

Аминогиппуровой кислоты реактив

3 г фталевой кислоты и 0,3 г аминогиппуровой кислоты растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Аминометилализариндиуксусная кислота. $C_{19}H_{15}NO_8 \cdot 2H_2O$.

(М.м. 421,4). 2,2′-[(3,4-Дигидроксиантрахинон-3-ил)метиленнитрило]диуксусная кислота, дигидрат.

Мелкокристаллический порошок от светлого коричневато-желтого до оранжево-коричневого цвета.

Практически нерастворима в воде, растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления. Около 185 °С.

Потеря в массе при высушивании. Не более 10,0 %. Определение проводят из 1,000 г.

Аминометилализариндиуксусной кислоты раствор

0,192 г аминометилализариндиуксусной кислоты растворяют в 6 мл свежеприготовленного 1 М раствора натрия гидроксида, прибавляют 750 мл воды, 25 мл сукцинатного буферного раствора pH 4,6 и по каплям 0,5 М раствор хлористоводородной кислоты до изменения окраски раствора от фиолетово-красной до желтой (pH от 4,5 до 5), затем прибавляют 100 мл ацетона и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Аминометилализариндиуксусной кислоты реактив

Раствор I. 0,36 г церия(III) нитрата растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор II. 0,7 г аминометилализариндиуксусной кислоты суспендируют в 50 мл воды, прибавляют до растворения около 0,25 мл раствора аммиака концентрированного, затем прибавляют 0,25 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Раствор III. 6 г натрия ацетата растворяют в 50 мл воды, прибавляют 11,5 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до 100 мл.

К 33 мл ацетона прибавляют 6,8 мл раствора III, 1,0 мл раствора II, 1,0 мл раствора I и доводят объем полученного раствора водой до 50 мл.

Испытание на чувствительность. К 1,0 мл эталонного раствора фторида (10 ppm F) прибавляют 19,0 мл воды и 5,0 мл реактива аминометилализариндиуксусной кислоты. Через 20 мин должно появиться голубое окрашивание.

Срок годности раствора – 5 сут.

1-Амино-2-нафтол-4-сульфоновая кислота. $C_{10}H_9NO_4S$. (М.м. 239,2).

Кристаллы от белого до желтого цвета.

Легко растворима в воде, растворима в этаноле.

Аминонитробензофенон. $C_{13}H_{10}N_2O_3$. (М.м. 242,23). 2-Амино-5-нитробензофенон.

Кристаллический порошок желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в тетрагидрофуране, мало растворим в метаноле.

Температура плавления. Около 160 °С.

$A^{1\%}_{1см}$. От 690 до 720. Определение проводят при длине волны 233 нм, используя раствор 0,01 г/л в метаноле.

Аминопиразолон. $C_{11}H_{13}N_3O$. (М.м. 203,24). 4-Амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолин-5-он. 4-Аминоантипирин.

Игольчатые кристаллы или порошок светло-желтого цвета.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, мало растворим в эфире.

Температура плавления. Около 108 °С.

Аминопиразолона раствор 0,1 %. Раствор 1 г/л в буферном растворе pH 9,0.

Аминополиэфир. $C_{18}H_{36}N_2O_6$. (М.м. 376,49). 4,7,13,16,21,24-Гекса-окса-1,10-диазабицикло [8,8,8]гексакозан.

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок.

Нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. От 70 до 73 °С.

3-Аминопропанол. C_3H_9NO. (М.м. 75,11). 3-Аминопропан-1-ол.

Прозрачная, бесцветная, вязкая жидкость.

d_{20}^{20}. Около 0,99.

n_D^{20}. Около 1,461.

Температура плавления. Около 11 °С.

3-Аминопропионовая кислота. $C_3H_7NO_2$. (М.м. 89,10). β-Аланин.

Содержит не менее 99 % $C_3H_7NO_2$.

Кристаллический порошок белого цвета.

Легко растворима в воде, мало растворима в спирте 96 %, практически нерастворима в ацетоне и эфире.

Температура плавления. Около 200 °С с разложением.

Аминоуксусная кислота. H_2NCH_2COOH (М.м. 75,07). Гликокол. Глицин.

Белый кристаллический порошок.

Легко растворима в воде; нерастворима в эфире; очень мало растворима в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 234 °С с разложением.

Аминоуксусная буферная смесь

Растворяют в воде 8,4 г натрия гидрокарбоната, 10 г калия гидрокарбоната, 7,5 г аминоуксусной кислоты, 4 мл раствора аммиака концентрированного и доводят объем раствора водой до 100,0 мг; pH около 8,3.

4-Аминофенол. C_6H_7NO. (М.м. 109,13).

Белый или слегка окрашенный кристаллический порошок.

Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле.

Температура плавления. Около 186 °С с разложением.

Хранят в защищенном от света месте.

Аминохлорбензофенон. $C_{13}H_{10}ClNO$. (М.м. 231,68). 2-Амино-5-хлорбензофенон.

Кристаллический порошок желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 97 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Аммиак водный. Аммиака раствор концентрированный 25 %. NH_4OH (М.м. 35,05). Содержит от 25 до 28 % NH_3.

Бесцветная, прозрачная жидкость с характерным острым (резким) запахом. Обращаться с осторожностью.

Аммиака раствор. Содержит не менее 17 % (170 г/л) и не более 18 % (180 г/л) NH_3 (М.м. 17,03).

67 г раствора аммиака концентрированного доводят водой до объема 100 мл.
d_{20}^{20} . От 0,931 до 0,934.

Аммиака раствор, используемый в испытании на предельное содержание железа, должен выдерживать следующее дополнительное требование: 5 мл раствора аммиака выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 10 мл воды, 2 мл 20 % раствора лимонной кислоты, 0,1 мл тиогликолевой кислоты и раствора аммиака до щелочной реакции, доводят объем полученного раствора водой до 20 мл. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет.

Хранят при температуре ниже 20 °С, защищая от углерода диоксида.

Аммиака раствор 10 %

41 г раствора аммиака концентрированного доводят водой до объема 100 мл.

Аммиака раствор 5 %

500 мл 10 % раствора аммиака разбавляют водой до 1000,0 мл.

Аммиака раствор 1 %

4 г раствора аммиака концентрированного доводят водой до объема 100 мл.

Аммиака раствор разведенный 3 %. Содержит не менее 3,3 % (33 г/л) и не более 3,5 % (35 г/л) NH_3 (М.м. 17,03).

14 г раствора аммиака концентрированного доводят водой до объема 100 мл.

Аммиака раствор разведенный 0,18 %. Содержит не менее 0,16 % (1,6 г/л) и не более 0,18 % (1,8 г/л) NH_3 (М.м. 17,03).

0,7 г раствора аммиака концентрированного доводят водой до объема 100 мл.

Аммиака раствор концентрированный 32 %. Содержит не менее 32,0 % (м/м) NH_3 (М.м. 17,03).

Прозрачная, бесцветная жидкость.

d_{20}^{20} . От 0,883 до 0,889.

Количественное определение. 50,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты помещают в колбу с притертой пробкой, точно взвешивают, прибавляют 2 мл раствора аммиака концентрированного и снова взвешивают. Титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5 мл смешанного раствора метилового красного.

1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 17,03 мг NH_3.

Хранят при температуре не выше 20 °С, защищая от углерода диоксида.

Аммиака раствор 13,5 М

920,0 мл аммиака водного разбавляют водой до 1000,0 мл.

Аммиака раствор 10 М

681,2 мл аммиака водного разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Аммиака раствор 6 М

408,7 мл аммиака водного разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Аммиака водно-спиртовый раствор

1 мл раствора аммиака концентрированного смешивают с 9 мл спирта 96 %.

Аммиачный буферный раствор

54 г аммония хлорида растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 1 л, прибавляют 350 мл раствора аммиака концентрированного и доводят объем раствора водой до метки. pH полученного раствора от 9,5 до 10,0.

Аммоний азотнокислый. См. **Аммония нитрат.**

Аммония ацетат. CH_3COONH_4 (М.м. 77,09). Аммоний уксуснокислый.

Бесцветные кристаллы, очень легко расплывающиеся на воздухе.

Очень легко растворим в воде и спирте 96 %.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония ацетата раствор 15 %

150 г аммония ацетата растворяют в воде, прибавляют 3 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Срок годности – 7 сут.

Аммония ацетата насыщенный раствор

Растворяют достаточное количество аммония уксуснокислого в воде до получения раствора, содержащего не менее 61,5 % аммония уксуснокислого.

Аммония ацетата насыщенный раствор, нейтрализованный раствором натрия гидроксида

Аммония ацетата насыщенный раствор нейтрализуют сначала 30 % раствором натрия гидроксида до розового окрашивания по фенолфталеину, затем избыток натрия гидроксида нейтрализуют насыщенным раствором аммония ацетата до слабо-розового окрашивания.

Аммония ванадат. NH_4VO_3. (М.м. 116,98). Аммония триоксованадат (V). Аммоний ванадиевокислый мета. Аммония ванадат мета.

Кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого цвета.

Мало растворим в воде, растворим в 10 % растворе аммиака.

Аммония ванадата раствор 1,2 %

1,2 г аммония ванадата растворяют в 95 мл воды и доводят объем раствора серной кислотой концентрированной до 100 мл.

Аммония ванадата раствор 0,5 % в серной кислоте концентрированной

0,05 г аммония ванадата растворяют в 10 мл серной кислоты концентрированной.

Аммония гидрокарбонат. NH_4HCO_3. (М.м. 79,06). Содержит не менее 99 % NH_4HCO_3.

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок.

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

Аммония дигидрофосфат. $(NH_4)H_2PO_4$. (М.м. 115,03). Аммония фосфат однозамещенный.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде.

pH. Около 4,2 (2,3 % раствор).

(1R)-(-)-Аммония 10-камфоросульфонат. $C_{10}H_{19}NO_4S$. (М.м. 249,32).

Содержит не менее 97,0 % $C_{10}H_{19}NO_4S$.

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок.

Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.

$[\alpha]_d^{20}$. 18 °± 2 °(5 % раствор).

Аммония карбонат. $(NH_4)_2CO_3$ (М.м. 96,09). Аммоний углекислый.

Бесцветные мелкие кристаллы, в массе белого цвета.

Очень легко растворим в воде, реагирует в горячей воде, практически нерастворим в спирте 96 %

Аммония карбоната раствор 15,8 %. Раствор 158 г/л.

Аммония карбоната раствор 10 %

10 г аммония карбоната растворяют в 30 мл воды, прибавляют 10 мл 10 % раствора аммиака и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Аммония молибдат. $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$. (М.м. 1235,9). Аммоний молибденовокислый.

Бесцветные кристаллы или кристаллы от слегка желтоватого до зеленоватого цвета.

Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Аммония молибдата раствор 10 %. Раствор 100 г/л.

Аммония молибдата раствор (pH 7,0)

5,0 г аммония молибдата растворяют при нагревании в 30 мл воды, затем охлаждают и доводят pH до 7,0 раствором аммиака разведенным 3 %, объем полученного раствора доводят водой до 50 мл.

Аммония молибдата спиртовой сернокислый раствор

Раствор I. 5 г аммония молибдата растворяют при нагревании в 20 мл воды.

Раствор II. Смешивают 150 мл спирта 96 % со 150 мл воды. При охлаждении прибавляют 100 мл серной кислоты концентрированной.

Непосредственно перед использованием к раствору I прибавляют раствор II в соотношении 20:80.

Аммония молибдата раствор в ацетоне

1,0 г аммония молибдата растворяют в воде, доводят тем же растворителем до объема 40 мл, прибавляют 3 мл 25 % хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора ацетоном до 100 мл.

Хранят в защищенном от света месте.

Срок годности – 1 мес.

Аммония молибдата раствор в 15 % серной кислоте

1,0 г аммония молибдата растворяют в 40,0 мл 15 % (об/об) раствора серной кислоты концентрированной.

Срок годности – 1 сут.

Аммония молибдата реактив. Последовательно смешивают по 1 объему 2,5 % раствора аммония молибдата, 10 % раствора аскорбиновой кислоты и 29,45 % раствора серной кислоты, затем прибавляют 2 объема воды.

Хранят во флаконах оранжевого стекла. Срок годности – 1 сут.

Аммония молибдата раствор в серной кислоте концентрированной (реактив Фреде)

0,1 г аммония молибдата растворяют в 100 мл серной кислоты концентрированной.

Хранят в банках оранжевого стекла. Срок годности – 6 мес.

Аммония молибдата раствор в азотной кислоте

Растворяют 6,5 г мелкораздробленной молибденовой кислоты в смеси 14 мл воды и 14,5 мл аммиака раствора концентрированного. Раствор охлаждают и постепенно при перемешивании прибавляют к смеси 32 мл охлажденного раствора

азотной кислоты концентрированной и 40 мл воды и оставляют на 40 ч, затем раствор фильтруют через плотный фильтр. Если при хранении раствора выделится осадок, его отделяют декантацией.

Аммония нитрат. NH_4NO_3. (М.м. 80,04).

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы; гигроскопичен.

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

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония оксалат. $(COONH_4)_2 \cdot H_2O$. (М.м. 142,12). Аммоний щавелевокислый.

Бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

Аммония оксалата раствор 4 %. Раствор 40 г/л.

Аммония персульфат. $(NH_4)_2S_2O_8$. (М.м. 228,20). Аммоний надсернокислый.

Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.

Аммония персульфата раствор 20 %

20 г аммония персульфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. Раствор должен быть свежеприготовленным.

Аммония пирролидиндитиокарбамат. $C_5H_{12}N_2S_2$. (М.м. 164,29). Аммония 1-пирролидинилдитиоформат.

Кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета.

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

Хранят в контейнере, содержащем небольшое количество аммония карбоната в полотняном мешочке.

Аммоний пурпурнокислый. $C_8H_8N_6O_6 \cdot H_2O$. (М.м. 302,20). Мурексид. Аммониевая соль 5,5′-нитрилодибарбитуровой кислоты, моногидрат.

Мелкокристаллический порошок пурпурно-красного или красно-коричневого цвета с характерным зеленоватым металлическим блеском.

Мало растворим в воде.

При pH > 11,0 раствор мурексида имеет фиолетовую окраску, а его комплекс с ионом кальция в тех же условиях оранжевого цвета.

Переход окраски при прямом титровании ионов кальция от оранжевой к фиолетовой.

Индикаторная смесь. 0,25 г индикатора и 25 г натрия хлорида растирают в ступке и перемешивают.

Аммония рейнекат. $NH_4[Cr(NCS)_4(NH_3)_2] \cdot H_2O$. (М.м. 354,44). Аммония тетратиоцианатодиамин хромат(III), моногидрат.

Порошок или кристаллы красного цвета.

Умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде и спирте 96 %.

В водном растворе разлагается с выделением свободного цианистого водорода (осторожно!).

Аммония рейнеката раствор 1 %. Раствор 10 г/л.

Готовят непосредственно перед использованием.

Аммоний роданистый. Аммония роданид. См. **Аммония тиоцианат.**

Аммония роданида раствор 5 %

5 г аммония роданида (аммония тиоцианата) растворяют в воде и доводят объем раствора.

Аммония сульфамат. $NH_2SO_3NH_4$. (М.м. 114,12). Аммоний сульфаминовокислый. Аммония сульфаминат.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы: гигроскопичен.

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

Температура плавления. Около 130 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония сульфат. $(NH_4)_2SO_4$. (М.м. 132,14). Аммоний сернокислый.

Бесцветные кристаллы или гранулы белого цвета.

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

pH. От 4,5 до 6,0 (5 % раствор).

Сульфатная зола. Не более 0,1 %.

Аммония тиоцианат. NH_4SCN. (М.м. 76,12). Аммония роданид.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.

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

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония тиоцианата раствор 7,6 %. Раствор 76 г/л.

Аммония формиат. CH_5NO_2. (М.м. 63,06).

Расплывающиеся кристаллы или гранулы.

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

Температура плавления. От 119 до 121 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония фосфат. $(NH_4)_2HPO_4$. (М.м. 132,06). Диаммония гидрофосфат.

Кристаллы или гранулы белого цвета: гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

pH. Около 8 (20 % раствор).

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония хлорид. NH_4Cl. (М.м. 53,49). Аммоний хлористый.

Белый кристаллический порошок.

Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Аммония хлорида раствор 10,7 %. Раствор 107 г/л.

Аммония хлорида раствор 10 %

10 г аммония хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Аммония церия(IV) нитрат. $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$. (М.м. 548,2).

Кристаллический порошок оранжево-желтого цвета или прозрачные кристаллы оранжевого цвета.

Растворим в воде.

Аммония церия(IV) сульфат. $(NH_4)_4Ce(SO_4)_4 \cdot 2H_2O$. (М.м. 632,6).

Кристаллический порошок или кристаллы оранжевого-желтого цвета.

Медленно растворим в воде.

Аммония цитрат. $C_6H_{14}N_2O_7$. (М.м. 226,19). Диаммония гидроцитрат.

Аммоний лимоннокислый двузамещенный. Аммония цитрат двузамещенный.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

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

pH. Около 4,3 (2,26 % раствор).

Ангидрид уксусный. См. **Уксусный ангидрид.**

Ангидрида уксусного раствор 12 % (об/об) в безводном пиридине

12 мл уксусного ангидрида смешивают с 88 мл безводного пиридина.

Хранят в банках оранжевого стекла с притертыми пробками.

Ангидрид фталевый. См. **Фталевый ангидрид**.

Анетол. $C_{10}H_{12}O$. (М.м. 148,20). 1-Метокси-4-(проп-1-ил)бензол.

Кристаллическая масса белого цвета при температуре до 20-21 °С, при температуре выше 23 °С – жидкость.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле, эфире, этилацетате и петролейном эфире.

d_{20}^{20} . Около 1,56.

Температура кипения. Около 230 °С.

Хроматографическая чистота анетола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 99,0 %.

***цис*-Анетол**. $C_{10}H_{12}O$. (М.м. 148,20). (Z)-1-Метокси-4-(пропенил-1)-бензол.

Кристаллическая масса белого цвета при температуре до 20-21 °С, при температуре выше 23 °С – жидкость.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле, растворим в эфире, этилацетате и петролейном эфире.

n_D^{25} . Около 1,56.

Температура кипения. Около 230 °С.

Хроматографическая чистота *цис*-анетола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 92,0 %.

***п*-Анизидин**. C_7H_9NO. (М.м. 123,15). 4-Метоксианилин.

Содержит не менее 97,0 % C_7H_9NO.

Кристаллы белого цвета.

Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле.

Вызывает раздражение кожи; сенсибилизатор.

Хранят в защищенном от света месте при температуре от 0 до 4 °С.

При хранении *п*-анизидин темнеет вследствие окисления. Окисленный *п*-анизидин может быть восстановлен и обесцвечен следующим образом: 20 г *п*-анизидина растворяют в 500 мл воды при температуре 75 °С, прибавляют 1 г натрия сульфита и 10 г угля активированного, перемешивают в течение 5 мин и фильтруют. Полученный фильтрат охлаждают и отстаивают при температуре около 0 °С не менее 4 ч, затем фильтруют, полученные кристаллы промывают небольшим количеством воды, охлажденной до температуры 0 °С, и сушат в вакууме над фосфора(V) оксидом.

Анилин. $C_6H_5NH_2$. (М.м. 93,13). Бензоламин.

Бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

Растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20} . Около 1,02.

Температура кипения. От 183 до 186 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Анионообменная смола

Смола в хлоридной форме, содержащая четвертичные аммониевые группы [CH_2N^+ $(CH_3)_3$], присоединенные к полимерной решетке, состоящей из полистирола поперечно-сшитого 2 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул, размер которых должен быть указан в частных статьях.

Смолу промывают на стеклянном фильтре (40) 1 М раствором натрия гидроксида до отрицательной реакции на хлориды в промывном растворе, затем промывают водой до получения нейтральной реакции в промывной воде. Суспендируют в свежеприготовленной воде, свободной от аммиака, и защищают от углерода диоксида.

Анионообменная смола сильноосновная

Гелеобразная смола в ОН-форме, содержащая четвертичные аммониевые группы [CH_2N^+ $(CH_3)_3$, тип I], присоединенные к полимерной решетке, состоящей из полистирола поперечно-сшитого 8 % дивинилбензола.

Прозрачные гранулы коричневого цвета.

Размер частиц: от 0,2 до 1,0 мм.

Содержание влаги. Около 50 %.

Статическая обменная емкость (СОЕ). Не менее 1,2 мэкв/мл.

Анионообменная смола сильноосновная для хроматографии

Смола с четвертичными аммониевыми группами, присоединенными к решетке латекса поперечно-сшитого дивинилбензолом.

Анисовый альдегид. $C_8H_8O_2$. (М.м. 136,14). 4-Метоксибензальдегид.

Маслянистая жидкость.

Очень мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

Температура кипения. Около 248 °С.

Хроматографическая чистота анисового альдегида, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 99,0 %.

Анисового альдегида раствор уксуснокислый в метаноле

Последовательно смешивают 0,5 мл анисового альдегида, 10 мл уксусной кислоты ледяной, 85 мл метанола и 5 мл серной кислоты концентрированной.

Анисового альдегида раствор спиртовый сернокислый

10 мл анисового альдегида смешивают с 90 мл спирта 96 %, прибавляют 10 мл серной кислоты концентрированной и перемешивают.

Анолит для изоэлектрофокусировки pH от 3 до 5 (0,1 М раствор кислоты глутаминовой и 0,5 М раствор кислоты фосфорной)

К раствору 14,71 г глутаминовой кислоты в воде, прибавляют 33 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Антимонила калия тартрат. $C_4H_4KO_7Sb \cdot 0{,}5\ H_2O$. (М.м. 333,93). Калия аква[тартрато(4-)-O^1,O^2,O^3]-антимониат(III), полугидрат.

Гранулированный порошок белого цвета или прозрачные, бесцветные кристаллы.

Растворим в воде и глицерине, легко растворим в кипящей воде, практически

нерастворим в спирте 96 %.
Водный раствор имеет слабокислую реакцию.
Антрацен. $C_{14}H_{10}$. (М.м. 178,22).
Кристаллический порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде, мало растворим в хлороформе.
Температура плавления. Около 218 °С.
Антрон. $C_{14}H_{10}O$. (М.м. 194,24). 9-(10Н)-Антраценон.
Кристаллический порошок светло-желтого цвета.
Нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %, растворим в бензоле.
Температура плавления. Около 155 °С.
Арабиноза. $C_5H_{10}O_5$. (М.м. 150,13). L-(+)-Арабиноза.
Кристаллический порошок белого цвета.
Легко растворима в воде.
$[\alpha]_d^{20}$. От +103 до +105 ° (5 % раствор в воде, содержащей около 0,05 % NH_3).
Арбутин. $C_{12}H_{16}O_7$. (М.м. 272,25). Арбутозид. 4-Гидроксифенил-β-D-глюкопиранозид.
Мелкие, блестящие, игольчатые кристаллы белого цвета.
Легко растворим в воде, очень легко растворим в горячей воде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.
$[\alpha]_d^{20}$. Около –64° (2 % раствор).
Температура плавления. Около 200 °С.
Аргон. Ar. (А.м. 39,95).
Содержит не менее 99,995 % (об/об) Ar.
Аскорбиновая кислота. $C_6H_8O_6$. (М.м. 176,12).
Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, изменяют окрашивание под воздействием света и влаги.
Легко растворима в воде, растворима в спирте 96 %, практически нерастворима в эфире.
Аскорбиновой кислоты раствор 0,1 %
50 мг аскорбиновой кислоты растворяют в 0,5 мл воды и доводят объем раствора диметилформамидом до 50 мл.
L-Аспартил-L-фенилаланин. $C_{13}H_{16}N_2O_5$. (М.м. 280,28).
(S)-3-Амино-N-[(S)-1-карбокси-2-фенилэтил]янтарная кислота.
Порошок белого цвета.
Температура плавления. Около 210 °С с разложением.
Ацеталь. $C_6H_{14}O_2$. (М.м. 118,17). Ацетальдегида диэтилацеталь. 1,1-Диэтоксиэтан.
Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость.
Смешивается с водой и спиртом 96 %.
d_{20}^{20} . Около 0,824.
n_D^{20} . Около 1,382.
Температура кипения. Около 103 °С.
Ацетальдегид. CH_3CHO. (М.м. 44,05). Этаналь.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и спиртом 96 %.

d_{20}^{20} . Около 0,788.

n_D^{20} . Около 1,332.

Температура кипения. Около 21 °С.

Ацетилацетамид. $C_4H_7NO_2$. (М.м. 101,11). 3-Оксобутанамид.

Легко растворим в этаноле и ацетоне.

Температура плавления. От 53 до 56 °С .

Ацетилацетон. $CH_3COCH_2COCH_3$. (М.м. 100,11). 2,4-Пентандион.

Бесцветная или слегка желтоватого цвета, легко воспламеняющаяся жидкость.

Легко растворим в воде, смешивается с ацетоном, спиртом 96 %, эфиром и уксусной кислотой ледяной.

n_D^{20} . От 1,452 до 1,453.

Температура кипения. От 138 до 140 °С.

Ацетилацетона реактив

К 100 мл раствора аммония ацетата прибавляют 0,2 мл ацетилацетона.

Ацетилирующая смесь

Смешивают 1 часть уксусного ангидрида и 3 части перегнанного пиридина (фракция с температурой кипения от 114 до 115 °С). Смесь должна быть бесцветной. Смесь применяют свежеприготовленной. Обращаться с осторожностью.

N-Ацетил-ε-капролактам. $C_8H_{13}NO_2$. (М.м. 155,19). N-Ацетилгексан-6-лактам.

Бесцветная жидкость. Смешивается с этанолом.

d_{20}^{20} . Около 1,100.

n_D^{20} . Около 1,489.

Температура кипения. Около 135 °С.

N-Ацетилнеураминовая кислота. $C_{11}H_{19}NO_9$. (М.м. 309,27). О-Сиаловая кислота.

Игольчатые кристаллы белого цвета.

Растворима в воде и метаноле, мало растворима в спирте 96 %, практически нерастворима в ацетоне и эфире.

$[\alpha]_d^{20}$. Около –36° (1 % раствор).

Температура плавления. Около 186 °С с разложением.

Ацетилтирозина этиловый эфир. $C_{13}H_{17}NO_4 \cdot H_2O$. (М.м. 269,29).

N-Ацетил-L-тирозина этиловый эфир, моногидрат. Этил-(S)-2-ацетамидо-3-(4-гидроксифенил)пропионат, моногидрат.

Кристаллический порошок белого цвета; пригоден для количественного определения химотрипсина.

$[\alpha]_d^{20}$. От +21 до +25° (1 % раствор в спирте 96 %).

$A_{1см}^{1\%}$. От 60 до 68. Определение проводят при длине волны 278 нм в спирте 96 %.

Ацетилтирозина этилового эфира 0,2 М раствор

0,54 г ацетилтирозина этилового эфира растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

N-Ацетилтриптофан. $C_{13}H_{14}N_2O_3 \cdot H_2O$. (М.м. 246,26). 2-Ацетил-амино-3-(индол-3-ил)пропионовая кислота.

Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Мало растворим в воде, растворим в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления. Около 205 °С.

Ацетилхлорид. CH_3COCl. (М.м. 78,48). Ацетил хлористый.

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.

Разлагается в воде и спирте 96 %, смешивается с эфиром и бензолом, растворим в ацетоне, хлороформе и толуоле.

Обращаться с осторожностью.

d_{20}^{20}. Около 1,10.

Температурные пределы перегонки. От 49 до 53 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Ацетилхолина хлорид. $C_7H_{16}ClNO_2$. (М.м. 181,66).

Кристаллический порошок.

Очень легко растворим в холодной воде и спирте 96 %, практически нерастворим в эфире; разлагается в горячей воде и растворах щелочей.

Хранят при температуре –20 °С.

Ацетилэвгенол. $C_{12}H_{14}O_3$. (М.м. 206,23). 2-Метокси-4-(2-пропенил)фенилацетат.

Маслянистая жидкость желтого цвета.

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

n_D^{20}. Около 1,521.

Температура кипения. От 281 до 282 °С.

Хроматографическая чистота ацетилэвгенола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.

Ацетон. CH_3COCH_3. (М.м. 58,08). Пропан-2-он.

Бесцветная, прозрачная, легко воспламеняющаяся жидкость с характерным запахом.

Температура кипения. 56,24 °С.

Растворим в хлороформе, смешивается с водой, 96 % спиртом и эфиром.

При необходимости используют ацетон особой чистоты.

Обращаться с осторожностью.

Ацетон безводный

Ацетон сушат над безводным сульфатом натрия в течение 12 ч.

Ацетонитрил. CH_3CN. (М.м. 41,05). Метилцианид. Этаннитрил.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Смешивается с водой, ацетоном, эфиром и метанолом.

d_{20}^{20}. Около 0,78.

n_D^{20} . Около 1,344.

Раствор 100 г/л ацетонитрила имеет нейтральную реакцию по лакмусовой бумаге.

Температурные пределы перегонки. От 80 до 82 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Ацетонитрил, используемый для спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Минимальное пропускание. 98 %. Определение проводят в области длин волн от 255 до 420 нм, используя в качестве раствора сравнения жидкости воду.

Ацетонитрил для хроматографии

Ацетонитрил, используемый в хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Минимальное пропускание. 98 %. Определение проводят при длине волны 240 нм, используя в качестве раствора сравнения воду.

Минимальная чистота. 99,8 %.

Барбитуровая кислота. $C_4H_4N_2O_3$. (М.м. 128,1). 1Н,3Н,5Н-Пиримидин-2,4,6-трион.

Бария гидроксид. $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$. (М.м. 315,48). Бария гидроокись, октагидрат.

Белые или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде. Ядовит.

Бария гидроксида раствор 4,73 %. Раствор 47,3 г/л.

Бария гидроксида раствор 5 %. Баритовая вода

5 г бария гидроксида взбалтывают со 100 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды. Раствор применяют свежеприготовленным. Ядовит.

Бария карбонат. $BaCO_3$. (М.м. 197,35). Барий углекислый.

Порошок белого цвета или рассыпчатая масса.

Практически нерастворим в воде, спирте 96 %, растворим в аммония хлориде.

Бария нитрат. $Ba(NO_3)_2$. (М.м. 261,35). Барий азотнокислый.

Бесцветные кристаллы. Растворим в холодной воде; легко растворим в горячей воде. Ядовит.

Бария нитрата раствор 5 %. 5 г бария нитрата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл. Раствор фильтруют. Ядовит.

Бария сульфат. $BaSO_4$. (М.м. 233,40). Барий сернокислый.

Белый порошок.

Практически нерастворим в воде.

Бария хлорид. $BaCl_2 \cdot 2H_2O$. (М.м. 244,28). Бария дихлорид. Барий хлористый.

Бесцветные прозрачные кристаллы.

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

Бария хлорида раствор 6,1 %. Раствор 61 г/л.

Бария хлорида раствор 3,65 %. Раствор 36,5 г/л.

Бария хлорида раствор 5 %

5 г бария хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл. Раствор фильтруют. Ядовит.

Бензальдегид. C_6H_5CHO. (М.м. 106,13).
Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость, сильно преломляющая свет, с запахом горького миндаля.
Мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20} . Около 1,05.
n_D^{20} . Около 1,545.
Температурные пределы перегонки. От 177 до 180 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Хранят в защищенном от света месте.
Бензальдегида раствор насыщенный
1 мл бензальдегида взбалтывают в склянке с 250 мл воды. Смесь оставляют до следующего дня, время от времени взбалтывая. Перед применением сливают прозрачную жидкость.
Раствор применяют свежеприготовленным.
Бензидин. $NH_2C_6H_4C_6H_4NH_2$. (М.м. 184,24).
Белые или слегка желтоватые мелкоигольчатые кристаллы.
Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.
Обращаться с осторожностью.
Бензил. $C_{14}H_{10}O_2$. (М.м. 210,2). Дифенилэтандион.
Кристаллический порошок желтоватого цвета.
Нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %, этилацетате и толуоле.
Температура плавления. 95 °С.
Бензилбензоат. $C_{14}H_{12}O_2$. (М.м. 212,24).
Бесцветные или почти бесцветные кристаллы или бесцветная или почти бесцветная маслянистая жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 %, эфиром, метиленхлоридом, с жирными и эфирными маслами.
Бензилкоричный эфир. $C_{16}H_{14}O_2$. (М.м. 238,27). Бензил-3-фенилпроп-2-еноат. Бензилциннамат.
Бесцветные или желтоватого цвета кристаллы.
Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.
Температура плавления. Около 39 °С.
Бензиловый спирт. $C_6H_5CH_2OH$. (М.м. 108,13).
Прозрачная, бесцветная, холодящая, маслянистая жидкость.
Растворим в воде; смешивается со спиртом 96 %, эфиром, жирными и эфирными маслами.
2-Бензилпиридин. $C_{12}H_{11}N$. (М.м. 169,22).
Содержит не менее 98,0 % $C_{12}H_{11}N$.
Жидкость желтого цвета.
Температура плавления. От 13 до 16 °С.
Бензоиларгинина этилового эфира гидрохлорид. $C_{15}H_{23}ClN_4O_3$. (М.м. 342,83). N-Бензоил-L-аргинин этилового эфира гидрохлорид. Этил(S)-2-бензамидо-5-гуанидиновалерата гидрохлорид.
Кристаллический порошок белого цвета.

Очень легко растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в эфире.

$[\alpha]_d^{20}$. От –15 до –18 °(1 % раствор).

Температура плавления. Около 129 °С.

$A_{1см}^{1\%}$. От 310 до 340. Определение проводят при длине волны 227 нм, используя 0,001 % раствор.

Бензоилхлорид. C_6H_5COCl. (М.м. 140,57).

Бесцветная, слезоточивая жидкость.

Растворим в эфире, разлагается в воде и спирте 96 %.

Обращаться с осторожностью.

d_{20}^{20} . Около 1,21.

Температура кипения. Около 197 °С.

Бензоин. $C_6H_5CHOHCOC_6H_5$. (М.м. 212,25). 2-Гидрокси-1,2-дифенилэтанон.

Кристаллы слегка желтоватого цвета.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, растворим в горячем спирте 96 %, умеренно растворим в эфире.

Температура плавления. Около 137 °С.

Бензойная кислота. C_6H_5COOH. (М.м. 122,12).

Бесцветные игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок.

Мало растворима в воде, легко растворима в спирте 96 % и растворима в хлороформе и бензоле.

Температура плавления. От 121 до 124 °С

Бензол. C_6H_6. (М.м. 78,12).

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.

Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

Температура кипения. Около 80 °С.

Бензофенон. $(C_6H_5)_2CO$. (М.м. 182,22). Дифенилметанон.

Кристаллы в виде призм.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире, растворим в хлороформе.

Температура плавления. Около 48 °С.

1,4-Бензохинон. $C_6H_4O_2$. (М.м. 108,10). *п*-Хинон, *п*-Бензохинон. Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

Желтоватые призмы или кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.

Бензэтония хлорид. $C_{27}H_{42}ClNO_2 \cdot H_2O$. (М.м. 466,1). Бензилдиметил-[2-[2-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]этокси]-этил]-аммония хлорид, моногидрат.

Мелкокристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим в эфире.

Температура плавления. Около 163 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Бергаптен. $C_{12}H_8O_4$. (М.м. 216,18). 5-Метоксипсорален.
Бесцветные кристаллы.
Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 % и мало растворим в уксусной кислоте ледяной.
Температура плавления. Около 188 °С.
Бертолетова соль. См. **Калия хлорат.**
Бисбензимид. $C_{25}H_{27}Cl_3N_6O \cdot 5\ H_2O$. (М.м. 624). 4-[5-[5-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензимидазол-2-ил]бензимидазол-2-ил]фенола тригидрохлорид, пентагидрат.
Бисбензимида исходный раствор 0,005 %
5 мг бисбензимида растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.
Хранят в темном месте.
Бисбензимида рабочий раствор
Непосредственно перед использованием 100 мкл исходного раствора бисбензимида доводят фосфатным забуференным физиологическим раствором pH 7,4 до объема 100 мл.
Биурет. $C_2H_5N_3O_2$. (М.м. 103,09).
Кристаллы белого цвета; гигроскопичны.
Растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в эфире.
Температура плавления. От 188 до 190 °С с разложением.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Биуретовый реактив
1,5 г меди(II) сульфата и 6,0 г калия-натрия тартрата растворяют в 500 мл воды, прибавляют 300 мл 10 % раствора натрия гидроксида, свободного от карбонатов, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл и перемешивают.
Бифенил-4-ол. $C_{12}H_{10}O_2$. (М.м. 170,20). 4-Фенилфенол.
Кристаллический порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде.
Температура плавления. От 164 до 167 °С с разложением.
Бора фторид. BF_3. (М.м. 67,81). Бора трифторид.
Бесцветный газ.
Бора фторид в метаноле 14 %. Раствор 140 г/л в метаноле.
Бора хлорид. BCl_3. (М.м. 117,18). Бора трихлорид.
Бесцветный газ. Бурно реагирует с водой. Используют в виде растворов в подходящих растворителях (2-хлорэтанол, метиленхлорид, гексан, гептан, метанол).
Токсичен, вызывает коррозию.
Температура кипения. Около 12,6 °С.
n_D^{20} . Около 1,420.
Бора хлорида раствор в метаноле 12 %. Раствор 120 г/л в метаноле.
Хранят в защищенном от света месте при температуре –20 °С, преимущественно в ампулах.

Борная кислота. H_3BO_3. (М.м. 61,83).
Бесцветные, блестящие, слегка жирные на ощупь чешуйки или мелкий кристаллический порошок.
Легко растворима в горячей воде (100 °С), глицерине; растворима в спирте 96 %, очень мало растворима в ацетоне.
Борной кислоты раствор 4 %
4 г борной кислоты растворяют в воде при нагревании, охлаждают и доводят водой до 100 мл.
Борной кислоты 0,6 М раствор
37,098 г борной кислоты растворяют при нагревании в 250-300 мл воды, разбавляют водой до объема 1000,0 мл.
Борной кислоты 0,2 М раствор
12,366 г борной кислоты растворяют при нагревании в 100-150 мл воды, разбавляют водой до объема 1000,0 мл.
Борнеол. $C_{10}H_{18}O$. (М.м. 154,24). Эндо-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-ол.
Бесцветные кристаллы. Легко сублимируется.
Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, эфире и петролейном эфире.
Температура плавления. Около 208 °С.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве тонкого слоя силикагель *G*. На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл 0,1 % раствора в толуоле. Хроматографируют в хлороформе. Когда фронт растворителя пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором анисового альдегида, расходуя 10 мл на пластинку площадью 200 мм^2, сушат при температуре от 100 до 105 °С в течение 10 мин. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.
Борнилацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (М.м. 196,28). Эндо-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]-гепт-2-ил ацетат.
Бесцветные кристаллы или бесцветная жидкость.
Очень мало растворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.
Температура плавления. Около 28 °С.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве тонкого слоя силикагель *G*. На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл 0,2 % раствора в толуоле. Хроматографируют в хлороформе. Когда фронт растворителя пройдет 10 см, пластику вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором анисового альдегида, расходуя 10 мл на пластинку площадью 200 мм^2, сушат при температуре от 100 до 105 °С в течение 10 мин. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.
Бриллиантовый синий. См. **Кислотный синий 83**.
Бром. Br_2. (М.м. 159,82).
Красно-бурая легко летучая жидкость с удушливым запахом.
Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.

Обращаться с осторожностью.

Брома раствор

30 г брома и 30 г калия бромида растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Бромная вода

3 мл брома встряхивают со 100 мл воды до насыщения.

Хранят над избытком брома в банке оранжевого стекла с притертой пробкой, в прохладном защищенном от света месте.

Брома раствор спиртовый

В коническую колбу емкостью 250 мл помещают 90 мл спирта 96 %, при перемешивании и охлаждении колбы снаружи льдом осторожно, постепенно прибавляют 10 мл отмеренного цилиндром брома.

Хранят в банке оранжевого стекла, закрытой притертой пробкой, в темном, прохладном месте.

5-Бром-2′-деоксиуридин. $C_9H_{11}BrN_2O_5$. (М.м. 307,11). 5-Бром-1-(2-деокси-β-D-эритро-пентофуранозил)-1Н,3Н-пиримидин-2,4-дион.

Температура плавления. Около 194 °С.

Бромистоводородной кислоты 30 % раствор

30 % раствор бромистого водорода в уксусной кислоте ледяной.

Перед вскрытием содержимое осторожно дегазируют.

Бромистоводородная кислота разведенная

5,0 мл 30 % раствора бромистоводородной кислоты помещают во флаконы из темного стекла, укупоривают в атмосфере аргона полиэтиленовыми пробками и хранят в защищенном от света месте. Непосредственно перед использованием прибавляют 5,0 мл уксусной кислоты ледяной и перемешивают.

Хранят в темном месте.

Бромистоводородной кислоты 47 % раствор

Раствор 47 % (м/м) бромистого водорода в воде.

Бромистоводородная кислота разведенная 0,79 %. Содержит 7,9 г/л HBr.

16,81 г 47 % раствора бромистоводородной кислоты растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Бромкрезоловый зеленый (синий). $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$. (М.м. 698). 3′,3″,5′,5″-Тетрабром-*м*-крезолсульфофталеин. 4,4′-(3Н-2,1-Бензокса-тиол-3-илиден)-бис[2,6-дибром-3-метилфенол]-S,S-диоксид.

Порошок белого с коричневатым оттенком цвета.

Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 % и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромкрезолового зеленого раствор 0,05 %

50 мг бромкрезолового зеленого растворяют в 0,72 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта, доводят объем раствора водой до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,2 мл раствора бромкрезолового зеленого; появляется синее окрашивание, которое переходит в желтое при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

Переход окраски от желтой до синей в интервале pH 3,6-5,2.

Бромкрезолового зеленого (синего) раствор 0,04 %

0,1 г индикатора растворяют в 7,15 мл 0,02 М раствора натра едкого и доводят объем раствора свежепрокипяченной и охлажденной водой до 250 мл.

Переход окраски раствора от желтой к синей в интервале pH 3,8-5,4.

Бромкрезолового зеленого (синего) раствор 0,1 %

0,1 г индикатора растворяют в 50 мл спирта 96 % и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Переход окраски раствора от желтой к синей в интервале pH 3,8-5,4.

Бромкрезолового зеленого и метилового красного раствор

0,15 г бромкрезолового зеленого и 0,1 г метилового красного растворяют в 180 мл этанола и доводят объем раствора водой до 200 мл.

Бромкрезоловый зеленый (синий) водорастворимый. $C_{21}H_{17}Br_4NO_5S$ (М.м. 715,0). Аммонийная соль 3′,3″,5′,5″-тетрабром-*м*-крезолсульфофталеина.

Порошок черного цвета. Легко растворим в воде.

Переход окраски раствора от желтой к синей в интервале pH 3,8-5,4.

Раствор индикатора. 0,04 % раствор.

Бромкрезоловый пурпурный. $C_{21}H_{16}Br_2O_5S$. (М.м. 540,2) 3′,3′′-Дибром-*о*-крезолсульфофталеин. 4,4′-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)-бис-(2-бром-6-метилфенол)-S,S-диоксид.

Порошок розоватого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромкрезолового пурпурного раствор 0,05 %

50 г бромкрезолового пурпурного растворяют в 0,92 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл спирта 96 %, доводят объем раствора водой до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,2 мл раствора бромкрезолового пурпурного и 0,05 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида; появляется синевато-фиолетовое окрашивание, которое переходит в желтое при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

Переход окраски от желтой до синевато-фиолетовой в интервале pH 5,2-6,8.

Бромкрезоловый пурпурный раствор 0,1 %

0,1 г индикатора растворяют в 50 мл спирта 96 % при нагревании на водяной бане и после охлаждения доводят объем раствора водой до 100 мл.

Переход окраски раствора от желтой к пурпурной в интервале pH 5,2-6,8.

Бромкрезоловый пурпурный 0,04 %

0,1 г индикатора растворяют в 9,25 мл 0,02 М раствора натра едкого и доводят объем раствора свежепрокипяченной и охлажденной водой до 250 мл.

Переход окраски раствора от желтой к пурпурной в интервале pH 5,2-6,8.

Бромкрезоловый пурпурный водорастворимый. $C_{21}H_{19}Br_2NO_5S$. (М.м. 557,3). Аммонийная соль 5′,5″-дибром-*о*-крезолсульфофталеина.

Мелкокристаллический порошок темно-красного или темно-коричневого цвета. Легко растворим в воде.

Переход окраски раствора от желтой к пурпурной в интервале pH 5,2-6,8.
Раствор индикатора. 0,04 % раствор.

Бромтимоловый синий. $C_{27}H_{28}Br_2O_5S$ (М.м. 624,4). 3′,3″-Дибромтимолсульфофталеин. 4,4′-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)-бис-(2-бром-6-изоприл-3-метилфенол)-S,S-диоксид.

Порошок от красновато-розового до коричневатого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромтимолового синего раствор 0,04 %

0,1 г бромтимолового синего растворяют в 8 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 250 мл.

Переход окраски раствора от желтой к синей в интервале pH 6,0-7,6.

Бромтимолового синего раствор 0,05 %

50 мг бромтимолового синего растворяют в смеси 4 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и 20 мл спирта 96 %, доводят объем раствора водой до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,3 мл раствора бромтимолового синего; появляется желтое окрашивание, которое переходит в синее при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Переход окраски от желтой к синей в интервале pH 5,8-7,4.

Бромтимолового синего раствор 1 % в диметилформамиде. Раствор 10 г/л в диметилформамиде.

Бромтимолового синего раствор 0,04 % спиртовый

К 0,1 г бромтимолового синего прибавляют 3,2 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида и 5 мл спирта 90 %, нагревают до растворения, полученный раствор охлаждают и доводят спиртом 90 % до объема 250 мл.

Бромтимоловый синий раствор 0,1 % спиртовый

0,1 г индикатора растворяют в 50 мл спирта 96 % при нагревании на водяной бане и после охлаждения доводят водой до объема 100 мл.

Переход окраски от желтой к синей в интервале pH 6,0-7,6.

Бромтимоловый синий водорастворимый. $C_{27}H_{31}Br_2NO_5S$. (М.м. 641,4). Аммонийная соль 3′,3″-дибромтимолсульфофталеина.

Мелкокристаллический порошок от темно-коричневого до черного цвета. Растворим в воде.

Переход окраски раствора от желтой к синей в интервале pH 6,0-7,6.

Раствор индикатора. 0,04 % раствор.

BRP-индикатора раствор

0,1 г бромтимолового синего, 20 мг метилового красного и 0,2 г фенолфталеина растворяют в 96 % спирте, доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл и фильтруют.

Бромфеноловый синий. $C_{19}H_{10}Br_4O_5S$. (М.м. 670,0). 3′,3″,5′,5″-Тетрабромфенолсульфофталеин. 4,4′-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)-бис-(2,6-дибромфенол)-S,S-диоксид.

Порошок светлого оранжево-желтого цвета.

Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, легко растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромфенолового синего раствор 0,1 %

0,1 г бромфенолового синего растворяют в смеси 1,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта, доводят объем раствора водой до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,05 мл раствора бромфенолового синего и 0,05 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты; появляется желтое окрашивание, которое переходит в синевато-фиолетовое при прибавлении не более 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Переход окраски от желтой до синевато-фиолетовой в интервале pH 2,8-4,4.

Бромфенилового синего раствор 0,05 %

50 мг бромфенилового синего растворяют при осторожном нагревании в 3,73 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и доводят водой до объема 100 мл.

Бромфенолового синего раствор 0,2 % спиртовый

0,2 г бромфенолового синего растворяют при нагревании в 3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 10 мл спирта 96 %, полученный раствор охлаждают и доводят спиртом 96 % до объема 100 мл.

Бромфеноловый синий водорастворимый. $C_{19}H_{13}Br_4NO_5S$ (М.м. 687,0). Аммонийная соль 3,3′,3″,5′,5″-тетрабромфенолсульфофталеина.

Мелкокристаллический порошок черного цвета.

Легко растворим в воде.

Переход окраски раствора от желтой к синей в интервале pH 3,0-4,6.

Раствор индикатора. 0,04 % раствор.

Бруцин. $C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot 2H_2O$. (М.м. 430,5). 10,11-Диметоксистрихнин.

Бесцветные кристаллы.

Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 178 °С.

Бура. См. **Натрия тетраборат.**

Буры раствор. См. **Натрия тетрабората раствор.**

Бутановая кислота. См. **Масляная кислота.**

Бутанол. $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$. (М.м. 74,12). *н*-Бутанол. 1-Бутанол.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Растворим в воде, смешивается со спиртом 96 %, эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,81.

Температура кипения. От 116 до 119 °С.

2-Бутанол. $CH_3CH_2CH(OH)CH_3$. (М.м. 74,12). *втор*-Бутиловый спирт.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Легко растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,81.

Температурные пределы перегонки. От 99 до 100 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

2-Бутанон. См. **Метилэтилкетон.**

Бутиламин. $C_4H_{11}N$. (М.м. 73,14). 1-Бутанамин.
Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, спиртом и 96 % эфиром.
n_D^{20} . Около 1,401.
Температура кипения. Около 78 °С.
Перегоняют и используют в течение 1 мес.
***трет*-Бутиламин**. См. **1,1-диметилэтиламин.**
Бутилацетат (1). $C_6H_{12}O_2$. (М.м. 116,16).
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20} . Около 0,88.
n_D^{20} . Около 1,395.
Температурные пределы перегонки. От 123 до 126 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Бутилацетат (2)
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом и эфиром.
d_{20}^{20} . Около 0,883.
n_D^{20} . Около 1,395.
Бутанол. Не более 0,2 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.
н-Бутилформиат. Не более 0,1 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.
н-Бутилпропионат. Не более 0,1 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.
Вода. Не более 0,1 %.
Количественное определение. Не менее 99,5 % $C_6H_{12}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.
Бутилборная кислота. $C_4H_{11}BO_2$. (М.м. 101,94).
Содержит не менее 98 % $C_4H_{11}BO_2$.
Температура плавления. От 90 до 92 °С.
***трет*-Бутилгидроксипероксид**. $C_4H_{10}O_2$. (М.м. 90,12).
1,1-Диметилэтилгидроксипероксид.
Воспламеняющаяся жидкость.
Растворим в органических растворителях.
d_{20}^{20} . Около 0,898.
n_D^{20} . Около 1,401.
Температура кипения. 35 °С.
Бутилгидрокситолуол. $C_{15}H_{24}O$. (М.м. 220,34). *п*-Бутилгидрокситолуол.
Белый или желтовато-белый кристаллический порошок.
Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в ацетоне и эфире, легко растворим в спирте 96 % и растительных маслах.
***трет*-Бутилметиловый эфир**. См. **1,1-Диметилэтилметиловый эфир**.

Бутилпарагидроксибензоат. $C_6H_4OHCOOC_4H_9$. (М.м. 152,14). Бутил-*п*-гидроксибензоат. Бутиловый эфир парагидроксибензойной кислоты.
Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.
Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.
Температура плавления. От 68 до 71 °С.
***трет*-Бутиловый спирт**. См. **2-Метил-2-пропанол.**
Бутиролактон. $C_4H_6O_2$. (М.м. 86,09). Дигидро-2(3Н)-фуранон. χ-Бутиролактон.
Маслянистая жидкость.
Смешивается с водой, растворим в метаноле, эфире, ацетоне, бензоле и четыреххлористом углероде.
n_D^{25} . Около 1,435.
Температура кипения. Около 204 °С.
Буферные рабочие и образцовые растворы для электрофореза. См. **Натрия додецилсульфат.**
Вазелин
Полужидкая смесь углеводородов, полученная из нефти и обесцвеченная. Практически нерастворим в воде и спирте 96 %, растворим в эфире и петролейном эфире; раствор иногда обнаруживает слабую опалесценцию.
Вазелиновое масло
Бесцветная, прозрачная, маслянистая жидкость, без флуоресценции при дневном освещении.
Практически нерастворимо в воде, умеренно растворимо в спирте 96 %, смешивается с углеводородами.
Валериановая кислота. $C_5H_{10}O_2$. (М.м. 102,13). Пентановая кислота.
Бесцветная жидкость.
Растворима в воде, легко растворима в спирте 96 % и эфире.
d_{20}^{20} . Около 0,94.
n_D^{20} . Около 1,409.
Температура кипения. Около 186 °С.
Ванадия(V) оксид. V_2O_5. (М.м. 181,88).
Ванадиевый ангидрид. Диванадия пентоксид.
Содержит не менее 98,5 % V_2O_5.
Порошок от желто-коричневого до оранжевато-коричневого цвета.
Мало растворим в воде, растворим в концентрированных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием солей.
Ванилин. $C_6H_3(OH)(OCH_3)CHO$. (М.м. 152,15).
Белые или слабо-желтоватые иглы с запахом ванили, темнеющие на воздухе.
Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, эфире и хлороформе.
Температура плавления. От 81 до 83 °С.
Ванилина реактив
К 100 мл 1 % раствора ванилина в спирте 96 % осторожно по каплям прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной.
Срок годности – 2 сут.

Ванилина раствор в фосфорной кислоте

1,0 г ванилина растворяют в 25 мл спирта 96 %, прибавляют 25 мл воды и 35 мл фосфорной кислоты концентрированной.

Ванилина раствор в серной кислоте

0,1 г ванилина растворяют в 10 мл серной кислоты концентрированной.

Раствор применяют свежеприготовленным.

Ванилина раствор в хлористоводородной кислоте

0,2 г ванилина растворяют в 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

Раствор применяют свежеприготовленным.

Винилацетат. $C_4H_6O_2$. (М.м. 86,09).

Бесцветная жидкость.

Умеренно растворима в воде: смешивается с этанолом и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,930.

Температура кипения. Около 72 °С.

2-Винилпиридин. C_7H_7N. (М.м. 105,14).

Жидкость желтого цвета. Смешивается с водой.

d_{20}^{20}. Около 0,97.

n_D^{20}. Около 1,549.

1-Винилпирролидин-2-он. C_6H_9NO. (М.м. 111,14).

Содержит не менее 99,0 % C_6H_9NO.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Вода. Не более 0,1 % (полумикрометод).

Определение проводят из 2,5 г, используя в качестве растворителя смесь 50 мл метанола безводного и 10 мл бутиролактона.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная размером 30 м × 0,5 мм, покрытая слоем макрогола 20 000 толщиной 1,0 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии;
- температура блока ввода пробы 190 °С;
- температуру колонки программируют следующим образом: выдерживают температуру 80 °С в течение 1 мин, затем повышают до 190 °С со скоростью 10 °С в мин и выдерживают температуру 190 °С в течение 15 мин.

Хроматографируют 0,3 мкл испытуемого вещества, регулируя скорость потока газа-носителя таким образом, чтобы время удерживания пика, соответствующего 1-винилпирролидин-2-ону, составляло около 17 мин. Содержание C_6H_9NO определяют методом внутренней нормализации.

Винилполимер октадецилсилильный для хроматографии

Сферические частицы (5 мкм) сополимера винилового спирта, связанного октадецилсиланом.

Содержит 17 % углерода.

Винилхлорид. C_2H_3Cl. (М.м. 62,50).
Бесцветный газ.
Мало растворим в органических растворителях.
Винная кислота. $C_4H_6O_6$. (М.м. 150,09). Виннокаменная кислота.
Бесцветные кристаллы.
Легко растворима в воде, спирте 96 %, растворима в ацетоне, мало растворима в эфире.
Винной кислоты раствор 20 %
2 г винной кислоты растворяют в 10 мл воды. Раствор применяют свежеприготовленным.
Висмута нитрат. $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$. (М.м. 485,1). Висмут(III) азотнокислый 5-водный.
Прозрачные, бесцветные кристаллы в массе белого цвета. Реагирует с водой. Легко растворим в азотной кислоте.
Висмута нитрат основной. $[4BiNO_3(OH)_2BiO(OH)]$. (М.м. 1462).
Содержит не менее 71,5 % и не более 74,0 % висмута; не менее 14,5 % и не более 16,5 % нитрата, в пересчете на азота(V) оксид (N_2O_5).
Порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде.
Висмута нитрата основного раствор
5 г висмута нитрата основного растворяют в смеси 8,4 мл азотной кислоты концентрированной и 50 мл воды, доводят объем раствора водой до 250 мл и, если необходимо, фильтруют.
Кислотность. К 10 мл висмута нитрата основного раствора прибавляют 0,05 мл 0,1 спиртового раствора метилового оранжевого; окраска раствора должна измениться при прибавлении от 5,0 мл до 6,25 мл 1 М раствора натрия гидроксида.
Вода. См. ФС **Вода очищенная.**
Вода, свободная от аммиака
К 100 мл воды прибавляют 0,1 мл серной кислоты концентрированной, перегоняют, используя прибор для определения температурных пределов перегонки, отбрасывают первые 10 мл и собирают следующие 50 мл.
Вода, свободная от нитратов
К 100 мл воды прибавляют несколько миллиграммов калия перманганата и бария гидроксида; перегоняют, используя прибор для определения температурных пределов перегонки, отбрасывают первые 10 мл и собирают следующие 50 мл.
Вода, свободная от углерода диоксида
Воду кипятят в течение нескольких минут, охлаждают.
Хранят, защищая от атмосферного воздействия.
Вода, свободная от частиц
Воду фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.
Вода дистиллированная
Вода, полученная путем перегонки.
Вода для инъекций. См. ФС **Вода для инъекций.**

Вода для хроматографии
Деионизированная вода, имеющая сопротивление не менее 0,18 МОм · м.
Водород для хроматографии. H_2. (М.м. 2,016).
Содержит не менее 99,95 % (об/об) H_2.
Водорода пероксид. H_2O_2. (М.м. 34.01). Пергидроль. Водорода пероксида раствор концентрированный.
Содержание перекиси водорода в реактиве «х.ч.» – не менее 30 и не более 35 %; «ч.д.а.» – не менее 29 и не более 32 %; «ч.» – не менее 29 %.
Бесцветная, прозрачная жидкость без запаха или со слабым своеобразным запахом, слабокислой реакции, легко разлагающаяся с выделением кислорода.
Водорода пероксида раствор разведенный. Раствор перекиси водорода.
10 г пергидроля растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.
Восстанавливающая смесь
Для получения однородной смеси последовательно смешивают предварительно измельченные реактивы: 20 мг калия бромида, 0,5 г гидразина сульфата и 5 г натрия хлорида.
Галактоза. $C_6H_{12}O_6$. (М.м. 180,16). D-(+)-Галактоза.
Кристаллический порошок белого цвета. Легко растворима в воде.
$[\alpha]_d^{20}$. От +79° до +81° (10 % раствор в воде, содержащей около 0,05 % NH_3).
Галловая кислота. $C_7H_6O_5 \cdot H_2O$. (М.м. 188,13). 3,4,5-Тригидроксибензойная кислота, моногидрат.
Кристаллический порошок или длинные игольчатые кристаллы, бесцветные или слегка желтоватого цвета.
Растворима в воде, легко растворима в горячей воде, спирте 96 % и глицерине, мало растворима в эфире.
Галловая кислота теряет кристаллизационную воду при температуре 120 °С и плавится при температуре около 260 °С с разложением.
Гарпагозид. $C_{24}H_{30}O_{11}$. (М.м. 494,5).
Кристаллический порошок белого цвета, очень гигроскопичен.
Растворим в воде и спирте 96 %.
Температура плавления. От 117 до 121 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Гвайазулен. $C_{15}H_{18}$. (М.м. 198,29). 1,4-Диметил-7-изопропилазулен.
Кристаллы темно-синего цвета или жидкость синего цвета.
Очень мало растворим в воде, смешивается с жирными и эфирными маслами и вазелиновым маслом, умеренно растворим в спирте 96 %, растворим в 50 % растворе серной кислоты и 80 % (м/м) фосфорной кислоте с образованием бесцветного раствора.
Температура плавления. Около 30 °С.
Хранят в защищенном от света и воздуха месте.
Гваяковая смола
Смола, полученная из сердцевины дерева *Guaiacum officinale L. и Guaiacum sanctum L.*
Твердые, гладкие фрагменты красновато-коричневого цвета или зеленовато-

коричневого цвета, блестят на изломе. При нагревании размягчается.
Нерастворим в воде.
Гексадиметрина бромид. $(C_{13}H_{30}Br_2N_2)_n$. 1,5-Диметил-1,5-диазаундекаметилен полиметобромид. Поли(1,1,5,5-тетраметил-1,5-азония-ундекаметилен дибромид).
Аморфный порошок белого цвета, гигроскопичен.
Растворим в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Гексакозан. $C_{26}H_{54}$. (М.м. 366,70).
Бесцветные или белого цвета хлопья.
Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и эфире.
Температура плавления. Около 57 °С.
Гексаметилдисилазан. $C_6H_{19}NSi_2$. (М.м. 161,40).
Прозрачная, бесцветная жидкость.
d_{20}^{20}. Около 0,78.
n_D^{20}. Около 1,408.
Температура кипения. Около 125 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Гексаметилентетрамин. $C_6H_{12}N_4$. (М.м. 140,20). Гексамин. 1,3,5,7-Тетраазатрицикло[3.3.1.$1^{3,7}$]декан.
Бесцветный кристаллический порошок.
Очень легко растворим в воде.
Гексан. C_6H_{14}. (М.м. 86,18).
Бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.
d_{20}^{20}. От 0,659 до 0,663.
n_D^{20}. От 1,375 до 1,376.
Температурные пределы перегонки. От 67 до 69 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Гексан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Минимальное пропускание: 97 %. Определение проводят в области длин волн от 260 до 420 нм, используя в качестве раствора сравнения воду.
Гексиламин. $C_6H_{15}N$. (М.м. 101,19). Гексанамин.
Бесцветная жидкость.
Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.
d_{20}^{20}. Около 0,766.
n_D^{20}. Около 1,418.
Температура кипения. От 127 до 131 °С.
Гелий для хроматографии. He. (А.м. 4,003).
Содержит не менее 99,995 % (об/об) He.
Гептан. C_7H_{16}. (М.м. 100,20).
Бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.

Растворим в хлороформе, практически нерастворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.

d_{20}^{20}. От 0,683 до 0,686.

n_D^{20}. От 1,387 до 1,388.

Температурные пределы перегонки. От 97 до 98 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Гераниола ацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (М.м. 196,28). (Е)-3,7-Диметилокта-2,6-диен-1-ил ацетат.

Бесцветная или слабо-желтого цвета жидкость, со слабым запахом розы и лаванды.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в этаноле; смешивается с эфиром.

d_{25}^{25}. От 0,896 до 0,913.

n_D^{15}. Около 1,463.

Температура кипения. Около 138 °С.

Хроматографическая чистота гераниола ацетата, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 99,0 %.

Гидразина гидрохлорид. $NH_2NH_2 \cdot 2HCl$. (М.м. 104,96). Гидразин солянокислый.

Белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %. Ядовит.

Гидразина сульфат. $NH_2\ NH_2 \cdot H_2SO_4$. (М.м. 130,12). Гидразин сернокислый.

Бесцветные кристаллы.

Умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде (50 °С) и легко растворим в кипящей воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

4-Гидроксибензойная кислота. $C_6H_4(OH)COOH$. (М.м. 138,13). Парагидроксибензойная кислота. *п*-Гидроксибензойная кислота.

Кристаллический порошок.

Очень мало растворима в воде, очень легко растворима в спирте 96 %, растворима в ацетоне и эфире.

Температура плавления. От 214 до 215 °С.

4-Гидроксиизофталевая кислота. $HOC_6H_3(COOH)_2$. (М.м. 182,14). 4-Гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота.

Игольчатые или в виде пластинок кристаллы.

Очень мало растворима в воде, легко растворима в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 314 °С с разложением.

Гидроксиламина гидрохлорид. NH_4ClO. (М.м. 69,49).

Кристаллический порошок белого цвета.

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

Гидроксиламина гидрохлорида раствор (1 М)

6,95 г гидроксиламина гидрохлорида растворяют в 50 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Гидроксиламина гидрохлорида раствор спиртовый (0,5 М)

3,48 г гидроксиламина гидрохлорида растворяют в 95 мл спирта 60 % (об/об), прибавляют 0,5 мл 0,2 % раствора метилового оранжевого в спирте 60 % (об/об)

и достаточное количество 0,5 М раствора калия гидроксида в спирте 60 % (об/об) до получения четкого желтого окрашивания, доводят спиртом 60 % (об/об) до объема 100 мл.

Гидроксиламина щелочной раствор 7 %

Непосредственно перед использованием смешивают равные объемы 14 % раствора гидроксиламина гидрохлорида и 15 % раствора натрия гидроксида.

Гидроксиламина щелочной раствор 5 %. 10 % раствор гидроксиламина гидрохлорида смешивают с 10 % раствором натрия гидроксида в соотношении 1:2 (по объему).

Гидроксиламина раствор щелочной в метаноле

Раствор А. 12,5 г гидроксиламина гидрохлорида растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Раствор Б. 12,5 г натрия гидроксида растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают равные объемы растворов А и Б.

Гидроксиламина гидрохлорида раствор 5 %

2,5 г гидроксиламина гидрохлорида растворяют в 4,5 мл горячей воды, прибавляют 40 мл спирта 96 %, 0,4 мл 0,2 % раствора бромфенолового синего и достаточное количество 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового до зеленовато-желтого окрашивания, доводят объем раствора спиртом 96 % до 50,0 мл.

Гидроксиламина сульфат. Гидроксиламин сернокислый. $(NH_2OH)_2\ H_2SO_4$. (М.м. 164,14).

Бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, растворим в эфире, нерастворим в спирте 96 %.

Гидроксиметилфурфурол. $C_6H_6O_3$. (М.м. 126,11). 5-Гидроксиметилфурфурол.

Игольчатые кристаллы.

Легко растворим в воде, ацетоне и спирте 96 %, растворим в эфире.

Температура плавления. Около 32 °С.

Гидроксинафтолового синего натриевая соль. $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{11}S_3$. (М.м. 620,5). Тринатрия 2,2'-дигидрокси-1,1'-азонафталин-3',4,6'-трисульфонат.

12-Гидроксистеариновая кислота. $C_{18}H_{36}O_3$. (М.м. 300,47). 12-Гидроксиоктадекановая кислота.

Порошок белого цвета.

Практически нерастворима в воде, растворима в этаноле, хлороформе и эфире.

Температура плавления. От 71 до 74 °С.

5-Гидроксиурацил. $C_4H_4N_2O_3$. (М.м. 128,09). Изобарбитуровая кислота. Пиримидин-2,4,5-триол.

Кристаллический порошок белого цвета.

Температура плавления. Около 310 °С с разложением.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Гидроксихинолин. C_9H_7NO. (М.м. 145,16). 8-Гидроксихинолин. Хинолин-8-ол.

Кристаллический порошок белого или желтоватого цвета.
Мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, спирте 96 % и разведенных минеральных кислотах.
Температура плавления. Около 75 °С.
Сульфатная зола. Не более 0,05 %.
Гидрохинон. $C_6H_4(OH)_2$. (М.м. 110,11). Бензол-1,4-диол.
Бесцветные или белого цвета, игольчатые, мелкие кристаллы, темнеющие под действием воздуха и света.
Растворим в воде, спирте 96 % и эфире.
Температура плавления. Около 173 °С.
Хранят в защищенном от света и воздуха месте.
Гиперозид. $C_{21}H_{20}O_{12}$. (М.м. 464,4). 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-β-D-галактопиранозилокси-5,7-дигидроксихромен-4-он.
Игольчатые кристаллы светло-желтого цвета.
Растворим в метаноле.
$[\alpha]_d^{20}$. –8,3 ° (0,2 % раствор в пиридине).
Температура плавления. Около 240 °С с разложением.
Гипоксантин. $C_5H_4N_4O$. (М.м. 136,12). 1Н-Пурин-6-он.
Кристаллический порошок белого цвета.
Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде, растворим в разведенных кислотах и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.
Разлагается, не плавясь, при температуре около 150 °С.
Гипофосфита реактив (реактив Тиле).
10 г натрия гипофосфита растворяют при слабом нагревании в 20 мл воды и доводят объем раствора хлористоводородной кислотой концентрированной до 100 мл, отстаивают и декантируют или фильтруют через стекловату.
Гипс. См. **Кальция сульфат.**
Гистидина гидрохлорид моногидрат. $C_6H_{10}ClN_3O_2 \cdot H_2O$. (М.м. 209,64). (RS)-2-Амино-3-(имидазол-4-ил)пропионовой кислоты гидрохлорид, моногидрат.
Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок.
Растворим в воде.
Температура плавления. Около 250 °С с разложением.
Гликокол. См. **Аминоуксусная кислота.**
Гликолевая кислота. $C_2H_4O_3$. (М.м. 76,05). 2-Гидроксиуксусная кислота.
Бесцветные кристаллы.
Растворима в воде, ацетоне, спирте 96 %, эфире и метаноле.
Температура плавления. Около 80 °С.
Глиоксальгидроксианил. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. (М.м. 240,26). Глиоксальбис(2-гидроксианил).
Кристаллы белого цвета.
Растворим в горячем спирте 96 %.
Температура плавления. Около 200 °С.

Глиоксаля раствор 40 %. Содержит около 40 % (м/м) глиоксаля.

Количественное определение. 1,000 г раствора глиоксаля помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 20 мл 7 % раствора гидроксиламина гидрохлорида и 50 мл воды, выдерживают в течение 30 мин и титруют 1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски от красной к зеленой, используя в качестве индикатора 1 мл смешанного раствора метилового красного. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 29,02 мг глиоксаля ($C_2H_2O_2$).

Глицерин. $CH_2OHCHOHCH_2OH$ (М.м. 92,10).

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % пропан-1,2,3-триола в расчете на безводную субстанцию.

Бесцветная, прозрачная, густая жидкость; гигроскопична.

Смешивается с водой, спиртом 96 %, мало растворим в ацетоне, нерастворим в эфире.

Глицерин 85 %. Водный раствор, содержащий не менее 83,5 % (в/в) и не более 88,5 % (в/в) пропан-1,2,3-триола.

Сиропообразная жидкость, бесцветная или почти бесцветная, прозрачная, очень гигроскопичная.

Смешивается с водой и спиртом 96 %, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире, жирных и эфирных маслах.

Глицин. См. **Аминоуксусная кислота.**

Глицирретиновая кислота. $C_{30}H_{46}O_4$. (М.м. 470,7). 12,13-Дидегидро-3β-гидрокси-11-оксоолеан-30-овая кислота.

Смесь α- и β-глицирретиновых кислот, в которой преобладает β-изомер.

Порошок от белого до желтовато-коричневатого цвета.

Практически нерастворима в воде, растворима в этаноле и уксусной кислоте ледяной.

$[\alpha]_d^{20}$. От +145 до +155 ° (1 % раствор в этаноле).

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве тонкого слоя силикагель GF_{254}, суспензию которого готовят, используя раствор 0,25 % (об/об) фосфорной кислоты. На хроматографическую пластинку наносят 5 мкл 0,5 % раствора глицирретиновой кислоты в смеси равных объемов хлороформа и метанола. Хроматографируют в смеси растворителей метанол – хлороформ (5:95). Когда фронт растворителей пройдет 10 см, хроматограмму просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно обнаруживаться темное пятно (R_f около 0,3), соответствующее β-глицирретиновой кислоте, и меньшее пятно (R_f около 0,5), соответствующее α-глицирретиновой кислоте. Пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида и нагревают при температуре от 100 до 105 °С в течение 10 мин. Оба пятна должны быть окрашены в синевато-фиолетовый цвет; между ними допускается наличие меньшего пятна синевато-фиолетового цвета.

Глутаминовая кислота. $C_5H_9NO_4$. (М.м. 147,13).

Содержит от 98,5 до 100,5 % $C_5H_9NO_4$ в пересчете на сухое вещество.

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.
Легко растворима в кипящей воде, мало растворима в холодной воде; практически нерастворима в спирте 96 %, эфире и ацетоне.

Глутаровый альдегид. $C_5H_8O_2$. (М.м. 100,11).
Маслянистая жидкость. Растворим в воде.
n_D^{25} . Около 1,434.
Температура кипения. Около 188 °С.

Глюкоза безводная. $C_6H_{12}O_6$. (М.м. 180,16). D-(+)-глюкопираноза.
Белый кристаллический порошок сладкого вкуса.
Легко растворима в воде, умеренно растворима в спирте 96 %.

Глюкоза. $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$. (М.м. 198,17). D-(+)-Глюкопираноза, моногидрат.
Белый кристаллический порошок со сладким вкусом.
Легко растворима в воде, умеренно растворима в спирте 96 %.

Глюкозамина гидрохлорид. $C_6H_{14}ClNO_5$. (М.м. 215,62). D-Глюкозамина гидрохлорид.
Кристаллы.
Растворим в воде, практически нерастворим в эфире.
$[\alpha]_d^{20}$. +100 °, снижающееся до +47,5 ° через 30 мин (10 % раствор).

D-Глюкуроновая кислота. $C_6H_{10}O_7$. (М.м. 194,1).
Содержит не менее 96,0 % $C_6H_{10}O_7$, в пересчете на сухое вещество, высушенное в вакууме.
Растворима в воде и спирте 96 %.
Обнаруживает мутаротацию: $[\alpha]_d^{20}$ +11,7° → +36,3°.
Количественное определение. 0,150 г D-глюкуроновой кислоты растворяют при перемешивании в метаноле безводном и титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида потенциометрически, защищая раствор от воздействия углерода диоксида воздуха во время растворения и титрования.
1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 19,41 мг $C_6H_{10}O_7$.

Гольмия(III) оксид. Ho_2O_3. (М.м. 377,86). Дигольмия триоксид.
Порошок желтоватого цвета.
Практически нерастворим в воде.

Гольмия перхлората раствор 4 %. Раствор 40 г/л гольмия(III) оксида в 14,1 % растворе ($HClO_4$) хлорной кислоты.

Гуанидина гидрохлорид. $CH_5N_3 \cdot HCl$. (М.м. 95,5).
Кристаллический порошок.
Легко растворим в воде и спирте 96 %.

Гуанин. $C_5H_5N_5O$. (М.м. 151,14). 2-Амино-1,7-дигидро-6Н-пурин-6-он.
Аморфный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, растворим в растворах аммиака и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Дантрон. $C_{14}H_8O_4$. (М.м. 240,20). 1,8-Дигидроксиантрахин-9(10Н)-он.
Кристаллический порошок оранжевого цвета.
Мало растворим в воде, растворим в этаноле, хлороформе и эфире.
Температура плавления. Около 195 °С.

Дейтерия оксид. ^2H_2O. (М.м. 20,03). Вода дейтерированная.
Степень дейтерирования – не менее 99,7 %.
d_{20}^{20}. Около 1,11.

n_D^{20}. Около 1,328.
Температура кипения. Около 101 °С.
Дейтерированная уксусная кислота. $C_2{}^2H_4O_2$. (М.м. 64,08).
Тетрадейтероуксусная кислота. Уксусная-d_3 кислота-d.
Степень дейтерирования – не менее 99,7 %.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Легко смешивается с водой, спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 1,12.

n_D^{20}. Около 1,368.
Температура кипения. Около 115 °С.
Температура плавления. Около 16 °С.
Дейтерированный ацетон. $C_3{}^2H_6O$. (М.м. 64,13). Ацетон-d_6. ($^2H_6$)-Ацетон.
Степень дейтерирования не менее 99,5 %.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Смешивается с водой, диметилформамидом, этанолом, эфиром и метанолом.
d_{20}^{20}. Около 0,87.

n_D^{20}. Около 1,357.
Температура кипения. Около 55 °С.
Вода и дейтерия оксид. Не более 0,1 %.
Дейтерированный диметилсульфоксид. $C_2{}^2H_6OS$. (М.м. 84,18).
($^2H_6$)-Диметилсульфоксид. Диметилсульфоксид-d_6.
Степень дейтерирования – не менее 99,8 %.
Вязкая, практически бесцветная, сильно гигроскопичная жидкость.
Растворим в воде, ацетоне, этаноле и эфире.
d_{20}^{20}. Около 1,18.
Температура плавления. Около 20 °С.
Вода и дейтерия оксид. Не более 0,1 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Дейтерированный метанол. C^2H_4O. (М.м. 36,07). ($^2H_4$)-Метанол. Метанол-d_4.
Степень дейтерирования – не менее 99,8 %.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Смешивается с водой, спиртом 96 % и метиленхлоридом.
d_{20}^{20}. Около 0,888.

n_D^{20}. Около 1,326.
Температура кипения: 65,4 °С.
Дейтерированный хлороформ. C^2HCl_3. (М.м. 120,39). (^2H)-Хлороформ. Хлороформ-d.
Степень дейтерирования – не менее 99,7 %.
Прозрачная, бесцветная жидкость.

Практически нерастворим в воде, смешивается с ацетоном, спиртом 96 % и эфиром.

Может быть стабилизирован серебряной фольгой.

d_{20}^{20} . Около 1,51.

n_D^{20} . Около 1,445.

Температура кипения. Около 60 °С.

Вода и дейтерия оксид. Не более 0,05 %.

Декан. $C_{10}H_{22}$. (М.м. 142,3).

Бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде.

n_D^{20} . Около 1,411.

Температура кипения. Около 174 °С.

Деканол. $C_{10}H_{22}O$. (М.м. 158,3). *н*-Децило́вый спирт.

Вязкая жидкость, затвердевающая при температуре 6 °С.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.

n_D^{20} . Около 1,436.

Температура кипения. Около 230 °С.

Декстран 2000 синий

Готовят из декстрана, имеющего среднюю молекулярную массу 2×10^6, введением полициклического хромофора, окрашивающего вещество в синий цвет. Степень замещения – 0,017. Высушивают при замораживании.

Быстро и полностью растворяется в воде и водных солевых растворах.

0,1 % раствор в фосфатном буферном растворе pH 7 имеет максимум поглощения при длине волны 280 нм.

Декстран поперечно-сшитый для хроматографии (1)

Гранулы шарообразной формы, пригодны для разделения пептидов и белков с молекулярными массами от 15×10^2 до 30×10^3. Сухие гранулы имеют диаметр от 20 до 80 мкм.

Декстран поперечно-сшитый для хроматографии (3)

Гранулы шарообразной формы пригодны для разделения пептидов и белков с молекулярными массами от 4×10^3 до 15×10^4. Сухие гранулы имеют диаметр от 40 до 120 мкм.

Декстроза. См. **Глюкоза**.

2'-Деоксиуридин. $C_9H_{12}N_2O_5$. (М.м. 228,21). 1-(2-Деокси-β-D-эритропентофуранозил)-1H,3H-пиримидин-2,4-дион.

Температура плавления. Около 165 °С.

Диазореактив

5 мл раствора сульфаниловой кислоты (4,5 г сульфаниловой кислоты и 45 мл хлористоводородной кислоты концентрированной в 500 мл воды) вносят в колбу, поставленную на лед, прибавляют 2,5 мл 10 % раствора натрия нитрита. Смесь оставляют на льду в течение 5 мин, затем прибавляют еще 10 мл 10 % раствора натрия нитрита, взбалтывают, оставляют на льду в течение 5 мин и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Хранят на льду. Применяют свежеприготовленным, сохраняя на льду.

Диазотированный сульфацил. 7 г сульфацил-натрия растворяют в 50 мл воды, прибавляют 9 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят

объем раствора водой до 100 мл. 1 мл полученного раствора помещают в колбу, поставленную на лед, прибавляют 50 мл воды, 0,2 мл 10 % раствора натрия нитрита, перемешивают и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Раствор применяют свежеприготовленным.

3,3'-Диаминобензидина тетрагидрохлорид. $C_{12}H_{18}Cl_4N_4 \cdot 2H_2O$. (М.м. 396,16).
3,3',4,4'-Дифенилтетрамин.
Порошок почти белого или слегка розового цвета.
Растворим в воде.
Температура плавления. Около 280 °С с разложением.

Диатомит

Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков.
Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и эфире.
Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении ×500.

Диатомит для газовой хроматографии

Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков.
Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и эфире.
Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении ×500; очищают обработкой хлористоводородной кислотой концентрированной и промыванием водой.
Размер частиц. Не более 5 % должно оставаться на сите № 180 и не более 10 % должно проходить через сито № 125.

Диатомит для газовой хроматографии (1)

Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков.
Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и эфире.
Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении ×500; очищают обработкой хлористоводородной кислотой концентрированной и промыванием водой.
Размер частиц. Не более 5 % должно оставаться на сите № 250 и не более 10 % должно проходить через сито № 180.

Диатомит для газовой хроматографии (2)

Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета,
с удельной площадью поверхности около 0,5 $м^2/г$, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков.
Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и эфире.
Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении ×500; очищают обработкой хлористоводородной кислотой концентрированной и промыванием водой.
Размер частиц. Не более 5 % должно оставаться на сите № 180. Не более 10 % должно проходить через сито № 125.

Диатомит силанизированный для газовой хроматографии

Диатомит для газовой хроматографии, силанизированный диметилдихлорсиланом или другими подходящими силанизирующими реагентами.

Диатомит силанизированный для газовой хроматографии (1)
Получают из измельченного красного огнеупорного кирпича и силанизируют диметилдихлорсиланом или другими подходящими силанизирующими реагентами. Очищают обработкой хлористоводородной кислотой концентрированной и промыванием водой.
Дибензил. $C_{14}H_{14}$. (М.м. 182,25). 1,2-Дифенилэтан.
Кристаллический порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, легко растворим в ацетоне, растворим в спирте 96 %.
Температура плавления. От 50 до 53 °С.
Дибутиловый эфир. $C_8H_{18}O$. (М.м. 130,22).
Бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.
d_{20}^{20} . Около 0,77.

n_D^{20} . Около 1,399.
Не перегоняют, если дибутиловый эфир не выдерживает испытания на пероксиды.
Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой, вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, полностью заполняют испытуемым эфиром, закрывают пробкой и перемешивают. Выдерживают в темном месте в течение 30 мин; не должно появляться окрашивание.
Название и концентрация любого добавленного стабилизатора должны быть указаны на этикетке.
Дибутилфталат. $C_6H_{22}O_4$. (М.м. 278,34). Дибутилбензол-1,2-дикарбоксилат.
Прозрачная, бесцветная или слабо окрашенная маслянистая жидкость.
Очень мало растворим в воде, смешивается с ацетоном, спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20} . От 1,043 до 1,048.

n_D^{20}. От 1,490 до 1,495.
10,11-Дигидрокарбамазепин. $C_{15}H_{14}N_2O$. (М.м. 238,28). 10,11-Дигидро-5Н-дибензо[*bf*]азепин-5-карбоксамид.
Температура плавления. От 205 до 210 °С.
1,3-Дигидроксинафталин. $C_{10}H_8O_2$. (М.м. 160,16). Дигидроксинафталин. Нафталин-1,3-диол.
Кристаллический порошок коричневато-фиолетового цвета.
Легко растворим в воде и спирте 96 %.
Температура плавления. Около 125 °С.
2,7-Дигидроксинафталин. $C_{10}H_8O_2$. (М.м. 160,16). Нафталин-2,7-диол.
Игольчатые кристаллы.
Растворим в воде, спирте 96 % и эфире.
Температура плавления. Около 190 °С.
2,7-Дигидроксинафталина раствор
10 мг 2,7-дигидроксинафталина растворяют в 100 мл серной кислоты концентрированной и выдерживают до обесцвечивания.

Срок годности – 2 сут.

Дигитонин. $C_{56}H_{92}O_{29}$. (М.м. 1229). 3β-[*O*-β-D-Глюкопиранозил-(1→3)-*O*-β-D-галактопиранозил-(1→2)-*O*-[β-D-ксилопиранозил-(1→3)] -*O*-β-D-галактопиранозил-(1→4)-*O*-β-D-галактопиранозилокси]-(25R)-5α-спиростан-2α,15β-диол.

Кристаллы или кристаллический порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в этаноле, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

Дидодецил-3,3′-тиодипропионат. $C_{30}H_{58}O_4S$. (М.м. 514,8).

Кристаллический порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне и петролейном эфире, мало растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 39 °С.

Диизобутилкетон. $C_9H_{18}O$. (М.м. 141,23).

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Мало растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.

n_D^{20} . Около 1,414.

Температура кипения. Около 168 °С.

Диизопропиловый эфир. $C_6H_{14}O$. (М.м. 102,17).

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Очень мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20} . От 0,723 до 0,728.

Температура кипения. От 67 до 69 °С .

Не перегоняют, если диизопропиловый эфир не выдерживает испытания на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, полностью заполняют испытуемым эфиром, закрывают пробкой и перемешивают. Выдерживают в темном месте в течение 30 мин. Не должно появляться окрашивание.

Название и концентрация любого добавленного стабилизатора должны быть указаны на этикетке.

Хранят в защищенном от света месте.

Дикалия гидрофосфат. K_2HPO_4. (М.м. 174,18).

Кристаллический порошок белого цвета, гигроскопичен.

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

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Дикарбоксидина гидрохлорид. $C_{20}H_{26}ClN_2O_6$. (М.м. 461,3). 4,4′-[4,4′-Диаминодифенил-3,3′-диил)диокси]дибутановой кислоты дигидрохлорид.

Диметикон

Представляет собой поли-(диметилсилоксан), получаемый при гидролизе и поликонденсации дихлордиметилсилана и хлортриметилсилана; степень полимеризации (n = 20–400) обеспечивает кинематическую вязкость от 20 $mm^2 \times s^{-1}$.

Прозрачная, бесцветная жидкость с различной вязкостью.

Практически нерастворим в воде, очень мало растворим до практически нерастворим в этаноле; смешивается с этилацетатом, метилэтилкетоном, толуолом.

Диметиламинобензальдегид. $C_9H_{11}NO$. (М.м. 149,19). 4-Диметиламинобензальдегид. *п*-Диметиламинобензальдегид.

Кристаллы белого или желтовато-белого цвета.

Растворим в спирте 96 % и разведенных кислотах.

Температура плавления. Около 74 °С.

Диметиламинобензальдегида спиртовый раствор

0,2 г диметиламинобензальдегида растворяют в 20 мл спирта 96 %, прибавляют 0,5 мл 25 % хлористоводородной кислоты, полученный раствор встряхивают с углем активированным и фильтруют. Окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски 0,00025 М раствора йода.

Готовят непосредственно перед использованием.

Диметиламинобензальдегида раствор 2 %

0,2 г диметиламинобензальдегида растворяют без нагревания в смеси 4,5 мл воды и 5,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

Готовят непосредственно перед использованием.

Диметиламинобензальдегида раствор (реактив Олпорта)

0,125 г диметиламинобензальдегида растворяют в охлажденной смеси 35 мл воды и 65 мл серной кислоты концентрированной, прибавляют 0,1 мл раствора железа(III) хлорида.

Перед использованием выдерживают 24 ч в защищенном от света месте.

Хранят при комнатной температуре 7 сут.; в холодильнике – в течение нескольких месяцев.

Диметиламинобензальдегида спиртовый раствор в хлористоводородной кислоте

1,0 г диметиламинобензальдегида растворяют в 50 мл 25 % хлористоводородной кислоты и прибавляют 50 мл спирта 96 %.

Хранят в защищенном от света месте. Срок годности – 1 мес.

Диметиламинобензальдегида раствор в смеси фосфорной и уксусной кислот

0,25 г диметиламинобензальдегида растворяют в смеси 5 г 85 % фосфорной кислоты, 45 г воды и 50 г уксусной кислоты безводной.

Готовят непосредственно перед использованием.

***п*-Диметиламинобензальдегида раствор в концентрированной серной кислоте.** 1 г диметиламинобензальдегида смачивают 4 каплями воды и прибавляют 3 мл серной кислоты концентрированной.

4-Диметиламинокоричный альдегид. $C_{11}H_{13}NO$. (М.м. 175,22).

3-(4-Диметиламинофенил)проп-2-еналь. 4-Диметиламиноциннамальдегид.

Кристаллы или порошок от оранжевого до оранжево-коричневого цвета. Чувствителен к свету.

Очень мало растворим в воде, мало растворим в этаноле и эфире.

Температура плавления. Около 138 °С.

4-Диметиламинокоричного альдегида раствор

2 г 4-диметиламинокоричного альдегида растворяют в смеси 100 мл 25 %

хлористоводородной кислоты и 100 мл этанола. Хранят в прохладном месте. Непосредственно перед использованием раствор разводят этанолом в 4 раза. Хранят в прохладном месте.

Диметиламинонафталинсульфонилхлорид. $C_{12}H_{12}ClNO_2S$. (М.м. 269,74). 5-Диметиламино-1-нафталинсульфонилхлорид.

Кристаллический порошок желтого цвета.

Мало растворим в воде, растворим в метаноле.

Температура плавления. Около 70 °С.

Хранят в прохладном месте.

Диметиланилин. $C_6H_5N(CH_3)_2$. (М.м. 121,19). N,N-Диметиланилин.

Прозрачная, маслянистая жидкость. Свежеперегнанный – почти бесцветный, при хранении темнеет до красновато-коричневого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.

n_D^{20}. Около 1,558.

Температурные пределы перегонки. От 192 до 194 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

2,6-Диметиланилин. $C_6H_5N(CH_3)_2$. (М.м. 121,19). 2,6-Ксилидин.

Бесцветная жидкость.

Умеренно растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

d_{20}^{20}. Около 0,98.

2,3-Диметиланилин. $C_6H_5N(CH_3)_2$. (М.м. 121,19). 2,3-Ксилидин.

Жидкость желтоватого цвета.

Умеренно растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

d_{20}^{20}. От 0,993 до 0,995.

n_D^{20}. Около 1,569.

Температура кипения. Около 224 °С.

Диметилацетамид. C_4H_9NO. (М.м. 87,12). N,N-Диметилацетамид.

Содержит не менее 99,5 % C_4H_9NO.

Бесцветная жидкость.

Смешивается с водой и большинством органических растворителей.

d_{20}^{20}. Около 0,94.

n_D^{20}. Около 1,437.

Температура кипения. Около 165 °С

Диметилглиоксим. $(H_3CC{=}NOH)_2$. (М.м. 116,12). 2,3-Бутандиондиоксим.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Практически нерастворим в холодной воде, очень мало растворим в кипящей воде, растворим в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 240 °С с разложением.

Сульфатная зола: Не более 0,05 %.

Диметилглиоксима раствор. 1 г диметилглиоксима растворяют в 100 мл 5 % раствора натрия гидроксида.

Диметилдециламин. $C_{12}H_{27}N$. (М.м. 185,35). N,N-Диметилдециламин.

Содержит не менее 98,0 % (м/м) $C_{12}H_{27}N$.

Температура кипения. Около 234 °С.

Диметилкарбонат. $C_3H_6O_3$ (М.м. 90,08). Диметиловый эфир угольной кислоты. Бесцветная жидкость. Нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 %.

d_4^{17} . Около 1,065.

n_D^{20} . Около 1,368.

Температура кипения. Около 90 °С.

Диметиловый желтый. $C_{14}H_{15}N_3$. (М.м. 225,29). 4-Диметиламинобензол. Метиловый желтый.

Мелкие кристаллы желтого цвета или хлопья желтого или оранжевого цвета. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве тонкого слоя силикагель G. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл 0,01 % раствора диметилового желтого в метиленхлориде и хроматографируют в этом же растворителе, фронт растворителя должен пройти не менее 10 см; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Диметилового желтого и орацетового синего раствор

10 мг диметилового желтого и 10 мг орацетового синего В растворяют в 300 мл метиленхлорида.

Диметилового желтого раствор

1. 0,1 % раствор в спирте 96 %.
2. 0,1 % раствор в бензоле.

Переход окраски раствора от красной к желтой в интервале pH 3,0-4,0.

N,N-Диметилоктиламин. $C_{10}H_{23}N$. (М.м. 157,29). Октилдиметиламин. Бесцветная жидкость.

Очень мало растворим в воде, растворим в этаноле и эфире.

d_{20}^{20} . Около 0,765.

n_D^{20} . Около 1,424.

Температура кипения. Около 195 °С.

1,3-Диметил-2-имидозолидинон. $C_5H_{10}N_2O$. (М.м. 114,15). N,N′-Диметилэтиленмочевина.

n_D^{20} . Около 1,4720.

Температура кипения. Около 224 °С.

Диметилпиперазин. $C_6H_{14}N_2$. (М.м. 114,19). 1,4-Диметилпиперазин. Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и спиртом 96 %.

d_{20}^{20} . Около 0,85.

n_D^{20} . Около 1,446.

Температура кипения. Около 131 °С.

Диметилстериламид. $C_{20}H_{41}NO$. (М.м. 311,54). N,N-Диметилстеариламид. Твердая масса белого или почти белого цвета.

Растворим в большинстве органических растворителей, включая ацетон.

Температура плавления. Около 51 °С.

Диметилсульфоксид. $CH_3S(O)CH_3$. (М.м.78,14).
Прозрачная, бесцветная, маслянистая, гигроскопичная жидкость.
Смешивается с водой и спиртом 96 %.
d_{20}^{20}. Около 1,10.
Температура кипения. Около 189 °С.
Вода. Не более 10 г/л.
Диметилсульфоксид, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать требования для диметилсульфоксида, но с другим содержанием воды, приведенным ниже, и, кроме того, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.
Минимальное пропускание. 10 % при длине волны 262 нм; 35 % при длине волны 270 нм; 70 % при длине волны 290 нм; 98 % при длине волны 340 нм и более.
Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.
Вода. Не более 0,2 % (м/м).
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Диметилсульфон. $C_2H_6O_2S$. (М.м. 94,13).
Кристаллический порошок белого цвета.
Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и спирте 96 %.
Температура плавления. От 108 до 110 °С.
Диметилтетрадециламин. $C_{16}H_{35}N$. (М.м. 241,45). N,N-Диметилтетрадециламин.
Содержит не менее 98,0 % (м/м) и не более 101,0 % (м/м) $C_{16}H_{35}N$.
Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или желтоватого цвета жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается с ацетоном, спиртом 96 % и метанолом.
d_{20}^{20}. Около 0,80.
Температура кипения. Около 260 °С.
Вода. Не более 0,3 % (м/м).
Количественное определение. 0,200 г растворяют в 10 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до красного окрашивания, используя в качестве индикатора 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного.
1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 24,15 мг $C_{16}H_{35}N$.
2,6-Диметилфенол. $C_6H_3OH(CH_3)_2$. (М.м. 122,16).
Бесцветные игольчатые кристаллы.
Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.
Температура кипения. Около 203 °С.
Температура плавления. От 46 до 48 °С.
3,4-Диметилфенол. $C_6H_3OH(CH_3)_2$. (М.м. 122,16).
Кристаллы белого или почти белого цвета.
Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.
Температура кипения. Около 226 °С.
Температура плавления. От 25 до 27 °С.

Диметилформамид. $HCON(CH_3)_2$. (М.м. 73,10).
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Смешивается с водой и спиртом 96 %.
d_{20}^{20}. От 0,949 до 0,952.
Температура кипения. Около 153 °С.
Вода. Не более 0,1 %.
Диметилформамида диэтилацеталь. $C_7H_{17}NO_2$. (М.м. 147,22). N,N-Диметилформамида диацеталь.
n_D^{20}. Около 1,40.
Температура кипения. От 128 до 130 °С.
1,1-Диметилэтиламин. $(CH_3)_3CNH_2$. (М.м. 73,14). 2-Амино-2-метилпропан, *трет*-Бутиламин.
Жидкость.
Смешивается со спиртом 96 %.
d_{20}^{20}. Около 0,694.
n_D^{20}. Около 1,378.
Температура кипения. Около 46 °С.
1,1-Диметилэтилметиловый эфир. $(CH_3)_2CHCH_2OCH_3$. (М.м. 88,15).
трет-Бутилметиловый эфир.
Бесцветная, прозрачная, воспламеняющаяся жидкость.
Очень мало растворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.
n_D^{20}. Около 1,376.
Минимальное пропускание. Не менее 50 % при длине волны 240 нм; не менее 80 % при длине волны 255 нм; не менее 98 % при длине волны 280 нм.
Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.
Диметоксипропан. $C_5H_{12}O_2$. (М.м. 104,15). 2,2-Диметоксипропан.
Бесцветная жидкость. Разлагается под действием влажного воздуха или воды.
Растворим в этаноле и эфире.
d_{20}^{20}. Около 0,847.
n_D^{20}. Около 1,378.
Температура кипения. Около 83 °С.
Димидия бромид. $C_{20}H_{18}BrN_3$. (М.м. 380,28). 3,8-Диамино-5-метил-6-фенилфенантридиния бромид.
Кристаллы темно-красного цвета.
Мало растворим в воде при температуре 20 °С, умеренно растворим в воде при температуре 60 °С и спирте 66 %, практически нерастворим в эфире.
Димидия бромида и сульфанового синего смешанный раствор
Отдельно растворяют 0,5 г димидия бромида и 0,25 г сульфанового синего в 30 мл горячей смеси растворителей этанол – вода (1:9) и перемешивают. Оба раствора смешивают и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 250 мл. 20 мл полученного раствора смешивают с 20 мл раствора 14,0 % (об/об) серной кислоты, предварительно разведенной примерно 250 мл воды, доводят водой до объема 500 мл.

Хранят в защищенном от света месте.

Динатрия арсенат. $Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$. (М.м. 312,0). Динатрия гидроарсенат, гептагидрат.

Кристаллы, выветривающиеся на воздухе.

Легко растворим в воде, растворим в глицерине, мало растворим в спирте 96 %. Водный раствор имеет щелочную реакцию по лакмусу.

d_{20}^{20}. Около 1,87.

Температура плавления. Около 57 °С (при быстром нагревании).

Динатрия гидрофосфат. $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$. (М.м. 358,17). Натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный. Натрия фосфат двузамещенный.

Прозрачные, бесцветные кристаллы. Выветриваются на воздухе.

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

Динатрия гидрофосфата раствор 9 %. Раствор 90 г/л.

Динатрия гидрофосфата раствор 0,2 М

35,598 г динатрия гидрофосфата дигидрата растворяют в достаточном количестве воды и разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.

Динатрия гидрофосфат безводный. Na_2HPO_4. (М.м. 141,96).

Белый кристаллический порошок, гигроскопичный.

Умеренно растворим в воде, очень легко растворим в горячей воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

Динатрия гидрофосфат, дигидрат. $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$. (М.м. 177,99).

Бесцветные кристаллы, выветриваются на воздухе.

Растворим в воде, очень легко растворим в горячей воде.

Динатрия гидроцитрат. $C_6H_6Na_2O_7 \cdot 1{,}5\ H_2O$. (М.м. 263,11). Натрия цитрат кислый. Динатрия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат кислый, сесквигидрат.

Порошок белого цвета.

Растворим менее чем в 2 частях воды, практически нерастворим в спирте 96 %.

Динатрия сульфид нонагидрат. См. **Натрия сульфид**.

Динатрия тетраборат. Бура. См. **Натрия тетраборат.**

Динатрия тетрабората раствор. См. **Натрия тетрабората раствор.**

Динитробензоилхлорид. $(NO_2)_2C_6H_3COCl$. (М.м. 230,56). 3,5-Динитробензоилхлорид.

Кристаллический порошок светло-желтого цвета или желтоватые кристаллы в виде игл.

Растворим в эфире; в воде и спирте 96 % разлагается.

Температура плавления. Около 68 °С.

Динитробензойная кислота. $(NO_2)_2C_6H_3COOH$. (М.м. 212,12). 3,5-Динитробензойная кислота.

Кристаллы почти бесцветные.

Мало растворима в воде, очень легко растворима в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 206 °С.

Динитробензойной кислоты раствор 2 %. Раствор 20 г/л в спирте 96 %.

Динитробензол. $C_6H_4(NO_2)_2$. (М.м. 168,11). 1,3-Динитробензол. *м*-Динитробензол.

Кристаллический порошок или кристаллы желтоватого цвета.
Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
Температура плавления. Около 90 °С.
Динитробензола раствор. Раствор 10 г/л в спирте 96 %.
Динитрофенилгидразин. $(NO_2)_2C_6H_3NHNH_2$. (М.м. 198,15). 2,4-Динитрофенилгидразин.
Кристаллы красновато-оранжевого цвета.
Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и эфире; растворим в этилацетате.
Температура плавления. Около 203 °С с разложением.
Динитрофенилгидразина уксусно-хлористоводородный раствор
0,2 г динитрофенилгидразина растворяют в 20 мл метанола, прибавляют 80 мл смеси равных объемов уксусной кислоты разведенной 30 % и хлористоводородной кислоты 25 % и перемешивают.
Готовят непосредственно перед использованием.
Динитрофенилгидразина хлористоводородный раствор
0,50 г динитрофенилгидразина растворяют при нагревании в хлористоводородной кислоте разведенной 8 %, доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл, охлаждают и фильтруют.
Готовят непосредственно перед использованием.
2,4-Динитрофенилгидразина спиртовый раствор
0,5 г 2,4-динитрофенилгидразина смешивают с 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают до исчезновения красно-оранжевого окрашивания осадка. Прибавляют 20 мл этанола, нагревают смесь на водяной бане до получения прозрачного раствора, охлаждают и доводят этанолом до 100 мл.
Полученный раствор хранят в холодном месте. Срок годности – 3 мес.
2,4-Динитрохлорбензол. $ClC_6H_3(NO_2)_2$. (М.м. 202,55). 1-Хлор-2,4-динитробензол.
Бледно-желтоватые кристаллы. При быстром нагревании до высокой температуры может взрываться.
Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и эфире.
Динонилфталат. $C_{26}H_{42}O_4$. (М.м. 418,6).
Бесцветная или светло-желтого цвета вязкая жидкость.
d_{20}^{20}. От 0,97 до 0,98.
n_D^{20}. От 1,482 до 1,489.
Вода. Не более 0,1 %.
Диоксан. $C_4H_8O_2$. (М.м. 88,11). 1,4-Диоксан.
Прозрачная, бесцветная жидкость, со слабым приятным запахом.
Смешивается с водой и большинством органических растворителей.
d_{20}^{20}. Около 1,03.
Температура затвердевания. От 9 до 11 °С.
Вода. Не более 0,5 %.
Не перегоняют, если диоксан не выдерживает испытания на пероксиды.
Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом помещают в

цилиндр с притертой стеклянной пробкой емкостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, заполняют полностью диоксаном и перемешивают. Выдерживают в темном месте в течение 30 мин. Не должно обнаруживаться окрашивания.

Диоксан, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Диоксана исходный раствор 0,1 %

1,00 г диоксана растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,00 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до объема 50,0 мл (1,0 мг/мл).

Диоксана раствор 0,05 %

50,0 мл исходного раствора диоксана доводят водой до объема 100,0 мл (0,5 мг/мл диоксана).

Диоксана раствор 0,01 %

10,0 мл 0,05 % раствора диоксана доводят водой до объема 50,0 мл (0,1 мг/мл диоксана).

Ди(октадецил)-3,3′-тиодипропионат. $C_{42}H_{82}O_4S$. (М.м. 683,1).

Кристаллический порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в ацетоне, спирте 96 % и петролейном эфире.

Температура плавления. От 58 до 67 °С.

2,2′-Ди(октадецилокси)-5,5′-спироби(1,3,2-диоксафосфаринан). $C_{41}H_{82}O_6P_2$. (М.м. 733,0).

Твердое, воскообразное вещество белого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в растворах гидрокарбонатов.

Температура плавления. От 40 до 70 °С.

Диоктадецилдисульфид. $C_{36}H_{74}S_2$. (М.м. 571,1).

Порошок белого цвета. Практически нерастворим в воде.

Температура плавления. От 53 до 58 °С.

Дисульфин синий. См. **Сульфановый синий.**

Дитизон. $C_{13}H_{12}N_4S$. (М.м. 256,33). 1,5-Дифенилтиокарбазон.

Порошок синевато-черного или коричневато-черного, или черного цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Хранят в защищенном от света месте.

Дитизона раствор 0,05 %. Раствор 0,5 г/л в хлороформе.

Готовят непосредственно перед использованием.

Дитизона раствор 0,0012 %

40,0 мг дитизона растворяют в хлороформе и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. 30,0 мл полученного раствора доводят хлороформом до объема 100,0 мл.

Установка титра. Количество ртути(II) хлорида, эквивалентное 0,1354 г $HgCl_2$, растворяют в смеси равных объемов серной кислоты разведенной 9,8 % и воды и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов серной кислоты разведенной 9,8 % и воды до объема 100,0 мл (раствор со-

держит 20 ppm Hg). 1,0 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 50 мл серной кислоты разведенной 9,8 %, 140 мл воды и 10 мл раствора 200 г/л гидроксиламина гидрохлорида. Титруют приготовленным раствором дитизона; после каждого прибавления титранта смесь встряхивают двадцать раз, к концу титрования смесь оставляют для разделения слоев, затем отбрасывают хлороформный слой и продолжают титровать до синевато-зеленого окрашивания.

Количество ртути (Э) в миллиграммах, эквивалентное содержанию дитизона в одном миллилитре раствора, вычисляют по формуле: Э = 20/V, где V – объем раствора дитизона, израсходованный на титрование, в миллилитрах.

5,5′-Дитиобис(2-нитробензойная кислота). $C_{14}H_8N_2O_8S_2$. (М.м. 256,34).

3-Карбокси-4-нитрофенилдисульфид. Реактив Эльмана. DTNB.

Порошок желтого цвета.

Умеренно растворима в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 242 °С.

Дитиол. $C_7H_8S_2$. (М.м. 156,25). Толуол-3,4-дитиол. 4-Метилбензол-1,2-дитиол.

Кристаллы белого цвета, гигроскопичны.

Растворим в метаноле и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления. Около 30 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Дитиола реактив

1 г дитиола растворяют в 2 мл кислоты тиогликолевой и доводят объем раствора 2 % раствором натрия гидроксида до 250 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Дитиотреитол. $C_4H_{10}O_2S_2$. (М.м. 154,24). *трео*-1,4-Димеркаптобутан-2,3-диол.

Игольчатые слабо гигроскопичные кристаллы.

Легко растворим в воде, ацетоне и этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Дифениламин. $NH_2C_6H_4C_6H_5$. (М.м. 169,23).

Кристаллы белого цвета.

Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 55 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Дифениламина раствор

0,05 г дифениламина растворяют в смеси 10 мл серной кислоты концентрированной и 2 мл воды.

Дифениламина раствор 0,1 %

Раствор 1 г/л в серной кислоте концентрированной.

Хранят в защищенном от света месте.

Дифениламина раствор 1 %

Раствор 10 г/л в серной кислоте концентрированной. Раствор должен быть бесцветным.

Дифениламина уксуснокислый раствор

1 г дифениламина растворяют в 100 мл уксусной кислоты ледяной и прибавляют 2,75 мл кислоты серной концентрированной.

Готовят непосредственно перед использованием.

Дифенилантрацен. $C_{26}H_{18}$. (М.м. 330,40). 9,10-Дифенилантрацен.

Кристаллический порошок от желтоватого до желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в эфире.

Температура плавления. Около 248 °С.

Дифенилбензидин. $C_{24}H_{20}N_2$. (М.м. 336,42). N,N′-Дифенилбензидин. N,N′-Дифенилбифенил-4,4′-диамин.

Кристаллический порошок белого или белого с сероватым оттенком цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в ацетоне и спирте 96 %.

Температура плавления. Около 248 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Дифенилборной кислоты аминоэтиловый эфир. $C_{14}H_{16}BNO$. (М.м. 225,09).

Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 193 °С.

N,N′-Дифенилгуанидин. $C_{13}H_{13}N_3$. (М.м. 211,27).

Мелкокристаллический порошок белого или светло-желтого цвета.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, мало растворим в эфире, умеренно растворим в хлороформе.

Дифенилкарбазид. $(C_6H_5NHNH)_2CO$. (М.м. 242,28). 1,5-Дифенилкарбондигидразид.

Кристаллический порошок белого цвета, постепенно розовеет на воздухе. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, спирте 96 % и уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления. Около 170 °С.

Сульфатная зола. Не более 0,1 %.

Хранят в защищенном от света месте, в сосудах оранжевого стекла.

Дифенилкарбазида раствор

0,2 г дифенилкарбазида растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора спиртом 96 % до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Дифенилкарбазон. $C_{13}H_{12}N_4O$. (М.м. 240,27). 1,5-Дифенилкарбазон.

Кристаллический порошок оранжево-желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 %, хлороформе и бензоле.

Температура плавления. Около 157 °С с разложением.

Раствор индикатора: 1 % раствор в спирте 96 %. Растворение проводят при нагревании на водяной бане. Хранят во флаконах оранжевого стекла. Срок годности – 15 сут.

Дифенилкарбазон-ртутный реактив

Раствор I. 0,1 г дифенилкарбазона растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор II. 1 г ртути(II) хлорида растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Смешивают равные объемы растворов I и II.

Дифенилоксазол. $C_{15}H_{11}NO$. (М.м. 221,25). 2,5-Дифенилоксазол.

Порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, умеренно растворим в диоксане и кислоте ледяной уксусной.

Температура плавления. Около 70 °С с разложением.

$A_{1см}^{1\%}$. Около 1260. Определение проводят при длине волны 305 нм, используя в качестве растворителя метанол.

Дифенилоксазол, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Дифенилфениленоксида полимер. Полимер 2,6-дифенил-*п*-фениленоксида.

Пористые гранулы шарообразной формы белого или почти белого цвета. Размер гранул указывают в испытаниях, в которых они используются.

Дихлорбензол. $C_6H_4Cl_2$. (М.м. 146,99). 1,2-Дихлорбензол.

Бесцветная, маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и эфире.

d_{20}^{20}. Около 1,31.

Температура кипения. Около 180 °С.

Дихлорметан. См. **Метиленхлорид.**

Дихлорофос. $C_4H_7Cl_2O_4P$. (М.м. 221,0). 2,2-Дихлорвинилдиметилфосфат.

Жидкость от бесцветного до коричневато-желтого цвета.

Растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.

n_D^{20}. Около 1,452.

Дихлоруксусная кислота. $CHCl_2$ COOH. (М.м. 128,94).

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 1,566.

n_D^{20}. Около 1,466.

Температура кипения. Около 193 °С.

Дихлоруксусной кислоты раствор

67 мл дихлоруксусной кислоты доводят водой до объема 300 мл и нейтрализуют раствором аммиака концентрированным по синей лакмусовой бумаге. Охлаждают, прибавляют 33 мл дихлоруксусной кислоты и доводят водой до объема 600 мл.

Дихлорфенолиндофенола натриевая соль. $C_{12}H_6Cl_2NNaO_2 \cdot 2H_2O$. (М.м. 326,1). Натрия 2,6-дихлор-N-(4-гидроксифенил)-1,4-бензохинонмоноимин, дигидрат. 2,6-Дихлорфенолиндофенолят натрия.

Порошок темно-зеленого цвета.

Легко растворима в воде и спирте 96 %.

Водный раствор имеет темно-синюю окраску, которая при подкислении раствора переходит в розовую.

2,6-Дихлорфенолиндофенолят натрия. См. **Дихлорфенолиндофенола натриевая соль.**

Дихлорфенолиндофенола титрованный раствор

50,0 мг дихлорфенолиндофенола натриевой соли растворяют в 100,0 мл воды и фильтруют.

Установка титра. 20,0 мг аскорбиновой кислоты растворяют в 10 мл свежеприготовленного 20 % раствора (200 г/л) метафосфорной кислоты и доводят объем раствора водой до 250,0 мл. 5,0 мл полученного раствора быстро титруют приготовленным раствором дихлорфенолиндолфенола из микробюретки с ценой деления 0,01 мл до розового окрашивания, не исчезающего в течение 10 с, время титрования должно быть не более 2 мин. Раствор дихлорфенолиндолфенола разводят водой до получения раствора, 1 мл которого соответствует 0,1 мг аскорбиновой кислоты ($C_6H_8O_6$).

Срок годности – 3 сут. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

2,6-Дихлорфенолиндофенолята натрия раствор 0,001 М. См. **Дихлорфенолиндофенола титрованный раствор.**

Дихлорфлуоресцеин. $C_{20}H_{10}Cl_2O_5$. (М.м. 401,2). 2,7-Дихлорфлуоресцеин. 2-(2,7-Дихлор-6-гидрокси-3-оксо-3Н-ксантен-9-ил)бензойная кислота.

Порошок от желтовато-коричневого до желто-оранжевого цвета.

Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием раствора с желтовато-зеленой флуоресценцией, практически нерастворим в эфире.

2,6-Дихлорхинонхлоримид. $C_6H_2Cl_3NO$. (М.м. 210,45). 2,6-Дихлорхинон-4-хлоримид. 2,6-Дихлор-N-хлор-1,4-бензохинонмоноимин.

Кристаллический порошок от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления. Около 66 °С.

2,6-Дихлорхинонхлоримида раствор. 0,02 г перекристаллизованного из ацетона 2,6-дихлорхинонхлоримида растворяют в 50 мл свежеперегнанного бутилового или изопропилового спирта.

Хранят на холоде в банке оранжевого стекла.

При появлении розового окрашивания раствор к применению не пригоден.

Дихлорэтан. 1,2-Дихлорэтан. Этилен хлористый. См. **Этиленхлорид.**

Дихлорэтан, насыщенный водой

Смешивают дихлорэтан с водой в соотношении 1:2, энергично встряхивают 15-20 мин и оставляют до разделения слоев. Отбирают дихлорэтановый слой.

Готовят непосредственно перед использованием.

Дициклогексиламин. $C_{12}H_{23}N$. (М.м. 181,31). N,N-Дициклогексиламин.

Бесцветная жидкость.

Умеренно растворим в воде, смешивается с обычными органическими растворителями.

n_D^{20}. Около 1,484.

Температура кипения. Около 256 °С.

Температура затвердевания. 0-1 °С.

Дициклогексилмочевина. $C_{13}H_{24}N_2O$. (М.м. 224,34). 1,3-Дициклогексилмочевина.

Кристаллический порошок белого цвета.

Температура плавления. Около 232 °С.

Диэтаноламин. $(C_2H_5)_2NH$. (М.м. 105,14). 2,2′-Иминобисэтанол.

Прозрачная, вязкая жидкость слегка желтоватого цвета или кристаллы, расплывающиеся на воздухе, плавятся при температуре около 28 °С.

Смешивается с водой и спиртом 96 %, легко растворим в ацетоне и эфире.

d_{20}^{20}. Около 1,09.

pH. От 10,0 до 11,5 (5 % раствор).

Диэтиламин. $(C_2H_5)_2NH$. (М.м. 73,14).

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Имеет сильнощелочную реакцию.

Смешивается с водой и спиртом 96 %. Обращаться с осторожностью.

d_{20}^{20}. Около 0,71.

Температура кипения. Около 55 °С.

Диэтиламиноэтилдекстран

Анионообменная смола в форме гидрохлорида.

Порошок, образующий с водой гель.

N,N-Диэтиланилин. $C_6H_5N(C_2H_5)_2$. (М.м. 149,24). N-Фенилдиэтиламин.

Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватая воспламеняющаяся жидкость, имеет сильную щелочную реакцию.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.

d_{20}^{20}. Около 0,938.

Температура кипения. Около 217 °С.

Температура плавления. Около –38 °С.

Ди(2-этилгексил)фталат. $C_{24}H_{38}O$. (М.м. 390,54). Ди-(2-этилгексил)бензол-1,2-дикарбоксилат.

Прозрачная, маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, растворим в органических растворителях.

d_{20}^{20}. Около 0,98.

n_D^{20}. Около 1,486.

Вязкость. Около 80 Па·с.

Диэтиленгликоль. $C_4H_{10}O_3$. (М.м. 106,12). 2,2′-Оксидиэтанол.

Содержит не менее 99,5 % (м/м) $C_4H_{10}O_3$.

Прозрачная, бесцветная, гигроскопичная жидкость.

Смешивается с водой, ацетоном и спиртом 96 %.

d_{20}^{20}. Около 1,118.

n_D^{20}. Около 1,447.

Температура кипения. От 244 до 246 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Диэтилфенилендиамина сульфат. $C_{10}H_{18}N_2O_4S$. (М.м. 262,32). N,N′-Диэтил-*п*-фенилендиамина сульфат. N,N′-Диэтилбензол-1,4-диамина сульфат.

Порошок белого или слегка желтоватого цвета. Растворим в воде.

Температура плавления. Около 185 °С, с разложением.

Хранят в защищенном от света месте.

Диэтилфенилендиамина сульфата раствор

К 250 мл воды прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и 25 мл 0,02 М раствора натрия эдетата. В полученном растворе растворяют 1,1 г диэтилфенилендиамина сульфата и доводят водой до объема 1000 мл.

Используют только бесцветный раствор.

Хранят в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности – 1 мес.

N,N′-Диэтилэтилендиамин. $C_6H_{16}N_2$. (М.м. 116,21). N,N′-Диэтилэтан-1,2-диамин. Содержит не менее 98 % $C_6H_{16}N_2$.

Слегка маслянистая жидкость, бесцветная или слегка желтоватого цвета, с сильным запахом аммиака. Оказывает раздражающее действие на кожу, глаза и слизистые оболочки.

d_{20}^{20}. Около 0,827.

Температура кипения. От 145 до 147 °С.

Вода. Не более 1,0 %. Определение проводят из 0,500 г.

Диэтокситетрагидрофуран. $C_8H_{16}O_3$. (М.м. 160,21).

2,5-Диэтокситетрагидрофуран. Смесь *цис-* и *транс-* изомеров.

Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %, эфире и большинстве других органических растворителей.

d_{20}^{20}. Около 0,98.

n_D^{20}. Около 1,418.

1-Додеканол. См. **Лауриловый спирт.**

Докузат натрия. См. **Натрия докузат.**

Дотриаконтан. $C_{32}H_{66}$. (М.м. 450,9). *н*-Дотриаконтан.

Пластинки белого цвета.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в гексане, мало растворим в эфире.

Температура плавления. Около 69 °С.

Примеси. Не более 0,1 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.

Жженая известь. См. **Кальция оксид**.

Желатин

Очищенный протеин, получаемый при частичном кислотном (тип А) или щелочном (тип Б) гидролизе животного коллагена. Может представлять собой смесь двух типов.

От светло-желтого до слегка желтовато-коричневого цвета твердая масса в виде полупрозрачных пластин, стружек, гранул или порошка.

Практически нерастворим в обычных растворителях. В холодной воде набухает, при нагревании образует коллоидный раствор.

Желатин гидролизованный

50 г желатина растворяют в 1000 мл воды. Обрабатывают насыщенным паром в автоклаве при температуре 121 °С в течение 90 мин и лиофилизируют.

Железа(III) аммония сульфат. $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$. (М.м. 482,2). Железа аммония дисульфат додекагидрат. Квасцы железоаммониевые.

Кристаллы бледно-фиолетового цвета, выцветающие на воздухе.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Железа(III) аммония сульфата раствор 10 %. Раствор 100 г/л.

Перед использованием, если необходимо, фильтруют.

Железа(III) аммония сульфата раствор в азотной кислоте

Встряхивают 30,0 г железа(III) аммония сульфата с 40 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 100 мл. Если раствор мутный, его центрифугируют или фильтруют.

Хранят в защищенном от света месте.

Железа(III) аммония сульфата раствор в серной кислоте

20 г железа(III) аммония сульфата растворяют в 75 мл воды, прибавляют 10 мл раствора 2,8 % (об/об) серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Железа(III) нитрат. $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$. (М.м. 404). Железа окисного нитрат. Содержит не менее 99,0 % (м/м) $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$.

Кристаллы или кристаллическая масса светло-розового цвета.

Очень легко растворим в воде.

Свободная кислота. Не более 0,3 % (в виде HNO_3).

Железа окисного нитрата раствор 5 %

5 г железа(III) нитрата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Железа(III) сульфат. $Fe_2(SO_4)_3 \cdot xH_2O$. Железа(III) трисульфат водный.

Порошок желтовато-белого цвета, сильно гигроскопичен, разлагается на воздухе.

Мало растворим в воде и спирте 96 %.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

Железа(III) хлорид. $FeCl_3 \cdot 6H_2O$. (М.м. 270,30). Железа трихлорид, гексагидрат. Железа окисного хлорид.

Кристаллическая масса желто-оранжевого или коричневого цвета, расплывающаяся на воздухе.

Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.

Под действием света железа(III) хлорид и его растворы частично восстанавливаются.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Железа(III) хлорида раствор 3 %. 3 г железа(III) хлорида растворяют в воде и разбавляют водой до 100 мл.

Железа(III) хлорида раствор 10,5 %. Раствор 105 г/л.

Железа(III) хлорида раствор 1,3 %. Раствор 13 г/л.

Железа(III) хлорида спиртовый раствор 2 %

2,0 г железа(III) хлорида растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Железа(III) хлорида спиртовый раствор 1 %. 1 г железа(III) хлорида растворяют в 100 мл спирта 96 %.

Железа(III) хлорида раствор 10 %. Раствор 100 г/л.

Железа(III) хлорида раствор 1 %. Раствор 10 г/л.

Железа(III) хлорида и сульфаминовой кислоты реактив

Раствор содержит 1 % (10 г/л) железа(III) хлорида и 1,6 % (16 г/л) сульфаминовой кислоты.

Железа(II) аммония сульфат. $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$. (М.м. 392,15).

Железа диаммония дисульфат, гексагидрат.

Кристаллы бледного голубовато-зеленоватого цвета или гранулы.

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

Хранят в защищенном от света месте.

Железа(II) сульфат. $FeSO_4 \cdot 7H_2O$. (М.м. 278,02). Железо(II) сернокислое 7-водное. Железо(II) сернокислое, гептагидрат. Железа закисного сульфат. Железный купорос.

Бледные зеленовато-голубые кристаллы.

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

Железа(II) сульфата раствор 0,45 % в хлористоводородной кислоте

0,45 г железа(II) сульфата растворяют в 50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Железа закисного сульфата раствор в серной кислоте

3 г железа закисного сульфата растворяют в смеси 3 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и 3 мл серной кислоты разведенной 9,8 %.

Готовят непосредственно перед использованием.

Железа закисного сульфата 5 % раствор

5 г железа закисного сульфата растворяют в 90 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и прибавляют 10 мл серной кислоты концентрированной. Готовят непосредственно перед использованием.

Железо-нитратный реактив

1,5 г железа закисного сульфата и 1,0 г натрия метабисульфита растворяют в 200 мл воды (раствор А). В 10 мл раствора А растворяют 0,5 г натрия цитрата (раствор Б).

Раствор Б готовят непосредственно перед использованием.

Железа салицилата раствор

0,1 г железа(III) аммония сульфата растворяют в смеси 2 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и 48 мл воды, доводят объем раствора водой до 100 мл. К полученному раствору прибавляют 50 мл 1,15 % (11,5 г/л) раствора натрия салицилата, 10 мл уксусной кислоты разведенной 12 %, 80 мл 13,6 % (1136 г/л) раствора натрия ацетата и доводят объем раствора водой до 500 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

Железо. Fe. (А.м. 55,85).

Порошок серого цвета или проволока.

Растворимо в разведенных минеральных кислотах.

Железо(III) азотнокислое 9-водное. См. **Железа(III) нитрат.**

Железо(III) нитрата раствор 5 %

5 г железа окисного нитрата растворяют в воде и разбавляют водой до 100 мл.

Железо треххлористое 6-водное. Железа окисного хлорид. См. **Железа(III) хлорид.**

Желтая кровяная соль. См. **Калия ферроцианид.**

Желудочный искусственный сок

2,0 г натрия хлорида и 3,2 г пепсина порошка растворяют в воде, прибавляют 80 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Изатин. $C_8H_5NO_2$. (М.м. 147,13). Индолин-2,3-дион.

Мелкие кристаллы желтовато-красного цвета.

Мало растворим в воде, растворим в горячей воде, спирте 96 % и эфире, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием фиолетового окрашивания, переходящего при стоянии в желтое.

Температура плавления. Около 200 °С с частичной сублимацией.

Сульфатная зола. Не более 0,2 %.

Изатина реактив

6 мг железа(III) сульфата растворяют в 8 мл воды, прибавляют при перемешивании 50 мл серной кислоты концентрированной; к полученному раствору прибавляют 6 мг изатина и перемешивают до растворения.

Раствор должен быть светло-желтого цвета, но не должен иметь оранжевый или красный цвет.

Известковая вода. Кальция гидроокиси раствор. См. **Кальция гидроксида раствор.**

Известь жженая. См. **Кальция оксид.**

Изоамиловый спирт. $C_5H_{11}OH$. (М.м. 88,15). 3-Метилбутан-1-ол.

Бесцветная жидкость.

Мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

Температура кипения. Около 130 °С.

Изобутиловый спирт. См. **2-Метилпропанол.**

Изоментол. $C_{10}H_{20}O$. (М.м. 156,26). (+)-Изоментол: (1S,2R,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексанол.

(±)-Изоментол: смесь равных частей (1S,2R,5R) и (1R,2S,5S)-2-изопропил-5-метилциклогексанола.

Бесцветные кристаллы.

Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 % и эфире.

$[\alpha]_d^{20}$. (+)-Изоментол: около +24° (10 % раствор в спирте 96 %).

Температура кипения. (+)-Изоментол: около +218 °С. (±)-Изоментол: около +218 °С. (+)-Изоментол: около +80 °С. (±)-Изоментол: около +53 °С.

(+)-Изоментон. $C_{10}H_{18}O$. (М.м. 154,24).

(1R)-*цис-п*-Ментан-3-он. (1R)-*цис*-2-Изопропил-5-метилциклогексанон.

Содержит различные количества ментона.

Бесцветная жидкость.

Очень мало растворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.

d_{20}^{20} . Около 0,904.

n_D^{20} . Около 1,453.

$[\alpha]_d^{20}$. Около +93,2°.

Хроматографическая чистота изоментона, применяемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 80,0 %.

Изооктан. 2,2,4-Триметилпентан. См. **Триметилпентан.**

Изопентан. См. **2-Метилбутан.**

Изопропиламин. C_3H_9N. (М.м. 59,11). Пропан-2-амин.

Бесцветная, сильно летучая, воспламеняющаяся жидкость.

n_D^{20} . Около 1,374.

Температура кипения. От 32 до 34 °С.

Изопропилмиристат. $C_{17}H_{34}O_2$. (М.м. 270,44).

Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.

Не смешивается с водой, смешивается со спиртом 96 %, метиленхлоридом, жирными маслами и с вазелиновым маслом.

d_{20}^{20} . Около 0,850.

n_D^{20} . Около 1,435.

Изопропиловый спирт. См. **2-Пропанол**.

4-Изопропилфенол. $C_9H_{12}O$. (М.м. 136,18).

Содержит не менее 98 % $C_9H_{12}O$.

Температура кипения. Около 212 °С.

Температура плавления. От 59 до 61 °С.

Имидазол. $C_3H_4N_2$. (М.м. 68,06).

Кристаллический порошок белого цвета.

Растворим в воде и спирте 96 %.

Температура плавления. Около 90 °С.

Иминодибензил. $C_{14}H_{13}N$. (М.м. 195,25). 10,11-Дигидродибенз[*bf*]азепин.

Кристаллический порошок бледно-желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне.

Температура плавления. Около 106 °С.

Индигокармин. $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$. (М.м. 466,3).

Динатрия 3,3′-диоксо-2,2′-бисиндолиден-5,5′-дисульфонат. Е 132.

Обычно содержит натрия хлорид.

Порошок от синего до фиолетово-синего цвета или гранулы синего цвета с медным блеском.

Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %. Осаждается из водного раствора натрия хлоридом.

Растворы индигокармина синего цвета, под влиянием восстановителей обесцвечиваются.

Переход окраски раствора от синей к желтой в интервале pH 11,6-14,0.

Растворы индикатора: 1. 0,1% раствор. 2. 0,25 % раствор.

Растворение проводят в горячей воде. Как окислительно-восстановительный индикатор применяют 0,25 % раствор.

Индигокармина раствор

0,2 г индигокармина растворяют в смеси 10 мл хлористоводородной кислоты

концентрированной и 990 мл 20 % (20 г/л) раствора серной кислоты, свободной от азота.

Раствор должен выдерживать следующее испытание:

10 мл полученного раствора прибавляют к раствору 1,0 мг калия нитрата в 10 мл воды, тотчас прибавляют 20 мл серной кислоты свободной от азота и нагревают до кипения. Синее окрашивание раствора должно исчезнуть в течение 1 мин.

Индигокармина раствор 0,4 %

4 г индигокармина растворяют в воде, прибавляя воду отдельными порциями до объема 900 мл, затем прибавляют 2 мл серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Установка титра. 10,0 мл эталонного раствора нитрата (100 ppm NO_3) смешивают с 10 мл воды, 0,05 мл 0,4 % раствора индигокармина и тотчас прибавляют (за один раз, но осторожно) 30 мл серной кислоты концентрированной. Полученный раствор немедленно титруют приготовленным 0,4 % раствором индигокармина до стабильной синей окраски.

Количество миллилитров раствора индигокармина, израсходованное на титрование, соответствует 1 мг NO_3.

Индофеноловый синий. $C_{18}H_{16}N_2O$. (М.м. 276,33). N-[4-(Диметиламино)-фенил)]-1,4-нафтохинонмоноимин.

Порошок фиолетово-черного цвета. Практически нерастворим в воде.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве тонкого слоя силикагель *G*. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл 0,01 % раствора в метиленхлориде и хроматографируют в этом же растворителе. Фронт растворителя должен пройти не менее 10 см. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно. Допускается пятно на старте.

Йод. I_2. (М.м. 253,80).

Сухие тяжелые фиолетово-черные с металлическим блеском кристаллические пластинки, или кусочки, или мелкокристаллический порошок. Летуч при комнатной температуре.

Очень мало растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в глицерине, очень легко растворим в концентрированных растворах йодидов.

Йода раствор 0,005 М

К 10,0 мл 0,05 М раствора йода прибавляют 0,6 г калия йодида и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Йода раствор 0,0005 М

К 10,0 мл 0,05 М раствора йода прибавляют 0,6 г калия йодида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Йода раствор 0,0001 М

2,0 мл 0,005 М раствора йода доводят водой до объема 100,0 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Йода раствор

14 г йода растворяют в 100 мл 40 % раствора калия йодида, прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной 7,3 % и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Хранят в защищенном от света месте.

Раствор йода спиртовый 1 %. Раствор 10 г/л в спирте 96%.

Хранят в защищенном от света месте.

Йодкрахмальная бумага

Полоски фильтровальной бумаги погружают в 100 мл раствора крахмала, свободного от йодидов, содержащего 0,1 г калия йодата. Избыток жидкости удаляют. Сушат в защищенном от света месте.

Йода бромид. IBr. (М.м. 206,80).

Кристаллы от синевато-черного до коричневато-черного цвета.

Легко растворим в воде, спирте 96 %, эфире и уксусной кислоте ледяной.

Температура кипения. Около 116 °С.

Температура плавления. Около 40 °С.

Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

Йода бромида раствор

20 г йода бромида растворяют в уксусной кислоте ледяной и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Хранят в защищенном от света месте.

Йода монохлорид. ICl. (М.м. 162,35).

Кристаллы черного цвета.

Растворимы в воде, уксусной кислоте и спирте 96%.

Температура кипения. Около 97,4 °С.

Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

Йода монохлорида раствор. Раствор йода монохлорида готовят одним из описанных ниже методов.

I. 1,4 г йода монохлорида растворяют в уксусной кислоте ледяной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

II. 13 г мелкорастертого йода растворяют при встряхивании в смеси 300 мл углерода четыреххлористого и 700 мл уксусной кислоты ледяной. К 20 мл этого раствора прибавляют 15 мл 10 % раствора калия йодида, 100 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата. Затем через раствор пропускают сухой газообразный хлор до тех пор, пока на титрование 20 мл полученного раствора будет расходоваться двойное количество, но не большее, тиосульфата натрия.

III. 8 г йода трихлорида растворяют в 200 мл уксусной кислоты ледяной, растворяют 9 г йода в 300 мл углерода четыреххлористого, смешивают оба раствора и прибавляют уксусной кислоты ледяной до 1 л.

Раствор йода монохлорида хранят в закрытом сосуде в прохладном месте.

Йода трихлорид. ICl_3. (М.м. 233,26).

Красновато-оранжевые кристаллы.

Приготовление йода трихлорида. Над йодом, охлажденным смесью сухого льда с ацетоном до –78 °С, пропускают газообразный хлор до появления желтых ка-

пелек избыточного хлора. Реакционную смесь оставляют еще на несколько часов в охлажденной бане, после чего перегоняют при комнатной температуре во второй сосуд.

Йода(V) оксид перекристаллизированный. I_2O_5. (М.м. 333,80). Дийод пентоксид. Йодный ангидрид.

Содержит не менее 99,5 % I_2O_5.

Кристаллический порошок белого цвета или гранулы от белого до серовато-белого цвета. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде с образованием HIO_3.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

2-Йодбензойная кислота. $C_7H_5IO_2$. (М.м. 248,01).

Кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета.

Мало растворима в воде, растворима в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 160 °С.

2-Йодгиппуровая кислота. $C_9H_8INO_3 \cdot 2H_2O$. (М.м. 341,1). 2-(2-Йодбензамидо)уксусная кислота.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Умеренно растворима в воде.

Температура плавления. Около 170 °С.

Йодистоводородная кислота. HI. (М.м. 127,91).

Йодистоводородную кислоту перегоняют над красным фосфором, пропуская во время перегонки углерода диоксид или азот. Используют бесцветную или почти бесцветную, кипящую при постоянной температуре смесь (от 55 до 58 % HI), перегоняющуюся при температуре от 126 до 127 °С.

Кислоту помещают в небольшие флаконы из стекла коричневого цвета, предварительно продутые углерода диоксидом или азотом, со стеклянными пробками, герметизируют парафином.

Хранят в защищенном от света месте.

Йодкрахмальная бумага. См. **Крахмал растворимый.**

Йодная кислота. H_5IO_6. (М.м. 227,94).

Бесцветные расплывающиеся кристаллы.

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

Температура плавления. Около 122 °С с разложением.

Йодной и уксусной кислоты раствор

0,446 г натрия перйодата растворяют в 2,5 мл 25 % (об/об) раствора серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора уксусной кислотой ледяной до 100,0 мл.

Йодплатината реактив

К 3 мл 10 % раствора хлорплатиновой кислоты прибавляют 97 мл воды и 100 мл 6 % раствора калия йодида.

Хранят в защищенном от света месте.

Йодсернистый реактив

Устройство для приготовления реактива, состоящее из круглодонной колбы емкостью 3000-4000 мл с тремя входными отверстиями для мешалки, термометра

и трубки, заполненной осушителем, должно быть закрытым и сухим в процессе подготовки. В колбу помещают 700 мл пиридина безводного и 700 мл монометилового эфира этиленгликоля, прибавляют при постоянном перемешивании 220 г мелкоизмельченного йода, предварительно высушенного над фосфора(V) оксидом. Перемешивание продолжают до полного растворения йода (около 30 мин). Затем охлаждают колбу до температуры –10 °С и быстро прибавляют при постоянном перемешивании 190 г серы диоксида. Температура реакционной смеси не должна превышать 30 °С. По окончании прибавления смесь охлаждают.

Установка титра. Около 20 мл метанола безводного помещают в сосуд для титрования и титруют приготовленным йодсернистым реактивом (определение воды). Прибавляют точно взвешенное достаточное количество воды и повторяют определение воды. Вычисляют количество воды, в миллиграммах, соответствующее 1 мл йодсернистого реактива.

1 мл йодсернистого реактива соответствует как минимум 3,5 мг воды.

Должны быть приняты меры предосторожности для предотвращения воздействия на растворы атмосферной влаги. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

Хранят в сухом контейнере.

Йодуксусная кислота. $C_2H_3IO_2$. (М.м. 185,95).

Бесцветные или белого цвета кристаллы. Растворима в воде и спирте 96 %.

Температура плавления. От 82 до 83 °С.

5-Йодурацил. $C_4H_3IN_2O_2$. (М.м. 237,98). 5-Йод-1Н,3Н-пиримидин-2,4-дион.

Температура плавления. Около 276 °С с разложением.

Йодэтан. C_2H_5I. (М.м. 155,96).

Жидкость от бесцветного до слегка желтоватого цвета, под действием воздуха и света темнеет.

Смешивается со спиртом 96 % и большинством органических растворителей.

d_{20}^{20}. Около 1,95.

n_D^{20}. Около 1,513.

Температура кипения. Около 72 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Ионообменная смола сильнокислотная

Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке, состоящей из полистирола, поперечно сшитого 8 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул шарообразной формы; если нет других указаний, размер частиц составляет от 0,3 до 1,2 мм.

Статическая обменная емкость (СОЕ). От 4,5 до 5 ммоль/г при содержании воды от 50 до 60 %.

Приготовление колонки. Если нет других указаний, используют трубку с вплавленным внутрь диском из пористого стекла длиной 400 мм, внутренним диаметром 20 мм и высотой заполнения около 200 мм. Смолу предварительно смешивают с водой, полученную взвесь вводят в трубку, не допуская образования пузырьков воздуха между частицами. Во время работы жидкость не должна опускаться ниже поверхности смолы. Если смола в протонированной форме,

промывают водой до тех пор, пока для нейтрализации 50 мл потребуется не более 0,05 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл 0,1 % спиртового раствора метилового оранжевого. Если смола в натриевой форме или нуждается в регенерации, через колонку медленно пропускают около 100 мл смеси равных объемов кислоты 25 % хлористоводородной и воды, а затем промывают водой, как описано выше.

Кадмий. Cd. (А.м. 112,40).

Блестящий металл серебристо-белого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в азотной кислоте и горячей хлористоводородной кислоте.

Кадмия хлорид. $CdCl_2 \cdot 2{,}5\ H_2O$. (М.м. 228,34). Кадмий хлористый.

Бесцветные полупрозрачные кристаллы или кристаллический порошок, в массе белого цвета.

Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, слабо растворим в этаноле.

Казеин. Смесь родственных фосфопротеинов, полученных из молока.

Аморфный порошок или гранулы белого цвета.

Очень мало растворим в воде и неполярных органических растворителях, растворим в кислоте хлористоводородной концентрированной с образованием бледно-фиолетового окрашивания.

Образует соли с кислотами и основаниями.

Изоэлектрическая точка казеина находится при значении pH около 4,7.

Щелочные растворы имеют левое вращение плоскости поляризации.

Кали едкое. См. **Калия гидроксид.**

Калия ацетат. CH_3CO_2K (М.м. 98,15). Калий уксуснокислый.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.

Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, нерастворим в эфире.

Калия ацетата 10 % раствор в уксусной кислоте ледяной

10 г ацетата калия смешивают с 50 мл уксусной кислоты ледяной, осторожно перемешивают до полного растворения ацетата калия и доводят объем раствора до 100 мл уксусной кислотой ледяной.

Калий азотнокислый. См. **Калия нитрат.**

Калия бикарбонат. См. **Калия гидрокарбонат.**

Калия бикарбоната раствор насыщенный метанольный. См. **Калия гидрокарбоната раствор насыщенный метанольный.**

Калия бисульфат. См. **Калия гидросульфат.**

Калия бисульфата раствор 10 %. 10 г калия гидросульфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Калия бихромат. См. **Калия дихромат.**

Калия бихромата раствор 5 %. 5 г калия бихромата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Калия бихромата раствор в серной кислоте

1 г калия бихромата растворяют в 60 мл воды и осторожно приливают 7,5 мл концентрированной серной кислоты.

Калия бромат. $KBrO_3$. (М.м. 167,01). Калия бромноватокислый.
Кристаллы или гранулированный порошок белого цвета.
Растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
Калия бромид. KBr (М.м. 119,01). Калий бромистый.
Бесцветные кристаллы или мелкокристаллический порошок.
Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
Калия бромид, используемый в инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
ИК-спектр диска калия бромида толщиной 2 мм, предварительно высушенного при температуре 250 °С в течение 1 ч, должен иметь практически ровную базовую линию в интервале длин волн от 4000 до 620 $см^{-1}$. Не должен иметь максимумов с поглощением более 0,02 над базовой линией за исключением максимумов для воды при длинах волн 3440 $см^{-1}$ и 1630 $см^{-1}$.
Калия бромида раствор 10 %
10 г калия бромида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл. Хранят в банках с притертыми пробками в защищенном от света месте.
Калий виннокислый. См. **Калия тартрат.**
Калия гексацианоферрат(III). См. **Калия феррицианид.**
Калия гидрокарбонат. $KHCO_3$. (М.м. 100,12). Калия бикарбонат. Калий двууглекислый.
Прозрачные, бесцветные кристаллы.
Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.
Калия гидрокарбоната раствор насыщенный метанольный
0,1 г калия гидрокарбоната растворяют в 0,4 мл воды при нагревании на водяной бане, прибавляют 25 мл метанола и перемешивают круговыми движениями, продолжая нагревание до растворения.
Готовят непосредственно перед использованием.
Калия гидрокарбоната и калия карбоната раствор
4 г калия гидрокарбоната растворяют в 15 мл воды (при нагревании), прибавляют 2,5 г кристаллического калия карбоната и доводят объем раствора водой до 20 мл.
Калия гидроксид. KOH. (М.м. 56,11). Калия гидроокись. Кали едкое.
Белые куски, цилиндрические палочки или гранулы с кристаллической структурой на изломе. Гигроскопичен.
Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.
Калия гидроксида раствор 10 %
10 г калия гидроксида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл. Хранят в стеклянных сосудах с каучуковыми пробками.
Калия гидроксида раствор спиртовый 5 %
5 г калия гидроксида растворяют в 8 мл воды и доводят объем раствора спиртом 96 %, свободным от альдегидов, до 100 мл. Декантируют прозрачный раствор. Раствор должен быть почти бесцветным.

Калия гидроксида раствор спиртовый 3 %

3 г калия гидроксида растворяют в 5 мл воды и доводят объем раствора спиртом 96 %, свободным от альдегидов, до 100 мл. Декантируют прозрачный раствор. Раствор должен быть почти бесцветным.

Калия гидроксида раствор спиртовый 0,66 %

6,6 г калия гидроксида растворяют в 50 мл воды и доводят объем раствора этанолом до 1000 мл.

Калия гидроксида 2М раствор спиртовый

12 г калия гидроксида растворяют в 10 мл воды и доводят объем раствора спиртом 96 % до 100 мл.

Калия гидроксида 0,5 М раствор спиртовый

28 г калия гидроксида растворяют в 100 мл спирта 96 % и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Калия гидросульфат. $KHSO_4$. (М.м. 136,17). Калия бисульфат. Калий сернокислый кислый.

Прозрачные, бесцветные, гигроскопичные кристаллы.

Легко растворим в воде с образованием сильнокислого раствора.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия гидротартрат. $C_4H_5KO_6$. (М.м. 188,18). Калия гидро-(2R,3R)-2,3-дигидроксибутан-1,4-диоат.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные, слегка матовые кристаллы.

Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

Калия гидрофталат. $C_8H_5KO_4$. (М.м. 204,23). Калия гидробензол-1,2-дикарбоксилат. Калий фталевокислый кислый.

Кристаллы белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

Калия гидрофталата 0,2 М раствор

Раствор калия гидрофталата содержит 40,84 г, в пересчете на $C_8H_5KO_4$, в 1000,0 мл воды.

Калий двууглекислый. См. **Калия гидрокарбонат.**

Калий двухромовокислый. Калия бихромат. См. **Калия дихромат.**

Калия дигидрофосфат. См. **Калия фосфат однозамещенный.**

Калия дигидрофосфата 0,5 М раствор.

68,050 г калия дигидрофосфата растворяют в достаточном количестве воды и разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.

Калия дигидрофосфата 0,2 М раствор

27,220 г калия дигидрофосфата растворяют в достаточном количестве воды и разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.

Калия дигидрофосфата 0,1 М раствор. См. **Калия фосфата однозамещенного раствор 0,1 М.**

Калия дихромат. $K_2Cr_2O_7$. (М.м. 294,19). Дикалия дихромат. Калия бихромат. Калий двухромовокислый.

Кристаллы оранжево-красного цвета.

Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Калия дихромат, используемый для калибровки спектрофотометров, должен содержать не менее 99,9 % $K_2Cr_2O_7$, в пересчете на сухое вещество, высушенное при температуре 130 °С.

Количественное определение. 1,000 г калия дихромата растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 250,0 мл. 50,0 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 500 мл, прибавляют свежеприготовленный раствор, состоящий из 4 г калия йодида, 2 г натрия гидрокарбоната и 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной в 100 мл воды. Колбу закрывают пробкой, выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала, свободного от йодидов.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 4,903 мг $K_2Cr_2O_7$.

Калия дихромата раствор 10,6 %. Раствор 106 г/л.

Калия дихромата раствор 0,5 %. Раствор 5 г/л.

Калий железистосинеродистый. См. **Калия феррицианид.**

Калий железосинеродистый. См. **Калия феррицианид.**

Калия йодат. KIO_3. (М.м. 214,00). Калия йодноватокислый.

Кристаллический порошок белого цвета.

Растворим в воде, легко растворим в горячей воде; нерастворим в спирте 96 %.

Калия йодата раствор 1 %. 1 г калия йодата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Калия йодата раствор 0,005 М

1,070 г калия йодата растворяют в достаточном количестве воды и разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.

Калия йодид. KI (М.м. 166,00). Калий йодистый.

Белые кристаллы или белый порошок.

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

Калия йодида раствор 16,6 %. Раствор 166 г/л.

Калия йодида йодированный раствор

2 г йода и 4 г калия йодида растворяют в 10 мл воды, после полного растворения доводят объем раствора водой до 100 мл.

Калия йодида насыщенный раствор

Насыщенный раствор калия йодида в воде, свободной от углерода диоксида, должен содержать нерастворенные кристаллы.

0,5 мл насыщенного раствора калия йодида смешивают с 30 мл смеси хлороформ – 12 % уксусная кислота (2:3), прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора крахмала; если появляется синее окрашивание, оно должно исчезнуть при прибавлении 0,05 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата.

Хранят в защищенном от света месте.

Калий йодистый. См. **Калия йодид.**

Калия йодида раствор 10 %. 10 г калия йодида растворяют в свежепрокипяченной и охлажденной воде и доводят объем раствора водой до 100 мл. Раствор должен быть бесцветным.

Хранят в банках оранжевого стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте.

Калий йодновато-кислый. См. **Калия йодат.**

Калия йодовисмутата раствор

К 0,85 г висмута нитрата основного прибавляют 40 мл воды, 10 мл уксусной кислоты ледяной и 20 мл 40 % раствора калия йодида.

Калия йодовисмутата раствор (1)

100 г винной кислоты растворяют в 400 мл воды, прибавляют 8,5 г висмута нитрата основного, встряхивают в течение 1 ч, прибавляют 200 мл 40 % раствора калия йодида и энергично встряхивают. Выдерживают 24 ч и фильтруют.

Хранят в защищенном от света месте.

Калия йодовисмутата раствор (2)

Исходный раствор. Суспендируют 1,7 г висмута нитрата основного и 20 г винной кислоты в 40 мл воды. К суспензии прибавляют 40 мл 40 % раствора калия йодида, встряхивают в течение 1 ч и фильтруют.

Срок годности раствора – несколько дней, при хранении во флаконах оранжевого стекла.

Раствор для опрыскивания. Непосредственно перед использованием смешивают 5 мл исходного раствора с 15 мл воды.

Калия йодовисмутата раствор разведенный

100 г винной кислоты растворяют в 500 мл воды и прибавляют 50 мл раствора калия йодовисмутата (1).

Хранят в защищенном от света месте.

Калия карбонат. K_2CO_3. (М.м. 138,21). Дикалия карбонат. Калий углекислый.

Гранулированный порошок белого цвета. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %, ацетоне.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия-натрия тартрат. $C_4H_4KNaO_6 \cdot 4H_20$. (М.м. 282,23). Калий-натрий винокислый 4-водный. Сеньетова соль.

Бесцветные, призматические кристаллы.

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

Калий марганцовокислый. См. **Калия перманганат.**

Калий надсернокислый. См. **Калия персульфат.**

Калия нитрат. KNO_3. (М.м. 101,11). Калий азотнокислый.

Бесцветные, прозрачные кристаллы.

Очень легко растворим в горячей воде, легко растворим в воде; очень мало растворим в спирте 96 %, эфире.

Калия перйодат. KIO_4. (М.м. 230,01). Калий йоднокислый.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Мало растворим в холодной воде, растворим в горячей воде; очень мало растворим в спирте 96 %.

Калия ферриперйодата раствор

1 г калия перйодата растворяют в 5 мл 12 % свежеприготовленного раствора калия гидроксида, прибавляют 20 мл воды и 1,5 мл 10,5 % раствора железа(III) хлорида, доводят 12 % свежеприготовленным раствором калия гидроксида до объема 50 мл.

Калий фталевокислый кислый. См. **Калия гидрофталат.**

Калия перманганат. $KMnO_4$. (М.м. 158,04).
Темно-фиолетовые, почти черные кристаллы с синевато-стальным блеском. Растворим в холодной воде, легко растворим в горячей воде, метаноле, спирте 96 %, ацетоне.

Калия перманганата раствор 3 % в фосфорной кислоте
3 г калия перманганата растворяют в смеси 15 мл фосфорной кислоты концентрированной и 70 мл воды, доводят объем раствора водой до 100 мл.

Калия перманганата раствор 3 %. Раствор 30 г/л.

Калия перманганата раствор 0,1 %
0,1 г калия перманганата растворяют в воде и разбавляют водой до 100 мл.
Хранят в стеклянных банках с притертыми пробками в защищенном от света месте.

Калия перманганата раствор насыщенный
9 г калия перманганата заливают 100 мл горячей воды, перемешивают и оставляют на 1 ч, после чего осторожно сливают в банку оранжевого стекла с притертой пробкой.
Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

Калия перманганата раствор в фосфорной кислоте разведенной 10 %
3 г калия перманганата растворяют при нагревании в 100 мл фосфорной кислоты разведенной 10 %.

Калия перренат. $KReO_4$. (М.м. 289,30).
Кристаллический порошок белого цвета.
Растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, метаноле и пропиленгликоле.

Калия персульфат. $K_2S_2O_8$. (М.м. 270,33). Дикалия пероксидисульфат. Калий надсернокислый.
Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок белого цвета.
Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %. Водные растворы разлагаются при комнатной температуре, быстрее – при нагревании.
Хранят в прохладном месте.

Калия пироантимонат. $KSb(OH)_6$. (М.м. 262,90). Калия гексагидроксоантимониат.
Кристаллы или кристаллический порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде.

Калия пироантимоната раствор
2 г калия пироантимоната растворяют в 95 мл горячей воды, быстро охлаждают, прибавляют раствор, содержащий 2,5 г калия гидроксида в 50 мл воды, и 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 %. Выдерживают в течение 24 ч, фильтруют и доводят водой до объема 150 мл.

Калия плюмбита раствор
1,7 г свинца(II) ацетата, 3,4 г калия цитрата и 50 г калия гидроксида растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Калий сернокислый кислый. Калия бисульфат. См. **Калия гидросульфат.**

Калия сульфат. K_2SO_4. (М.м. 174,27). Калий сернокислый. Дикалия сульфат.
Бесцветные кристаллы.

Растворим в холодной воде, легко растворим в горячей воде, практически нерастворим в спирте 96 %, ацетоне.

Калия тартрат. $C_4H_4K_2O_6 \cdot 0{,}5H_2O$. (М.м. 235,35). Дикалия (2R,3R)-2,3-дигидроксибутан-1,4-дикарбоксилат, гемигидрат. Калий виннокислый.

Гранулированный порошок или кристаллы белого цвета.

Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

Калия тетрайодомеркурата раствор

1,35 г ртути(II) хлорида растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 г калия йодида и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Калия тетрайодомеркурата щелочной раствор

11 г калия йодида и 15 г ртути(II) йодида растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Непосредственно перед использованием полученный раствор смешивают с раствором 250 г/л натрия гидроксида (1:1).

Калия тетрайодомеркурата(II) щелочной раствор. Реактив Несслера.

1. К раствору 10 г калия йодида в 10 мл воды постепенно прибавляют при постоянном перемешивании насыщенной раствор ртути дихлорида до появления неисчезающего красного осадка. Прибавляют 30 г кали едкого и после растворения его – еще 1 мл насыщенного раствора ртути дихлорида. Разбавляют водой до 200 мл, дают отстояться, и прозрачную жидкость сливают.

II. 21,5 г калия йодида растворяют в 50 мл воды в колбе вместимостью 300-500 мл, прибавляют 39 г ртути(II) йодида и перемешивают до полного растворения. 150 г кали едкого растворяют в отдельной колбе в 200 мл воды и осторожно приливают в смесь растворов калия йодида и ртути(II) йодида. Раствор охлаждают, переносят в колбу оранжевого стекла вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. Раствор отстаивают в течение 7 сут. до осветления. Прозрачную жидкость сливают.

К 10 мл эталонного раствора аммиака прибавляют 3 капли реактива Несслера, тотчас же должно появиться желтое окрашивание.

Хранят в склянках оранжевого стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте.

Калия тетраоксалат. $C_4H_3KO_8 \cdot 2H_2O$. (М.м. 254,20).

Кристаллический порошок белого цвета.

Умеренно растворим в воде, растворим в кипящей воде, мало растворим в спирте 96 %.

Калия тиоцианат. KSCN. (М.м. 97,18).

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.

Очень легко растворим в воде и спирте 96 %.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия тиоцианата раствор 9,7 %. Раствор 97 г/л.

Калий углекислый. См. **Калия карбонат.**

Калий уксуснокислый. См. **Калия ацетат.**

Калия феррицианид. $K_3[Fe(CN)_6]$. (М.м. 329,26). Калия гексациано-феррат(III). Красная кровяная соль. Калий железосинеродистый.

Кристаллы красного цвета.

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

Калия феррицианида раствор 5 %

Заливают 5 г калия феррицианида небольшим количеством воды, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Красная кровяная соль. См. **Калия феррицианид.**

Калия ферроцианид. $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$. (М.м. 422,42). Калия гексацианоферрат(II). Желтая кровяная соль. Калий железистосинеродистый 3-водный.

Прозрачные кристаллы желтого цвета.

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

Калия ферроцианида раствор 5,3 %. Раствор 53 г/л.

Калия ферроцианида раствор 5 %

5 г калия ферроцианида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Калия фосфат двузамещенный. $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$. (М.м. 228,23). Калий фосфорнокислый двузамещенный 3-водный. Калий фосфорнокислый двузамещенный, тригидрат.

Белый кристаллический порошок или кристаллы.

Калия фосфата двузамещенного раствор. 1 г калия фосфата двузамещенного растворяют в 33 ч. воды.

Калия фосфат однозамещенный. KH_2PO_4. (М.м. 136,09). **Калий фосфорнокислый однозамещенный.**

Бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, очень легко растворим в горячей воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Калия фосфата однозамещенного раствор 0,1 М

Калия фосфат однозамещенный дважды перекристаллизовывают из воды и высушивают при 110 °С до постоянной массы. 1,36 г перекристаллизованного калия фосфата однозамещенного растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Калий фталевокислый. См. **Калия гидрофталат.**

Калия хлорат. $KClO_3$. (М.м. 122,55). Калий хлорноватокислый. Бертолетова соль.

Порошок или гранулы, или кристаллы белого цвета.

Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

Калия хлората раствор 5 %

5 г калия хлората растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Калия хлорид. KCl. (М.м. 74,56). Калий хлористый.

Белый кристаллический порошок.

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

Калия хлорид, используемый для инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное требование.

ИК-спектр диска калия хлорида толщиной 2 мм, предварительно высушенного при температуре 250 °С в течение 1 ч, должен иметь практически ровную базовую линию в интервале длин волн от 4000 до 620 $см^{-1}$. Не должен иметь максимумов с поглощением более 0,02 над базовой линией, за исключением максимумов для воды при длинах волн 3440 $см^{-1}$ и 1630 $см^{-1}$.

Калия хлорида раствор 0,1 М

Раствор калия хлорида содержит эквивалент 7,46 г KCl в 1000,0 мл.

Калия хромат. K_2CrO_4. (М.м. 194,20). Дикалия хромат. Калий хромовокислый.

Кристаллы желтого цвета.

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

Калия хромата раствор 5 %. Раствор 50 г/л.

Калий хромовокислый. См. **Калия хромат.**

Калия хромат-раствор индикатора. 5 % раствор.

Калия цианид. KCN. (М.м. 65,12).

Кристаллический порошок или масса, или гранулы белого цвета. Яд.

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

Калия цианида раствор 10 %. Раствор 100 г/л.

Калия цитрат. $HOC(COOK)(CH_2COOK)_2$. (М.м. 324,42). Трикалиевая соль 2-гидроксипропан-1,2,3-карбоновой кислоты. Трикалий лимоннокислый.

Белый гранулированный порошок или прозрачные кристаллы; гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Кальцион. $C_{30}H_{15}N_4Na_5O_{22}S_6 \cdot H_2O$ (М.м. 1108,8). Пентанатриевая соль 1,1′,1′′,8′′-тетраокси-(8,2′,8′,2′′-бис-азотринафталин)-3,6,3′,6′,3′′,6′′-гексасульфокислоты, моногидрат.

Черный с фиолетовым оттенком порошок.

Растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне, бензоле, спирте 96 %.

В интервале pH 11,0-13,0 имеет синюю окраску, а его комплексы с ионом кальция в тех же условиях розового цвета.

Переход окраски раствора при прямом титровании от розовой к синей.

Раствор индикатора. 0,1 % раствор.

Срок годности раствора – 1 мес.

Кальция гидроксид. $Ca(OH)_2$. (М.м. 74,10). Кальция дигидроксид.

Порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде и спирте 96 %, растворим в растворах минеральных кислот и растворе аммония хлорида.

Кальция гидроксида раствор

Свежеприготовленный насыщенный раствор.

Кальция гидроксида раствор. Известковая вода

1 ч. жженой извести гасят 5 ч. воды; кашицеобразную массу переносят в бутыль, прибавляют 15 ч. воды, сильно взбалтывают и оставляют на 4-5 часов. Затем воду сливают и отбрасывают. Остаток обливают 50 ч. холодной воды, взбалтывают, укупоривают бутыль и оставляют в прохладном месте на несколько дней, время от времени взбалтывая.

Для употребления известковую воду по мере надобности сливают с осадка и фильтруют, а к осадку вновь прибавляют воду до первоначального объема;

взбалтывают и оставляют в прохладном месте в тщательно укупоренной бутыли для получения новой порции известковой воды.

Кальция карбонат. $CaCO_3$. (М.м. 100,09).

Белый порошок.

Практически нерастворим в воде; растворим в растворах аммония хлорида.

Кальция оксид. CaO. (М.м. 56,08). Кальция окись. Известь жженая.

Белые куски или порошок, слипающийся в комки. На воздухе поглощает воду и двуокись углерода.

Растворим в горячей воде 0,66:100 при 80 °С. Реагирует с кислотами.

Кальция сульфат. $CaSO_4 \cdot 2H_2O$. (М.м. 172,17). Кальций сернокислый 2-водный. Кальций сернокислый, дигидрат. Гипс.

Белый мелкокристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, растворим в минеральных кислотах, натрия тиосульфате, солях аммония, глицерине.

Кальция сульфата раствор насыщенный

0,4 г кальция сульфата взбалтывают со 100 мл воды и оставляют на 24 ч, время от времени взбалтывая. Раствор перед употреблением осторожно декантируют.

Кальция сульфат. $CaSO_4 \cdot 0{,}5H_2O$. (М.м. 145,15). Кальция сульфат, полугидрат. Кальция сульфат, гемигидрат.

Порошок белого цвета.

Растворим примерно в 1500 частях воды, практически нерастворим в спирте 96 %.

При смешивании с водой, масса которой равна половине массы кальция сульфата, порошок быстро затвердевает, превращаясь в твердую пористую массу.

Кальция сульфата гемигидрата раствор

5 г кальция сульфата гемигидрата взбалтывают со 100 мл воды в течение 1 ч и фильтруют.

Кальция хлорид безводный. $CaCl_2$. (М.м. 110,99).

Содержит не менее 98,0 % $CaCl_2$, в пересчете на сухое вещество.

Гранулы белого цвета, расплывающиеся на воздухе.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и метаноле.

Потеря в массе при высушивании. Не более 5,0 %. Определение проводят в сушильном шкафу при температуре 200 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, защищая от воздействия влаги.

Кальция хлорида раствор 20 %. 20 г кальция хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Кальция хлорида раствор 7,35 %. Раствор 73,5 г/л.

Кальция хлорида раствор 0,02 М

2,94 г кальция хлорида растворяют в 900 мл воды, устанавливают pH раствора в пределах от 6,0 до 6,2 и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Хранят при температуре от 2 до 8 °С.

Кальция хлорида раствор 0,01 М

0,147 г кальция хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Кальция хлорид тетрагидрат. $CaCl_2 \cdot 4H_2O$. (М.м. 183,04).
Содержит не более 0,05 ppm Fe.
Кальций хлористый. См. **Кальция хлорид.**
Камедь бобов рожкового дерева
Измельченный эндосперм фруктовых косточек *Ceratonia siliqua L. Taub.*
Порошок белого цвета, содержащий от 70 до 80 % растворимой в воде смолы, состоящей в основном из галактоманногликона.
Камфора. $C_{10}H_{16}O$. (152,24).
Белые кристаллические куски или бесцветный кристаллический порошок с сильным характерным запахом.
Очень мало растворима в воде (0,1:100), легко растворима в спирте 96 % и эфире, растворима в ацетоне.
Хроматографическая чистота камфоры, используемой в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.
Каолин легкий
Очищенный природный алюмосиликат гидратированный. Содержит подходящий диспергатор.
Легкий порошок белого цвета, не содержащий твердых спекшихся частиц, маслянистый на ощупь.
Практически нерастворим в воде и минеральных кислотах.
Крупные частицы. Не более 0,5 %. 5,0 г каолина помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой длиной около 160 мм и диаметром 35 мм, прибав-ляют 60 мл 1 % раствора натрия пирофосфата, энергично встряхивают и отстаивают в течение 5 мин. С помощью пипетки отбирают 50 мл жидкости на уровне около 5 см ниже поверхности и отбрасывают. К оставшейся жидкости прибавляют 50 мл воды, встряхивают, отстаивают в течение 5 мин и удаляют 50 мл, как описано выше. Эту операцию повторяют до тех пор, пока не будет удалено в общей сложности 400 мл. Переносят оставшуюся суспензию в чашку для выпаривания, выпаривают на водяной бане досуха и сушат до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С. Масса остатка должна быть не более 25 мг.
Мелкие частицы. 5,0 г каолина диспергируют в 250 мл воды при энергичном встряхивании в течение 2 мин и тотчас выливают в стеклянный цилиндр диаметром 50 мм. С помощью пипетки отбирают 20 мл, помещают в фарфоровую чашку, выпаривают на водяной бане досуха и сушат до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С. Остаток суспензии отстаивают при температуре 20 °С в течение 4 ч и с помощью пипетки удаляют 20 мл на уровне точно 5 см ниже поверхности, не взмучивая осадок. Остаток помещают в фарфоровую чашку, выпаривают досуха и сушат до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С. Масса второго остатка должна быть не менее 70 % от массы первого остатка.
Каприловый спирт. См. **Деканол.**
Карбазол. $C_{12}H_9N$. (М.м. 167,20). Дибензопиррол.
Кристаллы. Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, мало растворим в этаноле.
Температура плавления. Около 245 °С.

Карбазола раствор 0,5 %

0,5 г карбазола растворяют в спирте 96 % в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

Карбомер

Поперечно-сшитый полимер акриловой кислоты, после высушивания при температуре 80 °С в течение 1 ч содержит большое количество карбоксильных групп (-СООН, от 56 до 68 %).

Средняя молекулярная масса около 3×10^6.

pH. Около 3 (1% суспензия).

Карбофенотион. $C_{11}H_{16}ClO_2PS_3$. (М.м. 342,84). О,О-Диэтил-S-[[(4-хлорфенил)тио]метил]-фосфордитиоат.

Жидкость желтоватого цвета.

Практически нерастворим в воде, смешивается с органическими растворителями.

d_4^{25}. Около 1,27.

Карвакрол. $C_{10}H_{14}O$. (М.м. 150,21). 5-Изопропил-2-метилфенол.

Жидкость коричневатого цвета.

Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 % и эфире.

d_{20}^{20}. Около 0,975.

n_D^{20}. Около 1,523.

Температура кипения. Около 237 °С.

Хроматографическая чистота карвакрола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 95,0 %.

Карвон. $C_{10}H_{14}O$. (М.м. 150,21). (S)-*п*-Мента-6,8-диен-2-он. (+) -2-Метил-5-(1-метилэтенил)циклогекс-2-енон.

Жидкость.

Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 %.

d_{20}^{20}. Около 0,965.

n_D^{20}. Около 1,500.

$[\alpha]_d^{20}$. Около +61 °.

Температура кипения. Около 230 °С.

Хроматографическая чистота карвона, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.

Катехин. $C_{15}H_{14}O_6 \cdot xH_2O$. (М.м. 290,26, для безводного). (+)-(2R,3S)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,4-дигидро-2Н-хромен-3,5,7-триол. Катехол. Цианиданол. Цианидол.

Бесцветные кристаллы или игольчатые образования.

Растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим в эфире, очень мало растворим в ацетоне.

Катионит слабый. Катионит слабоосновный

Смола полиметакриловая слабокислая, содержащая карбоксильные группы в протонированной форме.

Размер частиц. От 75 до 160 мкм.
Используемые пределы pH. От 5 до 14.
Максимальная температура использования. 120 °С.

Катионообменная смола

Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке полимера, состоящего из полистирола поперечно-сшитого 8 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул, размер которых указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

Катионообменная смола (1)

Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке полимера, состоящего из полистирола поперечно-сшитого 4 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул, размер которых указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

Катионообменная смола сильная (кальциевая форма)

Смола в кальциевой форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке полимера, состоящего из полистирола поперечно-сшитого 8 % дивинилбензола. Размер частиц указывают после названия реактива в частных статьях.

Католит для изоэлектрофокусировки pH от 3 до 5 (0,1 М раствор β-аланина)

8,9 г β-аланина растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Квасцы железоаммониевые. Квасцы железоаммонийные. См. **Железа(III) аммония сульфат.**

Квасцов железоаммониевых раствор. См. **Железа(III) аммония сульфата раствор в азотной кислоте.**

Квасцов железоаммониевых раствор кислый 0,2 %

0,2 г квасцов железоаммониевых растворяют в воде, подкисляют 6 мл разведенной азотной кислоты 16 % и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Квасцы железоаммониевые. Индикатор. $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$. (М.м. 482,2).

Бледно-лиловые прозрачные кристаллы, на воздухе выветриваются.

Легко растворимы в воде, практически нерастворимы в спирте 96 %.

Водный раствор имеет кислую реакцию и с растворами роданидов дает темно-красное окрашивание.

Раствор индикатора. 30 г квасцов железоаммониевых растворяют в 100 мл воды, к раствору прибавляют азотную кислоту разведенную 16 % до перехода коричневой окраски в желтовато-зеленую.

Кетостеариловый спирт. Смесь твердых алифатических спиртов. В его составе должно быть не менее 40 % стеарилового спирта ($C_{18}H_{38}O$; М.м. 270,48); сумма стеарилового спирта и цетилового спирта ($C_{16}H_{34}O$; М.м. 242,43) должна быть не менее 90,0 %.

Белая или светло-желтая воскообразная масса, пластинки, хлопья или гранулы.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в эфире, растворим в спирте 90 % (об/об); в расплавленном состоянии смешивается с жирными маслами, вазелиновым маслом.

Кизельгур G

Состоит из кизельгура, обработанного хлористоводородной кислотой и кальцинированного прибавлением около 15 % кальция сульфата полугидрата.

Мелкий порошок серовато-белого цвета; при растирании с водой серый цвет становится более выраженным. Средний размер частиц – от 10 до 40 мкм.

Кальция сульфат. Определение проводят методом, указанным для силикагеля G.

pH. От 7 до 8. Измеряют pH суспензии, полученной встряхиванием 1 г в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, в течение 5 мин.

Хроматографическая разделяющая способность. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии. Пластинки готовят, используя взвесь кизельгура G с раствором 2,7 г/л натрия ацетата. На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл раствора, содержащего по 0,1 г/л лактозы, сахарозы, глюкозы и фруктозы в пиридине. Хроматографируют в системе растворителей вода – 2-пропанол – этилацетат (12:23:65). Время прохождения фронта растворителей на расстояние 14 см около 40 мин. Пластинку сушат на воздухе, опрыскивают раствором анисового альдегида, расходуя около 10 мл и нагревают при температуре от 100 до 105 °С в течение 5 мин. На хроматограмме должны обнаруживаться четыре четких, хорошо разделенных, без «хвостов», пятна.

Кизельгур для хроматографии

Легкий порошок белого или желтовато-белого цвета.

Практически нерастворим в воде, разведенных кислотах и органических растворителях.

Скорость фильтрации. Используют хроматографическую колонку размером 0,25 м х 10 мм с пластинкой из пористого стекла (100) и двумя отметками на высоте 0,10 м и 0,20 м над пластинкой. Колонку заполняют испытуемым веществом до первой отметки, а до второй отметки заполняют водой. Когда первые капли начинают вытекать из колонки, снова заполняют до второй отметки водой и измеряют время вытекания из колонки первых 5 мл воды. Скорость потока должна быть не менее 1 мл/мин.

Цветность. Элюат, полученный при испытании на скорость фильтрации, должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 1,00 г прибавляют 10 мл воды, энергично взбалтывают и выдерживают в течение 5 мин. Суспензию фильтруют через фильтр, предварительно промытый горячей водой до нейтральной реакции в промывной воде. К 2,0 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл 0,05 % раствора метилового красного; наблюдается желтое окрашивание. К 2,0 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл 1 % раствора фенолфталеина; допускается слабо розовое окрашивание раствора.

Водорастворимые вещества. 10,0 г помещают в хроматографическую колонку размером 0,25 м х 10 мм, элюируют водой, собирая первые 20 мл элюата, выпаривают досуха, остаток сушат при температуре от 100 до 105 °С. Масса остатка должна быть не более 10 мг.

Железо. Не более 0,02 % (200 ppm). К 0,50 г прибавляют 10 мл смеси равных объемов 25 % хлористоводородной кислоты и воды, энергично встряхивают,

выдерживают в течение 5 мин и фильтруют.
1,0 мл фильтрата должен выдерживать испытание на железо.
Потеря в массе после прокаливания. Не более 0,5 %. Во время прокаливания (600 °С) вещество не должно иметь коричневую или черную окраску.
Кислород. O_2. (М.м. 32,00).
Содержит не менее 99,99 % (об/об) O_2.
Азот и аргон. Не более 100 ppm.
Углерода диоксид. Не более 10 ppm.
Углерода монооксид. Не более 5 ppm.
Кислотный синий 1. См. **Сульфановый синий.**
Кислотный синий 83. $C_{45}H_{44}N_3NaO_7S_2$. (М.м. 825,9). Бриллиантовый синий. Кумасси бриллиантовый синий Р250.
Порошок коричневого цвета.
Нерастворим в холодной воде, мало растворим в кипящей воде и этаноле, растворим в серной кислоте, уксусной кислоте ледяной и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.
Кумасси красящий раствор
Раствор 1,25 г/л кислотного синего 83 в смеси растворителей уксусная кислота ледяная – метанол – вода (1:4:5). Фильтруют.
Обесцвечивающий раствор
Смесь растворителей уксусная кислота ледяная – метанол – вода (1:4:5).
Кислотный синий 90. $C_{47}H_{48}N_3NaO_7S_2$. (М.м. 854,0).
Натрий [4-[[4-[(4-этоксифенил)амино]фенил][[4-(этил)(3-сульфонатобензил)-амино]фенил]метилен]циклогекса-2,5-диен-1-илиден](этил)-(3-сульфонатобензил)аммоний. Кумасси бриллиантовый синий G.
Порошок темно-коричневого цвета с фиолетовым блеском и с вкрапленными частицами, имеющими металлический блеск.
Растворим в воде и этаноле.
Потеря в массе при высушивании. Не более 5,0 %. 0,500 г сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С.
$A_{1см}^{1\%}$. Более 500, в пересчете на сухое вещество. Определение проводят при длине волны 577 нм, используя 0,001 % раствор в буферном растворе *pH* 7,0.
Кислотный синий 92. $C_{26}H_{16}N_3Na_3O_{10}S_3$. (М.м. 695,6). Кумасси синий. Аназолен-натрий. Тринатрия 8-гидрокси-4'-(фениламино)азонафталин-3,5',6-трисульфонат.
Кристаллы темно-синего цвета.
Мало растворим в спирте 96 %, растворим в воде, в ацетоне и моноэтиловом эфире этиленгликоля.
Кислотного синего 92 раствор
0,5 г кислотного синего 92 растворяют в смеси 10 мл уксусной кислоты ледяной, 45 мл спирта 96 % и 45 мл воды.
Кислотный хром черный специальный. $C_{20}H_{12}N_3NaO_7S$. (М.м. 461,4). Натриевая соль 1-[(1-гидрокси-2-нафтил)азо]-6-нитро-2-нафтол-4-сульфокислоты. Эриохром черный Т.
Порошок черного или коричневого цвета.

Растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде. Токсичен.
В интервале pH 9,5-10,0 имеет синюю окраску, а его комплексы с ионами кальция, магния и цинка в тех же условиях красно-фиолетового цвета.
Переход окраски при прямом титровании от красно-фиолетовой к синей.
Индикаторная смесь. 0,25 г индикатора и 25 г натрия хлорида растирают в ступке и перемешивают.
Раствор индикатора. 0,2 % раствор в 95 % спирте.
Кислотный хромовый темно-синий. См. **Хромовый темно-синий.**
Клобетазола пропионат. $C_{25}H_{32}ClFO_5$. (М.м. 467,0). 21-Хлор-9-фтор-11β,17-дигидрокси-16β-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион-17-пропионат.
Кристаллический порошок белого цвета.
Нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и ацетоне.
$[\alpha]_d^{20}$. Около +104 ° (в диоксане).
Температура плавления. Около 196 °С.
Кобальта нитрат. $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$. (М.м. 291,06). Кобальт (II) азотнокислый 6-водный. Кобальт (II) азотнокислый, гексагидрат.
Буро-красные кристаллы. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде.
Кобальта нитрата раствор 5 %
5 г кобальта нитрата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Кобальта хлорид. $CoCl_2 \cdot 6H_2O$. (М.м. 237,93). Кобальт хлористый 6-водный. Кобальт хлористый, гексагидрат.
Кристаллический порошок красного цвета или кристаллы темно-красного цвета.
Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.
Кобальта хлорида раствор 5 %
5 г кобальта хлорида растворяют в воде, приливают 0,2 мл 25 % хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Конго красный. $C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$. (М.м. 697,7).
Динатрий (бифенил-4,4'-диил-бис-2,2'-азо)бис(1-аминонафталин-4-сульфонат).
Порошок коричневато-красного цвета. Растворим в воде.
Конго красного бумага
Полоски фильтровальной бумаги погружают на несколько минут в раствор конго красного. Высушивают.
Конго красного раствор
0,1 г конго красного растворяют в смеси 20 мл спирта 96 % и воды и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,2 мл раствора конго красного и 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида; появляется синее окрашивание, которое переходит в розовое при прибавлении не более 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.
Переход окраски от синей до розовой в интервале pH 3,0-5,0.
Коричный альдегид. C_9H_8O. (М.м. 132,1). 3-Фенилпропеналь.
Маслянистая жидкость от желтоватого до зеленовато-желтого цвета.

Мало растворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 % и эфире.

d_{20}^{20}. От 1,048 до 1,051.

n_D^{20}. Около 1,620.

Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

Кофейная кислота. $C_9H_8O_4$. (М.м. 180,15). (Е)-3-(3,4-Дигидроксифенил) пропионовая кислота.

Кристаллы или пластинки белого или почти белого цвета.

Легко растворима в горячей воде и спирте 96 %, умеренно растворима в холодной воде.

Температура плавления. Около 225 °С с разложением.

Свежеприготовленный раствор с pH 7,6 имеет два максимума поглощения при длинах волн 293 нм и 329 нм.

Красная кровяная соль. См. **Калия феррицианид.**

Крахмал растворимый. $(C_6H_{10}O_5)_n$. (М.м. 162,14) n.

Порошок белого или слегка кремоватого цвета.

Практически нерастворим в спирте 96 %, растворим в кипящей воде с образованием прозрачного или слегка опалесцирующего раствора, не застывающего при охлаждении.

Раствор индикатора. 1 г крахмала растворимого смешивают с 5 мл воды до получения однородной кашицы и смесь медленно вливают при постоянном размешивании в 100 мл кипящей воды. Кипятят в течение 2 мин до получения слегка опалесцирующей жидкости.

Срок годности раствора – 3 сут.

Примечание. При приготовлении раствора индикатора из картофельного крахмала клейстер, полученный указанным выше образом, дополнительно нагревают в автоклаве при 120 °С в течение 1 ч.

Йодкрахмальная бумага. Обеззоленные бумажные фильтры пропитывают раствором крахмала с калия йодидом и сушат в темном помещении на воздухе, не содержащем паров кислот. Бумагу разрезают на полоски длиной около 50 мм и шириной около 6 мм. Полоска йодкрахмальной бумаги не должна тотчас синеть при смачивании ее 1 каплей 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Йодкрахмальную бумагу хранят в банках оранжевого стекла с притертой пробкой в защищенном от света месте.

Крахмала раствор 0,1 %

0,1 г крахмала растворимого растирают в порошок с 5 мл воды, полученную смесь медленно при постоянном перемешивании вливают в 100 мл кипящей воды, содержащей 10 мг ртути(II) йодида.

При использовании реактива каждый раз проводят испытание на чувствительность.

Испытание на чувствительность. Смесь, состоящая из 1 мл раствора крахмала, 20 мл воды, около 50 мг калия йодида и 0,05 мл 0,005 М раствора йода, должна иметь синее окрашивание.

Крахмала раствор 0,5 %

1 г крахмала растворимого смешивают с небольшим количеством холодной

воды. Полученную смесь прибавляют к 200 мл кипящей воды, прибавляют 250 мг салициловой кислоты, кипятят в течение 3 мин и немедленно охлаждают. Срок годности – от 2 до 3 недель при хранении раствора при температуре от 4 до 10 °С.

Свежий раствор крахмала готовят в том случае, когда в точке эквивалентности переход окраски от синей к бесцветной нерезкий.

Испытание на чувствительность. К 2 мл 0,5 % раствора крахмала прибавляют 20 мл воды, около 50 мг калия йодида и 0,05 мл 0,005 М раствора йода; полученный раствор должен иметь синее окрашивание.

Крахмала раствор 0,5 %, содержащий 0,2 % сульфаминовой кислоты

1 г крахмала растворимого смешивают с 10 мл воды до получения однородной кашицы и смесь медленно вливают при постоянном размешивании в 200 мл кипящей воды. Добавляют 400 мг сульфаминовой кислоты и продолжают кипячение еще в течение 2 мин. Раствор должен быть свежеприготовленным.

Крахмала раствор, свободный от йодидов

Готовят раствор, как указано для 0,1 % раствора крахмала, но без ртути(II) йодида.

Готовят непосредственно перед использованием.

Крахмала раствор с калия йодидом

0,75 г калия йодида растворяют в 100 мл воды, нагревают до кипения и прибавляют при перемешивании раствор 0,5 г крахмала растворимого в 35 мл воды. Кипятят в течение 2 мин и охлаждают.

Испытание на чувствительность. Смесь, состоящая из 15 мл раствора крахмала с калия йодидом, 0,05 мл уксусной кислоты ледяной и 0,3 мл 0,0005 М раствора йода, должна иметь синее окрашивание.

Крезол. C_7H_8O. (М.м. 108,1). *о*-Крезол. 2-Метилфенол. 4-Окситолуол.

Кристаллы или переохлажденная жидкость, темнеющая на свету и воздухе. Смешивается с этанолом и эфиром, растворим примерно в 50 частях воды и растворах гидроксидов щелочных металлов.

d_{20}^{20}. Около 1,05.

n_D^{20}. От 1,540 до 1,550.

Температура кипения. Около 190 °С.

Температура затвердевания. Не ниже 30,5 °С.

Остаток после выпаривания. Не более 0,1 % (м/м). Выпаривают на водяной бане, сушат при температуре от 100 до 105 °С.

Хранят в защищенном от воздействия кислорода и влаги месте, перед использованием перегоняют.

Крезоловый красный. $C_{21}H_{18}O_5S$. (М.м. 382,41). 4,4′-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2-метилфенол)-S,S-диоксид. *о*-Крезолсульфофталеин.

Кристаллический порошок красновато-коричневого цвета.

Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 % и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Крезолового красного раствор 0,1 %

0,1 г крезолового красного растворяют в смеси 2,65 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл спирта 96 %, доводят объем раствора водой до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора крезолового красного и 0,15 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида; появляется пурпурно-красное окрашивание, которое должно перейти в желтое при прибавлении не более 0,15 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

Изменение окраски от желтой до красной в интервале pH 7,0-8,6.

Крезолового красного раствор 0,04 %

0,1 г индикатора растворяют в 13,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора свежепрокипяченной и охлажденной водой до 250 мл.

Переход окраски раствора от красной к желтой в интервале pH 0,2-1,8 и от желтой к пурпурно-красной в интервале pH 7,2-8,8.

Крезолового красного спиртовый раствор 0,1 %

0,1 г крезолового красного растворяют в 50 мл спирта 96 % и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Крезоловый красный водорастворимый. $C_{12}H_{21}NO_5S$. (М.м 399,46). Аммонийная соль *о*-крезолсульфофталеина.

Порошок красно-коричневого цвета. Растворим в воде.

Переход окраски раствора от красной к желтой в интервале pH 0,2-1,8 и от желтой к пурпурно-красной в интервале pH 7,2-8,8.

Раствор индикатора. 0,04 % раствор.

Крезоловый пурпурный. $C_{21}H_{18}O_5S$. (М.м. 382,41). *м*-Крезолсульфонафталеин.

Кристаллический порошок оливково-зеленого цвета.

Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %, уксусной кислоте ледяной и метаноле.

Крезолового пурпурного раствор 0,1 %

0,1 г *м*-крезолового пурпурного растворяют в 13 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора водой до 100 мл и перемешивают.

Переход окраски от красной до желтой в интервале pH 1,2-2,8 и от желтой до фиолетовой в интервале pH 7,4-9,0.

Крезоловый пурпурный раствор 0,04 %

0,1 г индикатора растворяют в 13,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора свежепрокипяченной и охлажденной водой до 250 мл.

Переход окраски от розово-красной к желтой в интервале pH 1,2-2,8 и от желтой к фиолетовой в интервале pH 7,4-9,0.

Крезоловый пурпурный спиртовый раствор 0,1 %

0,1 г *м*-крезолового пурпурного растворяют в 50 мл спирта 96 % и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Крезоловый пурпурный водорастворимый. $C_{21}H_{21}NO_5S$. (М.м. 399,46). Аммонийная соль *м*-крезолсульфофталеина.

Мелкокристаллический порошок красно-коричневого или коричневого цвета.

Переход окраски раствора от розово-красной к желтой в интервале pH 1,2-2,8 и от желтой к фиолетовой в интервале pH 7,4-9,0.

Раствор индикатора. 0,04 % раствор.

Кремневольфрамовая кислота. $H_4SiW_{12}O_{40} \cdot xH_2O$.
Кристаллы белого или желтовато-белого цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворима в воде и спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Кремневольфрамовой кислоты раствор 1 %
1 г кремневольфрамовой кислоты растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Кристаллический фиолетовый. $C_{25}H_{30}ClN_3$. (М.м. 408,0). Гексаметилпарарозанилина хлорид.
Кристаллы или порошок темно-зеленого цвета.
Растворим в воде и спирте 96 %.
Кристаллического фиолетового раствор 0,5 %
0,5 г кристаллического фиолетового растворяют в уксусной кислоте безводной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 50 мл кислоты уксусной безводной прибавляют 0,1 мл раствора кристаллического фиолетового; появляется голубовато-фиолетовое окрашивание, которое переходит в голубовато-зеленое при прибавлении 0,1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.
Кристаллического фиолетового раствор 0,1 %. 0,1 г индикатора растворяют в уксусной кислоте ледяной и доводят объем раствора этим же растворителем до 100 мл.
Переход окраски при неводном титровании от фиолетовой (щелочная) через сине-зеленую (нейтральная) к зеленовато-желтой (кислая).
Ксантгидрол. $C_{13}H_{10}O_2$. (М.м. 198,2). 9-Ксантенол. 9-Оксиксантен.
Содержит не менее 90,0 % $C_{13}H_{10}O_2$.
Порошок от белого до светло-желтого цвета.
Очень мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %, эфире и уксусной кислоте ледяной.
Доступен также в виде раствора, содержащего от 90 до 110 г/л ксантгидрола в метаноле.
Температура плавления. Около 123 °С.
Хранят в защищенном от света месте. Если используют метанольный раствор, то хранят в небольших герметично закрытых ампулах и при необходимости перед использованием фильтруют.
Ксантгидрол особой чистоты
Должен выдерживать требования для ксантгидрола и следующее дополнительное требование.
Содержит не менее 98,0 % $C_{13}H_{10}O_2$.
Ксантгидрола раствор. Ксантгидроловый реактив
К 100 мл уксусной кислоты безводной прибавляют 0,1 мл 10 % раствора ксантгидрола в метаноле, 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и выдерживают 24 ч.
Ксиленовый оранжевый. $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$. (М.м. 760,6). Тетранатрий 3,3′-(3Н-2,1-бензоксатиол-3-илиден)бис[(6-гидрокси-5-метил-3,1-фенилен)метилениминобис-ацетат]S,S-диоксид.

Кристаллический порошок красновато-коричневатого цвета.
Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 % и эфире.
В интервале pH 5,0-6,0 ксиленоловый оранжевый окрашен в лимонно-желтый цвет, а его комплекс с ионом висмута в тех же условиях красного цвета. В щелочных растворах индикатор имеет фиолетово-красную окраску. Переход окраски при прямом комплексонометрическом титровании от красной в лимонно-желтую.

Ксиленолового оранжевого индикаторная смесь

Растирают в порошок 1 часть ксиленолового оранжевого с 99 частями калия нитрата или натрия хлорида.

Испытание на чувствительность. К 50 мл воды прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной 12 %, 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого и 0,05 мл 3,3 % раствора свинца(II) нитрата. Прибавляют гексаметилентетрамин до тех пор, пока окраска раствора не изменится от желтой до фиолетово-красной; после прибавления 0,1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата окраска раствора должна измениться на желтую.

Ксиленолового оранжевого раствор

0,1 % раствор. Переход окраски см. «Ксиленовый оранжевый».
Срок годности – 14 сут.

Ксилоза. $C_5H_{10}O_5$. (М.м. 150,13). D-ксилоза.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные игольчатые кристаллы.
Очень легко растворима в воде, растворима в горячем спирте 96 %.
$[\alpha]_d^{20}$. Около +20° (10 % раствор через 10 ч после его приготовления).

Ксилол. C_8H_{10}. (М.м. 106,16). Диметилбензол. Смесь *о-*, *м-* и *п*-ксилолов.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20} . Около 0,867.

n_D^{20} . Около 1,497.

Температура кипения. Около 138 °С.

***о*-Ксилол**. C_8H_{10}. (М.м. 106,16). 1,2-Диметилбензол.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20} . Около 0,881.

n_D^{20} . Около 1,505.

Температура кипения. Около 144 °С.

Температура плавления. Около –25 °С.

***м*-Ксилол**. C_8H_{10}. (М.м. 106,16). 1,3-Диметилбензол.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20} . Около 0,884.

n_D^{20} . Около 1,497.

Температура кипения. Около 139 °С.

Температура плавления. Около минус 47°С.

Кумасси синий. См. **Кислотный синий 92.**

Кумасси синего раствор. См. **Кислотного синего 92 раствор.**

Куркумин. $C_{21}H_{20}O_6$. (М.м. 368,37). 1,7-Бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-гепта-1,6-диен-3,5-дион.

Кристаллический порошок оранжево-коричневого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в уксусной кислоте ледяной, практически нерастворим в эфире.

Температура плавления. Около 183 °С.

Куркумовая бумага. Бумага должна быть равномерно окрашена в ярко-желтый цвет.

Переход окраски бумаги от желтой к буро-красной в интервале pH 7,4-9,2 и от буро-красной к оранжево-желтой в интервале pH 10,2-11,8.

Срок годности – 2 года.

Лавандолол. $C_{10}H_{18}O$. (М.м. 154,24). 2-Изопропенил-5-метилгекс-4-ен-1-ол.

Маслянистая жидкость с характерным запахом.

d_{20}^{20}. Около 0,875.

n_D^{20}. Около 1,407.

$[\alpha]_d^{20}$. Около минус 10,2 °С.

Хроматографическая чистота лавандолола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.

Лавандолола ацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (М.м. 196,28). 2-Изопропенил-5-метилгекс-4-ен-1-ил ацетат.

Бесцветная жидкость с характерным запахом.

d_{20}^{20}. Около 0,911.

n_D^{20}. Около 1,454.

Хроматографическая чистота лавандолола ацетата, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 93,0 %.

Лакмоид. $C_{12}H_9NO_3$. (М.м. 215,21). Резорциновый синий. Аммонийная соль 7-гидрокси-3Н-феноксазин-3-она.

Порошок черного цвета.

Растворим в воде, спирте 96 %, ацетоне, уксусной кислоте ледяной.

Переход окраски раствора от красной к синей в интервале pH 4,4-6,2.

Раствор индикатора. 0,2 % раствор в спирте 96 %. Растворение проводят при нагревании на водяной бане.

Лакмоидная бумага синяя

Бумага должна быть равномерно окрашена в серо-голубой цвет.

Переход окраски бумаги от бледно-фиолетовой к серо-голубой в интервале pH 4,0-6,4.

Срок годности – 2 года.

Лакмус

Фрагменты сине-фиолетового цвета, полученные из различных видов *Rocella, Lecanora* или других лишайников.

Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Переход окраски от красной до синей в интервале pH 5,0-8,0.

Лакмусовая бумага синяя

10 частей грубо измельченного лакмуса кипятят со 100 частями спирта 96 % в течение 1 ч. Спирт декантируют, к остатку прибавляют смесь из 45 частей 96 % спирта и 55 частей воды. Через 2 дня прозрачную жидкость декантируют, пропитывают полоски фильтровальной бумаги и сушат.

Испытание на чувствительность. Полоску фильтровальной бумаги размером 10 × 60 мм погружают в смесь 10 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты и 90 мл воды. При встряхивании бумага должна приобрести красное окрашивание в течение 45 с.

Лакмусовая бумага красная

К синему экстракту лакмуса прибавляют по каплям 7,3 % раствор хлористоводородной кислоты до перехода синей окраски в красную. Полоски фильтровальной бумаги пропитывают полученным раствором и сушат.

Испытание на чувствительность. Полоску фильтровальной бумаги размером 10 × 60 мм погружают в смесь 10 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и 90 мл воды. При встряхивании бумага должна приобрести синее окрашивание в течение 45 с.

Лактобионовая кислота. $C_{12}H_{22}O_{12}$. (М.м. 358,30).

Кристаллический порошок белого цвета.

Легко растворима в воде, практически нерастворима в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 115 °С.

Лантана(III) нитрат. $La(NO_3) \cdot 6H_2O$. (М.м. 433,0). Лантана тринитрат гексагидрат.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.

Легко растворим в воде.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Лантана(III) нитрата раствор 5 %. Раствор 50 г/л.

Лантана(III) оксид. La_2O_3. (М.м. 325,80). Лантана триоксид.

Аморфный порошок почти белого цвета. Поглощает углерода диоксид из воздуха.

Практически нерастворим в воде, растворим в разведенных минеральных кислотах.

Кальций. Не более 5 ppm.

Лантана(III) хлорида раствор

К 58,65 г лантана(III) оксида медленно прибавляют 100 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, нагревают до кипения, охлаждают и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Лауриловый спирт. $C_{12}H_{26}O$. (М.м. 186,33). 1-Додеканол.

d_{20}^{20}. Около 0,820.

Температура кипения. От 24 до 27 °С.

Лимонен. $C_{10}H_{16}$. (М.м. 136,23). D-Лимонен. (+)-*п*-Мента-1,8-диен. (R)-4-Изопропенил-1-метилциклогекс-1-ен.

Бесцветная жидкость.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %.

d_{20}^{20}. Около 0,84.

n_D^{20} . От 1,471 до 1,474.

$[\alpha]_d^{20}$. От +96 до +106°.

Температура кипения. От 175 до 177 °С.

Хроматографическая чистота лимонена, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 99,0 %.

Лимонная кислота. $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$. (М.м. 210,14). 2-Оксипропан-1,2,3-трикарбоновая кислота, моногидрат.

Бесцветные, прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок. Очень легко растворима в воде, легко растворима в спирте 96 %, умеренно растворима в эфире.

При использовании в испытании на железо лимонная кислота должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

0,5 г лимонной кислоты растворяют в 10 мл воды, прибавляют 0,1 мл тиогликолевой кислоты, перемешивают, прибавляют раствор аммиака концентрированный до щелочной реакции и доводят объем полученного раствора водой до 20 мл. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет.

Лимонная кислота безводная. $C_6H_8O_7$. (М.м. 192,13). 2-Оксипропан-1,2.3-трикарбоновая кислота.

Белый кристаллический порошок, бесцветные кристаллы или гранулы.

Очень легко растворима в воде, легко растворима в спирте 96 %, умеренно растворима в эфире.

Плавится около 153 °С с разложением.

Лимонной кислоты раствор 0,1 М

19,210 г лимонной кислоты безводной растворяют в достаточно количестве воды и разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.

Линалила ацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (М.м. 196,28). (RS)-1,5-Диметил-1-винилгекс-4-енил ацетат.

Бесцветная или слегка желтая жидкость с сильным запахом бергамота и лаванды.

d_{25}^{25} . От 0,895 до 0,912.

n_D^{20} . От 1,448 до 1,451.

Температура кипения. Около 215 °С.

Хроматографическая чистота линалила ацетата, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 95,0 %.

Линалол. $C_{10}H_{18}O$. (М.м. 154,24). (RS)-3,7-Диметилокта-1,6-диен -3-ол.

Смесь двух стереоизомеров (ликареола и кориандрола).

Жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в эфире.

d_{20}^{20} . Около 0,860.

n_D^{20} . Около 1,462.

Температура кипения. Около 200 °С.

Хроматографическая чистота линалола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 96,0 %.

Литий. Li. (А.м. 6,941).
Мягкий металл, на свежем срезе серебристо-серого цвета, при контакте с воздухом быстро становится тусклым. Бурно реагирует с водой с образованием водорода и раствора лития гидроксида.
Растворим в метаноле с образованием водорода и раствора лития метоксида; практически нерастворим в эфире и петролейном эфире.
Хранят под петролейным эфиром или жидким парафином.
Лития гидроксид. $LiOH \cdot H_2O$. (М.м. 41,96). Лития гидроксид, моногидрат. Гранулированный порошок белого цвета. Является сильной щелочью, быстро поглощает воду и углерода диоксид.
Растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Лития карбонат. Li_2CO_3.(М.м. 73,89). Дилития карбонат.
Легкий порошок белого цвета
Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %. Насыщенный раствор при температуре 20 °С содержит около 13 г/л Li_2CO_3.
Лития метаборат безводный. $LiBO_2$. (М.м. 49,75). Литий борнокислый. Белые триклинические кристаллы.
Мало растворим в холодной воде, легко растворим в горячей воде.
Температура плавления. Около 840 °С.
Лития сульфат. $Li_2SO_4 \cdot H_2O$. (М.м. 128,0). Дилития сульфат, моногидрат.
Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок.
Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.
Лития хлорид. LiCl. (М.м. 42,39).
Кристаллический порошок или гранулы, или кубические кристаллы; расплывается на воздухе.
Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и спирте 96 %. Водные растворы имеют нейтральную или слабо щелочную реакцию.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Люголя раствор
1 г йода и 2 г калия йодида растворяют в 17 мл воды, хорошо перемешивают.
Магнезиальная смесь
5 г магния хлорида и 7 г аммония хлорида растворяют в воде, прибавляют 35 мл 10 % раствора аммиака и воды до 100 мл. Отстаивают в течение 3-5 сут и фильтруют.
Магнезон ХС. $C_{16}H_{10}ClN_2NaO_5S \cdot H_2O$. (М.м. 418,8). Натриевая соль 2-гидрокси-3-[(2-гидрокси-1-нафтил)азо]-5-хлорбензолсульфокислоты, моногидрат.
Порошок красно-коричневого цвета.
Мало растворим в воде, спирте 96 % и ацетоне, практически нерастворим в хлороформе и эфире.
В интервале pH 9,8-11,2 имеет сине-фиолетовую окраску, а его комплекс с ионом магния в тех же условиях ярко-красного цвета.
Переход окраски при прямом титровании иона магния от ярко-красной к сине-фиолетовой.

Раствор индикатора. 0,01 % раствор в ацетоне.
Срок годности раствора – 2 мес.
Магний. Mg. (А.м. 24,31).
Лента, или стружка, или проволока серебристо-белого цвета, или порошок серого цвета.
Реагирует с минеральными кислотами, растворим в солях аммония; нерастворим в щелочах.
Магния ацетат. $(CH_3\ COO)_2Mg \cdot 4H_2O$. (М.м. 214,46). Магния диацетат, тетрагидрат.
Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде и спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Магния нитрат. $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (М.м. 256,43). Магния нитрат гексагидрат.
Бесцветные, прозрачные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.
Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Магния нитрата раствор
17,3 г магния нитрата растворяют при осторожном нагревании в 5 мл воды, прибавляют 80 мл спирта 96 %, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.
Магния оксид. MgO. (М.м. 40,31). Белый, мелкий, легкий порошок без запаха.
Практически нерастворим в воде, с которой дает щелочную реакцию на фенолфталеин, растворим в разведенных кислотах с легким шипением.
Магния сульфат. $MgSO_4 \cdot 7H_2O$. (М.м. 246,48). Магний сернокислый 7-водный, Магний сернокислый, гептагидрат.
Бесцветные призматические кристаллы, выветривающиеся на воздухе.
Легко растворим в воде, очень легко растворим в горячей воде; практически нерастворим в спирте 96 %.
Магния сульфата насыщенный раствор
100 г магния сульфата заливают 100 мл воды и оставляют на 24 ч при частом взбалтывании. Раствор фильтруют.
Магния сульфата раствор 10 %
10 г магния сульфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Магния хлорид. $MgCl_2 \cdot 6H_2O$. (М.м. 203,31). Магний хлористый 6-водный, Магний хлористый, гексагидрат.
Белые кристаллы, на воздухе расплываются.
Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.
Магния хлорида раствор 10 %
10 г магния хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Магния перхлорат. $Mg(ClO_4)$. (М.м. 223,20). Магний хлорнокислый безводный.
Гранулы белого цвета. Препарат чрезвычайно притягивает влагу, при нагревании

с органическими веществами может дать взрыв.
Легко растворим в воде, очень легко растворим в горячей воде, растворим в спирте 96 %, метаноле, ацетоне.
Макрогол 200. Полиэтиленгликоль 200.
Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная, вязкая жидкость.
Легко растворим в воде, ацетоне, спирте 96 % и метиленхлориде, практически нерастворим в эфире и жирных маслах.
d_{20}^{20}. Около 1,127.
n_D^{20}. Около 1,450.
Макрогол 200 очищенный
500 мл макрогола 200 помещают в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, отгоняют летучие вещества при температуре 60 °С в течение 6 ч, используя ротационный испаритель и вакуум от 1,5 до 2,5 кПа.
Макрогол 300. Полиэтиленгликоль 300. См. **Макроголы.**
Макрогол 400. Полиэтиленгликоль 400. См. **Макроголы.**
Макрогол 1000. Полиэтиленгликоль 1000. См. **Макроголы.**
Макрогол 1500. Полиэтиленгликоль 1500. См. **Макроголы.**
Макрогол 20000. Полиэтиленгликоль 20 000. См. **Макроголы.**
Макрогогл 20000 2-нитротерефталат. Полиэтиленгликоль 20000 2-нитротерефталат.
Макрогол 20000, модифицированный обработкой 2-нитротерефталевой кислотой.
Твердая, воскообразная масса белого или почти белого цвета.
Растворим в ацетоне.
Малахитовый зеленый. $C_{23}H_{25}ClN_2$. (М.м. 364,90). [4-[[4-(Диметиламино)-фенил]фенилметилен]-циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диметиламмония хлорид.
Кристаллы зеленого цвета с металлическим блеском.
Очень легко растворим в воде с образованием раствора синевато-зеленого цвета, растворим в спирте 96 % и метаноле.
Раствор 0,01 г/л в спирте 96 % имеет максимум поглощения при длине волны 617 нм.
Малахитового зеленого раствор 0,5 %. Раствор 5 г/л в уксусной кислоте безводной.
Малахитового зеленого спиртовый раствор 0,1 %
0,1 г малахитового зеленого растворяют в 20 мл спирта 96 % и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Малеиновая кислота. $C_4H_4O_4$. (М.м. 116,07).
Белый кристаллический порошок.
Легко растворим в воде и спирте 96 %, умеренно растворим в эфире.
Малеиновый ангидрид. $C_4H_2O_3$. (М.м. 98,1). Бутендионовый ангидрид. 2,5-Фурандион.
Кристаллы белого цвета.
Растворим в воде с образованием малеиновой кислоты, очень легко растворим в ацетоне и этилацетате, легко растворим в толуоле, растворим в спирте 96 % с образованием сложного эфира, очень мало растворим в петролейном эфире.

Температура плавления. Около 52 °С.

Любой остаток, не растворимый в толуоле, не должен превышать 5 % (малеиновая кислота).

Малеинового ангидрида раствор 5 %

5 г малеинового ангидрида растворяют в толуоле и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Срок годности – 1 мес. Раствор в случае помутнения фильтруют.

Маннит. $C_6H_{14}O_6$. (М.м. 182,16).

Белый или почти белый кристаллический порошок, легкие гранулы.

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

Манноза. $C_6H_{12}O_6$. (М.м. 180,16). D-(+)-Манноза.

Кристаллический или мелкокристаллический порошок белого цвета.

Очень легко растворима в воде, мало растворима в этаноле.

$[\alpha]_d^{20}$. От +13,7 до +14,7 ° (20 % раствор в воде, содержащей около 0,05 % NH_3).

Температура плавления. Около 132 °С с разложением.

Марганца(IV) оксид. MnO_2 (М.м. 86,94). Марганца двуокись.

Темно-коричневый порошок.

Нерастворим в воде, азотной кислоте и ацетоне. Реагирует в хлористоводородной кислоте.

Марганца(II) сульфат. $MnSO_4 \cdot H_2O$. (М.м. 169,02). Марганца сульфат, моногидрат.

Кристаллический порошок или кристаллы бледно-розового цвета.

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

Потеря в массе после прокаливания. От 10,0 до 12,0 %. Определение проводят из 1,000 г при температуре 500 °С.

Масляная кислота. $C_4H_8O_2$. (М.м. 88,10). Бутановая кислота.

Содержит не менее 99,0 $C_4H_8O_2$.

Маслянистая жидкость. Смешивается с водой, спиртом 96 %.

d_{20}^{20}. Около 0,96.

n_D^{20}. Около 1,398.

Температура кипения. Около 163 °С.

Меди(II) ацетат. $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$. (М.м. 199,65). Медь(II) уксуснокислая.

Кристаллы или порошок голубовато-зеленого цвета.

Легко растворим в кипящей воде, растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим в эфире и глицерине 85 %.

Меди(II) ацетата раствор 5 %

5 г меди(II) ацетата растворяют в воде, подкисленной несколькими миллилитрами уксусной кислоты, и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Меди закисной хлорид. CuCl. (М.м. 99,00). **Медь однохлористая**

Серовато-белый или серовато-зеленый порошок.

Нерастворим в воде, растворим в хлористоводородной кислоте концентрированной и растворе аммиака концентрированном.

Меди закисной хлорида раствор

К 1,25 г меди закисной хлорида прибавляют 1 г натрия метабисульфита и 100 мл 10 % раствора аммония хлорида.

Меди(II) нитрат. $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$. (М.м. 241,62). Меди динитрат, тригидрат. Медь(II) азотнокислая 3-водная.
Кристаллы синего цвета.
Очень легко растворим в воде, спирте 96 % и кислоте азотной разведенной. Водный раствор имеет сильно кислую реакцию.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Меди(II) нитрата раствор 5 %. 5 г меди(II) нитрата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Меди окисной хлорид. Медь двухлористая 2-водная. Медь хлорная. См. **Меди(II) хлорид.**
Меди окисной хлорида раствор
Растворяют 0,75 г меди окисной хлорида и 1,5 г аммония хлорида в небольшом количестве воды. К раствору прибавляют 1,5 мл концентрированного раствора аммиака и доводят объем раствора водой до 25 мл.
Меди(II) сульфат. $CuSO_4 \cdot 5H_2O$. (М.м. 249,68). Медь(II) сернокислая 5-водная. Медь(II) сернокислая, пентагидрат.
Порошок или кристаллы синего цвета. Медленно выветривается на воздухе. Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
Меди(II) сульфата раствор 12,5 %. Раствор 125 г/л.
Меди(II) сульфата раствор 10 %. Раствор 100 г/л.
Меди тетрааммиаката аммиачный раствор
34,5 г меди(II) сульфата растворяют в 100 мл воды, прибавляют при перемешивании по каплям раствор аммиака концентрированный до растворения образовавшегося осадка. Поддерживая температуру ниже 20 °С, при непрерывном встряхивании прибавляют по каплям 30 мл раствора натрия гидроксида концентрированного (20 %). Фильтруют через стеклянный фильтр (40), промывают водой до получения прозрачного фильтрата. Встряхивают с 200 мл раствора аммиака концентрированного и фильтруют через стеклянный фильтр, затем повторно фильтруют, чтобы уменьшить осадок до минимума.
Меди(II) хлорид. $CuCl_2 \cdot 2H_2O$. (М.м. 170,49). Меди хлорид, дигидрат.
Порошок или кристаллы зеленовато-голубого цвета, расплывающиеся на воздухе, выветриваются в сухом воздухе.
Легко растворим в воде, спирте 96 % и метаноле, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в эфире.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Меди эдетата раствор
К 2 мл 2 % раствора меди(II) ацетата прибавляют 2 мл 0,1 М раствора натрия эдетата и доводят объем раствора водой до 50 мл.
Медно-тартратный реактив (реактив Фелинга)
Раствор I. 34,6 г меди(II) сульфата растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до 500 мл.
Раствор II. 173 г калия-натрия тартрата и 50 г натрия гидроксида растворяют в 400 мл воды. Нагревают до кипения, охлаждают, доводят объем полученного раствора водой, свободной от углерода диоксида, до 500 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают равный объемы растворов I и II.

5 мл реактива Фелинга разбавляют 5 мл воды и нагревают до кипения. Раствор должен оставаться прозрачным и не выделять даже следов осадка.

Медно-тартратный раствор (2)

Смешивают 1 мл раствора, содержащего 5 г/л меди(II) сульфата и 10 г/л калия тартрата, с 50 мл 2 % раствора натрия карбоната.

Готовят непосредственно перед использованием.

Медно-тартратный раствор (3)

Смешивают равные объемы раствора 10 г/л меди(II) сульфата и раствора 20 г/л натрия тартрата.

К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл раствора натрия карбоната.

Готовят непосредственно перед использованием.

Медно-тартратный раствор (4)

Раствор I. Раствор 150 г/л меди(II) сульфата.

Раствор II. 2,5 г натрия карбоната безводного, 2,5 г калия-натрия тартрата, 2,0 г натрия гидрокарбоната и 20,0 г натрия сульфата безводного растворяют в воде, доводят объем полученного раствора тем же растворителем до 100 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают растворы I и II в соотношении 1:25.

Медно-цитратный раствор

25 г меди(II) сульфата, 50 г лимонной кислоты и 144 г натрия карбоната безводного растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Медно-цитратный раствор (1)

25 г меди(II) сульфата, 50 г лимонной кислоты и 144 г натрия карбоната безводного растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл (испытуемый раствор).

Раствор корректируют так, чтобы он выдерживал следующие требования:

А. К 25,0 мл испытуемого раствора прибавляют 3 г калия йодида, затем осторожно небольшими порциями прибавляют 25 мл раствора 25 % (м/м) серной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,5 мл 0,1 % раствора крахмала, который прибавляют в конце титрования.

На титрование должно быть израсходовано от 24,5 до 25,5 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата.

Б. 10,0 мл испытуемого раствора доводят водой до объема 100,0 мл и перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают, доводят водой до начального объема и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина.

На титрование должно быть израсходовано от 5,7 до 6,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

В. 10,0 мл испытуемого раствора доводят водой до объема 100,0 мл и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина.

На титрование должно быть израсходовано от 6,0 до 7,5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Медь. Cu. (А.м. 63,55).

Фольга очищенная, стружка, проволока или металлический порошок электролитической чистоты.

Мезитилоксид. $C_6H_{10}O$. (М.м. 98,14). Метилпент-3-ен-2-он. Окись мезитила.

Бесцветная, маслянистая жидкость.

Растворим в 30 частях воды, смешивается с большинством органических растворителей.

d_{20}^{20}. Около 0,858.

Температура кипения. От 129 до 130 °С.

Меламин. $C_3H_6N_6$. (М.м. 126,14). 1,3,5-Триазин-2,4,6-триамин.

Аморфный порошок белого цвета.

Очень мало растворим в воде и спирте 96 %.

Ментилацетат. $C_{12}H_{22}O_2$. (М.м. 198,30). 2-Изопропил-5-метилциклогексиацетат.

Бесцветная жидкость.

Мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,92.

n_D^{20}. Около 1,447.

Температура кипения. Около 225 °С.

Хроматографическая чистота ментилацетата, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.

Ментол. См. **Левоментол и Ментол рацемический**

Хроматографическая чистота ментола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.

Ментон. $C_{10}H_{18}O$. (М.м. 154,24). (2S, 5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексанон. (–)-*транс-п*-Ментан-3-он.

Содержит различные количества изоментона.

Бесцветная жидкость.

Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 % и эфире.

d_{20}^{20}. Около 0,897.

n_D^{20}. Около 1,450.

Хроматографическая чистота ментона, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 90,0 %.

Ментофуран. $C_{10}H_{14}O$. (М.м. 150,21). 3,9-Эпокси-*п*-мента-3,8-диен. 3,6-Диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран.

Жидкость слегка синеватого цвета.

Очень мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

d_{15}^{20} . Около 0,965.

n_D^{20} . Около 1,480.

$[\alpha]_d^{20}$. Около +93°

Температура кипения. Около 196 °С.

Хроматографическая чистота ментофурана, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 97,0 %.

2-Меркаптоэтанол. C_2H_6OS. (М.м. 78,13).

Жидкость. Смешивается с водой.

d_{20}^{20} . Около 1,116.

Температура кипения. Около 157 °С.

Метакриловая кислота. $C_4H_6O_2$. (М.м. 86,09). 2-Метилпроп-2-еновая кислота.

Бесцветная жидкость.

Растворима в воде, смешивается с этанолом и эфиром.

n_D^{20} . Около 1,431.

Температура кипения. Около 160 °С.

Температура плавления. Около 16 °С.

Метаниловый желтый. $C_{18}H_{14}N_3NaO_3S$. (М.м. 375,37). Натрия 3-[4-(фениламино)фенилазо]бензолсульфонат.

Порошок коричневато-желтого цвета.

Растворим в воде и спирте 96 %, очень мало растворим в эфире.

Метанилового желтого раствор 0,1 %. Раствор 1 г/л в метаноле.

Испытание на чувствительность. К 50 мл уксусной кислоты безводной прибавляют 0,1 мл раствора метанилового желтого; появляется розовато-красное окрашивание, которое должно перейти в фиолетовое при прибавлении 0,05 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.

Переход окраски от красной до оранжево-желтой в интервале pH 1,2-2,3.

Метанол. CH_3OH. (М.м. 32,04). Метанол-яд. Спирт метиловый.

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.

Смешивается с водой и спиртом 96 %.

d_{20}^{20} . От 0,791 до 0,793.

Температура кипения. От 64 до 65 °С.

Метанол особой чистоты

Должен выдерживать требования для метанола и следующее дополнительное испытание.

Минимальное пропускание. 20 % при длине волны 210 нм; 50 % при длине волны 220 нм; 75 % при длине волны 230 нм; 95 % при длине волны 250 нм; 98 % при длине волны 260 нм и более.

Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.

Метанол для жидкостной хроматографии

Метанол, используемый в жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.

Содержит не менее 99,8 % CH_4O.

Оптическая плотность. Не более 0,17. Измеряют при длине волны 225 нм, используя в качестве раствора сравнения воду.

Метанол подкисленный

1,0 мл 25 % хлористоводородной кислоты доводят метанолом до объема 100,0 мл.

Метанол безводный

1000 мл метанола обрабатывают 5 г магния. Если необходимо, инициируют реакцию, прибавляя 0,1 мл 5,4 % раствора ртути(II) хлорида. После прекращения выделения газа жидкость перегоняют, отгон собирают в сухой контейнер и защищают от влаги.

Вода. Не более 0,3 г/л.

Метанол, свободный от альдегидов

25 г йода растворяют в 1 л метанола, полученный раствор прибавляют при постоянном помешивании к 400 мл 1 М раствора натрия гидроксида, затем прибавляют 150 мл воды и оставляют на 16 ч. Фильтруют и кипятят с обратным холодильником до исчезновения запаха йодоформа. Раствор подвергают фракционной перегонке.

Содержит не более 0,001 % альдегидов и кетонов.

Метанол, очищенный от карбонилсодержащих примесей

1 л метилового спирта нагревают 3 ч с 10 г 2,4-динитрофенилгидразина 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Затем метиловый спирт 2 раза перегоняют, собирая фракции, кипящие при 64,5 °С.

25 мл спирта помещают в колбу вместимостью 300 мл, прибавляют 75 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина, нагревают на водяной бане с обратным холодильником 24 ч, спирт отгоняют, разводят до 200 мл 2 % раствором серной кислоты и оставляют на 24 ч. Не должны образовываться кристаллы (альдегиды).

Метансульфоновая кислота. CH_4O_3S. (М.м. 96,09).

Прозрачная, бесцветная жидкость, затвердевающая при температуре около 20 °С. Смешивается с водой, мало растворима в толуоле, практически нерастворима в гексане.

d_{20}^{20}. Около 1,48.

n_D^{20}. Около 1,430.

Метафосфорная кислота. $(HPO_3)x$.

Стекловидные комочки или палочки, содержащие определенное количество натрия метафосфата. Гигроскопична.

Очень легко растворима в воде, растворима в спирте 96 %.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

4-Метиламинофенола сульфат. $C_{14}H_{20}N_2O_6S$. (М.м. 344,38).

Бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

Температура плавления. Около 260 °С.

Метилантранилат. $C_8H_9NO_2$. (М.м. 151,16). Метил-2-аминобензоат.

Бесцветные кристаллы или жидкость от бесцветного до желтоватого цвета. Растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. От 24 до 25 °С.
Температура кипения. От 134 до 136 °С.
Хроматографическая чистота метилантранилата, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 95,0 %.
Метиларахидат. $C_{21}H_{42}O_2$. (М.м. 326,55). Метилэйкозаноат.
Содержит не менее 98,0 % $C_{21}H_{42}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.
Кристаллическая масса от белого до желтого цвета.
Растворим в спирте 96 % и петролейном эфире.
Температура плавления. Около 46 °С.
Метилацетат. CH_3COOCH_3. (М.м. 74,08).
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 0,933.

n_D^{20}. Около 1,361.
Температура кипения. От 56 до 58 °С.
Метилбегенат. $C_{23}H_{46}O_2$. (М.м. 354,61). Метилдокозаноат.
Кристаллы или кристаллический порошок.
Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и эфире.
Температура плавления. От 54 до 55 °С.
Метилбензотиазолонгидразона гидрохлорид. $C_8H_{10}ClN_3S \cdot H_2O$.
(М.м. 233,72). 3-Метилбензотиазол-2(3Н)-он гидразона гидрохлорид, моногидрат.
Кристаллический порошок почти белого или желтоватого цвета.
Растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.
Температура плавления. Около 270 °С.
2-Метилбутан. $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$.(М.м. 72,15). Изопентан.
Содержит не менее 99,5 % C_5H_{12}.
Бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 0,621.

n_D^{20}. Около 1,354.
Температура кипения. Около 29 °С.
Вода. Не более 0,02 %.
Остаток после выпаривания. Не более 0,0003 %.
Минимальное пропускание. 50 % при длине волны 210 нм; 85 % при длине волны 220 нм; 98 % при длине волны 240 нм и более.
Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.
2-Метилбут-2-ен. C_5H_{10} (М.м. 70,13).
Очень легко воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
Температура кипения. От 37,5 до 38,5 °С.

Метилдеканоат. $C_{11}H_{22}O_2$. (М.м. 186,29). Метил-*н*-деканоат. Метиловый эфир каприновой кислоты.

Содержит не менее 99,0 % $C_{11}H_{22}O_2$.

Прозрачная, бесцветная или желтого цвета жидкость.

Растворим в петролейном эфире, практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле и эфире.

d_{20}^{20}. От 0,871 до 0,876.

n_D^{20}. От 1,425 до 1,426.

Метилдокозаноат. См. **Метилбегенат.**

3-О-Метилдопамина гидрохлорид. $C_9H_{14}ClNO_2$. (М.м. 203,66). 4-(2-Аминоэтил)-2-метоксифенола гидрохлорид.

Температура плавления. От 213 до 215 °С.

4-*О*-Метилдопамина гидрохлорид. $C_9H_{14}ClNO_2$. (М.м. 203,66). 5-(2-Аминоэтил)-2-метоксифенола гидрохлорид.

Температура плавления. От 207 до 208 °С.

2-Метил-5-нитроимидазол. $C_4H_5N_3O_2$. (М.м. 127,11).

Порошок от белого до светло-желтого цвета.

Температура плавления. От 252 до 254 °С.

Метиленбисакриламид. $C_7H_{10}N_2O_2$. (М.м. 154,17). N,N′-Метиленбиспропенамид.

Очень мелкий порошок белого или почти белого цвета.

Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. 300 °С с разложением.

Метиленовый синий. $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$. (М.м. 373,89). Метиленовый голубой. 3,7-Диметиламинофенотиазина-5-хлорид.

Кристаллический порошок темно-зеленого или бронзового цвета.

Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Метиленового синего раствор. 0,15 % раствор.

Метиленового синего спиртовый раствор. 0,1 % раствор в спирте 96 %.

Метиленхлорид. CH_2Cl_2. (М.м. 84,93). Дихлорметан. Хлористый метилен.

Бесцветная жидкость.

Умеренно растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

Температура кипения. От 39 до 42 °С.

Метиленхлорид, используемый в флуориметрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Флуоресценция. При облучении светом с длиной волны 365 нм поглощение, измеренное при длине волны 460 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должно быть интенсивнее поглощения раствора, содержащего 0,002 ppm хинина в 0,5 М растворе серной кислоты, измеренного в тех же условиях.

Метиленхлорид подкисленный

К 100 мл метиленхлорида прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной концентрированной, встряхивают. После разделения слоев используют нижний слой.

Метилизобутилкетон. $C_6H_{12}O$. (М.м. 100,16). 4-Метил-2-пентанон.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Мало растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.
d_{20}^{20}. Около 0,80.
Температура кипения. Около 115 °С.
Температурные пределы перегонки. Перегоняют 100 мл. Интервал температуры перегонки не должен превышать 4,0 °С; должно перегоняться от 1 до 95 мл.
Остаток после выпаривания. Не более 0,01 %. Выпаривают на водяной бане, остаток сушат при температуре от 100 до 105 °С.
Метилизобутилкетон очищенный
50 мл свежеперегнанного метилизобутилкетона встряхивают с 0,5 мл 25 % кислоты хлористоводородной в течение 1 мин. После разделения слоев нижний слой отбрасывают.
Готовят непосредственно перед использованием.
Метилкапринат. См. **Метилдеканоат.**
Метилкаприлат. $CH_3(CH_2)_6COOCH_3$. (М.м. 158,23). Метилоктаноат.
Бесцветная или желтоватая жидкость.
Практически нерастворим в воде; легко растворим в этаноле и эфире.
d_{20}^{20}. Около 0,876.
n_D^{20}. Около 1,417.
Температура кипения. От 193 до 194 °С.
Метилкапроат. $CH_3(CH_2)_4COOCH_3$. (М.м. 130,18). Метилгексаноат.
Бесцветная или желтоватая жидкость.
Практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле и эфире.
d_{20}^{20}. Около 0,885.
n_D^{20}. Около 1,405.
Температура кипения. От 150 до 151 °С.
Метиллаурат. $CH_3(CH_2)_{10}COOCH_3$. (М.м. 214,34). Метилдодеканоат.
Содержит не менее 98,0 % $C_{13}H_{26}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.
Бесцветная или желтого цвета жидкость.
Растворим в спирте 96 % и петролейном эфире.
d_{20}^{20}. Около 0,87.
n_D^{20}. Около 1,431.
Температура плавления. Около 5 °С.
Метиллигноцерат. $CH_3(CH_2)_{22}COOCH_3$. (М.м. 382,65). Метилтетракозаноат.
Желтоватые хлопья.
Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и эфире.
Температура плавления. Около 58 °С.
Метиллинолеат. $C_{17}H_{31}COOCH_3$. (М.м. 294,46). Метил-*цис,цис*-9,12-октадекадиеноат.
Желтоватая маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле, легко растворим в эфире.
d_{20}^{20}. Около 0,888.

n_D^{20}. Около 1,466.

Температура кипения. От 207 до 208 °С.

Метиллиноленат. $C_{17}H_{29}COOCH_3$. (М.м. 292,46). Метил-*цис,цис,цис*-9,12,15-октадекатриеноат.

Желтоватая маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и эфире.

d_{20}^{20}. Около 0,901.

n_D^{20}. Около 1,471.

Температура кипения. Около 207 °С.

Метилмаргарат. $C_{16}H_{33}COOCH_3$. (М.м. 284,47). Метилгептадеканоат.

Бесцветные или почти бесцветные пластинки.

Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и эфире.

Температура плавления. От 32 до 34 °С.

Метилметакрилат. $C_3H_5COOCH_3$. (М.м. 100,12). Метил-2-метилпроп-2-еноат.

Бесцветная жидкость.

Очень мало растворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 1,414.

Температура кипения. Около 100 °С.

Температура плавления. Около минус 48 °С.

Содержит подходящий стабилизирующий реагент.

Метилмиристат. $C_{13}H_{27}COOCH_3$. (М.м. 242,39). Метилтетрадеканоат.

Содержит не менее 98,0 % $C_{15}H_{30}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.

Бесцветная или слабо желтого цвета жидкость.

Растворим в спирте 96 % и петролейном эфире, практически нерастворим в воде.

d_{20}^{20}. Около 0,87.

n_D^{20}. Около 1,437.

Температура плавления. Около 20 °С.

Температура кипения. Около 156 °С.

Метиловый желтый. См. **Диметиловый желтый.**

Метиловый зеленый. $C_{26}H_{33}Cl_2N_3$. (М.м. 458,5). 4-[[4-(Диметиламино)-фенил][4-(диметилиминоциклогекса-2,5-диенилиден]-метилфенил]триметиламмония дихлорид.

Порошок зеленого цвета.

Растворим в воде, растворим в серной кислоте с образованием желтого окрашивания, переходящего в зеленое при разведении водой.

Метилового зеленого-йодомеркуратная бумага

Тонкие полоски подходящей фильтрованой бумаги погружают в 4 % раствор метилового зеленого, сушат на воздухе, затем погружают их на 1 ч в раствор, содержащий 140 г/л калия йодида и 200 г/л ртути(II) йодида.

Полоски промывают водой дистиллированной до тех пор, пока промывные воды не станут практически бесцветными, и сушат на воздухе.
Хранят в защищенном от света месте.
Срок годности – 2 сут.
Метиловый красный. $C_{15}H_{15}N_3O_2$. (М.м. 269,30). 2-(4-Диметиламинофенилазо)бензойная кислота.
Порошок темно-красного цвета или кристаллы фиолетового цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % при нагревании, растворим в растворах едких щелочей и углекислых солей щелочных металлов.
Метилового красного раствор 0,05 %
50 мг растворяют в смеси 1,86 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 50 мл спирта 96 %, доводят объем раствора водой до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного и 0,05 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты; появляется красное окрашивание, которое должно перейти в желтое при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.
Переход окраски от красной до желтой в интервале pH 4,4-6,0.
Метилового красного раствор 0,04 %
0,1 г метилового красного растворяют в 18,6 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, до 250 мл. Переход окраски от красной к желтой в интервале 4,2-6,2.
Метилового красного спиртовый раствор 0,1 %. 0,1 % раствор в 96 % спирте.
Переход окраски от красной к желтой в интервале pH 4,2-6,2.
Метилового красного смешанный раствор
0,1 г метилового красного и 50 мг метиленового синего растворяют в 100 мл спирта 96 %.
Переход окраски от красно-фиолетовой до зеленой в интервале pH 5,2-5,6.
Метиловый оранжевый. $C_{14}H_{14}N_3NaO_3S$. (М.м. 327,33). Натрия 4′-(диметиламино)азобензол-4-сульфанат.
Кристаллический порошок оранжево-желтого цвета.
Мало растворим в воде, легко растворим в горячей воде, практически нерастворим в спирте 96 %, других органических растворителях.
Метилового оранжевого смешанный раствор
20 мг метилового оранжевого и 0,1 г бромкрезолового зеленого растворяют в 1 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Переход окраски от оранжевой до желтовато-зеленой в интервале pH 3,0-4,4.
Метилового оранжевого спиртовый раствор 0,1 %
0,1 г метилового оранжевого растворяют в 80 мл воды и доводят объем раствора спиртом 96 % до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора метилового оранжевого; появляется желтое

окрашивание, которое должно перейти в красное при прибавлении не более 0,1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.
Переход окраски от красной до желтой в интервале pH 3,0-4,4.

Метилового оранжевого раствор в ацетоне

0,025 г метилового оранжевого растворяют в 100 мл ацетона. Раствор встряхивают периодически в течение 1 ч, затем фильтруют.
Переход окраски от красной до желтой в интервале 3,0-4,4.

Метиловый фиолетовый. $C_{24}H_{28}ClN_3$. (М.м. 393,94). Смесь гидрохлоридов тетра-, пента- и гексаметилпарарозанилина.
Кристаллический порошок с неоднородной (по размеру) формой частиц зеленого цвета с металлическим блеском.
Растворим в воде, кислотах и растворах щелочей.
Переход окраски раствора от желтой к зеленой в интервале pH 0,1-1,5 и от зеленой к фиолетовой в интервале pH 1,5-3,2.

Метиловый фиолетовый раствор 0,1 %

0,1 г индикатора растворяют в 100 мл воды.

Метиловый фиолетовый уксуснокислый раствор

0,1 % раствор в уксусной кислоте ледяной. Раствор должен быть свежеприготовленным.

Метилолеат. $C_{17}H_{33}COOCH_3$. (М.м. 296,48). Метил-(Z)-октадек-9-еноат.
Содержит не менее 98,0 % $C_{19}H_{36}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.
Бесцветная или слабо-желтого цвета маслянистая жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 0,88.

n_D^{20}. Около 1,452.

Температура кипения. Около 216 °С.

Метилпальмитат. $C_{15}H_{31}COOCH_3$. (М.м. 270,45). Метилдексадеканоат.
Содержит не менее 98,0 % $C_{17}H_{34}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.
Кристаллическая масса белого или желтого цвета.
Растворим в спирте 96 % и петролейном эфире, практически нерастворим в воде.
Температура плавления. Около 30 °С.

Метилпальмитолеат. $C_{17}H_{32}O_2$. (М.м. 268,43). Метил (9Z)-гексадек-9-еноат.
Метиловый эфир 9-гексадеценовой кислоты.
Желтоватая жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 0,876.

n_D^{20}. Около 1,451.

Метилпарагидроксибензоат. $C_6H_4OHCOOCH_3$. (М.м. 152,14). Метилпарабен.
Метил-*п*-гидроксибензоат. Метиловый эфир парагидроксибензойной кислоты.
Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.
Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и метаноле.

Температура плавления. От 125 до 128 °С.

4-Метилпентан-2-ол. $C_3H_7(OH)(CH_3)_2$. (М.м. 102,18). Изобутилметилкарбинол.

Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость.

Растворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,802.

n_D^{20}. Около 1,411.

Температура кипения. Около 132 °С.

Метилпиперазин. $C_5H_{12}N_2$. (М.м. 100,17). 1-Метилпиперазин.

Бесцветная жидкость.

Смешивается с водой и спиртом 96 %.

d_{20}^{20}. Около 0,90.

n_D^{20}. Около 1,466.

Температура кипения. Около 138 °С.

4-(4-Метилпиперидино)пиридин. $C_{11}H_{16}N_2$. (М.м. 176,26).

Прозрачная жидкость.

n_D^{20}. Около 1,565.

2-Метилпропанол. $(CH_3)_2CHCH_2OH$. (М.м. 74,12). Изобутиловый спирт.

2-Метилпропан-1-ол.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,80.

n_D^{15}. От 1,397 до 1,399.

Температура кипения. Около 107 °С.

Температурные пределы перегонки. От 107 до 109 °С; должно перегоняться не менее 96 %.

2-Метил-2-пропанол. $(CH_3)_3COH$. (М.м. 74,12). 1,1-Диметилэтиловый спирт. *трет*-Бутиловый спирт.

Прозрачная, бесцветная жидкость или кристаллическая масса.

Растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

Температура затвердевания. Около 25 °С.

Температурные пределы перегонки. От 81 до 83 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Метилстеарат. $C_{17}H_{35}COOCH_3$. (М.м. 298,49). Метилоктадеканоат.

Содержит не менее 98,0 % $C_{19}H_{38}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.

Кристаллическая масса белого или желтого цвета.

Растворим в спирте 96 % и петролейном эфире.

Температура плавления. Около 38 °С.

Метилтридеканоат. $CH_3(CH_2)_{11}COOCH_3$. (М.м. 228,36). Метиловый эфир тридекановой кислоты.

Бесцветная или слабо желтого цвета жидкость.

Растворим в спирте 96 % и петролейном эфире.

d_{20}^{20} . Около 0,86.

n_D^{20} . Около 1,441.

Температура плавления. Около 6 °С.

Метилтрикозаноат. $CH_3(CH_2)_{21}COOCH_3$. (М.м. 368,62). Метиловый эфир трикозановой кислоты.

Содержит не менее 99,0 % $C_{24}H_{48}O_2$.

Кристаллы белого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в гексане.

Температура плавления. От 55 до 56 °С.

Метилфенилоксазолилбензол. $C_{26}H_{20}N_2O_2$. (М.м. 392,44). 1,4-Бис[2-(4-метил-5-фенил)оксазолил]-бензол.

Мелкий порошок зеленовато-желтого цвета с синей флуоресценцией или мелкие кристаллы.

Растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в ксилоле.

Температура плавления. Около 233 °С.

Метилфенилоксазолилбензол, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Метилфталеин. См. **Фталеиновый пурпуровый**.

Метилцеллюлоза 450

Представляет собой частично О-метилированную целлюлозу.

Белый, или желтовато-белый, или серовато-желтый порошок, или гранулы. Гигроскопична после высушивания.

Практически нерастворима в горячей воде, ацетоне, этаноле, эфире и толуоле, растворима в холодной воде, образуя коллоидные растворы.

Номинальная вязкость. 450 мПа·с.

Метилциннамат. $C_6H_5CH{=}CHCOOCH_3$. (М.м. 162,19).

Бесцветные кристаллы.

Практически нерастворим в воде, легко растворим спирте 96 % и растворим в эфире.

n_D^{20} . Около 1,56.

Температура кипения. Около 260 °С.

Температура плавления. От 34 до 36 °С.

Метилэтилкетон. $CH_3COC_2H_5$. (М.м. 72,11). Этилметилкетон. 2-Бутанон.

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.

Очень легко растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20} . Около 0,81.

Температура кипения. От 79 до 80 °С.

Метилэйкозаноат. См. **Метиларахидат.**

Метоксифенилуксусная кислота. $C_6H_4OCH_3OCOCH_3$. (М.м. 166,17).

(RS)-2-Метокси-2-фенилуксусная кислота.

Кристаллический порошок белого цвета или кристаллы белого или почти белого цвета.

Умеренно растворима в воде, легко растворима в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 70 °С.

Хранят в прохладном месте.

Метоксифенилуксусной кислоты реактив

2,7 г метоксифенилуксусной кислоты растворяют в 6 мл 10 % раствора тетраметиламмония гидроксида и прибавляют 20 мл этанола.

Хранят в полиэтиленовом контейнере.

Метол. $(4\text{-}CH_3NHC_6H_4OH)_2 \cdot H_2SO_4$. (М.м. 344,4). Пара-(метиламино)фенола сульфат.

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок.

Растворим в холодной воде (5:100), в горячей воде (16,6:100), растворим в этаноле.

Температура плавления. От 250 до 260 °С с разложением.

Миозмин. $C_9H_{10}N_2$. (М.м. 146,19). 3-(4,5-Дигидро-3Н-пиррол-2-ил)пиридин.

Бесцветные кристаллы.

Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и эфире.

Температура плавления. Около 45 °С.

Миристиловый спирт. $CH_3(CH_2)_{12}CH_2OH$. (М.м. 214,40). 1-Тетрадеканол. 2-Окситетрадекан.

Листочки, кристаллизующиеся из этанола.

Очень мало растворим в этаноле, растворим в эфире.

d_{20}^{20}. Около 0,823.

Температура плавления. От 38 до 40 °С.

Миристицин. $C_{11}H_{12}O_3$. (М.м. 192,21). 5-Аллил-1-метокси-2,3-метилендиоксибензол. 4-Метокси-6-(про-2-енил)-1,3-бензодиоксол.

Бесцветная или с желтоватым оттенком маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, растворим в эфире, смешивается с толуолом и ксилолом.

d_{20}^{20}. Около 1,144.

n_D^{20}. Около 1,540.

Температура кипения. От 276 до 277 °С.

Температура плавления. Около 173 °С.

Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

β-Мирцен. $C_{10}H_{16}$. (М.м. 136,23). 7-Метил-3-метиленокта-1,6-диен.

Маслянистая желтоватая жидкость с приятным запахом.

Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 %, растворим в эфире и уксусной кислоте ледяной, растворах гидроксидов щелочных металлов.

d_{20}^{20}. Около 0,794.

n_D^{20}. Около 1,470.

Хроматографическая чистота β-мирцена, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 90,0 %.

Молекулярное сито

Молекулярное сито состоит из натрия алюмосиликата. Имеет вид шариков с размерами пор 0,4 нм и диаметром 2 мм.

Молибденованадиевый реактив

В стакане вместимостью 150 мл смешивают растертые в порошок 4 г аммония молибдата и 0,1 г аммония ванадата, прибавляют 70 мл воды и перемешивают стеклянной палочкой до растворения. Через несколько минут должен получиться прозрачный раствор, к которому прибавляют 20 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Молибденовая кислота. H_2MoO_4. (М.м. 161,97).

Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Мало растворима в воде; реагирует с растворами щелочей; растворима в горячей серной кислоте концентрированной.

Молочная кислота. $CH_3CHOHCOOH$. (М.м. 90,08).

Бесцветная или слегка желтоватая, сиропообразная жидкость.

Смешивается с водой, спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 1,205.

Молочной кислоты реактив

Раствор I. К 60 мл молочной кислоты прибавляют 45 мл раствора молочной кислоты, насыщенного без нагревания суданом красным G и предварительно отфильтрованного. Молочная кислота насыщается медленно без нагревания, поэтому всегда необходим избыток красителя.

Раствор II. Готовят 10 мл насыщенного раствора анилина и фильтруют.

Раствор III. 75 мг калия йодида растворяют в воде и доводят тем же растворителем до объема 70 мл. К полученному раствору прибавляют 10 мл спирта 96 % и 0,1 г йода, встряхивают.

Смешивают растворы I и II, прибавляют раствор III.

Морфолин. C_4H_9NO. (М.м. 87,12).Тетрагидро-1,4-оксазин.

Бесцветная, гигроскопичная, воспламеняющаяся жидкость.

Растворим в воде и спирте 96 %.

d_{20}^{20}. Около 1,01.

Температурные пределы перегонки. От 126 до 130 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Мочевина. $CO(NH_2)_2$. (М.м. 60,06). Карбамид.

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Очень легко растворима в воде, растворима в спирте 96 %, практически нерастворима в метиленхлориде.

Муравьиная кислота безводная. HCOOH. (М.м. 46,03).

Содержит не менее 98,0 % (м/м) CH_2O_2.

Бесцветная, прозрачная жидкость. Вызывает коррозию.

Смешивается с водой и спиртом 96 %.

d_{20}^{20}. Около 1,22.

Муравьиная кислота. HCOOH. (М.м. 46,03). 99,7 % и 85 % HCOOH.

Бесцветная, прозрачная жидкость с резким запахом.

Смешивается с водой и спиртом 96 %.

Мурексид. См. **Аммоний пурпурноокислый.**

Мышьяка(III) оксид. As_2O_3. (М.м. 197,84). Мышьяковистый ангидрид. Димышьяка триоксид.

Кристаллический порошок или белая масса.

Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде. Реагирует со щелочами и карбонатом натрия.

Натр едкий. Натрия гидроокись. См. **Натрия гидроксид.**

Натрий. Na. (А.м. 22,99).

Металл, на свежем срезе имеет блестящую серебристо-серую поверхность. На воздухе быстро тускнеет и полностью окисляется до натрия оксида, который превращается в натрия карбонат. Бурно реагирует с водой с образованием водорода и натрия гидроксида.

Растворим в безводном метаноле с образованием водорода и натрия метилата, практически нерастворим в эфире и петролейном эфире.

Хранят в петролейном эфире или жидком парафине (например, в керосине).

Натрия азид. NaN_3. (М.м. 65,02).

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета.

Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

Натрий азотнокислый. См. **Натрия нитрат.**

Натрий азотистокислый. См. **Натрия нитрит.**

Натрия арсенита раствор

0,50 г мышьяка(III) оксида растворяют в 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 %, прибавляют 2,0 г натрия гидрокарбоната и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Натрия аскорбата раствор

3,5 г аскорбиновой кислоты растворяют в 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида.

Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия ацетат. $CH_3COONa \cdot 3H_2O$. (М.м. 136,08). Натрий уксуснокислый 3-водный. Натрий уксуснокислый, тригидрат.

Бесцветные прозрачные кристаллы, выветриваются в теплом воздухе.

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

Натрия ацетата раствор 10 %. 10 г натрия ацетата растворяют в водс и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Натрия ацетата раствор 5 М

410,00 г натрия ацетата безводного растворяют в достаточном количестве воды и разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.

Натрия ацетата раствор 2 М

164,00 г натрия ацетата безводного растворяют в достаточном количестве воды и разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.

Натрия ацетата раствор 0,1 М

1,36 г натрия ацетата растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Натрия ацетат безводный. CH_3COONa. (М.м. 82,03).
Бесцветные кристаллы или гранулы.
Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.
Потеря в массе при высушивании. Не более 2,0 %. Определение проводят при температуре от 100 до 105 °С.
Натрия бензоат. C_6H_5COONa. (М.м. 144,11). Натрий бензойнокислый.
Белый кристаллический порошок.
Растворим в воде, растворим в спирте 96 % при нагревании.
Натрия бикарбонат. См. **Натрия гидрокарбонат.**
Натрия бисульфит. Натрий сернистокислый. См. **Натрия гидросульфит.**
Натрия бутансульфонат. $C_4H_9NaO_3S$. (М.м. 160,16).
Кристаллический порошок белого цвета.
Растворим в воде.
Температура плавления. Более 300 °С.
Натрия висмутат. $NaBiO_3$. (М.м. 279,97).
Содержит не менее 85,0 % $NaBiO_3$.
Порошок желтого или желтовато-коричневого цвета. Медленно разлагается под действием влаги или высокой температуры.
Практически нерастворим в холодной воде.
Натрия вольфрамат. $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$. (М.м. 329,87). Динатрия вольфрамат, дигидрат. Натрия вольфрамовокислый 2-водный. Натрия вольфрамовокислый, дигидрат.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.
Легко растворим в воде с образованием прозрачного раствора, практически нерастворим в спирте 96 %.
Натрия гексансульфонат. $C_6H_{13}NaO_3S$. (М.м. 188,21).
Порошок белого или почти белого цвета.
Легко растворим в воде.
Натрия гептансульфонат. $C_7H_{15}NaO_3S$. (М.м. 202,24).
Кристаллическая масса белого или почти белого цвета.
Легко растворим в воде, растворим в метаноле.
Натрия гептансульфонат, моногидрат. $C_7H_{15}NaO_3S \cdot H_2O$. (М.м. 220,26).
Содержит не менее 96 % $C_7H_{15}NaO_3S$, в пересчете на безводное вещество.
Кристаллический порошок белого цвета.
Растворим в воде, очень мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире.
Вода. Не более 8 %. Определение проводят из 0,3 г.
Натрия гидрокарбонат. $NaHCO_3$. (М.м. 84,01). Натрий двууглекислый. Натрия бикарбонат.
Белый кристаллический порошок.
Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.
Натрия гидрокарбоната раствор 4,2 %. Раствор 42 г/л.
Натрия гидрокарбоната раствор 5 %
5 г натрия гидрокарбоната растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Натрия гидроксид. NaOH. (М.м. 40,00). Натр едкий. Натрия оксид. Натрия гидроокись.

Белые куски или цилиндрические палочки, имеющие на изломе кристаллическую структуру; гигроскопичен. Обращаться с осторожностью.

Очень легко растворим в воде; легко растворим в спирте 96 %, растворим в глицерине; очень мало растворим в ацетоне и эфире.

Натрия гидроксида раствор 30%

30 г натрия гидроксида растворяют в воде и после охлаждения доводят объем раствора водой до 100 мл. Раствору дают отстояться и прозрачную жидкость сливают с осадка.

Хранят в стеклянных сосудах с резиновыми пробками.

Натрия гидроксида раствор 20 %

20 г натрия гидроксида растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Раствору дают отстояться и прозрачную жидкость сливают. Хранят в стеклянных сосудах с резиновыми пробками.

Натрия гидроксида раствор 10 %

10 г натрия гидроксида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл. Раствору дают отстояться и прозрачную жидкость сливают.

Хранят в стеклянных сосудах с резиновыми пробками.

Натрия гидроксида раствор разведенный 8,5 %

8,5 г натрия гидроксида растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Натрия гидроксида раствор 10 М

400,0 г натрия гидроксида растворяют в достаточном количестве воды, свободной от углерода диоксида, и разбавляют объем раствора той же водой до 1000,0 мл.

Натрия гидроксида раствор 2 М

80,0 г натрия гидроксида растворяют в достаточном количестве воды, свободной от углерода диоксида, и разбавляют объем раствора той же водой до 1000,0 мл.

Натрия гидроксида раствор 1 М

40,0 г натрия гидроксида растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и разбавляют тем же растворителем до 1000,0 мл.

Натрия гидроксида раствор 0,2 М

16,0 г натрия гидроксида растворяют в достаточном количестве воды, свободной от углерода диоксида, и разбавляют объем раствора той же водой до 1000,0 мл.

Натрия гидроксида метанольный раствор

40 мг натрия гидроксида растворяют в 50 мл воды, полученный раствор охлаждают и прибавляют 50 мл метанола.

Натрия гидроксида раствор концентрированный

42 г натрия гидроксида растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Натрия гидроксида спиртовый раствор 10 %. 100 г/л в спирте 96 %.

Натрия гидросульфит. $NaHSO_3$. (М.м. 104,06). Натрия бисульфит.

Кристаллический порошок белого цвета. На воздухе частично теряет серы диоксид и постепенно окисляется до сульфата.
Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.

Натрия гипобромита раствор

20 мл раствора натрия гидроксида концентрированного и 500 мл воды смешивают на ледяной бане, прибавляют 5 мл раствора брома и осторожно перемешивают до растворения.
Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия гипофосфит. $NaH_2PO_2 \cdot H_2O$. (М.м. 106,01). Натрий фосфорноватистокислый. Натрий фосфинат, моногидрат.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен.
Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия гипофосфита раствор (реактив Тиле).

20 г натрия гипофосфита растворяют в 40 мл воды. Раствор вливают в 180 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и оставляют на 24 ч. По осаждении выделившихся кристаллов натрия хлорида жидкость сливают с осадка.
Раствор должен быть бесцветным.
Хранят в стеклянном сосуде с притертой пробкой.

Натрия гипохлорита раствор концентрированный

Содержит не менее 25 г/л и не более 30 г/л активного хлора.
Жидкость желтоватого цвета, имеет щелочную реакцию.
Хранят в защищенном от света месте.
Количественное определение. 10 мл раствора натрия гипохлорита концентрированного помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор А). В колбу для титрования последовательно помещают 50 мл воды, 1 г калия йодида, 12,5 мл уксусной кислоты разведенной 12 %, 10 мл раствора А и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала.
1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,546 мг активного хлора.

Натрия глюкуронат. $CHO(CHOH)_4COONa \cdot H_2O$. (М.м. 234,14). Натрия D-глюкуронат, моногидрат.
Умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
$[\alpha]_d^{20}$. Около +21,5° (2 % раствор).

Натрия декансульфонат. $C_{10}H_{21}NaO_3S$. (М.м. 244,3).
Кристаллический порошок или хлопья белого или почти белого цвета.
Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

Натрия дигидрофосфат. Натрия дигидрофосфат, дигидрат. См. **Натрия фосфат однозамещенный. Натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный.**

Натрия дигидрофосфат безводный. NaH_2PO_4. (М.м. 120,02).
Порошок белого цвета, гигроскопичен.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия дигидрофосфат, моногидрат. $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$. (М.м. 138,02).

Кристаллы или гранулы белого цвета, слегка расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия дитионит. $Na_2S_2O_4$. (М.м. 174,10).

Кристаллический порошок белого или серовато-белого цвета; на воздухе окисляется.

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

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия диэтилдитиокарбамат. $C_5H_{10}NaS_2 \cdot 3H_2O$. (М.м. 225,30).

Бесцветные или белого цвета кристаллы.

Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %. Водный раствор бесцветный.

Натрия додецилсульфат. См. **Натрия лаурилсульфат**, за исключением содержания, которое должно быть не менее 99,0 %.

Буферный рабочий раствор для электрофореза в системе натрия додецилсульфат-полиакриламидный гель (SDS-PAGE)

151,4 г трис(гидроксиметил)аминометана, 721,0 г глицина и 50,0 г натрия лаурилсульфата растворяют в воде и доводят тем же растворителем до объема 5000 мл. Непосредственно перед использованием разводят водой в 10 раз и перемешивают.

pH полученного раствора должен быть от 8,1 до 8,8.

Буферный образцовый раствор (концентрированный) для электрофореза в системе натрия додецилсульфат – полиакриламидный гель (SDS-PAGE)

1,89 г трис(гидроксиметил)аминометана, 5,0 г натрия лаурилсульфата, 50 мг бромфенолового синего и 25,0 мл глицерина растворяют в 100 мл воды, доводят pH раствора до 6,8 хлористоводородной кислотой концентрированной и доводят водой до объема 125 мл.

Буферный образцовый раствор (концентрированный) для электрофореза в системе натрия додецилсульфат – полиакриламидный гель (SDS-PAGE) для восстановительных условий

3,78 г трис(гидроксиметил)аминометана, 10,0 г натрия додецилсульфата, 100 мг бромфенолового синего и 50,0 мл глицерина растворяют в 200 мл воды. К полученному раствору прибавляют 25,0 мл 2-меркаптоэтанола, доводят pH раствора до 6,8 хлористоводородной кислотой концентрированной и доводят водой до объема 250,0 мл.

Альтернативно в качестве восстанавливающего вещества вместо 2-меркаптоэтанола может быть использован дитиотреитол. В этом случае образцовый буферный раствор готовят следующим образом: 3,78 г трис(гидроксиметил) -аминометана, 10,0 г натрия додецилсульфата, 100 мг бромфенилового синего и 50,0 мл глицерина растворяют в 200 мл воды. Доводят pH раствора до 6,8 хлористоводородной кислотой концентрированной и разводят водой до объема 250,0 мл. Непосредственно перед

использованием прибавляют дитиотреитол до конечной концентрации 100 мМ.

Натрия докузат. $C_{20}H_{37}NaO_7S$. (М.м. 444,6).

Белая или почти белая воскообразная масса или хлопья; гигроскопичен.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

Натрия йодид. NaI. (М.м. 149,89).

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы; гигроскопичен.

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

Натрия карбонат декагидрат. $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$. Натрий углекислый 10-водный. Натрий углекислый, декагидрат.

Белый кристаллический порошок или бесцветные прозрачные кристаллы. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Натрия карбонат безводный. Na_2CO_3. (М.м. 105,99). Динатрия карбонат.

Порошок белого цвета, гигроскопичен.

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

Потеря в массе при высушивании при температуре около 300 °С должна быть не более 1 %.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия карбоната раствор 10,6 %. Раствор 106 г/л натрия карбоната безводного.

Натрия карбоната раствор 2 % в натрия гидроксиде

Раствор 20 г/л натрия карбоната безводного в 0,1 М растворе натрия гидроксида.

Натрия карбоната раствор 10 %

10 г натрия карбоната безводного растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Натрия карбоната раствор 0,05 М

5,3 г натрия карбоната безводного растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Натрия карбоната раствор 2 %. 20 г натрия карбоната безводного растворяют в 1 литре воды, свободной от углерода диоксида.

Натрия кобальтинитрит. $Na_3[Co(NO_2)_6]$. (М.м. 404,0). Тринатрия гексанитрокобальтат(III).

Порошок оранжево-желтого цвета.

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

Натрия кобальтинитрита раствор 10 %

Раствор 100 г натрия кобальтинитрита в 1 л воды.

Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия кобальтинитрит полугидрат. $Na_3[Co(NO_2)_6] \cdot 0,5\ H_2O$. (М.м. 412,99). Натрия гексанитрокобальтат(III) 0,5 водный. Натрия гексанитрокобальтат(III), гемигидрат.

Оранжево-желтый порошок.

Растворим в воде и в кислотах.

Натрия кобальтинитрита раствор 20 %

10 г натрия кобальтинитрита полугидрата растворяют в 50 мл воды, если необходимо, фильтруют.

Натрия лаурилсульфат
Смесь натриевых алкилсульфатов, состоящих в основном из натрия додецилсульфата $C_{12}H_{25}NaO_4S$. (М.м. 288,37).
Содержит не менее 85,0 % натрия алкилсульфатов, рассчитанных как $C_{12}H_{25}NaO_4S$.
Белый или светло-желтый порошок или кристаллы.
Легко растворим в воде с образованием опалесцирующего раствора, умеренно растворим в спирте 96 %.
Натрия метабисульфит. $Na_2S_2O_5$. Натрий пиросернистокислый. Натрия пиросульфит.
Белый или почти белый кристаллический порошок.
Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.
Натрия метансульфонат. CH_3SO_3Na. (М.м. 118,08).
Кристаллический порошок белого цвета, гигроскопичен.
Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Натрия метаперйодат. См. **Натрия перйодат.**
Натрия молибдат. $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$. (М.м. 241,95). Динатрия молибдат, дигидрат. Натрий молибденовокислый.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.
Легко растворим в воде.
Натрия нафтохинонсульфонат. $C_{10}H_5NaO_5S$. (М.м. 260,19). Натрия 1,2-нафтохинон-4-сульфонат.
Кристаллический порошок от желтого до оранжево-желтого цвета.
Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.
Натрия нитрат. $NaNO_3$. (М.м. 84,99). Натрий азотнокислый.
Порошок, или гранулы белого цвета, или бесцветные, прозрачные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.
Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Натрия нитрит. $NaNO_2$. (М.м. 69,00). Натрий азотистокислый.
Гранулированный порошок белого цвета или кристаллический порошок слегка желтоватого цвета.
Легко растворим в воде.
Натрия нитрита раствор 10 %. Раствор 100 г/л.
Готовят непосредственно перед использованием.
Натрия нитрита раствор 0,2 %. Раствор 2 г/л.
Готовят непосредственно перед использованием.
Натрия нитропруссид. $Na_2[Fe(CN)_5(NO)] \cdot 2H_2O$. (М.м. 297,97).
Натрия пентацианонитрозилферрат(III), дигидрат.
Порошок или кристаллы красновато-коричневого цвета.
Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
Натрия нитропруссида раствор 1 %. Раствор 10 г/л.
Натрия нитропруссида окисленный раствор
10 г натрия нитропруссида растворяют в 100 мл воды, прибавляют 5 мл 3 %

раствора калия перманганата и 2 мл 10 % раствора натрия гидроксида. Полученную смесь фильтруют и выдерживают 24 ч.
Срок годности – 2 мес.
Натрия оксалат. $(COONa)_2$. (М.м. 134,00). Натрий щавелевокислый.
Кристаллический порошок белого цвета.
Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 % и эфире.
Натрия октансульфонат. $C_8H_{17}NaO_3S$. (М.м. 216,27).
Содержит не менее 98 % $C_8H_{17}NaO_3S$.
Кристаллический порошок или хлопья белого или почти белого цвета.
Легко растворим в воде, растворим в метаноле.
Натрия октилсульфат. $C_8H_{17}NaO_4S$. (М.м. 232,27).
Кристаллический порошок или хлопья белого или почти белого цвета.
Легко растворим в воде, растворим в метаноле.
Натрия пентансульфонат. $C_5H_{11}NaO_3S$. (М.м. 174,19).
Твердое кристаллическое вещество белого цвета.
Растворим в воде и спирте 96 %.
Натрия перйодат. $NaIO_4$. (М.м. 213,89). Натрия метаперйодат.
Содержит не менее 99,0 % $NaIO_4$.
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета.
Растворим в воде и минеральных кислотах.
Натрия перйодата раствор
1,07 г натрия перйодата растворяют в воде, прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.
Натрия перхлорат. $NaClO_4 \cdot H_2O$. (М.м. 140,46). Натрий хлорнокислый, моногидрат.
Содержит не менее 99,0 % $NaClO_4 \cdot H_2O$.
Кристаллы белого цвета, расплывающиеся на воздухе.
Очень легко растворим в воде.
Хранят в плотно закрытом контейнере.
Натрия пикрата раствор
1,8 г пикриновой кислоты растворяют в 180 мл воды и прибавляют 20 мл 10 % раствора натрия гидроксида.
Применяют свежеприготовленный раствор.
Натрия пикрата нейтральный раствор
1 г пикриновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл воды, 4,36 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора титруют 0,1 М раствором натра едкого или 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – фенолфталеин).
В случае получения щелочного или кислого раствора натрия пикрата к нему прибавляют по расчету 0,1 М раствор натра едкого или 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.
Натрия пикрата щелочной раствор
Смешивают 20 мл раствора натрия пикрата и 10 мл раствора 50 г/л натрия

гидроксида, доводят объем раствора водой до 100 мл.
Срок годности – 2 сут.

Натрий пиросернистокислый. Натрия пиросульфат. См. **Натрия метабисульфит.**

Натрия пирофосфат. $Na_4P_2O_7 \cdot 10H_2O$. (М.м. 446,05). Тетранатрия дифосфат, декагидрат. Натрий фосфорнокислый (пиро) четырехзамещенный.
Бесцветные, слегка выветривающиеся кристаллы.
Легко растворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 %.

Натрия родизонат. $C_6Na_2O_6$. (М.м. 214,04). [3,4,5,6-тетраоксоциклогекс-1-ен-1,2-илен)диокси]динатрий.
Кристаллы фиолетового цвета.
Растворим в воде с образованием оранжево-желтого раствора. Растворы нестабильны, их готовят в день использования.

Натрия салицилат. $C_6H_4(OH)COONa$. (М.м. 160,11).
Белый кристаллический порошок или белые чешуйки.
Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

Натрия сульфат. $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$. (М.м. 322,19). Натрий сернокислый, декагидрат.
Бесцветные прозрачные, выветривающиеся на воздухе кристаллы или белый кристаллический порошок.
Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Натрия сульфата насыщенный раствор
60 г натрия сульфата заливают 100 мл воды и оставляют при частом взбалтывании на 24 ч.

Натрия сульфата раствор 20 %
20 г натрия сульфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Натрия сульфат безводный. Na_2SO_4. (М.м. 142,04). Натрий сернокислый безводный.
Белый порошок. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде.
Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. Определение проводят при температуре 130 °С.

Натрия сульфид. $Na_2S \cdot 9H_2O$. (М.м. 240,18). Динатрия сульфид, нонагидрат. Натрий сернистый.
Бесцветные, быстро желтеющие кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия сульфида раствор в глицерине
12 г натрия сульфида растворяют при нагревании в 45 мл смеси растворителей вода – глицерин (85 %) (10:29), затем охлаждают и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл.
Раствор должен быть бесцветным.

Натрия сульфида водно-глицериновый раствор
5 г натрия сульфида растворяют в 10 мл воды и добавляют 30 мл глицерина.

Хранят в заполненном контейнере, защищая от света.

Натрия сульфида раствор 2 %

2 г натрия сульфида растворяют в воде, прибавляют 2-3 капли глицерина и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Натрия сульфит. $Na_2SO_3 \cdot 7H_2O$. (М.м. 252,15). Натрий сернистокислый 7-водный. Натрий сернистокислый, гептагидрат.

Бесцветные кристаллы. На воздухе легко теряет воду и окисляется.

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

Натрия сульфита раствор

30 г натрия сульфита растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Натрия сульфит безводный. Na_2SO_3. (М.м. 126,04).

Белый порошок.

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

Натрия тартрат. $C_4H_4Na_2O_6 \cdot 2H_2O$. (М.м. 230,08). Динатрия (2R, 3R)-2,3-дигидроксибутандиоат, дигидрат.

Кристаллы или гранулы белого цвета.

Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Натрия тетраборат. $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$. (М.м. 381,37). Натрий тетраборнокислый 10-водный. Бура. Динатрия тетраборат.

Бесцветные прозрачные, легко выветривающиеся кристаллы или белый кристаллический порошок.

Умеренно растворим в холодной воде, легко растворим в горячей воде, растворим в глицерине, практически нерастворим в спирте 96 %.

Натрия тетрабората (буры) раствор

9,55 г динатрия тетрабората растворяют в серной кислоте концентрированной при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора той же кислотой до 1 л.

Натрия тетрабората (буры) насыщенный раствор

5 г мелко растертого натрия тетрабората заливают 100 мл воды и оставляют при частом взбалтывании на 24 ч. Раствор фильтруют.

Натрия тетрабората (буры) раствор 0,05 М

Натрия тетраборат дважды перекристаллизовывают из воды, растворяя его при температуре не выше 60 °С, и сушат между листами фильтровальной бумаги, меняя последнюю до тех пор, пока отдельные кристаллы не перестанут прилипать к стеклянной палочке.

19,07 г перекристаллизованного натрия тетрабората растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л.

Натрия тетрадейтеродиметилсилапентаноат. $C_6H_9{}^2H_4NaO_2Si$.

(М.м. 172,28). TSP. Натрия (2,2,3,3-тетрадейтеро)-4,4-диметил-4-силапентаноат.

Степень дейтерирования – не менее 99 %.

Кристаллический порошок белого цвета.

Легко растворим в воде, этаноле и метаноле.

Температура плавления. Около 300 °С.

Вода и дейтерия оксид. Не более 0,5 %.

Натрия тетрафенилборат. $NaB(C_6H_5)_4$. (М.м. 342,20).
Объемный порошок белого или слегка желтоватого цвета.
Легко растворим в воде и ацетоне.
Натрия тетрафенилбората раствор 1 %. Раствор 10 г/л.
Если необходимо, перед использованием фильтруют.
Срок годности – 7 сут.
Натрия тиогликолят. $C_2H_3NaO_2S$. (М.м. 114,09). Натрия меркаптоацетат.
Гранулированный порошок или кристаллы белого цвета. Гигроскопичен.
Легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Натрия тиосульфат. $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$. (М.м. 248,18). Натрий серноватистокислый.
Бесцветные, прозрачные кристаллы.
Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.
Натрия флуоресцеинат. $C_{20}H_{10}Na_2O_5$. (М.м. 376,26). Флуоресцеин натрия. Динатрия 2-(3-оксо-6-оксидо-3Н-ксантен-9-ил)бензоат.
Порошок оранжево-красного цвета.
Легко растворим в воде. Водные растворы имеют интенсивную желтовато-зеленую флуоресценцию.
Натрия формиат. $CHNaO_2$. (М.м. 68,01).
Кристаллический порошок или расплывающиеся гранулы белого цвета.
Растворим в воде и глицерине, мало растворим в спирте 96 %.
Температура плавления. Около 253 °С.
Натрия фосфат двузамещенный. Натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный. См. **Динатрия гидрофосфат.**
Натрия фосфата раствор 5 %
5 г натрия фосфата двузамещенного растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Натрия фосфата раствор 0,25 М
95,025 г натрия фосфата 12-водного растворяют в достаточном количестве воды и разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.
Натрия фосфат додекагидрат. $Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$. (М.м. 380,13). Тринатрия фосфат, додекагидрат. Натрий фосфорнокислый трехзамещенный 12-водный.
Бесцветные или белого цвета кристаллы.
Легко растворим в воде.
Натрия фосфат однозамещенный. $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$. (М.м. 156,01). Натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный. Натрий фосфорнокислый однозамещенный, дигидрат.
Бесцветные или белые кристаллы.
Растворим в горячей воде, нерастворим в спирте 96 %.
Натрия фосфорномолибдат. $Na_3H_4[P(Mo_2O_7)_6] \cdot 19H_2O$. (М.м. 2269,5). Натрий фосфорномолибденовокислый.
Желтый мелкокристаллический порошок.
Растворим в минеральных кислотах.

Натрия фосфорномолибдата раствор 10 %

10 г натрия фосфорномолибдата растворяют в 75,6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

Натрия фторид. NaF. (М.м. 41,99). Натрий фтористый.

Белый порошок или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Натрия хлорид. NaCl. (М.м. 58,44). Натрий хлористый.

Белые кубические кристаллы или белый кристаллический порошок.

Очень легко растворим в воде; практически нерастворим в спирте 96 %.

Натрия хлорида раствор 20 %. Раствор 20 % (м/м).

Натрия хлорида раствор 10 %. Раствор 100 г/л.

Натрия хлорида насыщенный раствор

1 часть натрия хлорида смешивают с 2 частями воды, периодически встряхивают и отстаивают. Перед использованием раствор декантируют и, если необходимо, фильтруют.

Натрия цитрат. $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$. (М.м. 294,10). Натрий лимоннокислый трехзамещенный, дигидрат.

Белый кристаллический порошок.

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

Натрий щавелевокислый. См. **Натрия оксалат**.

Натрия эдетат. $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$. (М.м. 372,24). Трилон Б.

Белый кристаллический порошок.

Растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

Нафталин. $C_{10}H_8$. (М.м. 128,16).

Кристаллы белого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в эфире, растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 80 °С.

Нафталин, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Нафтарзон. $C_{16}H_{11}AsN_2Na_2O_{10}S_2$. (М.м. 576,3). Торин. Динатрия 4-[(2-арсоно-фенил)азо]-3-гидроксинафталин-2,7-дисульфонат.

Порошок красного цвета. Растворим в воде.

Нафтарзона раствор 0,058 %. Раствор 0,58 г/л.

Испытание на чувствительность. К 50 мл спирта 96 % прибавляют 20 мл воды, 1 мл 0,05 М раствора серной кислоты, 1 мл раствора нафтарзона и титруют 0,025 М раствором бария перхлората до перехода окраски раствора от оранжево-желтой к оранжево-розовой.

Хранят в защищенном от света месте. Срок хранения – 7 сут.

Нафтиламин. $C_{10}H_9N$. (М.м. 143,18). 1-Нафтиламин. α-Нафтиламин.

Кристаллический порошок белого цвета, под действием света и воздуха розовеет.

Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 51 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

β-Нафтиламин. $C_{10}H_9N$. (М.м. 143,18).

Листовидные кристаллы или кристаллический порошок.

Растворим в спирте 96 %, эфире и бензоле.

Температура плавления. Около 110 °С.

Нафтилэтилендиамина дигидрохлорид. $C_{12}H_{14}N_2 \cdot 2HCl$. (М.м. 259,18).

N-(1-Нафтил)этилендиамина дигидрохлорид. α-Нафтилэтилендиамина дигидрохлорид.

Может содержать кристаллизационный метанол.

Порошок белого или желтовато-белого цвета.

Растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

α-Нафтол. $C_{10}H_8O$. (М.м. 144,17). 1-Нафтол.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные или белого цвета кристаллы, темнеющие под действием света.

Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 95 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

α-Нафтола раствор 0,1 %

0,10 г α-нафтола растворяют в 3 мл 15 % раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

α-Нафтола спиртовый раствор 0,05 %

0,05 г α-нафтола растворяют в спирте 40 % и доводят объем раствора тем же спиртом до 100 мл.

α-Нафтола спиртовый раствор 20 %

20 г α-нафтола растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора тем же спиртом до 100 мл.

β-Нафтол. $C_{10}H_8O$. (М.м. 144,17). 2-Нафтол.

Пластинки или кристаллы белого или слабо-розового цвета.

Очень мало растворим в воде, очень легко растворим спирте 96 %.

Температура плавления. Около 122 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

β-Нафтола раствор 2 %

2 г β-нафтола растворяют в 40 мл раствора натрия гидроксида разведенного и доводят объем раствора водой до 100 мл.

β-Нафтола щелочной раствор 5 %

5 г свежеперекристаллизованного β-нафтола растворяют в 40 мл раствора натрия гидроксида разведенного и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

β-Нафтола раствор 0,003 % в серной кислоте

3,0 мг β-нафтола растворяют в 50 мл серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора той же кислотой до 100,0 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Нафтолбензеин. $C_{27}H_{20}O_3$. (М.м. 392,43). α-Нафтолбензеин. Фенилбис (4-гидроксинафтил)метанол.

Порошок коричневато-красного цвета или блестящие кристаллы коричневато-черного цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и уксусной кислоте ледяной.
Нафтолбензеина раствор 0,2 %. Раствор 2 г/л в уксусной кислоте безводной.
Испытание на чувствительность. К 50 мл уксусной кислоты ледяной прибавляют 0,25 мл раствора нафтолбензеина; появляется коричневато-желтое окрашивание, которое должно перейти в зеленое при прибавлении не более 0,05 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.
α-Нафтолфталеин. $C_{28}H_{18}O_4$. (М.м. 418,4). 3,3′-бис-(4-гидрокси-1-нафтил)фталид.
Мелкокристаллический порошок от зеленовато-серого до коричневого цвета.
Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте, эфире и уксусной кислоте ледяной, мало растворим в бензоле.
Переход окраски раствора от желтовато-розовой к зеленовато-синей в интервале pH 7,4-8,6.
α-Нафтолфталеина раствор 0,1 %
0,1 г α-нафтолфталеина растворяют в 50 мл спирта 96 % и доводят объем раствора водой до 100 мл.
1,2-Нафтохинон-4-сульфокислоты калиевая соль. $C_{10}H_5O_5KS$. (М.м. 276,31). 1,2-Нафтохинон-4-сульфонат калия.
Порошок желто-оранжевого цвета.
Нейтральный красный. $C_{15}H_{16}N_4 \cdot HCl$. (М.м. 288,78). Толуиленовый красный. 3-амино-7-диметиламино-2-метилфеназина гидрохлорид.
Кристаллы или порошок черного или черно-зеленого цвета.
Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.
Переход окраски раствора от красной к желтой в интервале pH 6,8-8,0.
Нейтрального красного раствор. 0,1 % или 0,5 % (для нитритометрии) раствор.
Нейтрального красного уксуснокислый раствор. 0,1 % раствор в уксусной кислоте ледяной.
Нерилацетат. $C_{10}H_{17}OCOCH_3$. (М.м. 196,29). (Z)-3,7-Диметилокта-2,6-диенилацетат.
Бесцветная, маслянистая жидкость.
Смешивается с этанолом и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 0,907.
n_D^{20}. Около 1,460.
Хроматографическая чистота нерилацетата, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 93,0 %.
***транс*-Неролидол.** $C_{15}H_{26}O$. (М.м. 222,36). 3,7,11-Триметилдодека-1,6,10-триен-3-ол.
Жидкость слабо-желтого цвета с легким запахом лилии или ландыша.
Практически нерастворим в воде и глицерине, смешивается со спиртом 96 %.

d_{20}^{20} . Около 0,876.

n_D^{20} . Около 1,479.

Хроматографическая чистота *транс*-неролидола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 90,0 %.

Никель-алюминиевый сплав

Содержит от 48 до 52 % алюминия (Al, А.м. 26,98) и от 48 до 52 % никеля (Ni, А.м. 58,70).

Перед использованием измельчают до тонкого порошка (сито № 180).

Практически нерастворим в воде, растворим в минеральных кислотах.

Никель-алюминиевый сплав, свободный от галогенов

Содержит от 48 до 52 % алюминия (Al, А.м. 26,98) и от 48 до 52 % никеля (Ni, А.м. 58,70).

Мелкий порошок серого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в минеральных кислотах с образованием солей.

Никеля сульфат. $NiSO_4 \cdot 7H_2O$. (М.м. 280,88). Никеля сульфат, гептагидрат.

Кристаллический порошок или кристаллы зеленого цвета.

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

Никеля хлорид. $NiCl_2$. (М.м. 129,61). Никеля хлорид безводный.

Кристаллический порошок желтого цвета.

Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %. Сублимируется в отсутствие воздуха и легко абсорбирует аммиак. Водный раствор имеет кислую реакцию.

Никотинамид-аденина динуклеотид. $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$. (М.м. 663,4).

Порошок белого цвета, сильно гигроскопичен. Легко растворим в воде.

Никотинамид-аденина динуклеотида раствор 0,4 %

40 мг никотинамид-аденина динуклеотида растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Нильский синий А. $C_{20}H_{21}N_3O_5S$. (М.м. 415,5). 5-Амино-9-(диэтиламино)-бензо-[α]феноксазинилия кислый сульфат.

Кристаллический порошок зеленого цвета с бронзовым блеском.

Умеренно растворим в спирте 96 %, уксусной кислоте ледяной и пиридине.

Раствор 0,005 г/л в спирте (50 %, об/об) имеет максимум поглощения при длине волны 640 нм.

Нильского синего А раствор 1 %. Раствор 10 г/л в уксусной кислоте безводной.

Испытание на чувствительность. К 50 мл уксусной кислоты безводной прибавляют 0,25 мл раствора нильского синего А; появляется голубое окрашивание, которое переходит в сине-зеленое при прибавлении не более 0,1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.

Переход окраски от синей до красной в интервале pH 9,0-13,0.

Нингидрин. $C_9H_4O_3 \cdot H_2O$. (М.м. 178,15). 1,2,3-Индантрион, моногидрат.

Кристаллический порошок белого или слегка желтого цвета. Ядовит.

Растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим в эфире.
Хранят в защищенном от света месте.

Нингидрина и олова(II) хлорида реактив (1)

0,2 г нингидрина растворяют в 4 мл горячей воды, прибавляют 5 мл 0,16 % раствора олова(II) хлорида, оставляют на 30 мин, фильтруют и хранят при температуре от 2 до 8 °С.

Непосредственно перед использованием к 2,5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл воды и 45 мл 2-пропанола.

Нингидрина и олова(II) хлорида реактив (2)

4 г нингидрина растворяют в 100 мл моноэтилового эфира этиленгликоля. Осторожно встряхивают с 1 г смолы катионообменной (от 300 до 840 мкм) и фильтруют (раствор А). 0,16 г олова(II) хлорида растворяют в 100 мл буферного раствора pH 5,5 (раствор Б).

Непосредственно перед использованием смешивают равные объемы растворов А и Б.

Нингидрина раствор 3 %

3 г нингидрина растворяют в 100 мл раствора 45,5 г/л натрия метабисульфита.

Нингидрина раствор 0,4 %. Раствор 4 г/л нингидрина в смеси растворителей уксусная кислота безводная – бутанол (5:95).

Нингидрина раствор 0,25 %

0,25 г нингидрина растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Нингидрина раствор 0,2 %

Раствор 2 г/л нингидрина в смеси растворителей уксусная кислота разведенная 12 % – бутанол (5:95).

Нингидрина спиртовый раствор

1,0 г нингидрина растворяют в 50 мл спирта 96 % и прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной.

Нитроанилин. $C_6H_6N_2O_2$ (М.м. 138,13). 4-Нитроанилин. *п*-Нитроанилин.
Кристаллический порошок ярко-желтого цвета.

Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде, растворим в спирте 96 % и эфире. Образует водорастворимые соли с сильными минеральными кислотами.

Температура плавления. Около 147 °С.

***п*-Нитроанилина раствор**

0,015 г нитроанилина растворяют в 20 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят спиртом 96 % до 100 мл. Реактив применяют не ранее, чем через 24 ч после приготовления.

Нитробензальдегид. $C_7H_5NO_3$. (М.м. 151,12). 2-Нитробензальдегид.
Игольчатые кристаллы желтого цвета.

Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, растворим в эфире, сублимируется паром.

Температура плавления. Около 42 °С.

Нитробензальдегидная бумага

0,2 г нитробензальдегида растворяют в 10 мл 20 % раствора натрия гидроксида. Срок годности раствора – 1 ч.

В полученный раствор погружают нижнюю половину полоски из медленно фильтрующей бумаги длиной 10 см и шириной 0,8-1 см. Избыток реактива удаляют, промокая полоску между двумя листами фильтровальной бумаги.

Используют в течение нескольких минут после приготовления.

Нитробензальдегида раствор

0,12 г порошка нитробензальдегида прибавляют к 10 мл раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 %, встряхивают в течение 10 мин и фильтруют.

Готовят непосредственно перед использованием.

Нитробензилхлорид. $C_7H_6Cl\,NO_2$. (М.м. 171,58). 4-Нитробензилхлорид.

Кристаллы светло-желтого цвета. Вызывает слезотечение.

Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 % и эфире.

Нитробензоилхлорид. $C_7H_4Cl\,NO_3$. (М.м. 185,56). 4-Нитробензоилхлорид.

Кристаллы или кристаллическая масса желтого цвета, расплывающаяся на воздухе.

Растворим в растворе натрия гидроксида с образованием желтовато-оранжевого окрашивания.

Температура плавления. Около 72 °С.

Нитробензол. $C_6H_5NO_2$. (М.м. 123,1).

Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

Температура кипения. Около 211 °С.

Динитробензол. К 0,1 мл нитробензола прибавляют 5 мл ацетона, 5 мл воды и 5 мл 20 % раствора натрия гидроксида и встряхивают; после разделения слоев верхний слой должен быть почти бесцветным.

4-(4-Нитробензил)пиридин. $C_{12}H_{10}N_2O_2$. (М.м. 214,22).

Порошок желтого цвета.

Температура плавления. Около 70 °С.

Нитрозодипропиламин. $C_6H_{14}N_2O$. (М.м. 130,19). Дипропилнитрозамин.

Жидкость.

Растворим в этаноле, эфире и концентрированных кислотах.

d_{20}^{20}. Около 0,915.

Температура кипения. Около 78 °С.

Пригодна для определения хемилюминесценции.

Нитрозодипропиламина раствор

Вводят 78,62 г этанола, прокалывая инъекционной иглой пробку сосуда, содержащего нитрозодипропиламин, разбавляют этанолом в соотношении 1:100 и помещают по 0,5 мл в контейнеры с обжатыми крышками.

Хранят в защищенном от света месте при температуре 5 °С.

Нитрозо-Р-соль. $C_{10}H_4(NO)(OH)(SO_3Na)_2$ (М.м. 377,26).

Желтые или желтые с зеленоватым оттенком кристаллы.

Нитрометан. CH_3NO_2. (М.м. 61,04).

Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.

Мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. От 1,132 до 1,134.

n_D^{20}. От 1,381 до 1,383.

Температурные пределы перегонки. От 100 до 103 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Нитромолибденованадиевый реактив

Раствор I. 10 г аммония молибдата растворяют в воде, прибавляют 1 мл 18 % раствора аммиака и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Раствор II. 2,5 г аммония ванадата растворяют в горячей воде, прибавляют 14 мл азотной кислоты и доводят объем раствора водой до 500 мл.

К 96 мл азотной кислоты концентрированной прибавляют 100 мл раствора I и 100 мл раствора II и доводят объем раствора водой до 500 мл.

Нитротетразолиевый синий. $C_{40}H_{30}Cl_2N_{10}O_6$. (М.м. 817,6). 3,3′-(3,3′-Диметокси-4,4′-дифенилен)ди[2-(4-нитрофенил)-5-фенил-2Н-тетразолия]дихлорид. *п*-Нитротетразолиевый синий.

Кристаллы.

Растворим в метаноле с образованием прозрачного раствора желтого цвета.

Температура плавления. Около 189 °С с разложением.

Нитрофурантоин. $C_8H_6N_4O_5$. (М.м. 238,17).

Желтый кристаллический порошок или желтые кристаллы, без запаха или почти без запаха.

Очень мало растворим в воде и спирте 96 %, растворим в диметилформамиде.

(5-Нитро-2-фурил)метилена диацетат. $C_9H_9NO_7$. (М.м. 243,17). Нитрофурфурола ацетат. 5-Нитрофурфурилидена диацетат.

Кристаллы желтого цвета.

Температура плавления. Около 90 °С.

Нитрохромовый реактив

0,7 г калия дихромата растворяют в азотной кислоте концентрированной и доводят объем раствора той же кислотой до 100 мл.

Нитроэтан. $C_2H_5NO_2$. (М.м. 75,07).

Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.

Растворим в воде, хлороформе; смешивается с этанолом и эфиром.

Температура кипения. Около 114 °С.

Нордазепам. $C_{15}H_{11}ClN_2O$. (М.м. 270,71). 7-Хлор-2,3-дигидро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он.

Кристаллический порошок белого или светло-желтого цвета.

Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 216 °С.

D,L-Норлейцин. $C_6H_{13}NO_2$. (М.м. 131,17). (RS)-2-Аминогексановая кислота. Аминокапроновая кислота.

Блестящие кристаллы.

Умеренно растворим в воде, растворим в кислотах.

Норпсевдоэфедрина гидрохлорид. $C_9H_{14}ClNO$. (М.м. 187,61). (1R, 2R)-или (1S,2S)-2-Амино-1-фенилпропанола гидрохлорид.
Кристаллический порошок.
Растворим в воде.
Температура плавления. От 180 до 181 °С.
Обесцвечивающий раствор. Смесь растворителей: уксусная кислота ледяная – метанол – вода (1:4:5).
4-Окситолуол. См. **Крезол.**
α-Оксихинолин. $C_9H_6N(OH)$. (М.м. 145,16). 8-Оксихинолин. Оксин.
Желтоватый мелкокристаллический порошок.
Легко растворим в спирте 96 %, растворим в ацетоне, хлороформе, бензоле, мало растворим в воде, эфире. Растворяется в кислотах и щелочах.
α-Оксихинолина раствор 5 %. 5 г α-оксихинолина растворяют в 100 мл 2 М раствора уксусной кислоты.
Октанол. $C_7H_{15}CH_2OH$. (М.м. 130,22). 1-Октанол. Каприловый спирт.
Бесцветная жидкость.
Нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 0,828.
Температура кипения. Около 195 °С.
3-Октанон. $C_2H_5COC_5H_{11}$. (М.м. 128,21). Этилпентилкетон.
Бесцветная жидкость с характерным запахом.
Практически нерастворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 0,822.
n_D^{20}. Около 1,415.
Температура кипения. Около 167 °С.
Хроматографическая чистота 3-октанона, применяемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.
Олеамид. $C_{18}H_{35}NO$. (М.м. 281,47). (Z)-Октадец-9-енамид.
Порошок или гранулы от белого до желтоватого цвета.
Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, растворим в этаноле.
Температура плавления. Около 80 °С.
Олова(II) хлорид. $SnCl_2 \cdot 2H_2O$. (М.м. 225,63). Олова дихлорид дигидрат. Олово двухлористое 2-водное. Олова закисного хлорид.
Содержит не менее 97,0 % $SnCl_2 \cdot 2H_2O$.
Бесцветные кристаллы.
Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, уксусной кислоте ледяной, хлористоводородной кислоте разведенной и концентрированной.
Олова(II) хлорида раствор (1)
20 г олова металлического нагревают с 85 мл хлористоводородной кислоты концентрированной до прекращения выделения водорода, охлаждают.
Хранят раствор над избытком олова, защищая от воздуха.
Олова(II) хлорида раствор (2)
Непосредственно перед использованием раствор олова(II) хлорида (1) разводят

хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 % (1:10).

Олова(II) хлорида раствор 8 %

К 8 г олова(II) хлорида прибавляют 100 мл раствора 20 % (об/об) хлористоводородной кислоты, встряхивают до растворения, если необходимо, нагревают на водяной бане при температуре 50 °С и пропускают азот в течение 15 мин.

Готовят непосредственно перед использованием.

Олова(II) хлорида раствор 10 %. Олова закисного хлорида раствор.

1 г олова(II) хлорида растворяют в 5 мл воды, в случае появления мути прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и разбавляют объем раствора водой до 10 мл.

Олово. Sn. (А.м. 118,69).

Гранулы серебристо-белого цвета.

Растворимо в хлористоводородной кислоте с выделением водорода.

Мышьяк. Не более 0,001 % (10 ppm).

Оранжевый III. См. **Метиловый оранжевый.**

Оранжевый IV. См. **Тропеолин ОО.**

Орацетовый синий 2R. $C_{20}H_{14}N_2O_2$. (М.м. 314,33). 1-Амино-4-(фениламино)-антрацен-9,10-дион.

Температура плавления. Около 194 °С.

Орацетовый синий В

Смесь 1-метиламино-4-анилинантрахинона ($C_{21}H_{16}N_2O_2$; М.м. 328,36) и 1-амино-4-анилинантрахинона ($C_{20}H_{14}N_2O_2$; М.м. 314,33).

Порошок сине-фиолетового цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне и уксусной кислоте безводной.

Орацетового синего В раствор 0,5 %

1 г орацетового синего В растворяют в 200 мл уксусной кислоты ледяной. При титровании в неводной среде изменяет окраску от голубого цвета (основание) через пурпурный (нейтральная среда) до розового цвета (кислая среда).

Ортофосфорная кислота концентрированная. H_3PO_4. (М.м. 98,00). Фосфорная кислота орто.

Бесцветная прозрачная жидкость или бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе (ч.д.а.).

Содержание ортофосфорной кислоты не менее 85 %.

Кислота ортофосфорная. Бесцветная, прозрачная жидкость.

Содержание ортофосфорной кислоты не менее 24,8 и не более 25,2 %.

Плотность. 1,147-1,150.

Орцин. $C_6H_3CH_3(OH)_2 \cdot H_2O$. (М.м. 142,15). 5-Метилбензол-1,3-диол, моногидрат. 5-Метилрезорцин.

Бесцветный кристаллический порошок, чувствителен к свету.

Растворим в воде, легко растворим в этаноле и эфире.

Температура кипения. Около 290 °С.

Температура плавления. От 58 до 61 °С.

Осмия(VIII) оксид. OsO_4. (М.м. 254,20). Осмия тетраоксид.

Игольчатые кристаллы светло-желтого цвета или кристаллическая масса желтого цвета. Гигроскопичен, чувствителен к свету.
Растворим в воде, спирте 96 % и эфире.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Осмия(VIII) оксида раствор 0,25 %. Раствор 2,5 г/л в 0,05 М растворе серной кислоты.
Палладий. Pd. (А.м. 106,4).
Металл серовато-белого цвета.
Растворим в хлористоводородной кислоте.
Палладия хлорид. $PdCl_2$. (М.м. 177,30).
Кристаллы красного цвета.
Растворим в воде, ацетоне; растворим в хлористоводородной кислоте.
Палладия хлорида раствор
1 г палладия хлорида растворяют в 10 мл теплой хлористоводородной кислоты концентрированной, полученный раствор доводят смесью равных объемов хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и воды до объема 250 мл.
Непосредственно перед использованием раствор разбавляют двумя объемами воды.
Пальмитиновая кислота. $C_{15}H_{31}COOH$. (М.м. 256,42). Гексадекановая кислота.
Кристаллические чешуйки белого цвета.
Практически нерастворима в воде, легко растворима в горячем спирте 96 % и эфире.
Температура плавления. Около 63 °С.
Парарозанилина гидрохлорид. $C_{19}H_{18}ClN_3$. (М.м. 323,81). 4-[Бис(4-аминофенил)метилен]циклогекса-2,5-диениминия хлорид.
Кристаллический порошок синевато-красного цвета.
Мало растворим в воде, растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире.
Растворы в воде и этаноле имеют интенсивную красную окраску, растворы в серной кислоте и хлористоводородной кислоте имеют желтую окраску.
Температура плавления. Около 270 °С с разложением.
Парарозанилина обесцвеченный раствор
0,1 г парарозанилина гидрохлорида помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 60 мл воды и раствора 1,0 г натрия сульфита безводного, или раствора 2,0 г натрия сульфита, или раствора 0,75 г натрия метабисульфита в 10 мл воды, затем медленно при перемешивании прибавляют 6 мл кислоты хлористоводородной разведенной 7,3 %, закрывают колбу пробкой и продолжают перемешивание до растворения; объем полученного раствора доводят водой до 100 мл.
Раствор используют через 12 ч после приготовления.
Хранят в защищенном от света месте.
Парацетамол, свободный от 4-аминофенола
Парацетамол перекристаллизовывают из воды и сушат в вакууме при температуре 70 °С; процедуру повторяют до тех пор, пока парацетамол не будет выдерживать следующее испытание.

5 г высушенного парацетамола растворяют в смеси равных объемов метанола и воды и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл. Прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора, содержащего 10 г/л натрия нитропруссида и 10 г/л натрия карбоната безводного, перемешивают и выдерживают в течение 30 мин в защищенном от света месте. Не должно появляться синее или зеленое окрашивание.

Пентан. C_5H_{12}. (М.м. 72,15).

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.

Очень мало растворим в воде, смешивается с ацетоном, этанолом и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,63.

n_D^{20}. Около 1,359.

Температура кипения. Около 36 °С.

Пентан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Минимальное пропускание. 20 % при длине волны 200 нм; 50 % при длине волны 210 нм; 85 % при длине волны 220 нм; 93 % при длине волны 230 нм; 98 % при длине волны 240 нм.

Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.

Пентанол. $C_5H_{11}OH$. (М.м. 88,15). 1-Пентанол. *н*-Амиловый спирт.

Бесцветная жидкость.

Умеренно растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

n_D^{20}. Около 1,410.

Температура кипения. Около 137 °С.

***трет*-Пентиловый спирт.** $C_5H_{11}OH$. (М.м. 88,15). *трет*-Амиловый спирт. 2-Метил-2-бутанол.

Летучая, воспламеняющаяся жидкость.

Легко растворим в воде, смешивается со спиртом 96 %, эфиром и глицерином.

d_{20}^{20}. Около 0,81.

Температурные пределы перегонки. От 100 до 104 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Хранят в защищенном от света месте.

Пергидроль. Водорода пероксида раствор концентрированный. См. **Водорода пероксид.**

Песок

Крупинки кремния диоксида белого или слегка сероватого цвета с размером частиц от 150 до 300 мкм.

Петролейный эфир (1)

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость, не флуоресцирует. Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 %.

d_{20}^{20}. От 0,661 до 0,664.

Температурные пределы перегонки. От 50 до 70 °С.

Петролейный эфир особой очистки или (2)

Должен выдерживать требования для петролейного эфира (1) со следующими изменениями:

d_{20}^{20} . От 0,630 до 0,656.

Температурные пределы перегонки. От 40 до 60 °С.

Не должен мутнеть при температуре 0 °С.

Петролейный эфир (3)

Должен выдерживать требования для петролейного эфира (1) со следующими изменениями:

d_{20}^{20} . От 0,620 до 0,630.

Температурные пределы перегонки. От 30 до 40 °С.

Не должен мутнеть при температуре 0 °С.

Петролейный эфир (4)

Должен выдерживать требования для петролейного эфира (1) со следующими изменениями:

d_{20}^{20} . От 0,659 до 0,671.

Температурные пределы перегонки. От 40 до 80 °С.

Пикриновая кислота. $(NO_2)_3C_6H_2OH$. (М.м. 229,11). 2,4,6-Тринитрофенол.

Призмы или пластинки желтого цвета. Ядовита.

Растворима в воде и спирте 96 %.

Хранят, увлажняя водой.

Пикриновой кислоты раствор 1 %. Раствор 10 г/л.

Пикриновой кислоты насыщенный раствор

12,3 г пикриновой кислоты заливают 1 л воды и оставляют при частом взбалтывании на 24 ч.

Хранят в стеклянных сосудах с притертыми пробками в защищенном от света месте.

Пикриновой кислоты раствор

К 100 мл насыщенного раствора пикриновой кислоты прибавляют 0,25 мл раствора натрия гидроксида концентрированного 20 %.

Пикриновой кислоты насыщенный раствор в абсолютированном спирте

6,25 г пикриновой кислоты заливают 100 мл абсолютированного спирта и оставляют при частом взбалтывании на 24 ч.

Хранят в стеклянных сосудах с притертыми пробками в защищенном от света месте, вдали от огня.

β-Пинен. $C_{10}H_{16}$. (М.м. 136,23). 6,6-Диметил-2-метиленбицикло(3.1.1)гептан.

Бесцветная, маслянистая жидкость с запахом скипидара.

Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20} . Около 0,867.

n_D^{20} . Около 1,474.

Температура кипения. От 155 до 156 °С.

Хроматографическая чистота β-пинена, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 99,0 %.

Пиперидин. $C_5H_{11}N$. (М.м. 85,15). Гексагидропиридин.

Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость, имеет щелочную реакцию.

Смешивается с водой, спиртом 96 %, эфиром и петролейным эфиром.

Температура кипения. Около 106 °С.

Пирид-2-иламин. $C_5H_6N_2$. (М.м. 94,12). 2-Аминопиридин.
Крупные кристаллы.
Растворим в воде, спирте 96 % и эфире.
Температура кипения. Около 210 °С.
Температура плавления. Около 58 °С.
Пиридилазонафтол. $C_{15}H_{11}N_3O$. (М.м. 249,27). 1-(2-Пиридилазо)-2-нафтол.
Порошок кирпично-красного цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, метаноле и горячих разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления. Около 138 °С.
Пиридилазонафтола раствор 0,1 %. Раствор 1 г/л в этаноле.
Испытание на чувствительность. К 50 мл воды прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 4,4; 0,10 мл 0,02 М раствора натрия эдетата и 0,25 мл раствора пиридилазонафтола; после прибавления 0,15 мл 0,5 % раствора меди(II) сульфата окраска должна измениться от светло-желтой к фиолетовой.
Пиридин. C_5H_5N. (М.м. 79,10).
Прозрачная, бесцветная, гигроскопичная жидкость. Обладает характерным неприятным запахом. Ядовит.
Смешивается с водой и спиртом 96 %.
Температура кипения. Около 115 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Пиридин безводный
Пиридин сушат над натрия карбонатом безводным, фильтруют и перегоняют.
Вода. Не более 0,01 % (м/м).
Пировиноградная кислота. $CH_3COCOOH$. (М.м. 88,06). 2-Оксопропановая кислота.
Жидкость желтоватого цвета. Смешивается с водой, этанолом и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 1,267.
n_D^{20}. Около 1,413.
Температура кипения. Около 165 °С.
Пирогаллол. $C_6H_3(OH)_3$. (М.м. 126,11). Бензол-1,2,4-триол.
Кристаллы белого цвета, под действием воздуха и света темнеют.
Очень легко растворим в воде, спирте 96 % и эфире, мало растворим в углерода дисульфиде.
Под действием воздуха водные растворы, а еще быстрее щелочные растворы приобретают коричневую окраску вследствие абсорбции кислорода.
Температура плавления. Около 131 °С.
Хранят в защищенном от света месте.
Пирогаллола щелочной раствор
0,5 г пирогаллола растворяют в 2 мл воды, свободной от углерода диоксида. 12 г калия гидроксида растворяют в 8 мл воды, свободной от углерода диоксида.
Непосредственно перед использованием смешивают оба раствора.
Пирокатехин. $C_6H_4(OH)_2$. (М.м. 110,11). Бензол-1,2-диол.
Бесцветные или слабо-желтого цвета кристаллы.

Растворим в воде, ацетоне, спирте 96 % и эфире.
Температура плавления. Около 102 °С.
Хранят в защищенном от света месте.
Пирокатехиновый фиолетовый. $C_{19}H_{14}O_7S$. (М.м. 386,37). Пирокатехинсульфофталеин. 3,3′,4′-Тригидроксифуксон-2′′-сульфокислота.
Порошок красно-коричневого или зелено-коричневого цвета.
Легко растворим в воде и спирте 96 %, растворим в уксусной кислоте ледяной, практически нерастворим в эфире, ацетоне, бензоле.
В интервале pH 2,0-3,0 индикатор имеет желтую окраску, его комплексы с ионом висмута в тех же условиях синего цвета.
Переход окраски при прямом титровании иона висмута от синей к желтой.
В щелочной среде индикатор имеет красно-фиолетовую окраску, его комплексы с ионами магния и цинка в тех же условиях зеленовато-синего цвета.
Переход окраски при прямом титровании ионов магния и цинка от зеленовато-синей к красно-фиолетовой.
Пирокатехинового фиолетового раствор. 0,1 % раствор.
Пирокатехинового фиолетового индикаторная смесь
0,25 г пирокатехинового фиолетового и 25 г натрия хлорида растирают в ступке и перемешивают.
Плюмбон. $C_{18}H_{14}AsN_6NaO_8S$. (М.м. 572,3). Сульфарсазен. Мононатриевая соль (2-арсено-4-нитрофенил)-1,4′-диазоаминоазобензол-4′′-сульфокислоты.
Кирпично-красный порошок.
Растворим в воде, легко растворим в растворе тетрабората натрия, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне, хлороформе, бензоле.
В боратном буферном растворе (pH около 9,2) индикатор имеет желтую окраску; его комплексы с ионом свинца в тех же условиях розового цвета.
Плюмбона раствор. 0,05 % раствор плюмбона в 2 % растворе динатрия тетрабората. ($Na_2B_4O_7 \cdot 10\ H_2O$).
Повидон. $(C_6H_9NO)n$ (М.м. (111,1)n). Поливинилпирролидон.
Белый или желтовато-белый порошок или хлопья; гигроскопичен.
Легко растворим в воде, спирте 96 % и метаноле, умеренно растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире.
Поливиниловый спирт. (М.м. от 20 000 до 150 000).
Желтовато-белый порошок или полупрозрачные гранулы.
Растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.
Вязкость. От 3 до 70 мПа·с.
Эфирное число. Не более 280.
Поли(диметил)(дифенил)силоксан. DB-5, SE52.
Содержит 95 % метильных групп и 5 % фенильных групп.
Неподвижная фаза для газовой хроматографии.
Поли(диметил)(дифенил)(дивинил)силоксан. SE54.
Содержит 94 % метильных групп, 5 % фенильных групп и 1 % винильных групп.
Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Поли(диметил)силоксан

Каучук силиконовый (метил). Органосиликоновый полимер, имеющий вид полужидкой бесцветной смолы.

Характеристическая вязкость. Около 115 мл·г$^{-1}$.

Инфракрасный спектр поглощения, полученный нанесением вещества, при необходимости диспергированного в нескольких каплях углерода тетрахлорида, на диск натрия хлорида, не должен иметь поглощения при длине волны 3053 см$^{-1}$, соответствующего винильным группам.

Потеря в массе при высушивании. Не более 2,0 %. Определение проводят из 1,000 г, сушат в вакууме при температуре 350 °С в течение 15 мин.

Не более 0,8 %. Определение проводят из 2,000 г, сушат при температуре 200 °С в течение 2 ч.

Полиметилфенилсилоксан

Содержит 50 % метильных групп и 50 % фенильных групп. Средняя молекулярная масса – 4000.

Очень вязкая жидкость (вязкость около 1300 мПа·с).

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

d_{25}^{25}. Около 1,09.

n_D^{25}. Около 1,540.

Поли[метил(95)фенил(5)]силоксан. См. **Поли(диметил)(дифенил)силоксан.**

Поли[метил(94)фенил(5)винил(1)]силоксан. См. **Поли(диметил)(дифенил)(дивинил)силоксан.**

Полиоксиэтилированное касторовое масло

Жидкость светло-желтого цвета, становится прозрачной при температуре около 26 °С.

Полисорбат 20

Сополимер смеси эфиров лауриловой кислоты, сорбита и его ангидридов с этиленоксидом с примерным соотношением 20 молей этиленоксида на каждый моль сорбита и ангидридов сорбита.

Маслянистая, желтоватая, или коричневато-желтая прозрачная, или слегка опалесцирующая жидкость.

Смешивается с водой, этанолом, этилацетатом и метанолом, практически нерастворима в жирных маслах.

Плотность. Около 1,10.

Полисорбат 80. Твин-80

Сополимер смеси эфиров различных жирных кислот, в основном олеиновой кислоты, сорбита и его ангидридов с этиленоксидом с примерным соотношением 20 молей этиленоксида на каждый моль сорбита и ангидридов сорбита.

Маслянистая желтоватая или коричневато-желтая прозрачная жидкость. Смешивается с водой, этанолом, этилацетатом и метанолом, практически нерастворим в жирных маслах.

Плотность. Около 1,08.

Вязкость. Около 400 мПа·с при 25 °С.

Полистирол 900-1000
Стандарт, используемый для калибровки в газовой хроматографии.
M_w. Около 950.
M_w/M_n. 1,10.
Поли(цианопропил)силоксан
Полисилоксан, замещенный на 100 % цианопропильными группами.
Поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксан
Содержит 6 % цианопропилфенильных групп и 94 % диметильных групп.
Неподвижная фаза для газовой хроматографии.
Поли(цианопропил)(7)(фенил)(7)(метил)(86)силоксан
Полисилоксан, замещенный на 7 % цианопропильными группами, на 7 % фенильными группами и на 86 % диметильными группами.
Неподвижная фаза для газовой хроматографии.
Поли(цианопропил)(фенилметил)силоксан
Содержит 90 % цианопропильных групп и 10 % фенилметильных групп.
Неподвижная фаза для газовой хроматографии.
Поли[(цианопропил)метилфенилметилсилоксан]. См. **Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан.**
Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан
Содержит 25 % цианопропильных групп, 25 % фенильных групп и 50 % метильных групп. Средняя молекулярная масса – 8000.
Очень вязкая жидкость (вязкость около 9000 мПа·с).
d_{25}^{25}. Около 1,10.
n_D^{25}. Около 1,502.
Полиэтиленгликоль 200. См. **Макрогол 200.**
Полиэтиленгликоль 300, или 400, или 1000, или 1500, или 20 000. См. **Макроголы**
Полиэтиленгликольадипинат. $(C_8H_{12}O_4)_n$. [М.м. $(172,18)_n$].
Воскообразная масса белого цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в хлороформе.
Температура плавления. Около 43 °С.
Полиэтиленгликольсукцинат. $(C_6H_8O_4)_n$. [М.м. $(144,12)_n$].
Кристаллический порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в хлороформе.
Температура плавления. Около 102 °С.
Полиэфирный гидроксилированный гель для хроматографии
Гель с небольшим размером частиц, имеющий гидрофильную поверхность к гидроксильным группам. Имеет предел эксклюзии по декстрану с молекулярной массой от 2×10^5 до $2,5 \times 10^6$.
Пропанол. C_3H_7OH. (М.м. 60,10). 1-Пропанол. *н*-Пропанол. Спирт пропиловый.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Смешивается с водой и 96 % спиртом.
d_{20}^{20}. Около от 0,802 до 0,806.

Температура кипения. Около 97,2 °С.
Температурные пределы перегонки. От 96 до 99 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
2-Пропанол. C_3H_7OH. (М.м. 60,10). Изопропиловый спирт.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Смешивается с водой и спиртом 96 %.
d_{20}^{20}. Около 0,785.
Температура кипения. От 81 до 83 °С.
2-Пропанол особой чистоты. Должен выдерживать требования для изопропанола и следующие дополнительные требования:
n_D^{20}. Около 1,378.
Вода. Не более 0,05 %. Определение проводят из 10 г.
Минимальное пропускание. 25 % при длине волны 210 нм; 55 % при длине волны 220 нм; 75 % при длине волны 230 нм; 95 % при длине волны 250 нм; 98 % при длине волны 260 нм.
Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.
Пропаноламин. $H_2N(CH_2)_3OH$. (М.м. 75,11). 3-Амино-1-пропанол.
Прозрачная, бесцветная, вязкая жидкость.
d_{20}^{20}. Около 0,99.
n_D^{20}. Около 1,461.
Температура плавления. Около 11 °С.
Пропилацетат. $C_3H_7OCOCH_3$. (М.м. 102,13). Прозрачная, бесцветная жидкость.
d_{20}^{20}. Около 0,888.
Температура кипения. Около 102 °С.
Температура плавления. Около –95 °С.
Пропиленгликоль. $CH_3CHOHCH_2OH$ (М.м. 76,09). (RS)-Пропан-1,2-диол.
Прозрачная, бесцветная, вязкая жидкость.
Смешивается с водой и спиртом 96 %.
Температура кипения. От 184 до 189 °С.
d_{20}^{20}. От 1,035 до 1,040.
n_D^{20}. От 1,431 до 1,433.
Пропиленоксид. C_3H_6O. (М.м. 58,08). 1,2-эпоксипропан.
Бесцветная жидкость.
Смешивается со спиртом 96 %, эфиром.
Пропилпарагидроксибензоат. $C_6H_4OHCOOC_3H_7$ (М.м. 180,20). Пропилпарабен. Пропил-*п*-гидроксибензоат.
Белый кристаллический порошок.
Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и метаноле.
Температура плавления. От 96 до 99 °С.
Пропионовая кислота. C_2H_5COOH. (М.м. 74,08).
Маслянистая жидкость.
Растворима в спирте 96 % и эфире, смешивается с водой.
d_{20}^{20}. Около 0,993.

n_D^{20} . Около 1,387.
Температура кипения. Около 141 °С.
Температура плавления. Около –21 °С.
Пропионовый альдегид. C_2H_5CHO. (М.м. 58,08). Пропаналь.
Жидкость. Легко растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20} . Около 0,81.
n_D^{20} . Около 1,365.
Температура кипения. Около 49 °С.
Температура плавления. Около –81 °С.
Пропионовый ангидрид. $(C_2H_5CO)_2O$. (М.м. 130,15).
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Разлагается в воде и спирте 96 %, смешивается с эфиром.
d_{20}^{20} . Около 1,01.
Температура кипения. Около 167 °С.
Пропионового ангидрида реактив
1 г толуолсульфоновой кислоты растворяют в 30 мл уксусной кислоты ледяной и прибавляют 5 мл пропионового ангидрида.
Используют через 15 мин после приготовления.
Срок годности – 1 сут.
Протравной черный 11. $C_{20}H_{12}N_3NaO_7S$. (М.м. 461,38).
Натрия 2-гидрокси-1-[(1-гидроксинафт-2-ил)азо]-6-нитронафталин-4-сульфонат.
Эриохром черный.
Порошок коричневато-черного цвета.
Растворим в воде и спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.
Протравного черного 11 индикаторная смесь
1 г протравного черного 11 смешивают с 99 г натрия хлорида.
Испытание на чувствительность. 50 мг индикаторной смеси растворяют в 100 мл воды; появляется коричневато-фиолетовое окрашивание, которое должно перейти в синее при прибавлении 0,3 мл раствора аммиака разведенного 10 %. При последующем прибавлении 0,1 мл 1 % раствора магния сульфата окраска должна измениться на фиолетовую.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.
Прочный синий В, соль. $C_{14}H_{12}Cl_2N_4O_2$. (М.м. 339,18). 3,3′-Диметокси-(бифенил)-4,4′-бисдиазония дихлорид.
Порошок темно-зеленого цвета.
Растворим в воде. Стабилизирован цинка хлоридом.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере при температуре от 2 до 8 °С.
Прочный красный В, соль. $C_{17}H_{13}N_3O_9S_2$. (М.м. 467,4). 2-Метокси-4-нитробензол-диазония кислый нафталин-1,5-дисульфонат.
Порошок оранжево-желтого цвета.
Растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Пулегон. $C_{10}H_{16}O$. (М.м. 152,23). (R)-2-Изопропилиден-5-метилциклогексанон. (+)-*n*-Мент-4-ен-3-он.

Бесцветная, маслянистая жидкость.

Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{15}^{20}. Около 0,936.

n_D^{20}. От 1,485 до 1,489.

$[\alpha]_d^{20}$. От +19,5 до +22,5 °.

Температура кипения. От 222 до 224 °С.

Хроматографическая чистота пулегонанетола, применяемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.

Рамноза. $C_6H_{12}O_5 \cdot H_2O$. (М.м. 182,17). L-(+)-Рамноза. 6-Деокси-L-манноза.

Кристаллический порошок белого цвета.

Легко растворима в воде.

$[\alpha]_d^{20}$. От +7,8 до +8,3 ° (5 % раствор в воде, содержащей около 0,05 % NH_3).

Рапонтицин. $C_{21}H_{24}O_9$. (М.м. 420,4). 3-Гидрокси-5[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этенил]фенил-β-D-глюкопиранозид.

Кристаллический порошок желтовато-серого цвета.

Растворим в спирте 96 % и метаноле.

Раствор крахмала-индикатор. См. **Крахмал растворимый.**

Растворимый красный 1. См. **Судан красный G.**

Реактив ван-Урка

К 35 мл воды приливают при помешивании 65 мл серной кислоты концентрированной и в еще горячий раствор вносят 0,03 мл 10 % раствора железа окисного хлорида. После охлаждения раствора до 50 °С прибавляют 0,2 г *n*-диметиламинобензальдегида.

Реактив используют через 24 ч после приготовления.

Срок годности – 7 сут.

Реактив Драгендорфа

Раствор I. К 0,85 г висмута нитрата основного прибавляют 40 мл воды, 10 мл уксусной кислоты концентрированной и взбалтывают в течение 15 мин.

Раствор II. 8 г калия йодида растворяют в 20 мл воды.

Смешивают равные объемы растворов I и II. К 10 мл полученной смеси прибавляют 100 мл воды и 20 мл уксусной кислоты концентрированной.

Реактив Драгендорфа модифицированный

Раствор I. К 0,85 г висмута нитрата основного прибавляют 40 мл воды, 10 мл уксусной кислоты концентрированной и взбалтывают в течение 15 мин.

Раствор II. 8 г калия йодида растворяют в 20 мл воды.

Растворы I и II смешивают (основной раствор).

Непосредственно перед применением 5 мл основного раствора смешивают с 5 мл 1 % водного раствора аскорбиновой кислоты и 5 мл спирта 96 %.

Реактив Майера

1,358 г ртути дихлорида растворяют в 60 мл воды, прибавляют раствор 5 г калия

йодида в 10 мл воды и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Реактив Миллона

Готовят по одному из методов.

1. 10 г ртути нитрата закисной растворяют в 8,5 мл азотной кислоты и разбавляют двойным объемом воды; прозрачный раствор сливают.
2. 10 г металлической ртути растворяют в 15 мл азотной кислоты концентрированной и прибавляют 30 мл воды; прозрачный раствор сливают.

Реактив Несслера. См. **Калия тетрайодомеркурата(II) щелочной раствор.**

Реактив Оллпорта. См. **Диметиламинобензальдегида раствор Р6**.

Реактив Тиле. См. **Натрия гипофосфита раствор.**

Реактив Фелинга. См. **Медно-тартратный реактив.**

Реактив Фишера

Раствор I. В сосуд, содержащий 110 г пиридина (содержание воды не более 0,1 %) и охлаждаемый льдом, пропускают обезвоженный сернистый газ до привеса 27 г.

Срок годности раствора I – 6 мес.

Раствор II. В сосуд из оранжевого стекла с притертой пробкой помещают 600 мл метанола (содержание воды не более 0,1 %) и 75 г йода, закрывают пробкой, перемешивают и оставляют стоять до полного растворения йода.

Срок годности раствора II – 6 мес.

Растворы I и II непосредственно перед использованием смешивают в соотношении 1:2,17. Титр полученного реактива около 0,004 г/мл.

Разбавленный реактив Фишера с титром около 0,001 г/мл готовят, смешивая полученный раствор с метанолом в соотношении 1:1, и применяют только при электрометрическом определении конечной точки титрования.

Установка титра. Около 0,04 г (точная навеска) воды вносят в сухую колбу, содержащую 5 мл метанола, и титруют реактивом Фишера, прибавляя в конце титрования по 0,1-0,05 мл.

Параллельно титруют 5 мл метанола.

Титр реактива Фишера (W), в граммах на миллилитр, вычисляют по формуле:

$$W = \frac{a}{V_1 - V_2},$$

где: a – навеска воды, в граммах;
V_1 – объем реактива Фишера, израсходованный на титрование навески воды в метаноле, в миллилитрах;
V_2 – объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах.

Примечания

1. Реактив Фишера описанного состава неприменим для анализа соединений, реагирующих с одним или несколькими компонентами реактива (например, аскорбиновая кислота, меркаптаны, сульфиды, гидрокарбонаты и карбонаты щелочных металлов, оксиды и гидроксиды металлов, альдегиды, кетоны и др.).
2. Для определения воды в карбонильных соединениях и сильных кислотах при электрометрическом определении конечной точки титрования можно использо-

вать реактив Фишера видоизмененного состава, содержащий вместо метанола N,N-диметилформамид.
3. Допускается использование коммерческих растворов I и II.

Реактив Фолина

В круглодонную колбу помещают 70 мл воды, 10 г натрия вольфрамата. 2,5 г фосфорномолибденовой кислоты, 5 мл 85 % фосфорной кислоты, кипятят с обратным холодильником 2 ч, затем охлаждают, разбавляют водой до 100 мл, хорошо перемешивают.

Хранят в сосудах оранжевого стекла с притертыми пробками.

Реактив Фреде. См. **Аммония молибдата раствор в серной кислоте концентрированной.**

Реактив Швейцера

10 г меди(II) сульфата растворяют в 100 мл воды, прибавляют 10 % раствор натрия гидроксида в достаточном для осаждения гидрата окиси меди количестве, собирают последний на фильтре и промывают водой до исчезновения реакции на сульфаты. Влажный осадок растворяют в минимальном количестве 10 % раствора аммиака, необходимом для полного растворения осадка.

Хранят в стеклянных сосудах с притертыми пробками.

Реактив Шталя. Смешивают 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 50 мл 96 % спирта и 1 г *п*-диметил-аминобензальдегида; после полного растворения доводят объем раствора 96 % спиртом до 100 мл.

Реактив Эльмана. См. **5,5′-Дитиобис 2-нитробензойная кислота.**

Резорцин. $C_6H_4(OH)_2$. (М.м. 110,11). *м*-Диоксибензол.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Под действием света и воздуха краснеет.

Очень легко растворим в воде и спирте 96 %, легко растворим в эфире.

Температура плавления. От 109 до 112 °С.

Температура кипения. Около 281 °С.

Резорцина раствор 2 %

К 50 г резорцина прибавляют 50 мл воды и оставляют при частом взбалтывании на 24 ч. Раствор фильтруют.

Хранят в хорошо укупоренных сосудах оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Резорцина раствор в бензоле

К 1,5 г резорцина прибавляют 1 л бензола и оставляют при частом взбалтывании на 24 ч. Прозрачный раствор сливают.

Хранят в стеклянных сосудах с притертыми пробками, в защищенном от света месте.

Резорцина реактив

К 80 мл хлористоводородной кислоты концентрированной прибавляют 10 мл 2 % раствора резорцина, 0,25 мл раствора 2,5 % меди(II) сульфата и доводят водой до объема 100,0 мл.

Используют через 4 ч после приготовления.

Хранят при температуре от 2 до 8 °С. Срок годности – 7 сут.

Резорциновый синий. См. **Лакмоид.**

Рейнекат аммония. См. **Аммония рейнекат.**

Рейнеката аммония раствор 8 %

8 г рейнеката аммония растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Раствор применяют свежеприготовленным.

Рибоза. $C_5H_{10}O_5$. (М.м. 150,13). D-Рибоза.

Белый кристаллический порошок.

Растворима в воде, мало растворима в спирте 96 %.

Температура плавления. От 88 до 92 °С.

Рицинолеиновая кислота. $C_{18}H_{34}O_3$. (М.м. 298,45). 12-Гидроксиолеиновая кислота.

Содержит смесь жирных кислот, полученных гидролизом масла касторового.

Вязкая жидкость от желтого до желтовато-коричневого цвета.

Практически нерастворима в воде, очень легко растворима в этаноле, растворима в эфире.

d_{20}^{20} . Около 0,942.

n_D^{20} . Около 1,472.

Температура плавления. Около 285 °С с разложением.

Родамин В. $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$. (М.м. 479,0). [9-(2-Карбоксифенил)-6-(диэтиламино)-3Н-ксантен-3-илиден]диэтиламмония хлорид.

Кристаллы зеленого цвета или порошок красновато-фиолетового цвета. Очень легко растворим в воде и спирте 96 %.

Ртути(I) нитрат. $Hg_2(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$. (М.м. 561,2). Ртуть(I) азотнокислая 2-водная. Ртуть(I) азотнокислая, дигидрат. Ртути закисной нитрат.

Бесцветные кристаллы, выветриваются на воздухе. Ядовит.

Реагирует с водой при растворении. Растворима в азотной кислоте, растворах аммиака и ацетоне.

Ртути дихлорид. См. **Ртути(II) хлорид.**

Ртуть. Hg. (А.м. 200,59).

Жидкость серебристо-белого цвета, рассыпающаяся на сферические капли, которые не оставляют металлического следа при трении о бумагу.

d_{20}^{20} . Около 13,5.

Температура кипения. Около 357 °С.

Ртути(II) нитрата раствор в азотной кислоте

3 мл ртути осторожно растворяют в 27 мл азотной кислоты дымящей; полученный раствор разводят равным объемом воды.

Хранят в защищенном от света месте. Срок годности – 2 мес.

Ртути(II) ацетат. $(CH_3COO)_2Hg$. (М.м. 318,68). Ртути диацетат. Ртути окисной ацетат.

Кристаллы белого цвета. Ядовит.

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

Ртути(II) ацетата раствор

3,19 г ртути(II) ацетата растворяют в уксусной кислоте безводной, доводят объем раствора той же кислотой до 100 мл. Если необходимо, полученный раствор

нейтрализуют 0,1 М раствором хлорной кислоты, используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового.

Ртути окисной ацетата раствор

5 г ртути окисной ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в теплой уксусной кислоте ледяной. После охлаждения объем раствора доводят уксусной кислотой ледяной до метки.

Хранят в сосудах оранжевого стекла в защищенном от света месте.

Раствор используют свежеприготовленным.

Ртути(II) бромид. $HgBr_2$. (М.м. 360,39). Ртути дибромид.

Кристаллы или кристаллический порошок белого или светло-желтого цвета.

Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Ртутно-бромидная бумага

В прямоугольную чашку помещают 5 % раствор ртути(II) бромида в спирте 96 %, погружают в раствор кусочки белой фильтровальной бумаги, с плотностью 80 г/м^2 (скорость фильтрования, равная времени фильтрования, выраженному в секундах, при фильтровании 100 мл воды при температуре 20 °С через фильтр с поверхностью 10 см^2 и постоянном давлении 6,7 кПа: от 40 до 60 с), размером 1,5 × 20 см, сложенные вдвое. Бумагу подвешивают на неметаллическую нить, позволяя стечь избытку жидкости, сушат в защищенном от света месте. Отрезают по 1 см с каждого конца каждой полоски и нарезают остальную часть бумаги на квадратики со стороной 1,5 см или диски диаметром 1,5 см.

Хранят в контейнере со стеклянной пробкой, завернутом в черную бумагу.

Ртути(II) йодид. HgI_2. (М.м. 454,4). Ртути дийодид. Ртуть йодная.

Плотный кристаллический порошок ярко-красного цвета.

Мало растворим в воде, умеренно растворим в ацетоне, спирте 96 % и эфире, растворим в избытке 10 % раствора калия йодида.

Хранят в защищенном от света месте.

Ртути(II) нитрат. $Hg(NO_3)_2 \cdot H_2O$ (М.м. 342,62). Ртути динитрат, моногидрат. Ртуть(II) азотнокислая, моногидрат.

Бесцветные или слегка окрашенные кристаллы. Гигроскопичен.

Растворим в воде в присутствии небольшого количества азотной кислоты.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

Ртути(II) оксид. HgO. (М.м. 216,59). Ртути оксид желтый. Ртути оксид.

Порошок от желтого до оранжево-желтого цвета.

Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Хранят в защищенном от света месте.

Ртути(II) сульфата раствор

1 г ртути(II) оксида растворяют в смеси 20 мл воды и 4 мл серной кислоты концентрированной.

Ртути(II) тиоцианат. $Hg(SCN)_2$. (М.м. 316,76). Ртути ди(тиоцианат). Ртути роданид.

Кристаллический порошок белого цвета.

Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и эфире, растворим в растворах натрия хлорида.

Ртути(II) тиоцианата раствор
0,3 г ртути(II) тиоцианата растворяют в этаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.
Срок годности – 7 сут.
Ртути(II) хлорид. $HgCl_2$. (М.м. 271,49). Ртути дихлорид. Сулема.
Тяжелый белый порошок или белые кристаллы. Ядовит.
Растворим в воде, эфире и глицерине, легко растворим в спирте 96 %.
Ртути(II) хлорида раствор 5,4 %. Раствор 54 г/л.
Рутений красный. $[(NH_3)_5Ru(NH_3)_4ORu(NH_3)_5]Cl_6 \cdot 4H_2O$. (М.м. 858,5).
Порошок коричневато-красного цвета.
Растворим в воде.
Рутения красного раствор 0,08 %. Раствор 0,8 г/л в растворе свинца(II) ацетата.
Сабинен. $C_{10}H_{16}$. (М.м. 136,23). Туй-4(10)-ен. 4-Метилен-1-изопропил-бицикло-(3.1.0)-гексан.
Бесцветная маслянистая жидкость.
d_{25}^{25}. Около 0,843.

n_D^{20}. Около 1,468.
Температура кипения. От 163 до 165 °С.
Хроматографическая чистота сабинена, применяемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 99,0 %.
Салициловая кислота. $C_6H_4(OH)COOH$. (М.м. 138,12).
Белые, мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок. Мало растворима в воде, легко растворима в спирте 96 % и эфире, умеренно растворима в метиленхлориде.
Салициловый альдегид. $C_7H_6O_2$. (М.м. 122,1). 2-Гидроксибензальдегид.
d_{20}^{20}. Около 1,167.

n_D^{20}. Около 1,574.
Температура кипения. Около 196 °С.
Температура плавления. Около –7 °С.
Салицилового альдегида азин. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. (М.м. 240,26). 2,2′-Азинодиметилдифенол.
0,30 г гидразина сульфата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл уксусной кислоты ледяной и 2 мл свежеприготовленного 20 % (об/об) раствора салицилового альдегида в 2-пропаноле. Перемешивают, выдерживают до образования желтого осадка, затем встряхивают с двумя порциями по 15 мл метиленхлорида.
Объединенные органические извлечения, высушенные над натрия сульфатом безводным, декантируют или фильтруют и выпаривают досуха. Осадок перекристаллизовывают при охлаждении из смеси растворителей метанол – толуол (40:60). Кристаллы сушат в вакууме.
Температура плавления. Около 213 °С.
Сантонин. $C_{15}H_{18}O_3$. (М.м. 246,29). (–)-α-Сантонин. 3,5a,9-Триметил-3a,5,5a,9b-тетрагидро-3H,4H-нафто[1,2]-фуран-2,8-дион.
Бесцветные блестящие кристаллы, желтеющие под действием света.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в горячем спирте 96 %, умеренно растворим в этаноле.

Температура плавления. От 174 до 176 °С.

$[\alpha]_D^{18}$. –173 °С (этанол).

Сапарал. Сумма аммонийных солей тритерпеновых гликозидов-аралозидов А, В и С.

Аморфный порошок кремового или серовато-кремового цвета. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, мало и медленно растворим в спирте 96 %; практически нерастворим в хлороформе.

Сапарала раствор 0,6 %. 0,06 г сапарала растворяют в 10 мл метанола.

Сафранин. Смесь 3,7-диамино-2,8-диметил-5-фенил-феназиния хлорида, $C_{20}H_{19}ClN_4$ (М.м. 350,85) и 3,7-диамино-2,8-диметил-5-О-толилфеназиния хлорида, $C_{21}H_{21}ClN_4$ (М.м. 364,87).

Темно-красный порошок.

Умеренно растворим в спирте 70 %, образуя прозрачный раствор красного цвета с желтовато-красной флуоресценцией.

Сафранина раствор. 0,1 г сафранина растворяют в 10 мл спирта 50 %.

Сахароза. $C_{12}H_{22}O_{11}$. (М.м. 342,30). Сахар.

Белый кристаллический порошок или блестящие, сухие, бесцветные или белые кристаллы.

Очень легко растворима в воде, умеренно растворима в спирте 96 %, практически нерастворима в этаноле безводном.

Если сахарозу используют для поверки поляриметра, ее хранят в сухом виде в запаянной ампуле.

Свинца(II) ацетат. $(CH_3COO)_2Pb \cdot 3H_2O$. (М.м. 379,33). Свинца диацетат. Свинца диацетат, тригидрат. Свинец уксуснокислый.

Бесцветные кристаллы, выветривающиеся на воздухе.

Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Свинцово-ацетатная бумага

Фильтровальную бумагу, плотность которой 80 г/м^2, погружают в смесь: уксусная кислота разведенная 12-9,5 %, раствор свинца(II) ацетата (1:10), затем ее вынимают, сушат и нарезают на полоски размером 15 × 40 мм.

Свинцово-ацетатная вата

Гигроскопичную вату погружают в смесь растворителей: уксусная кислота разведенная 12-9,5 %, раствор свинца(II) ацетата (1:10). Не отжимая ваты, удаляют избыток жидкости, затем помещают ее на несколько слоев фильтровальной бумаги и сушат на воздухе.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Свинца ацетата раствор 10 %

10 г свинца(II) ацетата растворяют в воде, прибавляют уксусной кислоты 98 % до получения прозрачного раствора и разбавляют водой до 100 мл.

Свинца(II) ацетата раствор 9,5 %. Раствор 95 г/л в воде, свободной от углерода диоксида.

Свинца(II) ацетата основного раствор. Свинцовый уксус.

Содержит не менее 16,7 % (м/м) и не более 17,4 % (м/м). Pb (А.м. 207,19)

в виде соединения, соответствующего примерно формуле $C_8H_{14}O_{10}Pb_3$.
40,0 г свинца(II) ацетата растворяют в 90 мл воды, свободной от углерода диоксида. Доводят pH раствора до 7,5 раствором натрия гидроксида концентрированным, центрифугируют и используют прозрачный, бесцветный раствор над осадком.
При хранении в хорошо закрытом контейнере раствор должен быть прозрачным.
Свинца(II) нитрат. $Pb(NO_3)_2$. (М.м. 331,20). Свинца динитрат. Свинец(II) азотнокислый.
Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.
Легко растворим в воде.
Свинца нитрата раствор 10 %
10 г свинца(II) нитрата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Свинца(II) нитрата раствор 3,3 %. Раствор 33 г/л.
Свинца(IV) оксид. PbO_2. (М.м. 239,19). Свинца диоксид.
Порошок темно-коричневого цвета, выделяющий кислород при нагревании.
Практически нерастворим в воде, растворим в хлористоводородной кислоте концентрированной с выделением хлора, растворим в азотной кислоте разведенной 12,5 % в присутствии пероксида водорода, щавелевой кислоты или других восстанавливающих реагентов, растворим в горячих концентрированных растворах гидроксидов щелочных металлов.
Свинца(II) оксид. PbO. (М.м. 223,19).
Мелкокристаллический или аморфный порошок от желто-зеленого с серебристым оттенком до красновато-бурого цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в азотной кислоте, щелочах.
Селен. Se. (А.м. 78,96).
Порошок или гранулы от коричневато-красного до черного цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %, растворим в азотной кислоте.
Температура плавления. Около 220 °С.
Селена(IV) оксид. SeO_2. (М.м. 110,96). Селена окись.
Белый кристаллический порошок.
Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, ацетоне, уксусной кислоте.
Селенистая кислота. H_2SeO_3. (М.м. 129,00).
Кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворима в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Сеньетова соль. См. **Калия-натрия тартрат.**
Сера. S. (А.м. 32,06).
Мелкий аморфный бледно-желтый порошок без запаха.
Серебра диэтилдитиокарбамат. $C_5H_{10}AgNS_2$. (М.м. 256,16).
Порошок от бледно-желтого до серовато-желтого цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в пиридине.
Готовят следующим образом: 1,7 г серебра нитрата растворяют в 100 мл воды. Отдельно растворяют 2,3 г натрия диэтилдитиокарбамата в 100 мл воды. Оба

раствора охлаждают до температуры 10 °С, смешивают и при перемешивании собирают осадок желтого цвета на стеклянном фильтре, промывают 200 мл холодной воды и сушат в вакууме в течение 2-3 ч.
Серебра диэтилдитиокарбамат не должен изменять окраску или иметь сильный запах.
Серебра нитрат. $AgNO_3$. (М.м. 169,87).
Бесцветные, прозрачные кристаллы в виде пластинок или белых цилиндрических палочек. Под действием света препарат темнеет.
Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.
Серебра нитрата аммиачный раствор 2,5 %
2,5 г серебра нитрата растворяют в 80 мл воды, по каплям прибавляют раствор аммиака разведенный 10 % до растворения осадка и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.
Серебра нитрата аммиачный раствор 5 %
5 г серебра нитрата растворяют в 100 мл воды. К раствору приливают по каплям, при постоянном перемешивании, 10 % раствор аммиака до тех пор, пока осадок не будет почти (но не полностью) растворен; фильтруют.
Хранят в хорошо укупоренных сосудах оранжевого стекла в защищенном от света месте.
Серебра нитрата раствор 4,25 %. Раствор 42,5 г/л.
Хранят в сосудах оранжевого стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте.
Серебра нитрата раствор 1,7 %. Раствор 17 г/л.
Хранят в сосудах оранжевого стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте.
Серебра нитрата раствор 2 %. Раствор 20 г/л.
Хранят в сосудах оранжевого стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте.
Серебра нитрата спиртовый раствор 2 %. Раствор 20 г/л в спирте 96 %. Хранят в сосудах оранжевого стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте.
Серебра нитрата раствор в пиридине 8,5 %. Раствор 85 г/л в пиридине. Хранят в сосудах оранжевого стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте.
Серебра нитрата реактив
К смеси 3 мл раствора аммиака концентрированного 32% и 40 мл 1 М раствора натрия гидроксида прибавляют по каплям при перемешивании 8 мл 2 % раствора серебра нитрата и доводят объем раствора водой до 200 мл.
Серебра оксид. Ag_2O. (М.м. 231,71). Дисеребра оксид. Серебра окись.
Порошок коричневато-черного цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %, легко растворим в разведенной азотной кислоте и растворах аммиака.
Хранят в защищенном от света месте.

Серебряно-марганцевая бумага

Полоски медленно фильтрующей бумаги погружают в раствор, содержащий 8,5 г/л марганца(II) сульфата и 8,5 г/л серебра нитрата. Выдерживают в течение нескольких минут, сушат над фосфора(V) оксидом, защищая от воздействия паров кислот и щелочей.

Серная кислота концентрированная. H_2SO_4. (М.м. 98,08). Содержание H_2SO_4 93,56-95,68 %.

Бесцветная едкая маслянистой консистенции, очень гигроскопичная жидкость. Плотность 1,830-1,835.

Смешивается с водой и спиртом 96 % с интенсивным выделением тепла. При смешивании с другими жидкостями следует осторожно добавлять серную кислоту концентрированную к другим жидкостям.

Серной кислоты раствор 50 %

К 500 мл воды осторожно, при помешивании, приливают 300 мл серной кислоты концентрированной. Раствор после охлаждения разбавляют водой до плотности 1,398-1,388.

Серной кислоты раствор 20 %

К 100 мл воды осторожно, при перемешивании, приливают 12,5 мл серной кислоты концентрированной.

Серной кислоты раствор 5 %

К 100 мл воды осторожно, при помешивании, приливают 3,0 мл серной кислоты концентрированной.

Серная кислота разведенная 9,8 %. Содержит 98 г/л H_2SO_4.

5,5 мл серной кислоты концентрированной прибавляют к 60 мл воды, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Количественное определение. В колбу с притертой стеклянной пробкой помещают 30 мл воды, прибавляют 10,0 мл серной кислоты разведенной и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 49,04 мг H_2SO_4.

Серная кислота разведенная 16 %

Серной кислоты концентрированной – 1 ч. и воды – 5 ч.

В фарфоровый или стеклянный сосуд отвешивают воду и к ней понемногу при помешивании прибавляют кислоту. Содержание H_2SO_4 не менее 15,56 и не более 16,5 %.

Серной кислоты раствор 2 М

4 н. раствор серной кислоты.

112,00 мл серной кислоты концентрированной осторожно приливают к 200 мл воды, разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.

Серной кислоты раствор 1 М

2 н. раствор серной кислоты.

56,00 мл серной кислоты концентрированной осторожно приливают к 100 мл воды и разбавляют объем раствора водой до 1000,0 мл.

Серная кислота, свободная от азота

Должна выдерживать требования для серной кислоты концентрированной и следующее дополнительное испытание.

Нитраты. К 5 мл воды осторожно прибавляют 45 мл серной кислоты концентрированной, охлаждают до температуры 40 °С и прибавляют 8 мг дифенилбензидина; полученный раствор должен быть бледно-розового или слегка бледно-голубого цвета.

Серной кислоты раствор спиртовый 2,5 М

Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 14 мл серной кислоты концентрированной прибавляют к 60 мл спирта 96 %, охлаждают и доводят объем раствора тем же спиртом до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Серной кислоты раствор спиртовый 0,25 М

10 мл 2,5 М спиртового раствора серной кислоты доводят спиртом 96 % до объема 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Серной кислоты раствор спиртовый

Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 20 мл серной кислоты концентрированной прибавляют к 60 мл спирта 96 %, охлаждают и доводят объем раствора тем же спиртом до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Сернистой кислоты раствор

Сернистая кислота весьма неустойчива при хранении и известна только в водных растворах. Готовят ее непосредственно перед употреблением по следующей методике.

Сернистый газ, получаемый при действии прибавляемой по капле концентрированной серной кислоты на сульфит или натрия бисульфит, по газоотводной трубке пропускают через 50-100 мл холодной воды до насыщения. Насыщенный раствор сернистой кислоты при 20 °С содержит около 6 % SO_2 и имеет плотность около 1,0328. Такой раствор разводят водой в 10 раз и применяют для обесцвечивания йода.

Сероводород. H_2S. (М.м. 34,08).

Газ; мало растворим в воде.

Сероводород очищенный. H_2S. (М.м. 34,08).

Содержит не менее 99,7 % (об/об) H_2S.

Серы диоксид. SO_2. (М.м. 64,05). Сернистый ангидрид.

Бесцветный газ. При сжатии превращается в бесцветную жидкость.

Растворим в спирте 96 %, серной кислоте, уксусной кислоте.

Серы диоксид очищенный. SO_2. (М.м. 64,1).

Содержит не менее 99,9 % (об/об) SO_2.

Сероуглерод. См. **Углерода дисульфид.**

Силикагель G

Содержит около 13 % кальция сульфата полугидрата.

Гомогенный порошок белого цвета, с размером частиц около 15 мкм.

Кальция сульфат. 0,25 г помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой,

прибавляют 3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и 100 мл воды, энергично взбалтывают в течение 30 мин, фильтруют через стеклянный фильтр и промывают остаток. Фильтрат и промывные воды объединяют и проводят определение содержания кальция методом комплексометрии.
1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 14,51 мг $CaSO_4 \cdot 0{,}5\ H_2O$.
pH. Около 7,0 (суспензия, полученная взбалтыванием 1 г с 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, в течение 5 мин).

Силикагель GF_{254}

Содержит около 13 % кальция сульфата полугидрата и около 1,5 % флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм.
Гомогенный порошок белого цвета с размером частиц около 15 мкм.
Кальция сульфат. Определение проводят методом, указанным для силикагеля G.
pH. Должен выдерживать требования для силикагеля G.
Флуоресценция. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве тонкого слоя силикагель G. На хроматографическую пластинку наносят в десять точек последовательно возрастающие объемы от 1 до 10 мкл 0,1 % раствора бензойной кислоты в смеси растворителей муравьиной кислоты безводная – 2-пропанол (10:90). Хроматографируют в той же смеси растворителей. Когда фронт растворителей пройдет около 10 см, пластинку сушат и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На верхней трети хроматограммы на флуоресцирующем фоне должны обнаруживаться темные пятна бензойной кислоты, начиная от 2 мкг и более.

Силикагель H

Гомогенный порошок белого цвета с размером частиц около 15 мкм.
pH. Должен выдерживать требования для силикагеля G.

Силикагель H силанизированный

Гомогенный порошок белого цвета; после встряхивания с водой всплывает на поверхность вследствие гидрофобных свойств.
Хроматографическая разделяющая способность. Должен выдерживать испытание для силикагеля HF_{254} силанизированного.

Силикагель HF_{254}

Содержит около 1,5 % флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм.
Гомогенный порошок белого цвета с размером частиц около 15 мкм.
pH. Должен выдерживать требование для силикагеля G.
Флуоресценция. Должен выдерживать требование для силикагеля GF_{254}.

Силикагель HF_{254} силанизированный

Содержит около 1,5 % флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм.
Гомогенный порошок белого цвета; после встряхивания с водой всплывает на поверхность вследствие гидрофобных свойств.
Хроматографическая разделяющая способность. В коническую колбу вместимостью 250 мл помещают по 0,1 г метиллаурата, метилмиристата, метилпальмитата и метилстеарата, прибавляют 40 мл раствора калия гидроксида

спиртового 3 % и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Охлаждают, переносят раствор в делительную воронку с помощью 100 мл воды, подкисляют до pH от 2 до 3 хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 % и встряхивают с тремя порциями хлороформа по 10 мл каждая. Объединенные хлороформные извлечения сушат над натрия сульфатом безводным, фильтруют и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 50 мл хлороформа. Проводят определение методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве тонкого слоя силикагель HF_{254} силанизированный. На хроматографическую пластинку наносят в три точки по 10 мкл хлороформного раствора и хроматографируют в системе растворителей: уксусная кислота ледяная – вода – диоксан (10:25:65). Когда фронт растворителей пройдет 14 см, пластинку сушат при температуре 120 °С в течение 30 мин, охлаждают, опрыскивают раствором 35 г/л фосфорномолибденовой кислоты в 2-пропаноле и нагревают при температуре 150 °С до появления пятен. Пластинку обрабатывают парами аммиака до получения белого фона. На хроматограммах должны обнаруживаться четыре четко разделенных хорошо выраженных пятна.

Силикагель для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

Гомогенный порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель для хроматографии, сильный анионит

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированный группами четвертичного аммония. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

Гомогенный порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

pH. Используемые пределы от 2 до 8.

Силикагель для эксклюзионной хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц 10 мкм и очень гидрофильной поверхностью; средний диаметр пор около 30 нм; совместим с водными растворами с pH от 2 до 8 и органическими растворителями.

Пригоден для разделения протеинов с молекулярными массами от 1×10^3 до 3×10^5.

Силикагель, модифицированный амилазой, для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной амилазой. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

Гомогенный порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель аминопропилметилсилильный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной аминопропилметилсилильными

группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель аминопропилсилильный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной аминопропилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель безводный

Аморфная кремниевая кислота, частично обезвоженная и полимеризованная, поглощающая при температуре 20 °С около 30 % воды относительно своей массы. Содержит в качестве индикатора кобальта хлорид.
Практически нерастворим в воде, частично растворим в растворах натрия гидроксида.

Силикагель бутилсилильный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной бутилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.
Кремния диоксид сфероидальный. 30 нм.
Объем пор. 0,6 $см^3/г$.
Удельная площадь поверхности. 80 $м^2/г$.

Силикагель гексилсилильный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной гексилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель гидрофильный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм, поверхность которого модифицирована с целью придания гидрофильных свойств. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.

Силикагель диметилокстадецилсилильный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной диметилоктадецилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.
Размер частиц иррегулярный. Удельная площадь поверхности – 300 $м^2/г$.

Силикагель диольный для хроматографии (1)

Сферические частицы кремния диоксида с привитыми дигидроксипропильными группами. Размер пор – 10 нм.

Силикагель нитрильный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной цианопропилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и эфире.

Силикагель нитрильный для хроматографии (1)

Силикагель очень тонко измельченный, состоящий из пористых сферических частиц, с химически связанными нитрильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и эфире.

Силикагель нитрильный для хроматографии (2) (сверхчистый)

Силикагель сверхчистый с поверхностью, химически модифицированной цианопропилсилильными группами. Содержит менее 20 ppm металлов. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и эфире.

Силикагель октадеканоиламинопропилсилильный для хроматографии

Силикагель тонкоизмельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной аминопропилсилильными группами, которые ацелированы октадеканоил-группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 % и эфире.

Силикагель октадецилсилильный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель октадецилсилильный для хроматографии (1) (сверхчистый)

Силикагель сверхчистый, очень тонко измельченный с размером пор около 10 нм и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами (содержание углерода – 19 %).
Содержание металлов должно быть менее 20 ppm.

Силикагель октадецилсилильный для хроматографии (2) (сверхчистый)

Силикагель сверхчистый, очень тонко измельченный с размером пор 15 нм и

поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами (содержание углерода 20 %), предназначенный для анализа полициклических ароматических углеводородов. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм; перед введением октадецилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков для сведения к минимуму взаимодействия с основными компонентами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и размером пор около 10 нм, содержит около 16 % углерода. Перед введением октадецилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков. Для дальнейшего сведения к минимуму какого-либо взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Для сведения к минимуму взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель октилсилильный для хроматографии

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Силикагель октилсилильный для хроматографии (1)
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными и метильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.
Силикагель октилсилильный для хроматографии (2)
Силикагель очень тонко измельченный с размером пор 10 нм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами (содержит 19 % углерода).
Силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами. Для сведения к минимуму взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.
Силикагель триметилсилильный для хроматографии
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной триметилсилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.
Силикагель фенилсилильный для хроматографии
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 5 до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной фенильными группами.
Силикагель фенилсилильный для хроматографии (1)
Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц 5 мкм и поверхностью, химически модифицированной фенильными группами.
Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.
Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и метиленхлориде.
Кремния диоксид сфероидальный. 8 нм.
Удельная площадь поверхности. 80 $м^2/г$.
Содержание углерода. 5,5 %.
Силикагель цианосилильный для хроматографии
Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной цианосилильными группами. Размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, в которых он используется.
Гомогенный порошок белого цвета.

Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Синенсетин. $C_{20}H_{20}O_7$. (М.м. 372,36). 3′,4′,5,6,7-Пентаметоксифлавон.

Белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 177 °С.

Поглощение. Раствор в метаноле имеет три максимума поглощения при 243, 268 и 330 нм.

Количественное содержание. Не менее 95,0 %.

Синий VS. См. **Сульфановый синий.**

Сквалан. $C_{30}H_{62}$. (М.м. 422,8). 2,6,10,15,19,23-Гексаметилтетракозан.

Бесцветная маслянистая жидкость.

Легко растворим в эфире и жирных маслах, мало растворим в ацетоне, спирте 96 %, уксусной кислоте ледяной и метаноле.

d_{20}^{20}. От 0,811 до 0,813.

n_D^{20}. От 1,451 до 1,453.

Скипидар очищенный

Прозрачная, бесцветная, подвижная жидкость с характерным запахом.

Смешанный индикатор

Смешивают метиловый красный и метиленовый синий в соотношении 2:1.

Смешанного индикатора раствор

100 мл 0,1 % спиртового раствора метилового красного смешивают с 50 мл 0,1 % спиртового раствора метиленового синего (голубого).

Переход окраски раствора от фиолетово-красной к зеленой при pH 5,4.

Смесь для спекания

25 г мелко растертого безводного химически чистого натрия карбоната тщательно смешивают в ступке с 45 г безводного химически чистого калия карбоната и с 25 г мелко растертого химически чистого калия нитрата.

Хранят в банке с притертой пробкой.

Смола слабокатионитная. См. **Анионобменная смола.**

Смола ионообменная сильнокислотная. См. **Ионообменная смола сильнокислотная.**

Соль Рейнеке. См. **Аммония рейнекат.**

Сополимер стирол-дивинилбензола

Твердые, пористые гранулы из поперечно-сшитого полимера. Существуют различные марки с разными размерами гранул. Размер гранул указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

Сополимер этилвинилбензол-дивинилбензола

Твердые, пористые гранулы шарообразной формы из поперечно-сшитого полимера. Существуют различные марки с разными размерами гранул. Размер гранул указывают в испытаниях, в которых он используется.

Сорбит. $C_6H_{14}O_6$. (М.м. 182,17). D-Глюцитол. D-Сорбит.

Белый или почти белый кристаллический порошок. Обладает полиморфизмом. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Спирт 96 %. C_2H_5OH. (М.м. 46,07). Этанол 96 %. Спирт этиловый ректификованный.

Содержит 95,1-96,9 % (об/об) или 92,6-95,2 % (м/м) C_2H_6O при 20 °С.
Бесцветная, прозрачная, летучая, воспламеняющаяся жидкость; гигроскопична.
Смешивается с водой и метиленхлоридом. Горит бездымным голубоватым пламенем.
Температура кипения. Около 78 °С.

Спирт 96 %, свободный от альдегидов

1200 мл спирта 96 % смешивают с 5 мл 40 % раствора серебра нитрата и 10 мл охлажденного 50 % раствора калия гидроксида, встряхивают, отстаивают в течение нескольких дней и фильтруют.
Фильтрат перегоняют непосредственно перед использованием.

Спирт 96 % очищенный

К 1 л 95 % спирта прибавляют 4 г цинковой пыли и 4 мл серной кислоты концентрированной. Смесь оставляют на 24 ч, периодически перемешивая. Затем спирт перегоняют. К 1 л перегнанного спирта прибавляют 4 г цинковой пыли и 4 г кали едкого, перемешивают и снова перегоняют.

Спирт *н*-амиловый. См. **Пентанол.**

Спирт *н*-бутиловый. См. **Бутанол.**

Спирт изоамиловый. См. **Изоамиловый спирт.**

Спирт изопропиловый. См. **2-Пропанол.**

Спирт метиловый. См. **Метанол.**

Спирт поливиниловый. См. **Поливиниловый спирт.**

Спирт пропиловый. См. **Пропанол.**

Спирт этиловый абсолютированный. См. **Этанол.**

Бесцветная, прозрачная, летучая, воспламеняющаяся жидкость, гигроскопична.
Допускается запах бензола.
Смешивается с водой и метиленхлоридом.
Горит голубоватым бесцветным пламенем.
Содержание этилового спирта – не менее 99,8 % по объему.
Хранят в стеклянных банках с притертыми пробками.

Спирт этиловый абсолютированный для спектрофотометрии

Абсолютированный спирт, не содержащий бензола, перегоняют над твердым натром едким или кали едким (10 г щелочи на 1 л спирта). Начальную и конечную порции отгона отбрасывают. Перегнанный спирт абсолютированный при измерении относительно воды в кювете с толщиной слоя 1 см должен иметь величину оптической плотности, не превышающей 0,01 в области от 320 до 350 нм и 0,05 в области от 280 до 300 нм.

Спирт 90 %, содержащий 1 % хлористоводородной кислоты концентрированной

К 100 мл спирта 90 % осторожно приливают по каплям 1,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

Спирт 60 %, содержащий 5 % хлористоводородной кислоты

К 95 мл спирта 60 % приливают 5 мл 25 % хлористоводородной кислоты.

Сплав Деварда

Сплав меди, алюминия и цинка в массовом соотношении 1:09:0,1.
Белый хрупкий металл в виде палочек или серого порошка.

Стеариновая кислота. $C_{18}H_{36}O_2$. (М.м. 284,47). Октадекановая кислота.
Порошок или хлопья белого цвета, маслянистые на ощупь.
Практически нерастворима в воде, растворима в горячем спирте 96 % и эфире.
Температура плавления. Около 70 °С.
Стронция карбонат. $SrCO_3$. (М.м. 147,63).
Кристаллический порошок белого цвета.
Содержит не менее 99,5 % $SrCO_3$.
Судан красный G. $C_{17}H_{14}N_2O_2$. (М.м. 278,30). Растворимый Красный 1. 1-[(2-Метоксифенил)азо]нафталин-2-ол.
Порошок красновато-коричневого цвета.
Практически нерастворим в воде.
Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве тонкого слоя силикагель G. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл 0,01 % раствора в метиленхлориде и хроматографируют в том же растворителе. Длина пробега фронта растворителя около 10 см от линии старта. На полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.
Судан 1
Порошок оранжево-красного цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в метиленхлориде.
Температура плавления. Около 131 °С.
Судан III. $C_{22}H_{16}N_4O$. (М.м. 352,39).
Коричневый порошок с зеленым металлическим блеском.
Мало растворим в спирте 96 %, растворим в бензоле и хлороформе.
Судан IV. $C_{24}H_{20}N_4O$. (М.м. 380,45).
Порошок от коричневого до красновато-коричневого цвета.
Мало растворим в этаноле 96 %, растворим в хлороформе.
Судана IV раствор 0,5 %
0,5 г реактива растворяют в хлороформе и доводят объем раствора хлороформом до 100 мл.
Сулема. См. **Ртути(II) хлорид.**
Сульфаминовая кислота. NH_2SO_3H. (М.м. 97,09).
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета.
Легко растворима в воде, умеренно растворима в ацетоне, спирте 96 % и метаноле, практически нерастворима в эфире.
Температура плавления. Около 205 °С с разложением.
Сульфаминовой кислоты раствор 3 %. Раствор 30 г/л.
Сульфаниламид. $C_6H_8N_2O_2S$. (М.м. 172,20). 4-Аминобензолсульфонамид.
Порошок белого цвета.
Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, ацетоне, разведенных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов, умеренно растворим в спирте 96 %, эфире и петролейном эфире.
Температура плавления. Около 165 °С.
Сульфаниловая кислота. $C_6H_4(NH_2)SO_3$. (М.м. 173,19). 4-Аминобензолсульфоновая кислота.

Белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок.
Умеренно растворима в воде, практически нерастворима в 96 % спирте.
Сульфановый синий. $C_{27}H_{31}N_2NaO_6S_2$. (М.м. 566,6). Дисульфин синий. Кислотный синий 1. Синий VS. Натрия [[[4-(диэтиламино)фенил](2,4-дисульфонатофенил)метилен]циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диэтиламмоний.
Порошок фиолетового цвета.
Растворим в воде. Разведенные растворы имеют синюю окраску, которая переходит в желтую при прибавлении кислоты хлористоводородной концентрированной.
Сульфарсазен. См. **Плюмбон.**
Сульфатиазол. $C_9H_9N_2O_2S_2$. (М.м. 255,31). 4-Амино-N-(тиазол-2-ил)бензолсульфонамид.
Порошок или кристаллы белого или желтовато-белого цвета.
Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 %. Растворяется в разведенных минеральных кислотах, растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.
Температура плавления. Около 200 °С.
Сульфомолибденовый реактив 0,5 %
Около 50 мг аммония молибдата растворяют в 10 мл кислоты серной концентрированной.
Сульфомолибденовый реактив 2,5 %
2,5 г аммония молибдата растворяют при нагревании в 20 мл воды. 28 мл кислоты серной разводят водой до объема 50 мл, затем охлаждают. Оба раствора смешивают и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Хранят в полиэтиленовом контейнере.
Сульфосалициловая кислота. $C_6H_3(OH)(SO_3H)COOH \cdot 2H_2O$. (М.м. 254,22). 2-Гидрокси-5-сульфобензойная кислота. Кислота сульфосалициловая 2-водная. Кислота сульфосалициловая, дигидрат.
Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета.
Очень легко растворима в воде и спирте 96 %, растворима в эфире.
Температура плавления. Около 109 °С.
Сульфосалициловой кислоты раствор 10 %
10 г сульфосалициловой кислоты растворяют в воде, разбавляют объем раствора водой до 100 мл.
Сурьмы(III) хлорид. $SbCl_3$. (М.м. 228,11). Сурьмы трихлорид. Сурьма трехлорная.
Бесцветные кристаллы или прозрачная кристаллическая масса. Гигроскопичен.
Легко растворим в этаноле безводном; гидролизуется в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, защищают от влаги.
Сурьмы(III) хлорида раствор 30 %
30 г сурьмы(III) хлорида быстро промывают двумя порциями по 15 мл хлороформа, свободного от этанола, отбрасывают промывные растворы, и промытые кристаллы тотчас растворяют при слабом нагревании в 100 мл хлороформа, свободного от этанола.
Хранят раствор над натрия сульфатом безводным.

Сурьмы(III) хлорида раствор в этиленхлориде (ок. 20 %)

Раствор I. 110 г сурьмы(III) хлорида растворяют в 400 мл этиленхлорида, прибавляют 2 г алюминия оксида безводного, перемешивают и фильтруют через стеклянный фильтр (40). Доводят объем фильтрата этиленхлоридом до 500,0 мл и перемешивают. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная при длине волны 500 нм в кювете с толщиной слоя 2 см, не должна превышать 0,07.

Раствор II. В вытяжном шкафу смешивают 100 мл свежеперегнанного ацетил-хлорида и 400 мл этиленхлорида.

Хранят в прохладном месте.

Смешивают 90 мл раствора 1 и 10 мл раствора II.

Хранят во флаконах оранжевого стекла с притертой пробкой.

Срок годности – 7 сут. Реактив негоден при появлении окрашивания.

Сурьмы(III) хлорида раствор в хлороформе (≈ 22 %)

Хлороформ промывают 2-3 раза равными объемами воды и высушивают над прокаленным калия карбонатом; высушенный хлороформ сливают и перегоняют, отбрасывая первые 10 мл дистиллята. Во время высушивания и перегонки хлороформ следует защищать от воздействия света. Сурьмы трихлорид промывают перегнанным высушенным хлороформом до тех пор, пока промывной хлороформ не будет бесцветным.

Очищенный хлороформ насыщают при 20 °С промытым сурьмы трихлоридом.

Смешивают 1 мл раствора сурьмы трихлорида с 2 г сеньетовой соли и титруют 0,1 М раствором йода до желтого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,01141 г $SbCl_3$, которого в растворе должно быть не менее 21,0 % и не более 23,0 %.

Тагатоза. $C_6H_{12}O_6$. (М.м. 180,16). D-*ликсо*-Гексулоза.

Порошок белого цвета. Растворима в воде.

$[\alpha]_d^{20}$. Минус 2,3 ° (2,19 % раствор).

Температура плавления. От 134 до 135 °С.

Таллия сульфат. Tl_2SO_4. (М.м. 504,8). Диталлия сульфат.

Ромбовидные призмы белого цвета.

Мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Таниновая кислота. Дубильная кислота.

Блестящие чешуйки или аморфный порошок от желтоватого до светло-коричневого цвета.

Очень легко растворима в воде, легко растворима в спирте 96 %, растворима в ацетоне, практически нерастворима в эфире.

Хранят в защищенном от света месте.

Твин-80. См. **Полисорбат 80.**

γ-Терпинен. $C_{10}H_{16}$. (М.м. 136,23). 1-Изопропил-4-метилциклогекса-1,4-диен.

Маслянистая жидкость.

d_4^{15}. Около 0,850.

n_D^{15}. От 1,474 до 1,475.

Температура кипения. От 183 до 186 °С.

Хроматографическая чистота γ-терпинена, используемого в газовой

хроматографии, должна быть не менее 93,0 %.

Терпинен-4-ол. $C_{10}H_{18}O$. (М.м. 154,24). 4-Метил-1-(1-метилэтил)циклогекс-3-ен-1-ол. *п*-Мент-1-ен-4-ол.

Бесцветная, маслянистая жидкость.

d_{20}^{20}. Около 0,934.

n_D^{20}. Около 1,477.

Температура кипения. От 209 до 212 °С.

Хроматографическая чистота терпинен-4-ола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.

α-Терпинеол. $C_{10}H_{18}O$. (М.м. 154,24). (RS)-2-(4-Метилциклогекс-3-енил)-2-пропанол.

Бесцветные кристаллы.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и эфире.

d_{20}^{20}. Около 0,935.

n_D^{20}. Около 1,483.

$[\alpha]_d^{20}$. Около 92,5°.

Температура плавления. Около 35 °С.

Может содержать от 1 до 3 % β-терпинеола.

Хроматографическая чистота α-терпинеола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 97,0 %.

Тетрабутиламмония бромид. $C_{16}H_{36}BrN$. (М.м. 322,36).

Кристаллы белого или почти белого цвета.

Температура плавления. От 102 до 104 °С.

Тетрабутиламмония гидроксид. $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$. (М.м. 800).

Содержит не менее 98,0 % $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$.

Кристаллы белого или почти белого цвета.

Растворим в воде.

Тетрабутиламмония гидроксида раствор 10,4 %

Раствор, содержащий 104 г/л $C_{16}H_{37}NO$ (М.м. 259,47), приготовленный разведением реактива соответствующей степени чистоты.

Тетрабутиламмония гидроксида раствор 40 %

Раствор, содержащий 400 г/л $C_{16}H_{37}NO$ (М.м. 259,47), приготовленный разведением реактива соответствующей степени чистоты.

Тетрабутиламмония гидросульфат. $C_{16}H_{37}NO_4S$. (М.м. 339,53).

Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде и метаноле.

Температура плавления. От 169 до 173 °С.

Оптическая плотность. Не более 0,05; измеряют оптическую плотность 5 % раствора в области длин волн от 240 до 300 нм.

Тетрабутиламмония дигидрофосфат. $C_{16}H_{38}NO_4P$. (М.м. 339,44).

Порошок белого цвета, гигроскопичен.

pH. Около 7,5 (17 % раствор).

Оптическая плотность. Около 0,10; измеряют оптическую плотность 17 % раствора при длине волны 210 нм.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Тетрабутиламмония йодид. $C_{16}H_{36}IN$. (М.м. 369,36).

Содержит не менее 98,0 % $C_{16}H_{36}IN$.

Кристаллический порошок, или кристаллы белого цвета, или слегка окрашены.

Растворим в спирте 96 %.

Тетрагептиламмония бромид. $C_{28}H_{60}BrN$. (М.м. 490,7).

Кристаллический порошок, или кристаллы белого цвета, или слегка окрашены.

Температура плавления. От 89 до 91 °С.

Тетрагептиламмония гидросульфат. $C_{24}H_{53}NO_4S$. (М.м. 451,8).

Белые кристаллы.

Температура плавления. От 100 до 102 °С.

Тетрагидрофуран. C_4H_8O. (М.м. 72,10). Тетраметиленоксид.

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.

Смешивается с водой, спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,89.

Не перегоняют, если тетрагидрофуран не выдерживает испытание на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом помещают в цилиндр с притертой пробкой емкостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, заполняют полностью тетрагидрофураном, затем перемешивают и выдерживают в темном месте в течение 30 мин. Не должно наблюдаться окрашивания.

Тетрагидрофуран, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Минимальное пропускание. 20 % при длине волны 255 нм; 80 % при длине волны 270 нм; 98 % при длине волны 310 нм.

Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.

Тетрадекан. $C_{14}H_{30}$. (М.м. 198,40). *н*-Тетрадекан.

Содержит не менее 99,5 % $C_{14}H_{30}$.

Бесцветная жидкость.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле и эфире.

d_{20}^{20}. Около 0,76.

n_D^{20}. Около 1,429.

Температура кипения. Около 252 °С.

Температура плавления. Около –5 °С.

Тетрадеканол. См. **Миристиловый спирт.**

Тетрадециламмония бромид. $C_{40}H_{84}BrN$. (М.м. 659,0). Тетракис(децил)-аммония бромид.

Кристаллический порошок, или кристаллы белого цвета, или слегка окрашены.

Температура плавления. От 88 до 89 °С.

Тетразолиевый синий. $C_{40}H_{32}Cl_2N_8O_2$. (М.м. 727,6). 3,3′-(3,3′-Диметокси-[1,1′-бифенил]-4,4′-диил)-бис-(2,5-дифенил-2Н-тетразолий)дихлорид.

Кристаллы желтого цвета.

Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и метаноле, практически нерастворим в ацетоне и эфире.

Температура плавления. Около 245 °С с разложением.

Тетраметиламмония гидроксид. $C_4H_{13}NO \cdot 5H_2O$. (М.м. 181,23). Тетра-метиламмония гидроксид, пентагидрат. Квалификация – для ВЭЖХ.

Тетраметиламмония гидроксида раствор 10 %

Содержит не менее 10,0 % (м/м) $C_4H_{13}NO$. (М.м. 91,15).

Прозрачная, бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Смешивается с водой и спиртом 96 %.

Тетраметиламмония гидроксида раствор разведенный

10 мл 10 % раствора тетраметиламмония гидроксида доводят спиртом 96 %, свободным от альдегидов, до объема 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Тетраметиламмония гидросульфат. $C_4H_{13}NO_4S$. (М.м. 171,21).

Гигроскопичный порошок.

Температура плавления. Около 295 °С.

Тетраметиламмония хлорид. $C_4H_{12}ClN$. (М.м. 109,60).

Бесцветные кристаллы. Растворим в воде и спирте 96 %.

Температура плавления. Около 300 °С с разложением.

Тетраметиламмония хлорида раствор

10,96 г тетраметиламмония хлорида растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. Требуемое значение pH 7,0 устанавливают прибавлением к раствору по каплям 0,1 М раствора едкого натра потенциометрически.

Тетраметилдиаминодифенилметан. $C_{17}H_{22}N_2$. (М.м. 254,37). 4,4′-Метилен-бис-(N,N-диметиланилин).

Кристаллы от белого до голубовато-белого цвета или листочки.

Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, растворим в минеральных кислотах, легко растворим в эфире.

Температура плавления. Около 90 °С.

Тетраметилдиаминодифенилметана реактив

Раствор А. 2,5 г тетраметилдиаминодифенилметана растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной и прибавляют 50 мл воды.

Раствор Б. 5 г калия йодида растворяют в 100 мл воды.

Раствор В. 0,30 г нингидрина растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной и прибавляют 90 мл воды.

Растворы А и Б смешивают, к полученному раствору прибавляют 1,5 мл раствора В.

Тетраметилсилан. $C_4H_{12}Si$. (М.м. 88,23). TMS.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне и спирте 96 %.

d_{20}^{20}. Около 0,64.

n_D^{20}. Около 1,358.

Температура кипения. Около 26 °С.

Тетраметилсилан, используемый в спектроскопии ядерного магнитного резонанса, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

В спектре ЯМР примерно 10 % (об/об) раствора тетраметилсилана в дейтерированном хлороформе интенсивность любого постороннего сигнала, за

исключением тех, которые соответствуют вращению боковых связей и хлороформу, не должна превышать интенсивности боковых линий С-13, расположенных на расстоянии 59,1 Гц по обе стороны основного сигнала тетраметилсилана.

Тетраметилэтилендиамин. $C_6H_{16}N_2$. (М.м. 116,21). N,N,N,′N′-Тетраметилэтилендиамин.

Бесцветная жидкость.

Смешивается с водой, спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,78.

n_D^{20}. Около 1,418.

Температура кипения. Около 121 °С.

Тетрахлорметан. См. **Углерода тетрахлорид.**

Тетрахлорэтан. $C_2H_2Cl_4$. (М.м. 167,84). 1,1,2,2-Тетрахлорэтан.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 1,59.

n_D^{20}. Около 1,495.

Температурные пределы перегонки. От 145 до 147 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Тетраэтиламмония гидроксида раствор 20 %. $C_8H_{21}NO$. (М.м. 147,26).

Раствор 200 г/л; бесцветная жидкость, является сильной щелочью.

d_{20}^{20}. Около 1,01.

n_D^{20}. Около 1,372.

Квалификация – для ВЭЖХ.

Тетраэтиламмония гидросульфат. $C_8H_{21}NO_4S$. (М.м. 227,32).

Гигроскопичный порошок.

Температура плавления. Около 245 °С.

Тетраэтиламмоний йодид. $(C_2H_5)_4NI$. (М.м. 257,17).

Белые кристаллы.

Температура плавления. Около 320 °С, с разложением.

Тетраэтиленпентамин. $C_8H_{23}N_5$. (М.м. 189,31). 3,6,9-Триазаундекан-1,11-диамин.

Бесцветная жидкость. Растворим в ацетоне.

n_D^{20}. Около 1,506.

Хранят в сухом и прохладном месте.

Тиазоловый желтый. См. **Титановый желтый.**

Тиамазол. $C_4H_6N_2S$. (М.м. 114,17). Метимазол. 1-Метил-1Н-имидазол-2-тиол.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 % и метиленхлориде, умеренно растворим в эфире.

Температура плавления. Около 145 °С.

2-(2-Тиенил)уксусная кислота. $C_6H_6O_2S$. (М.м. 142,17).

Порошок коричневого цвета.

Температура плавления. Около 65 °С.

Тимин. $C_5H_6N_2O_2$. (М.м. 126,12). 5-Метилпиримидин-2,4(1H, 3H)-дион.
Короткие игольчатые кристаллы или пластинки.
Мало растворим в холодной воде, растворим в горячей воде, растворим в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.
Тимол. $C_6H_{14}O$. (М.м. 150,22).
Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом.
Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 % и эфире, легко растворим в эфирных и жирных маслах, умеренно растворим в глицерине, растворим в разбавленных щелочах.
Хроматографическая чистота тимола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 95,0 %.
Тимола раствор спиртовый 20 %. 20 г тимола растворяют в спирте 96 % и доводят этим же спиртом до 100 мл.
Тимоловый синий. $C_{27}H_{30}O_5S$. (М.м. 466,6). Тимолсульфофталеин. 4,4′-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис[2-изопропил-5-метилфенол]-S,S-диоксид.
Кристаллический порошок от коричневато-зеленого до зеленовато-синего цвета.
Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 % и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.
Тимолового синего раствор 0,1 %
0,1 г тимолового синего растворяют в смеси 2,15 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта, доводят объем раствора водой до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора тимолового синего и 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида; появляется синее окрашивание, которое переходит в желтое при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.
Переход окраски от красной до желтой в интервале pH 1,2-2,8 и от оливково-зеленой до синей в интервале pH 8,0-9,6.
Тимолового синего раствор 0,04 %
0,1 г тимолового синего растворяют в 10,75 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, до 250 мл.
Изменение окраски см. выше.
Тимолового синего спиртовый раствор 0,1 %
0,1 г тимолового синего растворяют в 50 мл спирта 96 % при нагревании на водяной бане и после охлаждения доводят объем раствора водой до 100 мл. Изменение окраски см. выше.
Тимолового синего метанольный раствор. 0,3 % раствор в метаноле.
Тимолового синего раствор 1 %. 1 % раствор в диметилформамиде.
Тимоловый синий водорастворимый. $C_{27}H_{33}NO_5S$. (М.м. 483,6). Аммонийная соль 2,2′-Диметил-5,5′-диизопропилфенолсульфофталеина.
Мелкокристаллический порошок красновато-коричневого цвета с металлическим блеском. Растворим в воде.

25. Зак. 2768

Переход окраски раствора от красной к желтой в интервале pH 1,2-2,8 и от желтой к синей в интервале pH 8,0-9,6.

Тимолового синего водорастворимого раствор. 0,04 % раствор.

Переход окраски от красной к желтой в интервале pH 1,2-2,8 и от желтой к синей в интервале pH 8,0-9,6.

Тимолфталеин. $C_{28}H_{30}O_4$. (М.м. 430,5). 3,3-Бис(4-гидрокси-5-изопроил-2-метилфенил)-3H-изобензофуран-1-он.

Порошок от белого до желтовато-белого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Тимолфталеина раствор 0,1 %. Раствор 1 г/л в спирте 96 %.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,2 мл раствора тимолфталеина, раствор бесцветный; при прибавлении не более 0,05 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должно появиться синее окрашивание раствора.

Переход окраски от бесцветной до синей в интервале pH 9,3-10,5.

Тиоацетамид. $C_2H_5N_5$. (М.м. 75,13).

Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде и спирте 96 %.

Температура плавления. Около 113 °С.

Тиоацетамида раствор 4 %. Раствор 40 г/л.

Тиоацетамида реактив

К 0,2 мл 4 % раствора тиоацетамида прибавляют 1 мл смеси 5 мл воды, 15 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл глицерина 85 %, нагревают на водяной бане в течение 20 с.

Готовят непосредственно перед использованием.

Тиобарбитуровая кислота. $C_4H_4N_2O_2S$. (М.м. 144,15). 4,6-Дигидрокси-2-сульфанилпиримидин.

Тиогликолевая кислота. $C_2H_4O_2S$. (М.м. 92,11). 2-Меркаптоуксусная кислота.

Бесцветная жидкость.

Смешивается с водой, растворима в спирте 96 %.

Тиомерсал. $C_9H_9HgNaO_2S$. (М.м. 404,8). Натрия меркуротиолат. Натрия 2-[(этилмеркурио)тио]бензоат.

Легкий кристаллический порошок желтовато-белого цвета.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

Тиомочевина. H_2NCSNH_2. (М.м. 76,12). Тиокарбамид.

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета.

Растворима в воде и спирте 96 %.

Температура плавления. Около 178 °С.

Тирамин. $C_8H_{11}NO$. (М.м. 137,18). 4-(2-Аминоэтил)фенол.

Кристаллы.

Мало растворим в воде, растворим в горячем этаноле.

Температура плавления. От 164 до 165 °С.

Тирозин. $C_9H_{11}NO_3$. (М.м. 181,19). 2-Амино-3-(4-гидроксифенил) пропионовая кислота.

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета, или бесцветные кристаллы.

Мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне, этаноле и эфире, растворим в кислоте хлористоводородной разведенной и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Титан. Ti. (А.м. 47,90).

Содержит не менее 99 % Ti.

Металлический порошок, или тонкая проволока, диаметром не более 0,5 мм, или губка.

Температура плавления. Около 1668 °С.

Плотность. Около 4,507 г/см^3.

Титана диоксид. TiO_2. (М.м. 79,90). Титана двуокись.

Белый или почти белый порошок.

Практически нерастворим в воде, нерастворим в разведенных минеральных кислотах, но медленно растворяется в горячей серной кислоте концентрированной.

Титана диоксида раствор

0,1 г титана диоксида нагревают со 100 мл серной кислоты концентрированной на сетке при периодическом перемешивании до полного растворения. Хранят в стеклянном сосуде с притертой пробкой.

Титана(III) хлорид. $TiCl_3$. (М.м. 154,25). Титана трихлорид.

Кристаллы красновато-фиолетового цвета, расплывающиеся на воздухе.

Растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

Температура плавления. Около 440 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Титана(III) хлорида раствор 15 %. Раствор 150 г/л в растворе 100 г/л (HCl) хлористоводородной кислоты.

d_{20}^{20}. Около 1,19.

Титана(III) хлорид – серной кислоты реактив

20 мл 15 % раствора титана(III) хлорида осторожно смешивают с 13 мл серной кислоты концентрированной, прибавляют достаточное количество раствора водорода пероксида концентрированного до получения желтого окрашивания, нагревают до начала выделения белых паров и охлаждают. Разводят водой, повторяют выпаривание и прибавление воды до получения бесцветного раствора, доводят объем раствора водой до 100 мл.

Титановый желтый. $C_{28}H_{19}N_5Na_2O_6S_4$. (М.м. 695,7). Тиазоловый желтый. Динатрия 2,2′-[(1-триазен-1,3-диил)ди-4,1-фенилен]бис-[6-метилбензотиазол-7-сульфонат].

Порошок желтовато-коричневого цвета.

Легко растворим в воде и спирте 96 %.

Титанового желтого бумага

Полоски фильтровальной бумаги погружают в раствор титанового желтого, выдерживают несколько минут и сушат при комнатной температуре.

Титанового желтого раствор 0,05 %. Раствор 0,5 г/л.

Испытание на чувствительность. К 10 мл воды прибавляют 0,1 мл раствора титанового желтого, 0,2 мл эталонного раствора магния (10 ppm Mg) и 1,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Полученный раствор сравнивают с эталонным раствором, приготовленным таким же образом, за исключением магния; должно наблюдаться отчетливое розовое окрашивание.

Тозиларгинина метилового эфира гидрохлорид. $C_{14}H_{23}ClN_4O_4S$. (М.м. 378,9).

N-Тозил-L-аргинин метилового эфира гидрохлорид. Этил-(S)-5-гуанидино-2-(4-метилбензол-сульфонамидо)валерата гидрохлорид.

$[\alpha]_d^{20}$. От –12° до –16° (4 % раствор).

Температура плавления. Около 145 °С.

Тозиларгинина метилового эфира гидрохлорида раствор

К 98,5 мг тозиларгинина метилового эфира гидрохлорида прибавляют 5 мл буферного раствора трис(гидроксиметил)аминометана с pH 8,1, встряхивают до растворения, прибавляют 2,5 мл смешанного раствора метилового красного и доводят объем раствора водой до 25 мл.

Тозил-лизил-хлорметана гидрохлорид. $C_{14}H_{22}Cl_2N_2O_3S$. (М.м. 369,30).

N-Тозил-L-лизил-хлорметана гидрохлорид. (3S)-7-Амино-1-хлор-3-(4-метилбензолсульфонамидо)гептан-2-он гидрохлорид.

$[\alpha]_d^{20}$. От –7 до –9 ° (2 % раствор).

Температура плавления. Около 155 °С с разложением.

$A_{1см}^{1\%}$. От 310 до 340. Определение проводят при длине волны 230 нм, используя в качестве раствора сравнения воду.

Тозилфенилаланилхлорметан. $C_{17}H_{18}ClNO_3S$. (М.м. 351,83).

N-Тозил-L-фенилаланилхлорметан.

$[\alpha]_d^{20}$. От –85 до –89 ° (1 % раствор в спирте 96 %).

Температура плавления. Около 105 °С.

$A_{1см}^{1\%}$. От 290 до 320. Определение проводят при длине волны 228,5 нм в спирте 96 %.

***о*-Толидин.** $C_{14}H_{16}N_2$. (М.м. 212,29). 3,3′-Диметилбензидин.

Содержит не менее 97,0 % $C_{14}H_{16}N_2$.

Кристаллический порошок светло-коричневого цвета.

Температура плавления. Около 130 °С.

***о*-Толидина раствор**

0,16 г *о*-толидина растворяют в 30,0 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 1,0 г калия йодида и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

***о*-Толуидин.** $C_6H_4(NH_2)CH_3$. (М.м. 107,15). 2-Метиланилин.

Жидкость светло-желтого цвета, под действием воздуха и света становится красновато-коричневой.

Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 % и разведенных кислотах.

d_{20}^{20}. Около 1,01.

n_D^{20}. Около 1,569.

Температура кипения. Около 200 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

***п*-Толуидин**. $C_6H_4(NH_2)CH_3$. (М.м. 107,15). 4-Метиланилин.
Блестящие пластинки или хлопья.
Мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне и спирте 96 %, растворим в эфире.
Температура плавления. Около 44 °С.
***о*-Толуидина гидрохлорид**. $C_6H_4CH_3NH_2 \cdot HCl$. (М.м. 143,61). 2-Метиланилина гидрохлорид. 2-Метилбензоламина гидрохлорид.
Содержит не менее 98,0 % $C_7H_{10}ClN$.
Кристаллический порошок.
Температура плавления. От 215 до 217 °С.
Толуидиновый синий. $C_{15}H_{16}ClN_3S$. (М.м. 305,82). Толдуидиновый синий О.
3-Амино-7-диметиламино-2-метилфенотиазина-5-хлорид.
Порошок темно-зеленого цвета.
Растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
Толуиленовый красный. См. **Нейтральный красный.**
Толуол. $C_6H_5CH_3$. (М.м. 92,13). Метилбензол.
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Очень мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 %.
d_{20}^{20}. От 0,865 до 0,870.
Температура кипения. Около 110 °С.
Толуол, свободный от серы
Должен выдерживать требования для толуола и следующее дополнительное испытание.
Серосодержащие соединения. К 10 мл толуола прибавляют 1 мл этанола, 3 мл раствора калия плюмбита и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Через 5 мин водный слой не должен потемнеть.
Вещества, родственные тиофену. 2 мл толуола встряхивают с 5 мл реактива изатина в течение 5 мин и оставляют на 15 мин; в нижнем слое не должно наблюдаться синее окрашивание.
***о*-Толуолсульфонамид.** $C_7H_9NO_2S$. (М.м. 171,21). 2-Метилбензолсульфонамид.
Кристаллический порошок белого цвета.
Мало растворим в воде и эфире, растворим в спирте 96 % и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления. Около 156 °С.
Толуолсульфонамид. $C_7H_9NO_2S$. (М.м. 171,21). 4-Метилбензолсульфонамид. *п*-Толуолсульфонамид.
Кристаллический порошок белого цвета.
Мало растворим в воде и эфире, растворим в спирте 96 % и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления. Около 136 °С.
Толуолсульфоновая кислота. $C_7H_8O_3S \cdot H_2O$. (М.м. 190,21). 4-Метилбензолсульфоновая кислота.
Содержит не менее 87,0 % $C_7H_8O_3S$.

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета.
Легко растворима в воде, растворима в спирте 96 % и эфире.
Торин. См. **Нафтарзон.**
Триамцинолон. $C_{21}H_{27}FO_6$. (М.м. 394,43). 9-Фтор-11β,16α,17,21-тетрагидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.
Белый или почти белый кристаллический порошок.
Практически нерастворим в воде и метиленхлориде, мало растворим в метаноле.
Температура плавления. От 262 до 263 °С.
Триацетин. $(CH_3COO)_3C_3H_7$. (М.м. 218,21). Пропан-1,2,3-триилтриацетат. Триацетат глицерина.
Почти прозрачная, бесцветная или желтоватого цвета жидкость.
Растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 1,16.
n_D^{20}. Около 1,43.
Температура кипения. Около 260 °С.
Трикозан. $C_{23}H_{48}$. (М.м. 324,61).
Кристаллы белого цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в эфире и гексане.
n_D^{20}. Около 1,447.
Температура плавления. Около 48 °С.
Трилон Б. См. **Натрия эдетат.**
Триметилпентан. C_8H_{18}. (М.м. 114,23). Изооктан.
2,2.4-Триметилпентан.
Бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле.
d_{20}^{20}. От 0,691 до 0,696.
n_D^{20}. От 1,391 до 1,393.
Температурные пределы перегонки. От 98 до 100 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Триметилпентан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.
Минимальное пропускание. 98 % в области длин волн от 250 до 420 нм; в качестве раствора сравнения используют воду.
Оптическая плотность. Не более 0,07 в области длин волн от 220 до 360 нм; в качестве раствора сравнения используют воду.
N-Триметилсилилимидазол. $C_6H_{12}N_2Si$. (М.м. 140,27). 1-Триметилсилилимидазол.
Бесцветная, гигроскопичная жидкость.
d_{20}^{20}. Около 0,96.
n_D^{20}. Около 1,48.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
N,O-бис(Триметилсилил)ацетамид. $C_8H_{21}NOSi_2$. (М.м. 203,43).
Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20} . Около 0,83.

Триптофан. $C_{11}H_{12}N_2O_2$. (М.м. 204,23).

Кристаллический порошок от белого до желтовато-белого цвета или бесцветные кристаллы.

Мало растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

$[\alpha]_d^{20}$. Около минус 30° (1 % раствор).

1,3.5-Трис[3,5-ди(1,1-диметилэтил)-4-гидроксибензил]-1,3.5-триазин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трион. $C_{48}H_{69}O_6N_3$. (М.м. 784,1).

Кристаллический порошок белого цвета.

Температура плавления. От 218 до 222 °С.

Трис[2,4-ди(1,1-диметилэтил)фенил]фосфит. $C_{42}H_{63}O_3P$. (М.м. 647,0).

Порошок белого цвета.

Температура плавления. От 182 до 186 °С.

Трис(гидроксиметил)аминометан. $(CH_2OH)_3CNH_2$. (М.м. 121,14). Трометамол.

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

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

Температура плавления. От 168 до 174 °С.

Трис(гидроксиметил)аминометана раствор

Раствор трис(гидроксиметил)аминометана содержит эквивалент 24,22 г $C_4H_{11}NO_3$ в 1000,0 мл.

Трисцианоэтоксипропан. $C_{12}H_{17}N_3O_3$. (М.м. 251,29). 1,2,3-Трис(2-цианоэтокси)пропан.

Вязкая жидкость коричнево-желтого цвета.

Растворим в метаноле.

Используют в качестве неподвижной фазы в газовой хроматографии.

d_{20}^{20} . Около 1,11.

Вязкость. Около 172 мПа·с.

Трифенилметанол. $(C_6H_5)_3COH$. (М.м. 260,32). Трифенилкарбинол.

Бесцветные кристаллы.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.

Трифенилтетразолия хлорид. $C_{19}H_{15}ClN_4$. (М.м. 334,80). 2,3.5-Трифенил-2Н-тетразолия хлорид.

Содержит не менее 98,0 $C_{19}H_{15}ClN_4$.

Порошок светло-желтого или серовато-желтого цвета.

Растворим в воде, ацетоне и спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

Температура плавления. Около 240 °С с разложением.

Хранят в защищенном от света месте.

Трифенилтетразолия хлорида раствор 0,5 %. Раствор 5 г/л в спирте 96 %, свободном от альдегидов.

Хранят в защищенном от света месте.

Трифторуксусная кислота. F_3CCOOH. (М.м. 114,03).
Содержит не менее 99 % $C_2HF_3O_2$.
Жидкость.
Смешивается с ацетоном, спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 1,53.
Температура кипения. Около 72 °С.
Используют квалификацию, пригодную для секвентации протеинов.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Трифторуксусный ангидрид. $C_4F_6O_3$. (М.м. 210,04).
Бесцветная жидкость.
d_{20}^{20}. Около 1,5.
Трихлортрифторэтан. $C_2Cl_3F_3$. (М.м. 187,37).
1,1,2-Трихлор-1,2,2-трифторэтан.
Бесцветная, летучая жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается с ацетоном и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 1,58.
Температурные пределы перегонки. От 47 до 48 °С; должно перегоняться не менее 98 %.
Трихлоруксусная кислота. CCl_3COOH. (М.м. 163,39).
Бесцветные кристаллы или кристаллическая масса.
Очень легко расплывается на воздухе, очень легко растворима в воде и спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Трихлоруксусной кислоты раствор 4 %
40,0 г трихлоруксусной кислоты растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Концентрацию определяют титрованием 0,1 М раствором натрия гидроксида и, если необходимо, доводят до концентрации (40 ± 1) г/л.
1,1.1-Трихлорэтан. $C_2H_3Cl_3$. (М.м. 133,39). Метилхлороформ.
Невоспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне, эфире и метаноле.
d_{20}^{20}. Около 1,34.
n_D^{20}. Около 1,438.
Температура кипения. Около 74 °С.
Трихлорэтилен. C_2HCl_3. (М.м. 131,38).
Бесцветная жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается о спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 1,46.
n_D^{20}. Около 1,477.
Триэтаноламин. $C_6H_{15}NO_3$. (М.м. 149,19). 2,2′,2′′-Нитрилотриэтанол.
Бесцветная, вязкая, очень гигроскопичная жидкость, под действием воздуха и света приобретает коричневую окраску.
Смешивается с водой, ацетоном, спиртом 96 %, глицерином 85 % и метанолом.
d_{20}^{20}. Около 1,13.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

Триэтиламин. $C_6H_{15}N$. (М.м. 101,19). N,N-Диэтилэтанамин.

Бесцветная жидкость.

Мало растворим в воде при температуре ниже 18,7 °С, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,727.

n_D^{20}. Около 1,401.

Температура кипения. Около 90 °С.

Триэтилендиамин. $C_6H_{12}N_2$. (М.м. 112,18). 1,4-Диазабицикло[2,2,2]октан.

Кристаллы, очень гигроскопичны. Легко сублимируется при комнатной температуре.

Легко растворяется в воде, ацетоне и этаноле.

Температура кипения. Около 174 °С.

Температура плавления. Около 158 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Трометамол. См. **Трис (гидроксиметил) аминометан.**

Тропеолин ОО. Оранжевый IV. Калиевая (или натриевая) соль 4-[(4-анилинофенил)азо]бензолсульфокислоты. $C_{18}H_{14}KN_3O_3S$. (М.м. 391,47). $C_{18}H_{14}N_3NaO_3S$. (М.м. 375,38).

Оранжево-желтый порошок или золотисто-желтые игольчатые кристаллы. Растворим в горячей воде и спирте 96 %.

Переход окраски раствора от красной к желтой в интервале pH 1,4-3,2.

Тропеолин ОО раствор 0,1 %

Растворение проводят при нагревании на кипящей водяной бане.

Тропеолин ОО раствор 0,2 %

0,2 г тропеолина ОО смешивают со 100 мл метанола, периодически встряхивают в течение 1 ч и фильтруют.

Тропеолин ООО-1. $C_{16}H_{11}N_2NaO_4$. (М.м. 318,27).

Порошок темно-красного или красновато-коричневого цвета.

ТСХ-пластинка со слоем силикагеля

Подложка из стекла, металла или пластика, покрытая слоем силикагеля с подходящей толщиной и размером частиц (обычно от 2 до 10 мкм для пластин с мелким размером частиц для ВЭТСХ и от 5 до 40 мкм для обычных ТСХ-пластин). Если необходимо, размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, где он используется.

Сорбент может содержать связующее органическое вещество.

Хроматографическая разделяющая способность. На пластинку наносят необходимый объем раствора для определения пригодности ТСХ-пластинок (10 мкл для обычной пластинки и от 1 до 2 мкл для пластинки с мелким размером частиц). Хроматографируют в системе растворителей метанол – толуол (20:80). Когда фронт растворителей пройдет две трети длины пластинки, она считается пригодной, если на ней видны четыре четко разделенных пятна:

пятно бромкрезолового зеленого с R_f не более 0,15;

пятно метилового оранжевого с R_f в пределах от 0,1 до 0,25;
пятно метилового красного с R_f в пределах от 0,35 до 0,55;
пятно судана красного G с R_f в пределах от 0,75 до 0,98.

Раствор для определения пригодности ТСХ-пластинок

Смешивают по 1,0 мл 0,05 % раствора судана красного G в толуоле, свежеприготовленного 0,05 % раствора метилового оранжевого в этаноле, 0,05 % раствора бромкрезолового зеленого в ацетоне, 0,025 % раствора метилового красного в ацетоне и доводят объем полученного раствора ацетоном до 10,0 мл.

ТСХ-пластинка со слоем силикагеля F_{254}

Должна выдерживать требования для ТСХ-пластинки со слоем силикагеля со следующими изменениями.

Содержит флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

Гашение флуоресценции. На пластинку наносят в пять точек последовательно возрастающие объемы от 1 до 10 мкл для обычной ТСХ-пластинки и от 0,2 до 2 мкл для ВЭТСХ-пластинки 0,1 % раствора бензойной кислоты в смеси растворителей этанол – циклогексан (15:85). Хроматографируют в той же смеси растворителей. Когда фронт растворителя пройдет половину длины пластинки, ее вынимают из камеры и сушат до испарения растворителей. Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На обычных ТСХ-пластинках бензойная кислота должна обнаруживаться в виде темных пятен на флуоресцирующем фоне примерно на середине хроматограммы для нанесенных количеств 2 мкг и более. На ВЭТСХ-пластинках бензойная кислота должна обнаруживаться в виде темных пятен на флуоресцирующем фоне примерно на середине хроматограммы для нанесенных количеств 0,2 мкг и более.

ТСХ-пластинка со слоем силикагеля G

Должна выдерживать требования для ТСХ-пластинки со слоем силикагеля со следующим изменением.

Содержит кальция сульфат полугидрат (гипс) в качестве связующего вещества.

ТСХ-пластинка со слоем силикагеля GF_{254}

Должна выдерживать требования для ТСХ-пластинки со слоем силикагеля со следующим изменением.

Содержит кальция сульфат полугидрат (гипс) в качестве связующего вещества и флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

Гашение флуоресценции. Должна выдерживать требования для ТСХ-пластинки со слоем силикагеля F_{254}.

ТСХ-пластинка со слоем силикагеля силанизированного

Подложка из стекла, металла или пластика, покрытая слоем силикагеля силанизированного с подходящей толщиной и размером частиц (обычно от 2 до 10 мкм для пластин с мелким размером частиц для ВЭТСХ и от 5 до 40 мкм для обычных ТСХ-пластин). Если необходимо, размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, где он используется.

Сорбент может содержать связующее органическое вещество.

Хроматографическая разделяющая способность. По 0,1 г метиллаурата, метилмиристата, метилпальмитата и метилстеарата помещают в коническую колбу емкостью 250 мл, прибавляют 40 мл 3 % раствора калия гидроксида спиртового и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Охлаждают, раствор помещают в делительную воронку с помощью 100 мл воды, подкисляют хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 % до pH 2-3 и встряхивают с тремя порциями, по 10 мл метиленхлорида. Объединенные метиленхлоридные извлечения сушат над натрия сульфатом безводным, фильтруют и выпаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в 50 мл метиленхлорида (испытуемый раствор). Определение проводят методом ТСХ, используя ТСХ-пластинку со слоем силикагеля силанизированного. На пластинку наносят в три точки необходимый объем испытуемого раствора (около 10 мкл для обычной ТСХ-пластинки и от 1 до 2 мкл для ВЭТСХ-пластинки с мелким размером частиц). Хроматографируют в системе растворителей уксусная кислота ледяная – вода – диоксан (10:25:65). Когда фронт растворителей пройдет две трети длины пластинки, ее вынимают из камеры и сушат при температуре 120 °С в течение 30 мин. Пластинку охлаждают, опрыскивают 3,5 % раствором фосфорномолибденовой кислоты в 2-пропаноле и нагревают при температуре 150 °С до появления пятен. Затем пластинку обрабатывают парами аммиака до получения фона белого цвета. Пластинка считается пригодной, если на ней видны четыре четко разделенных пятна.

ТСХ-пластинка со слоем силикагеля силанизированного F_{254}

Должна выдерживать требования для ТСХ-пластинки со слоем силикагеля силанизированного со следующим изменением.

Содержит флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

Туйон. $C_{10}H_{16}O$. (М.м. 152,23). 4-Метил-1(1-метилэтил)бицикло[3.1.0]гексан-3-он.

Бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и других органических растворителях.

d_{20}^{20}. Около 0,925.

n_D^{20}. Около 1,455.

$[\alpha]_d^{20}$. Около минус 15 °.

Температура кипения. Около 86 °С.

Углеводороды с низким давлением паров (тип L)

Маслянистая масса.

Растворимы в бензоле и толуоле.

Углерод графитированный для хроматографии

Углеродные цепочки с длиной цепи более C_9; размер частиц от 400 до 850 мкм.

Плотность. 0,72.

Удельная площадь поверхности. 10 $м^2/г$.
Не применяют при температуре выше 400 °С.
Углерода диоксид. CO_2. (М.м. 44,01). Двуокись углерода.
Бесцветный газ. При давлении 101 кПа 1 объем газа растворяется в 1 объеме воды.
Углерода диоксид (1). CO_2. (М.м. 44,01). Двуокись углерода.
Содержит не менее 99,995 % (об/об) CO_2.
Углерода монооксид. Менее 5 ppm.
Кислород. Менее 25 ppm.
Углерода дисульфид. CS_2. (М.м. 76,13). Сероуглерод.
Бесцветная или желтоватого цвета воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 1,26.
Температура кипения. От 46 до 47 °С.
Углерода моноксид. CO. (М.м. 28.01).
Содержит не менее 99,97 % (об/об) CO.
Углерода тетрахлорид. CCl_4. (М.м. 153,8). Тетрахлорметан. Углерод четыреххлористый.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 %.
d_{20}^{20}. От 1,595 до 1,598.
Температура кипения. От 76 до 77 °С.
Уголь активированный
Черный порошок без запаха.
Практически нерастворим в обычных растворителях.
Уголь животного или растительного происхождения, специально обработанный и обладающий в связи с этим большой поверхностной активностью, способный адсорбировать газы, токсины, тяжелые металлы и др.
Хранят в плотно закрытых контейнерах, отдельно от веществ, выделяющих в атмосферу газы или пары.
Уксусный ангидрид. $(CH_3COO)_2O$. (М.м. 102,09).
Бесцветная, прозрачная жидкость с резким запахом. При растворении реактива в воде образуется уксусная кислота, причем реакция сначала идет медленно, а затем ускоряется и проходит бурно (возможны выбросы).
Обращаться с осторожностью.
Температура кипения. От 136 до 142 °С.
Уксусного ангидрида раствор 25 % (об/об) в безводном пиридине
25,0 мл уксусного ангидрида растворяют в безводном пиридине, доводят тем же растворителем до объема 100,0 мл.
Хранят, защищая от света и воздуха.
Уксусного ангидрида раствор 12 % (об/об) в безводном пиридине
12 мл уксусного ангидрида смешивают с 88 мл безводного пиридина.
Хранят в банках оранжевого стекла с притертыми пробками.

Уксусного ангидрида раствор в серной кислоте

Осторожно смешивают 5 мл уксусного ангидрида и 5 мл серной кислоты концентрированной. Полученную смесь прибавляют при охлаждении по каплям к 50 мл спиртом 96 %.

Готовят непосредственно перед использованием.

Уксусная кислота безводная. CH_3COOH. (М.м. 60,05).

Содержит не менее 99,6 % (м/м) $C_2H_4O_2$.

Бесцветная жидкость или белые блестящие папоротникообразные кристаллы. Легко смешивается или легко растворяется в воде, спирте 96 %, эфире, глицерине 85 % и большинстве жирных и эфирных маслах.

d_{20}^{20} . От 1,052 до 1,053.

Температура кипения. От 117 до 119 °С.

Температура. Не ниже 15,8 °С.

Вода. Не более 0,4 %. Если содержание воды превышает 0,4 %, прибавляют рассчитанное количество уксусного ангидрида.

Хранят в защищенном от света месте.

Уксусная кислота ледяная. CH_3COOH. (М.м. 60,05).

Содержит не менее 98,0 (м/м) $C_2H_4O_2$.

d_{20}^{20} . От 1,052 до 1,053.

Температура кипения. От 117 до 119 °С.

Уксусная кислота. CH_3COOH. (М.м. 60,05).

Содержание $C_2H_4O_2$ не менее 98 %.

Бесцветная, прозрачная жидкость с резким специфическим запахом.

Уксусная кислота разведенная 30 %

Содержит не менее 290 г/л и не более 310 г/л $C_2H_4O_2$ (М.м. 60,05).

30 г уксусной кислоты ледяной доводят водой до объема 100 мл.

Уксусная кислота разведенная 15 %

15,3 г уксусной кислоты ледяной доводят водой до объема 100 мл.

Уксусная кислота разведенная 12 %

Содержит не менее 115 г/л и не более 125 г/л $C_2H_4O_2$ (М.м. 60,05).

12,24 г уксусной кислоты ледяной доводят водой до объема 100 мл.

Уксусной кислоты раствор 3 %

3,1 г уксусной кислоты ледяной доводят водой до объема 100 мл.

Уксусной кислоты раствор 1 %

1 г уксусной кислоты ледяной доводят водой до объема 100 мл.

Уксусной кислоты раствор 5 М

300,00 г уксусной кислоты ледяной осторожно смешивают с водой и разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Уксусной кислоты раствор 2 М

116 мл уксусной кислоты доводят водой до объема 1 л.

Уксусной кислоты раствор 1 М

58 мл уксусной кислоты доводят водой до объема 1 л.

Универсальный индикатор

Состав. 0,006 г бромкрезолового пурпурового, 0,01 г бромкрезолового зеленого, 0,02 г метилового оранжевого, 0,04 г тропеолина 00, 0,04 г

фенолфталеина, 0,05 г тимолового синего, 0,1 г бромтимолового синего. Растворим в спирте 96 %.

Предназначен для колориметрического определения концентрации водородных ионов.

Индикатор изменяет окраску в интервале pH 1,0-10,0.

pH	Окраска	pH	Окраска
1,0	красно-фиолетовая	6,0	зеленовато-желтая
2,0	розово-оранжевая	7,0	желто-зеленая
3,0	оранжевая	8,0	зеленая
4,0	желто-оранжевая	9,0	сине-зеленая
5,0	желтая	10,0	серовато-синяя

Универсального индикатора раствор

Содержимое пробирки (единичная упаковка) растворяют в 100 мл спирта 80 % при нагревании на горячей (до 50 °С) водяной бане.

Уридин. $C_9H_{12}N_2O_6$. (М.м. 244,21). β-D-Рибофуранозилурацил.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворим в воде.

Температура плавления. Около 165 °С.

Фенантрен. $C_{14}H_{10}$. (М.м. 178,22).

Кристаллы белого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в эфире, умеренно растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 100 °С.

Фенантролина гидрохлорид. $C_{12}H_9ClN_2 \cdot H_2O$. (М.м. 234,7). 1,10-Фенантродина гидрохлорид, моногидрат.

Порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 215 °С с разложением.

1,10-Фенантролина сульфат. $C_{12}H_8N_2 \cdot H_2SO_4$. (М.м. 278,28). *о*-Фенантролина сульфат.

Порошок белого цвета с желтоватым оттенком.

Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

В качестве окислительно-восстановительного индикатора используется комплекс *о*-фенантролина сульфата с железом (II)-Fe $(C_{12}H_8N_2)_3SO_4$ – «Ферроин».

***о*-Фенантролина сульфата раствор**

0,7 г железа(II) сульфата растворяют в 100 мл воды, прибавляют 2,2 г *о*-фенантролина сульфата и перемешивают до растворения.

Фенилгидразина гидрохлорид. $C_6H_5NHNH_2 \cdot HCl$. (М.м. 144,61). Фенилгидразин солянокислый.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, под действием воздуха приобретает коричневую окраску.

Растворим в воде и спирте 96 %.

Температура плавления. Около 245 °С с разложением.

Хранят в защищенном от света месте.

Фенилгидразина гидрохлорида раствор

0,9 г фенилгидразина гидрохлорида растворяют в 50 мл воды, обесцвечивают углем активированным и фильтруют. К фильтрату прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты 25 % и доводят объем раствора водой до 250 мл.

Фенилгидразина раствор в серной кислоте

65 мг фенилгидразина гидрохлорида, предварительно перекристаллизованного из спирта (85 %, об/об), растворяют в смеси растворителей вода – серная кислота концентрированная (80:170) и доводят той же смесью растворителей до объема 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Фенилгидразина раствор в серной кислоте 0,1 %

0,1 г фенилгидразина гидрохлорида растворяют в 100 мл охлажденной смеси из равных объемов серной кислоты концентрированной и воды.

Раствор применяют свежеприготовленным.

α-Фенилглицин. $C_8H_9NO_2$. (М.м. 151,16). (RS)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота.

Белый, или почти белый кристаллический порошок, или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде и этаноле, мало растворим в эфире.

***п*-Фенилендиамина дигидрохлорид.** $C_6H_4(NH_2)_2 \cdot 2HCl$. (М.м. 181,06).

1,4-Диаминобензола дигидрохлорид.

Кристаллический порошок, или кристаллы белого цвета, или слегка окрашенные. На воздухе краснеет.

Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и эфире.

Фенилизотиоцианат. C_7H_5NS. (М.м. 135,18).

Бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %.

d_{20}^{20}. Около 1,13.

n_D^{20}. Около 1,65.

Температура кипения. Около 221 °С.

Температура плавления. Около –21 °С.

Феноксибензамина гидрохлорид. $C_{18}H_{23}Cl_2NO$. (М.м. 340,27). N-(2-Хлорэтил)-N-(1-метил-2-феноксиэтил)бензиламина гидрохлорид.

Содержит от 97,0 до 103,0 % $C_{18}H_{23}Cl_2NO$, в пересчете на сухое вещество.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 138 °С.

Феноксиуксусная кислота. $C_6H_4OHOCOCH_3$. (М.м. 152,14). 2-Феноксиэтановая кислота.

Кристаллы почти белого цвета.

Умеренно растворима в воде, легко растворима в спирте 96 %, эфире и кислоте уксусной ледяной.

Температура плавления. Около 98 °С.

Феноксиэтанол. $C_8H_{10}O_2$. (М.м. 138,16). 2-Феноксиэтанол.
Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.
Мало растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.
d_{20}^{20}. Около 1,11.

n_D^{20}. От 1,537.
Температура затвердевания. Не ниже 12 °С.
Фенол. C_6H_5OH (М.м. 94,11).
Бесцветные, или слегка розовые, или слегка желтоватые кристаллы, или кристаллическая масса, поглощающая влагу.
Растворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 %, глицерине и метиленхлориде. При попадании на кожу вызывает раздражение.
Фенол жидкий
100 частей фенола расплавляют на водяной бане, прибавляют 10 частей воды, хорошо перемешивают.
Феноловый красный. $C_9H_{14}O_5S$. (М.м. 354,4). Фенолсульфофталеин.
Мелкодисперсный порошок темно-красного цвета.
Умеренно растворим в воде, растворим в спирте 96 % и ацетоне, легко растворим в растворах едких щелочей и углекислых солей щелочных металлов, практически нерастворим в хлороформе и эфире.
Переход окраски раствора от желтой к красной в интервале pH 6,8-8,4.
Фенолового красного раствор 0,1 %
0,1 г фенолового красного растворяют в смеси 2,82 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта, доводят объем раствора водой до 100 мл.
Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора фенолового красного; появляется желтое окрашивание, которое должно перейти в красно-фиолетовое при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.
Переход окраски от желтой до красновато-фиолетовой в интервале pH 6,8-8,4.
Фенолового красного раствор 0,04 %
0,1 г фенолового красного растворяют в 14,2 мл раствора натрия гидроксида 0,02 М и доводят объем раствора свежепрокипяченной и охлажденной водой до 250 мл.
Фенолового красного раствор 1,65 %
Раствор I. 33 мг фенолового красного растворяют в 1,5 мл раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 % и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Раствор II. 25 мг аммония сульфата растворяют в 235 мл воды, прибавляют 105 мл раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 % и 135 мл уксусной кислоты разведенной 12 %.
Раствор II смешивают с 25 мл раствора I. Если необходимо, доводят pH раствора до 4,7 с помощью раствора натрия гидроксида разбавленного 8,5 %.
Фенолового красного раствор 3,3 %
Раствор I. 33 мг фенолового красного растворяют в 1,5 мл раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 % и доводят объем раствора водой до 50 мл.

Раствор II. 50 мг аммония сульфата растворяют в 235 мл воды, прибавляют 105 мл раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 % и 135 мл уксусной кислоты разведенной 12 %.

Раствор II смешивают с 25 мл раствора I. Если необходимо, доводят pH раствора до 4,7 с помощью раствора натрия гидроксида разбавленного 8,5 %.

Фенолового красного спиртовый раствор 0,1 %

0,1 г фенолового красного растворяют в 50 мл спирта 96 % при нагревании на горячей водяной бане и после охлаждения доводят объем раствора водой до 100 мл.

Феноловый красный водорастворимый. $C_{19}H_{17}NO_5S$. (М.м. 371,41). Аммонийная соль фенолсульфофталеина.

Порошок красно-коричневого или черного цвета.

Растворим в воде.

Переход окраски раствора от желтой к красной в интервале pH 6,8-8,4.

Фенолового красного водорастворимого раствор. 0,04 % раствор.

Фенолфталеин. $C_{20}H_{14}O_4$. (М.м. 318,31). 3,3-Бис(4-гидроксифенил)-3H-изобензофуран-1-он.

Порошок от белого до желтовато-белого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Фенолфталеина раствор 0,1 %

0,1 г фенолфталеина растворяют в 80 мл спирта 96 % и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина; при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться от бесцветной до розовой.

Переход окраски от бесцветной до ярко-розовой в интервале pH 8,2-10,0.

Фенолфталеина раствор 1 %. Раствор 10 г/л в спирте 96 %.

Фенхон. $C_{10}H_{16}O$. (М.м. 152,23). 1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он.

Маслянистая жидкость.

Смешивается со спиртом 96 % и эфиром, практически нерастворим в воде.

Температура кипения. Около 193 °С.

n_D^{20}. Около 1,46.

Хроматографическая чистота фенхона, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.

Ферроин

0,7 г железа(II) сульфата и 1,76 г фенантролина гидрохлорида растворяют в 70 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 50 мл серной кислоты разведенной 9,8 % прибавляют 0,15 мл раствора осмия(VIII) оксида и 0,1 мл ферроина. После прибавления 0,1 мл 0,1 М раствора аммония церия нитрата окраска раствора должна измениться от красной до голубой.

Ферроцифен. $C_{26}H_{16}FN_6$. (М.м. 468,3). Дицианобис(1,10-фенантролин)-железо(II).

Кристаллический порошок фиолетово-бронзового цвета.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.
Хранят в сухом защищенном от света месте.
Флороглюцин. $C_6H_3(OH)_3 \cdot 2H_2O$. (М.м. 162,14). Бензол-1,3,5-триол, дигидрат.
Кристаллы белого или желтоватого цвета.
Мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %.
Температура плавления. Около 223 °С (метод мгновенного плавления).
Флороглюцина раствор 1 %
К 1 мл раствора 100 г/л флороглюцина в спирте 96 % прибавляют 9 мл хлористоводородной кислоты 25 %.
Хранят в защищенном от света месте.
Флороглюцина раствор
0,1 г флороглюцина растворяют в смеси из 8 мл спирта 96 % и 8 мл хлористоводородной кислоты 25 %. При смачивании этим раствором сосновая лучинка должна окрашиваться в красный цвет. Готовят непосредственно перед использованием.
Флороглюцина раствор в эфире 0,1 %
0,1 г флороглюцина растворяют в эфире и разбавляют эфиром до 100 мл.
Готовят непосредственно перед использованием.
Флороглюцина раствор в серной кислоте
1,5 г флороглюцина растворяют при нагревании на водяной бане в смеси из 75 г воды и 50 г серной кислоты концентрированной.
Флуорантен. $C_{16}H_{10}$. (М.м. 202,24). 1,2-(1,8-Нафтилен)бензол. 1,2-Бензаценафтен.
Кристаллы от желтого до желтовато-коричневого цвета.
Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в эфире, растворим в хлороформе и бензоле.
Температура кипения. Около 384 °С.
Температура плавления. От 105 до 110 °С.
Флуоресцеин. $C_{20}H_{12}O_5$. (М.м. 332,3). 3′,6′-Дигидроксиспиро[изобензофуран-1(3Н),9′-[9Н]ксантен]-3-он.
Порошок оранжево-красного цвета.
Практически нерастворим в воде и эфире, растворим в теплом спирте 96 % и растворах гидроксидов щелочных металлов.
В растворе флуоресцеин обнаруживает зеленую флуоресценцию.
Температура плавления. Около 315 °С.
Флуфенаминовая кислота. $C_{14}H_{10}F_3NO_2$. (М.м. 281,23). 2-[[3-(Трифторметил)фенил]-амино]бензойная кислота.
Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы бледно-желтого цвета.
Практически нерастворима в воде, легко растворима в спирте 96 %.
Температура плавления. От 132 до 135 °С.
Формалин технический. Раствор формальдегида
Бесцветная, прозрачная жидкость, при хранении допускается образование мути или белого осадка.

Формальдегида раствор 35 %. Формалин

Прозрачная, бесцветная жидкость, смешивается с водой и спиртом 96 %.

При хранении возможно появления мути.

Формальдегида раствор в серной кислоте

2 мл раствора формальдегида 35 % смешивают со 100 мл серной кислоты концентрированной.

Формамид. $HCONH_2$. (М.м 45,04). Амид муравьиной кислоты.

Прозрачная, бесцветная, маслянистая, гигроскопичная жидкость.

Смешивается с водой и спиртом 96 %. Гидролизуется в воде.

Температура кипения. Около 103 °С. Определение проводят при давлении 2 кПа.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Формамид обработанный

1,0 г кислоты сульфаминовой диспергируют в 20,0 мл формамида, содержащего 5 % (об/об) воды.

Фосфолипиды

Определенное количество мозга человеческого или бычьего, хорошо отделенного от кровеносных сосудов, промывают и разжижают в подходящем устройстве. От 1000 до 1300 г разжиженного вещества взвешивают, измеряют объем (V мл), затем экстрагируют тремя порциями, по 4 V мл ацетона, и фильтруют при пониженном давлении; полученный остаток сушат при температуре 37 °С в течение 18 ч; затем остаток экстрагируют смесью растворителей петролейный эфир (3) – петролейный эфир (2) (2:3), двумя порциями по 2 мл, фильтруя каждый экстракт через фильтровальную бумагу, предварительно увлажненную той же смесью растворителей. Объединенные извлечения выпаривают досуха при температуре 45 °С при давлении не более 670 Па. Остаток растворяют в 0,2 V мл эфира и выдерживают при температуре 4 °С до образования осадка. Прозрачную надосадочную жидкость центрифугируют, выпаривают при пониженном давлении до объема 100 мл на килограмм разжиженного вещества и взвешивают. Выдерживают при температуре 4 °С до образования осадка (от 12 до 24 ч) и центрифугируют. К прозрачной надосадочной жидкости прибавляют ацетон в количестве, в пять раз превышающем ее объем, центрифугируют и отбрасывают надосадочную жидкость. Осадок сушат.

Хранят в эксикаторе под вакуумом, в защищенном от света месте.

Фосфора(V) оксид. P_2O_5. (М.м. 141,94). Фосфора пятиокись. Дифосфора пентоксид. Фосфорный ангидрид.

Аморфный порошок белого цвета, расплывающийся на воздухе. С водой образует гидраты с выделением тепла.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Фосфорная кислота концентрированная. Кислота ортофосфорная концентрированная. H_3PO_4. (М.м. 98,00).

Содержит не менее 85 % H_3PO_4.

Бесцветная, прозрачная жидкость или бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.

Очень легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

Фосфорная кислота. Кислота ортофосфорная

Бесцветная, прозрачная жидкость.

Содержит не менее 24,8 % и не более 25,2 % H_3PO_4.

Плотность. 1,147-1,150.

Фосфорная кислота разведенная 10 %

К 115 г фосфорной кислоты концентрированной добавляют 885 г воды и перемешивают. Содержание H_3PO_4 от 9,5 до 10,5 %.

Фосфорной кислоты раствор 2 М. Ортофосфорной кислоты раствор 2 М.

230,588 г фосфорной кислоты концентрированной осторожно разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Фосфорной кислоты раствор 0,05 М

25,00 мл 2 М раствора фосфорной кислоты разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Фосфорновольфрамовая кислота. $H_7P(W_2O_7)_6 \cdot H_2O$. (М.м. 2916,2; безводная).

Белые кристаллы, или белые с сероватым, или желтовато-зеленым оттенком кристаллы, или кристаллический порошок.

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

Фосфорновольфрамовой кислоты раствор

К 10 г натрия вольфрамата прибавляют 8 мл фосфорной кислоты 85 % и 75 мл воды, нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Фосфорновольфрамовой кислоты раствор 3 %

0,3 г фосфорновольфрамовой кислоты растворяют в 0,8 м хлористоводородной кислоты разведенной 8 % и разбавляют водой до 10 мл. В случае получения мутного раствора его фильтруют через двойной фильтр.

Фосфорновольфрамовой кислоты спиртовый раствор 20 %

20 г фосфорновольфрамовой кислоты растворяют в 100 мл спирта 96 % при легком нагревании на водяной бане.

Фосфорномолибденовая кислота. $12MoO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot xH_2O$.

Мелкие кристаллы оранжево-желтого цвета.

Легко растворима в воде, растворима в спирте 96 % и эфире.

Фосфорномолибденовой кислоты раствор 4 %

4 г фосфорномолибденовой кислоты растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до 40 мл. Осторожно при охлаждении прибавляют 60 мл серной кислоты концентрированной.

Готовят непосредственно перед использованием.

Фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив

100 г натрия вольфрамата и 25 г натрия молибдата растворяют в 700 мл воды, прибавляют 100 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 50 мл фосфорной кислоты концентрированной. Смесь нагревают в стеклянной колбе с обратным холодильником в течение 10 ч, прибавляют 150 г лития сульфата, 50 мл воды и несколько капель брома. Кипятят до удаления избытка брома (15 мин), охлаждают, доводят объем раствора водой до 1000 мл и фильтруют.

Реактив должен иметь желтую окраску. Реактив непригоден для использования, если приобретает зеленый оттенок, но может быть регенерирован путем кипячения с несколькими каплями брома. Избыток брома обязательно удаляют кипячением.

Хранят при температуре от 2 до 8 °С.

Фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив разведенный

Смешивают фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив с водой (1:2).

Фталазин. $C_8H_6N_2$. (М.м 130,15).

Кристаллы бледно-желтого цвета.

Легко растворим в воде, растворим в этаноле, этилацетате и метаноле, умеренно растворим в эфире.

Температура плавления. От 89 до 92 °С.

Фталевая кислота. $C_8H_6O_4$. (М.м 166,13). Бензол-1,2-дикарбоновая кислота.

Кристаллический порошок белого цвета.

Растворима в горячей воде и спирте 96 %.

Фталевый альдегид. $C_8H_6O_2$. (М.м 134,13). Бензол-1,2-дикарбоксальдегид.

Кристаллический порошок желтого цвета.

Мало растворим в воде, умеренно растворим в горячей воде, растворим в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 55 °С.

Хранят в защищенном от света месте, без доступа воздуха.

Фталевого альдегида реактив

2,47 г борной кислоты растворяют в 75 мл воды, доводят pH до 10,4 45 % раствором калия гидроксида и доводят водой до объема 100 мл.

1,0 г фталевого альдегида растворяют в 5 мл метанола, прибавляют 95 мл приготовленного раствора борной кислоты и 2 мл тиогликолевой кислоты и доводят pH до 10,4 45 % раствором калия гидроксида.

Хранят в защищенном от света месте.

Срок годности – 3 сут.

Фталевый ангидрид. $C_8H_4O_3$. (М.м. 148,11). Изобензофуран-1,3-дион.

Содержит не менее 99,0 % $C_8H_4O_3$.

Хлопья белого цвета.

Очень мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. От 130 до 132 °С.

Количественное определение. 2,000 г растворяют в 100 мл воды, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и титруют 1М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора раствор фенолфталеина.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 74,05 мг $C_8H_4O_3$.

Фталевого ангидрида раствор

42 г фталевого ангидрида растворяют в 300 мл пиридина безводного и выдерживают в течение 16 ч.

Хранят в защищенном от света месте.

Срок годности – 7 сут.

Фталеиновый пурпурный. $C_{32}H_{32}N_2O_{12} \cdot xH_2O$. (М.м. 636,6; для безводного). Метилфталеин. 2,2′,2′′,2′′′-[о-Крезолфталеин-3′,3′′-бис (метиленнитрило)]-тетра-уксусная кислота. (1,3-Дигидро-3-оксо-изобензофуран-1-илиден) бис[(6-гидрокси-5-метил-3,1-фенилен)бис(метиленимино)диуксусная кислота].
Порошок от желтовато-белого до коричневатого цвета.
Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %.
Реактив поступает в продажу в виде натриевой соли: порошок от желтовато-белого до коричневатого цвета; растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.
Испытание на чувствительность. 10 мг фталеинового пурпурного растворяют в 1 мл раствора аммиака концентрированного и доводят объем раствора водой до 100 мл. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 95,0 мл воды, 4,0 мл раствора аммиака концентрированного, 50,0 мл 96 % спирта и 0,1 мл 0,1 М раствора бария хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание, которое должно обесцветиться после прибавления 0,15 мл 0,1 М раствора натрия эдетата.
2-Фтор-2-деокси-D-глюкоза. $C_6H_{11}FO_5$. (М.м. 182,15).
Кристаллический порошок.
Температура плавления. От 174 до 176 °С.
Фтординитробензол. $C_6H_3FN_2O_4$. (М.м. 186,10). 1-Фтор-2,4-динитробензол.
Кристаллы бледно-желтого цвета.
Растворим в эфире и пропиленгликоле.
Температура плавления. Около 29 °С.
1-Фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензол. $C_7H_3F_4NO_2$. (М.м. 209,10).
Желтоватая кристаллическая масса.
Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и эфире.
Температура плавления. Около 197 °С.
Фтористоводородная кислота. HF. (М.м. 20,01).
Содержит не менее 40,0 % (м/м) HF.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Остаток после прокаливания. Не более 0,05 % (м/м); кислоту фтористоводородную выпаривают в платиновом тигле, остаток осторожно прокаливают до постоянной массы.
Хранят в полиэтиленовом контейнере.
Фукоза. $C_6H_{12}O_5$. (М.м. 164,16). 6-Деокси-L-галактоза.
Порошок белого цвета.
Растворима в воде и спирте 96 %.
$[\alpha]_d^{20}$. Около –76 ° (9 % раствор, через 24 ч после приготовления).
Температура плавления. Около 140 °С.
Фуксин основной. Смесь розанилина гидрохлорида ($C_{20}H_{20}ClN_3$; М.м. 337,9) и пararозанилина гидрохлорида ($C_{19}H_{18}ClN_3$; М.м. 323,81).
Кристаллы с зеленовато-бронзовым блеском.
Растворим в воде и спирте 96 %.
При необходимости очищают следующим образом: 1 г фуксина основного растворяют в 250 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %,

выдерживают в течение 2 ч при комнатной температуре, фильтруют, полученный фильтрат нейтрализуют раствором натрия гидроксида разведенным 8,5 % и прибавляют его избыток от 1 до 2 мл. Фильтруют через стеклянный фильтр (40), осадок промывают водой, растворяют в 70 мл метанола, предварительно нагретого до кипения, и прибавляют 300 мл воды при температуре 80 °С. Охлаждают и фильтруют; кристаллы сушат в вакууме.

Хранят в защищенном от света месте.

Фуксина обесцвеченный раствор 0,1 %

0,1 г фуксина основного растворяют в 60 мл воды, прибавляют раствор, содержащий 1 г натрия сульфита безводного или 2 г натрия сульфита в 10 мл воды. Медленно, при постоянном перемешивании прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, доводят объем раствора водой до 100 мл.

Выдерживают в защищенном от света месте не менее 12 ч, обесцвечивают углем активированным и фильтруют. Если раствор мутнеет, его фильтруют перед использованием. Если при выдерживании раствора появляется фиолетовое окрашивание, его снова обесцвечивают углем активированным.

Испытание на чувствительность. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл воды и 0,1 мл спирта 96 %, свободного от альдегидов. Прибавляют 0,2 мл раствора, содержащего 0,01 % формальдегида. В течение 5 мин должно появиться светло-розовое окрашивание раствора.

Хранят в защищенном от света месте.

Фуксина обесцвеченный раствор 1 %

К 1 г фуксина основного прибавляют 100 мл воды, нагревают до температуры 50 °С и охлаждают, периодически перемешивая. Выдерживают в течение 48 ч, перемешивают и фильтруют. К 4 мл фильтрата прибавляют 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, перемешивают и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Раствор используют через 1 ч после приготовления.

Фуксинсернистой кислоты раствор

1 г фуксина основного растворяют при нагревании в 600 мл воды, фильтруют и охлаждают в бане со льдом. К охлажденному фильтрату медленно прибавляют 100 мл 20 % раствора натрия сульфита, колбу закрывают пробкой и встряхивают. Затем раствор охлаждают в бане со льдом и постепенно при встряхивании прибавляют небольшими порциями хлористовородную кислоту 25 % до исчезновения розовой окраски (примерно 10-13 мл). Объем раствора доводят водой до метки и тщательно перемешивают.

Слегка окрашенный раствор помещают в защищенное от света место. Применяться должен не ранее, чем на другой день после приготовления, когда раствор станет совершенно бесцветным.

Хранят в защищенном от света месте.

Примечание. Если после прибавления хлористоводородной кислоты раствор остается окрашенным, его встряхивают с 0,2-0,3 г активированного угля и тотчас фильтруют.

Фурфурол. $C_5H_4O_2$. (М.м. 96,08). 2-Фуральдегид. 2-Фуранкарбальдегид.
Прозрачная, маслянистая жидкость, бесцветная или коричневато-желтого цвета.
Смешивается с 11 частями воды, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.
d_{20}^{20}. От 1,155 до 1,161.
Температурные пределы перегонки. От 159 до 163 °С; должно перегоняться не менее 95 %.
Хранят в темном месте.
Хальконкарбоновая кислота. $C_{21}H_{14}N_2O_7S \cdot 3H_2O$. (М.м. 492,5).
2-Гидрокси-1-(2-гидрокси-4-сульфо-1-нафтилазо)нафталин-3-карбоновая кислота.
Порошок коричневато-черного цвета.
Мало растворима в воде, очень мало растворима в ацетоне и 96 % спирте, умеренно растворима в разведенных растворах натрия гидроксида, растворима в 50 % спирте и 50 % ацетоне.
При pH больше 12,0 имеет голубую окраску, а его компоненты с ионом кальция в тех же условиях – красновато-сиреневую.
Переход окраски при прямом титровании от красновато-сиреневой к голубой.
Хальконкарбоновой кислоты индикаторная смесь
Смешивают одну часть хальконкарбоновой кислоты с 99 частями натрия хлорида.
Испытание на чувствительность. 50 мг индикаторной смеси хальконкарбоновой кислоты растворяют в смеси 2 мл раствора натрия гидроксида 20 % и 100 мл воды; появляется голубое окрашивание, которое переходит в фиолетовое при прибавлении 1 мл 1 % раствора магния сульфата и 0,1 мл 0,15 % раствора 1,5 г/л кальция хлорида; при прибавлении 0,15 мл 0,01 М раствора натрия эдетата вновь появляется голубое окрашивание.
Хальконкарбоновой кислоты – раствор индикатора
0,025 г индикатора растворяют в 100 мл 50 % спирта или ацетона.
Срок годности раствора индикатора – 2 мес.
Хинальдиновый красный. $C_{21}H_{23}IN_2$. (М.м. 430,3). 2-[2-[4-(Диметиламино)-фенил]этенил]-1-этилхинолина йодид.
Порошок темного, синевато-черного цвета.
Умеренно растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.
Хинальдинового красного раствор
0,1 г хинальдинового красного растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.
Переход окраски от бесцветной до красной в интервале pH 1,4-3,2.
Хингидрон. $C_{12}H_{10}O_4$. (М.м. 218,20). Эквимолекулярное соединение 1,4-бензохинона и гидрохинона.
Блестящие кристаллы или кристаллический порошок темно-зеленого цвета.
Мало растворим в воде, умеренно растворим в горячей воде, растворим в спирте 96 %, растворе аммиака концентрированного и эфире.
Температура плавления. Около 170 °С.
Хинидин. $C_{20}H_{24}N_2O_2$. (М.м. 324,41). (S)-(6-Метоксихинол-4-ил)[(2R,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.
Кристаллический порошок белого цвета.

Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в эфире и метаноле.

$[\alpha]_d^{20}$. Около +260° (1 % раствор в этаноле).

Температура плавления. Около 172 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Хинин. $C_{20}H_{24}N_2O_2$. (М.м. 324,41). (R)-(6-Метоксихинол-4-ил)[(2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Микрокристаллический порошок белого цвета.

Очень мало растворим в воде, мало растворим в кипящей воде, очень легко растворим в этаноле, растворим в эфире.

$[\alpha]_d^{20}$. Около –67 ° (1 % раствор в этаноле).

Температура плавления. Около 175 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

2-Хлор-4-нитроанилин. $C_6H_5ClN_2O_2$. (М.м. 172,57).

Кристаллический порошок желтого цвета. Легко растворим в метаноле.

Температура плавления. Около 107 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Хлоралгидрат. $CCl_3CH(OH)_2$. (М.м 165,39).

Бесцветные, прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок. Гигроскопичен при повышенной влажности.

Очень легко растворим в спирте 96 % и эфире, растворим в хлороформе.

Хлоралгидрата раствор. Раствор 80 г в 20 мл воды.

Хлорамин. Хлорамин Б. $C_6H_5ClNNaO_2 \cdot 3H_2O$. (М.м. 267,68).

Белые или слегка желтоватые кристаллы или кристаллический порошок со слабым запахом хлора.

Хлорамина раствор 5 %

5 г хлорамина растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл. Раствор применяют свежеприготовленным.

Хлорамина раствор 2 %. Раствор 20 г/л.

Готовят непосредственно перед использованием.

Хлорамина раствор 0,01 %. Раствор 0,1 г/л хлорамина.

Готовят непосредственно перед использованием.

Хлорамина раствор 0,02 %. Раствор 0,2 г/л.

Готовят непосредственно перед использованием.

Хлоранилин. C_6H_6ClN. (М.м. 127,57). 4-Хлоранилин.

Кристаллы.

Растворим в горячей воде, легко растворим в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 71 °С.

Хлорацетанилид. C_8H_8ClNO. (М.м. 169,60). 4-Хлорацетанилид. *п*-Хлорацетанилид.

Кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. Около 178 °С.

4-Хлорбензолсульфонамид. $C_6H_6ClNO_2S$. (М.м. 191,63).

Порошок белого цвета. Растворим в спирте 96 % и эфире.

Температура плавления. Около 145 °С.

Хлорбутанол. $C_4H_7Cl_3O \cdot 0{,}5\ H_2O$. (М.м. 186,45). 1,1,1-Трихлор-2-метилпропан-2-ол.

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, быстро сублимирующиеся.

Умеренно растворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 % и эфире, растворим в глицерине 85 %.

Температура плавления. Около 78 °С.

Хлористоводородная кислота концентрированная. HCl. (М.м. 36,46).

Бесцветная жидкость с резким запахом, дымящая на воздухе.

Содержит не менее 35 и не более 38 % HCl.

Плотность. 1,17-1,19.

Хлористоводородная кислота 25 %. Хлористоводородная кислота.

70 г хлористоводородной кислоты концентрированной доводят водой до объема 100 мл.

Содержит не менее 24,8 и не более 25,2 % HCl.

Бесцветная, прозрачная, летучая жидкость.

Плотность. 1,122-1,124.

Хлористоводородная кислота разведенная 10%

32 г хлористоводородной кислоты концентрированной доводят водой до 100 мл.

Хлористоводородная кислота разведенная 8,3 %

Смешивают 1 часть хлористоводородной кислоты 25 % с 2 частями воды.

Содержит не менее 8,2 и не более 8,4 % HCl.

Плотность. 1,038-1,039.

Хлористоводородная кислота разведенная 7,3 %

Содержит 73 г/л HCl.

23 г хлористоводородной кислоты концентрированной доводят водой до объема 100 мл.

Хлористоводородная кислота 2 %

6,5 г хлористоводородной кислоты концентрированной доводят водой до 100 мл.

Хлористоводородная кислота 1 %

10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 10 % доводят водой до 100 мл.

Хлористоводородная кислота разведенная 0,037 %

Содержит 0,37 г/л HCl.

1,0 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % доводят водой до объема 200,0 мл.

Хлористоводородная кислота разведенная 0,11 %

30 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты доводят водой до объема 1000 мл; pH раствора 1,6 ± 0,1.

Хлористоводородной кислоты раствор 7 М

721,00 г хлористоводородной кислоты концентрированной осторожно разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Хлористоводородной кислоты раствор 6 М

618,00 г хлористоводородной кислоты концентрированной осторожно разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Хлористоводородной кислоты раствор 3 М

309,00 г хлористоводородной кислоты концентрированной осторожно разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Хлористоводородной кислоты раствор 2 М

206,00 г хлористоводородной кислоты концентрированной осторожно разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Хлористоводородной кислоты раствор в спирте

5,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты доводят спиртом 96 % до объема 500,0 мл.

Хлористоводородная кислота бромированная

К 100 мл хлористоводородной кислоты концентрированной прибавляют 1 мл раствора брома.

Хлористоводородная кислота, свободная от свинца

Должна выдерживать требования для хлористоводородной кислоты концентрированной и следующее дополнительное испытание.

Свинец. Не более 20 ppm.

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии.

Испытуемый раствор. 200 г хлористоводородной кислоты концентрированной помещают в кварцевый тигель, испаряют почти досуха, к полученному остатку прибавляют 5 мл азотной кислоты, приготовленной дистилляцией азотной кислоты концентрированной при температуре ниже температуры кипения, и выпаривают досуха. Остаток растворяют в 5 мл азотной кислоты, приготовленной дистилляцией азотной кислоты концентрированной при температуре ниже температуры кипения.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, используя эталонный раствор свинца (0,1 ppm Pb), разведенный азотной кислотой, приготовленной дистилляцией азотной кислоты концентрированной при температуре ниже температуры кипения.

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 220,35 нм.

Хлористый метилен. См. **Метиленхлорид**

Хлорная кислота. $HClO_4$. (М.м. 100,46). Перхлорная кислота.

Содержит не менее 60 % $HClO_4$.

Прозрачная, бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость.

Легко смешивается с водой.

Плотность. 1,54.

d_{20}^{20}. Около 1,7.

Хлорная кислота разведенная

8,5 мл хлорной кислоты доводят водой до объема 100 мл.

Хлорогеновая кислота. $C_{16}H_{18}O_9$. (М.м. 354,30). (1S,3R,4R,5R)-3-[(3,4-Дигидроксициннамоил)окси]-1,4,5-тригидроксициклогексанкарбоновая кислота.

Кристаллический порошок белого цвета.

Растворима в воде, ацетоне и этаноле.

Температура плавления. Около 208 °С.

$[\alpha]_d^{20}$. Около –35,2°.

Хлороформ. $CHCl_3$. (М.м. 119,38). Трихлорметан.

Прозрачная, бесцветная, тяжелая, подвижная жидкость с характерным запахом.

Мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 %.

d_{20}^{20}. От 1,475 до 1,481.

Температура кипения. Около 60 °С.

Хлороформ содержит от 0,4 до 1,0 % (м/м) этанола.

Хлороформ безводный

К 1 л хлороформа прибавляют 100 г безводного хлорида кальция, энергично взбалтывают и оставляют на 24 ч. Прозрачную жидкость сливают в сухую склянку с притертой пробкой.

Хлороформ подкисленный

К 100 мл хлороформа прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, встряхивают и отстаивают до разделения на два слоя.

Хлороформ, свободный от этанола

I. 200 мл хлороформа промывают водой, встряхивая с четырьмя порциями по 100 мл каждая. Сушат над 20 г натрия сульфата безводного в течение 24 ч и фильтруют. Фильтрат перегоняют над 10 г натрия сульфата безводного, отбрасывая первые 20 мл отгона.

II. 20 мл хлороформа взбалтывают 3 мин с 20 мл воды, хлороформный слой отделяют и промывают по 20 мл водой (2 раза). Фильтруют через сухой фильтр, смешивают с 5 г безводного натрия сульфата, оставляют на 2 ч и фильтруют.

Готовят непосредственно перед использованием.

Хлороформ, стабилизированный амиленом. $CHCl_3$. (М.м. 119,38).

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 %.

Вода. Не более 0,05 %.

Остаток после выпаривания. Не более 0,001 %.

Минимальное пропускание. Не менее 50 % при длине волны 255 нм; не менее 80 % при длине волны 260 нм; не менее 98 % при длине волны 300 нм.

Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.

Количественное определение. Не менее 99,8 % $CHCl_3$. Определение проводят методом газовой хроматографии.

Хлорплатиновая кислота. $H_2Cl_6Pt \cdot 6H_2O$. (М.м. 517,9). Гексахлорплатиновая(IV) кислота.

Содержит не менее 37,0 % (м/м) Pt. (А.м. 195,1).

Кристаллы или кристаллическая масса коричневато-красного цвета.

Очень легко растворима в воде, растворима в спирте 96 %.

Количественное определение. 0,200 г хлорплатиновой кислоты прокаливают при температуре 900 °С до постоянной массы и взвешивают остаток (платины).

Хранят в защищенном от света месте.

3-Хлорпропан-1,2-диол. $C_3H_7ClO_2$. (М.м. 110,54).
Бесцветная жидкость.
Растворим в воде, спирте 96 % и эфире.
d_{20}^{20}. Около 1,322.

n_D^{20}. Около 1,480.
Температура кипения. Около 213 °С.
5-Хлорсалициловая кислота. $C_7H_5ClO_3$. (М.м. 172,56).
Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.
Растворима в метаноле.
Температура плавления. Около 173 °С.
Хлортриметилсилан. C_3H_9ClSi. (М.м. 108,64).
Прозрачная, бесцветная жидкость, дымящая на воздухе.
d_{20}^{20}. Около 0,86.

n_D^{20}. Около 1,388.
Температура кипения. Около 57 °С.
Хлоруксусная кислота. $C_2H_3ClO_2$. (М.м. 94,49).
Бесцветные или белого цвета кристаллы, расплывающиеся на воздухе.
Очень легко растворима в воде, растворима в спирте 96 % и эфире.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Хлорфенол. C_6H_6ClO. (М.м. 128,55). 4-Хлорфенол.
Бесцветные или почти бесцветные кристаллы.
Мало растворим в воде, очень легко растворим в спирте 96 %, эфире и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Температура плавления. Около 42 °С.
2-Хлорэтанол. C_2H_5ClO. (М.м. 80,51).
Бесцветная жидкость.
Растворим в спирте 96 %.
d_{20}^{20}. Около 1,197.

n_D^{20}. Около 1,442.
Температура кипения. Около 130 °С.
Температура плавления. Около –89 °С.
2-Хлорэтанола раствор
125 мг 2-хлорэтанола растворяют в 2-пропаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят 2-пропанолом до объема 50 мл.
(2-Хлорэтил)диэтиламина гидрохлорид. $C_6H_{15}Cl_2N$. (М.м. 172,1).
Кристаллический порошок белого цвета.
Очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в гексане.
Температура плавления. Около 211 °С.
Холина хлорид. $C_5H_{14}ClNO$. (М.м. 139,62). (2-Гидроксиэтил)триметиламмония хлорид.
Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.

Очень легко растворим в воде и спирте 96 %.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Хрома(III) трихлорид гексагидрат. $[Cr(H_2O)_4Cl_2]Cl \cdot 2H_2O$. (М.м. 266,45).
Кристаллический порошок темно-зеленого цвета; гигроскопичен.
Легко растворим в воде и спирте 96 %.
Хранят в сухом месте, защищая от действия окислителей.
Хрома(VI) оксид. CrO_3. (М.м. 100,0). Хромовый ангидрид. Хрома триоксид.
Игольчатые кристаллы или гранулы темного коричневато-красного цвета, расплывающиеся на воздухе.
Очень легко растворим в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Хромазурол S. $C_{23}H_{13}Cl_2Na_3O_9S$. (М.м. 605,3). Тринатрия 5-[(3-карбокси-лато-5-метил-4-оксоцикалогекса-2,5-диен-1-илиден)(2,6-дихлор-3-сульфонатофенил)метил]-2-гидрокси-3-метилбензоат.
Порошок коричневато-черного цвета.
Растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.
Хрома-калия сульфат. $CrK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$. (М.м. 499,4). Хромовые квасцы.
Крупные кристаллы от фиолетово-красного до черного цвета.
Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.
Хромовая кислота
40 г хромового ангидрида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.
Хромовая смесь
Насыщенный раствор хрома(VI) оксида в серной кислоте концентрированной.
Хромовый темно-синий. $C_{16}H_9ClN_2Na_2O_9S_2$. (М.м. 518,8). Кислотный хромовый темно-синий. Динатриевая соль 2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)азо-1,8-дигидроксинафталин-3,6-дисульфокислоты.
Порошок темно-коричневого или черного цвета.
Легко растворим в воде.
0,05 % раствор вишнево-красного цвета. В интервале pH 9,5-10,0 имеет сине-фиолетовую окраску, его комплексы с ионами кальция, магния и цинка в тех же условиях красного цвета.
Переход окраски при прямом титровании от красной к сине-фиолетовой.
Индикаторная смесь
0,25 г хромового темно-синего и 25 г натрия хлорида растирают в ступке и перемешивают.
Хромотроп II B. $C_{16}H_9N_3Na_2O_{10}S_2$. (М.м. 513,4). Динатрия 4,5-дигидрокси-3-(4-нитрофенилазо)нафталин-2,7-дисульфонат.
Порошок красновато-коричневого цвета.
Растворим в воде с образованием желтовато-красного раствора, практически нерастворим в спирте 96 %.
Хромотроп II B раствор 0,005 %. Раствор 0,05 г/л в серной кислоте концентрированный.
Хромотроповая кислота. $C_{10}H_8O_8S_2$. (М.м. 320,28). 4,5-Дигидрокси-2,7-нафтилиндисульфоновая кислота.

Игольчатые кристаллы белого цвета.
Растворима в воде, очень мало растворима в спирте 96 % и эфире.
Температура плавления. Около 300 °С.

Хромотроповой кислоты раствор 0,5 %

0,50 г хромотроповой кислоты растворяют примерно в 80 мл воды и доводят тем же растворителем до объема 100 мл.
Срок годности раствора – 24 ч.

Хромотроповой кислоты натриевая соль. $C_{10}H_6Na_2O_8S_2 \cdot 2H_2O$ (М.м. 400,3). Динатрия 1,8-дигидроксинафталин-3,6-дисульфонат, дигидрат.
Порошок желтовато-белого цвета.
Растворима в воде, практически нерастворима в спирте 96 %.

Хромотроповой кислоты натриевая соль безводная. $C_{10}H_6Na_2O_8S_2$. (М.м. 364,27). Порошок серовато-белого цвета.

Цезия хлорид. CsCl. (М.м. 168,36).
Порошок белого цвета.
Очень легко растворим в воде, легко растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне.

Целлюлоза для хроматографии (1)

Гомогенный порошок белого цвета со средним размером частиц менее 30 мкм.

Целлюлоза для хроматографии (2)

Микрокристаллическая целлюлоза. Гомогенный порошок белого цвета со средним размером частиц менее 30 мкм.

Целлюлоза для хроматографии F_{254}

Микрокристаллическая целлюлоза F_{254}. Гомогенный порошок белого цвета со средним размером частиц менее 30 мкм, содержащий флуоресцентный индикатор с оптимальной интенсивностью поглощения при длине волны 254 нм.

Церия(III) нитрат. $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. (М.м. 434,3). Церия тринитрат, гексагидрат.
Кристаллический порошок от бесцветного до слабо-желтого цвета.
Легко растворим в воде и спирте 96 %.

Церия аммония сульфат. См. **Аммоний церий(IV) сульфат.**

Церия(IV) сульфат. $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$. (М.м. 404,3). Церий(IV) сернокислый, тетрагидрат.
Кристаллический порошок или кристаллы желтого или оранжево-желтого цвета.
Очень мало растворим в воде, медленно растворим в разведенных кислотах.

Цетилтриметиламмония бромид. $C_{19}H_{42}BrN$. (М.м. 364,44). Цетримония бромид. N-Гексадецил-N,N,N-триметиламмония бромид.
Кристаллический порошок белого цвета.
Растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.
Температура плавления. Около 240 °С.

Цефалина дигидрохлорид. $C_{28}H_{40}Cl_2N_2O_4 \cdot 7H_2O$. (М.м. 666,6).
(R)-1-[(2S,3R,11bS)-3-Этил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-диметокси-2H-бензо[α]хинолизин-2-илметил]-1,2,3,4-тетрагидро-7-метоксиизохинолин-6-ол дигидрохлорид, гептагидрат.

Кристаллический порошок от белого до желтоватого цвета.
Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и спирте 96 %.
$[\alpha]_d^{20}$. Около +25 ° (2 % раствор).

Цианобромида раствор

К бромной воде прибавляют по каплям при охлаждении 0,1 М раствор аммония тиоцианата до исчезновения желтой окраски.
Готовят непосредственно перед использованием.

Цианогуанидин. $C_2H_4N_4$. (М.м. 84,09). Дициандиамид. 1-Цианогоуанидин.
Кристаллический порошок белого цвета.
Умеренно растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в эфире и метиленхлориде.
Температура плавления. Около 210 °С.

Цианоуксусная кислота. $C_3H_3NO_2$. (М.м. 85,06).
Гигроскопичные кристаллы белого или желтовато-белого цвета.
Растворима в воде.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Циклогексан. C_6H_{12}. (М.м. 84,16).
Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.
Практически нерастворим в воде, смешивается с органическими растворителями.
d_{20}^{20}. Около 0,78.
Температура кипения. Около 80,5 °С.
Циклогексан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.
Минимальное пропускание. 45 % при длине волны 220 нм; 70 % при длине волны 235 нм; 90 % при длине волны 240 нм; 98 % при длине волны 250 нм.
Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.

Циклогексан особой чистоты

Должен выдерживать требования для циклогексана и следующее дополнительное испытание.
Интенсивность поглощения, измеренная при длине волны 460 нм (при облучении пучком света с длиной волны 365 нм), не должна быть интенсивнее поглощения раствора 0,002 ppm хинина в 0,05 М растворе серной кислоты.

Циклогексиламин. $C_6H_{13}N$. (М.м. 99,17).
Бесцветная жидкость.
Растворим в воде, смешивается с наиболее распространенными растворителями.
n_D^{20}. Около 1,460.
Температура кипения. От 134 до 135 °С.

Циклогексилендинитрилтетрауксусная кислота. $C_{14}H_{22}N_2O_8 \cdot H_2O$. (М.м. 364,35). *транс*-Циклогексилен-1,2-динитрило-N,N,N′,N′-тетрауксусная кислота, моногидрат.
Кристаллический порошок белого цвета.
Температура плавления. Около 204 °С.

3-Циклогексилпропионовая кислота. $C_9H_{16}O_2$. (М.м. 156,22).
Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20} . Около 0,998.

n_D^{20} . Около 1,4648.

Температура кипения. Около 130 °С.

Цинеол. $C_{10}H_{18}O$. (М.м. 154,24). 1,8-Цинеол. Эвкалиптол. 1,8-Эпокси-*п*-ментан.

Бесцветная жидкость.

Практически нерастворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.

d_{20}^{20} . От 0,922 до 0,927.

n_D^{20} . От 1,456 до 1,459.

Температура затвердевания. От 0 до 1 °С.

Температурные пределы перегонки. От 174 до 177 °С.

Цинк. Zn. (А.м. 65,37). Цинк гранулированный.

Содержит не менее 99,5 % Zn.

Цилиндры, или гранулы, или шарики серебристо-белого цвета, или стружка с синим блеском.

Цинк активированный

Цинк в виде цилиндров или шариков помещают в коническую колбу, прибавляют достаточное количество раствора хлорплатиновой кислоты (50 ppm), чтобы полностью покрыть металл, через 10 мин металл промывают водой, удаляют воду и немедленно сушат.

Цинка ацетат. $(C_2H_3O_2)_2Zn \cdot 2H_2O$. (М.м. 219,50). Цинка ацетат, дигидрат. Цинк уксуснокислый 2-водный.

Блестящие кристаллы белого цвета, слегка выветривающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

При температуре 100 °С теряет кристаллизационную воду.

d_{20}^{20} . Около 1,735.

Температура плавления. Около 237 °С.

Цинка ацетата раствор

54,9 г цинка ацетата растворяют при перемешивании в смеси 600 мл воды и 150 мл уксусной кислоты ледяной. При перемешивании прибавляют 150 мл раствора аммиака концентрированного (32 %), охлаждают до комнатной температуры и доводят pH до 6,4 25 % раствором аммиака, доводят объем раствора водой до 1 л.

Цинка оксид. ZnO. (М.м. 81,37). Цинка окись.

Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок. Поглощает углекислоту воздуха.

Практически нерастворим в воде, спирте 96 %; реагирует с минеральными кислотами, едкими щелочами.

Цинка порошок. Zn. (А.м. 65,37).

Содержит не менее 90,0 % Zn. (А.м. 65,37).

Очень мелкий порошок серого цвета.

Растворим в хлористоводородной кислоте разведенной 7,3 %.

Цинка сульфат. $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$. (М.м. 287,54). Цинк сернокислый 7-водный. Цинк сернокислый, гептагидрат.

Бесцветные, прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок. На воздухе выветривается.

Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

Цинка хлорид. $ZnCl_2$. (М.м. 136,28).

Белый кристаллический порошок или белые брусочки.

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

Цинка хлорида раствор в муравьиной кислоте

20 г цинка хлорида растворяют в 80 г 85 % раствора муравьиной кислоты безводной.

Цинка хлорида раствор йодированный

20 г цинка хлорида и 6,5 г калия йодида растворяют в 10,5 мл воды, прибавляют 0,5 г йода и встряхивают в течение 15 мин. Если необходимо, фильтруют.

Хранят в защищенном от света месте.

Цинхонидин. $C_{19}H_{22}N_2O$. (М.м. 294,39). (R)-(Хинол-4-ил)[(2R,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Кристаллический порошок белого цвета.

Очень мало растворим в воде и петролейном эфире, умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в эфире.

$[\alpha]_d^{20}$. От –105 до –110 ° (5 % раствор в 96 % спирте).

Температура плавления. Около 208 °С с разложением.

Хранят в защищенном от света месте.

Цинхонин. $C_{19}H_{22}N_2O$. (М.м. 294,39). (S)-(Хинол-4-ил)[(2R,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Кристаллический порошок белого цвета.

Мало растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 % и метаноле, мало растворим в эфире.

$[\alpha]_d^{20}$. От +225 до +230 ° (5 % раствор в спирте 96 %).

Температура плавления. Около 263 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Цирконила нитрат. Основная соль, состав которой приблизительно соответствует формуле $ZrO(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ (М.м. 267,27).

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета. Гигроскопичен.

Растворим в воде. Водный раствор прозрачный или слегка опалесцирующий.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Цирконила нитрата раствор 0,1 %

Раствор 1 г/л в смеси растворителей вода – хлористоводородная кислота концентрированная (40:60).

Цирконила хлорид. Основная соль, состав которой приблизительно соответствует формуле $ZrCl_2O \cdot 8H_2O$ (М.м. 322,25).

Содержит не менее 96,0 % $ZrCl_2O \cdot 8H_2O$.

Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде и спирте 96 %.

L-Цистеин. $C_3H_7NO_2S$. (М.м. 121,16).
Белый кристаллический порошок.
Легко растворим в воде, спирте 96 % и кислоте уксусной, практически нерастворим в ацетоне.
$[\alpha]_d^{20}$. Около 6,5 ° (10 % раствор в 1 М растворе хлористоводородной кислоты).
L-Цистин. $C_6H_{12}N_2O_4S_2$. (М.м. 240,30).
Кристаллический порошок белого цвета. Разлагается при температуре 250 °С.
Практически нерастворим в воде и спирте 96 %, растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.
$[\alpha]_d^{20}$. От –218 до –224 ° (1 М раствор хлористоводородной кислоты).
Цитраль. $C_{10}H_{16}O$. (М.м. 152,23). Смесь (2Е)- и (2Z)-3,7-Диметил-окта-2,6-диеналя.
Жидкость светло-желтого цвета.
Практически нерастворима в воде, смешивается со спиртом 96 %, эфиром и глицерином.
Цитроптен. $C_{11}H_{10}O_4$. (М.м. 206,19). Лиметтин. 5,7-Диметокси-2Н-1-бензопиран-2-он.
Игольчатые кристаллы.
Практически нерастворим в воде, эфире и петролейном эфире, легко растворим в ацетоне и спирте 96 %.
Температура плавления. Около 145 °С.
Щавелевая кислота. $(COOH)_2 \cdot 2H_2O$. (М.м. 126,07). Этандикарбоновая кислота, дигидрат.
Кристаллы белого цвета.
Растворима в воде, легко растворима в спирте 96 %.
Щавелевой кислоты раствор 5 %
5 г щавелевой кислоты растворяют в воде и разбавляют водой до 100 мл.
Щавелевой кислоты раствор в серной кислоте
5 г щавелевой кислоты растворяют в охлажденной смеси 75 мл воды с 450 мл серной кислоты концентрированной.
Эвгенол. $C_{10}H_{12}O_2$. (М.м. 164,20). 4-Аллил-2-метоксифенол.
Бесцветная или бледно-желтого цвета, маслянистая жидкость; под действием воздуха и света темнеет и становится более вязкой.
Практически нерастворим в воде, смешивается со спиртом 96 %, эфиром и жирными и эфирными маслами.
d_{20}^{20}. Около 1,07.
Температура кипения. Около 250 °С.
Хроматографическая чистота эвгенола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.
Хранят в защищенном от света месте.
Эйконоген. $HOC_{10}H_5(NH_2)SO_3Na_5$. (М.м. 261,24). Натриевая соль 1-амино-2-нафтол-6-сульфокислоты.
Бесцветные кристаллы.
Растворим в воде.

Эмодин. $C_{15}H_{10}O_5$. (М.м. 270,2). 1,3,8-Тригидрокси-6-метилантрахинон.
Игольчатые кристаллы оранжево-красного цвета.
Практически нерастворим в воде, мало растворим в эфире, растворим в 96 % спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов.
Эриохром черный. См. **Протравной, черный 11.**
Эриохром черный Т. См. **Кислотный хром черный специальный.**
Эритритол. $C_4H_{10}O_4$. (М.м. 122,1). (R*, S*)-Бутан-1,2,3,4-тетрол. *мезо*-Эритритол.
Бесцветные кристаллы в виде тетрагональных призм.
Очень легко растворим в воде, растворим в пиридине, мало растворим в спирте 96 %.
Температура плавления. Около 121,5 °С.
Эрукамид. $C_{22}H_{43}NO$. (М.м. 337,57). (Z)-Докоз-13-еноамид.
Порошок или гранулы желтоватого или белого цвета.
Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, растворим в этаноле.
Температура плавления. Около 70 °С.
Эскулин. $C_{15}H_{16}O_9 \cdot 1{,}5H_2O$. (М.м. 367,30). 6-(β-D-Глюкопиранозилокси)-7-гидрокси-2Н-хромен-2-он.
Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.
Умеренно растворим в воде и спирте 96 %, легко растворим в горячей воде и горячем спирте 96 %.
Эстрагол. $C_{10}H_{12}O$. (М.м. 148,2). 1-Метокси-4-проп-2-енилбензол.
Маслянистая жидкость.
Смешивается со спиртом 96 %.
n_D^{20}. Около 1,52.
Температура кипения. Около 216 °С.
Хроматографическая чистота эстрагола, используемого в газовой хроматографии, должна быть не менее 98,0 %.
17α-Эстрадиол. $C_{18}H_{24}O_2$. (М.м. 272,37).
Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.
Практически нерастворим в воде, растворим в бензоле, умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в эфире.
Температура плавления. От 178 до 179 °С.
Эсцин
Смесь родственных сапонинов, полученных из семян *Aesculus hippocastanum L.*
Очень мелкий аморфный порошок почти белого, или слегка красноватого, или желтоватого цвета.
Этанол. C_2H_6O. (М.м. 46,07). Спирт этиловый абсолютированный. Спирт безводный. Этанол безводный.
Бесцветная, прозрачная, летучая, воспламеняющаяся жидкость. Гигроскопичен.
Смешивается с водой и метиленхлоридом.

Горит голубоватым, бесцветным пламенем.
Хранят в стеклянных банках с притертыми пробками.
Этанол 96 %. См. ФС **Спирт 96 %.**
Этанол безводный. См. **Этанол.**
Этаноламин. C_2H_7NO. (М.м. 61,11). 2-Аминоэтанол.
Прозрачная, бесцветная, вязкая, гигроскопичная жидкость.
Смешивается с водой и метанолом, умеренно растворим в эфире.
d_{20}^{20}. Около 1,04.
n_D^{20}. Около 1,454.
Температура плавления. Около 11 °С.
Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.
Этилакрилат. $C_5H_8O_2$. (М.м. 100,11). Этилпроп-2-еноат.
Бесцветная жидкость.
Очень мало растворим в воде, смешивается с этанолом и эфиром.
d_{20}^{20}. Около 0,924.
n_D^{20}. Около 1,406.
Температура кипения. Около 99 °С.
Температура плавления. Около минус 71 °С.
Этилацетат. $C_4H_8O_2$. (М.м. 88,10).
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Растворим в воде, смешивается со спиртом 96 %.
d_{20}^{20}. От 0,901 до 0,904.
Температура кипения. От 76 до 78 °С.
Этилацетат обработанный
200 г сульфаминовой кислоты диспергируют в этилацетате и доводят тем же растворителем до объема 1000 мл. Полученную суспензию перемешивают в течение 3 сут и фильтруют через бумажный фильтр.
Срок годности – 1 мес.
Этилбензол. C_8H_{10}. (М.м. 106,16).
Содержит не менее 99,5 % (м/м) C_8H_{10}.
Прозрачная, бесцветная жидкость.
Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и спирте 96 %.
d_{20}^{20}. Около 0,87.
n_D^{20}. Около 1,496.
Температура кипения. Около 135 °С.
2-Этилгексан-1,3-диол. $C_8H_{18}O_2$. (М.м. 146,22).
Слегка маслянистая, бесцветная жидкость.
Растворим в этаноле, 2-пропаноле, пропиленгликоле и масле касторовом.
d_{20}^{20}. Около 0,942.
n_D^{20}. Около 1,451.
Температура кипения. Около 244 °С.
2-Этилгексановая кислота. $C_8H_{16}O_2$. (М.м. 144,21). 2-Этилкапроновая кислота.
Бесцветная жидкость.

Практически нерастворима в воде, легко растворима в этаноле и эфире.

d_{20}^{20}. Около 0,91.

n_D^{20}. Около 1,425.

Температура кипения. Около 168 °С.

Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)бутират]. $C_{50}H_{66}O_8$. (М.м. 795,0). Этиленбис[3,3-ди(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)бутират].

Кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде и петролейном эфире, очень легко растворим в ацетоне, эфире и метаноле.

Температура плавления. Около 165 °С.

Этиленгликоль. $C_2H_6O_2$. (М.м. 62,07). Этан-1,2-диол.

Бесцветная, слегка вязкая, гигроскопичная жидкость.

Смешивается с водой и спиртом 96 %, мало растворим в эфире.

d_{20}^{20}. От 1,113 до 1,115.

n_D^{20}. Около 1,432.

Температура плавления. Около минус 12 °С.

Температура кипения. Около 198 °С.

Кислотность. К 10 мл прибавляют 20 мл воды и 1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина; окраска раствора должна измениться до розовой при прибавлении не более 0,15 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Вода. Не более 0,2 %.

Этиленгликоля монометиловый эфир. $C_3H_8O_2$. (М.м. 76,09). 2-Метоксиэтанол.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Смешивается с водой, ацетоном, спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,97.

n_D^{20}. Около 1,403.

Температура кипения. Около 125 °С.

Этиленгликоля моноэтиловый эфир. $C_4H_{10}O_2$. (М.м. 90,12). 2-Этоксиэтанол.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Смешивается с водой, ацетоном, спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,93.

n_D^{20}. Около 1,406.

Температура кипения. Около 135 °С.

Этилендиамин. $C_2H_8N_2$. (М.м. 60,10). Этан-1,2-диамин.

Прозрачная, бесцветная жидкость с аммиачным запахом; имеет сильнощелочную реакцию.

Смешивается с водой и спиртом 96 %, мало растворим в эфире.

Температура кипения. Около 116 °С.

(Этилендинитрил)тетрауксусная кислота. $C_{10}H_{16}N_2O_8$. (М.м. 292,25). N,N′-1,2-этандиилбис[N-(карбоксиметил)глицин]. Эдетовая кислота. ЭДТА.

Кристаллический порошок белого цвета.

Очень мало растворима в воде.

Температура плавления. Около 250 °С с разложением.

Этиленоксид. C_2H_4O.(М.м. 44,05). Оксиран.

Бесцветный, воспламеняющийся газ.

Очень легко растворим в воде и этаноле.

Температура ожижения. Около 12 °С.

Этиленоксида исходный раствор

Все операции, производимые в ходе приготовления растворов, выполняют в вытяжном шкафу. Защищают руки и лицо, надевая полиэтиленовые защитные перчатки и подходящую маску для лица.

Растворы хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в холодильнике при температуре от 4 до 8 °С. Все испытания проводят три раза.

В сухую чистую тест-пробирку, охлажденную в смеси из 1 части натрия хлорида и 3 частей измельченного льда, медленно вводят ток газообразного этиленоксида, позволяя конденсироваться на внутренней стенке тест-пробирки. С помощью стеклянного шприца, предварительно охлажденного до температуры 10 °С, помещают около 300 мкл (что соответствует приблизительно 0,25 г этиленоксида) жидкого этиленоксида в 50 мл макрогола 200 (особой чистоты). Определяют абсорбированное количество этиленоксида взвешиванием до и после абсорбции (M_{co}). Разводят этим же макроголом 200 до объема 100,0 мл. Перед использованием тщательно перемешивают.

Количественное определение. К 10 мл суспензии 500 г/л магния хлорида в этаноле прибавляют 20,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты в спирте. Колбу закрывают пробкой, взбалтывают до получения насыщенного раствора и для достижения равновесия выдерживают в течение ночи. 5,00 г исходного раствора 2,5 г/л этиленоксида помещают в колбу, взвешивают, выдерживают в течение 30 мин и титруют потенциометрически 0,1 М раствором калия гидроксида спиртовым.

Проводят контрольный опыт, используя вместо исходного раствора этиленоксида такое же количество макрогола 200 (особой чистоты).

Содержание этиленоксида (X), в миллиграммах в одном грамме вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V_0 - V_1) \times f \times 4{,}404}{m},$$

где: V_0 и V_1 – объем 0,1 М раствора калия гидроксида спиртового, израсходованный на титрование контрольного и испытуемого раствора, соответственно;

f – поправочный коэффициент к молярности 0,1 М раствора калия гидроксида спиртового;

m – масса испытуемого образца, в граммах.

Этиленхлорид. $C_2H_4Cl_2$. (М.м. 98,96). 1,2-Дихлорэтан. Этилен хлористый.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Растворим приблизительно в 120 частях воды и 2 частях спирта 96 %, смешивается с эфиром.

d_{20}^{20}. Около 1,25.

Температурные пределы перегонки. От 82 до 84 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

1,1′-Этилиденбис(триптофан). $C_{24}H_{26}N_4O_4$. (М.м. 434,5). 3,3′-[Этилиденбис(1Н-индол-1,3-диил)]бис[(2S)-2-аминопропионовая кислота].

Содержит не менее 98,0 % $C_{24}H_{26}N_4O_4$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Мало растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в эфире.

Температура плавления. Около 223 °С с разложением.

N-Этилмалеимид. $C_6H_7NO_2$. (М.м. 125,1). 1-Этил-1Н-пиррол-2,5-дион.

Бесцветные кристаллы.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %.

Температура плавления. От 41 до 45 °С.

Хранят при температуре от 2 до 8 °С.

Этилметилкетон. См. **Метилэтилкетон.**

2-Этил-2-метилянтарная кислота. $C_7H_{12}O_4$. (М.м. 160,17). 2-Этил-2-метилбутандикарбоновая кислота.

Температура плавления. От 104 до 107 °С.

Этилпарагидроксибензоат. $C_6H_4OHCOOC_2H_5$. (М.м. 166,2). Этилпарабен. Этил-*п*-гидроксибензоат. Этиловый эфир парагидроксибензойной кислоты. Этилпарагидроксибензоат.

Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

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

Температура плавления. От 115 до 118 °С.

Этилформиат. $C_3H_6O_2$. (М.м. 74,08). Этилметаноат.

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.

Легко растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

d_{20}^{20}. Около 0,919.

n_D^{20}. Около 1,36.

Температура кипения. Около 54 °С.

Этилцианоацетат. $C_5H_7NO_2$. (М.м. 113,11).

Бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 % и эфиром.

Температура кипения. От 205 до 209 °С с разложением.

Этоксихризоидина гидрохлорид. $C_{14}H_{17}ClN_4O$. (М.м. 292,77).

4-[(4-Этокси-фенил)диазенил]фенилен-1,3-диамина гидрохлорид.

Порошок красноватого цвета.

Растворим в спирте 96 %.

Этоксихризоидина раствор 0,1 %. Раствор 1 г/л в спирте 96 %.

Испытание на чувствительность. К смеси 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и 0,05 мл раствора этоксихризоидина прибавляют

0,05 мл 0,0167 М раствора бромид-бромата. Окраска раствора должна измениться от красной до светло-желтой в течение 2 мин.

Эфир. $C_4H_{10}O$. (М.м. 74,12). Эфир этиловый.

Прозрачная, бесцветная, летучая, очень подвижная, легко воспламеняющаяся жидкость; гигроскопична.

Пары эфира с воздухом, кислородом и закисью азота образуют в определенных концентрациях взрывчатую смесь.

d_{20}^{20}. От 0,713 до 0,715.

Температура кипения. От 34 до 35 °С.

Не перегоняют, если эфир не выдерживает испытания на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой, вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см. Объем цилиндра заполняют полностью испытуемым эфиром, перемешивают и выдерживают в темном месте в течение 30 мин; не должно появиться окрашивание.

Название и концентрация любого добавленного стабилизатора должны быть указаны на этикетке.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, защищенном от света месте, при температуре не выше 15 °С.

Эфир, свободный от пероксидов. См. ФС **Эфир для наркоза.**

Эфир сухой

Эфир промывают при встряхивании водой, затем насыщенным раствором кальция хлорида, выдерживают над безводным кальция хлоридом не менее 24 ч, время от времени перемешивая, и фильтруют.

Янтарная кислота. $(CH_2COOH)_2$. (М.м. 118,09). Бутандикарбоновая кислота. Этан-1,2-дикарбоновая кислота.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворима в воде и спирте 96 %.

Температура плавления. От 184 до 187 °С.

36. ТИТРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ *(ОФС 42-0071-07)*

Титрованными растворами называются растворы точно известной концентрации, предназначенные для целей титриметрического анализа.

Концентрация титрованного раствора (титранта) обычно выражается его молярностью, титром или титром по определяемому веществу.

Молярность – это выраженное в молях количество растворенного вещества, содержащееся в одном литре раствора. Молярность вычисляется как отношение количества растворенного вещества к объему раствора. Раствор, содержащий *x* молей вещества в одном литре раствора, обозначают *x*М раствором.

Титр – это выраженная в миллиграммах масса растворенного вещества, содержащаяся в одном миллилитре раствора. Титр вычисляют как отношение массы растворенного вещества к объему раствора (размерность – мг/мл).

Титр титранта по определяемому веществу – это выраженная в миллиграммах масса определяемого вещества, эквивалентная одному миллилитру данного

титранта. Титр по определяемому веществу вычисляют, исходя из молярности или титра титранта с учетом стехиометрических коэффициентов уравнения химической реакции, протекающей при титровании, и молярных масс реагирующих веществ (размерность – мг/мл).

Иногда концентрацию раствора выражают числом грамм-эквивалентов вещества в одном литре раствора. Такие растворы называются нормальными и обозначаются символом «н.». Грамм-эквивалентом называется число граммов вещества, равное его эквиваленту. Эквивалент вещества – это такое количество вещества, которое реагирует с 1 г водорода или вытесняет такое же количество водорода из его соединений. Величина эквивалентной массы определяется исходя из химической формулы вещества и его принадлежности к тому или иному классу химических соединений. Из этого определения следует, что эквивалент данного вещества может изменяться в различных реакциях; величина его зависит от той конкретной реакции, в которой вещество участвует.

Для приготовленных титрованных растворов вычисляют поправочный коэффициент к молярности (К), представляющий собой отношение реально полученной концентрации титрованного раствора к теоретически заданной.

Концентрация титрованных растворов не должна отличаться от указанной более чем на 10 %. Молярность титрованных растворов определяют с точностью до 0,2 %.

Титрованные растворы стандартизуют описанными ниже методами. Если титрованный раствор используют в количественном анализе, в котором конечную точку титрования определяют электрометрическим методом (например, методом амперометрии или потенциометрии), раствор стандартизуют тем же методом. Состав среды, в которой стандартизуют титрованный раствор, должен быть таким же, как и тот, в котором он будет использован.

Растворы более разведенные, чем описанные ниже, получают разведением последних *водой, свободной от углерода диоксида.* Поправочные коэффициенты полученных растворов такие же, как у исходных растворов. Исключение составляют титрованные растворы для окислительно-восстановительного титрования, которые после разбавления нуждаются в повторной установке титра. Растворы с молярностью ниже 0,1 М готовят непосредственно перед использованием.

В описании каждого титрованного раствора указывается теоретическое содержание химически чистого вещества в миллиграммах в 1 мл раствора.

Титрованные растворы хранят при комнатной температуре, защищая их, при необходимости, от воздействия углерода диоксида и влаги воздуха и от прямых солнечных лучей.

Исходные стандартные вещества для титрованных растворов

Исходные стандартные вещества для установки концентрации титрованных растворов обозначают буквами РО (реактив основной) и готовят следующим образом.

Калия бромат РО. $KBrO_3$. (М.м. 167,00).

Калия бромат перекристаллизовывают из кипящей воды. Кристаллы собирают и сушат до постоянной массы при температуре 180 °С.

Калия гидрофталат РО. $C_8H_5KO_4$. (М.м. 204,22).
Калия гидрофталат перекристаллизовывают из кипящей воды. Кристаллы собирают при температуре выше 35 °С и сушат до постоянной массы при температуре 110 °С.
Кислота бензойная РО. $C_7H_6O_2$. (М.м. 122,12).
Кислоту бензойную сублимируют.
Мышьяка оксид РО. As_2O_3. (М.м. 197,84).
Мышьяка оксид сублимируют.
Хранят над силикагелем безводным.
Натрия карбонат безводный РО. Na_2CO_3. (М.м. 106,01).
Насыщенный раствор натрия карбоната фильтруют при комнатной температуре. Через фильтрат медленно пропускают поток углерода диоксида при постоянном охлаждении и перемешивании. Через 2 ч осадок собирают на стеклянном фильтре, промывают фильтр ледяной водой, насыщенной углерода диоксидом. Сушат при температуре от 100 до 105 °С и прокаливают до постоянной массы при температуре от 270 до 300 °С, периодически перемешивая.
Натрия хлорид РО. NaCl. (М.м. 58,44).
К 1 объему насыщенного раствора натрия хлорида прибавляют 2 объема хлористоводородной кислоты концентрированной. Полученные кристаллы собирают и промывают хлористоводородной кислотой 25 %, которую удаляют нагреванием на кипящей водяной бане. Прокаливают до постоянной массы при температуре 300 °С.
Сульфаниловая кислота РО. $C_6H_7NO_3S$. (М.м. 173,19).
Сульфаниловую кислоту перекристаллизовывают из кипящей воды, фильтруют и сушат до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С.
Цинк РО. Zn. (А.м. 65,37).
Используют цинк с содержанием не менее 99,9 % Zn.

Титрованные растворы

1 М раствор азотной кислоты
96,9 мл азотной кислоты концентрированной доводят водой до объема 1000,0 мл.
Установка титра. 2,000 г натрия карбоната безводного РО растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого и титруют приготовленным раствором азотной кислоты до красновато-желтого окрашивания; кипятят в течение 2 мин, раствор снова приобретает желтую окраску, охлаждают и продолжают титрование до красновато-желтого окрашивания.
1 мл 1 М раствора азотной кислоты соответствует 53,00 мг Na_2CO_3.
0,1 М раствор аммония тиоцианата. 0,1 М раствор аммония роданида.
7,612 г аммония тиоцианата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
Установка титра. К 20,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата прибавляют 25 мл воды, 2 мл 2 М раствора азотной кислоты, 2 мл 10 % раствора железа аммония сульфата и титруют приготовленным раствором аммония тиоцианата до появления красновато-желтого окрашивания.
1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 7,612 мг NH_4SCN.

0,01 М раствор аммония тиоцианата. 0,01 М раствор аммония роданида 100,0 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл 0,01 М раствора серебра нитрата прибавляют 25 мл воды, 2 мл 2 М раствора азотной кислоты, 2 мл 10 % раствора железа аммония сульфата и далее поступают, как указано при установке титра 0,1 М раствора аммония тиоцианата.

1 мл 0,01 М раствора серебра нитрата соответствует 0,7612 мг NH_4SCN.

0,1 М раствор аммония церия нитрата

Раствор, содержащий 56 мл серной кислоты концентрированной и 54,82 г аммония церия нитрата, взбалтывают в течение 2 мин, прибавляют последовательно пять порций, по 100 мл каждая, воды, перемешивая после каждого прибавления. Доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Титр полученного раствора устанавливают через 10 сут.

Установка титра. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 2 г калия йодида и 150 мл воды. Немедленно титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 54,82 мг $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$. Хранят в защищенном от света месте.

0,01 М раствор аммония церия нитрата

К 100,0 мл 0,1 М раствора аммония церия нитрата прибавляют при охлаждении 30 мл серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,1 М раствор аммония церия сульфата

65,0 г аммония церия сульфата растворяют в смеси 500 мл воды и 30 мл серной кислоты концентрированной, охлаждают и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 25 мл полученного раствора прибавляют 2 г калия йодида и 150 мл воды. Немедленно титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 63,26 мг $2(NH_4)_2SO_4 \cdot Ce(SO_4)_2 \cdot 2H_2O$.

0,01 М раствор аммония церия сульфата

К 100,0 мл 0,1 М раствора аммония церия сульфата прибавляют при охлаждении 30 мл серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,05 М раствор бария перхлората

15,8 г бария гидроксида растворяют в смеси 75 мл воды и 7,5 мл 70 % раствора хлорной кислоты, доводят pH раствора до 3,0 70 % раствором хлорной кислоты и фильтруют, если необходимо. Прибавляют 150 мл спирта 96 %, доводят объем раствора водой до 250 мл, затем доводят объем раствора ацетатным буферным раствором pH 3,7 до 1000,0 мл.

Установка титра. К 5,0 мл 0,05 М раствора серной кислоты прибавляют 5 мл воды, 50 мл ацетатного буферного раствора pH 3,7 и 0,5 мл 0,1 % раствора

ализарина S; титруют приготовленным раствором бария перхлората до появления оранжево-красного окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора серной кислоты соответствует 16,81 мг $Ba(ClO_4)_2$.

0,025 М раствор бария перхлората

500,0 мл 0,05 М раствора бария перхлората доводят ацетатным буферным раствором pH 3,7 до объема 1000,0 мл.

0,1 М раствор бария хлорида

24,4 г бария хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10,0 мл приготовленного раствора бария хлорида прибавляют 60 мл воды, 3 мл раствора аммиака концентрированного, от 0,5 до 1 мг фталеинового пурпурного и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата. Когда окраска раствора начнет ослабевать, прибавляют 50 мл спирта 96 % и продолжают титрование до исчезновения синевато-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 24,43 мг $BaCl_2 \cdot 2H_2O$.

0,004 М раствор бензэтония хлорида

1,792 г бензэтония хлорида, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. Вычисляют молярность раствора исходя из содержания $C_{27}H_{42}ClNO_2$ в высушенном бензэтония хлориде, определенного следующим образом. 0,350 г высушенного вещества растворяют в 30 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 6 мл 3,19 % раствора ртути(II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты, используя в качестве индикатора 0,05 мл 0,5 % раствора кристаллического фиолетового. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 44,81 мг $C_{27}H_{42}ClNO_2$.

0,0167 М раствор бромид-бромата. 0,05 М раствор брома.

2,7835 г калия бромата РО и 13 г калия бромида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,1 М раствор железа(III) аммония сульфата

50,0 г железа(III) аммония сульфата растворяют в смеси 300 мл воды и 6 мл серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 25,0 мл приготовленного раствора железа(III) аммония сульфата прибавляют 3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 2 г калия йодида и через 10 мин титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 48,22 мг $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12\ H_2O$.

0,1 М раствор железа(II) сульфата

27,80 г железа(II) сульфата растворяют в 500 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 25,0 мл приготовленного раствора железа(II) сульфата прибавляют 3 мл фосфорной кислоты концентрированной и тотчас титруют 0,02 М раствором калия перманганата.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 27,80 мг $FeSO_4 \cdot 7\ H_2O$.

0,5 М раствор йода (I_2)

127 г йода и 200 г калия йодида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 50 мл воды. Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1% раствора крахмала.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг I.

Хранят в защищенном от света месте.

0,1 М раствор йода

Около 25,5 г йода и 40 г калия йодида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 40 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 0,5 М раствора йода.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг I.

Хранят в защищенном от света месте.

0,05 М раствор йода

20 г калия йодида растворяют в минимальном количестве воды, прибавляют 12,7 г йода, растворяют при перемешивании и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 30 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 0,5 М раствора йода.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг I.

Хранят в защищенном от света месте.

0,01 М раствор йода

0,3 г калия йодида растворяют в 20,0 мл 0,05 М раствора йода и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Установка титра. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и 25 мл воды и титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала.

1 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата соответствует 1,269 мг I.

0,1 М раствор йода монохлорида (для определения йодного числа)

11,06 г калия йодида и 7,10 г калия йодата помещают в склянку с притертой пробкой, прибавляют 50 мл воды и 50 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, закрывают пробкой и встряхивают до полного растворения образующегося при реакции йода. Раствор переносят в делительную воронку и взбалтывают с 10 мл хлороформа. Если хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет, то прибавляют при сильном взбалтывании по каплям 1 % раствор калия йодата до обесцвечивания хлороформного слоя. Если же хлороформный слой остается бесцветным, то прибавляют по каплям 1 % раствор калия йодида до появления бледно-розовой окраски. После отстаивания водный слой сливают в мерную колбу и доводят объем раствора водой до

1000,0 мл. Приготовленный раствор должен иметь лимонно-желтый цвет.
Установка титра. 25,0 мл приготовленного раствора йодмонохлорида помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 1 г калия йодида и оставляют в защищенном от света месте на 15 мин. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,5-1 мл 1 % раствора крахмала.
1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг I.
Титр раствора устанавливают каждый раз перед применением.
Хранят в сосудах темного стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте.

0,033 М раствор калия бромата

5,5110 г калия бромата РО растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
Установка титра. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл воды, 10 мл 16,6 % раствора калия йодида и 5 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты. Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.
1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,783 мг $KBrO_3$.

0,02 М раствор калия бромата

3,340 г калия бромата РО растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
Установка титра. К 15,0 мл полученного раствора прибавляют 45 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 0,033 М раствора калия бромата.
1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,783 мг $KBrO_3$.

0,0167 М раствор калия бромата. 0,1 н. раствор калия бромата.
2,7889 г калия бромата РО растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
Установка титра. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 40 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 0,033 М раствора калия бромата.
1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,783 мг $KBrO_3$.

0,0083 М раствор калия бромата

250,0 мл 0,033 М раствора калия бромата доводят водой до объема 1000,0 мл.
Установка титра. К 40,0 мл полученного раствора добавляют 20 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 0,033 М раствора калия бромата.
1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,783 мг $KBrO_3$.

1 М раствор калия гидроксида

60 г калия гидроксида растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, до 1000,0 мл.
Установка титра. 20,0 мл приготовленного раствора калия гидроксида титруют 1 М раствором хлористоводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина.
1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 56,11 мг KOH.

0,1 М раствор калия гидроксида

6 г калия гидроксида растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 20,0 мл приготовленного раствора калия гидроксида титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 5,611 мг KOH.

0,5 М раствор калия гидроксида в спирте 60 % (об/об)

3 г калия гидроксида растворяют в спирте 60 % (об/об), свободном от альдегидов, и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Установка титра. 20,0 мл приготовленного раствора калия гидроксида в спирте 60 % (об/об) титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина.

1 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 28,06 мг KOH.

0,5 М раствор калия гидроксида спиртовый. 0,5 М раствор кали едкого спиртовый.

3 г калия гидроксида растворяют в 5 мл воды и доводят объем раствора спиртом 96 %, свободным от альдегидов, до 100,0 мл.

Установка титра. 20,0 мл приготовленного раствора калия гидроксида спиртового титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина.

1 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 28,06 мг KOH.

0,1 М раствор калия гидроксида спиртовый. 0,1 М раствор кали едкого спиртовый.

20,0 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового доводят спиртом 96 %, свободным от альдегидов, до объема 100,0 мл.

Установка титра. 20,0 мл полученного раствора титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 5,611 мг KOH.

0,01 М раствор калия гидроксида спиртовый

2,0 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового доводят спиртом 96 %, свободным от альдегидов, до объема 100,0 мл.

0,1 М раствор калия гидрофталата

20,42 г калия гидрофталата РО растворяют в 800 мл уксусной кислоты безводной, полученный раствор нагревают на водяной бане до растворения, защищая от действия влаги. Охлаждают до температуры 20 °С и доводят объем раствора уксусной кислотой безводной до 1000,0 мл.

0,0167 М раствор калия дихромата. 0,1 н. раствор калия бихромата.

4,90 г калия дихромата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора калия дихромата прибавляют 1 г калия йодида, 7 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %, 250 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до перехода

окраски от синей к светло-зеленой, используя в качестве индикатора 3 мл 0,1 % раствора крахмала.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 4,903 мг $K_2Cr_2O_7$.

0,05 М раствор калия йодата

10,7 г калия йодата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 25,0 мл приготовленного раствора калия йодата доводят водой до объема 100,0 мл. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 2 г калия йодида, 10 мл серной кислоты разведенной 9,8 %, и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,567 мг KIO_3.

0,0167 М раствор калия йодата. 0,1 н. раствор калия йодата.

3,567 г калия йодата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 20,0 мл приготовленного раствора калия йодата помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 100 мл воды, 25 мл серной кислоты разведенной 9,8 %, 2 г калия йодида и оставляют на 10 мин в защищенном от света месте. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,567 мг KIO_3.

Хранят в сосудах темного стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте.

0,001 М раствор калия йодида

10,0 мл раствора калия йодида 166 г/л доводят водой до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до объема 500,0 мл.

0,02 М раствор калия перманганата. 0,1 н. раствор калия перманганата.

3,2 г калия перманганата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; полученный раствор нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают и фильтруют через стеклянный фильтр.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора калия перманганата прибавляют 2 г калия йодида, 10 мл серной кислоты разведенной 9,8 % и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора тиосульфата натрия соответствует 3,161 мг $KMnO_4$.

Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

Хранят в защищенном от света месте.

0,1 М раствор лития метилата. 0,1 М раствор лития метоксида.

0,694 г лития небольшими порциями растворяют в 150 мл метанола безводного и доводят объем раствора толуолом до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10,0 мл диметилформамида прибавляют 0,05 мл 0,3 % раствора тимолового синего в метаноле и титруют приготовленным раствором лития метилата до получения синего окрашивания раствора. Немедленно прибавляют 0,200 г бензойной кислоты РО, перемешивают до растворения и

титруют приготовленным раствором лития метилата до повторного получения синего окрашивания раствора. Во время титрования раствор защищают от атмосферного углерода диоксида. Титр раствора лития метилата устанавливают по объему титранта, израсходованного в повторном титровании.

1 мл 0,1 М раствора лития метилата соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

0,05 М раствор магния сульфата

12,5 г магния сульфата растворяют в достаточном количестве воды и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 40,0 мл полученного раствора доводят водой до объема 300 мл. Прибавляют 10 мл аммонийного буфера pH 10,0 и 50 мг тритурации эриохрома черного. Нагревают до 40 °С и титруют при этой температуре 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода окраски от фиолетовой к синей.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 24,65 мг $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

0,1 М раствор магния хлорида

20,33 г магния хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 25,0 мл полученного раствора доводят водой до 300 мл. Прибавляют 10 мл аммонийного буфера pH 10,0 и 50 мг тритурации эриохрома черного. Нагревают до 40 °С и титруют при этой температуре 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода окраски от фиолетовой к синей.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 20,33 мг $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

0,02 М раствор меди сульфата

5,0 г меди сульфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл полученного раствора меди сульфата прибавляют 2 г натрия ацетата, 0,1 мл 0,1 % раствора пиридилазонафтола и титруют 0,02 М раствором натрия эдетата до перехода окраски от фиолетово-синей до ярко-зеленой; вблизи точки эквивалентности титруют медленно.

1 мл 0,02 М раствора натрия эдетата соответствует 4,994 мг $CuSO_4 \cdot 5H_2O$.

0,1 М раствор натрия арсенита

4,946 г мышьяка оксида РО растворяют в смеси 20 мл 10 М раствора натрия гидроксида и 20 мл воды, доводят объем раствора водой до 400,0 мл и нейтрализуют хлористоводородной кислотой разведенной 7,3 % по лакмусовой бумаге. Растворяют в полученном растворе 2 г натрия гидрокарбоната и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

0,001 М раствор натрия додецилсульфата

0,2884 г натрия додецилсульфата, в пересчете на высушенное вещество (105 °С в течение 2 ч), растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 50 мл полученного раствора прибавляют 15 мл хлороформа, 10 мл 1 М раствора серной кислоты и 1 мл раствора, содержащего по 0,003 % диметилового желтого и орацетового синего в хлороформе. Титруют 0,004 М раствором бензэтония хлорида при энергичном встряхивании и разделении слоев после каждого добавления титранта до тех пор, пока хлороформный

слой не приобретет постоянный (неисчезающий) зеленый цвет.
1 мл 0,004 М раствора бензэтония хлорида соответствует 1,154 мг $C_{12}H_{25}NaO_4S$.
1 М раствор натрия гидроксида. 1 М раствор натра едкого.
42 г натрия гидроксида растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.
Проверка на содержание карбонатов. 45,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты титруют приготовленным раствором натрия гидроксида (индикатор – фенолфталеин). К оттитрованному раствору прибавляют по каплям 1 М раствор хлористоводородной кислоты до исчезновения розового окрашивания и кипятят до объема ~ 20 мл. В процессе кипячения при возникновении розового окрашивания прибавляют 1 М раствор хлористоводородной кислоты до обесцвечивания. Раствор охлаждают и, при наличии розовой окраски, прибавляют 1 М раствор хлористоводородной кислоты до обесцвечивания. Суммарное количество прибавленного 1 М раствора хлористоводородной кислоты не должно превышать 0,1 мл.
Установка титра (1). 20,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты титруют полученным раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5-1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина.
1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 40,00 мг NaOH.
Установка титра (2). Около 5 г (точная навеска) калия гидрофталата РО, предварительно тонко измельченного и высушенного при температуре 120 °С в течение 2 ч, растворяют в 75 мл воды и титруют приготовленным раствором натра едкого (индикатор – фенолфталеин).
1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 204,22 мг $C_8H_5KO_4$.
Титр устанавливают непосредственно перед использованием.
0,5 М раствор натрия гидроксида. 0,5 М раствор натра едкого.
21 г натрия гидроксида растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора той же водой до 1000,0 мл.
Проверка на содержание карбонатов. Проводят, как описано при приготовлении 1 М раствора натрия гидроксида. Для определения берут 45,0 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты.
Установка титра (1). 10,0 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты титруют, как указано при определении титра 1 М раствора натрия гидроксида.
1 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 20,00 мг NaOH.
Установка титра (2). Около 2,5 г (точная навеска) калия гидрофталата РО, предварительно тонко измельченного и высушенного при температуре 120 °С в течение 2 ч, растворяют в 50 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 1 М раствора натрия гидроксида.
1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 102,11 мг $C_8H_5KO_4$.
0,1 М раствор натрия гидроксида. 0,1 М раствор натра едкого.
100,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида доводят водой, свободной от углерода диоксида, до объема 1000,0 мл.
Проверка на содержание карбонатов. Проводят, как описано при приготовлении 1 М раствора натрия гидроксида. Для определения берут 45 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Установка титра (1). 10,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты титруют, как указано при определении титра 1 М раствора натрия гидроксида.
1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 4,00 мг NaOH.
Установка титра (2). Около 0,5 г (точная навеска) калия гидрофталата РО, предварительно тонко измельченного и высушенного при температуре 120 °С в течение 2 ч, растворяют в 30 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 1 М раствора натрия гидроксида.
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,42 мг $C_8H_5KO_4$.

0,05 М раствор натрия гидроксида. 0,05 М раствор натра едкого.
50,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида доводят водой, свободной от углерода диоксида, до объема 1000,0 мл.
Проверка на содержание карбонатов. Проводят, как описано при приготовлении 1 М раствора натрия гидроксида. Для определения берут 45 мл 0,05 М раствора хлористоводородной кислоты.
Установка титра (1). 10,0 мл 0,05 М раствора хлористоводородной кислоты титруют, как указано при определении титра 1 М раствора натрия гидроксида.
Установка титра (2). Около 0,25 г (точная навеска) калия гидрофталата РО, предварительно тонко измельченного и высушенного при температуре 120 °С в течение 2 ч, растворяют в 30 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 1 М раствора натрия гидроксида.
1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида соответствует 10,21 мг $C_8H_5KO_4$.

0,02 М раствор натрия гидроксида. 0,02 М раствор натра едкого.
20,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида доводят водой, свободной от углерода диоксида, до объема 1000,0 мл.
Проверка на содержание карбонатов. Проводят, как описано при приготовлении 1 М раствора натрия гидроксида. Для определения берут 45 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.
Установка титра. Около 0,1 г (точная навеска) калия гидрофталата РО, предварительно тонко измельченного и высушенного при температуре 120 °С в течение 2 ч, растворяют в 30 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 1 М раствора натрия гидроксида.
1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 4,084 мг $C_8H_5KO_4$.

0,01 М раствор натрия гидроксида. 0,01 М раствор натра едкого.
10,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида доводят водой, свободной от углерода диоксида, до объема 1000,0 мл.
Проверка на содержание карбонатов. Проводят, как описано при приготовлении 1 М раствора натрия гидроксида. Для определения берут 45 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.
Установка титра. Около 0,05 г (точная навеска) калия гидрофталата РО, предварительно тонко измельченного и высушенного при температуре 120 °С в течение 2 ч, растворяют в 30 мл воды. Далее поступают, как указано при установке титра 1 М раствора натрия гидроксида.
1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида соответствует 2,042 мг $C_6H_5KO_4$.

0,1 М раствор натрия гидроксида этанольный

К 250 мл этанола безводного (спирт абсолютированный) прибавляют 3,3 г 10 М раствора натрия гидроксида.

Установка титра. 0,200 г бензойной кислоты РО растворяют в 2 мл воды и 10 мл спирта 96 % и титруют приготовленным раствором натрия гидроксида этанольным, используя в качестве индикатора 0,2 мл 0,1 % раствора тимолфталеина.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

0,1 М раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола

4,2 г натрия гидроксида растворяют в 100 мл метанола в мерной колбе вместимостью 1000,0 мл. Объем раствора доводят бензолом и метанолом до метки, прибавляя их попеременно при помешивании. Соотношение метанола и бензола при приготовлении раствора должно быть примерно 1:4.

Примечание. В случае получения непрозрачного раствора его оставляют на 12 ч, после чего прозрачную жидкость быстро сливают с осадка.

Установка титра. Около 0,1 г (точная навеска) бензойной кислоты РО растворяют в 20 мл диметилформамида, нейтрализованного непосредственно перед титрованием по 1 % раствору тимолового синего в диметилформамиде, и титруют приготовленным раствором натрия гидроксида в присутствии того же индикатора до перехода окраски от желтой к синей.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

Примечание. Установку титра следует проводить в тщательно закрытых сосудах. Титрование рекомендуется проводить в атмосфере инертного газа.

0,1 М раствор натрия метилата. 0,1 М раствор натрия метоксида.

175 мл метанола безводного охлаждают в ледяной воде и прибавляют небольшими порциями около 2,5 г свеженарезанного натрия; когда металл растворится, доводят объем раствора толуолом до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10 мл диметилформамида прибавляют 0,05 мл 0,3 % раствора тимолового синего в метаноле и титруют приготовленным раствором натрия метилата до синего окрашивания. Тотчас прибавляют 0,200 г бензойной кислоты РО, перемешивают до растворения и титруют приготовленным раствором натрия метилата до повторного получения синего окрашивания. Во время титрования раствор защищают от атмосферного углерода диоксида. Титр раствора натрия метилата устанавливают по объему титранта, израсходованного в повторном титровании.

1 мл 0,1 М раствора натрия метилата соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

0,1 М раствор натрия нитрита

7,5 г натрия нитрита растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,300 г сульфаниловой кислоты РО растворяют в 50 мл 2 М раствора хлористоводородной кислоты, прибавляют 3 г калия бромида и охлаждают в бане со льдом. Полученный раствор титруют приготовленным раствором натрия нитрита, устанавливая конечную точку титрования

электрометрически, используя в качестве индикаторного платиновый электрод, а в качестве электрода сравнения – хлорсеребряный или насыщенный каломельный.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,32 мг $C_6H_7NO_3S$.

0,1 М раствор натрия перйодата

21,4 г натрия перйодата растворяют в 500 мл воды и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл хлорной кислоты, закрывают колбу пробкой и перемешивают. Доводят pH раствора до 6,4 насыщенным раствором натрия гидрокарбоната. Прибавляют 10 мл 16,6 % раствора калия йодида, закрывают пробкой, перемешивают, выдерживают 2 мин и титруют 0,025 М раствором натрия арсенита до слабо-желтого окрашивания, затем прибавляют 2 мл раствора крахмала и титруют до обесцвечивания раствора.

1 мл 0,025 М раствора натрия арсенита соответствует 5,348 мг $NaIO_4$.

0,1 М раствор натрия тиосульфата

25 г натрия тиосульфата и 0,2 г натрия карбоната растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора той же водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата прибавляют 40 мл воды, 10 мл 16,6 % раствора калия йодида, 5 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют приготовленным раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,784 мг $KBrO_3$.

0,005 М раствор натрия тиосульфата

25,0 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата доводят водой, свободной от углерода диоксида, до объема 500,0 мл.

Используют свежеприготовленный раствор.

Установка титра. К 5,0 мл 0,0083 М раствора калия бромата прибавляют 35 мл воды, 10 мл 16,6 % раствора калия йодида, 5 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют приготовленным раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,005 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,139 мг $KBrO_3$.

0,1 М раствор натрия эдетата. 0,1 М раствор трилона Б.

37,5 г натрия эдетата растворяют в 500 мл воды, прибавляют 100 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,120 г цинка РО растворяют в 4 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты и прибавляют 0,1 мл бромной воды; избыток брома удаляют кипячением, прибавляют 2 М раствор натрия гидроксида до слабокислой или нейтральной реакции, разбавляют водой до 200 мл, прибавляют 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого и достаточное количество гексаметилентетрамина до фиолетово-розового окрашивания, прибавляют еще 2 г гексаметилентетрамина и титруют приготовленным раствором натрия эдетата до изменения окраски от фиолетово-розовой к желтой.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 6,54 мг Zn.

0,05 М раствор натрия эдетата. 0,05 М раствор трилона Б.

18,6 г натрия эдетата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,100 г цинка РО растворяют в 4 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты и добавляют 0,1 мл бромной воды. Далее поступают, как указано при установке титра 0,1 М раствора натрия эдетата.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 3,269 мг Zn.

0,02 М раствор натрия эдетата

7,444 г натрия эдетата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. Проводят, как указано при установке титра 0,05 М раствора натрия эдетата.

1 мл 0,02 М раствора натрия эдетата соответствует 1,308 мг Zn.

0,05 М раствор ртути(II) нитрата. 0,1 н. раствор ртути окисной нитрата.

17,2 г ртути(II) нитрата растворяют в 50 мл 1 М раствора азотной кислоты и разбавляют водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,15 г натрия хлорида РО, растворяют в 50 мл воды и титруют приготовленным раствором ртути(II) нитрата, используя в качестве индикатора 0,5 мл 1 % спиртового раствора дифенилкарбазона.

0,01 М раствор серебра нитрата

50,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата разбавляют водой до объема 500,0 мл.

0,001 М раствор серебра нитрата

5,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата доводят водой до объема 500,0 мл.

0,5 М раствор серной кислоты. 1 н. раствор серной кислоты.

30 мл серной кислоты концентрированной осторожно вливают в воду и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 1,000 г натрия карбоната безводного РО растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого (раствор окрашивается в желтый цвет). Титруют приготовленным раствором серной кислоты до красновато-желтого окрашивания. Кипятят около 2 мин (раствор снова приобретает желтое окрашивание), охлаждают и титруют вновь до повторного появления красновато-желтого окрашивания.

1 мл 0,5 М раствора серной кислоты соответствует 53,00 мг Na_2CO_3.

0,05 М раствор серной кислоты. 0,1 н. раствор серной кислоты.

100,0 мл 0,5 М раствора серной кислоты доводят водой до объема 1000,0 мл.

0,1 М раствор свинца нитрата

33 г свинца(II) нитрата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора свинца нитрата прибавляют 300 мл воды, 50 мг тритурации ксиленолового оранжевого и достаточное количество гексаметилентетрамина до появления фиолетово-розового окрашивания. Титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до появления желтого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 33,12 мг $Pb(NO_3)_2$.

0,05 М раствор свинца нитрата

16,5 г свинца(II) нитрата растворяют в достаточном количестве воды и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 50,0 мл приготовленного раствора добавляют 300 мл воды. Далее, как указано в установке титра 0,1 М раствора свинца нитрата.

0,1 М раствор тетрабутиламмония гидроксида

40 г тетрабутиламмония йодида растворяют в 90 мл метанола безводного, прибавляют 20 г тонко измельченного серебра оксида и энергично встряхивают в течение 1 ч. Центрифугируют несколько миллилитров смеси и проводят испытание жидкости над осадком на йодиды. При получении положительной реакции дополнительно прибавляют 2 г серебра оксида и встряхивают в течение последующих 30 мин; эту процедуру повторяют до тех пор, пока жидкость не будет свободна от йодидов. Смесь фильтруют через стеклянный фильтр и промывают реакционный сосуд и фильтр тремя порциями, по 50 мл каждая, толуола. К полученному фильтрату прибавляют промывной толуол и доводят толуолом до объема 1000,0 мл. Через раствор пропускают сухой азот, свободный от углерода диоксида, в течение 5 мин.

Установка титра. К 10 мл диметилформамида прибавляют 0,05 мл 0,3 % раствора тимолового синего в метаноле и титруют приготовленным раствором тетрабутиламмония гидроксида до чистого синего окрашивания. Тотчас прибавляют 0,200 г бензойной кислоты РО, перемешивают до растворения и продолжают титрование до синего окрашивания. Титр раствора тетрабутиламмония гидроксида устанавливают по объему титранта, израсходованного в повторном титровании.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

0,1 М раствор тетрабутиламмония гидроксида в 2-пропаноле

Раствор готовят, как указано для 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида, используя в качестве растворителя 2-пропанол вместо толуола.

Установка титра. Титр устанавливают, как указано для 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида.

0,01 М раствор тетрабутиламмония йодида

4 г тетрабутиламмония йодида растворяют в достаточном количестве воды и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 25 мл приготовленного раствора прибавляют 50 мл 0,01 М раствора серебра нитрата, 0,5 мл 2 М раствора азотной кислоты и титруют избыток серебра нитрата 0,01 М раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 0,5 мл 0,2 % раствора железа(III) аммония сульфата.

1 мл 0,01 М раствора серебра нитрата соответствует 3,694 мг $C_{16}H_{36}IN$.

0,1 М раствор тетраэтиламмония гидроксида

30 г тетраэтиламмония йодида растворяют в 200 мл метанола и встряхивают в течение 1 ч с 25 г тонко измельченного серебра оксида в стеклянном сосуде с притертой пробкой. По окончании встряхивания центрифугируют несколько

миллилитров смеси и раствор испытывают на присутствие йодидов. При положительной реакции к основному раствору прибавляют еще 5 г серебра оксида и снова встряхивают 30 мин; эту процедуру повторяют до тех пор, пока жидкость не будет свободна от йодидов; смесь фильтруют через стеклянный фильтр. Реакционную колбу ополаскивают тремя порциями по 50 мл сухого бензола, бензольный раствор фильтруют через тот же фильтр и прибавляют к фильтрату. Фильтрат доводят бензолом до объема 1000,0 мл. Через полученный раствор пропускают сухой азот, свободный от углерода диоксида, в течение 5 мин.

Установка титра. К смеси 5 мл метанола и 20 мл ацетона прибавляют 0,05 мл 0,3 % раствора тимолового синего в метаноле и титруют приготовленным раствором тетраэтиламмония гидроксида до чистого синего окрашивания. Сразу же прибавляют 0,200 г бензойной кислоты РО, перемешивают до растворения и продолжают титрование до синего окрашивания. Титр устанавливают по объему титранта, израсходованного в повторном титровании.

1 мл 0,1 М раствора тетраэтиламмония гидроксида соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

1 М раствор хлористоводородной кислоты

87,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной доводят водой до объема 1000,0 мл.

Установка титра. 1,000 г натрия карбоната безводного РО растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого (раствор окрашивается в желтый цвет) и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до красновато-желтого окрашивания. Кипятят в течение 2 мин (раствор снова приобретает желтое окрашивание), охлаждают и продолжают титрование до красновато-желтого окрашивания.

1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 53,00 мг Na_2CO_3.

0,5 М раствор хлористоводородной кислоты

43,5 мл концентрированной хлористоводородной кислоты доводят водой до объема 1000,0 мл.

Установка титра. 0,600 г натрия карбоната безводного РО растворяют в 100 мл воды. Далее поступают, как при установке титра 1 М раствора хлористоводородной кислоты.

1 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 26,50 мг Na_2CO_3.

0,1 М раствор хлористоводородной кислоты

100,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты доводят водой до объема 1000,0 мл.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 5,30 мг Na_2CO_3.

0,01 М раствор хлористоводородной кислоты

10,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты доводят водой до объема 1000,0 мл.

1 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,53 мг Na_2CO_3.

0,1 М раствор хлористоводородной кислоты спиртовый

9,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной доводят спиртом 96 %, свободным от альдегидов, до объема 1000,0 мл.

0,1 М раствор хлорной кислоты

К 900 мл уксусной кислоты ледяной добавляют 8,5 мл 70 % или 11 мл 60 % раствора хлорной кислоты, перемешивают, добавляют 30 мл уксусного ангидрида и разбавляют уксусной кислотой ледяной до 1000,0 мл, перемешивают и оставляют на 24 ч. Содержание воды определяют методом К. Фишера без добавления метанола и, если необходимо, прибавляют воду или уксусный ангидрид до содержания воды от 0,1 до 0,2 %. Оставляют на 24 ч.

Установка титра. 0,350 г калия гидрофталата РО растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной, если необходимо, осторожно нагревая; охлаждают и титруют приготовленным раствором хлорной кислоты, используя в качестве индикатора 0,05 мл 0,5 % раствора кристаллического фиолетового, до перехода фиолетовой окраски раствора в голубовато-зеленую.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 20,42 мг $C_8H_5KO_4$.

Примечание. Если температура, при которой проводится количественное определение, отличается от температуры, при которой был установлен титр 0,1 М раствора хлорной кислоты, то вводят температурную поправку. Объем (V_c), необходимый для количественного определения, вычисляют по формуле:

$$V_c = V[1 + (t_1 - t_2)\,0{,}0011],$$

где: t_1 – температура, при которой устанавливают титр;
t_2 – температура, при которой проводят количественное определение;
V – объем, израсходованный на титрование фактически, в миллилитрах.

0,05 М раствор хлорной кислоты

50,0 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты доводят уксусной кислотой безводной до объема 100,0 мл.

0,1 М раствор хлорной кислоты в метаноле

К 11 мл 60 % или 8,5 мл 70 % раствора хлорной кислоты прибавляют 500 мл метанола, очищенного от карбонилсодержащих соединений, и доводят объем раствора тем же метиловым спиртом до 1000,0 мл.

Установка титра. Около 0,1 г натрия салицилата (точная навеска), предварительно дважды перекристаллизованного из спирта 96 % и высушенного до постоянной массы, растворяют в 10 мл метанола, прибавляют равный объем ацетона, 2 капли 0,3 % раствора тимолового синего в метаноле и титруют приготовленным раствором хлорной кислоты до перехода окраски от желтой к розовой.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,01 мг $C_7H_5NaO_3$.

0,1 М раствор хлорной кислоты в нитрометане

К 11 мл 60 % или 8,5 мл 70 % раствора хлорной кислоты прибавляют 500 мл нитрометана и доводят объем раствора нитрометаном до 1000,0 мл.

Установка титра. Как описано при установке титра 0,1 М раствора хлорной кислоты.

0,1 М раствор уксусной кислоты

6,0 г уксусной кислоты ледяной доводят водой до объема 1000,0 мл.

Установка титра. К 25,0 мл приготовленного раствора уксусной кислоты прибавляют 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 6,01 мг $C_2H_4O_2$.

0,1 М раствор церия(IV) сульфата

40,4 г церия(IV) сульфата растворяют в смеси 500 мл воды и 50 мл серной кислоты концентрированной; охлаждают и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 25,0 мл приготовленного раствора церия(IV) сульфата прибавляют 2,0 г калия йодида, 150 мл воды и тотчас титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 40,43 мг $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$.

0,05 М раствор цинка хлорида

6,82 г цинка хлорида растворяют в воде. Если необходимо, по каплям прибавляют хлористоводородную кислоту разведенную 7,3 % до исчезновения опалесценции, и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора цинка хлорида прибавляют 5 мл 2 М раствора уксусной кислоты, разбавляют до 200 мл водой, добавляют 50 мг тритурации ксиленолового оранжевого и достаточное количество гексаметилентетрамина до появления фиолетово-розового окрашивания, добавляют еще 2 г гексаметилентетрамина и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода окрашивания от фиолетово-розового до желтого.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 13,63 мг $ZnCl_2$.

0,1 М раствор цинка сульфата

29 г цинка сульфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора цинка сульфата прибавляют 5 мл 2 М раствора уксусной кислоты, разбавляют водой до 200 мл. Далее поступают, как при установке титра 0,05 М раствора цинка хлорида.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 28,75 мг $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

37. БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ *(ОФС 42-0072-07)*

Успешное выполнение многих фармакопейных тестов и методик количественного и качественного анализа требуют регулирования или поддержания на определенном уровне величины pH с помощью буферных растворов.

Раствор называется забуференным, если он способен сохранять активность определенного иона при добавлении веществ, которые, как ожидается, могут изменить активность этого иона. Забуференные растворы есть системы, в которых конкретный ион находится в равновесии с веществами, способными поглощать или выделять этот ион.

Буферный раствор, как правило, представляет собой смесь слабой кислоты или слабого основания с собственной солью; pH такой смеси мало меняется при разбавлении в довольно широких пределах (1:100), а также при добавлении небольшого количества свободной кислоты или щелочи.

Буферный раствор характеризуется буферной емкостью, то есть количеством вещества, которое может быть добавлено к раствору, не вызывая значительного изменения активности иона. Буферная емкость определяется как отношение количества добавляемых кислоты или основания (в грамм-эквивалентах на 1 литр) к изменению величины pH (в единицах pH). Емкость буферного раствора регулируется концентрацией буферных веществ.

Буферные растворы используются для установления и поддержания активности иона в узком диапазоне pH.

Наиболее общие буферные системы используются:

а) для установления активности иона водорода при калибровке pH-метра;

б) в аналитических методиках;

в) в приготовлении лекарственных форм для достижения изотоничности;

г) для поддержания стабильности дозированных лекарственных форм.

Компоненты буферной системы для целей химического анализа должны сочетаться с определяемым веществом и используемыми реактивами.

Забуференный ацетоновый раствор

8,15 г натрия ацетата и 42 г натрия хлорида растворяют в воде, прибавляют 68 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, 150 мл ацетона и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

Буферный раствор pH 2,0

6,57 г калия хлорида растворяют в воде, прибавляют 119,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 2,0

8,95 г динатрия гидрофосфата и 3,40 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Доводят pH до 2,0 потенциометрически с помощью фосфорной кислоты концентрированной.

Сульфатный буферный раствор pH 2,0

132,1 г аммония сульфата растворяют в воде, доводят объем раствора водой до 500,0 мл (раствор I).

Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании прибавляют 14 мл серной кислоты концентрированной к 400 мл воды; охлаждают и доводят объем раствора водой до 500,0 мл (раствор II).

Смешивают равные объемы растворов I и II; если необходимо, доводят pH до 2,0 потенциометрически.

Буферный раствор pH 2,5

100 г калия дигидрофосфата растворяют в 800 мл воды, доводят pH до 2,5 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Буферный раствор pH 2,5 (1)

4,9 г фосфорной кислоты разведенной 10 % смешивают с 250 мл воды, доводят

pH до 2,5 потенциометрически с помощью раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 % и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

Буферный раствор pH 3,0

21,0 г лимонной кислоты растворяют в 200 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

40,3 мл полученного раствора доводят 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 100,0 мл.

0,25 М цитратный буферный раствор pH 3,0

4,8 г лимонной кислоты растворяют в 80 мл воды. Доводят pH до 3,0 потенциометрически с помощью 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

0,1 М фосфатный буферный раствор pH 3,0

12,0 г натрия дигидрофосфата безводного растворяют в воде. Доводят pH до 3,0 потенциометрически с помощью фосфорной кислоты разведенной 10 % и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 3,0

0,7 мл фосфорной кислоты концентрированной смешивают с 100 мл воды и доводят объем раствора водой до 900 мл. Доводят pH до 3,0 с помощью раствора натрия гидроксида концентрированного и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 3,0 (1)

3,40 г калия дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды. Доводят pH до 3,0 потенциометрически с помощью фосфорной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 3,2

900 мл 4 г/л раствора натрия дигидрофосфата смешивают с 100 мл 2,5 г/л раствора фосфорной кислоты концентрированной. Если необходимо, доводят pH до 3,2 потенциометрически.

Фосфатный буферный раствор pH 3,2 (1)

Доводят pH до 3,2 потенциометрически для 35,8 г/л раствора динатрия гидрофосфата с помощью фосфорной кислоты разведенной 10 %.

100,0 мл полученного раствора доводят водой до 2000,0 мл.

Буферный раствор pH 3,5

25,0 г аммония ацетата растворяют в 25 мл воды, прибавляют 38,0 мл 25 % хлористоводородной кислоты. Если необходимо, доводят pH до 3,5 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % или раствора аммиака разведенного 17,5 % и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 3,5

68,0 г калия дигидрофосфата растворяют в воде, доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Доводят pH до 3,5 потенциометрически с помощью фосфорной кислоты концентрированной.

Буферный раствор pH 3,6

250,0 мл 0,2 М раствора калия гидрофталата смешивают с 11,94 мл 0,2 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Буферный раствор pH 3,7

15,0 мл 30 % уксусной кислоты смешивают с 60 мл спирта 96 % и 20 мл воды. Доводят pH до 3,7 потенциометрически с помощью 17,5 % раствора аммиака и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Забуференный раствор меди сульфата pH 4,0

0,25 г меди(II) сульфата и 4,5 г аммония ацетата растворяют в уксусной кислоте разведенной 12 % и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Ацетатный буферный раствор pH 4,4

136 г натрия ацетата и 77 г аммония ацетата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; добавляют 250,0 мл уксусной кислоты ледяной и перемешивают.

Фталатный буферный раствор pH 4,4

2,042 г калия гидрофталата растворяют в 50 мл воды, прибавляют 7,5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят водой до объема 200,0 мл.

0,05 М фосфатный буферный раствор pH 4,5

6,80 г калия дигидрофосфата растворяют в 1000,0 мл воды.

Ацетатный буферный раствор pH 4,5

77,1 г аммония ацетата растворяют в воде, добавляют 70 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Натрия ацетатный буферный раствор pH 4,5

63 г натрия ацетата безводного растворяют в воде, прибавляют 90 мл уксусной кислоты разведенной 30 %. Доводят pH до 4,5 потенциометрически и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Ацетатный буферный раствор pH 4,6

5,4 г натрия ацетата растворяют в 50 мл воды, прибавляют 2,4 г уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора водой до 100,0 мл; если необходимо, доводят pH до 4,6 потенциометрически.

Сукцинатный буферный раствор pH 4,6

11,8 г янтарной кислоты растворяют в смеси 600 мл воды и 82 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Ацетатный буферный раствор pH 4,7

136,1 г натрия ацетата растворяют в 500 мл воды. 250 мл полученного раствора смешивают с 250 мл уксусной кислоты разведенной 12 %. Встряхивают дважды со свежеприготовленным отфильтрованным 0,1 г/л раствором дитизона в хлороформе. Встряхивают с углерода тетрахлоридом до обесцвечивания экстракта. Водный слой фильтруют для удаления следов углерода тетрахлорида.

Ацетатный буферный раствор pH 5,0

120 мл 6 г/л раствора уксусной кислоты ледяной смешивают со 100 мл 0,1 М раствора калия гидроксида и с 250 мл воды, перемешивают. Доводят pH до 5,0 потенциометрически с помощью 6 г/л раствора уксусной кислоты ледяной или 0,1 М раствора калия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Цитратный буферный раствор pH 5,0

20,1 г лимонной кислоты и 8,0 г натрия гидроксида растворяют в воде и доводят

объем раствора водой до 1000,0 мл. Доводят pH до 5,0 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %.

Фосфатный буферный раствор pH 5,0

2,72 г калия дигидрофосфата растворяют в 800 мл воды. Доводят pH до 5,0 потенциометрически с помощью 1 М раствора калия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Буферный раствор pH 5,2

1,02 г калия гидрофталата растворяют в 30,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

0,067 М фосфатный буферный раствор pH 5,4

Смешивают соответствующие объемы 23,99 г/л раствора динатрия гидрофосфата и 9,12 г/л раствора натрия дигидрофосфата моногидрата, чтобы получить pH 5,4. Доводят pH до 5,4 потенциометрически.

Буферный раствор pH 5,5

54,4 г натрия ацетата растворяют в 50 мл воды, если необходимо, нагревают до температуры 35 °С. После охлаждения полученного раствора к нему медленно приливают 10,0 мл уксусной кислоты безводной, перемешивают и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Ацетатно-эдетатный буферный раствор pH 5,5

250 г аммония ацетата и 15 г натрия эдетата растворяют в 400 мл воды и прибавляют 125 мл уксусной кислоты ледяной.

Фосфатный буферный раствор pH 5,5

Раствор I. 13,61 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Раствор II. 35,81 г динатрия гидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Смешивают 96,4 мл раствора I и 3,6 мл раствора II.

Фосфатно-цитратный буферный раствор pH 5,5

56,85 мл 28,4 г/л раствора динатрия гидрофосфата безводного смешивают с 43,15 мл 21 г/л раствора лимонной кислоты.

Фосфатный буферный раствор pH 5,8

1,19 г динатрия гидрофосфата дигидрата и 8,25 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Ацетатный буферный раствор pH 6,0

100 г аммония ацетата растворяют в 300 мл воды, приливают 4,1 мл уксусной кислоты ледяной. Если необходимо, доводят pH до 6,0 с помощью 17,5 % раствора аммиака или уксусной кислоты разведенной 30 % и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

Диэтиламмония фосфата буферный раствор pH 6,0

68 мл фосфорной кислоты концентрированной осторожно разбавляют водой до 500 мл. 25 мл полученного раствора смешивают с 450 мл воды и 6 мл диэтиламина. Если необходимо, доводят pH до 6 ± 0,05 потенциометрически с помощью диэтиламина или кислоты фосфорной концентрированной и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 6,0

63,2 мл 71,5 г/л раствора динатрия гидрофосфата смешивают с 36,8 мл 21 г/л раствора лимонной кислоты.

Фосфатный буферный раствор pH 6,0 (1)

6,8 г натрия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Доводят pH до 6,0 потенциометрически с помощью раствора натрия гидроксида концентрированного.

Фосфатный буферный раствор pH 6,0 (2)

250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата смешивают с 28,5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 6,4

2,5 г динатрия гидрофосфата, 2,5 г натрия дигидрофосфата и 8,2 г натрия хлорида растворяют в 950 мл воды. Если необходимо, доводят pH до 6,4 потенциометрически с помощью 1 М раствора натрия гидроксида или 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 6,4 (1)

1,79 г динатрия гидрофосфата, 1,36 г калия дигидрофосфата и 7,02 г натрия хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,5 М фталатный буферный раствор pH 6,4

100 г калия гидрофталата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Доводят pH до 6,4 потенциометрически с помощью раствора натрия гидроксида концентрированного.

Буферный раствор pH 6,5

60,5 г динатрия гидрофосфата и 46,0 г калия дигидрофосфата растворяют в воде, прибавляют 100,0 мл 0,02 М раствора натрия эдетата, 20 мг ртути(II) хлорида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 6,5

2,75 г натрия дигидрофосфата и 4,5 г натрия хлорида растворяют в 500 мл воды. Доводят pH до 6,5 потенциометрически с помощью фосфатного буферного раствора pH 8,5.

0,1 М фосфатный буферный раствор pH 6,5

13,80 г натрия дигидрофосфата моногидрата растворяют в 900 мл воды дистиллированной. Доводят pH до 6,5 потенциометрически с помощью раствора натрия гидроксида концентрированного и доводят объем раствора водой дистиллированной до 1000,0 мл.

Имидазольный буферный раствор pH 6,5

6,81 г имидазола, 1,23 г магния сульфата и 0,73 г кальция сульфата растворяют в 752 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Если необходимо, доводят pH до 6,5 потенциометрически и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 6,6

250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата смешивают с 89,0 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный забуференный физиологический раствор pH 6,8

1,0 г калия дигидрофосфата, 2,0 г дикалия гидрофосфата и 8,5 г натрия хлорида растворяют в 900 мл воды. Если необходимо, доводят pH до 6,8 потенциометрически и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 6,8

77,3 мл 71,5 г/л раствора динатрия гидрофосфата смешивают с 22,7 мл 21 г/л раствора лимонной кислоты.

Фосфатный буферный раствор pH 6,8 (1)

51,0 мл 27,2 г/л раствора калия дигидрофосфата смешивают с 49,0 мл 71,6 г/л раствора динатрия гидрофосфата. Если необходимо, доводят pH до 6,8 потенциометрически.

Хранят при температуре от 2 до 8 °С.

1 М трис-гидрохлорида буферный раствор pH 6,8

60,6 г трис(гидроксиметил)аминометана растворяют в 400 мл воды, доводят pH до 6,8 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

Малеатный буферный раствор pH 7,0

10,0 г натрия хлорида, 6,06 г трис(гидроксиметил)аминометана и 4,90 г малеинового ангидрида растворяют в 900 мл воды. Доводят pH до 7,0 потенциометрически с помощью 170 г/л раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Хранят при температуре от 2 до 8 °С.

Фосфатный буферный раствор pH 7,0

82,4 мл 71,5 г/л раствора динатрия гидрофосфата смешивают с 17,6 мл 21 г/л раствора лимонной кислоты.

Фосфатный буферный раствор pH 7,0 (1)

250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата смешивают со 148,2 мл 8 г/л раствора натрия гидроксида. Если необходимо, доводят pH до 7,0 потенциометрически и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 7,0 (2)

50,0 мл 136 г/л раствора калия дигидрофосфата смешивают с 29,5 мл 1 М раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора водой до 100,0 мл. Доводят pH до 7,0 ± 0,1 потенциометрически.

Фосфатный буферный раствор pH 7,0 (3)

5 г калия дигидрофосфата и 11 г дикалия гидрофосфата растворяют в 900 мл воды. Доводят pH до 7,0 потенциометрически с помощью фосфорной кислоты разведенной 10 % или раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 % и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 7,0 (4)

28,4 г динатрия гидрофосфата безводного и 18,2 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 7,0 (5)

28,4 г динатрия гидрофосфата безводного растворяют в 800 мл воды. Доводят pH до 7,0 с помощью 30 % раствора фосфорной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,025 М фосфатный буферный раствор pH 7,0

1 объем 0,063 М фосфатного буфера pH 7,0 смешивают с 1,5 объемами воды.

0,03 М фосфатный буферный раствор pH 7,0

5,2 г дикалия гидрофосфата растворяют в 900 мл воды для хроматографии. Доводят pH до 7,0 ± 0,1 с помощью фосфорной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой для хроматографии до 1000,0 мл.

0,063 М фосфатный буферный раствор pH 7,0

5,18 г динатрия гидрофосфата безводного и 3,65 г натрия дигидрофосфата моногидрата растворяют в 950 мл воды. Доводят pH до 7,0 потенциометрически с помощью фосфорной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,067 фосфатный буферный раствор pH 7,0

Раствор I. 0,908 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Раствор II. 2,38 г динатрия гидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

38,9 мл раствора I смешивают с 61,1 мл раствора II; если необходимо, доводят pH до 7,0 потенциометрически.

0,1 М фосфатный буферный раствор pH 7,0

1,361 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100,0 мл. Доводят pH до 7,0 потенциометрически с помощью 35 г/л раствора динатрия гидрофосфата.

Тетрабутиламмония буферный раствор pH 7,0

6,16 г аммония ацетата растворяют в смеси 15 мл 400 г/л раствора тетрабутиламмония гидроксида и 185 мл воды. Если необходимо, доводят pH до 7,0 с помощью азотной кислоты концентрированной.

Буферный раствор pH 7,2

250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата смешивают с 175,0 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида. Доводят объем раствора водой до 1000,0 мл и доводят pH до 7,2 потенциометрически.

Фосфатный буферный раствор pH 7,2

87,0 мл 71,5 г/л раствора динатрия гидрофосфата смешивают с 13,0 мл 21 г/л раствора лимонной кислоты.

Забуференный солевой раствор pH 7,2

8,0 г натрия хлорида, 0,2 г калия хлорида, 0,1 г кальция хлорида безводного, 0,1 г магния хлорида, 3,18 г динатрия гидрофосфата и 0,2 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатно-альбуминовый забуференный физиологический раствор pH 7,2

10,75 г динатрия гидрофосфата, 7,6 г натрия хлорида и 10 г альбумина бычьего растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Непосредственно перед использованием доводят pH до 7,2 потенциометрически с помощью раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 % или фосфорной кислоты разведенной 10 %.

Фосфатно–альбуминовый забуференный физиологический раствор pH 7,2 (1)

10,75 г динатрия гидрофосфата, 7,6 г натрия хлорида, 1 г альбумина бычьего

растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Непосредственно перед использованием доводят pH до 7,2 потенциометрически с помощью раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 % или фосфорной кислоты разведенной 10 %.

Имидазольный буферный раствор pH 7,3

3,4 г имидазола и 5,8 г натрия хлорида растворяют в воде, приливают 18,6 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; если необходимо, доводят pH до 7,3 потенциометрически.

Буферный раствор pH 7,4

0,6 г калия дигидрофосфата, 6,4 г динатрия гидрофосфата и 5,85 г натрия хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; если необходимо, доводят pH до 7,4 потенциометрически.

Барбитал-буферный раствор pH 7,4

50,0 мл раствора, содержащего 19,44 г/л натрия ацетата и 29,46 г/л барбитал-натрия, смешивают с 50,5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, приливают 20,0 мл 85 г/л раствора натрия хлорида и доводят объем раствора водой до 250,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 7,4

393,4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида смешивают с 250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата.

Трис(гидроксиметил)аминометана – натрия хлорида буферный раствор pH 7,4

6,08 г трис(гидроксиметил)аминометана и 8,77 г натрия хлорида растворяют в 500 мл воды дистиллированной, прибавляют 10,0 г альбумина бычьего. Доводят pH до 7,4 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой дистиллированной до 1000,0 мл.

Трис – натрия ацетата буферный раствор pH 7,4

6,3 г трис(гидроксиметил)аминометана и 4,9 г натрия ацетата безводного растворяют в 900 мл воды. Доводят pH до 7,4 с помощью серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Трис – натрия ацетата – натрия хлорида буферный раствор pH 7,4

30,0 г трис(гидроксиметил)аминометана, 14,5 г натрия ацетата безводного, 14,6 г натрия хлорида растворяют в 900 мл воды и прибавляют 0,50 г альбумина бычьего. Доводят pH до 7,4 потенциометрически с помощью серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Фосфатный забуференный физиологический раствор pH 7,4

2,38 г динатрия гидрофосфата, 0,19 г калия дигидрофосфата и 8,0 г натрия хлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; если необходимо, доводят pH до 7,4 потенциометрически.

Боратный буферный раствор pH 7,5

2,5 г натрия хлорида, 2,85 г динатрия тетрабората и 10,5 г борной кислоты растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл; если необходимо, доводят pH до 7,5 потенциометрически.

Хранят при температуре от 2 до 8 °С.

Буферный (HEPES) раствор pH 7,5

2,38 г 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислоты растворяют в 90 мл воды. Доводят pH до 7,5 потенциометрически с помощью 20 % раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

0,2 М фосфатный буферный раствор pH 7,5

27,22 г калия дигидрофосфата растворяют в 930 мл воды. Доводят pH до 7,5 потенциометрически с помощью 300 г/л раствора калия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,33 М фосфатный буферный раствор pH 7,5

Раствор I. 119,31 г динатрия гидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Раствор II. 45,36 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

85,0 мл раствора I смешивают с 15,0 мл раствора II; если необходимо, доводят pH до 7,5 потенциометрически.

Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 7,5

7,27 г трис(гидроксиметил)аминометана и 5,27 г натрия хлорида растворяют в воде. Если необходимо, доводят pH до 7,5 потенциометрически и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,05 М трис – гидрохлорида буферный раствор pH 7,5

6,057 г трис(гидроксиметил)аминометана растворяют в воде. Если необходимо, доводят pH до 7,5 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Натрия цитрата буферный раствор pH 7,8 (0,034 М раствор натрия цитрата и 0,101 М раствор натрия хлорида)

10,0 г натрия цитрата и 5,90 г натрия хлорида растворяют в 900 мл воды. Доводят pH до 7,8 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Буферный раствор pH 8,0

50,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата смешивают с 46,8 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 200,0 мл.

Буферный раствор pH 8,0 (1)

20 г дикалия гидрофосфата растворяют в 900 мл воды. Доводят pH до 8,0 потенциометрически с помощью фосфорной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,0015 М боратный буферный раствор pH 8,0

0,572 г динатрия тетрабората и 2,94 г кальция хлорида растворяют в 800 мл воды. Доводят pH до 8,0 с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

0,02 М фосфатный буферный раствор pH 8,0

50,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата смешивают с 46,8 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

0,1 М фосфатный буферный раствор pH 8,0

0,523 г калия дигидрофосфата и 16,73 г дикалия гидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

1 М фосфатный буферный раствор pH 8,0

136,1 г калия дигидрофосфата растворяют в воде. Доводят pH до 8,0 потенциометрически с помощью 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Трис – натрия ацетатный буферный раствор pH 8,0

6,3 г трис(гидроксиметил)аминометана и 4,9 г натрия ацетата безводного растворяют в 900 мл воды. Доводят pH до 8,0 потенциометрически с помощью серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

1 М трис – гидрохлоридный буферный раствор pH 8,0

121,1 г трис(гидроксиметил)аминометана и 1,47 г кальция хлорида растворяют в 900 мл воды. Доводят pH до 8,0 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Трис – гидрохлоридный буферный раствор pH 8,0

1,21 г трис(гидроксиметил)аминометана и 29,4 мг кальция хлорида растворяют в воде. Доводят pH до 8,0 потенциометрически с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 8,1

0,294 г кальция хлорида растворяют в 40 мл раствора трис(гидроксиметил)аминометана. Доводят pH до 8,1 потенциометрически с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Трис – глицина буферный раствор pH 8,3

6,0 г трис(гидроксиметил)аминометана и 28,8 г глицина растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Непосредственно перед использованием 1 объем приготовленного раствора доводят водой до 10 объемов.

Барбитала буферный раствор pH 8,4

8,25 г барбитал-натрия растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Трис – EDTA – BSA буферный раствор pH 8,4

6,1 г трис(гидроксиметил)аминометана, 2,8 г натрия эдетата, 10,2 г натрия хлорида и 10 г альбумина бычьего растворяют в воде. Доводят pH до 8,4 потенциометрически с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Трис(гидроксиметил)аминометана – EDTA буферный раствор pH 8,4

5,12 г натрия хлорида, 3,03 г трис(гидроксиметил)аминометана и 1,40 г натрия эдетата растворяют в 250 мл воды дистиллированной. Доводят pH до 8,4 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой дистиллированной до 500,0 мл.

Фосфатный буферный раствор pH 8,5

3,5 г дикалия гидрофосфата и 4,5 г натрия хлорида растворяют в 500 мл воды. Доводят pH до 8,5 потенциометрически с помощью смеси равных объемов фосфорной кислоты разведенной 10 % и воды.

Трис – ацетатный буферный раствор pH 8,5

0,294 г кальция хлорида и 12,11 г трис(гидроксиметил)аминометана растворяют

в воде. Доводят pH до 8,5 потенциометрически с помощью уксусной кислоты разведенной 30 % и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

1,5 М трис – гидрохлоридный буферный раствор pH 8,8

90,8 г трис(гидроксиметил)аминометана растворяют в 400 мл воды. Доводят pH до 8,8 потенциометрически с помощью хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

Буферный (фосфатный) раствор pH 9,0

1,74 г калия дигидрофосфата растворяют в 80 мл воды. Доводят pH до 9,0 потенциометрически с помощью 1 М раствора калия гидроксида и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Буферный раствор pH 9,0

Раствор I. 6,18 г борной кислоты растворяют в 0,1 М растворе калия хлорида и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор II. 0,1 М раствор натрия гидроксида.

1000,0 мл раствора I смешивают с 420,0 мл раствора II.

Буферный раствор pH 9,0 (1)

6,20 г борной кислоты растворяют в 500 мл воды. Доводят pH до 9,0 потенциометрически с помощью 1 М раствора натрия гидроксида (около 41,5 мл) и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Аммония хлорида буферный раствор pH 9,5

33,5 г аммония хлорида растворяют в 150 мл воды, прибавляют 42,0 мл раствора аммиака концентрированного и доводят объем раствора водой до 250,0 мл. Хранят в полиэтиленовом контейнере.

Аммония хлорида буферный раствор pH 10,0

5,4 г аммония хлорида растворяют в 20 мл воды, приливают 35,0 мл 17,5 % раствора аммиака и доводят объем раствора водой до 100,0 мл.

Диэтаноламина буферный раствор pH 10,0

96,4 г диэтаноламина растворяют в воде, доводят объем раствора водой до 400 мл, прибавляют 0,5 мл 186 г/л раствора магния хлорида. Доводят pH до 10,0 потенциометрически с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 500,0 мл.

0,1 М аммония карбоната буферный раствор pH 10,3

7,91 г аммония карбоната растворяют в 800 мл воды. Доводят pH до 10,3 потенциометрически с помощью раствора натрия гидроксида разведенного 8,5 % и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Аммония хлорида буферный раствор pH 10,4

70 г аммония хлорида растворяют в 200 мл воды, приливают 330 мл аммиака концентрированного и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл. Если необходимо, доводят pH до 10,4 потенциометрически с помощью 17,5 % раствора аммиака.

Боратный буферный раствор pH 10,4

24,64 г борной кислоты растворяют в 900 мл воды дистиллированной. Доводят pH до 10,4 с помощью 400 г/л раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой дистиллированной до 1000,0 мл.

Буферный раствор pH 10,9

6,75 г аммония хлорида растворяют в 17,5 % растворе аммиака и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Буфер для регулирования ионной силы

58,5 г натрия хлорида, 57,0 мл кислоты уксусной ледяной, 61,5 г натрия ацетата и 5,0 г циклогексилендинитрилтетрауксусной кислоты растворяют в воде дистиллированной и доводят объем раствора водой дистиллированной до 500,0 мл. Доводят pH до 5,0-5,5 с помощью 335 г/л раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой дистиллированной до 1000,0 мл.

Буфер для регулирования ионной силы (1)

Раствор (а). 210 г лимонной кислоты растворяют в 400 мл воды дистиллированной. Доводят pH до 7,0 потенциометрически с помощью раствора аммиака концентрированного 25 % и доводят объем раствора водой дистиллированной до 1000,0 мл.

Раствор (б). 132 г аммония фосфата растворяют в воде дистиллированной и доводят объем раствора водой дистиллированной до 1000,0 мл.

Раствор (в). К суспензии 292 г (этилендинитрил)тетрауксусной кислоты в 500 мл воды дистиллированной приливают 200 мл раствора аммиака концентрированного. Доводят pH до 6,0 -7,0 потенциометрически с помощью раствора аммиака концентрированного и доводят объем раствора водой дистиллированной до 1000,0 мл.

Смешивают равные объемы растворов (а), (б), (в) и доводят pH до 7,5 с помощью раствора аммиака концентрированного.

38. РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ *(ОФС 42-0073-07)*

Радиофармацевтические препараты применяются для радионуклидной диагностики и лечения различных заболеваний с использованием методов ядерной медицины.

Радиофармацевтические препараты (РФП) предоставляются для использования учреждениям, располагающим необходимыми условиями для правильной и безопасной работы с ними, с разрешения органов саннадзора.

Основой любого РФП является радионуклид.

РФП диагностического назначения содержат гамма- или позитрон-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем, излучение которого, проникающее за пределы организма, регистрируется внешними детекторами.

В РФП терапевтического назначения радионуклид (бета-, альфа-излучатель, радионуклид, распад которого сопровождается электронным захватом или внутренней конверсией электронов) является основным лечебным началом, позволяющим локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей.

В большинстве случаев химические соединения, входящие в состав РФП, не обладают собственной фармакологической активностью и/или используются в количествах, не вызывающих фармакологического действия.

Методы и приемы работы с РФП в процессе контроля их качества и клинического применения обусловлены, в первую очередь, требованиями радиационной безопасности, изложенными в НРБ-99 («Нормы радиационной безопасности») и ОСПОРБ-99 («Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности»). Объем производства РФП крайне мал по сравнению с другими лекарственными средствами. Достаточно часто количество упаковок в серии составляет 3-5 единиц. Сроки годности препаратов, в зависимости от периода полураспада соответствующих радионуклидов, составляют от нескольких минут до нескольких суток. Поэтому в контроле качества РФП должны преимущественно использоваться экспресс-методы, а также методы, обеспечивающие возможность надежного определения показателей качества при минимальных объемах проб.

Термины и определения

Активность радиоактивного вещества *(Activity of radioactive material)* – число ядерных превращений (N), происходящих в данном количестве вещества в короткий промежуток времени (t), отнесенное к этому промежутку времени. Часто это называют абсолютной активностью. Синоним: скорость распада. Обозначается:

$$A = -dN/dt.$$

Активность, молярная *(Activity, molar)* – для определенного изотопа: активность соединения (A), отнесенная к его количеству в молях (n). Обозначается: $\mathbf{A_m = A/n}$.

Активность объемная *(Activity, concentration, Volume activity)* – отношение активности (A) радионуклида в препарате (образце) к объему (V) препарата (образца). Обозначается: $\mathbf{A_V = A/V}$.

Активность, удельная *(Activity, specific)* – для определенного изотопа или смеси изотопов: активность вещества (A), отнесенная к его массе (m). Обозначается: $\mathbf{a = A/m}$.

Генератор радионуклидный *(Radionuclide generator)* – система, содержащая фиксированный первичный радионуклид (материнский), в результате распада которого возникают вторичные (дочерние) радионуклиды, извлекаемые посредством элюирования или другим способом и вводимые в состав радиофармацевтического препарата.

Изотопы *(Isotopes)* – нуклиды, имеющие одинаковый порядковый номер, но различную атомную массу.

Изотопный индикатор *(Isotope tracer)* – индикатор, который отличается только изотопным составом от интересующего вещества.

Набор для приготовления радиофармацевтического препарата *(Kit for radiopharmaceutical preparation)* – реагенты (в том числе лиофилизаты), которые должны быть соединены или смешаны с радионуклидом для получения готового радиофармацевтического препарата, как правило, перед его применением.

Носитель *(Carrier)* – вещество, присутствующее в заметных количествах, которое, присутствуя совместно с изотопным индикатором определенного вещества, извлекает его в химических и физических процессах или предотвращает участие изотопного индикатора в неспецифичных процессах из-за его низкой концентрации.

Носитель, изотопный *(Carrier, isotope)* – носитель, который отличается только изотопным составом от тех веществ, в следовых количествах, которые он должен извлекать с собой.

Нуклид *(Nuclide)* – разновидность атома, характеризующаяся количеством протонов и нейтронов в его ядре (и, следовательно, его атомным номером Z и атомной массой A), а также его энергетическим состоянием.

Период полураспада (радионуклида) *[Half-life (radionuclide)]* – для отдельно взятого процесса радиоактивного распада: время, за которое исходное число ядер радионуклида уменьшается вдвое. Обозначается: $\mathbf{T_{1/2}}$.

Постоянная радиоактивного распада *(Decay constant)* – для радионуклида: вероятность распада его ядра в единицу времени определяется выражением: $\lambda = -(dN_t/dt)/N_t$, где N_t – общее число ядер данного радионуклида в момент времени t. λ связана с периодом полураспада соотношением:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \approx \frac{0.693}{T_{1/2}} .$$

Активность радионуклида убывает со временем по экспоненциальному закону:

$$A_t = A_0 \times e^{-\lambda t} = A_0 \times e^{-\frac{0{,}693}{T_{1/2}} t},$$

где A_t и A_0 – активности в момент времени t и 0 соответственно.

Препарат радионуклида без добавления носителя *(Preparation of radionuclide, no carrier added)* – препарат, свободный от стабильных изотопов элемента, к которому принадлежит данный радионуклид. Однако препараты, называемые препаратами **радионуклида без носителя** *(carrier free),* иногда содержат незначительные количества стабильных изотопов того же элемента или его химического аналога. Источником их могут быть побочные ядерные реакции, примеси химических элементов, содержащиеся в реактивах, применяемых при химических операциях и т.д.

Радиоактивный препарат, в котором имеются как радиоактивные, так и стабильные изотопы данного элемента или химического аналога, называется **препаратом с носителем.**

Радиоактивность *(Radioactivity)* – свойство некоторых нуклидов подвергаться радиоактивному распаду.

Радиоактивный предшественник *(Radiopharmaceutical precursor)* – радиоактивное вещество, предназначенное для введения радионуклидной метки в другое вещество (радиофармацевтический препарат) перед его применением.

Радиоизотоп *(Radioisotope)* – радиоактивный изотоп определенного элемента.

Радионуклид *(Radionuclide)* – нуклид, который радиоактивен. Нуклиды, обладающие нестабильной комбинацией протонов и нейтронов, самопроизвольно с постоянной вероятностью превращаются в стабильные нуклиды или в нуклиды с другой нестабильной комбинацией протонов и нейтронов. О таких нуклидах говорят, что они радиоактивные, и они называются радионуклидами. Исходный радионуклид называют материнским, а образующийся – дочерним.

Радионуклидная чистота *(Radionuclidic purity)* препарата – отношение активности основного радионуклида к общей активности препарата, выраженное в процентах, не является постоянной характеристикой данного препарата, а изменяется с течением времени.

Радионуклидные примеси *(Radionuclidic impurities)* – примеси других радиоактивных нуклидов (как того же, так и других элементов). Количество радионуклидных примесей выражают процентным отношением активности примесей к активности основного нуклида на определенную дату и, при необходимости, время.

Дочерние радионуклиды, образующиеся в результате радиоактивного распада материнского (основного) радионуклида, не считаются радионуклидными примесями: например, ксенон-131m не рассматривается как радионуклидная примесь к йоду-131.

Радиофармацевтический препарат *(Radiopharmaceutical)* – лекарственный препарат, который в готовой для использования форме содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов).

Радиохимическая чистота *(Radiochemical purity)* – отношение активности радионуклида, который присутствует в препарате в устойчивой химической форме основного вещества, к общей активности радионуклида в этом препарате, выраженное в процентах.

Радиохимические примеси *(Radiochemical impurities)* – примеси химических соединений, отличных от основного вещества, составляющего препарат, но содержащих тот же радионуклид. Величину радиохимических примесей, т.е. активность содержащегося в них радионуклида, выражают в процентах к общей активности радионуклида в препарате.

Срок годности радиофармацевтического препарата *(Storage time of Radiopharmaceutical)* – время, в течение которого радиофармацевтический препарат удовлетворяет требованиям фармакопейной статьи (фармакопейной статьи предприятия).

Ультракороткоживущий радионуклид – радионуклид с периодом полураспада до 2 часов.

Фармакопейная статья – Государственный стандарт качества лекарственного средства под Международным непатентованным названием (если оно имеется), содержащий обязательный перечень показателей и методов контроля качества с учетом его лекарственной формы.

Фармакопейная статья предприятия – Государственный стандарт качества на лекарственное средство под торговым названием, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства производства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию данного предприятия, и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке.

Химические примеси *(Chemical impurities)* – примеси посторонних химических соединений и элементов, источниками которых являются исходные вещества и реактивы, а также побочные продукты неполно или параллельно протекающих реакций.

Ядерные изомеры *(Nuclear isomers)* – нуклиды, имеющие одинаковый массовый номер и атомный номер, но отличающиеся энергетическим состоянием их ядер.

Единицы активности и энергии

Радиоактивный распад или переход может включать испускание заряженных частиц, захват электронов (ЭЗ) или изомерный переход (ИП). Заряженные частицы, испускаемые ядром, – это альфа-частицы (ядро атома гелия с атомной массой 4) или бета-частицы (отрицательно заряженные, обычно называемые электронами, или положительно заряженные, обычно называемые позитронами). Испускание заряженных частиц ядром может сопровождаться испусканием гамма-квантов. Гамма-кванты также испускаются при изомерном переходе. Такое испускание гамма-квантов может частично замещаться выходом электронов, называемых электронами внутренней конверсии. Процесс электронного захвата приводит к вторичному испусканию рентгеновских лучей (благодаря перегруппировке электронов в атоме). Эта вторичная эмиссия сама по себе может частично замещаться выходом электронов, известных как электроны Оже. Радионуклиды с дефицитом нейтронов могут испускать позитроны. Такие

радионуклиды называются позитрон-излучателями. При взаимодействии с электронами позитроны аннигилируют, испуская два гамма-кванта с энергией 511 кэВ каждый, обычно разлетающихся под углом 180° друг к другу. Такой процесс называется аннигилляционным излучением.

По Международной системе единиц (СИ) активность нуклида в препарате выражают числом распадов в 1 с. Единицей активности является беккерель. Беккерель (Бк) – активность нуклида, равная одному ядерному распаду в секунду. Размерность беккереля – $с^{-1}$. Для выражения активности радиофармацевтических препаратов используют кратные десятичные единицы – килобеккерель (кБк), мегабеккерель (МБк) и гигабеккерель (ГБк): 1 кБк = 10^3 Бк; 1 МБк = 10^6 Бк; 1 ГБк = 10^9 Бк. [Кюри – устаревшая единица активности (Ки), точно равная 37×10^9 ядерных распадов в секунду или 37×10^9 беккерелей (37 ГБк)].

Единицей измерения энергии ионизирующих излучений, как и любого вида энергии, в Международной системе (СИ) является джоуль (Дж).

Для энергии отдельных частиц и фотонов применяют внесистемную единицу электронвольт и десятичные кратные ей единицы: 1 эВ = $1{,}60219 \times 10^{-19}$ Дж (приближенно) ≈0,16 аДж. Соответственно 1 кэВ ≈ $1{,}6 \times 10^{-16}$ Дж = 0,16 фДж; 1 МэВ ≈ $1{,}6 \times 10^{-13}$ Дж = 0,16 пДж.

Основные ядерно-физические характеристики радионуклидов

К основным ядерно-физическим характеристикам радионуклидов, используемых в составе радиофармацевтических препаратов, относятся период полураспада, вид, энергетическая характеристика и интенсивность всех компонентов ионизирующего излучения, возникающего как при распаде радионуклида, так и при энергетической разрядке ядра-продукта. Кроме того, для ядерной медицины важны и характеристики рентгеновского излучения атома, образующегося в результате распада радионуклида.

Основные ядерно-физические характеристики и характеристики сопровождающего распад рентгеновского излучения для радионуклидов, входящих в РФП, а также используемых в составе образцовых радиоактивных растворов и источников, применяемых для аттестации РФП, представлены в приложении к настоящей статье. Дополнительно в таблице указаны физические характеристики возможных примесей основных радионуклидов, описанных в фармакопейных статьях предприятий.

Защита от излучений

При работе с радиоактивными препаратами необходима соответствующая защита от излучения этих препаратов. Защита имеет своей целью предохранение людей от вредного воздействия радиации, а также снижение фоновых показаний измерительных приборов, регистрирующих ионизирующее излучение.

Проникающая способность каждого вида излучения зависит от природы излучения и его энергии.

Защита от внешнего альфа- и бета-излучения радиоактивных препаратов осуществляется сравнительно просто вследствие малой проникающей способности этих излучений. Альфа- и бета-излучение характеризуется определенной величиной пробега альфа- и бета-частиц, т.е. расстоянием, на которое они могут проникать в вещество. Пробег альфа-частиц в воздухе не превышает нескольких

сантиметров. Альфа-частицы поглощаются резиновыми перчатками, одеждой, стенками стеклянной ампулы и т.п. Пробег бета-частиц в воздухе в зависимости от их энергии составляет величину от сантиметров до нескольких метров. Для защиты от бета-излучения применяют материалы с малым атомным номером, например, специальные экраны из плексигласа, контейнеры из алюминия и пластмасс и т.п. Однако при работе с высокоактивными препаратами следует принимать меры для защиты от тормозного излучения – вторичного излучения, возникающего при прохождении бета-частиц через вещество. По своей природе тормозное излучение является фотонным ионизирующим излучением. Поэтому при работе с высокоактивными препаратами, содержащими бета-излучающие радионуклиды, применяют комбинированную защиту, в которой внутренний слой (со стороны источника) делается из вещества с малым атомным номером для поглощения бета-излучения, а внешний – из вещества с большим атомным номером для ослабления тормозного излучения.

Гамма-излучение в отличие от альфа- и бета-излучения не характеризуется определенным пробегом в веществе – оно поглощается по мере прохождения через вещество по экспоненциальному закону. Наиболее эффективно поглощают гамма-излучение вещества с большим атомным номером, например свинец. Гамма-излучение определенной энергии можно характеризовать толщиной **слоя половинного ослабления (полутолщина ослабления)** в веществе. Это та толщина защитного материала, которая ослабляет первоначальную интенсивность излучения в 2 раза. Например, через защитный материал, толщина которого равна 7 слоям половинного ослабления (полутолщинам), проходит менее 1% излучения незащищенного источника.

Защита от гамма-излучения радиоактивных препаратов достигается не только применением поглощающих экранов, но также и путем увеличения расстояния от препарата.

Радионуклидные генераторы

В радионуклидных генераторных системах используется относительно долгоживущий материнский радионуклид, который распадается с образованием дочернего радионуклида, обычно с более коротким периодом полураспада.

За счет отделения дочернего радионуклида от материнского химическим или физическим способом можно использовать дочерний радионуклид на значительных расстояниях от производства генераторов, несмотря на его короткий период полураспада. Известно более 100 генераторных пар радионуклидов, однако в медицине используют не более 10. В современной радионуклидной диагностике ~ 80 % процедур выполняют с препаратами, получаемыми на основе генератора технеция-99м. Препараты получают, как правило, в клинических условиях с использованием наборов для приготовления радиофармацевтических препаратов (лиофилизатов), а элюат генератора является одновременно растворителем для лиофилизата и исходным раствором радионуклида. В ряде случаев возможно приготовление РФП на месте применения из раствора радионуклида, полученного от производителя (например, растворы индия-111, технеция-99м, йода-123 и др.) и лиофилизата. Иногда вместо лиофилизата для приготовления РФП может быть использован раствор.

МАТЕРИАЛЫ МИШЕНЕЙ

Изотопный состав и чистота материала мишени определяют относительное содержание нужного радионуклида и радионуклидных примесей. Использование изотопнообогащенных материалов мишеней, в которых содержание требуемого нуклида мишени искусственно увеличено, может увеличить выход реакции и чистоту нужного радионуклида.

Химическая форма, чистота, физическое состояние и химические побочные продукты, так же как условия облучения и прямое физическое и химическое окружение, определяют химическое состояние и химическую чистоту получаемого радионуклида.

При производстве радионуклидов, а особенно короткоживущих радионуклидов, не всегда возможно определить все эти критерии качества перед дальнейшим получением радионуклида и производством радиофармацевтических препаратов. Поэтому каждая партия материала мишени должна быть протестирована в пробных производственных циклах перед их использованием в рутинном производстве радионуклида и приготовлении радиофармацевтического препарата. Это необходимо проводить для подтверждения того, что в результате процесса производства в описанных условиях будет получен радионуклид в необходимых количествах и нужного качества.

Для облучения потоком частиц материал мишени находится в контейнере (ампуле) в газообразном, жидком или твердом состоянии. При облучении нейтронами материал мишени обычно находится в кварцевой ампуле или в контейнерах из алюминия или титана высокой чистоты. Необходимо убедиться в том, что в процессе облучения (температура, давление, время) не происходит взаимодействия между контейнером и его содержимым.

При облучении заряженными частицами держатель материала мишени обычно сделан из алюминия или другого подходящего металла с входом-выходом, окружающей охлаждающей системой и, как правило, с окном из тонкой металлической фольги. Вид и толщина окна мишени могут влиять на выход ядерной реакции, а также на радионуклидную чистоту.

Предшественники (исходные соединения) для синтеза

Обычно эти предшественники не производятся в больших количествах. Некоторые предшественники синтезируют в радиофармацевтических лабораториях-производителях, другие – поставляются специальными производителями или лабораториями.

Тесты на подлинность, химическую чистоту и анализы должны проводиться по аккредитованным методикам. При получении партии предшественника с данными анализа, указанными в сертификатах, приемлемые доказательства должны подтвердить надежность анализа поставщика (входной контроль) и, по крайней мере, должно быть проведено испытание на подлинность. Рекомендуется предварительное тестирование предшественников в пробном производственном цикле перед их использованием для производства радиофармацевтических препаратов и подтверждение, что в указанных условиях производства использование данного предшественника приводит к получению радиофармацевтического препарата в требуемых количествах и с заданным качеством.

Приготовление дозированной формы конечного радиофармацевтического препарата в практической ядерной медицине обычно включает конкретную (лимитированную) активность на согласованную с потребителем дату поставки готового к использованию радиофармацевтического препарата, генераторов, наборов и радиоактивных предшественников. Все условия, которые могут влиять на качество продукта (например, радиохимическая чистота и стерильность), должны быть четко определены и должны включать допустимые значения для защиты от радиоактивности.

Перечень основных разделов ФС и ФСП на радиофармацевтический препарат

Препараты, поставляемые в клинические учреждения в готовой для использования форме:

состав, описание, подлинность, pH, объемная активность, радионуклидные примеси, радиохимическая чистота (радиохимические примеси), химические примеси, компоненты, бактериальные эндотоксины или пирогенность*, стерильность, упаковка*, маркировка, транспортирование*, хранение*, срок годности, меры предосторожности.

Препараты, приготавливаемые на месте применения:

лиофилизат: состав, описание, растворимость, подлинность, прозрачность, цветность, pH, компоненты, бактериальные эндотоксины или пирогенность*, стерильность, упаковка*, маркировка, транспортирование*, хранение*, срок годности;

препарат: состав, описание, pH, объемная активность, радиохимическая чистота (радиохимические примеси), хранение, срок годности, меры предосторожности.

Установление подлинности по радионуклиду

Каждый радионуклид и ядерный изомер характеризуются своим периодом полураспада и специфическими, присущими только ему спектрами (энергий) ионизирующих излучений. К ним относятся спектры альфа-, бета-, гамма-излучения, конверсионных и Оже-электронов, тормозного излучения, характеристического рентгеновского излучения.

Форму и количественные характеристики каждого спектра, а также значение $T_{1/2}$ используют для проверки подлинности радионуклида.

Индивидуальными характеристиками радионуклидов могут служить также аппаратурные спектры, снимаемые в строго воспроизводимых условиях; их используют для определения подлинности радионуклидов в РФП во всех подходящих случаях.

Подлинность радионуклида в препарате считают подтвержденной, если аппаратурный спектр ионизирующего излучения, снятый с источником, приготовленным из данного РФП, идентичен спектру, полученному с образцовым источником или источником, приготовленным из образцового раствора с тем же радионуклидом, и снятому в тех же условиях. Естественно, предполагается, что спектр должен быть скорректирован на вклад от радионуклидных примесей, если они имеются в РФП.

*Вводятся в ФС при необходимости.

Идентификацию радионуклидов проводят:

- по спектру (гамма-, бета- и рентгеновское излучение);
- по слою половинного ослабления (бета-излучение);
- по периоду полураспада (любое излучение).

Спектрометрия

Жидкостные сцинтилляционные счетчики используют для получения спектра α- и β-излучателей (смотри измерение активности).

Гамма-спектрометр используют для идентификации радионуклидов по энергии и интенсивности гамма-квантов или рентгеновских лучей.

Германиевый полупроводниковый детектор предпочтительно использовать для гамма- и рентгеновской спектрометрии.

Сцинтилляционный детектор – NaI-Tl – также используют, но он имеет более низкое энергетическое разрешение.

Гамма-детектор калибруют, используя стандартные источники, так как эффективность детектирования зависит от энергии гамма-квантов и рентгеновских лучей, а также от формы источника и расстояния между детектором и источником. Эффективность детектора может быть измерена с использованием калиброванного источника измеряемого радионуклида или (для обычной работы) по графику эффективность – энергия гамма-квантов и рентгеновских лучей, построенному с использованием нескольких калибровочных источников различных радионуклидов.

Гамма и рентгеновский спектр радионуклида, который испускает гамма-кванты и/или рентгеновское излучение, уникален для этого нуклида и характеризуется энергиями и количеством фотонов с определенной энергией, испускаемой при переходе с одного энергетического уровня на другой. Это свойство используют при идентификации радионуклидов, присутствующих в источнике, и в определении их количества, что обеспечивает оценку наличия радионуклидной примеси путем детектирования других пиков, отличающихся от ожидаемых.

Слой половинного ослабления

Для идентификации чистых бета-излучателей рекомендуется определять граничные энергии бета-спектров или зависящие от них параметры. Например, идентификацию проводят с помощью кривых поглощения бета-излучения в алюминии по величине слоя половинного ослабления следующим образом: используя установку с торцовым счетчиком в строго определенных экспериментальных условиях, находят зависимость скорости счета от толщины слоя d алюминиевого поглотителя, помещаемого между источником и окном счетчика в непосредственной близости к счетчику. Толщину слоя поглотителя принято выражать массой, приходящейся на единицу поверхности поглощающего слоя, в мг/см^2.

Кривая поглощения, представляющая собой зависимость логарифма скорости счета $log_a n$ от толщины d поглотителя, имеет прямолинейный участок. По нему с помощью формулы (5) определяют величину слоя половинного ослабления $d_{1/2}$ в мг/см^2:

$$d_{1/2} = \frac{\log_a 2}{B}, \qquad (5)$$

где: B – коэффициент при d в формуле $\log_a n = C\text{-}Bd$, определяющей прямолинейный участок.

Для определения подлинного значения $d_{1/2}$ для данного радионуклида аналогичные измерения проводят с источником тех же размеров, формы и толщины и примерно той же активности, приготовленным из образцового раствора с этим радионуклидом.

Период полураспада

Для определения периода полураспада измеряют величину активности (или любой пропорциональной ей величины, например, скорости счета, площади участка спектра и т.д.) в зависимости от времени. Детектор выбирают в зависимости от вида излучения, испускаемого анализируемым нуклидом. Измерения проводят при строго фиксированном расположении источника относительно детектора излучения, при условии регулярного контроля стабильности показаний применяемой аппаратуры с помощью источника с долгоживущим радионуклидом. Длительность и число измерений определяют для каждого конкретного случая.

Измерение активности

Активность радионуклида в препарате (так же как и удельную, молярную и объемную активность) указывают на определенную дату, а для препаратов, содержащих радионуклид с периодом полураспада менее 10 сут., также и на определенный час. Для препаратов, содержащих радионуклид с периодом полураспада менее 1 сут., активность указывают с учетом минут.

Абсолютное измерение активности определенного образца может быть выполнено, если известна схема распада радионуклида, но на практике требуется вносить много корректировок для получения точных результатов. Поэтому обычно проводят измерения с помощью первичного стандартного источника. Первичные стандартные источники не могут быть использованы для короткоживущих радионуклидов, например позитрон-излучателей. Измерительная аппаратура калибруется по доступным стандартам для каждого конкретного радионуклида. Стандарты, которые используют в лабораториях, тестируются компетентными органами. Для измерения активности бета- и бета/гамма-излучателей используют ионизационные камеры и счетчики Гейгера-Мюллера; сцинтилляционные и полупроводниковые счетчики или ионизационные камеры используют для измерения активности гамма-излучателей. Для детектирования и измерения активности альфа-излучателей требуются специальное оборудование и методы. Для корректного сравнения радиоактивных источников важно, чтобы образцы и стандарты были измерены в одних и тех же условиях.

Активность бета-излучателей с низкой энергией может быть измерена с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика. Образец растворяют в растворе, содержащем одно или несколько (обычно два) органических флюоресцентных вещества (первичный и вторичный сцинтилляторы),

превращающих часть энергии распада в фотоны света, которые детектируются фотоумножителем и конвертируются в электрические импульсы. При использовании жидкостных сцинтилляционных счетчиков сравнительные измерения корректируют с учетом эффектов светопоглощения. Прямые измерения выполняют, если это возможно, в одинаковых условиях (например, объем и вид растворов) для определяемого и стандартного источника. Все измерения активности должны быть скорректированы путем вычитания фоновой активности окружающей среды и ложных сигналов, испускаемых самим оборудованием. При измерении большой активности на некотором оборудовании необходимо провести коррекцию на потери от совпадений, возникающие из-за ограниченного времени разрешения детектора и связанного с ним электронного оборудования. Для регистрирующей системы с фиксированным мертвым временем τ, которое наступает после каждого счета, уравнение коррекции:

$$A = \frac{A_{абс}}{1 - A_{абс}\tau},$$

где: $A_{абс}$ – истинная скорость счета в секунду;
A – полученная скорость счета в секунду;
τ – мертвое время, в секундах.

На некоторых приборах эта корректировка выполняется автоматически. Корректировка из-за потерь от совпадений должна быть выполнена перед корректировкой на фоновое излучение.

Если время индивидуального измерения (t_m) не пренебрежимо мало по сравнению с периодом полураспада ($T_{1/2}$), то должен быть принят во внимание распад во время измерения. После проведения корректировки показаний прибора (скорость счета, ионизационный ток и т.д.) на фон и, если необходимо, на потери из-за электронных эффектов, проводят коррекцию на распад за время измерения по уравнению:

$$R_{корр} = \frac{R\dfrac{t - \ln 2}{T_{1/2}}}{1 - \exp\left(-\dfrac{t - \ln 2}{T_{1/2}}\right)},$$

где: $R_{корр}$ – показания прибора, скорректированные на начало; индивидуального измерения;
R – показание прибора перед корректировкой на распад, но уже после коррекции на фон и т.д.

Результаты определения активности показывают различия, которые, главным образом, связаны с редким видом ядерного превращения. Для того чтобы компенсировать различия в количестве переходов в единицу времени, должно быть зарегистрировано достаточное количество импульсов. Так например,

необходимо, по крайней мере, 10 000 импульсов для получения относительного стандартного отклонения не более 1 % (доверительный интервал: 1 сигма).

Все результаты измерения радиоактивности приводят с указанием даты и, если необходимо, времени измерения. Это указание должно быть сделано с учетом часового пояса (GMT, CET) (Среднее время по меридиану Гринвича, Центральное Европейское время). Радиоактивность на другое время рассчитывают по экспоненциальному уравнению или определяют по таблицам.

Определение радионуклидной чистоты и радионуклидных примесей

В большинстве случаев для определения радионуклидной чистоты и/или радионуклидных примесей радиофармацевтического препарата предварительно устанавливают подлинность каждого присутствующего радионуклида и измеряют их активность. Гамма-спектрометрию наиболее часто используют для определения радионуклидной чистоты. Это не совсем надежный метод, так как обычно нелегко детектировать альфа- и бета-излучатели, и при использовании детекторов NaI-Tl на пики, характерные для примесей, испускающих гамма-кванты, часто накладывается спектр основного радионуклида.

Индивидуальные ФСП регламентируют требуемую радионуклидную чистоту (например, спектр гамма-квантов незначительно отличается от спектра стандартизованного препарата) и могут устанавливать пределы для специфических примесей радионуклидов (например, кобальт-60 в кобальте-57). Хотя эти требования необходимы, они сами по себе недостаточны для подтверждения того, что радионуклидная чистота препарата достаточна для использования этого препарата для пациентов. Производитель должен исследовать продукт детально на присутствие долгоживущих примесей через определенный период полураспада. Особенно это касается анализа препаратов, содержащих короткоживущий радионуклид. Если необходимо идентифицировать и/или дифференцировать два или более позитрон-излучающих радионуклида, таких как, например, примеси фтора-18 в препаратах азота-13, дополнительно к гамма-спектрометрии проводят определение периодов полураспада.

Из-за различия периодов полураспада радионуклидов, присутствующих в радиофармацевтическом препарате, радионуклидная чистота меняется во времени.

Радионуклидный анализ включает в себя следующие этапы: обнаружение радионуклидных примесей, их идентификацию (см. раздел «Установление подлинности по радионуклиду») и определение активности. Измерение активности идентифицированных примесей проводят аналогично тому, как описано в разделе «Измерение активности», с помощью подходящих радиометрических установок с бета- и гамма-счетчиками, спектрометров, установок для измерения активности методом совпадений и другой аппаратуры. Конкретные методики анализа на отдельные радионуклидные примеси приводят в соответствующих частных ФС или ФСП для тех случаев, когда анализ может быть выполнен в течение срока годности препарата.

Активность обнаруженной примеси приводят в процентах по отношению к активности основного радионуклида в препарате на определенную дату.

Радионуклидные примеси, активность которых составляет не более 0,01% от

активности основного радионуклида в течение всего срока годности, в частных ФСП не приводят, кроме особых случаев, но указание о пределе суммарной примеси в фармакопейной статье обязательно.

В тех случаях, когда примесь не обнаружена, должен быть указан нижний предел обнаружения примененным методом анализа.

Контроль препарата на содержание радионуклидных примесей не выполняют, если:

• имеется НД (ФС, ТУ, СТП) на радиоактивное исходное сырье, применяемое для получения препарата, и в этом документе указано содержание радионуклидных примесей;

• анализ не может быть выполнен в течение срока годности препарата.

Определение радиохимической чистоты и радиохимических примесей

Определение радиохимической чистоты требует разделения различных химических соединений, содержащих радионуклид, и расчета процента активности, связанной с основной химической формой. Радиохимические примеси могут образовываться в результате:

- производства радионуклида;
- последующих химических операций;
- неполного препаративного разделения;
- химических изменений в результате хранения.

Требование к радиохимической чистоте должно выполняться в течение всего периода хранения. Для определения радиохимической чистоты, в принципе, могут быть использованы любые методы аналитического разделения. Например, ФС (ФСП) на радиофармацевтические препараты могут включать бумажную, тонкослойную, газовую, высокоэффективную жидкостную хроматографию, электрофорез и др. методы. Технологическое описание этих аналитических методов приведено в соответствующих ОФС, или его приводят в частной ФСП. Кроме того, приводят меры предосторожности, связанные с использованием радиоактивности, и обеспечивающие радиационную безопасность выполнения определения.

Наиболее часто используются тонкослойная и бумажная хроматография. В бумажной и тонкослойной хроматографии пробу, объем которой указан в ФСП, наносят на стартовую линию, как описывается в общих методах хроматографии. Для анализа препарат предпочитают не разбавлять, но очень важно предотвратить нанесение такого количества активности, которое обусловит потери при измерении за счет совпадений. Поэтому для анализа используют такое количество препарата, чтобы можно было получить статистически достоверные результаты измерения для тех примесей, активность которых составит не менее 0,5 % от нанесенного количества. В то же время активность анализируемой пробы должна быть такой, чтобы поправка на просчеты, обусловленная мертвым временем регистрирующей установки, не превышала 1-2 %. При измерении, в случае необходимости, в пробу может быть добавлен носитель. При этом массы разделяемых веществ не должны превышать допустимые для указанных методов.

После разделения хроматограмму высушивают, и положение зон радиоактивности определяют авторадиографией или путем измерения активности по длине хроматограммы, с помощью соответствующих коллимированных счетчиков, или путем разрезания полоски и измерения активности каждого участка полоски. Положение пятен и участков можно химически идентифицировать путем сравнения с соответствующими растворами такого же химического вещества (нерадиоактивного), используя соответствующий метод детектирования.

Активность может быть измерена путем интегрирования с использованием сканеров или цифровых счетчиков. Когда полоски разрезаются по частям, то отношения измеренной активности определяют отношения концентраций радиоактивных химических форм.

Удельная активность

Удельную активность обычно рассчитывают исходя из объемной активности и концентрации изучаемого химического соединения после подтверждения, что активность относится только к радионуклиду (радионуклидная чистота) и интересующим химическим формам (радиохимическая чистота).

Удельная активность изменяется во времени. Поэтому величину удельной активности приводят с указанием даты и, если необходимо, времени.

Компоненты

Для установления подлинности и количественного определения компонентов, входящих в состав радиофармацевтического препарата, можно использовать любые пригодные методы физико-химического анализа. Однако, принимая во внимание требования радиационной безопасности, а также небольшое количество фасовок РФП в серии, следует учитывать необходимость минимизации проб испытуемого препарата, как по объему, так и по массе. Кроме того, предпочтительно должны быть выбраны методы экспресс-анализа с использованием дистанционно управляемого оборудования. Для выполнения анализов препарата при отсутствии отечественных реагентов и материалов допускается использование импортных реактивов и материалов соответствующей квалификации. Конкретные методики* приводят в частных ФСП.

Химические примеси

Для определения примесей органических веществ и установления их допустимых пределов могут быть использованы соответствующие ОФС. Для определения примесей неорганических веществ, в принципе, можно использовать статью «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей». Однако, как правило, допустимое содержание примесей в растворах РФП жестко нормируется, так как уровень концентрации радионуклида в препарате без добавления носителя составляет ~ 10^{-7}-10^{-8} моль/л, и примеси могут конкурентно связываться с химическими веществами, входящими в состав препарата, что приводит к изменению его радиохимической чистоты и, соответственно, фармакокинетики. Поэтому для определения примесей следует использовать высокочувствительные физико-химические методы анализа, такие как атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная пламенная спектрометрия или спектрометрия

* При описании методики приводят вещества (стандартный образец, аттестованная смесь), используемые для проверки пригодности аналитической системы.

В исключительных случаях из-за невозможности количественного определения какого-либо компонента современными методами в составе РФП с учетом вышеизложенных требований определенне не проводят.

индуктивносвязанной плазмы в сочетании с масс-спектроскопией. Обязательным является определение примесей свинца, железа, мышьяка, а также металлов, присутствующих в конструкционных материалах мишеней и/или радионуклидных генераторов. Технологическое описание этих аналитических методов приведено в соответствующих ОФС, или его приводят в частной ФСП. Кроме того, приводят меры предосторожности, связанные с использованием радиоактивности, и обеспечивающие радиационную безопасность выполнения определения.

Энантиомерная чистота

При необходимости должна быть указана стереоизомерная чистота.

Определение pH

Определение pH раствора препарата или лиофилизата следует проводить в соответствии со статьей «Ионометрия».

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ (биологическое) РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

При необходимости для некоторых РФП предписаны биологические испытания. Распределение активности, наблюдаемое в указанных органах, тканях и других частях тела у соответствующих видов животных (обычно крысы или мыши), должно реально отражать ожидаемое распределение у человека и, таким образом, подтвердить функциональную пригодность препарата.

В частных ФСП приводят вид испытания и требования к биологическому распределению радиофармацевтического препарата. Биологическое распределение, соответствующее требованиям, обеспечит накопление радиоактивных соединений в интересующем биологическом органе человека и пределы его накопления по отношению к окружающим органам и системам.

В общем случае испытание проводят следующим образом.

Каждому из трех животных внутривенно вводят испытуемый препарат. Если важно, то в ФСП указывают: вид животных, их пол, породу и вес и/или возраст. Исследуемая инъекция РФП соответствует клинической (по химическому составу). При необходимости продукт растворяют в соответствии с инструкцией производителя. В некоторых случаях перед введением необходимо сразу разбавить препарат.

Для введения обычно используют внутривенный способ в хвостовую вену. В отдельных случаях могут быть использованы другие вены, такие как бедренная, яремная или вена полового члена, или другие способы введения. Животных, у которых наблюдается выведение препаратов из сосудов в ткани (во время инъекции или обнаруживается после измерения активности тканей) выбраковывают из эксперимента. Сразу же после введения каждое животное помещают в отдельную клетку, которая позволяет проводить сбор экскрементов (не допускается загрязнения поверхности тела животного).

В определенное время после инъекции животных забивают определенным способом и вскрывают. Измеряют активность выбранных органов и тканей соответствующим прибором, который описан в частной ФСП. Затем рассчитывают биологическое распределение, выражая в процентах накопление активности в каждом из выбранных органов и тканях. Для этого активность органа может быть отнесена к введенной активности, рассчитанной путем измерения эталона

или содержимого шприца до и после инъекции. Для некоторых РФП может быть более подходящим способ определения активности взвешенного образца выбранной ткани (активность/масса).

Препарат соответствует требованиям испытаний, если распределение активности, по крайней мере, у двух из трех животных соответствует установленным критериям.

Стерильность

РФП для парентерального введения должны быть приготовлены с соблюдением мер предосторожности, чтобы исключить микробное загрязнение и обеспечить стерильность. Испытание на стерильность выполняют в соответствии со статьей «Испытание на стерильность». Однако из-за короткого периода полураспада радионуклидов, входящих в состав большинства РФП, результат анализа на стерильность получают, как правило, после использования конкретной партии. В таких случаях в частных ФС и ФСП приводят указание о том, что результат контроля стерильности может быть получен после использования препарата.

Часто по нормативам радиационной безопасности (высокий уровень радиоактивности) для испытания на стерильность невозможно использовать РФП в количествах, приведенных в статье «Испытание на стерильность». Кроме того, когда объем партии РФП ограничен одним или несколькими образцами (например, терапевтические или ультракороткоживущие препараты), то тест на стерильность оказывается невыполнимым. Если период полураспада очень короткий (например, меньше 20 мин), то введение препарата пациенту обычно проводят в потоке с применением метода мембранной фильтрации и валидацией системы производства.

Как правило, для РФП контроль соблюдения условий стерилизации должен гарантировать стерильность препарата, а испытание на стерильность предусматривает проверку каждой десятой партии препаратов, стерилизуемых автоклавированием (при условии валидации процесса стерилизации), и каждой партии препаратов, приготовляемых в асептических условиях или стерилизуемых в сухожаровом шкафу.

Бактериальные эндотоксины или пирогенность

Испытание на бактериальные эндотоксины является более предпочтительным для РФП из-за большей чувствительности и скорости проведения. Испытание проводят в соответствии со статьей «Бактериальные эндотоксины» с соблюдением необходимых предосторожностей в целях ограничения облучения персонала, проводящего тест.

В разделе «Бактериальные эндотоксины» (БЭ) частных ФС (ФСП) указывают предельное содержание бактериальных эндотоксинов на максимальную дозу препарата в миллилитрах с учетом способа его введения. Для препаратов, приготовляемых из лиофилизатов и растворов (элюатов), расчет значений предельного содержания БЭ каждого из компонентов (лиофилизатов или растворов) проводят с учетом величины предельного содержания БЭ в готовой лекарственной форме: для препаратов, вводимых внутривенно, предельное содержание БЭ рассчитывают по формуле

175 ЕЭ/V, где V – максимальная доза препарата в мл в конце срока годности (наибольшая по объему доза препарата с наименьшей объемной активностью).

Расчеты необходимо проводить с использованием данных проекта ФСП или ФС об изменении величины объемной активности препарата в процессе хранения и данных инструкции по медицинскому применению о максимальной дозе, вводимой пациенту.

Если точное определение максимально вводимого объема не представляется возможным (так как для РФП показателем дозы является вводимая активность), целесообразно за V принимать максимальный объем, используемый для введения пациенту РФП, равный 10 мл. Полученное значение выражают в ЕЭ на мг сухого вещества, мл раствора или на флакон.

Кроме расчетов должна быть проведена экспериментальная апробация выбранных величин в соответствии с требованиями статьи «Бактериальные эндотоксины», раздел «Мешающие факторы».

Подробное обоснование, а также результаты экспериментального подтверждения правильности выбранного значения предельного содержания БЭ в готовой инъекционной лекарственной форме РФП или ее компонентах приводят в пояснительной записке к проекту ФСП.

Если природа РФП обуславливает ингибирование или активирование процесса гелеобразования (при определении бактериальных эндотоксинов) и невозможно ликвидировать мешающий фактор (факторы), проводят испытание на пирогенность в соответствии со статьей «Пирогенность».

Для РФП, пирогенность которых может быть обусловлена не только бактериальными эндотоксинами, но и природой испытуемого материала, проводят испытание на пирогенность.

В разделе «Пирогенность» указывают, что препарат должен быть апирогенным. Количество вводимого препарата приводят в миллилитрах на 1 кг массы животного.

Испытание РФП, поставляемых в клинические учреждения в готовой для использования форме, на бактериальные эндотоксины или пирогенность предусматривает проверку каждой десятой партии препаратов.

Срок годности

Срок годности радиофармацевтического препарата определяется совокупностью следующих факторов:

- стабильность химического и радиохимического состава препарата;
- уменьшение активности препарата с течением времени по закону радиоактивного распада;
- возрастание относительного содержания долгоживущих радионуклидных примесей, имеющих периоды полураспада большие, чем основной радионуклид.

Срок годности каждого препарата приводят в соответствующей частной ФСП и устанавливают на основании данных анализа препарата, выдержанного в предписанных условиях определенное время, подтверждающих предложенный срок годности. Периодичность контроля РФП в зависимости от их срока годности представлена в табл. 38.1.

Таблица 38.1

Периодичность контроля РФП при установлении их срока годности

№ п/п	Срок годности	Периодичность проверки качества
1	До 40 мин включительно	На время изготовления
2	Свыше 40 мин до 5 сут. включительно	На время изготовления и конец срока годности
3	Свыше 5 сут. до 10 сут. включительно	На дату изготовления и конец срока годности
4	Свыше 10 сут.	На дату изготовления, в середине и в конце срока годности

Для препаратов со сроками годности, указанными в пп. 3 и 4, приводят еще один раз данные анализа за их пределами. Временной интервал со времени окончания срока годности до даты данного анализа составляет 10-50 % срока годности по усмотрению разработчика.

Хранение

РФП хранят в соответствии с действующими «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99), а также специальными требованиями, если таковые предусмотрены ФС (ФСП) на конкретные препараты. Условия хранения должны обеспечивать снижение мощности дозы излучения до допустимого уровня.

При необходимости в частной ФСП указывают конкретные условия хранения препарата, обусловленные его специфическими свойствами и обеспечивающие сохранность его качества (температурный режим и т.д.).

Транспортирование

Транспортирование РФП выполняется в соответствии с действующими правилами перевозки радиоактивных веществ.

Упаковка и маркировка

Упаковка и маркировка РФП должно производиться в соответствии с национальным и Европейским законодательством в отношении радиоактивных препаратов медицинского назначения. При этом необходимо учитывать, что исчерпывающая информация о препарате должна содержаться в паспорте и инструкции по медицинскому применению препарата. Маркировка первичной упаковки РФП (как правило, флакон для лекарственных средств) должна содержать минимум информации в целях обеспечения минимальной лучевой нагрузки на глаза медперсонала.

На этикетке первичной упаковки (флакона) со знаком радиационной опасности указывают: название препарата, лекарственную форму, активность (для капсул или драже активность каждой единицы) на установленную дату (и время) поставки, номер серии, срок годности.

На этикетке вторичной упаковки (комплект упаковочный транспортный) со знаком радиационной опасности указывают: наименование производителя, его товарный знак (при его наличии), адрес, название препарата, МНН на русском языке (если оно имеется), лекарственную форму, состав, активность (для капсул или драже активность каждой единицы и количество единиц в упаковке) на установленную дату (и время) поставки, номер серии, «стерильно» (только для

инъекционных лекарственных форм), срок годности, условия хранения, тип и номер контейнера, транспортную категорию и индекс, номер регистрационного удостоверения и, при необходимости, штрих-код.

Меры предосторожности

Все процедуры с РФП выполняются в строгом соответствии с действующими санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности.

ТАБЛИЦА ОСНОВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДИОНУКЛИДОВ

Обозначения:

e_A = электроны Оже
ce = электроны конверсии
β^- = электроны
β^+ = позитроны
γ = гамма-излучение
X = рентгеновское излучение

		Электронная эмиссия			Фотонная эмиссия		
Радионуклид	**Период полураспада**	**Тип**	**Энергия (MeV)**	**Вероятность (на 100 распадов)**	**Тип**	**Энергия (MeV)**	**Вероятность (на 100 распадов)**
(I) Средняя энергия β-спектра (II) Максимальная вероятность, соответствующая полной аннигиляции в источнике на 100 распадов							
Тритий (^{3}H)	12.33 (6) лет	β^-	0.006 (I) (макс: 0.019)	100			
Углерод-11 (^{11}C)	20.385 (20) мин	β^+	0.386 (I) (макс: 0.960)	99.8	γ	0.511	199.5 (II)
Азот-13 (^{13}N)	9.965 (4) мин	β^+	0.492 (I) (макс: 1.198)	99.8	γ	0.511	199.6 (II)
Кислород-15 (^{15}O)	122.24 (16) с	β^+	0.735 (I) (макс: 1.732)	99.9	γ	0.511	199.8 (II)
Фтор-18 (^{18}F)	109.77 (5)мин	β^+	0.250 (I) (макс: 0.633)	96.7	γ	0.511	193.5 (II)
Фосфор-32 (^{32}P)	14.26 (4) сут	β^-	0.695 (I) (макс: 1.71)	100			
Фосфор-33 (^{33}P)	25.34 (12) сут	β^-	0.076 (I) (макс: 0.249)	100			
Сера-35 (^{35}S)	87.51 (12) сут	β^-	0.049 (I) (макс: 0.167)	100			
Хром-51 (^{51}Cr)	27.7025 (24) сут	e_A	0.004	67	X	0.005	22.3
					γ	0.320	9.9
Кобальт-56 (^{56}Co)	77.27 (3) сут	e_A	0.006	47	X	0.006-0.007	25
		β^+	0.179 (I)	0.9	γ	0.511	38.0 (II)
			0.631 (I)	18.1		0.847	100.0
						1.038	14.1
						1.175	2.2
						1.238	66.1
						1.360	4.3
						1.771	15.5
						2.015	3.0
						2.035	7.8
						2.598	17.0
						3.202	3.1
						3.253	7.6

Кобальт-57 (^{57}Co)	271.79 (9) сут	e_A+ce	0.006-0.007	177.4	X	0.006-0.007	57
		ce	0.014	7.4	γ	0.014	9.2
			0.115	1.8		0.122	85.6
			0.129	1.3		0.136	10.7
						0.692	0.15
Кобальт-58 (^{58}Co)	70.86 (7) сут	e_A	0.006	49.4	X	0.006-0.007	26.3
		β^+	0.201 (I)	14.9	γ	0.511	29.9 (II)
						0.811	99.4
						0.864	0.7
						1.675	0.5
Кобальт-60 (^{60}Co)	5.2714 (5) лет	β^-	0.096 (I) (макс: 0.318)	99.9	γ	1.173	100.0
						1.333	100.0
Медь-62 (^{62}Cu)	9.67 мин	β^+	1.316 (макс: 2.926)	97.2	X	0.007	0.709
		e_A	0.007	1.138			
					γ	0.511	194.86
						0.875	0.15
						1.173	0.342
Медь-64 (^{64}Cu)	12.7 час	β^+	0.278 (макс: 0.653)	17.4	X	0.007	14.12
		β^-	0.190 (макс: 0.579)	39.0		0.008	1.91
		e_A	0.007	22.66			
					γ	0.511	34.79
						1.345	0.473
Галлий-66 (^{66}Ga)	9.49 (7) час	e_A	0.008	21	X	0.009-0.010	19.1
		β^+	0.157 (I)	1	γ	0.511	112 (II)
			0.331 (I)	0.7		0.834	5.9
			0.397 (I)	3.8		1.039	37
			0.782 (I)	0.3		1.333	1.2
			1.90 (I)	50		1.919	2.1
						2.190	5.6
						2.423	1.9
						2.752	23.4
						3.229	1.5
						3.381	1.5
						3.792	1.1
						4.086	1.3
						4.295	4.1
						4.807	1.8

Галлий-67 (^{67}Ga)	3.2612 (6) сут	e_A	0.008	62	X	0.008-0.010	57
		ce	0.082-0.084	30.4	γ	0.091-0.093	42.4
			0.090-0.092	3.6		0.185	21.2
			0.175	0.3		0.209	2.4
						0.300	16.8
						0.394	4.7
						0.888	0.15
Германий-68 (^{68}Ge) в равновесии с галлием-68 (^{68}Ga)	270.82 (27) сут	e_A	0.008	42.4	X	0.009-0.010	44.1
	(^{68}Ga: 67.629 (24) мин)	β^+	0.353 (I)	1.2	γ	0.511	178.3
			0.836 (I)	88.0		1.077	3.0
Галлий-68 (^{68}Ga)	67.629 (24) мин	e_A	0.008	5.1	X	0.009-0.010	4.7
		β^+	0.353 (I)	1.2	γ	0.511	178.3
			0.836 (I)	88.0		1.077	3.0
Криптон-81m (^{81m}Kr)	13.10 (3) с	ce	0.176	26.4	X	0.012-0.014	17.0
			0.189	4.6			
					γ	0.190	67.6
Рубидий-81 (^{81}Rb) в равновесии с Криптоном-81m (^{81m}Kr)	4.576 (5) час	e_A	0.011	31.3	X	0.013-0.014	57.2
		ce	0.176	25.0	γ	0.190	64
			0.188	4.3		0.446	23.2
						0.457	3.0
	(^{81m}Kr: 13.10 (3) с)	β^+	0.253 (I)	1.8		0.510	5.3
			0.447 (I)	25.0		0.511	54.2
						0.538	2.2
Рубидий-82 (^{82}Rb)	1.3 мин	β^+	1.523	83.3	γ	0.511	191
Стронций-82 (^{82}Sr)	25 сут	e	0.00017	202	X	0.002-0.013	60
Стронций-85 (^{85}Sr)	64.84 сут	e	0.017	204	X	0.013	50
		ce	0.51	0.066	X	0.013-0.015	55
					γ	0.514	99,3
Стронций-89 (^{89}Sr) в равновесии с Иттрием-89m (^{89m}Y)	50.53 (7) сут	β^-	0.583 (I) (макс: 1.492)	99.99	γ	0.909	0.01
	(^{89m}Y: 16.06 (4) с)						

Стронций-90 (^{90}Sr) в равновесии с Иттрием-90 (^{90}Y)	28.74 (4) лет	β^-	0.196 [I] (макс: 0.546)	100			
	(^{90}Y: 64.10 (8) час)						
Иттрий-90 (^{90}Y)	64.10 (8) час	β^-	0.934 [I] (макс: 2.280)	100			
Молибден-99 (^{99}Mo) в равновесии с Технецием-99m (^{99m}Tc)	65.94 (1) час	β^-	0.133 [I]	16.4	X	0.018-0.021	3.6
			0.290 [I]	1.1			
			0.443 [I]	82.4	γ	0.041	1.1
						0.141	4.5
						0.181	6
						0.366	1.2
	(^{99m}Tc: 6.01 (1) час)					0.740	12.1
						0.778	4.3
Технеций-99m (^{99m}Tc)	6.01 (1) час	ce	0.002	74	X	0.018-0.021	7.3
		e_A	0.015	2.1	γ	0.141	89.1
		ce	0.120	9.4			
			0.137-0.140	1.3			
Технеций-99 (^{99}Tc)	2.11×10^5 лет	β^-	0.085 [I] (макс: 0.294)	100			
Рутений-103 (^{103}Ru) в равновесии с Родием-103m (^{103m}Rh)	39.26 (2) сут	e_A+ce	0.017	12	X	0.020-0.023	9.0
		ce	0.030-0.039	88.3	γ	0.497	91
	(^{103m}Rh: 56.114 (20) мин)					0.610	5.8
		β^-	0.031 [I]	6.6			
			0.064 [I]	92.2			
Индий-110 (^{110}In)	4.9 (1) час	e_A	0.019	13.4	X	0.023-0.026	70.5
					γ	0.642	25.9
						0.658	98.3
						0.885	92.9
						0.938	68.4
						0.997	10.5
Индий-110m (^{110m}In)	69.1 (5) мин	e_A	0.019	5.3	X	0.023-0.026	27.8
		β^+	1.015 [I]	61	γ	0.511	123.4 [II]
						0.658	97.8
						2.129	2.1

Индий-111 (^{111}In)	2.8047 (5) сут	e_A	0.019	15.6	X	0.003	6.9
						0.023-0.026	82.3
		ce	0.145	7.8			
			0.167-0.171	1.3	γ	0.171	90.2
			0.219	4.9		0.245	94.0
			0.241-0.245	1.0			
Индий-114m (^{114m}In) в равновесии с Индием-114 (^{114}In)	49.51 (1) сут	ce	0.162	40	X	0.023-0.027	36.3
			0.186-0.190	40			
					γ	0.190	15.6
		β^-	0.777 [I] (макс: 1.985)	95		0.558	3.2
	(^{114}In: 71.9 (1) с)					0.725	3.2
Теллур-121m (^{121m}Te) в равновесии с Теллуром-121 (^{121}Te)	154.0 (7) сут	e_A	0.003	88.0	X	0.026-0.031	50.5
			0.022-0.023	7.4			
					γ	0.212	81.4
		ce	0.050	33.2		1.102	2.5
	(^{121}Te: 19.16 (5) сут)		0.077	40.0			
			0.180	6.1			
Теллур-121 (^{121}Te)	19.16 (5) сут	e_A	0.022	11.6	X	0.026-0.030	75.6
					γ	0.470	1.4
						0.508	17.7
						0.573	80.3
Йод-123 (^{123}I)	13.27 (8) час	e_A	0.023	12.3	X	0.004	9.3
						0.027-0.031	86.6
		ce	0.127	13.6			
			0.154	1.8	γ	0.159	83.3
			0.158	0.4		0.346	0.1
						0.440	0.4
						0.505	0.3
						0.529	1.4
						0.538	0.4
Йод-124 (^{124}I)	4.176 дня	β^+	0.687 (макс: 1.534)	11.79	X	0.004	6.3
			0.975 (макс: 2.138)	10.89		0.027	47.5
		e_A	0.003	63.0		0.031	10.73
			0.023	8.30			
					γ	0.511	45.96
						0.603	62.9
						0.723	10.35
						1.509	3.13
						1.691	10.88

Йод-125 (^{125}I)	59.402 (14) сут	e_A+ce	0.004	80	X	0.004	15.5
			0.023-0.035	33		0.027	114
						0.031	26
					γ	0.035	6.7
Йод-126 (^{126}I)	13.11 (5) сут	e_A	0.023	6	X	0.027-0.031	42.2
		ce	0.354	0.5	γ	0.388	34
			0.634	0.1		0.491	2.9
						0.511	2.3 (II)
		β^-	0.109 (I)	3.6		0.666	33
			0.290 (I)	32.1		0.754	4.2
			0.459 (I)	8.0		0.880	0.8
						1.420	0.3
		β^+	0.530 (I)	1			
Йод-131 (^{131}I)	8.02070 (11) сут.	ce	0.46	3.5	X	0.029-0.030	3.9
			0.330	1.6			
					γ	0.080	2.6
		β^-	0.069 (I)	2.1		0.284	6.1
			0.097 (I)	7.3		0.365	81.7
			0.192 (I)	89.9		0.637	7.2
						0.723	1.8
Ксенон-131m (^{131m}Xe)	11.84 (7) сут	e_A	0.025	6.8	X	0.004	8.3
						0.030	44.0
		ce	0.129	61		0.034	10.2
			0.159	28.5			
			0.163	8.3	γ	0.164	2.0
Йод-133 (^{133}I) (распадается до Ксенона-133)	20.8 (1) час	β^-	0.140 (I)	3.8	γ	0.530	87
			0.162 (I)	3.2		0.875	4.5
			0.299 (I)	4.2		1.298	2.4
			0.441 (I)	83			
Ксенон-133 (^{133}Xe)	5.243 (1) сут	e_A	0.026	5.8	X	0.004	6.3
						0.031	40.3
		ce	0.045	55.1		0.035	9.4
			0.075-0.080	9.9			
					γ	0.080	38.3
		β^-	0.101 (I)	99.0			
Ксенон-133m (^{133m}Xe) (распадается до Ксенона-133)	2.19 (1) сут	e_A	0.025	7	X	0.004	7.8
						0.030	45.9
		ce	0.199	64.0		0.034	10.6
			0.228	20.7			
			0.232	4.6	γ	0.233	10.0

Йод-135 (^{135}I) (распадается до Ксенона-135)	6.57 (2) час	β^-	0.140 (I)	7.4	γ	0.527	13.8
			0.237 (I)	8		0.547	7.2
			0.307 (I)	8.8		0.837	6.7
			0.352 (I)	21.9		1.039	8.0
			0.399 (I)	8		1.132	22.7
			0.444 (I)	7.5		1.260	28.9
			0.529 (I)	23.8		1.458	8.7
						1.678	9.6
						1.791	7.8
Ксенон-135 (^{135}Xe)	9.14 (2) час	ce	0.214	5.5	X	0.031-0.035	5.0
		β^-	0.171	3.1	γ	0.250	90.2
			0.308	96.0		0.608	2.9
Цезий-137 (^{137}Cs) в равновесии с Барием-137m (^{137m}Ba)	30.04 (3) лет	e_A	0.026	0.8	X	0.005	1
						0.032-0.036	7
		ce	0.624	8.0			
	(^{137m}Ba: 2.552 (1) мин)		0.656	1.4	γ	0.662	85.1
		β^-	0.174 (I)	94.4			
			0.416 (I)	5.6			
Самарий-153 (^{153}Sm)	46.3 часа	β^-	0.200 (макс: 0.635)	32.2	X	0.006	12.0
			0.226 (макс: 0.705)	49.6		0.041	17.5
			0.265 (макс: 0.808)	17.5		0.042	31.7
		ce	0.021	21.7		0.047	12.4
			0.055	43.2			
			0.095	6.44	γ	0.070	4.85
						0.103	29.8
Гольмий-166 (^{166}Ho)	26.8 час	β^-	0.651 (макс: 1.773)	48.7	X	0.007	8.3
			0.694 (макс: 1.854)	50.0		0.048	3.1
		e_A	0.006	27.8		0.049	5.5
		ce	0.023	11.5			
			0.071	26.5	γ	0.081	6.71
			0.078	6.44			
Лютеций-177 (^{177}Lu)	6.65 дня	β^-	0.048 (макс: 0.177)	11.61	γ	0.208	10.36
			0.110 (макс: 0.385)	9.1			
			0.149 (макс: 0.498)	79.4			
		e_A	0.044	0.27			
		ce	0.112	0.48			
			0.143	0.57			

Рений-188 (^{188}Re)	17.0 час	β^-	0.528 (макс: 1.487)	1.748	X	0.009	3.2
			0.729 (макс: 1.965)	26.3		0.063	2.44
			0.795 (макс: 2.120)	70.0			
		e_A	0.007	6.8	γ	0.155	15.61
		ce	0.081	5.04			
			0.142	5.85			
Золото-198 (^{198}Au)	2.696 сут	β-	0.315 (I)	98.7	γ	0.412	95.5
Таллий-199 (^{199}Tl)	7.42 час	ce	0.144	1.23	X	0.069-0.080	94.5
			0.193	1.19			
		β^+	0.227	0.1			
					γ	0.158	4.9
						0.208	12.8
						0.247	9.2
						0.334	1.6
						0.455	12.3
Таллий-200 (^{200}Tl)	26.1 (1) час	ce	0.285	3.4	X	0.010	32.0
			0.353	1.4		0.069-0.071	63.3
						0.08	17.5
		β^+	0.495 (I)	0.3			
					γ	0.368	87.2
						0.579	13.8
						0.828	10.8
						1.206	29.9
						1.226	3.4
						1.274	3.3
						1.363	3.4
						1.515	4.0
Свинец-201 (^{201}Pb) (распадается до Таллия-201)	9.33 (3) час	e_A	0.055	3	X	0.070-0.073	69
						0.083	19
		ce	0.246	8.5			
			0.276	2	γ	0.331	79
			0.316	2.3		0.361	9.9
						0.406	2.0
						0.585	3.6
						0.692	4.3
						0.767	3.2
						0.826	2.4
						0.908	5.7
						0.946	7.9
						1.099	1.8
						1.277	1.6

Таллий-201 (^{201}Tl)	72.912 (17) час	ce	0.016-0.017	17.7	X	0.010	46.0
			0.027-0.029	4.1		0.069-0.071	73.7
			0.052	7.2		0.080	20.4
			0.084	15.4			
			0.153	2.6	γ	0.135	2.6
						0,167	10.0
Таллий-202 (^{202}Tl)	12.23 (2) сут	e_A	0.054	2.8	X	0.010	31.0
						0.069-0.071	61.6
		ce	0.357	2.4		0.080	17.1
					γ	0.440	91.4
Свинец-203 (^{203}Pb)	51.873 (9) час	e_A	0.055	3.0	X	0.010	37.0
						0.071-0.073	69.6
		ce	0.194	13.3		0.083	19.4
					γ	0.279	80.8
						0.401	3.4
Астат-211 (^{211}At)	7.21 час	α	5.870	41.8	X	0.011	19.7
						0.077	12.68
		e_A	0.008	26.1		0.079	21.24
			0.06	1.34		0.090	9.53
					γ	0.687	0.261
Висмут-213 (^{213}Bi)	45.6 мин	α	5.869	1.94	X	0.011	1.75
		β^-	0.320 (макс: 0.982)	31.0		0.077	1.18
			0.492 (макс: 1.422)	65.9		0.079	1.98
		e_A	0.008	2.31			
		ce	0.347	3.97	γ	0.440	26.1
Радий-226 (^{226}Ra)	11.43 дня	α	5.434	2.22	X	0.012	25
			5.540	9.0		0.081	15.3
			5.607	25.2		0.084	25.4
			5.716	51.6		0.095	11.5
			5.747	9.0			
		e_A	0.009	28	γ	0.154	5.7
		ce	0.024	7.5		0.269	13.9
			0.046	12.7			
			0.056	18.5			
			0.171	9.3			

39. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ *(ОФС 42-0074-07)*

Фармацевтическая субстанция – стандартизованное биологически активное вещество или стандартизованная смесь биологически активных веществ, полученные методами синтеза или с применением биологических, молекулярно-генетических или клеточных технологий, предназначенные для приготовления лекарственных препаратов.

Требования данной статьи распространяются прежде всего на индивидуальные органические вещества. Для субстанций, представляющих собой стандартизованную смесь биологически активных веществ растительного или животного происхождения, а также неорганических веществ, возможны отклонения от данных требований или дополнительные требования, указанные в частных фармакопейных статьях.

Требования данной статьи распространяются также на вспомогательные вещества, используемые для изготовления готовых лекарственных форм.

В качестве названия фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию используется общепринятое название. Многие субстанции представляют собой соли органических кислот и органических оснований. Названия фармакопейных статей на такие субстанции должны включать название и катиона, и аниона. *Например, Натрия диклофенак, Калия диклофенак, или Амлодипина бесилат, или Доксазозина мезилат, или Кетамина гидрохлорид.* Названия субстанций, являющихся по своей химической природе сложными эфирами, пишутся слитно. *Например, Беклометазондипропионат, а не Беклометазона дипропионат или Бетаметазонвалерат, а не Бетаметазона валерат.*

Во вводной части фармакопейной статьи на субстанцию приводят химическое название по номенклатуре JUPAC, структурную формулу, эмпирическую формулу и относительную молекулярную массу.

Описание. Указывают характеристики физического состояния и цвет субстанции. Не следует включать описание вкуса. В необходимых случаях приводят информацию о запахе и гигроскопичности.

Для твердых субстанций необходимо указание «кристаллический», «мелкокристаллический» или «аморфный порошок». Характеристика кристалличности субстанции является одним из важных параметров, от которого зависит качество твердых дозированных лекарственных форм.

В некоторых случаях может быть указан численный диапазон размера частиц, а также введено исследование формы кристаллов. Такие испытания выносят в отдельные разделы.

Оценка полиморфизма субстанции обязательна в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет фармакологическую активность готовой лекарственной формы и ее фармако-технологические свойства.

Растворимость. Для определения растворимости следует использовать растворители, охватывающие широкую шкалу полярности, например: вода, 96 % спирт, ацетон, гексан. Не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол) растворителей.

Подлинность. Для установления подлинности субстанции рекомендуется оптимальное сочетание физико-химических и химических методов – инфракрасной спектроскопии, абсорбционной спектрофотометрии, тонкослойной, газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ТСХ, ГХ и ВЭЖХ) и качественных (в первую очередь специфических) химических реакций.

Температура плавления. Испытание обычно применяют для характеристики твердых веществ.

Температура затвердевания, Температура кипения (температурные пределы перегонки), Плотность, Вязкость, Показатель преломления. Данные испытания вводят для характеристики жидких субстанций.

Удельное вращение. Вводят для характеристики оптически активных веществ.

Удельный показатель поглощения. Данный показатель может являться дополнительной характеристикой подлинности и чистоты субстанции.

Прозрачность раствора, Цветность раствора. Данные испытания обязательно вводят для субстанций, используемых для приготовления парентеральных, глазных, назальных и ушных лекарственных средств. Испытание обычно проводят в водных растворах субстанции, но возможно использование органических и смешанных растворителей. Концентрация испытуемых растворов должна быть приближена к концентрации изготавливаемой из этой субстанции лекарственной формы.

Определение цветности раствора особенно важно для оценки качества белых, почти белых или белых с оттенком субстанций.

Если субстанция окрашена, показатель «Цветность раствора» в нормативный документ включать не следует. Это испытание, если необходимо, можно заменить регламентацией оптической плотности при определенных длинах волн.

pH, или Кислотность, или Щелочность. Для проведения данного испытания могут использоваться два подхода: измерение pH или полуколичественное индикаторное титрование (кислотность или щелочность). Испытание обычно проводят в водных растворах субстанции, но в отдельных случаях возможно использование и смешанных растворителей. Допустимый интервал pH обычно должен быть не более 2.

Посторонние примеси. Данное испытание предусматривает контроль продуктов деструкции и технологических примесей (полупродуктов и побочных продуктов синтеза); при этом могут контролироваться как идентифицированные, так и неидентифицированные примеси.

Для определения посторонних примесей могут быть использованы различные хроматографические и спектроскопические методы или их комбинации.

Для определения идентифицированных примесей рекомендуется применение указанных методов с использованием стандартных образцов примесей.

Если посторонние примеси не являются токсичными, их идентификация не является обязательной. При применении хроматографических методов для нормирования таких примесей допускается использование испытуемой субстанции в необходимых разведениях. При этом обычно нормируют содержание

как отдельных примесей, так и их сумму. Содержание неидентифицированных примесей должно быть обосновано фармакологическими или токсикологическими данными.

Неорганические анионы (хлориды, сульфаты и др.). Выбор контролируемых анионов определяется технологией получения субстанции. При этом контролируемые анионы могут быть нетоксичными (например, хлориды, сульфаты и т.д.).

Контроль анионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, вещество является гидрохлоридом или сульфатом).

Неорганические катионы (железо, медь и др.). Это испытание вводят, если контроль содержания отдельных катионов является существенным для качества субстанции; их содержание должно быть обосновано.

Контроль катионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, вещество является натриевой солью).

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание вводят для контроля содержания летучих веществ и/или влаги в субстанции. Введение одного из этих испытаний, как правило, обязательно. Отсутствие их должно быть обосновано. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье и субстанция не является кристаллогидратом (кристаллосольватом), потеря в массе при высушивании или содержание воды не должно превышать 0,5%.

Если субстанция является кристаллогидратом (кристаллосольватом), регламентируют верхний и нижний пределы.

Сульфатная зола. Как правило, сульфатная зола не должна превышать 0,1 %. Отсутствие этого испытания в частной фармакопейной статье или повышенное содержание сульфатной золы требует соответствующего обоснования.

Тяжелые металлы. Содержание тяжелых металлов не должно превышать 0,001 %, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Мышьяк. Данное испытание вводят в том случае, когда или исходное сырье может содержать мышьяк, например, для сырья природного происхождения, или возможно загрязнение им в процессе получения субстанции. Содержание мышьяка, как правило, не должно превышать 0,0001 %.

Остаточные органические растворители. Содержание остаточных количеств органических растворителей, использующихся при получении субстанции, должно соответствовать требованиям ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины или Пирогенность. Данные испытания проводят для субстанций, предназначенных для приготовления лекарственных средств для парентерального применения. Указанные субстанции должны выдерживать тест на бактериальные эндотоксины или пирогенность без проведения предварительной стерилизации.

Микробиологическая чистота. Микробиологическая чистота субстанций должна соответствовать требованиям ОФС «Микробиологическая чистота».

Стерильность. Данное испытание вводят для субстанций, используемых в производстве готовых стерильных лекарственных средств, которые не подвергаются процедуре стерилизации.

Количественное определение. Для количественного определения активного вещества субстанции следует использовать прямые физико-химические и химические методы анализа. Если определение содержания активного вещества субстанции невозможно, проводят определение таких количественных показателей, которые связаны с содержанием активного вещества субстанции.

Упаковка и хранение. Упаковка и условия хранения должны обеспечивать качество субстанции в течение установленного срока годности.

Маркировка. Должна включать торговое и международное непатентованное название, информацию о назначении субстанции, название производителя, количество, условия хранения, меры предосторожности (при необходимости), дату выпуска, номер серии, срок годности.

Срок годности. Срок годности субстанций определяется временем, в течение которого она соответствует требованиям нормативной документации. Срок годности субстанции может быть установлен хранением при обычных условиях или методом «ускоренного старения» при повышенной температуре.

Стандартные образцы. Современные методы анализа предусматривают использование стандартных образцов. В качестве стандартных образцов при анализе фармацевтических субстанций следует использовать фармакопейные стандартные образцы (EP, BP, USP и др.) и ГСО (национальные стандартные образцы).

40. СРОКИ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(ОФС 42-0075-07)

1. Общие положения

1.1. Под сроком годности лекарственных средств понимается время, в течение которого лекарственные средства полностью отвечают всем требованиям нормативной документации, в соответствии с которой они были выпущены и хранились.

1.2. Срок годности лекарственного средства устанавливается экспериментально при хранении в течение определенного времени в условиях и упаковке, регламентируемых нормативным документом, и, по мере накопления данных, он может быть изменен как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

Срок годности на готовые лекарственные формы устанавливают независимо от сроков годности основного вещества.

1.3. Первоначальный срок годности лекарственного средства, который, как правило, должен быть не менее двух лет, определяет предприятие-изготовитель (разработчик) при подготовке проекта нормативной документации.

После регистрации лекарственного средства и начала промышленного выпуска предприятие-изготовитель (разработчик) обязано продолжить работы по изучению стабильности лекарственного средства с целью подтверждения или уточнения его срока годности.

Не рекомендуется устанавливать сроки годности более 5 лет, даже если результаты изучения стабильности позволяют это сделать.

1.4. Изменение сроков годности лекарственных средств или условий хранения оформляется как изменение нормативной документации и утверждается в установленном порядке.

1.5. Начальной датой отсчета срока годности лекарственного средства является дата его выпуска.

1.6. Условия хранения лекарственных средств, предписанные нормативной документацией, должны соблюдаться не только при хранении, но и при транспортировке и при продаже. Особые условия хранения и транспортировки лекарственного средства должны быть указаны при маркировке упаковки.

2. Порядок определения первоначального срока годности лекарственного средства

2.1. Работу по определению срока годности лекарственного средства предприятие-изготовитель (разработчик) начинает на лабораторных или опытно-промышленных образцах.

2.2. В основу определения сроков годности должно быть положено изучение стабильности лекарственного средства с использованием химических и физико-химических методов анализа, указанных в общих фармакопейных статьях действующей Государственной фармакопеи, а также, в случае необходимости, других специальных методов исследований (например, биологических методов анализа, фармакологических испытаний).

2.3. Изучение стабильности лекарственных средств должно установить наиболее вредные влияния внешних факторов (высокие или низкие температуры,

взаимодействие с влагой, кислородом и другими компонентами воздуха, светочувствительность и т.п.) в зависимости от времени и условий их воздействия.

При этом обязательно определяют:

а) степень изменения физических и химических свойств лекарственного средства (внешний вид, температура плавления или кипения, химический состав или количественное содержание компонентов и т.д.) при нагревании и охлаждении, при взаимодействии с влагой, кислородом и другими компонентами воздуха, при воздействии прямого и рассеянного света;

б) гигроскопичность лекарственного средства;

в) токсичность или другой показатель вредного физиологического воздействия на организм.

Примечания

1. Перечень свойств лекарственного средства и внешних факторов, которые исследуют при изучении стабильности, определяет предприятие-изготовитель (разработчик), которое может также включить и специальные физико-химические и аналитические характеристики изучаемых образцов (спектральные, радиофизические, хроматографические и др.) в соответствии с общими фармакопейными статьями действующей Государственной фармакопеи, а в случае необходимости дополнительно использовать и другие методы (биологические методы анализа и фармакологические испытания).

2. При необходимости проводится изучение зависимости стабильности лекарственного средства от качества полупродуктов его производства.

3. При исследовании стабильности лекарственной формы одновременно с изучением устойчивости активного вещества оценивают как его совместимость со вспомогательными веществами, так и эффективность используемых антиоксидантов, консервантов и др.

4. Для некоторых лекарственных форм (растворы, суспензии, мази, эмульсии и др.) должны быть предусмотрены исследования по изучению влияния на их стабильность отрицательных температур (циклы замораживания и оттаивания).

5. Если для лекарственных средств, которые должны быть разведены или растворены (восстановлены) перед применением (сухие лекарственные формы для инъекций, концентраты для приготовления суспензий для внутривенного введения и др.), предусматривается непродолжительное хранение готового (восстановленного) препарата (обычно 10-14 сут.), должны быть представлены дополнительные данные по стабильности последнего.

2.4. На основании изучения свойств лекарственного средства устанавливают оптимальные требования к первичной и вторичной упаковке и условиям хранения.

При этом должны быть сформулированы требования к материалу первичной и вторичной упаковки, герметичности, защите от действия света, наличию остаточного количества воздуха и его компонентов в первичной упаковке после укупорки или запаивания, а также необходимые ограничения по температурному режиму хранения.

2.5. После установления оптимальных требований к первичной и вторичной упаковке и условиям хранения предприятие-изготовитель (разработчик) приступает к опытному хранению лекарственного средства в рекомендованной упаковке и в указанных условиях, с целью обнаружения скрытых факторов,

могущих повлиять на устойчивость лекарственного средства при хранении. В этих целях от каждой из не менее чем 3-х серий специально приготовленного опытного лабораторного или опытно-промышленного образца отбирают и укупоривают часть в количестве, достаточном для исследования стабильности лекарственного средства при хранении в течение 2-3 лет.

2.6. Опытные лабораторные и опытно-промышленные образцы лекарственных средств, находящиеся на изучении стабильности, подлежат анализу через каждые 6 месяцев по всем показателям проекта нормативного документа, а в дальнейшем по утвержденному нормативному документу (ФС или ФСП).

2.7. Хранение опытных образцов лекарственного средства при изучении его стабильности должно проводиться в той упаковке и в тех условиях, которые обусловлены п. 2.4.

2.8. Результаты исследований стабильности лекарственных средств сводят в таблицу, которая должна включать следующие разделы:

название лекарственного средства;

нормативная документация, по которой проводится анализ лекарственного средства;

вид упаковки;

условия хранения;

номер серии лекарственного средства;

время закладки образца на хранение;

дата анализа;

результаты анализа по нормативной документации;

отклонения от требований нормативной документации;

выводы по хранению лекарственного средства.

2.9. На основании полученных результатов предприятие-изготовитель (разработчик), изучающее стабильность лекарственного средства, определяет первоначальный срок годности с указанием вида упаковки, требуемых условий хранения и транспортирования и вносит эти данные в проект нормативной документации.

2.10. После организации промышленного производства лекарственного средства предприятие-изготовитель проводит все работы по изучению стабильности на промышленных сериях.

3. Порядок изучения стабильности лекарственных средств

3.1. Предприятие-изготовитель при организации промышленного производства нового лекарственного средства должно продолжить исследования по изучению стабильности лекарственного средства и подтверждению или уточнению срока годности для внесения рекомендаций в нормативную документацию.

3.2. Контроль стабильности лекарственного средства в процессе хранения и условия его хранения должны соответствовать требованиям нормативной документации, по которой оно было произведено.

3.3. Первичная и вторичная упаковка изучаемых лекарственных средств должны соответствовать требованиям нормативной документации, по которой лекарственное средство было произведено.

3.4. При расфасовке лекарственных средств в крупногабаритную первичную упаковку (фляги, бутыли, железные бочки, жестяные барабаны, пакеты полимерные, мешки бумажные 3 и 4-слойные и т.д.) для изучения стабильности допускается использование аналогичной упаковки меньшей емкости, достаточной для моделирования.

3.5. Для изучения стабильности лекарственных средств должны быть взяты образцы не менее чем 3-х промышленных серий лекарственных средств.

От каждого образца лекарственного средства для периодических испытаний отбирают пробу для проведения необходимого количества анализов.

3.6. В случае существенного изменения технологии производства лекарственного средства (изменение видов и качества сырья, режимов сушки, очистки, кристаллизации и др., например, для антибиотиков – изменение штамма продуцента и питательной среды), производится сравнение этого лекарственного средства в соответствии с п. 2.3 и п. 2.6 с теми же показателями лекарственного средства, произведенного по неизмененной технологии.

3.7. Лекарственное средство, произведенное по измененной технологии, подлежит проверке на сохранность в соответствии с п. 2.6 и п. 3.6 только в случае расхождения его свойств по п. 2.3 со свойствами образца, выпущенного по старой технологии.

3.8. Перед закладкой на хранение все лекарственные средства подвергают полной проверке по всем показателям в объеме требований действующей нормативной документации с записью в таблице результатов исследований стабильности.

Примечания

1. При последующих проверках показатели, которые не могут измениться во время хранения, не определяют (например, содержание примесей сульфатов, хлоридов и т.д.).

2. По всем показателям действующей нормативной документации производят проверку также в случаях:

- обнаружения порчи лекарственного средства в процессе его хранения;
- при подготовке материалов для продления срока годности.

3.9. Образцы лекарственных средств, находящиеся на изучении, подлежат проверке в следующие сроки:

- при сроке годности по нормативной документации до одного года – через каждые 3 месяца;
- при сроке годности до 3-х лет – через каждые 6 месяцев;

при сроке годности свыше 3-х лет – через 12 месяцев.

4. Условия хранения образцов при изучении стабильности

4.1. Образцы лекарственных средств, отобранные для изучения стабильности, должны храниться посерийно в специальном помещении в упаковке и условиях, соответствующих требованиям действующей нормативной документации.

Образцы лекарственных средств списка А должны храниться в специальных условиях, определенных компетентными органами.

4.2. Показатели температуры и влажности помещений и, при необходимости, другие параметры должны заноситься в журнал климатического контроля.

5. Порядок оформления и представления отчетных материалов о работе по установлению сроков годности

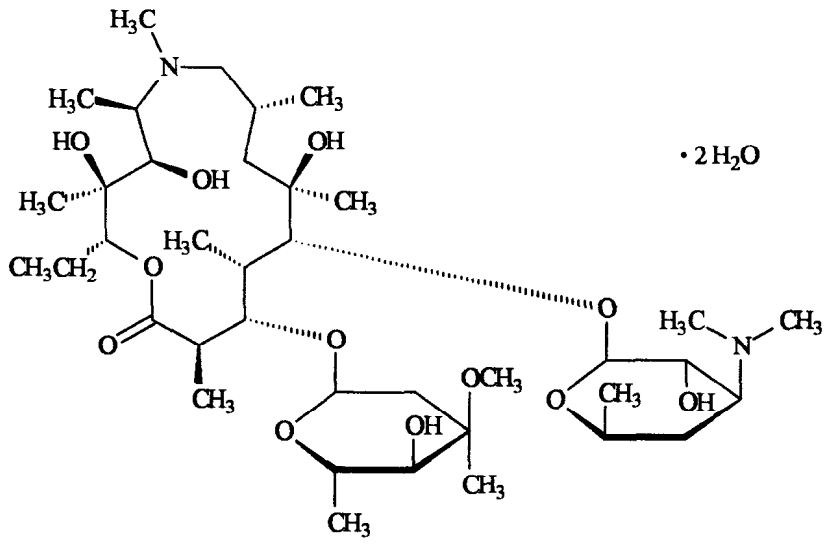
Предприятие-изготовитель (разработчик) включает предложения по установлению сроков годности лекарственного средства в нормативную документацию.

Пояснительная записка должна содержать выводы и предложения, обоснованные аналитическими данными, сведенными в таблицу результатов испытания на стабильность лекарственных средств и подтверждающими первоначальный или новый (уточненный) срок годности, а также включающие рекомендации по уточнению или изменению первичной и вторичной упаковки, условий хранения и транспортирования.

В случае неоднократного подтверждения заявленного срока годности лекарственного средства, выпускаемого по неизмененной технологии, допускается оформление результатов изучения стабильности с представлением табличных аналитических данных на момент выпуска и истечения срока годности (с запасом не менее трех месяцев).

АЗИТРОМИЦИН *(ФС 42-0213-07)*

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



$C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot 2H_2O$ М.м. 785,0

Содержит не менее 94,0 % и не более 102,0 % $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ в пересчете на безводное вещество.

1 мг $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ (азитромицина) соответствует специфической активности, равной одной единице действия (ЕД).

Описание. Белый или почти белый порошок.

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

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца азитромицина.

Если в спектрах обнаруживаются различия, регистрируют спектры растворов субстанции и стандартного образца азитромицина с концентрацией 90 г/л в хлористом метилене.

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (раздел «Количественное определение») должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца азитромицина.

Удельное вращение. От –45 до –49 ° в пересчете на безводное вещество (2 % раствор субстанции в этаноле).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 50 мл этанола должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

pH. От 9,0 до 11,0 (0,1 г субстанции растворяют в 25 мл метанола и разбавляют водой до 50 мл).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют испытуемый раствор А, раствор сравнения А и раствор сравнения Б. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора А должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания пика азитромицина.

На хроматограмме испытуемого раствора А площадь пика примеси В должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 2,0 %); площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %); суммарная площадь пиков примесей должна быть не более пятикратной площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 5,0 %).

Хлориды. 0,75 г субстанции встряхивают с 25 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Вода. Не менее 1,9 % и не более 6,5 %. Определение проводят методом К. Фишера из точной навески около 0,5 г субстанции.

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Буферный раствор с pH 6,5. 34,84 г калия фосфата двузамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 6,5 85 % фосфорной кислотой, разбавляют водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор А. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в смеси ацетонитрил – вода (2:3), доводят объем раствора той же смесью до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор Б. 5 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора смесью ацетонитрил – вода (2:3) до метки и перемешивают.

Стандартный раствор А. Около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца азитромицина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в смеси ацетонитрил – вода (2:3), доводят объем раствора той же смесью до метки и перемешивают.

Раствор сравнения А. 1 мл стандартного раствора А разбавляют смесью ацетонитрил – вода (2:3) до 25 мл.

Раствор сравнения Б. 0,002 г стандартного образца примеси В азитромицина (3-дезоксиазитромицин; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 25 мл смеси ацетонитрил – вода (2:3).

Раствор для проверки пригодности системы. 0,002 г азитромицина и 0,002 г стандартного образца примеси А азитромицина (6-дезметилазитромицин; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 20 мл раствора сравнения Б.

Хроматографические условия

Колонка	– 250 × 4,6 мм с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Температура	– 70 °С;
Подвижная фаза (ПФ)	– буферный раствор с pH 6,5 – ацетонитрил – вода (2:7:11);
Скорость потока	– 1 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 215 нм;
Объем пробы	– 100 мкл;

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Время удерживания пика азитромицина около – 26 мин. Относительное время удерживания пика примеси А – около 0,42, пика примеси В – около 1,7. Разрешение (R) между пиками азитромицина и примеси А должно быть не менее 7,0.

Пять раз хроматографируют стандартный раствор А. Относительное стандартное отклонение для площади пика азитромицина должно быть не более 2,0 %.

Хроматографируют испытуемый раствор Б и стандартный раствор А и определяют площади пиков азитромицина.

Содержание $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 100}{S_0 \times a_1 \times (100 - W)},$$

где: S_1 – площадь пика азитромицина на хроматограмме испытуемого раствора Б;

S_0 – площадь пика азитромицина на хроматограмме стандартного раствора А;

a_1 – навеска субстанции в граммах;

a_0 – навеска стандартного образца азитромицина в граммах;

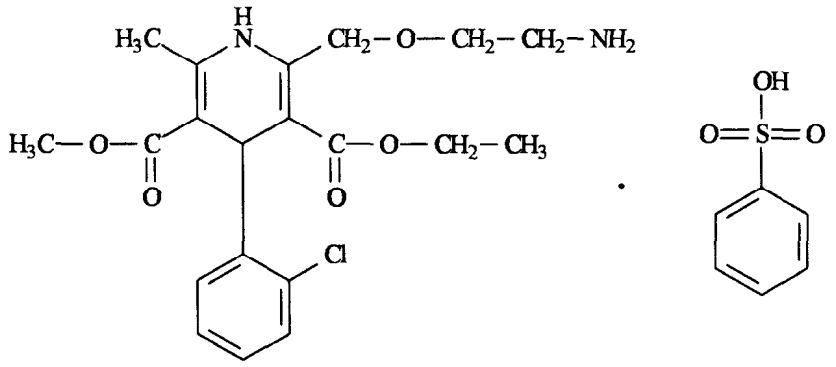
W – содержание воды, в процентах;

P – содержание основного вещества в стандартном образце азитромицина в процентах.

Хранение. Список Б. В сухом месте.

АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТ *(ФС 42-0214-07)*

5-Метилового 3-этилового эфира (*RS*)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты бензолсульфонат



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ М.м. 567,1

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Легко растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра амлодипина бесилата (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр 0,005 % раствора субстанции в смеси метанол – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (99:1) в области от 300 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при 360 нм.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Буферный раствор с pH 3,0. 7 мл триэтиламина растворяют в 1000 мл воды и доводят pH раствора ортофосфорной кислотой до 3,0 ± 0,1.

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 10 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения. 3 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г субстанции растворяют в 5 мл водорода пероксида и выдерживают при температуре 70° С в течение 45 мин.

Хроматографические условия

Колонка – 15 × 0,39 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;

ПФ	– ацетонитрил – метанол – буферный раствор с pH 3,0 (15:35:50);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 237 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Относительные времена удерживания компонентов: примесь D амлодипина (3-этил 5-метил 2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метоксипиридин-3,5-дикарбоксилат) – около 0,5; амлодипин – 1,0 (около 7 мин). Разрешение (R) между пиками должно быть не менее 4,5.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания основного пика.

Удвоенная площадь пика примеси D на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %); сумма площадей всех других пиков посторонних примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %). Не учитывают пик бензилсульфоната (относительное время удерживания около – 0,2) и пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,03 %).

Вода. Не более 0,5 %. Около 3,0 г субстанции (точная навеска) титруют реактивом К. Фишера.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,2 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями общей статьи «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Посторонние примеси».

Испытуемый раствор. Около 0,05 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца амлодипина бесилата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Пять раз хроматографируют стандартный раствор. Относительное стандартное отклонение площади пика амлодипина должно быть не более 2 %.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Содержание $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на безводное, свободное от остаточных органических растворителей вещество, вычисляют по формуле:

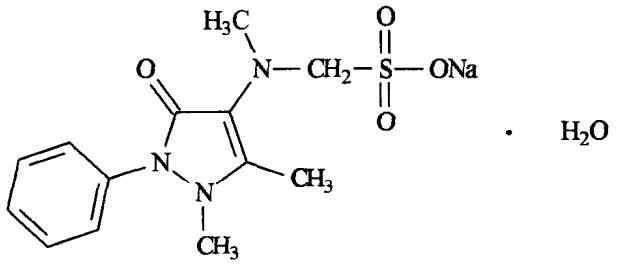
$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 100}{S_0 \times a_1 \times (100 - W)},$$

где: S_1 – площадь пика амлодипина на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика амлодипина на хроматограмме стандартного раствора;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска стандартного образца амлодипина бесилата, в граммах;
W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, в процентах;
P – содержание основного вещества в стандартном образце амлодипина бесилата, в процентах.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

АНАЛЬГИН *(ФС 42-0215-07)*

[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)(метил)амино]-метансульфонат натрия, моногидрат



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ М.м. 351,36

Содержит не менее 99,0 % $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра анальгина (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в

0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 245 до 280 нм должен иметь максимум при 258 нм.

0,05 г субстанции растворяют в 1 мл водорода пероксида. Раствор окрашивается в слегка голубой цвет, который быстро исчезает, и через несколько минут раствор становится красным.

0,1 г субстанции смачивают 0,1 мл воды, прибавляют 5 мл спирта 96 % и 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. После растворения субстанции прибавляют 5 мл 0,1 М раствора калия йодата; раствор окрашивается в малиновый цвет; при дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый осадок.

Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. 6,25 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора свежепрокипяченной и охлажденной водой до метки и перемешивают (испытуемый раствор). Не более чем через 10 мин проводят испытание одним из методов.

А. Окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски эталона GY_6.

Б. Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 400 нм относительно воды, должна быть не более 0,1.

pH. От 6,0 до 7,5 (10 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят одним из методов.

Метод ТСХ

Испытуемый раствор. 1 г субстанции помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл безводного хлороформа, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр, смоченный безводным хлороформом, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор сравнения А. 0,01 г 4-аминоантипирина растворяют в 50 мл безводного хлороформа.

Раствор сравнения Б. 10 мл раствора сравнения А разбавляют безводным хлороформом до 25 мл.

Раствор 4-метиламиноантипирина. 0,035 г субстанции растворяют в 5 мл предварительно охлажденного до 10 °С 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и прибавляют по каплям при перемешивании 0,1 М раствор йода до появления желтой окраски, не исчезающей в течение 1 мин, следя за тем, чтобы температура раствора не превышала 10 °С. К полученному раствору прибавляют по каплям 0,1 М раствор натрия гидроксида до pH 8 и дважды экстрагируют 4-метиламиноантипирин хлороформом порциями по 5 мл. Объединенные хлороформные извлечения сушат в течение 30 мин над 0,5 г натрия сульфата безводного. 1 мл полученного раствора разбавляют безводным хлороформом до 25 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл

(эквивалент 400 мкг анальгина) испытуемого раствора, 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения А, 10 мкл (0,8 мкг) раствора сравнения Б и в одну точку 5 мкл (0,4 мкг) раствора сравнения Б и 5 мкл (около 0,4 мкг) раствора 4-метиламиноантипирина. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру со смесью хлороформ – метанол (4:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет 3/4 длины пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящееся на одном уровне с пятном 4-метиламиноантипирина на хроматограмме из общей точки нанесения, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %); пятно любой другой посторонней примеси не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %). Суммарное содержание примесей не должно превышать 0,5 %. Пятно вблизи линии старта (анальгин) в расчет не принимают.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме из общей точки нанесения четко видны два полностью разделенных пятна.

Метод ВЭЖХ

Буферный раствор с pH 7,0. 6,0 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в 1000 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина и доводят pH раствора 10 % раствором натрия гидроксида до значения 7,0.

Испытуемый раствор. 0,050 г субстанции растворяют в 10 мл метанола. Раствор анализируют тотчас же.

0,05 % раствор 4-аминоантипирина. 0,010 г 4-аминоантипирина растворяют в 20 мл метанола.

Раствор сравнения. 1 мл 0,05 % раствора 4-аминоантипирина разводят метанолом до 20 мл.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,02 г субстанции растворяют в 10 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают и разводят метанолом до 20 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 0,05 % раствора 4-аминоантипирина и перемешивают.

Условия хроматографирования

Колонка	– 25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (C_{18}), 5 мкм;
Подвижная фаза (ПФ)	– буферный раствор с pH 7,0 – метанол (72:28);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.



Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. На хроматограмме должно наблюдаться 3 пика с относительными временами удерживания 1,0 (анальгин), около 1,4 (4-аминоантипирин) и около 2,0 (4-метиламиноантипирин). Разрешение (R) между пиками анальгина и

4-аминоантипирина должно быть не менее 2,2; между пиками 4-аминоантипирина и 4-метиламиноантипирина – не менее 3,0.

Последовательно хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 1,5 раза превышать время удерживания пика 4-метиламиноантипирина.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика 4-метиламиноантипирина должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %), площадь пика любой другой примеси должна быть не более 40 % от площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %), суммарная площадь пиков примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет 5 % и менее от площади пика на хроматограмме раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 4,7 % и не более 5,5 %.

Хлориды. 0,5 г субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл воды, прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и осторожно кипятят в течение 5 мин. После охлаждения раствор переносят в пробирку, содержащую 0,15 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, доводят объем раствора водой до 10 мл и через 1 мин просматривают в проходящем свете.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Не должно быть опалесценции, превышающей опалесценцию контрольного опыта.

Сульфаты. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды и тотчас же проводят испытание (не более 0,1 % в субстанции).

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,14 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 10 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 4 раза.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

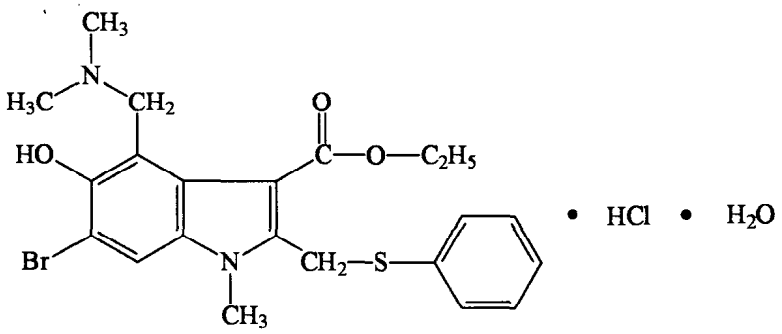
Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта 96 %, 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и тотчас титруют 0,1 М раствором йода при перемешивании до появления желтой окраски, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 16,67 мг $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

АРБИДОЛ *(ФС 42-0216-07)*

Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-(диметиламинометил)-2-(фенилтиометил)индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид, моногидрат



$C_{22}H_{25}BrN_2O_3S \cdot HCl \cdot H_2O$ М.м. 531,9

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{22}H_{25}BrN_2O_3S \cdot HCl$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. От белого до белого с зеленовато-желтоватым или кремовым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в хлороформе и спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра арбидола (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в смеси спирт 96 % – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (9:1) в области от 210 до 400 нм должен иметь максимумы при 225 нм, 255 нм и 316 нм и минимумы при 244 нм и 284 нм.

0,1 г субстанции смешивают в фарфоровом тигле с 0,5 г смеси для спекания и прокаливают. По охлаждении остаток растворяют в 10 мл воды и фильтруют.

2 мл фильтрата дают характерную реакцию А на бромиды.

2 мл фильтрата дают характерную реакцию на сульфаты.

0,1 г субстанции встряхивают с 5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. Полученный фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,05 г субстанции растворяют в 5 мл метанола.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

Немедленно после приготовления растворов на линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ – ацетон – диэтиламин (5:4:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 3/4 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат при температуре 120 °С в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Суммарное содержание посторонних примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их пятен на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с пятнами на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 0,5 %.

Допускается пятно на линии старта (диэтиламина хлорид).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Вода. Не менее 3,0 % и не более 4,0 %. Определение проводят методом К. Фишера из точной навески около 0,5 г субстанции.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 1 мл муравьиной кислоты, прибавляют 30 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желтого окрашивания (индикатор – 0,5 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

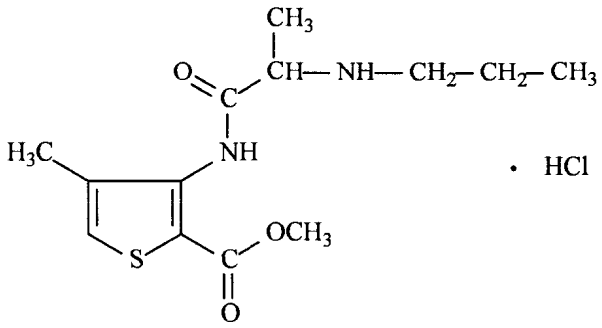
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 51,39 мг $C_{22}H_{25}BrN_2O_3S \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

АРТИКАИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0217-07)*

Метилового эфира 4-метил-[[2-(пропиламино)пропионил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты гидрохлорид



$C_{13}H_{10}N_2O_3S \cdot HCl$ М.м. 320,84

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % $C_{13}H_{10}N_2O_3S \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, легко растворим или растворим в спирте 96 %, мало растворим в ацетоне.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра артикаина гидрохлорида (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 200 до 350 нм должен иметь максимум при 272 нм и минимум при 230 нм.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 167 до 172 °С (начало разложения, метод 1а).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6.

pH. От 4,1 до 5,1 (4 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят одним из методов.

Метод ТСХ

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 4,8 мл метанола, прибавляют 0,2 мл диэтиламина и перемешивают.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

Раствор для проверки пригодности системы. К 0,02 г субстанции прибавляют 0,1 мл уксусного ангидрида, выдерживают 30 мин, прибавляют 1,7 мл метанола, 0,2 мл диэтиламина и перемешивают до полного растворения.

Подготовка пластинки. Пластинку со слоем силикагеля 60 F_{254} помещают в камеру с метанолом и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, а затем при температуре 100-105 °С в течение 15 мин.

На линию старта подготовленной пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (0,5 мкг), 5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения и 5 мкл раствора для проверки пригодности системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ – метанол (40:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет 3/4 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их пятен на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с пятнами на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 1 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы обнаруживается не менее двух пятен, отличающихся по величинам R_f от пятна на хроматограммах раствора сравнения, и на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) четко видно пятно.

Метод ВЭЖХ

0,01 М раствор натрия гептилсульфоната с pH 2,0. 2,02 г натрия гептилсульфоната и 4,08 г калия фосфата однозамещенного, растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора ортофосфорной кислотой до 2,0 и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 10 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор примесей. 0,01 г стандартного образца примеси А артикаина («ацетамидоартикаин» – метил 3-[[2-(пропиламино)ацетил]амино]--4-метилтиофен-2-карбоксилат; стандарт ВР или аналогичного качества) и 0,005 г стандартного образца примеси Е артикаина («изопропилартикаин» – метил-4-метил-3-[[(*2RS*)-2-[(1-метилэтил)амино]пропионил]амино]тиофен-2-карбоксилат; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 100 мл ПФ.

Раствор для проверки пригодности системы. 10 мг субстанции растворяют в 10 мл ПФ, прибавляют 0,2 мл раствора примесей и перемешивают.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения Б. 1 мл раствора примесей переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	– 15 × 0,39 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
ПФ	– ацетонитрил – 0,01 М раствор натрия гептилсульфоната с pH 2,0 (25:750);
Температура	– 45 °С;
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 276 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Время удерживания пика артикаина около 9,3 мин. Относительное время удерживания пика примеси А около 0,8, пика примеси Е около 0,86. Разрешение (R) между пиками примеси А и примеси Е должно быть не менее 1,2.

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 5 раз превышать время удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А должна быть не более площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %); площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %); суммарная площадь пиков любых других примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади пика на хроматограмме раствора сравнения А.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола. Не более 0,1 %. Определение проводят из около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г субстанции должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 40 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 30 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. К около 0,2 г (точная навеска) субстанции прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной и 4 мл раствора ртути окисной ацетата, перемешивают до растворения навески, прибавляют 0,09 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. В конце титрования (при первом изменении цвета индикатора) прибавляют 10 мл уксусного ангидрида и продолжают титрование до появления голубовато-зеленого окрашивания.

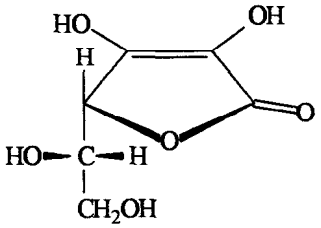
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 32,08 мг $C_{13}H_{10}N_2O_3S \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом защищенном от света месте.

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА *(ФС 42-0218-07)*

(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Дигидроксиэтил]-2,3-дигидроксифуран-2(5*H*)-он



$C_6H_8O_6$ М.м. 176,12

Содержит не менее 99,0 % $C_6H_8O_6$.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы; на свету постепенно темнеет.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра аскорбиновой кислоты (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 230 до 300 нм должен иметь максимум при 243 нм.

0,05 г субстанции растворяют в 2 мл воды и прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата; выпадает темный осадок.

К 1 мл 5 % раствора субстанции прибавляют 2 мл 0,1 М раствора йода; реактив обесцвечивается.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7.

Удельное вращение. От +20,5 до +21,5 ° (10 % раствор; определяют тотчас после приготовления испытуемого раствора).

pH. От 2,1 до 2,6 (5 % раствор).

Кислота щавелевая. *Испытуемый раствор.* 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, нейтрализуют по лакмусовой бумаге 10 % раствором натрия гидроксида, прибавляют 1 мл 12 % раствора уксусной кислоты и 0,5 мл 7,35 % раствора кальция хлорида.

Раствор сравнения. 0,070 г щавелевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора уксусной кислоты разведенной 12 % и 0,5 мл 7,35 % раствора кальция хлорида. Раствор готовят одновременно с испытуемым раствором.

Через 1 ч опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения (не более 0,2 %).

Медь. *Исходный стандартный раствор меди (10 мкг/мл).* Около 0,393 г (точная навеска) меди сульфата (эквивалент около 0,1 г меди) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. Непосредственно перед использованием 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартные растворы. 2 мл, 4 мл и 6 мл исходного стандартного раствора меди помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов 0,1 М раствором азотной кислоты до метки и перемешивают. Используют свежеприготовленные растворы.

Испытуемый раствор. Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 0,1 М растворе азотной кислоты, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Измеряют поглощение стандартных растворов на атомно-абсорбционном спектрометре при длине волны 324,8 нм, используя в качестве источника

излучения лампу с полым медным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя. Базовую линию устанавливают по 0,1 М раствору азотной кислоты.

Строят калибровочный график зависимости величины поглощения от концентрации меди (мкг/мл).

В тех же условиях измеряют поглощение испытуемого раствора.

Содержание меди в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \times 25 \times 100}{a \times 1000000} = \frac{C}{a \times 400},$$

где: C – концентрация меди в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, в мкг/мл;
a – навеска субстанции, в граммах.

Содержание меди в препарате должно быть не более 0,0005 %.

Железо. *Исходный стандартный раствор железа (20 мкг/мл).* Около 0,863 г (точная навеска) квасцов железоаммониевых (эквивалент около 0,1 г железа) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 50 мл 1 М раствора серной кислоты (если необходимо, при нагревании), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Непосредственно перед использованием 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартные растворы. 1 мл, 2 мл и 3 мл исходного стандартного раствора железа помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов 0,1 М раствором азотной кислоты до метки и перемешивают. Используют свежеприготовленные растворы.

Испытуемый раствор. Около 5,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 0,1 М растворе азотной кислоты, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Измеряют поглощение растворов сравнения на атомно-абсорбционном спектрометре при длине волны 248,3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым железным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя. Базовую линию устанавливают по 0,1 М раствору азотной кислоты.

Строят калибровочный график зависимости величины поглощения от концентрации железа (мкг/мл).

В тех же условиях измеряют поглощение испытуемого раствора.

Содержание железа в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \times 25 \times 100}{a \times 1000000} = \frac{C}{a \times 400},$$

где: C – концентрация железа в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, в мкг/мл;
a – навеска субстанции, в граммах.

Содержание железа в препарате должно быть не более 0,0002 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 1,2 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 50 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 100 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 0,5 мл 1 % раствора калия йодида, 1 мл 2 % раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления стойкого слабо-синего окрашивания (индикатор – 2 мл раствора крахмала).

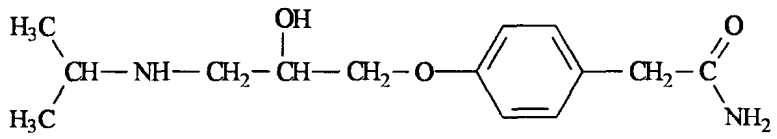
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 8,824 мг $C_6C_8O_6$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте, в хорошо укупоренной неметаллической таре.

АТЕНОЛОЛ *(ФС 42-0219-07)*

(*RS*)-2-[4-[2-Гидрокси-3-(2-пропиламино)пропокси]-фенил]ацетамид



$C_{14}H_{22}N_2O_3$ М.м. 266,34

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{14}H_{22}N_2O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, растворим в спирте 96 %, мало растворим в метиленхлориде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра атенолола (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в метаноле в области от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 275 нм и 282 нм; отношение оптических плотностей в указанных максимумах (A_{275}/A_{282}) должно быть от 1,15 до 1,20.

Температура плавления. От 152 до 155 °С (метод 1, прибор II).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном B_6.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 1,1 г натрия *н*-гептансульфоната и 0,71 г натрия фосфата однозамещенного безводного растворяют в 700 мл воды, прибавляют 2 мл дибутиламина, доводят pH раствора до 3,0 ортофосфорной кислотой, прибавляют 300 мл метанола, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и дегазируют.

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 100 мл ПФ.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	– 30 × 0,39 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Скорость потока	– 0,6 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 226 нм;
Объем пробы	– 50 мкл.

Хроматографируют раствор сравнения. Эффективность колонки (N), рассчитанная по пику атенолола, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок; хвостовой фактор (Т) пика атенолола должен быть не более 2,0.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 6 раз превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более половины площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Хлориды. Раствор 0,02 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,1 % в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции

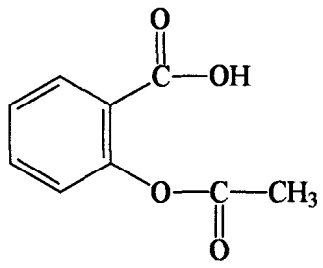
растворяют в 80 мл уксусной кислоты ледяной и титруют потенциометрически 0,1 М раствором хлорной кислоты.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 26,63 мг $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА *(ОФС 42-0220-07)*

Кислота 2-ацетоксибензойная



$C_9H_8O_4$ М.м. 180,15

Содержит не менее 99,5 % $C_9H_8O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в хлороформе, в растворах щелочей едких и углекислых, мало растворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра ацетилсалициловой кислоты (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,007 % раствора субстанции в хлороформе в области от 260 до 350 нм должен иметь максимум при 278 нм.

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе серной кислоты в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 228 нм и 276 нм и минимум 257 нм.

0,5 г субстанции кипятят в течение 3 мин с 5 мл раствора натрия гидроксида, охлаждают, нейтрализуют серной кислотой разведенной 16 %; образуется белый кристаллический осадок. К осадку прибавляют 0,1 мл раствора железа(III) хлорида; появляется фиолетовое окрашивание.

К 0,2 г субстанции прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают, прибавляют 0,1 мл воды; появляется запах уксусной кислоты. Прибавляют 0,1 мл формалина; появляется розовое окрашивание.

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 20 мл спирта 96 % должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Вещества, нерастворимые в растворе натрия карбоната. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл теплого 10 % раствора натрия карбоната. Полученный раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Салициловая кислота свободная. *Испытуемый раствор.* Около 0,3 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл спирта 96 %, прибавляют 1 мл 0,2 % раствора квасцов железоаммониевых, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,06 г (точная навеска) стандартного образца салициловой кислоты (стандарт ВР или аналогичного качества) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 96 %, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают. К 1 мл полученного раствора прибавляют 39 мл спирта 96 %, 4 мл 0,2 % раствора железоаммониевых квасцов и количественно разбавляют водой до 100 мл.

Используют свежеприготовленные растворы.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 520 нм в кювете с толщиной слоя 50 мм.

Содержание салициловой кислоты свободной в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \times a_0 \times 0{,}25}{A_0 \times a_1},$$

где: A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска стандартного образца салициловой кислоты, в граммах.

Содержание салициловой кислоты свободной должно быть не более 0,05 %.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

Раствор сравнения. 0,05 г салициловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в подвижной фазе (ПФ) и доводят объем раствора ПФ до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,01 г стандартного образца салициловой кислоты (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 10 мл ПФ. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,2 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Используют свежеприготовленные растворы.

Хроматографические условия

Колонка	– 15 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
ПФ	– фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода (1:200:300);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 237 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической

системы. Разрешение меду пиками ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты должно быть не менее 6.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 7 раз превышать время удерживания пика ацетилсалициловой кислоты.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %); суммарная площадь пиков примесей должна быть не более двух с половиной кратной площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %).

Хлориды. 1,5 г субстанции взбалтывают в течение 2 мин с 30 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,004 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 80 до 85 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

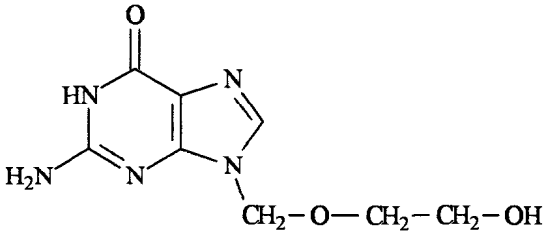
Количественное определение. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) растворяют в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину и охлажденного до температуры 8-10 °С спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг $C_9H_8O_4$.

Хранение. В сухом месте.

АЦИКЛОВИР *(ФС 42-0221-07)*

2-Амино-9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он



$C_8H_{11}N_5O_3$ М.м. 225,21

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % $C_8H_{11}N_5O_3$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ацикловира.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y_7.

Посторонние примеси

Метод ТСХ

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в диметилсульфоксиде и разбавляют диметилсульфоксидом до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,01 г стандартного образца примеси А ацикловира (2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*Н*-пурин-9-ил)метокси]этилацетат, стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в диметилсульфоксиде и разбавляют диметилсульфоксидом до 20 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют диметилсульфоксидом до 10 мл.

10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения наносят на пластинку со слоем силикагеля F 254. Пластинку с нанесенными пробами сушат в токе теплого воздуха, помещают в камеру со смесью растворителей раствор аммиака концентрированный 25 % – метанол – метиленхлорид (1:10:40) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящееся на уровне пятна примеси А, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Метод ВЭЖХ

Подвижная фаза (ПФ). 6,0 г натрия фосфата однозамещенного и 1,0 г натрия декансульфоната растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 3,0 ± 0,1 ортофосфорной кислотой концентрированной, прибавляют 40 мл ацетонитрила и разбавляют водой до 1000 мл.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 10 мл смеси уксусная кислота ледяная – вода (1:4) и разбавляют ПФ до 100 мл.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. 0,007 г (точная навеска) стандартного образца гуанина (2-амино-1,7-дигидро-6Н-пурин-6-он; стандарт ВР или аналогичного качества) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида и доводят объем раствора 0,1 М раствором натрия

гидроксида до метки (раствор 1). 1 мл раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,01 г стандартного образца примеси А ацикловира (2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)метокси]этилацетат; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в смеси уксусная кислота ледяная – вода (1:4), прибавляют 4 мл испытуемого раствора и разбавляют смесью уксусная кислота ледяная – вода (1:4) до 10 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 10 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 3 мкм;
Скорость потока	– 2,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Разрешение (R) между пиком ацикловира и пиком примеси А должно быть не менее 1,5. Число теоретических тарелок для пика примеси А должно быть не менее 1500.

Хроматографируют раствор сравнения А не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонения площади пика ацикловира не должно превышать 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 7 раз превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика гуанина на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,7 %); площадь пика любой другой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %); сумма площадей всех пиков посторонних неидентифицированных примесей должна быть не более двукратной площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1 %).

Сульфаты. 0,5 г субстанции взбалтывают с 10 мл воды и фильтруют. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 % в субстанции).

Вода. Не более 6,0 %. Определение проводят методом К. Фишера из точной навески около 0,5 г субстанции.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,15 г субстанции (точная навеска)

растворяют в 60 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 22,52 мг $C_8H_{11}N_5O_3$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

БАРИЯ СУЛЬФАТ *(ФС 42-0222-07)*

Бария сульфат

$BaSO_4$ М.м. 233,40

Содержит не менее 97,5 % $BaSO_4$

Описание. Белый или почти белый порошок без запаха.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, разведенных кислотах и щелочах и органических растворителях.

Подлинность. 1 г субстанции кипятят в течение 5 мин с 10 мл раствора натрия карбоната. Осадок отфильтровывают и промывают 10 мл воды. Охлажденный фильтрат, нейтрализованный хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 %, дает характерную реакцию на сульфаты.

Осадок на фильтре обрабатывают 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %; образуется белый осадок.

Кислотность или щелочность. 5 г субстанции нагревают на водяной бане в течение 5 мин с 20 мл воды, свободной от углекислого газа. После охлаждения раствор фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл раствора бромтимолового синего; окраска раствора должна изменяться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Кислото-растворимые вещества. 20 г субстанции кипятят в течение 5 мин со смесью 90 мл воды и 10 мл уксусной кислоты ледяной. Охлаждают, доводят объем раствора до первоначального и фильтруют. 25 мл фильтрата упаривают сначала на водяной бане, а затем высушивают в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Масса полученного осадка должна быть не более 0,015 г (не более 0,3 % в субстанции).

Растворимые соли бария. К 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Кислото-растворимые вещества, прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %. Через 1 ч раствор должен выдерживать испытание на прозрачность в сравнении со смесью 10 мл того же фильтрата и 1 мл воды.

Сульфиды. 10 г субстанции кипятят в течение 5 мин со смесью 30 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты 25 %, закрыв колбу бумагой, смоченной раствором свинца ацетата; бумага в течение 5 мин не должна темнеть.

Хлориды. 1 г субстанции кипятят в течение 5 мин с 20 мл свежепрокипяченной воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 10 мл воды. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл раствора, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,1 % в субстанции).

Железо. 2 г субстанции нагревают до кипения со смесью 5 мл хлористоводородной кислоты 25 % и 10 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на железо (не более 0,003 % в субстанции).

Фосфаты. 2 г субстанции нагревают до кипения с 10 мл азотной кислоты и после охлаждения фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл раствора аммония молибдата; в течение 1 ч не должен образовываться желтый осадок.

Сульфиты и другие восстанавливающие вещества. 1 г субстанции смешивают с 10 мл воды, прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 % и 0,1 мл 0,1 % раствора калия перманганата; в течение 10 мин не должно наблюдаться обесцвечивания раствора.

Тяжелые металлы. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Кислоторастворимые вещества, должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Мышьяк. 1 г субстанции должен выдерживать испытание на мышьяк (не более 0,00005 % в субстанции).

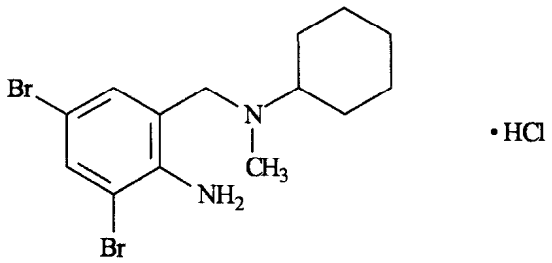
Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 2 г (точная навеска) субстанции кипятят при перемешивании со 100 мл хлористоводородной кислоты 25 % в течение 15 мин. Осадок количественно переносят на двойной фильтр «синяя лента» и промывают горячей водой до отрицательной реакции на хлориды. Фильтр с осадком переносят во взвешенный тигель, осторожно озоляют, прокаливают при температуре 800-850 °С до постоянной массы и взвешивают.

Хранение. В сухом месте.

БРОМГЕКСИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0223-07)*

N-(2-Амино-3,5-дибромбензил)-*N*-метилциклогексиламина гидрохлорид



$C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ М.м. 412,6

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бромгексина гидрохлорида.

Если в спектрах обнаруживаются различия, субстанция и стандартный образец раздельно растворяют в метаноле, упаривают досуха и вновь снимают спектры полученных образцов.

0,025 г субстанции растворяют в смеси 0,6 мл серной кислоты разведенной 16% и 50 мл воды, прибавляют 2 мл метиленхлорида, 5 мл раствора хлорамина 5 %, встряхивают и оставляют до разделения слоев; в нижнем слое появляется коричнево-желтое окрашивание.

0,001 г субстанции растворяют в 3 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Полученный раствор дает характерную реакцию на амины первичные ароматические.

0,02 г субстанции растворяют в 1 мл метанола, прибавляют 1 мл воды и перемешивают. Полученный раствор дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. Раствор 0,3 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Буферный раствор с pH 7,0. 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной растворяют в 950 мл воды, доводят pH раствора триэтиламином до значения 7,0, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 10 мл метанола.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г стандартного образца примеси С бромгексина [N-(2-аминобензил)-N-метилциклогексанамин; стандарт ВР или аналогичного качества] растворяют в 9 мл метанола, прибавляют 1 мл испытуемого раствора и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	– 12,5 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 3 мкм;
ПФ	– ацетонитрил – буферный раствор с pH 7,0 (80:20);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 248 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Относительные времена удерживания компонентов: примесь С бромгексина – около 0,4; бромгексин – 1,00 (около 11 мин). Разрешение (R) между пиками должно быть не менее 12,0.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2,5 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика любой одной посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %); площадь пика любой другой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее половины площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 1,0 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

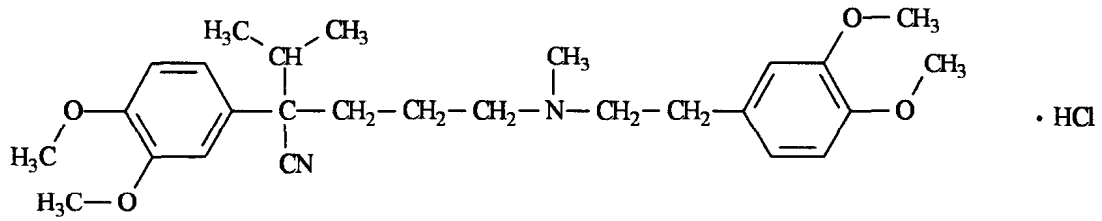
Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл спирта 96 %, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют потенциометрически 0,1 М раствором натрия гидроксида. Расход титранта определяют по разности объемов титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 41,26 мг $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0224-07)*

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-[(3,4-диметоксифенетил)(метил)-амино]-2-(2-пропил)пентанонитрила гидрохлорид



$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ М.м. 491,1

Содержит не менее 99,0 % $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе и метаноле, растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра верапамила гидрохлорида (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 210 до 340 нм должен иметь максимумы при 229 нм и 278 нм и минимум при 252 нм.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 140 до 144 °С (метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

pH. От 4,5 до 6,0 (5 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Раствор натрия ацетата. 1,23 г натрия ацетата безводного растворяют в 500 мл воды, прибавляют 33 мл уксусной кислоты ледяной, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,02 г субстанции растворяют в 10 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения А. 3 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения Б. 5 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г субстанции и 0,004 г стандартного образца примеси В верапамила (α-{2-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]метиламино]этил}-3,4-диметокси-α-(1-метилэтил)фенилацетонитрил моногидрохлорид; стандарт USP или аналогичного качества) растворяют в 20 мл ПФ.

Хроматографические условия

Колонка	– 15 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
ПФ	– 10 % раствор натрия ацетата – ацетонитрил – 2-аминогептан (70:30:0,5);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 278 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Относительные

времена удерживания компонентов: примесь В верапамила – около 0,88; верапамил – 1,00. Разрешение (R) между пиками должно быть не менее 1,5.

Хроматографируют раствор сравнения А не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонения площади пика верапамила не должно превышать 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 4 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины *(альтернативный метод)*. Не более 16,7 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Пирогенность *(альтернативный метод)*. Тест-доза 0,5 мг субстанции в 1 мл воды для инъекций на 1 кг массы животного.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,4 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 40 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 10 мл раствора ртути окисной ацетата, 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

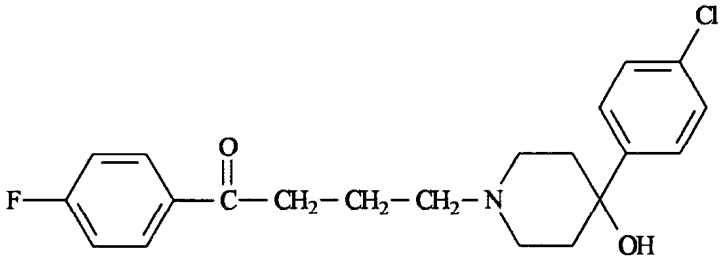
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 49,11 мг $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ГАЛОПЕРИДОЛ *(ФС 42-0225-07)*

4-[4-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидино]-4'-фторбутирофенон



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ М.м. 375,87

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, растворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца галоперидола.

0,01 г субстанции растворяют в смеси спирт 96 % – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (9:1) и разбавляют той же смесью до 50 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют смесью спирт 96 % – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (9:1) до 100 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 230 до 300 нм должен иметь максимум при 245 нм.

0,1 г субстанции сплавляют на открытом пламени с 0,5 г безводного натрия карбоната и охлаждают. Остаток взбалтывают с 5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 149 до 153 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 20 мл 0,5 % раствора молочной кислоты должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_7.

4,4'-Бис[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидино]бутирофенон. 0,05 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл метанола, прибавляют 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора метанолом до метки. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на спектрофотометре при 335 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, должна быть не более 0,3 (не более 1 %).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ. Растворы готовят непосредственно перед использованием, защищая от света.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 10 мл.

Раствор сравнения. 5 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г субстанции и 0,0025 г стандартного образца бромперидола (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 50 мл метанола.

Хроматографические условия

Колонка	– 10 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 3 мкм;
Подвижная фаза (ПФ)	– А – 1,7 % раствор тетрабутиламмония гидросульфата; Б – ацетонитрил;
Скорость потока	– 1,5 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографический режим

Время (мин)	% ПФ А	% ПФ Б	Режим
0-15	90 ⇒50	90 ⇒50	линейный градиент
15-20	50	50	изократический
20-25	90	10	переход к начальному составу
25-0	90	10	начало новой программы

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Времена удерживания: галоперидол – около 5,5 мин; бромперидол – около 6 мин. Разрешение (R) между пиками галоперидола и бромперидола должно быть не менее 3,0.

Хроматографируют раствор сравнения не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонение площади пика галоперидола должно быть не более 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей должна быть не более удвоенной площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

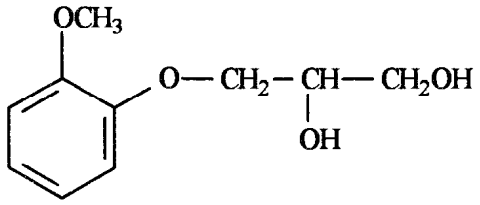
Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,59 мг $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ГВАЙФЕНЕЗИН *(ФС 42-0226-07)*

(*RS*)-3-(2-Метоксифенокси)пропан-1,2-диол



$C_{10}H_{14}O_4$ М.м. 198,22

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % $C_{10}H_{14}O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в спирте 96 % и хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в эфире.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра гвайфенезина (Приложение 1).

0,05 г субстанции смешивают с одной каплей формалина и двумя каплями серной кислоты концентрированной; появляется окрашивание от глубокого вишнево-красного до пурпурного.

Температура плавления. От 79 до 83 °С (метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

pH. От 5,0 до 7,0 (1 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Испытуемый раствор. 0,02 г субстанции растворяют в 10 мл ацетонитрила.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Пики гвайфенезина β-изомера и гваякола идентифицируют по хроматограмме раствора для проверки пригодности системы.

Содержание любой примеси в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X_i = \frac{k_i \times S_i}{S_0},$$

где: S_i – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;
k_i – поправочный коэффициент для площади пика примеси (k_i = 0,63 для гваякола; k_i = 1 для всех остальных примесей);
S_0 – площадь пика гвайфенезина на хроматограмме раствора сравнения.

Содержание гвайфенезина β-изомера не должно превышать 1,5 %, гваякола – 0,03 %; любой неидентифицированной примеси – 0,5 %. Суммарное содержание неидентифицированных примесей не должно превышать 1,0 %.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при остаточном давлении около 15 мм рт. ст. и температуре 60 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и **тяжелые металлы.** Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления стерильных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза А (ПФ А). Смесь вода – уксусная кислота ледяная (990:10).

Подвижная фаза Б (ПФ Б). Ацетонитрил.

Испытуемый раствор. Около 0,05 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца гвайфенезина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 1 мг стандартного образца гваякола (2-метоксифенол; стандарт BP, USP или аналогичного качества) растворяют в 50 мл стандартного раствора.

Хроматографические условия

Колонка – 25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;

ПФ – градиентное элюирование:

время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %	режим
0-32	80 → 50	20 → 50	линейный градиент
32-35	50 → 80	50 → 20	линейный градиент

Скорость потока – 1,0 мл/мин;

Детектор – спектрофотометрический, 276 нм;

Объем пробы – 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Относительные времена удерживания компонентов: гвайфенезина β-изомер – около 0,9; гвайфенезин – 1,0 (около 8 мин); гваякол – около 1,3. Разрешение (R) между пиками гвайфенезина и гваякола должно быть не менее 3,0.

Пять раз хроматографируют стандартный раствор. Относительное стандартное отклонение площади пика гвайфенезина должно быть не более 1,0 %.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Содержание гвайфенезина в субстанции в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 100}{S_0 \times a_1 \times (100 - W)},$$

где: S_1 – площадь пика гвайфенезина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика гвайфенезина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, в граммах;

a_0 – навеска стандартного образца гвайфенезина, в граммах;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, в процентах;

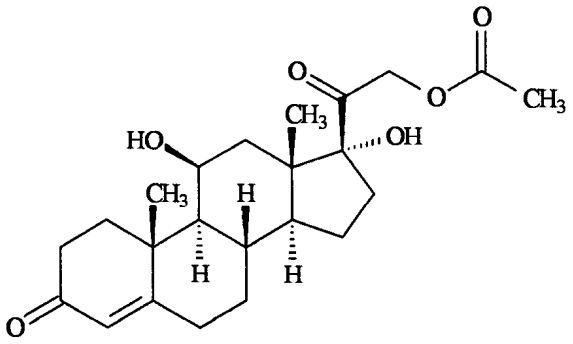
P – содержание основного вещества в стандартном образце гвайфенезина, в процентах.

Для расчета содержания $C_{10}H_{14}O_4$ в субстанции в процентах к полученному результату прибавляют содержание гвайфенезина β-изомера в процентах, определенное в разделе «Посторонние примеси».

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТ *(ФС 42-0227-07)*

21-Ацетокси-11β,17-дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион



$C_{23}H_{32}O_6$ М.м. 404,5

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % $C_{23}H_{32}O_6$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, мало растворим в хлороформе, очень мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра гидрокортизона ацетата (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора субстанции, приготовленного для количественного определения, в области от 200 до 300 нм должен иметь максимум при 241 нм.

К 0,05 г субстанции прибавляют 2 мл спирта 96 %, 2 мл серной кислоты концентрированной и кипятят в течение 1 мин; выделяется этилацетат, обнаруживаемый по запаху.

Температура плавления. От 218 до 222 °С (с разложением, метод 1).

Удельное вращение. От +158 до +167 ° в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в диоксане; раствор готовят при нагревании до кипения).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. 0,025 г субстанции растворяют в 5 мл метанола и разводят подвижной фазой (ПФ) до 10 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,002 г субстанции и 0,002 г стандартного образца кортизона ацетата (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 40 мл ПФ.

Условия хроматографирования

Колонка	– 25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
ПФ	– ацетонитрил – вода (40:60);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;

Детектор – спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы – 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Время удерживания пика гидрокортизона ацетата должно быть около 10 мин, пика кортизона ацетата – около 12 мин. Разрешение (R) между пиками должно быть не менее 4,0.

Хроматографируют раствор сравнения не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонение площади пика гидрокортизона ацетата не должно превышать 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2,5 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика гидрокортизона ацетата на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,05 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл спирта 96 % при нагревании на водяной бане, после охлаждения доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 241 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

Содержание $C_{23}H_{32}O_6$ в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times 500000}{A_{1\,см}^{1\%} \times a \times (100 - W)},$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора;

a – навеска субстанции, в граммах;

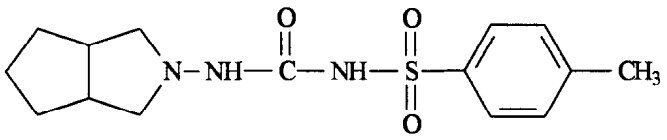
$A_{1см}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения гидрокортизона ацетата при 241 нм, равный 395;

W – потеря в массе при высушивании, в процентах.

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

ГЛИКЛАЗИД *(ФС 42-0228-07)*

2-[3-(4-Толилсульфонил)уреидо]октагидроциклопента[*c*]пиррол



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$ М.м. 323,42

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гликлазида.

Посторонние примеси. *Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин – трифторуксусная кислота – ацетонитрил – вода (0,1:0,1:45:55).

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора смесью ацетонитрил – вода (9:11) до метки. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора смесью ацетонитрил – вода (9:11) до метки.

Раствор сравнения Б. 0,01 г стандартного образца примеси F (1-(гексагидроциклопента[*c*]-пиррол-2(1*H*)-ил)-3-[(2-метилфенил)сульфонил]мочевина, стандарт ВР или аналогичного качества) смесью ацетонитрил – вода (9:11) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 45 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора смесью ацетонитрил – вода (9:11) до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,004 г субстанции и 0,015 г стандартного образца примеси F (1-(гексагидроциклопента[*c*]пирролл-2(1*H*)-ил)-3-[(2-метилфенил)сульфонил]мочевина, стандарт ВР или

аналогичного качества) растворяют в 25 мл ацетонитрила и разбавляют водой до 50 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют смесью ацетонитрил – вода (9:11) до 20 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,4 см, с октилсилил силикагелем (С8), 5 мкм;
Скорость потока	– 0,9 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 235 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Разрешение (R) между пиками гликлазида и примеси F должно быть не менее 1,8.

Пять раз хроматографируют растворы сравнения. Относительное стандартное отклонение для площади пика гликлазида и примеси F должно быть не более 5,0 %.

Хроматографируют растворы сравнения и испытуемый раствор и определяют площади пиков. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика примеси F на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %).

Площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика гликлазида на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %). Сумма площадей этих пиков на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более двукратной площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %).

Определение примеси В (2-нитрозооктагидроциклопента[*c*]пиррол) проводят методом ВЭЖХ в описанных выше условиях.

Испытуемый раствор. 0,4 г субстанции растворяют в 2,5 мл диметилсульфоксида, разбавляют водой до 10 мл, перемешивают в течение 10 мин, выдерживают при температуре 4 °С в течение 30 мин и фильтруют.

Раствор сравнения. 0,02 г стандартного образца примеси В (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в диметилсульфоксиде и разбавляют диметилсульфоксидом до 100 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 12 мл диметилсульфоксида и разбавляют водой до 50 мл (раствор А). К 1 мл раствора сравнения А прибавляют 12 мл диметилсульфоксида и разбавляют водой до 50 мл.

Хроматографируют 50 мкл раствора сравнения Б и 50 мкл испытуемого раствора и определяют площадь пика примеси В. Площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика примеси В на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,0002 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,25 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции

(точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,25 г субстанции (точная навеска) растворяют в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

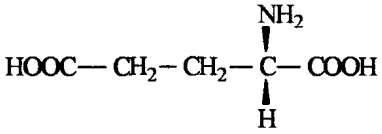
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 32,34 мг $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА *(ФС 42-0229-07)*

(2*S*)-2-Аминопентандиовая кислота



$C_5H_9NO_4$ М.м. 147,13

Содержит не менее 98,5 % $C_5H_9NO_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

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

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца глутаминовой кислоты.

Если в спектрах обнаруживаются различия, субстанция и стандартный образец кислоты глутаминовой по отдельности растворяют в минимальном количестве воды, выпаривают досуха на водяной бане при температуре 60 °С. Остаток сушат при температуре от 100 до 105 °С и вновь регистрируют спектры полученных образцов.

0,02 г субстанции растворяют при нагревании в 1 мл свежепрокипяченной воды, прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора нингидрина и нагревают; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Прозрачность раствора. 1 г субстанции растворяют при нагревании в 1 М растворе хлористоводородной кислоты и разбавляют 1 М раствором хлористоводородной кислоты до 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание с эталонным раствором I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Удельное вращение. От +30,5 до +32,5 ° в пересчете на сухое вещество (10 % раствор субстанции в 1 М растворе хлористоводородной кислоты).

pH. От 3,1 до 3,7 (3 г субстанции растворяют в 60 мл горячей свежепрокипяченной воды и охлаждают).

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор*. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл 2 М раствора аммиака и разбавляют водой до 10 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют водой до 200 мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 0,01 г стандартного образца аспартамовой кислоты растворяют в воде, прибавляют 1 мл испытуемого раствора и разбавляют водой до 25 мл.

Раствор для опрыскивания. 1 г нингидрина растворяют в смеси бутанол – 2 М раствор уксусной кислоты (19:1) и разбавляют той же смесью до 50 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения и 5 мкл (2 мкг глутаминовой кислоты и 2 мкг аспартамовой кислоты) раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью уксусная кислота ледяная – вода – бутанол (1:1:3) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 15 мин и опрыскивают раствором нингидрина.

Пятно любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) (не более 0,5 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы четко видны два пятна.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 50 мл свежепрокипяченной воды, охлаждают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода желтой окраски в голубовато-зеленую (индикатор 0,5 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего).

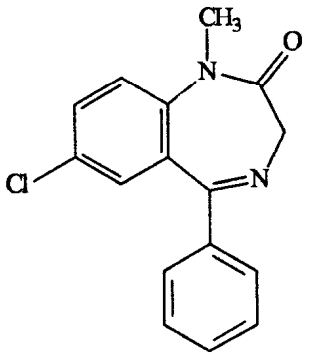
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 14,71 мг $C_5H_9NO_4$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

ДИАЗЕПАМ *(ФС 42-0230-07)*

1-Метил-5-фенил-7-хлор-1,3-дигидро-2*H*-[1,4]бензодиазепин-2-он



$C_{16}H_{13}ClN_2O$ М.м. 284,75

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{16}H_{13}ClN_2O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца диазепама.

0,05 г субстанции растворяют в смеси серная кислота концентрированная – метанол (1:200) и разбавляют той же смесью до 50 мл (раствор А). 5 мл раствора А разбавляют смесью серная кислота – метанол (1:200) до 100 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 230 до 330 нм должен иметь максимумы при 242 нм и 285 нм.

К 2 мл раствора А прибавляют 6 мл смеси серная кислота концентрированная – метанол (1:200). Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 325 до 400 нм должен иметь максимум при 366 нм.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 10 мл ацетона должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7.

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции растворяют в ацетоне и разбавляют ацетоном до 10 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют ацетоном до 100 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют ацетоном до 10 мл.

На линию пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (0,5 мкг) и 5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью этилацетат – гексан (1:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по

совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,1 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

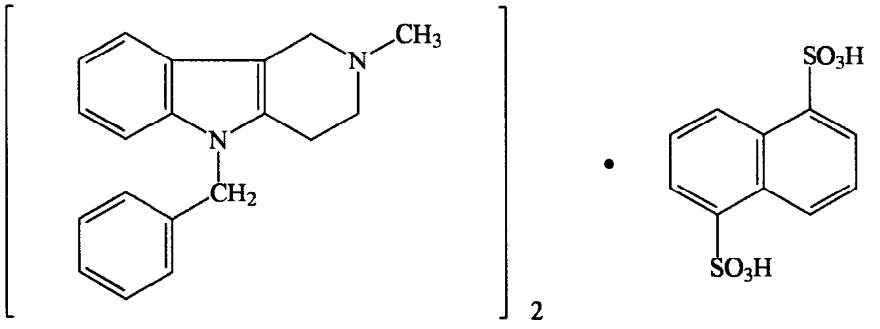
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,48 мг $C_{16}H_{13}ClN_2O$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ДИАЗОЛИН *(ФС 42-0231-07)*

5-Бензил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-*1H*-пиридо [4,3-b]индола 1,5-нафталиндисульфонат (2:1)



$(C_{19}H_{20}N_2)_2 \cdot C_{10}H_8O_6S_2$ М.м. 841,0

Содержит не менее 99,0 % $(C_{19}H_{20}N_2)_2 \cdot C_{10}H_8O_6S_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или белый со слегка кремоватым или слегка зеленоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра диазолина (Приложение 1).

0,1 г субстанции помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл 0,1 М

раствора натрия гидроксида, 20 мл эфира и встряхивают в течение 1 мин. Эфирное извлечение разбавляют спиртом 96 % до 100 мл и перемешивают. 2 мл полученного раствора разбавляют водой до 100 мл и перемешивают.

Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного 0,002 % раствора субстанции в области от 240 до 350 нм должен иметь максимум при 280 нм.

0,01 г субстанции растворяют в 2 мл серной кислоты концентрированной и прибавляют 0,01 г натрия нитрита; через 2 мин появляется фиолетовое окрашивание.

0,1 г субстанции сплавляют в тигле с 0,1 г натрия гидроксида в течение 15 мин. После охлаждения содержимое тигля растворяют при осторожном нагревании в 5 мл воды, прибавляют 5 мл 50 % раствора серной кислоты. Тигель накрывают фильтровальной бумагой, смоченной смесью 10 мл раствора калия бихромата и 0,1 мл серной кислоты концентрированной; в течение 5 мин появляется зеленое пятно.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,1 г субстанции помещают в делительную воронку, прибавляют 2 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида, 10 мл хлороформа и встряхивают в течение 1 мин. Хлороформный слой отделяют и фильтруют.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют хлороформом до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 15 мкл (1,5 мкг), 10 мкл (1 мкг), 5 мкл (0,5 мкг) и 3 мкл (0,3 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со свежеприготовленной смесью этилацетат – диэтиламин (50:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,5 %). Суммарное содержание посторонних примесей должно быть не более 1,5 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,3 мкг) четко видно пятно.

Хлориды. 0,4 г субстанции встряхивают со смесью 18 мл воды и 2 мл азотной кислоты разведенной 16 % в течение 1 мин и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Сульфаты. 0,5 г субстанции встряхивают со смесью 18 мл воды и 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 16 % в течение 1 мин и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,04 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции встряхивают в делительной воронке с 10 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида в течение 1 мин. Прибавляют 10 мл хлороформа, встряхивают до полного растворения образовавшегося диазолина основания и дают отстояться в течение 40 мин. Хлороформный слой сливают в коническую колбу, не допуская попадания водного слоя. Водный слой экстрагируют еще 2 раза порциями по 5 мл хлороформа, сливая хлороформный слой в ту же колбу. К объединенному хлороформному извлечению прибавляют 20 мл уксусной кислоты ледяной, 5 мл ангидрида уксусного и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

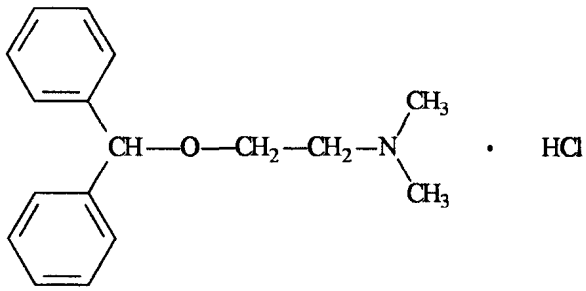
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 42,05 мг $(C_{19}H_{20}N_2)_2 \cdot C_{10}H_8O_6S_2$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ДИМЕДРОЛ *(ФС 42-0232-07)*

N,N-Диметил-2-(дифенилметокси)этиламина гидрохлорид



$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ М.м. 291,82

Содержит не менее 99,0 % $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра димедрола (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,05 % раствора субстанции в спирте 96 % в области от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 253 нм, 258 нм и 264 нм и минимумы при 244 нм, 255 нм и 263 нм.

На часовое стекло наносят 4 капли серной кислоты концентрированной и

прибавляют 0,02 г субстанции; появляется ярко-желтое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное. При прибавлении нескольких капель воды окраска исчезает.

0,02 г субстанции растворяют в 2 мл воды. Раствор дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 167 до 172 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6.

pH. От 5,0 до 6,5 (1 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят одним из методов.

Метод ТСХ

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл метанола.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля H наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (1 мкг) и 2,5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ – метанол – диэтиламин (80:20:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин, опрыскивают серной кислотой концентрированной и выдерживают при температуре 120 °С в течение 10 мин.

Суммарное содержание посторонних примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окраски их пятен на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с пятнами на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 1 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Метод ВЭЖХ

Фосфатный буферный раствор с pH 3,0. 5,4 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора ортофосфорной кислотой до pH 3,0, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,035 г субстанции растворяют в 50 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г стандартного образца примеси A (2-(дифенилметокси)-N-метилэтанамин; стандарт BP или аналогичного качества) и 0,005 г стандартного образца примеси D (бензгидрол; стандарт BP или аналогичного качества) растворяют в 10 мл ПФ. К 2 мл полученного раствора прибавляют 1,5 мл испытуемого раствора и разводят ПФ до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 15 × 0,39 см с октилсилил силикагелем (С8), 5 мкм;
ПФ	– ацетонитрил – фосфатный буферный раствор с pH 3,0 (35:65);
Скорость потока	– 1,2 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 220 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Время удерживания пика димедрола должно быть около 6 мин; относительные времена удерживания компонентов: примесь А – около 0,9; димедрол – 1,0; примесь D – около 2,6. Разрешение (R) между пиками примеси А и димедрола должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют раствор сравнения не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонение площади пика димедрола не должно превышать 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 7 раз превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 3,4 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 10 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 60 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

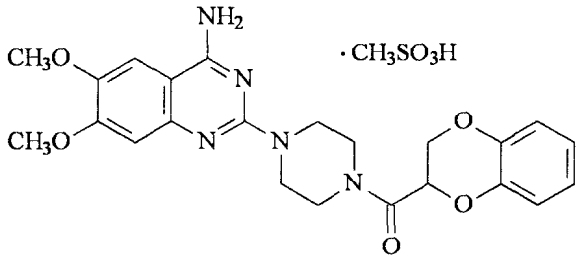
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,18 мг $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

ДОКСАЗОЗИНА МЕЗИЛАТ *(ФС 42-0233-07)*

4-Амино-2-[4-[(2,3-дигидро-[1,4]-бензодиоксин-2-ил)карбонил]-пиперазин-1-ил]-6,7-диметоксихиназолина метансульфонат



$C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_3SO_3H$ М.м. 547,6

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_3SO_3H$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до белого с кремовым или зеленовато-кремовым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим или растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в спирте 96 % и метаноле, практически нерастворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца доксазозина мезилата.

0,025 г субстанции растворяют при энергичном перемешивании в 50 мл смеси метанол – хлористоводородная кислота концентрированная (99,9:0,1). 1 мл полученного раствора разбавляют той же смесью до 50 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного 0,001 % раствора в области от 220 до 400 нм должен иметь максимумы при 246 нм, 330 нм и 342 нм, минимумы при 226 нм и 293 нм и плечи в интервалах от 278 до 282 нм и от 316 до 322 нм.

Посторонние примеси. Определение проводят одним из методов.

Метод ТСХ

Испытуемый раствор. 0,061 г субстанции (эквивалент 0,05 г доксазозина) растворяют в 2 мл смеси хлороформ – метанол – аммиака раствор концентрированный 25 % (3:3:0,1).

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют смесью хлороформ – метанол до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (250 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (2,5 мкг), 10 мкл (1,25 мкг) и 5 мкл (0,625 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью этилацетат – метанол – диэтиламин (25:25:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать

пятно на хроматограмме раствора сравнения (1,25 мкг) (не более 0,5 %). Суммарное содержание посторонних примесей должно быть не более 1 %.

Допускается пятно на линии старта.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,625 мкг) четко видно пятно.

Метод ВЭЖХ

Ацетатный буферный раствор. 2,176 г натрия ацетата безводного растворяют в 500 мл воды, прибавляют 6 мл уксусной кислоты ледяной, перемешивают, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 10 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	– 15 × 0,39 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
ПФ	– спирт метиловый – ацетатный буферный раствор (1:1);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор сравнения. Время удерживания пика доксазозина должно быть не менее 5 мин. Эффективность колонки (N), рассчитанная по пику доксазозина, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок. Хвостовой фактор (Т) пика доксазозина должен быть не более 1,3. Относительное стандартное отклонение площади пика при пяти повторных вводах проб не должно превышать 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3,5 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 1,0 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл диметилформамида и 5 мл воды при перемешивании на магнитной мешалке. Полученный раствор титруют при непрерывном перемешивании 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розовой окраски, устойчивой в течение 1 мин (индикатор – 0,5 мл 1 % раствора фенолфталеина).

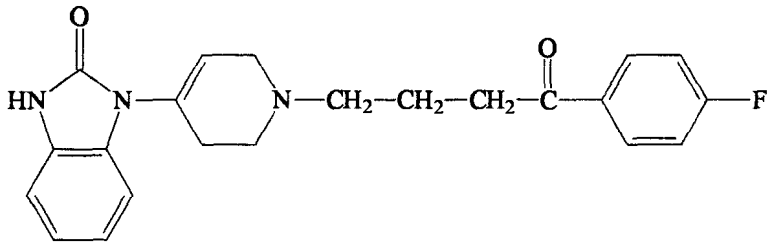
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 54,76 мг $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_3SO_3H$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ДРОПЕРИДОЛ *(ФС 42-0234-07)*

1-{1-[4-Оксо-4-(4-фторфенил)бутил]-1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридил}-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-2-он



$C_{22}H_{22}FN_3O_2$ М.м. 379,43

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{22}H_{22}FN_3O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до светло-желто-коричневого цвета аморфный или микрокристаллический порошок. На воздухе и на свету темнеет.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, растворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра дроперидола (Приложение 1).

0,025 мг субстанции растворяют в 100 мл 0,0015 % раствора винной кислоты. 1 мл полученного раствора разбавляют 0,0015 % раствором винной кислоты до 10 мл. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области от 230 до 300 нм имеет максимумы поглощения при 247 нм и 276 нм.

0,5 мл 1 % раствора калия хромата в серной кислоте концентрированной нагревают в маленькой пробирке на водяной бане в течение 5 мин. Раствор легко смачивает стенки пробирки, не оставляя масляных капель. Прибавляют 0,01 г субстанции и снова нагревают в течение 5 мин; раствор не смачивает стенки пробирки, оставаясь в виде масляных капель.

Температура плавления. От 147 до 151 °С (в пределах 3 °С, метод 1, субстанцию предварительно сушат в течение 4 ч при температуре 70 °С и остаточном давлении 20 мм рт. ст.).

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл метиленхлорида должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_5.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в диметилформамиде и разбавляют диметилформамидом 10 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора диметилформамидом до метки. 5 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора диметилформамидом до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 0,0025 г субстанции и 0,0025 г стандартного образца бенперидола растворяют в 100 мл диметилформамида.

Хроматографические условия

Колонка – 15 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;

Подвижная фаза (ПФ) – А: ацетонитрил;
В: 1 % раствор тетрабутиламмония сульфата;

Градиентный режим

Время (мин)	ПФ А (%)	ПФ В (%)
0-15	0 => 40	100 => 60
15-20	40	60
20-25	40 => 0	60 => 100

Скорость потока – 1,0 мл/мин;

Детектор – спектрофотометрический, 275 нм;

Объем пробы – 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Время удерживания пика дроперидола – около 7 мин. Разрешение (R) между пиками дроперидола и бенперидола должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют раствор сравнения не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонение площади пика дроперидола должно быть не более 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей должна быть не более площади удвоенной площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Хлориды. 1 г субстанции встряхивают в течение 5 мин с 19 мл воды и 1 мл азотной кислоты разведенной и фильтруют. 2 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,24 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор – 0,2 мл 0,2 % раствора *п*-нафтолбензеина).

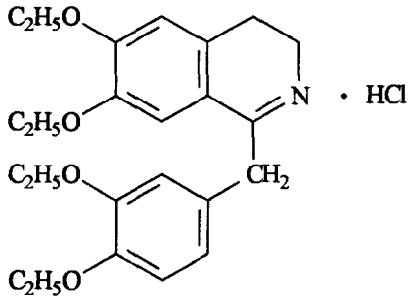
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,94 мг $C_{22}H_{22}FN_3O_2$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0235-07)*

1-(3,4-Диэтоксибензил)-6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолина гидрохлорид



$C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$ М.м. 434,0

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % $C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. От светло-желтого до зеленовато-желтого цвета кристаллический порошок почти без запаха.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра дротаверина (Приложение 1).

Спектр поглощения 0,0015 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 210 до 440 нм должен иметь максимумы при 241 нм, 302 нм и 353 нм и минимумы при 223 нм, 262 нм и 322 нм.

0,01 г субстанции растворяют в 5 мл серной кислоты концентрированной,

прибавляют 0,03 мл 0,1 М раствора железа(III) хлорида; при нагревании смеси появляется зеленое окрашивание. После охлаждения прибавляют 0,03 мл азотной кислоты разведенной; появляется коричнево-красное окрашивание.

0,05 г субстанции растворяют в 2 мл спирта 96 %; полученный раствор дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 208 до 212 °С (с разложением, метод 1а с предварительным высушиванием в условиях, описанных в разделе «Потеря в массе при высушивании»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании на Прозрачность раствора, должна быть не интенсивнее окраски эталона GY_3 и интенсивнее окраски эталона GY_4.

pH. От 3,5 до 5,5 (1 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят одним из методов.

Метод ТСХ

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл хлороформа.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют хлороформом до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг), 5 мкл (0,5 мкг) и 2,5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью бензол – метанол – аммиака раствор концентрированный 25 % (20:4:0,1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до исчезновения запаха растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,5 %). Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их пятен на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с пятнами на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 1 %. Пятно на старте в расчет не принимают.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) четко видно пятно.

Метод ВЭЖХ

Ацетатный буферный раствор. 2,176 г натрия ацетата безводного растворяют в 500 мл воды, прибавляют 6 мл уксусной кислоты ледяной, перемешивают, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 5 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,02 г субстанции растворяют

в 19 мл воды при нагревании до 40-50 °С, прибавляют 0,005 г растертого калия перманганата, перемешивают в течение 2 мин, прибавляют 1 мл ортофосфорной кислоты и вновь перемешивают до получения прозрачного раствора.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,40 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
ПФ	– метанол – ацетонитрил – ацетатный буферный раствор (8:48:44);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. После пика дротаверина должны элюироваться 3 пика продуктов окисления. Разрешение (R) между соседними пиками должно быть не менее 3,0. Эффективность колонки (N), рассчитанная по пику дротаверина, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок. Асимметрия (Т) пика дротаверина должна быть не более 1,3.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2,5 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Вода. Не более 3,0 %. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл смеси хлороформ – метанол (9:1) и титруют реактивом К. Фишера.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 4,3 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 10 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 200 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г субстанции (точная навеска) растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 3 мл раствора ртути окисной ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

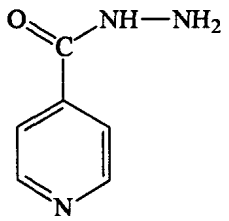
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 43,40 мг $C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ИЗОНИАЗИД *(ФС 42-0236-07)*

Изоникотиновой кислоты гидразид



$C_6H_7N_3O$ М.м. 137,15

Содержит не менее 99,0 % $C_6H_7N_3O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в пасте с вазелиновым маслом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра изониазида (Приложение 1).

0,01 г субстанции растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и разбавляют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 50 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 10 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 290 до 350 нм должен иметь максимум при 266 нм и минимум при 234 нм.

К нескольким кристаллам субстанции прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл спирта 96 % и кипятят в течение 1,5 мин. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида; появляется буро-красное окрашивание, быстро переходящее в красновато-коричневое.

0,01 г субстанции растворяют в 5 мл воды и прибавляют 1 мл 5 % аммиачного раствора серебра нитрата; появляется темный осадок. При нагревании на водяной бане на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

Температура плавления. От 170 до 174 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7.

pH. От 6,0 до 8,0 (5 % раствор).

Гидразин. *Испытуемый раствор.* 1 г субстанции растворяют в смеси ацетон – вода (1:1) и разбавляют той же смесью до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,02 г гидразина сульфата растворяют в смеси ацетон - вода (1:1) и разбавляют той же смесью до 50 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254}, наносят 10 мкл (1000 мкг) испытуемого раствора и 2 мкл (эквивалент 0,2 мкг гидразина) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью ацетон – вода (98:2) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают 1 % раствором 4-диметиламинобензальдегида в спирте 96 % и сушат в течение 5 мин при температуре от 100 до 105 °С.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме субстанции, соответствующее по положению пятну на хроматограмме раствора сравнения, по совокупности величины и интенсивности окраски не должно превышать пятно на хроматограмме свидетеля (не более 0,02 %).

Допускается пятно на линии старта.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Хлориды. 0,5 г субстанции растворяют в 25 мл воды. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл раствора, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05 % в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

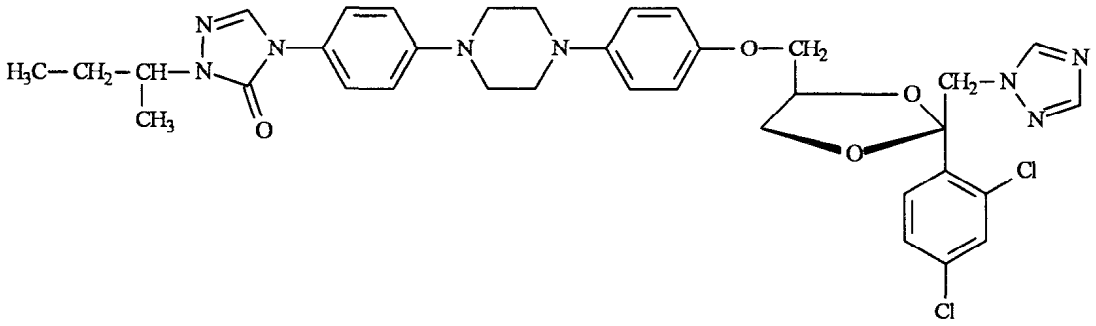
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 13,71 мг $C_6H_7N_3O$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ИТРАКОНАЗОЛ *(ФС 42-0237-07)*

4-[4-[4-[4-[[*t*-2-(2,4-Дихлорфенил)-*c*-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-*r*-ил]метокси]фенил]пиперазин-1-ил]фенил]-2-[(1*RS*)-1-метилпропил]-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он



$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ М.м. 705,6

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в тетрагидрофуране, очень мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца итраконазола.

Температура плавления. От 166 до 170 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 10 мл метиленхлорида должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в смеси метанол – тетрагидрофуран (1:1) и доводят объем раствора той же смесью до метки.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора смесью метанол – тетрагидрофуран (1:1) до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г стандартного образца миконазола растворяют в смеси метанол – тетрагидрофуран (1:1), прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и разбавляют той же смесью до 100 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 10 × 0,4 см, октадецилсилил силикагель, 3 мкм;
Подвижная фаза (ПФ)	– А: раствор тетрабутиламмония гидросульфата с концентрацией 27,2 г/л;

В: ацетонитрил;

Градиентный режим

Время (мин)	ПФ А (%)	ПФ В (%)
0-20	80 => 50	20 => 50
20-25	50	50
25-30	80	20
30-0	80	20

Скорость потока – 1,5 мл/мин;

Детектор – спектрофотометрический, 225 нм;

Объем пробы – 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Времена удерживания: пик миконазола – около 10,5 мин, пик итраконазола – около 11 мин. Разрешение (R) между пиками должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют раствор сравнения не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонение площади пика итраконазола не должно превышать 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей должна не более чем в 2,5 раза превышать площадь пика итраконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,25 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 %.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г субстанции (точная навеска) растворяют в смеси уксусная кислота ледяная – метилэтилкетон (1:7) и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

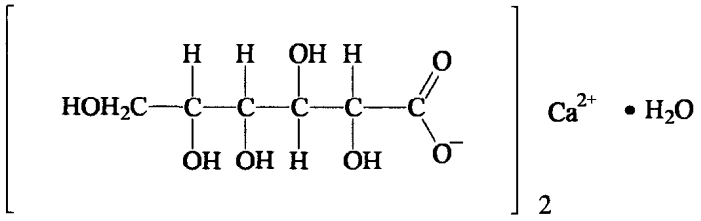
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 35,3 мг $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ *(ФС 42-0238-07)*

Кальция глюконат, моногидрат



$C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$ М.м. 448,4

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$ (для приготовления стерильных лекарственных форм).

Содержит не менее 98,5 % и не более 102,0 % $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$ (для приготовления нестерильных лекарственных форм).

Описание. Белый или почти белый зернистый или кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Легко растворим в кипящей воде, умеренно (медленно) растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра кальция глюконата (Приложение 1).

1 г субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,3 мл 3 % раствора железа(III) хлорида; появляется светло-зеленое окрашивание.

Субстанция дает характерные реакции на кальций.

Прозрачность раствора. 1 г субстанции растворяют в 50 мл воды при температуре 60 °С, охлаждают. Полученный раствор должен выдерживать сравнение с эталонной суспензией II.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6.

pH. От 6,0 до 7,2 (2 % раствор).

Декстрин, сахароза. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 10 мл воды. К охлажденному раствору постепенно прибавляют 8 мл раствора натрия карбоната и через 5 мин фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл реактива Фелинга и кипятят на водяной бане; не должен образовываться красный осадок.

Галогены. *Испытуемый раствор*. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают.

Эталонный раствор. 1,03 г предварительно высушенного при 110 °С натрия бромида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл эталонного раствора содержит 0,004 мг бром-иона.

К 10 мл испытуемого и эталонного растворов прибавляют по 0,5 мл азотной

кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталонного раствора (не более 0,02 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл раствора, приготовленного для испытания на Галогены, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,01 % в субстанции).

Магний и щелочные металлы. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1 г субстанции, растворяют в 100 мл кипящей воды, прибавляют 10 мл 0,3 % раствора аммония хлорида, 1 мл 10 М раствора аммиака и по каплям 50 мл нагретого до 60 °С 2,5 % раствора аммония оксалата и выдерживают в течение 4 ч. Полученный раствор разбавляют водой до 200 мл и фильтруют. Выпаривают 100 мл фильтрата досуха и прокаливают сухой остаток при 500 °С. После прокаливания масса остатка не должна превышать 2 мг (не более 0,4 % в субстанции).

Тяжелые металлы. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 8 мл воды и охлаждают. Полученный раствор должен выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Мышьяк. 0,25 г субстанции должны выдерживать испытание на мышьяк (не более 0,0002 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 1,0 %.

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

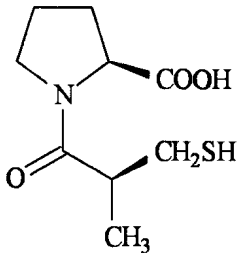
Количественное определение. Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 20 мл воды. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до появления сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 0,5 мл раствора кислотного хромового темно-синего).

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 22,42 мг $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

КАПТОПРИЛ *(ФС 42-0239-07)*

(2*S*)-1-[(2*S*)-3-Меркапто-2-метилпропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота



$C_9H_{15}NO_3S$ М.м. 217,29

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,5 % $C_9H_{15}NO_3S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, метиленхлориде и метаноле.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца каптоприла.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

pH. От 2,0 до 2,6 (2 % раствор).

Удельное вращение. От −127 до −132 ° в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в этаноле).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 100 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения. 2 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,01 г субстанции растворяют в 100 мл ПФ и прибавляют 1 мл 0,05 М раствора йода. 1 мл полученного раствора разводят ПФ до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 12,5 × 0,4 см с октилсилил силикагелем (С8), 5 мкм;
ПФ	– метанол – вода – кислота фосфорная концентрированная (50:50:0,05);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 220 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. На хроматограмме должно наблюдаться 3 пика. Порядок элюирования пиков: калия

йодид, каптоприл, каптоприла дисульфид. Разрешение (R) между пиками каптоприла и каптоприла дисульфида должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания основного пика. Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более половины площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,2 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при остаточном давлении 5 мм рт. ст. и при температуре 60 °С в течение 3 ч. Потеря в массе не должна превышать 1,0 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,2 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 10 мл серной кислоты разведенной 16 %, 1 г калия йодида и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления слабо-голубого окрашивания, не исчезающего в течение 30 с (индикатор – 2 мл раствора крахмала).

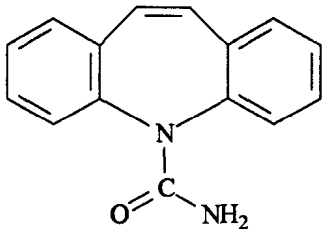
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 21,77 мг $C_9H_{15}NO_3S$.

Хранение. Список Б. В плотно закрытой упаковке.

КАРБАМАЗЕПИН *(ФС 42-0240-07)*

5*H*-Дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид



$C_{15}H_{12}N_2O$ М.м. 236,28

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % $C_{15}H_{12}N_2O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, легко растворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца карбамазепина.

Если в спектрах обнаруживаются различия, готовят 8 % растворы субстанции и стандартного образца в хлороформе, очищенном от спирта, и вновь снимают спектры полученных растворов в кюветах из калия бромида с толщиной слоя 0,1 мм.

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в спирте 96 % в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 237 нм и 285 нм и минимумы при 233 нм и 258 нм.

Температура плавления. От 189 до 193 °С.

Кислотность или щелочность. К 1,0 г субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углекислого газа, перемешивают в течение 15 мин и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл раствора фенолфталеина и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида, раствор окрашивается в красный цвет. Прибавляют 1,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты; раствор бесцветный. Прибавляют 0,15 мл раствора 2 метилового красного; раствор окрашивается в красный цвет.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза. К 1000 мл смеси вода – метанол – тетрагидрофуран (85:12:3) прибавляют 0,2 мл муравьиной кислоты 99,7 %, перемешивают, прибавляют 0,5 мл триэтиламина и перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 25 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл воды, перемешивают, по охлаждении доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. Около 0,01 г (точная навеска) стандартного образца 10,11-дигидрокарбамазепина (стандарт BP, USP или аналогичного качества), около 0,01 г (точная навеска) иминостильбена (Fluka, № 56802 или аналогичного качества) и около 0,01 г (точная навеска) стандартного образца карбамазепина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью вода – метанол (1:1) до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,46 см с нитрил силикагелем (CN), 10 мкм;
Скорость потока	– 1,5-2,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор сравнения. Относительные времена удерживания

компонентов: 10,11-дигидрокарбамазепин – около 0,9; карбамазепин – 1,0 (около 10 мин); иминостильбен – около 5,1. Разрешение (R) между пиками 10,11-дигидрокарбамазепина и карбамазепина должно быть не менее 1,7.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 6 раз превышать время удерживания основного пика.

Содержание примесей 10,11-дигидрокарбамазепина и иминостильбена в субстанции в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times 2}{S_0 \times a_1},$$

где: S_1 – площадь пика 10,11-дигидрокарбамазепина (или иминостильбена) на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика 10,11-дигидрокарбамазепина (или иминостильбена) на хроматограмме раствора сравнения;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска 10,11-дигидрокарбамазепина (или иминостильбена), в граммах.

Содержание любой неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times 2}{S_0 \times a_1},$$

где: S_1 – площадь пика неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика карбамазепина на хроматограмме раствора сравнения;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска стандартного образца карбамазепина, в граммах.

Содержание любой примеси должно быть не более 0,2 %, суммарное содержание примесей – не более 0,5 %.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Хлориды. *Испытуемый раствор.* 0,05 г субстанции растворяют в 1 мл диметилсульфоксида, прибавляют 4 мл спирта 96 %, 5 мл воды, 0,5 мл азотной кислоты и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают 15 мин.

Раствор сравнения. Смешивают 1 мл диметилсульфоксида, 4 мл спирта 96 %, 5 мл эталонного раствора Б хлор-иона, 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата и выдерживают 15 мин.

Опалесценция в испытуемом растворе не должна превышать опалесценцию в растворе сравнения (не более 0,02 % в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Посторонние примеси».

Испытуемый раствор. Около 0,05 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью метанол – вода (1:1) до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца карбамазепина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью метанол – вода (1:1) до метки и перемешивают.

Пять раз хроматографируют стандартный раствор. Относительное стандартное отклонение площади пика карбамазепина должно быть не более 2,0 %.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Содержание $C_{15}H_{12}N_2O$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

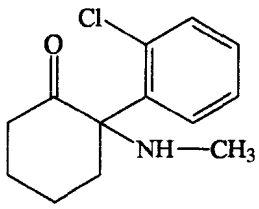
$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 100}{S_0 \times a_1 \times (100 - W)},$$

где: S_1 – площадь пика карбамазепина на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика карбамазепина на хроматограмме стандартного раствора;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска стандартного образца карбамазепина, в граммах;
W – потеря в массе при высушивании субстанции, в процентах;
P – содержание $C_{15}H_{12}N_2O$ в стандартном образце карбамазепина, в процентах.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

КЕТАМИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0241-07)*

(R,S)-2-(Метиламино)-2-(2-хлорфенил)циклогексанона гидрохлорид



• HCl

$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$ М.м. 274,19

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$.

Описание. Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,03 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 250 до 320 нм должен иметь максимумы при 270 нм и 276 нм, минимум при 274 нм и плечо в интервале от 260 до 266 нм.

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,08 % раствора субстанции в смеси 0,1 М раствор натрия гидроксида – вода – метанол (1:4:95) в области от 250 до 350 нм должен иметь максимумы при 263 нм, 269 нм, 277 нм и 302 нм и минимум при 282 нм.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 258 до 262 °С (с разложением, метод 1, без предварительного подсушивания).

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

pH. От 3,5 до 4,1 (10 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 0,95 г натрия гексансульфоната растворяют в 1000 мл смеси ацетонитрил – вода (25:75), прибавляют 4 мл уксусной кислоты ледяной и перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 50 мл ПФ.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г стандартного образца примеси А кетамина (1-[(2-хлорфенил)(метилимино)метил]циклопентанол; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 5 мл ПФ. К 0,5 мл полученного раствора прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и разбавляют ПФ до 100 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Хроматографические условия

Колонка	– 12,5 × 0,40 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 215 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Время удерживания пика кетамина должно быть 3-4,5 мин; порядок элюирования компонентов: примесь А кетамина, кетамин. Разрешение (R) между пиками должно быть не менее 1,5; хвостовой фактор (Т) пика кетамина должен быть не более 1,5.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 10 раз превышать время удерживания основного пика.

Сумма площадей всех пиков посторонних примесей на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 от площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,1 %).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 1 мл муравьиной кислоты, прибавляют 20 мл уксусной кислоты ледяной, 5 мл раствора ртути окисной ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления сине-зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

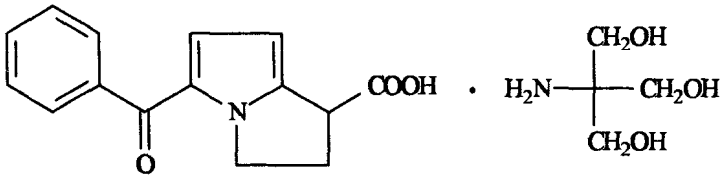
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 27,42 мг $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$.

Хранение. Список А. В сухом, защищенном от света месте.

КЕТОРОЛАК ТРОМЕТАМИН *(ФС 42-0242-07)*

Соль 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиола и (*RS*)-5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоновой кислоты



$C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ М.м. 376,41

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, мало растворим спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне, этилацетате и гексане.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кеторолака трометамина.

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в метаноле в области от 210 до 350 нм должен иметь максимумы при 245 нм и 312 нм.

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид – метанол (2:1).

Стандартный раствор. 0,01 г стандартного образца кеторолак трометамина растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид – метанол (2:1).

На линию старта пластинки со слоем силикагеля GF_{254} наносят по 40 мкл (200 мкг) испытуемого и стандартного растворов. Пластинку с нанесенными пробами помещают в камеру со смесью метиленхлорид – ацетон – уксусная кислота ледяная (95:5:2) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет 3/4 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до исчезновения запаха растворителей, опрыскивают 3 % раствором нингидрина в спирте 96 % и выдерживают при температуре 150 °С в течение 2-5 мин.

На хроматограммах в точках нанесения испытуемого и стандартного растворов должны наблюдаться розовые или фиолетовые пятна с желтой каймой (трометамин).

pH. От 5,7 до 6,7 (1 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ, используя хроматограмму испытуемого раствора, полученную в разделе «Количественное определение». Примеси «1-кетоаналога» и «1-гидроксианалога» идентифицируют по хроматограмме раствора для проверки пригодности системы.

Содержание любой примеси в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{k_i \times S_i \times 100}{\Sigma(k_i \times S_i) + S},$$

где: S_i – площадь пика примеси;
k_i – поправочный коэффициент для площади пика примеси
(k_i = 0,52 для «1-кетоаналога»; k_i = 0,67 для «1-гидроксианалога»;
k_i = 2,2 для примеси с относительным к кеторолаку временем удерживания 0,54;
k_i = 0,91 для примеси с относительным временем удерживания 0,66);
S – площадь пика кеторолака.

Содержание примеси «1-кетоаналога» должно быть не более 0,1 %; примеси «1-гидроксианалога» – не более 0,1 %; любой другой единичной примеси – не более 0,5 %. Суммарное содержание примесей должно быть не более 1,0 %.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат в вакууме при температуре 60 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола. Не более 0,1 %. Определение проводят из точной навески субстанции около 1 г.

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г субстанции должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Фосфатный буферный раствор с pH 3,0. 5,75 г аммония фосфата однозамещенного растворяют в 1000 мл воды и доводят pH полученного раствора ортофосфорной кислотой до 3,0.

Испытуемый раствор. Около 0,05 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода - тетрагидрофуран (7:3), доводят объем раствора той же смесью до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

Стандартный раствор. Около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца кеторолак трометамина помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода – тетрагидрофуран (7:3), доводят объем раствора той же смесью до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

Раствор для проверки пригодности системы. В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают 100 мл воды, прибавляют 100 мл метиленхлорида, 30 мг стандартного образца кеторолак трометамина и 1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты встряхивают и оставляют до разделения слоев. Отделяют нижний органический слой и выдерживают при прямом солнечном свете в течение 10-15 мин. 1 мл полученного раствора высушивают досуха в токе воздуха или азота, сухой остаток растворяют в 1 мл смеси вода – тетрагидрофуран (7:3). Полученный раствор содержит кеторолак и продукты его разложения: «1-кетоаналог» и «1-гидроксианалог».

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,46 см с октилсилил силикагелем (С8), 5 мкм;
Подвижная фаза	– фосфатный буферный раствор с pH 3,0 – тетрагидрофуран (70:30);
Скорость потока	– 0,6 мл/мин;
Температура	– 40 °С;
Детектор	– спектрофотометрический, 313 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Время удерживания пика кеторолака должно быть в пределах 8-12 мин. Относительные времена удерживания компонентов: «1-гидроксианалог» – около 0,63; «1-кетоаналог» – около 0,89; кеторолак – 1,00. Разрешение (R) между пиками «1-гидроксианалога» и «1-кетоаналога» должно быть не менее 1,5.

Пять раз хроматографируют стандартный раствор. Эффективность хроматографической колонки (N), рассчитанная по пику кеторолака, должна быть не менее 5500 теоретических тарелок. Относительное стандартное отклонение площади пика кеторолака должно быть не более 1,5 %.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания основного пика.

Содержание $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

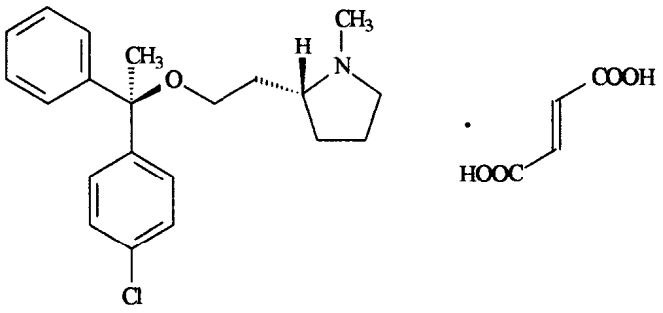
$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 100}{S_0 \times a_1 \times (100 - W)},$$

где: S_1 – площадь пика кеторолака на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика кеторолака на хроматограмме стандартного раствора;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска стандартного образца кеторолак трометамина, в граммах;
W – потеря в массе при высушивании субстанции, в процентах;
P – содержание основного вещества в стандартном образце кеторолак трометамина, в процентах.

Хранение. Список Б. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте.

КЛЕМАСТИНА ФУМАРАТ *(ФС 42-0243-07)*

(2*R*)-1-Метил-2-[2-[(1*R*)-1-фенил-1-(4-хлорфенил)этокси]этил]пирролидина фумарат (1:1)



$C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$ М.м. 460,0

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Очень мало растворим в воде и хлороформе, мало растворим в спирте 96 % и в метаноле.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра клемастина фумарата (Приложение 1).

0,04 г субстанции растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 2 мл. На линию старта пластинки размером 10 × 15 см со слоем силикагеля 60 F наносят 0,005 мл (100 мкг) полученного раствора. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,005 мл (25 мкг) 0,5 % раствора фумаровой кислоты в метаноле. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру со смесью вода – муравьиная кислота – диизопропиловый эфир (1:5:14) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет ¾ длины пластинки, ее вынимают из камеры, сушат при температуре от 100 до 105 °С в течение 30 мин и опрыскивают 1,6 % раствором калия перманганата.

Пятно на хроматограмме испытуемого раствора должно находиться на уровне пятна на хроматограмме раствора-свидетеля.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7.

pH. От 3,2 до 4,2 (1 г субстанции встряхивают в течение 5 мин с 10 мл воды, свободной от углекислого газа).

Удельное вращение. От +15,0 до +18,0 ° в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле).

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в смеси метанол – хлороформ (1:1) и разбавляют той же смесью до 5 мл.

Раствор сравнения. 0,1 мл испытуемого раствора разбавляют смесью метанол – хлороформ (1:1) до 10 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора. Рядом в качестве свидетеля наносят 10 мкл, 5 мкл и 1 мкл (соответственно 1 мкг; 0,5 мкг и 0,1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ – метанол – аммиака раствор концентрированный 25 % (90:10:1) и хроматографируют восходящим методом.

Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают реактивом Драгендорфа, а затем раствором перекиси водорода.

Любое пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должно превышать пятно на хроматограмме раствора-свидетеля (0,5 мкг) (не более 0,5 %).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 1 %.

Пятно на линии старта при оценке не учитывается (кислота фумаровая).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,1 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

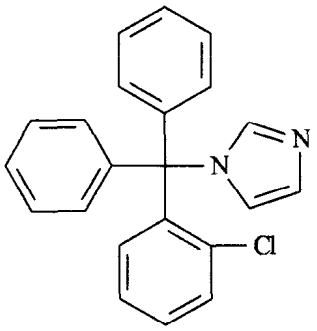
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 46,00 мг $C_{21}H_{26}ClNO \cdot C_4H_4O_4$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

КЛОТРИМАЗОЛ *(ФС 42-0244-07)*

1-[Дифенил(2-хлорфенил)метил]-1*H*-имидазол



$C_{22}H_{17}ClN_2$ М.м. 344,85

Содержит не менее 98,5 % $C_{22}H_{17}ClN_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до бледно-желтого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %, мало растворим в эфире.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клотримазола.

0,01 г субстанции растворяют в 3 мл серной кислоты концентрированной; раствор имеет бледно-желтый цвет. Прибавляют 0,01 г ртути(II) оксида и 0,02 г натрия нитрита. Смесь выдерживают при периодическом встряхивании; появляется оранжевое окрашивание, переходящее в оранжево-коричневое.

Температура плавления. От 141 до 145 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл спирта 96 % должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании Прозрачность, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6.

2-(Хлорфенил)дифенилметанол. Испытание проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции растворяют в спирте 96 % и разбавляют спиртом 96 % до 5 мл.

Раствор сравнения. 0,01 г стандартного образца 2-(хлорфенил)дифенилметанола (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в спирте 96 % и разбавляют спиртом 96 % до 5 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют спиртом 96 % до 10 мл.

10 мкл (1000 мкг) испытуемого раствора наносят на пластинку со слоем силикагеля F 254. Рядом в качестве свидетеля наносят 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью растворителей раствор аммиака концентрированный 25 % – пропанол – толуол (1:20:180) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, опрыскивают 10 % раствором серной кислоты в спирте 96 % и нагревают в течение 30 мин при температуре от 100 до 105 °С.

Пятно, соответствующее 2-(хлорфенил)дифенилметанолу на хроматограмме испытуемого раствора, по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Имидазол. Испытание проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции растворяют в спирте 96 % и разбавляют спиртом 96 % до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,01 г стандартного образца имидазола растворяют в спирте 96 % и разбавляют спиртом 96 % до 10 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют спиртом 96 % до 10 мл.

10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора наносят на пластинку со слоем силикагеля F 254. Рядом в качестве свидетеля наносят 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью растворителей раствор аммиака концентрированный 25% – пропанол – толуол (1:20:180) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и выдерживают в течение 15 мин в камере с парами хлора.

Пятно, соответствующее имидазолу на хроматограмме испытуемого раствора, по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г субстанции (точная навеска) растворяют в 80 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор – 0,2 мл 0,2 % раствора *п*-нафтолбензеина).

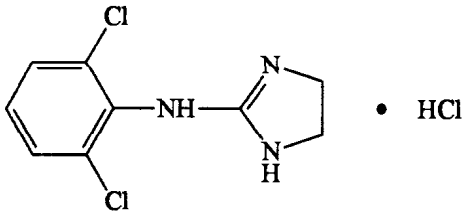
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,49 мг $C_{22}H_{17}ClN_2$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

КЛОФЕЛИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0245-07)*

2-(2,6-Дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид



$C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ М.м. 266,55

Содержит не менее 99,0 % $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в воде, спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клофелина гидрохлорида.

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,03 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 240 до 300 нм должен иметь максимумы при 272 нм и 280 нм и плечо в интервале от 263 до 267 нм.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_7.

pH. От 4,5 до 5,5 (5 % раствор).

2,6-Дихлоранилин. *Испытуемый раствор.* 0,05 г субстанции растворяют в 1 мл смеси хлороформ – спирт 96 % (1:1).

Раствор сравнения. 0,05 г 2,6-дихлоранилина растворяют в 100 мл спирта 96 %. 1 мл полученного раствора разбавляют спиртом 96 % до 10 мл.

Приготовление камеры для диазотирования. В камеру с притертой крышкой

помещают бюкс с 10-15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Перед помещением пластинки в кислоту вносят 3-5 г натрия нитрита.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру со смесью углерода тетрахлорид – метанол (1:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин, просматривают в УФ-свете при 254 нм и отмечают пятно субстанции. Затем пластинку помещают на 5 мин в камеру для диазотирования, сушат в вытяжном шкафу в течение 15 мин и опрыскивают 2 % щелочным раствором β-нафтола.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящееся на уровне пятна 2,6-дихлоранилина, по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Пирогенность. Тест-доза 50 мг субстанции в 2 мл раствора натрия хлорида 0,9 % для инъекций на 1 кг массы животного. Скорость введения – 1 мл/мин.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 0,5 мл муравьиной кислоты, прибавляют 25 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,15 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

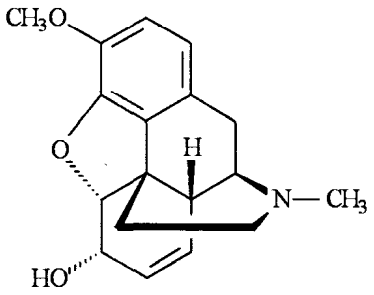
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 26,66 мг $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$.

Хранение. Список А. В защищенном от света месте.

КОДЕИН *(ФС 42-0246-07)*

(5R,6S)-N-метил-3-метокси-4,5-эпоксиморфин-7-ен-6-ол, моногидрат



$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$ М.м. 317,39

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{18}H_{21}NO_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Растворим в кипящей воде, легко растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кодеина.

0,01 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, прибавляют 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в интервале длин волн от 250 до 350 нм должен иметь только один максимум при 284 нм.

К 0,01 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной и 0,05 мл 1,3 % раствора железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане; появляется синее окрашивание. Прибавляют 0,05 мл азотной кислоты концентрированной; раствор становится красным.

Температура плавления. От 155 до 159 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Удельное вращение. От –142 до –146 ° в пересчете на сухое вещество (2 % раствор субстанции в спирте 96 %).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 1,08 г натрия октансульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 20 мл уксусной кислоты ледяной и 250 мл ацетонитрила, встряхивают до растворения и доводят объем раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции и 0,1 г натрия октансульфоната растворяют в ПФ и разбавляют ПФ до 10 мл.

Раствор сравнения А. 0,005 г стандартного образца примеси А кодеина

(7,8-дидегидро-4,5а-эпокси-3,6а-диметокси-17-метилморфинан, стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в ПФ и разбавляют в ПФ до 5 мл.

Раствор сравнения Б. 1 мл раствора сравнения А разбавляют ПФ до 20 мл.

Раствор сравнения В. 1 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. Смешивают 0,5 мл испытуемого раствора и 5 мл раствора сравнения А.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Температура колонки	– комнатная;
Скорость потока	– 2,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 245 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Разрешение между пиком кодеина и пиком примеси А должно быть не менее 3,0.

Ориентировочное время удерживания пика кодеина – 6 мин.

Пять раз хроматографируют раствор сравнения В.

Относительное стандартное отклонение для площади пика кодеина должно быть не более 5,0 %.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б и В. Время хроматографирования испытуемого раствора должно не менее чем в 10 раз быть более времени удерживания пика кодеина.

Площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

Площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %). При оценке содержания примеси С (7,7',8,8'-тетрагидро-4,5α: 4', 5'α-диэпокси-3,3'-диметокси-17,17'-диметил-2,2'-биморфинанил-6α,6'α-диол; время удерживания – около 2,3 относительно времени удерживания пика кодеина) площадь пика умножают на 0,25 (фактор коррекции).

Суммарное содержание примесей (кроме примеси А) должно быть не более 1,0 %.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть от 4,0 до 6,0 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

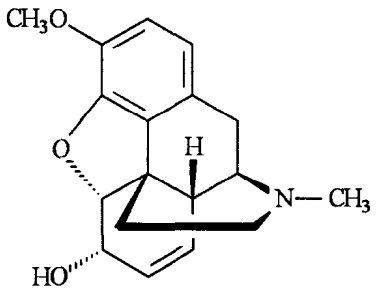
Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 20 мл диоксана и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор 0,05 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,94 мг $C_{18}H_{21}NO_3$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

КОДЕИНА ФОСФАТ *(ФС 42-0247-07)*

(5R,6S)-N-метил-3-метокси-4,5- эпоксиморфин-7-ен-6-ол фосфат (1:1), полугидрат



$\cdot H_3PO_4 \cdot {}^1/_2 H_2O$

$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1/2H_2O$ М.м. 406,4

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,5 % $C_{18}H_{24}NO_7P$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

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

Подлинность. 0,2 г субстанции растворяют в 4 мл воды, прибавляют 1 мл 20 % раствора натрия гидроксида и вызывают кристаллизацию потиранием стеклянной палочкой по стенкам пробирки при охлаждении в ледяной бане. Фильтруют, промывают осадок водой и сушат при температуре от 100 до 105 °С. Инфракрасный спектр остатка, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кодеина.

0,04 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 100 мл. 25 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл воды и 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в интервале длин волн от 250 до 350 нм должен иметь только один максимум при 284 нм.

К 0,01 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной и 0,05 мл раствора 1,3 % раствора железа(III) хлорида и нагревают на водяной

бане; появляется синее окрашивание. Прибавляют 0,05 мл азотной кислоты концентрированной; раствор становится красным.

Субстанция дает характерную реакцию В на фосфаты.

Удельное вращение. От –98 до –102 ° в пересчете на сухое вещество (2 % раствор).

pH. От 4,0 до 5,0 (4 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 1,08 г натрия октансульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 20 мл уксусной кислоты ледяной и 250 мл ацетонитрила, встряхивают до растворения и доводят объем раствора водой до метки.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции и 0,1 г натрия октансульфоната растворяют в ПФ и разбавляют ПФ до 10 мл.

Раствор сравнения А. 0,005 г стандартного образца примеси А кодеина (7,8-дидегидро-4,5α-эпокси-3,6α-диметокси-17-метилморфинан; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в ПФ и разбавляют ПФ до 5 мл.

Раствор сравнения Б. 1 мл раствора сравнения А разбавляют ПФ до 20 мл.

Раствор сравнения В. 1 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. Смешивают 0,5 мл испытуемого раствора и 5 мл раствора сравнения А.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Температура колонки	– комнатная;
Скорость потока	– 2,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 245 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Разрешение между пиком кодеина и пиком примеси А должно быть не менее 3,0.

Ориентировочное время удерживания пика кодеина – 6 мин.

Пять раз хроматографируют раствор сравнения В.

Относительное стандартное отклонение для площади пика кодеина должно быть не более 5,0 %.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б и В. Время хроматографирования испытуемого раствора должно не менее чем в 10 раз быть более времени удерживания пика кодеина.

Площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

Площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,2 %). При оценке содержания примеси С (время удерживания около 2,3 относитель-но времени удерживания пика кодеина) площадь пика умножают на 0,25 (фактор коррекции).

Суммарное содержание примесей (кроме примеси А) должно быть не более 1,0 %.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть от 1,5 до 3,0 %.

Сульфаты. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,1 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

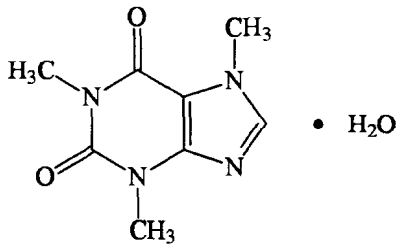
Количественное определение. Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл уксусной кислоты безводной и 20 мл диоксана и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор 0,05 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 39,74 мг $C_{18}H_{24}NO_7P$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

КОФЕИН *(ФС 42-0248-07)*

1,3,7-Триметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион, моногидрат



$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$ М.м. 212,21

Содержит не менее 99,0 % $C_8H_{10}N_4O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Растворимость. Легко растворим в горячей воде и хлороформе, умеренно (медленно) растворим в воде, мало растворим в этаноле 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ должен соответствовать по положению полос поглощения рисунку спектра кофеина моногидрата (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 250 до 300 нм должен иметь максимум при 273 нм.

0,01 г субстанции помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака; появляется красно-фиолетовое окрашивание, переходящее через 10 мин в пурпурно-красное.

0,05 г субстанции растворяют в 5 мл горячей воды, охлаждают, прибавляют 0,2 мл 0,1 М раствора йода; не должно появиться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении нескольких капель хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % образуется бурый осадок, растворимый в избытке раствора натрия гидроксида или калия гидроксида.

Температура плавления. От 235 до 238 °С (метод 1).

Субстанцию предварительно высушивают при 80 °С до постоянной массы.

Прозрачность раствора. 1 г субстанции растворяют в 10 мл свежепрокипяченной горячей воды и тотчас проводят определение. Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Кислотность или щелочность. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл свежепрокипяченной горячей воды. К охлажденному раствору прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего; появившееся желтое или зеленое окрашивание должно переходить в синее от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида. При появлении синего окрашивания оно должно переходить в желтое от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл смеси хлороформ – метанол (3:2).

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют смесью хлороформ – метанол (3:2) до 100 мл.

На линию пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью бутанол – ацетон – хлороформ – аммиака раствор концентрированный 25 % (4:3:3:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) (не более 0,5 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Посторонние алкалоиды. К 10 мл 2 % раствора субстанции прибавляют 0,2 мл реактива Майера; не должно наблюдаться помутнения раствора.

Органические примеси. Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл серной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл азотной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 80 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 4,0 % и не более 8,5 %.

Хлориды. 1 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 5 мл горячей воды, разбавляют водой до 50 мл и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05 % в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы, растворяют в 2 мл хлороформа, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желтого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

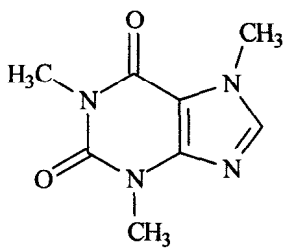
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 19,42 мг $C_8H_{10}N_4O_2$.

Хранение. Список Б. В сухом месте.

КОФЕИН БЕЗВОДНЫЙ *(ФС 42-0249-07)*

1,3,7-Триметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион



$C_8H_{10}N_4O_2$ М.м. 194,19

Содержит не менее 99,0 % $C_8H_{10}N_4O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Растворимость. Легко растворим в горячей воде и хлороформе, умеренно (медленно) растворим в воде, мало растворим в этаноле 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кофеина безводного.

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 250 до 300 нм должен иметь максимум при 273 нм.

0,01 г субстанции помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака; появляется красно-фиолетовое окрашивание, переходящее через 10 мин в пурпурно-красное.

0,05 г субстанции растворяют в 5 мл горячей воды, охлаждают, прибавляют 0,2 мл 0,1 М раствора йода; не должно появиться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении нескольких капель хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % образуется бурый осадок, растворимый в избытке раствора натрия гидроксида или калия гидроксида.

Температура плавления. От 235 до 238 °С (метод 1).

Субстанцию предварительно высушивают при 80 °С до постоянной массы.

Прозрачность раствора. 1 г субстанции растворяют в 10 мл свежепрокипяченной горячей воды и тотчас проводят определение. Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Кислотность или щелочность. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл свежепрокипяченной горячей воды. К охлажденному раствору прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего; появившееся желтое или зеленое окрашивание должно переходить в синее от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида. При появлении синего окрашивания оно должно переходить в желтое от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл смеси хлороформ – метанол (3:2).

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют смесью хлороформ – метанол (3:2) до 100 мл.

На линию пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) и 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью бутанол – ацетон – хлороформ – аммиака раствор концентрированный 25 % (4:3:3:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной

фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) (не более 0,5 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Посторонние алкалоиды. К 10 мл 2 % раствора субстанции прибавляют 0,2 мл реактива Майера; не должно наблюдаться помутнения раствора.

Органические примеси. Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл серной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл азотной кислоты концентрированной должен быть прозрачным и бесцветным.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 80 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не более 0,5 %.

Хлориды. 1 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 5 мл горячей воды, разбавляют водой до 50 мл и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05 % в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы, растворяют в 2 мл хлороформа, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желтого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

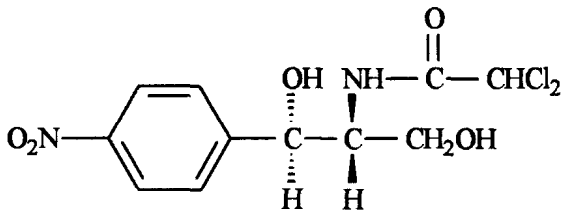
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 19,42 мг $C_8H_{10}N_4O_2$.

Хранение. Список Б. В сухом месте.

ЛЕВОМИЦЕТИН *(ФС 42-0250-07)*

5-N-[(1R,2R)-2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-2,2-дихлорацетамид



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ М.м. 323,13

Содержит не менее 99,0 % $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до белого с сероватым, желтоватым или желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок, тонкие кристаллы или продолговатые пластинки.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в этилацетате, мало растворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра левомицетина (Приложение 1).

Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 220 до 400 нм должен иметь максимум при 278 нм и минимум при 237 нм.

0,1 г субстанции нагревают на водяной бане с 5 мл раствора натрия гидроксида; появляется желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании окраска усиливается, выпадает кирпично-красный осадок и выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной лакмусовой бумаги.

Раствор, полученный в предыдущем испытании, нейтрализуют азотной кислотой разведенной по бумаге индикаторной универсальной и фильтруют. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

5 % раствор субстанции в спирте 96 % вращает плоскость поляризации вправо, а 5 % раствор субстанции в этилацетате – влево.

Температура плавления. От 149 до 153 °С.

Удельное вращение. От +18 до +21 ° в пересчете на сухое вещество (5 % раствор субстанции в спирте 96 %).

Удельный показатель поглощения. От 290 до 305 в пересчете на сухое вещество (0,002 % раствор в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в максимуме поглощения при 278 нм).

Прозрачность раствора. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл спирта 96 %. Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_5.

Кислотность или щелочность. 0,1 г субстанции встряхивают с 20 мл воды,

свободной от углекислого газа, в течение 2 мин и прибавляют 0,1 мл 0,4 % раствора бромтимолового синего. Окраска индикатора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор*. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл ацетона.

Раствор сравнения. 0,5 мл раствор А разбавляют ацетоном до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (1 мкг) и 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ – метанол – вода (90:10:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) (не более 0,5 %). Допускается пятно на линии старта.

Суммарное содержание примесей должно быть не более 1,5 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Хлориды. 0,3 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 15 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и осторожно, небольшими порциями, 5 г цинковой пыли. Остатки цинковой пыли смывают со стенок колбы 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают до полного растворения цинковой пыли. Полученный раствор титруют нитритометрически.

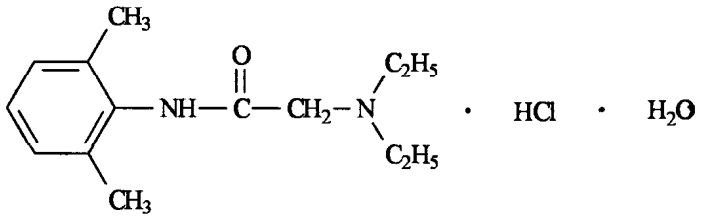
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 32,31 мг $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0251-07)*

N-(2,6-Диметилфенил)-2-(диэтиламино)ацетамида гидрохлорид моногидрат



$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ М.м. 288,82

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок.

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

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ должен соответствовать по положению полос поглощения спектру стандартного образца лидокаина гидрохлорида.

0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды и прибавляют 10 мл 1 % раствора пикриновой кислоты. Полученный осадок (пикрат) промывают водой и сушат. Температура плавления пикрата должна быть от 227 до 233 °С.

0,25 г субстанции растворяют в 10 мл воды, подщелачивают раствором натрия гидроксида и фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой. Половину осадка растворяют в 1 мл спирта 96 % и прибавляют 0,5 мл раствора кобальта нитрата; образуется голубовато-зеленый осадок.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 74 до 79 °С (метод 1, без предварительного подсушивания).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

pH. От 4,5 до 5,5 (0,5 % раствор).

2,6-Диметиланилин. *Испытуемый раствор.* 0,25 г субстанции растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до 10 мл.

Стандартный раствор. 0,05 г 2,6-диметиланилина растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до 100 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

В три одинаковые пробирки помещают: в первую пробирку – 2 мл испытуемого раствора; во вторую пробирку – 1 мл стандартного раствора и 1 мл метанола; в третью пробирку – 2 мл метанола (контрольный раствор). В каждую пробирку прибавляют по 1 мл свежеприготовленного 1 % раствора диметиламинобензальдегида в метаноле и по 2 мл уксусной кислоты ледяной и выдерживают в течение 10 мин при комнатной температуре.

Появившееся желтое окрашивание в пробирке с испытуемым раствором должно быть более интенсивным, чем в пробирке с контрольным раствором и менее интенсивным, чем в пробирке со стандартным раствором (не более 0,01 % в субстанции).

Вода. Не менее 5,5 % и не более 7,0 %. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции титруют реактивом К. Фишера.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002 % в субстанции).

Бактериальные эндотоксины. Не более 1,17 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 2 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 50 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

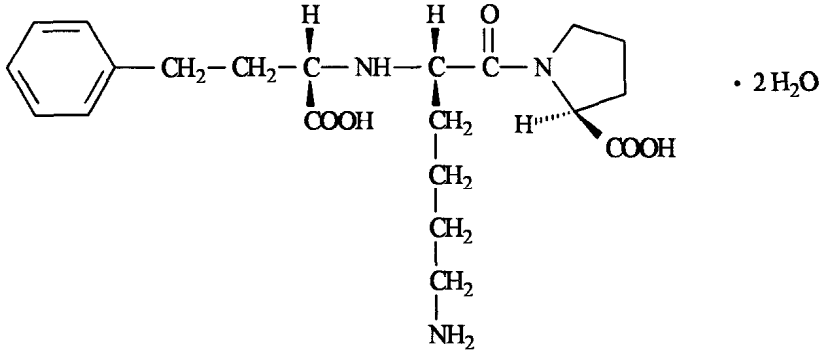
Количественное определение. Около 0,22 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл спирта 96 %, прибавляют 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют потенциометрически 0,1 М раствором натрия гидроксида. Расход титранта определяют по разности объемов титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 27,08 мг $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте.

ЛИЗИНОПРИЛ *(ФС 42-0252-07)*

1-[N^2-[(*S*)-1-Карбокси-3-фенилпропил]-L-лизил]-L-пролин, дигидрат



$C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$ М.м. 441,5

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % $C_{21}H_{31}N_3O_5$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в спирте 96 % и ацетоне.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца лизиноприла дигидрата.

Удельное вращение. От –43 до –47 ° в пересчете на безводное вещество (1 % раствор субстанции в растворе цинка ацетата).

Раствор цинка ацетата. Смешивают 600 мл воды и 150 мл уксусной кислоты ледяной. В полученном растворе растворяют при перемешивании 54,9 г цинка ацетата. Продолжая перемешивать, прибавляют 150 мл раствора аммиака концентрированного 25 %, охлаждают, pH раствора доводят до 6,4 раствором аммиака и разбавляют водой до 1000 мл.

Посторонние примеси. *Подвижная фаза (ПФ А).* Смесь ацетонитрил – фосфатный буферный раствор с pH 5,0 (3:97).

Фосфатный буферный раствор с pH 5,0. 3,12 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, pH раствора доводят до 5,0 водным раствором натрия гидроксида с концентрацией 50 г/л и разбавляют водой до 1000 мл.

ПФ Б. Смесь ацетонитрил – фосфатный буферный раствор с pH 5,0 (1:4).

Испытуемый раствор. 0,02 г субстанции растворяют в ПФ А и разбавляют ПФ А до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют ПФ А до 50 мл.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,02 г стандартного образца лизиноприла дигидрата для проверки пригодности (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в ПФ А и разбавляют ПФ А до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 3 мкм;
Температура колонки	50 °С;
Скорость потока	– 1,8 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 210 нм;
Объем пробы	– 50 мкл.

Градиентный режим

Время (мин)	ПФ А (%)	ПФ Б (%)
0-35	100 ⇒ 70	0 ⇒ 30
35-45	70	30
45-50	70 ⇒ 100	30 ⇒ 0
50-0	100	0

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Хроматограмма должна соответствовать хроматограмме, приложенной к стандартному образцу лизиноприла дигидрата для проверки пригодности. Пик примеси А и пик примеси Е должны наблюдаться с двух сторон от пика лизиноприла. Измеряют высоты пиков примеси А и примеси Е от уровня нулевой

линии (соответственно A_1 и A_2), а также высоты нижней точки кривой, разделяющей пики этих примесей и пик лизиноприла (соответственно B_1 и B_2).

Тест выдерживает испытание, если величины A_1 и A_2 не менее, чем в 9 раз больше величин B_1 и B_2 соответственно.

При необходимости при помощи 85 % фосфорной кислоты корректируют pH подвижной фазы до 4,5 и повторяют проверку. С некоторыми колонками может потребоваться дальнейшая коррекция pH до 4,0 для достижения удовлетворительного разделения пиков примеси А, лизиноприла и примеси Е. Если при этом пики примесей С и D сдвигаются в область, где интегрирование становится трудным, увеличивают содержание подвижной фазы Б от 30 до 40 % в интервале времени от 35 до 45 мин и поддерживают это соотношение фаз в течение следующих 10 мин. Возвращают содержание подвижной фазы А до 100 % в течение следующих 10 мин до следующего ввода пробы в хроматограф.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более 0,3 от площади пика лизиноприла на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Суммарная площадь всех пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более половины площади пика лизиноприла на хроматограмме раствора сравнения (0,5 %).

При оценке содержания примесей не учитывают пик растворителя и пики, появляющиеся в первые 3 мин.

Примесь А – (2*RS*)-2-амино-4-фенилбутановая кислота;

Примесь С – (2*S*)-2-[(3*S*,8a*S*)-3-(4-аминобутил)-1,4-диоксогексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-2(1*H*)-ил]-4-фенилбутановая кислота (*S*,*S*,*S*-дикетопиперазин);

Примесь D – (2*S*)-2-[(3*S*,8a*R*)-3-(4-аминобутил)-1,4-диоксогексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-2(1*H*)-ил]-4-фенилбутановая кислота (*R*,*S*,*S*-дикетопиперазин);

Примесь Е – (2S)-1-[(2S)-6-амино-2-[[(1R)-1-карбокси-3-фенилпропил]-амино]гексаноил]пирол-2-карбоновая кислота (лизиноприл R,S,S-изомер).

Вода. Не менее 8,0 % и не более 9,5 %. Определение проводят методом К. Фишера из точной навески около 0,25 г субстанции.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,35 г (точная навеска) субстанции

растворяют в 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,55 мг $C_{21}H_{31}N_3O_5$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

МАГНИЯ СУЛЬФАТ *(ФС 42-0253-07)*

Магния сульфат, гептагидрат

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ М.м. 246,48

Содержит не менее 99,0 % $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные призматические кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность. Препарат дает характерные реакции на магний и сульфаты.

Прозрачность раствора. 2 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 20 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Кислотность или щелочность. К 5 мл раствора, полученного в испытании на Прозрачность раствора, прибавляют 5 мл воды и 0,05 мл 1 % раствора фенолфталеина; раствор должен быть бесцветным. Розовое окрашивание должно появляться от прибавления не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

Хлориды. К 5 мл раствора, полученного в испытании на Прозрачность раствора, прибавляют 5 мл воды. Раствор должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,004 % в субстанции).

Тяжелые металлы. 10 мл раствора, полученного в испытании на Прозрачность раствора, должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,0005 % в субстанции).

Железо. Раствор 1,5 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать испытание на железо (не более 0,002 % в субстанции).

Марганец. 1,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, 0,2 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и нагревают до кипения. Прибавляют 2 мл 20 % раствора аммония персульфата и снова нагревают до кипения.

Проводят контрольный опыт с 5 мл воды и теми же реактивами.

Оба раствора охлаждают и переносят в одинаковые пробирки. В пробирку с контрольным опытом прибавляют из микробюретки 0,01 М раствор калия перманганата до тех пор, пока окраска не сравняется с окраской испытуемого раствора. Сравнение окрасок проводят на белом фоне по оси пробирок.

1 мл 0,01 М раствора калия перманганата соответствует 0,11 мг марганца, которого в субстанции должно быть не более 0,004 %.

Препарат, предназначенный для приготовления стерильных лекарственных форм, не должен содержать марганца.

Мышьяк. 0,25 г субстанции должны выдерживать испытание на мышьяк (не более 0,0002 % в субстанции).

Потеря в массе при прокаливании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат в течение 2,5 ч при температуре от 100 до 105 °С, а затем прокаливают при температуре красного каления до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 48,0 и не более 52,0 %.

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,07 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация – 250 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 100 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 15 г субстанции (точная навеска) растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный).

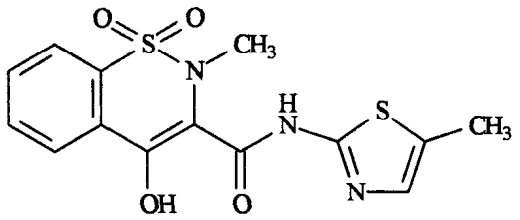
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 12,32 мг $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

МЕЛОКСИКАМ *(ФС 42-0254-07)*

4-Гидрокси-2-метил-*N*-(5-метилтиазол-2-ил)-2*H*-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид



$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ М.м. 351,41

Содержит не менее 99,0 % $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Бледно-желтый порошок.

Растворимость. Растворим в диметилформамиде, мало растворим в ацетоне, очень мало растворим в спирте 96% и метаноле, практически нерастворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца мелоксикама.

Спектр поглощения 0,0015 % раствора субстанции в метаноле в области от 240 до 450 нм должен иметь максимум при 354 нм.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза А (ПФ А). 1 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 1000 мл воды и доводят pH раствора раствором натрия гидроксида до 6,0 ± 0,05.

Подвижная фаза Б (ПФ Б). Метанол.

0,4 М раствор натрия гидроксида. 40 мл 1 М раствора натрия гидроксида разводят водой до 100 мл.

Растворитель. Смешивают 30 мл 0,4 М раствора натрия гидроксида, 300 мл воды и 200 мл метанола.

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции растворяют в 50 мл растворителя. 5 мл полученного раствора разбавляют смесью метанол – вода (2:3) до 10 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора смесью метанол – вода (2:3) до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора той же смесью до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,1 г стандартной смеси мелоксикама и примесей (Meloxicam impurity standard BPCRS) растворяют в 25 мл растворителя. 5 мл полученного раствора разбавляют смесью метанол – вода (2:3) до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка – 15 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;

ПФ – градиентное элюирование:

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %
0	60	40
2,5	60	40
12	30	70

Скорость потока – 1,0 мл/мин;

Детектор – спектрофотометрический, 260 нм и 350 нм;

Объем пробы – 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Полученная хроматограмма по виду и параметрам разделения должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к образцу стандартной смеси.

Хроматографируют раствор сравнения (350 нм) и испытуемый раствор (260 нм и 350 нм).

Площадь пика примеси А и примеси С на хроматограмме испытуемого раствора при 350 нм должна быть не более половины площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения при 350 нм (не более 0,1 % примеси А с учетом относительного фактора отклика, равным 0,5 и не более 0,05 % примеси С); площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора при

260 нм должна быть не более площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения при 350 нм (не более 0,1 %); площадь пика любой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора при длине волны наибольшего отклика (260 нм или 350 нм) должна быть не более площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения при 350 нм (не более 0,1 %). Суммарное содержание примесей не должно превышать 0,3 %.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 50 мл уксусной кислоты ледяной и 5 мл муравьиной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

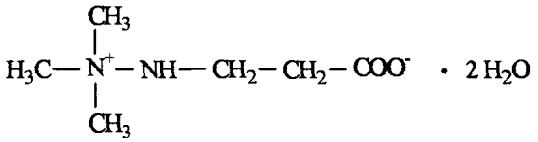
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 35,14 мг $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

МЕЛЬДОНИЙ *(ФС 42-0255-07)*

3-(2,2,2-Триметилгидразиний)пропионат, дигидрат



$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot 2H_2O$ М.м. 182,22

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_6H_{14}N_2O_2$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Бесцветные или белые кристаллы, белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом; очень гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, метаноле, легко растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра мельдония (Приложение 1).

0,05 г субстанции растворяют в 3 мл воды, прибавляют 1 мл реактива

(непосредственно перед использованием смешивают равные объемы растворов I и II реактива Драгендорфа и уксусной кислоты ледяной) и перемешивают; образуется оранжевый осадок.

Температура плавления. От 85 до 90 °С (метод 1).

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

pH. От 7,5 до 8,3 (10 % раствор) для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

От 7,5 до 9,0 (10 % раствор) для субстанции, предназначенной для приготовления пероральных лекарственных форм.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ/МС/МС.

Подвижная фаза А (ПФ А). Смесь вода – гептафтормасляная кислота (1000:1).

Подвижная фаза Б (ПФ Б). Смесь метанол – гептафтормасляная кислота (1000:1).

Испытуемый раствор. Около 0,01 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ А, доводят объем раствора ПФ А до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. Около 0,01 г (точная навеска) стандартного образца каждой примеси (примесь А – триметиламмония бромид; примесь Б – 1,1,1-триметилгидразина бромид; примесь В – 3-гидрокси-1,1-диметил-4,5-дигидро-1*Н*-пиразолий-1-бетаина гидрат; примесь Г – 3-(2,2,2-триметилгидразиний)метилпропионата бромид; примесь Д – 3-(2,2,2-триметилгидразиний)изопропилпропионата бромид и примесь Е – 3-(2,2,2-триметилгидразиний)этилпропионата бромид) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ А, доводят объем раствора ПФ А до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ А до метки и перемешивают.

Стандартные образцы примесей поставляются производителями субстанции.

Хроматографические условия

Колонка – 3,0 × 150 мм с октадецилсилил силикагелем (С18), 3,5 мкм;

ПФ – градиентное элюирование:

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %
0	90	10
7	65	35
12	40	60
18	25	75
19	90	10
25	90	10

Скорость потока – 0,2 мл/мин;

Детектор – квадрупольный масс-спектрометрический (МС/МС);

Объем пробы – 20 мкл.

Условия МС/МС

Режим электрораспыления	– позитивный (ES+);
Рабочий режим	– мониторинг реакций заданных ионов (MRM);
Температура источников ионов	– 110 °С;
Температура испарения	– 220 °С;
Напряжение: на конусе	– 15 В;
на капилляре	– 3,00 кВ;
Газ столкновений (CID)	– аргон;
Давление газа столкновений (CID)	– $3{,}0 \cdot 10^{-3}$ мбар.

Переходы сканирования масс и энергии столкновений

Компонент	**Время удерживания, мин**	**Переходы сканирования масс, Да**	**Энергия столкновений, эВ**
Примесь В	~ 6,0	115,19 → 71,92	19
Примесь Б	~ 6,9	74,99 → 59,04	15
Примесь А	~ 7,3	59,97 → 44,98	18
3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат	~ 8	147,0 → 59,0	18
Примесь Г	~ 12	161,19 → 59,00	23
Примесь Е	~ 15	175,19 → 58,07	23
Примесь Д	~ 17	189,26 → 58,01	22

Хроматографируют раствор сравнения. Отношение «сигнал/шум» должно быть не менее 10 для примеси А, не менее 50 для примесей Б и В, не менее 200 для примеси Г и не менее 1000 для примесей Д и Е.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание каждой примеси в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0}{S_0 \times a_1 \times 10},$$

где: S_1 – площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска стандартного образца соответствующей примеси, в граммах.

Содержание любой примеси должно быть не более 0,1 %, суммарное содержание примесей – не более 0,5 %.

Вода. Не менее 19,7 % и не более 21,0 %. Определение проводят методом К. Фишера из точной навески около 0,12 г субстанции. Конец титрования определяют электрометрически.

Хлориды. 0,5 г субстанции растворяют в 25 мл воды. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл раствора, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05 % в субстанции).

Сульфатная зола. Не более 0,1 %. Определение проводят из точной навески субстанции – около 1 г.

Тяжелые металлы. 1 г субстанции растворяют в 20 мл воды. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация – 100 мг/мл).

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм в соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 40 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически или до появления голубовато-зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл раствора кристаллического фиолетового).

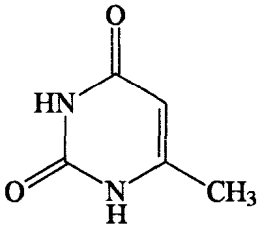
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 14,62 мг $C_6H_{14}N_2O_2$.

Хранение. В сухом месте.

МЕТИЛУРАЦИЛ *(ФС 42-0256-07)*

6-Метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион



$C_5H_6N_2O_2$ М.м. 126,12

Содержит не менее 99,0 % $C_5H_6N_2O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Мало растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра метилурацила (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в области от 220 до 300 нм должен иметь максимум при 260 нм и минимум при 231 нм.

К 0,1 г субстанции прибавляют 10 мл бромной воды и встряхивают; бромная вода обесцвечивается в течение 5 мин.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 1 мл 99,7 % муравьиной кислоты, прибавляют 1 мл воды и перемешивают

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют водой до 250 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 5 мкл (250 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (0,5 мкг) и 2,5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью уксусная кислота ледяная – вода – бутанол (1:1:4) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,2 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) четко видно пятно.

Хлориды. 0,75 г субстанции встряхивают с 25 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,3 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

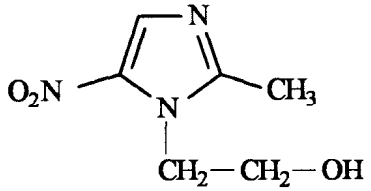
Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по индикатору 1 % раствору тимолового синего в диметилформамиде, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола до появления сине-голубого окрашивания (индикатор – 0,2 мл 1 % раствора тимолового синего в диметилформамиде), не исчезающего в течение 30 с.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,61 мг $C_5H_6N_2O_2$.

Хранение. Список Б. В сухом месте.

МЕТРОНИДАЗОЛ *(ФС 42-0257-07)*

2-(2-Метил-5-нитроимидазол-1-ил)этанол



$C_6H_9N_3O_3$ М.м. 171,16

Содержит не менее 99,0 % $C_6H_9N_3O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до белого с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в воде, ацетоне и спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра метронидазола (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 277 нм и минимум при 240 нм.

К 0,02 г субстанции прибавляют 0,01 г цинковой пыли, 1 мл воды и 0,25 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Охлаждают во льду, прибавляют 0,5 мл раствора натрия нитрита и 1 мл 1 % раствора сульфаминовой кислоты. 0,5 мл полученного раствора прибавляют к 0,5 мл 2 % щелочного раствора β-нафтола и 2 мл раствора натрия гидроксида; появляется оранжево-красное окрашивание.

Температура плавления. От 160 до 165 °С (в пределах 2,5 °С).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции растворяют в 20 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном II.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном GY_6.

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). Метанол – раствор калия фосфата однозамещенного с концентрацией 1,36 г/л (3:7).

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в подвижной фазе (ПФ), доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г 2-метил-4-нитроимидазола растворяют в 10 мл испытуемого раствора и разбавляют ПФ до 100 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 100 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 4,6 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Температура	– комнатная;
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 315 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Разрешение (R) между пиками метронидазола и 2-метил-5-нитроимидазола должно быть не менее 2,0.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания пика метронидазола.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика метронидазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %). Суммарная площадь пиков примесей должна быть не более удвоенной площади пика метронидазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Не более 0,035 ЕЭ на 1 мг субстанции, используемой в приготовлении радиосенсибилизирующей субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация – 5 мг/мл) при нагревании до 37 °С.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор – 0,05 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

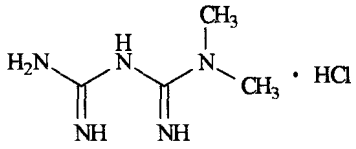
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 17,12 мг $C_6H_9N_3O_3$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0258-07)*

1,1-Диметилбигуанида гидрохлорид



$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ М.м. 165,63

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок.

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

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца метформина гидрохлорида.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 222 до 226 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Посторонние примеси. *Подвижная фаза (ПФ)*. Раствор аммония фосфата однозамещенного с концентрацией 17 г/л доводят до pH 3,0 ± 0,1 ортофосфорной кислотой концентрированной.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 0,02 г стандартного образца цианогуанидина (стандарт ВР или аналогичного качества) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор сравнения Б. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,01 г меламина (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 90 мл воды, прибавляют 5 мл испытуемого раствора и разбавляют водой до 100 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 50 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,46 см, силикагель с бензолсульфонными группами, 10 мкм;
Скорость потока	– 1 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 218 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Разрешение (R) между пиками меламина и метформина должно быть не менее 10.

Хроматографируют раствор сравнения Б не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонение площади пика метформина не должно превышать 5 %.

Хроматографируют растворы сравнения и испытуемый раствор.

Площадь пика цианогуанидина на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,02 %); площадь любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика метформина на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей должна не более чем в 2,5 раза превышать площадь пика метформина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 4 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 80 мл ацетонитрила и сразу титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

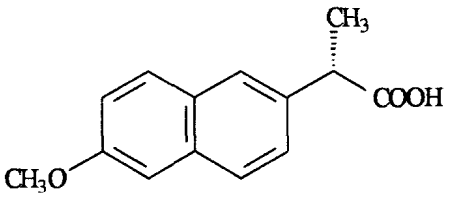
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,56 мг $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

НАПРОКСЕН *(ФС 42-0259-07)*

(*S*)-2-(6-Метокси-2-нафтил)пропионовая кислота



$C_{14}H_{14}O_3$ М.м. 230,27

Содержит не менее 98,5 % $C_{14}H_{14}O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 % и метаноле, мало растворим в эфире.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца напроксена.

0,01 г субстанции растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 100 мл. 10 мл полученного раствора разбавляют метанолом до 25 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 262 нм, 271 нм, 316 нм и 331 нм.

Температура плавления. От 154 до 158 °С.

Удельное вращение. От +63 до +68,5 ° в пересчете на сухое вещество (2 % раствор субстанции в хлороформе).

Прозрачность раствора. Раствор 1,25 г субстанции в 25 мл метанола должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном 1.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,25 г субстанции растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 5 мл.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

Раствор для опрыскивания. 0,02 г диметиламинобензальдегида растворяют в 20 мл спирта 96 % и прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (2,5 мкг) и 5 мкл (1,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью уксусная кислота ледяная – тетрагидрофуран – толуол (1:3:30) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Любое пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %). Суммарное содержание примесей должно быть не более 1 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (1,25 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

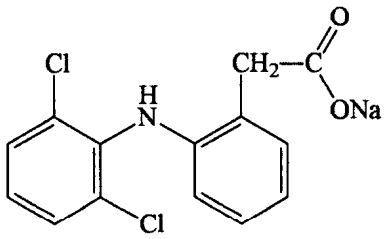
Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 25 мл воды и 75 мл метанола и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя 1 мл 1 % раствора фенолфталеина в качестве индикатора.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,03 мг $C_{14}H_{14}O_3$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАК *(ФС 42-0260-07)*

Натриевая соль [2-(2,6-дихлорфениламино)фенил]уксусной кислоты



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ М.м. 318,14

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до слабо желтого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в метаноле, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде, мало растворим в ацетоне.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра натрия диклофенака (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе натрия гидроксида в области от 240 до 350 нм должен иметь максимум при 276 нм и минимум при 249 нм.

Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Оптическая плотность раствора, полученного в испытании на Прозрачность раствора, измеренная на спектрофотометре при длине волны 440 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно метанола, должна быть не более 0,05.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Фосфатный буферный раствор с pH 2,5. 0,8 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 2,5 ортофосфорной кислотой концентрированной, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 50 мл метанола.

Раствор сравнения. 2 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и

перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,6 г субстанции растворяют в 10 мл воды при нагревании до 50 °С, прибавляют 0,2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и оставляют на 1 ч. Выпавший осадок диклофенак-кислоты отфильтровывают и сушат при температуре 100 °С до постоянной массы. Осадок переносят в пробирку, которую погружают на глубину около 3 см в масляную баню с температурой 170 °С. Начало плавления диклофенак-кислоты сопровождается пенообразованием, по окончании которого плав выдерживают при той же температуре еще 10 мин и оставляют до охлаждения. 0,01 г полученной смеси растворяют в 100 мл метанола.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,46 см с октилсилил силикагелем (С8), 5 мкм;
ПФ	– метанол – фосфатный буферный раствор с pH 2,5 (66:34);
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Времена удерживания компонентов: примесь А диклофенака (1-[2,6-дихлорфенил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он) – около 12 мин, диклофенак – около 25 мин. Разрешение (R) между пиками должно быть не менее 6,5.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 1,5 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 25 % от площади пика на хроматограмме раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 4,67 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) препарата растворяют в 30 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски раствора от фиолетовой к зеленой (индикатор – 0,06 мл 0,01 % раствора кристаллического фиолетового).

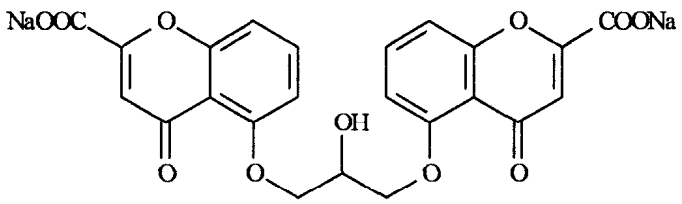
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 31,81 мг $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$.

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

НАТРИЯ КРОМОГЛИКАТ *(ФС 42-0261-07)*

Динатриевая соль 5,5'-[(2-гидроксипропан-1,3-диил)бис-(окси)]бис(4-оксо-4*H*-хромен-2-карбоновой кислоты)



$C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$ М.м. 512,3

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

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

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца натрия кромогликата.

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в фосфатном буферном растворе с pH 7,4 в области от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 239 нм и 327 нм; отношение оптических плотностей в максимумах (A_{327}/A_{239}) должно быть от 0,25 до 0,30.

Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать сравнение с эталоном II.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_5.

Кислотность или щелочность. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды, свободной от углекислого газа, прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина; раствор бесцветный. Прибавляют 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида, раствор окрашивается в розовый цвет. Прибавляют 0,4 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты; раствор бесцветный. Прибавляют 0,2 мл 0,04 % раствора метилового красного; раствор окрашивается в красный цвет.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл смеси вода – тетрагидрофуран – ацетон (6:4:1).

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют смесью вода – тетрагидрофуран – ацетон (6:4:1) до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (0,5 мкг) и 5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ – метанол – уксусная кислота ледяная (9:9:2) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 3/4 длины пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до исчезновения запаха растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,5 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) четко видно пятно.

Оксалаты. *Раствор железа салицилата.* 0,1 г железа(III) аммония сульфата растворяют в 100 мл воды, содержащей 2 мл серной кислоты концентрированной. К полученному раствору прибавляют 50 мл 1,15 % раствора натрия салицилата, 10 мл 2 М раствора уксусной кислоты, 80 мл 13,6 % раствора натрия ацетата и доводят объем раствора водой до 500 мл.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 5 мл раствора железа салицилата и доводят объем раствора водой до 50 мл.

Стандартный раствор. 0,35 г щавелевой кислоты растворяют в 20 мл воды, прибавляют 5 мл раствора железа салицилата и доводят объем раствора водой до 50 мл.

Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная на спектрофотометре при длине волны 480 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды, не должна превышать оптической плотности стандартного раствора, измеренной в тех же условиях (не более 0,35 %).

Вода. Не более 10,0 %. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции титруют реактивом К. Фишера.

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г субстанции должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

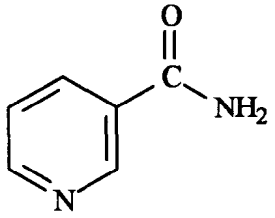
Количественное определение. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в смеси 5 мл 2-пропанола и 25 мл этиленгликоля; смесь охлаждают. Прибавляют 30 мл диоксана и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 25,62 мг $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$.

Хранение. В защищенном от света месте.

НИКОТИНАМИД *(ФС 42-0262-07)*

3-Пиридинкарбоксамид



$C_6H_6N_2O$ М.м. 122,13

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_6H_6N_2O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра никотинамида (Приложение 1).

0,1 г субстанции кипятят в 1 мл раствора натрия гидроксида; появляется характерный запах аммиака.

Температура плавления. От 128 до 131 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7.

pH. От 6,0 до 7,5 (5 % раствор).

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор*. 0,4 г субстанции растворяют в 5 мл смеси спирт 96 % – вода (1:1).

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют смесью спирт 96 % – вода (1:1) до 8 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют той же смесью до 50 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 5 мкл (400 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (1 мкг) и 2,5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью спирт 96 % – хлороформ – вода (45:48:4) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) (не более 0,25 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 20 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор – 0,05 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

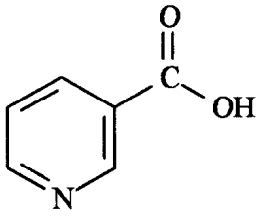
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 12,21 мг $C_6H_6N_2O$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА *(ФС 42-0263-07)*

Пиридин-3-карбоновая кислота



$C_6H_5NO_2$ М.м. 123,11

Содержит не менее 99,5 % $C_6H_5NO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, растворим в кипящей воде, мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра никотиновой кислоты (Приложение 1).

0,1 г субстанции растворяют при нагревании на водяной бане в 10 мл воды. К 3 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора меди ацетата; выпадает осадок синего цвета.

Прозрачность раствора. 0,1 г субстанции растворяют в горячей воде, охлаждают и разбавляют водой до 10 мл. Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

2,6-Пиридиндикарбоновая и 2,5-Пиридиндикарбоновая кислоты. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 0,5 мл свежеприготов-

ленного 5 % раствора железа закисного сульфата; окраска раствора должна быть не интенсивнее эталона Y_7.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор*. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют водой до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (0,5 мкг) и 2,5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью пропанол – муравьиная кислота безводная – вода (17:2:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат при температуре от 100 до 105 °С в течение 10 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,5 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) четко видно пятно.

Хлориды. 0,25 г субстанции растворяют в 25 мл воды. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02 % в субстанции).

Сульфаты. К 0,5 г субстанции прибавляют 9 мл воды и 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, перемешивают до растворения и прибавляют 1 мл 5 % раствора бария хлорида. Раствор должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 % в субстанции).

Нитраты. К 0,01 г субстанции прибавляют 2 мл раствора дифениламина и перемешивают; не должно появляться голубое окрашивание.

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Пирогенность. Тест-доза 5 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на 1 кг массы животного.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

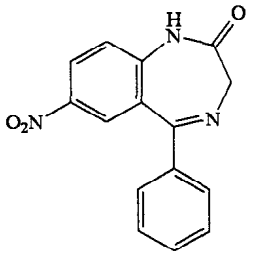
Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл свежепрокипяченной горячей воды, охлаждают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина), не исчезающего в течение 2 мин.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,31 мг $C_6H_5NO_2$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

НИТРАЗЕПАМ *(ФС 42-0264-07)*

7-Нитро-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-он



$C_{15}H_{11}N_3O_3$ М.м. 281,27

Содержит не менее 99,0 % $C_{15}H_{11}N_3O_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Светло-желтый или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и эфире, умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра нитразепама (Приложение 1).

0,01 г субстанции растворяют в смеси метанол – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (9:1) и разбавляют той же смесью до 100 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют смесью метанол – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (9:1) до 20 мл. Регистрируют спектр поглощения полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм в области от 230 до 350 нм. В спектре должен наблюдаться максимум при 280 нм, минимум при 240 нм и плечо в интервале от 343 до 347 нм.

К 0,02 г субстанции прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 10 мл воды. Нагревают на водяной бане в течение 15 мин, охлаждают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл 0,1 % раствора натрия нитрита и оставляют на 10 мин. Прибавляют 1 мл 0,1 % раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида; появляется ярко-розовое окрашивание.

Температура плавления. От 226 до 230 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл хлороформа должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в хлороформе и разбавляют хлороформом до 5 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют хлороформом до 50 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют хлороформом до 20 мл.

На линию пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (0,4 мкг), 10 мкл (0,2 мкг) и 5 мкл (0,1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью бензол – метилэтилкетон (2:1) и хроматографируют восходящим методом. Смесь растворителей используют однократно. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора

по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,2 мкг) (не более 0,1 %). Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,2 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,1 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желтого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствор кристаллического фиолетового).

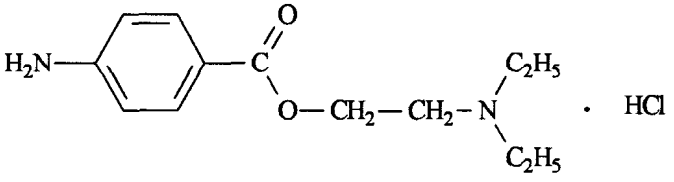
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,13 мг $C_{15}H_{11}N_3O_3$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

НОВОКАИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0265-07)*

[2-(Диэтиламино)этил]-4-аминобензоата гидрохлорид



$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ М.м. 272,78

Содержит не менее 99,5 % и не более 101,0 % $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, мало растворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра новокаина гидрохлорида (Приложение 1).

0,05 г субстанции растворяют в 2 мл воды. Раствор дает характерную реакцию на первичные ароматические амины с образованием оранжево-красного окрашивания, переходящего в вишнево-красное.

0,05 г субстанции растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,15 мл серной кис-

лоты разведенной 16 % и 1 мл 0,1 М раствора калия перманганата; фиолетовое окрашивание сразу исчезает.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 154 до 158 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

pH. От 6,0 до 7,5 (1 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции растворяют в 0,6 мл воды и разбавляют спиртом 96 % до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,01 г 4-аминобензойной кислоты и 0,01 г анестезина растворяют в 100 мл спирта 96 %. 1 мл полученного раствора разбавляют спиртом 96 % до 10 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 20 мкл (400 мкг) испытуемого раствора и 20 мкл (0,2 мкг 4-аминобензойной кислоты и 0,2 мкг анестезина) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью бензол – ацетон (4:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятна посторонних примесей на хроматограмме испытуемого раствора, находящиеся на уровне пятен 4-аминобензойной кислоты и анестезина, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должны превышать соответствующие пятна на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 % каждой примеси).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,14 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 100 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 400 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления стерильных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Полученный раствор титруют нитритометрически.

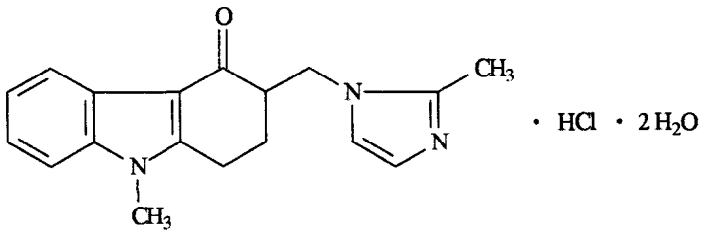
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 27,28 мг $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ОНДАНСЕТРОНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0266-07)*

9-Метил-3-[(2-метил-1*H*-мидазол-1-ил)метил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-4-она гидрохлорид, дигидрат



$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2\ H_2O$ М.м. 365,86

Содержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl$ в пересчете на безводное вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде и в спирте 96 %, мало растворим в метиленхлориде, очень мало растворим в ацетоне и хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ондансетрона гидрохлорида.

0,01 г субстанции растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и разбавляют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 100 мл. 5 мл полученного раствора разбавляют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до 50 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 248 нм, 266 нм и 309 нм и минимумы при 231 нм, 257 нм и 282 нм.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Оптическая плотность раствора, полученного в испытании на Прозрачность раствора, измеренная на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при 390 нм, должна быть не более 0,1.

pH. От 4,0 до 5,5 (1 % раствор).

Посторонние примеси. Определение примеси D (1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-метилен-4Н-карбазол-4-он) проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 2,74 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 5,4 ± 0,1 1 М раствором натрия гидроксида. 800 мл полученного раствора смешивают с 200 мл ацетонитрила.

Испытуемый раствор. Около 0,055 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, объем раствора доводят ПФ до метки.

Раствор сравнения. Около 0,004 г стандартного образца примеси D (1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-метилен-4Н-карбазол-4-он; стандарт USP или аналогичного качества) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, объем раствора доводят ПФ до метки. 1 мг полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, объем раствора доводят ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,001 г стандартного образца примеси С (1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-4Н-карбазол-4-он; стандарт USP или аналогичного качества) растворяют в ПФ и разбавляют ПФ до 10 мл. 1 мл полученного раствора смешивают с 1,5 мл раствора сравнения и разбавляют ПФ до 100 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 20 × 0,46 см, силикагель с нитрильными группами (CN), 4 мкм;
Скорость потока	– 1,5 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 328 нм;
Объем пробы	– 25 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Время удерживания пика примеси С около 0,8 относительно времени удерживания пика примеси D. Разрешение (R) между пиками примесей С и D должно быть не менее 1,5.

Пять раз хроматографируют раствор сравнения. Относительное стандартное отклонение для площади пика примеси D должно быть не более 5,0 %.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор и определяют площади пиков примеси D.

Содержание примеси D в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P}{S_0 \times a_1},$$

где: S_1 – площадь пика примеси D на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика примеси D на хроматограмме раствора сравнения;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска стандартного образца примеси D стандарта, в граммах;
P – чистота стандартного образца примеси D, в процентах.
Содержание примеси D должно быть не более 0,1 %.

Метод 1. Определение неидентифицированных примесей проводят методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением.

Содержание любой примеси в процентах (X) определяют по формуле:

$$X = \frac{S_i \times 100}{\Sigma S_i \times S_1},$$

где: S_i – площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;
S_1 – площадь пика ондансетрона на хроматограмме испытуемого раствора.

Содержание любой примеси должно быть не более 0,1 %. Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,5 %.

Метод 2. Определение примесей проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,125 г субстанции растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 10 мл.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

Раствор сравнения Б. 0,001 г стандартного образца примеси А (3-(диметиламинометиламино-1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-4Н-карбазол-4-он; стандарт USP или аналогичного качества) растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 10 мл.

Раствор сравнения В. 0,001 г стандартного образца примеси В (6,6'-метилен-бис-[(1,2,3,9-тетрагидро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-метил]-4Н-карбазол-4-он; стандарт USP или аналогичного качества) растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 10 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 20 мкл (250 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (2,5 мкг) и 4 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Рядом на ту же пластинку наносят 2 мкл (25 мкг) испытуемого раствора и в ту же точку по 10 мкл (1 мкг) растворов сравнения Б и В. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ – этилацетат – метанол – раствор аммиака концентрированный 25 % (90:50:40:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,2 %). Суммарное содержание примесей должно быть не более 1 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме смешанного раствора из общей точки нанесения четко видны три пятна.

Вода. Не менее 9,0 % и не более 10,5 %. Определение проводят методом К. Фишера из точной навески около 0,25 г субстанции.

Сульфаты. 0,15 г субстанции растворяют в воде и разводят водой до 10 мл. Раствор должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,015 % в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. *Подвижная фаза (ПФ).* 2,74 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 5,4 ± 0,1

1 М раствором натрия гидроксида. 500 мл полученного раствора смешивают с 500 мл ацетонитрила.

Испытуемый раствор. Около 0,09 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, объем раствора доводят ПФ до метки. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, объем раствора доводят ПФ до метки.

Стандартный раствор. Около 0,09 г (точная навеска) стандартного образца ондансетрона гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, объем раствора доводят ПФ до метки. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, объем раствора доводят ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,001 г стандартного образца примеси А растворяют в стандартном растворе и разбавляют стандартным раствором до 10 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют стандартным раствором до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 20 × 0,46 см, силикагель с нитрильными группами (CN), 4 мкм;
Скорость потока	– 1,5 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 216 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Время удерживания пика примеси А около 1,1 относительно времени удерживания пика ондансетрона. Разрешение (R) между пиками примеси А и ондансетрона должно быть не менее 1,5.

Пять раз хроматографируют стандартный раствор. Относительное стандартное отклонение для площади пика ондансетрона должно быть не более 2,0 %.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы и определяют площади пиков. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания основного пика.

Содержание $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl$ в процентах (X) вычисляют по формуле:

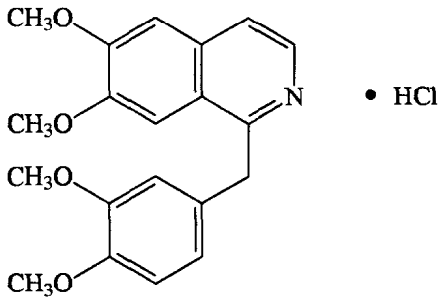
$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 100}{S_0 \times a_1 \times (100 - W)},$$

где: S_1 – площадь пика ондансетрона на хроматограмме испытуемого раствора Б;
S_0 – площадь пика ондансетрона на хроматограмме стандартного раствора А;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска стандартного образца ондансетрона гидрохлорида, в граммах;
W – содержание воды, в процентах;
P – содержание основного вещества в стандартном образце ондансетрона гидрохлорида, в процентах.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0267-07)*

6,7-Диметокси-1-(3,4-диметоксибензил)изохинолина гидрохлорид



$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ М.м. 375,84

Содержит не менее 99,0 % $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белые или почти белые кристаллы или белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра папаверина гидрохлорида (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,0005 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 230 до 270 нм должен иметь максимум при 251 нм.

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,0025 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 270 до 350 нм должен иметь максимумы при 285 нм и 309 нм.

К 0,1 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной и нагревают; появляется фиолетовое окрашивание.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. 0,5 г растертой субстанции растворяют в 25 мл воды при нагревании до 50 °С. Раствор после охлаждения должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_6.

pH. От 3,0 до 4,5 (2 % раствор).

Легко карбонизируемые примеси. К 0,05 г субстанции прибавляют 5 мл серной кислоты концентрированной и выдерживают раствор в течение 15 мин. Полученный раствор должен выдерживать сравнение с эталоном R_4 или Y_4.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл хлороформа.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют хлороформом до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (2,5 мкг) и 2 мкл (0,5 мкг) раствора

сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью толуол – этилацетат – диэтиламин (7:2:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 20 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,1 %). Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их пятен на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с пятном на хроматограмме раствора сравнения (2,5 мкг), не должно превышать 0,5 %. Пятно на старте в расчет не принимают.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Железо. Сульфатная зола из 1 г субстанции должна выдерживать испытание на железо (не более 0,003 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 2,9 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация – 10 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 100 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 1 мл муравьиной кислоты, прибавляют 10 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления ярко-желтого окрашивания (индикатор – 0,15 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

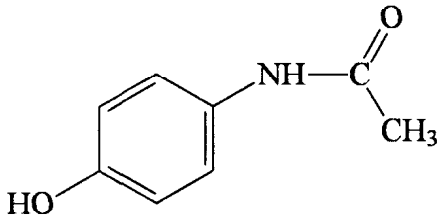
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,58 мг $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ПАРАЦЕТАМОЛ *(ФС 42-0268-07)*

N-(4-Гидроксифенил)ацетамид



$C_8H_9NO_2$ М.м. 151,17

Содержит не менее 99,9 % и не более 101,0 % $C_8H_9NO_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, умеренно растворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ должен соответствовать по положению полос поглощения рисунку спектра парацетамола (Приложение 1).

0,05 г субстанции растворяют в 100 мл спирта 96%. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и разбавляют спиртом 96 % до 100 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 249 нм.

0,1 г субстанции встряхивают с 10 мл воды и прибавляют 0,5 мл 3 % раствора железа(III) хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Температура плавления. От 168 до 172 °С (в пределах 3 °С).

pH. От 5,4 до 6,6 (0,5 г субстанции встряхивают в течение 2 мин с 10 мл воды).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

0,05 М раствор натрия фосфата двузамещенного. 17,9 г натрия фосфата двузамещенного растворяют в воде и доводят объем раствора до 1000 мл.

0,05 М раствор натрия фосфата однозамещенного. 7,8 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в воде и доводят объем раствора до 1000 мл.

Раствор тетрабутиламмония гидроксида. 4,6 г 40 % раствора тетрабутиламмония гидроксида (или 1,84 г тетрабутиламмония гидроксида 30-водного) растворяют в метаноле и доводят объем раствора спиртом метиловым до 1000 мл.

Подвижная фаза (ПФ). 0,05 М раствор натрия фосфата двузамещенного – 0,05 М раствор натрия фосфата однозамещенного – раствор тетрабутиламмония гидроксида (37,5:37,5:25).

Испытуемый раствор. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 2,5 мл раствора тетрабутиламмония гидроксида в метаноле, доводят объем раствора смесью 0,05 М раствор натрия фосфата двузамещенного – 0,05 М раствор натрия фосфата однозамещенного (1:1) до метки и перемешивают. Испытуемый раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения А. Около 0,05 г (точная навеска) 4-аминофенола, около 0,05 г (точная навеска) 4-хлорацетанилида и 0,05 г субстанции помещают в

мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора подвижной фазой (ПФ) до метки и перемешивают.

Раствор сравнения Б. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения В. 1 мл раствора сравнения Б помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,46 см с октилсилил силикагелем (С8), 5 мкм;
Скорость потока	– 1,5 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 245 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор сравнения А. Относительные времена удерживания компонентов: 4-аминофенол – около 0,8; парацетамол – 1,0 (около 4 мин); 4-хлорацетанилид – около 11. Разрешение (R) между пиками 4-аминофенола и парацетамола должно быть не менее 4,0. Отношение сигнал/шум для пика 4-хлорацетанилида должно быть не менее 50.

Хроматографируют растворы сравнения А, Б, В и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 12 раз превышать время удерживания основного пика.

Содержание примесей 4-аминофенола и 4-хлорацетанилида в субстанции в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0}{S_0 \times a_1 \times 50},$$

где: S_1 – площадь пика 4-аминофенола (или 4-хлорацетанилида) на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика 4-аминофенола (или 4-хлорацетанилида) на хроматограмме раствора сравнения А;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска 4-аминофенола (или 4-хлорацетанилида), в граммах.

Содержание любой неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1}{S_0 \times 10},$$

где: S_1 – площадь пика неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика парацетамола на хроматограмме раствора сравнения Б.

Содержание 4-аминофенола должно быть не более 0,005 %, 4-хлорацетанилида – не более 0,001 %, любой неидентифицированной примеси – не более 0,05 %, суммарное содержание неидентифицированных примесей – не более 0,1 % (пики, площадь которых менее площади пика на хроматограмме раствора сравнения В, не учитывают).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Хлориды. 0,5 г субстанции встряхивают в течение 2 мин с 25 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05 % в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

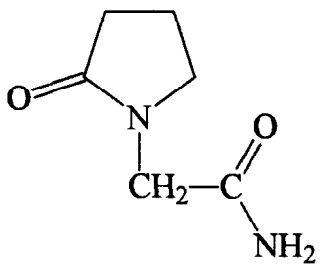
Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции кипятят с обратным холодильником с 10 мл 50 % раствора серной кислоты в течение 1 ч. Холодильник промывают 30 мл воды, количественно переносят содержимое колбы в сосуд для диазотирования, разбавляют водой до 80 мл, прибавляют 1 г калия бромида и титруют нитритометрически. Конец титрования устанавливают по йодкрахмальной бумаге.

1 мл 0,1 М раствора кислоты натрия нитрита соответствует 15,12 мг $C_8H_9NO_2$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ПИРАЦЕТАМ *(ФС 42-0269-07)*

2-(2-Оксо-1-пирролидинил)ацетамид



$C_6H_{10}N_2O_2$ М.м. 142,16

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % $C_6H_{10}N_2O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, мало растворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра пирацетама (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр 1 % раствора субстанции в области от 230 до 350 нм не имеет выраженных максимумов поглощения.

0,2 г субстанции нагревают с 2 мл раствора натрия гидроксида; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

Температура плавления. От 151 до 155 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор*. 0,05 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в смеси ацетонитрил – вода (1:9), доводят объем раствора той же смесью до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора смесью ацетонитрил – вода (1:9) до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г субстанции и 0,01 г стандартного образца 2-пирролидона (стандарт ВР или аналогичного качества) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в смеси ацетонитрил – вода (1:9), доводят объем раствора той же смесью до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	– ODS (C18) 5 мкм 250 × 4,6 мм;
Температура	– комнатная;
Подвижная фаза (ПФ)	– буферный раствор с pH 6,0* – ацетонитрил (1:9);
Расход ПФ	– 1 мл/мин;
Детектирование	– 205 нм;
Объем введения	– 20 мкл.

* 1,00 г калия фосфата двузамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 6,0 2 % раствором кислоты фосфорной, разбавляют водой до 1000 мл и перемешивают.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Разрешение (R) между пиками пирацетама и 2-пирролидона должно быть не менее 3,0. Время удерживания пика пирацетама – около 4 мин.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 8 раз превышать время удерживания пика пирацетама.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %); суммарная площадь пиков примесей должна быть не более трехкратной площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями общей статьи «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,029 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация – 200 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 20 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) тщательно растертой субстанции растворяют в 4 мл воды в колбе Къельдаля. Колбу присоединяют к прибору для определения азота, из делительной воронки медленно прибавляют 45 мл 30 % раствора натрия гидроксида и отгоняют аммиак в приемник, в который предварительно помещают 15 мл раствора борной кислоты и 0,3 мл смешанного индикатора. Отгонку ведут до получения около 150 мл отгона. Отгон титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

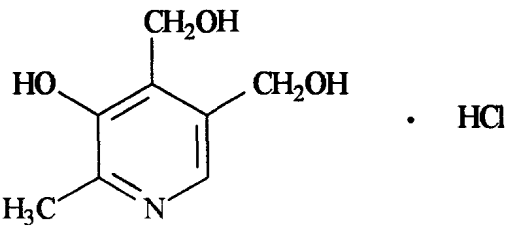
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 14,22 мг $C_6H_{10}N_2O_2$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0270-07)*

4,5-Бис(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ола гидрохлорид



$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ М.м. 205,64

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра пиридоксина гидрохлорида (Приложение 1).

1 мл раствора, полученного в испытании на Прозрачность раствора, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают (раствор Б). Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора Б в области от 250 до 350 нм должен иметь максимум при 290 нм.

1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора фосфатным буферным раствором с pH 7,4 до метки и перемешивают (раствор В). Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора В в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 252 нм и 323 нм.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_7.

pH. От 2,4 до 3,2 (5 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции растворяют в 5 мл воды.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют водой до 200 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 2 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 2 мкл (0,5 мкг) и 1 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью тетрагидрофуран – ацетон – метиленхлорид – раствор аммиака концентрированный (13:65:13:9) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором натрия карбоната с концентрацией 50 г/л в смеси спирт 96 % – вода (3:7). Пластинку сушат в токе теплого воздуха, опрыскивают раствором 2,6-дихлорхинонхлоримида с концентрацией 1 г/л в спирте 96 % и сразу просматривают в дневном свете.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,25 %). Допускается пятно на линии старта.

Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,5 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,25 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и титруют при интенсивном перемешивании 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически или до появления изумрудно-зеленого окрашивания (индикатор – 0,05 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

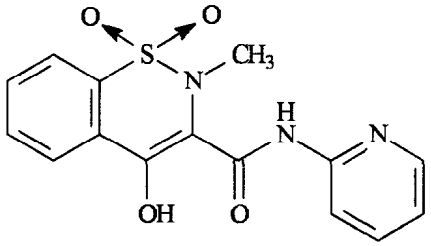
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 20,56 мг $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

ПИРОКСИКАМ *(ФС 42-0271-07)*

4-Гидрокси-2-метил-*N*-(2-пиридил)- 2*H*-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$ М.м. 331,35

Содержит не менее 99,0 % $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или слегка желтый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, растворим в метиленхлориде, мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пироксикама.

При обнаружении различий в спектре субстанцию растворяют в минимальном

объеме метиленхлорида, упаривают досуха на водяной бане и вновь снимают спектр полученного сухого остатка.

0,01 г субстанции растворяют в смеси 1 М раствор кислоты хлористоводородной – метанол (1:100) и разбавляют той же смесью до 100 мл. Спектр поглощения полученного раствора в области от 220 до 400 нм должен иметь максимумы при 242 нм и 334 нм.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Фосфатный буферный раствор с pH 3,0. 6,81 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, pH раствора доводят до 3,0 ортофосфорной кислотой концентрированной, разбавляют водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. При слабом нагревании растворяют 0,02 г субстанции в ацетонитриле и разбавляют ацетонитрилом до 50 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г стандартного образца пироксикама для проверки пригодности хроматографической системы (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в ацетонитриле и разбавляют ацетонитрилом до 25 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 250 × 4,6 мм с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Подвижная фаза (ПФ)	– ацетонитрил – фосфатный буферный раствор с pH 3,0 (40:60);
Температура	– 40 °С;
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектирование	– спектрофотометрический, 230 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Уравновешивают колонку подвижной фазой в течение не менее 30 мин и хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Профиль хроматограммы должен быть аналогичен профилю хроматограммы, прилагаемой к стандартному образцу. Разрешение (R) между пиком примеси В (время удерживания относительно пика пироксикама около 0,85) и пиком пироксикама должно быть не менее 1,5.

Пять раз хроматографируют раствор сравнения. Относительное стандартное отклонение для площади пика пироксикама должно быть не более 5 %.

Хроматографируют испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы не менее чем в 4 раза должно быть больше времени удерживания пика пироксикама.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика пироксикама на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Суммарная площадь всех пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более двукратной площади пика пироксикама на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл равных объемов уксусной кислоты ледяной и уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

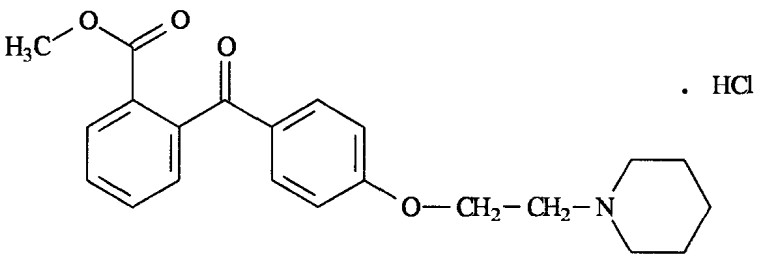
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 33,14 мг $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ПИТОФЕНОНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0272-07)*

Метиловый эфир 2-{4-[2-(1-пиперидил)этокси]бензоил}бензойной кислоты гидрохлорид



$C_{22}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ М.м. 403,9

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % $C_{22}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде (с образованием опалесцирующего раствора) и хлороформе, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в ацетоне.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в вазелиновом масле, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра питофенона гидрохлорида (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в области от 200 до 360 нм должен иметь максимум при 290 нм, минимум при 250 нм и плечо в интервале от 215 до 220 нм.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

pH. От 4,0 до 6,0 (2 % раствор).

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл метанола.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (0,5 мкг), 4 мкл (0,2 мкг) и 2 мкл (0,1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ – метанол – уксусная кислота ледяная (30:5:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 3/4 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат в токе холодного воздуха до исчезновения запаха растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Суммарное содержание посторонних примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их пятен на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с пятнами на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 0,5 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,1 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при остаточном давлении 30 мм рт. ст. и при температуре 65 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,3 %.

Сульфатная зола. Не более 0,2 %. Испытание проводят из точной навески субстанции около 1 г.

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г субстанции не должна превышать 0,2 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл спирта 96 %, прибавляют 15 мл хлороформа, перемешивают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до бледно-розового окрашивания, не исчезающего в течение 30 с (индикатор – 0,2 мл раствора 1 % фенолфталеина).

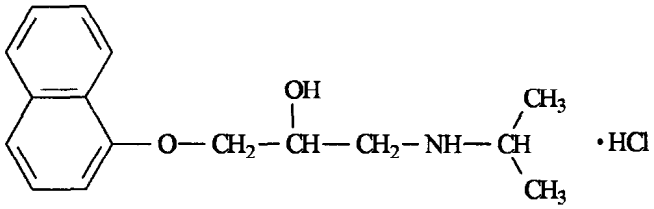
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,39 мг $C_{22}H_{25}NO_4 \cdot HCl$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

ПРОПРАНОЛОЛА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0273-07)*

(*RS*)-1-(Изопропиламино)-3-(1-нафтилокси)пропан-2-ола гидрохлорид



$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ М.м. 295,81

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Растворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пропранолола гидрохлорида.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления. От 163 до 166 °С (метод 1а).

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_6.

Кислотность или щелочность. 0,2 г субстанции растворяют в 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 0,2 мл раствора метилового красного и 0,2 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты; раствор становится красным. Прибавляют 0,4 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; раствор становится желтым.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 1,6 г натрия лаурилсульфата и 0,31 г тетрабутиламмония дигидрофосфата растворяют в смеси 450 мл воды, 550 мл ацетонитрила и 1 мл серной кислоты концентрированной и доводят pH раствора раствором натра едкого до 3,3.

Испытуемый раствор. 0,02 г субстанции растворяют в 10 мл ПФ.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,01 г стандартной смеси пропранолола гидрохлорида и примесей (Propranolol hydrochloride for performance test CRS, стандарт BP) растворяют в 10 мл ПФ.

Хроматографические условия

Колонка – 25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;

Скорость потока	– 1,8 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 292 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Полученная хроматограмма по виду и параметрам разделения должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к образцу стандартной смеси.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 5 раз превышать время удерживания основного пика.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой посторонней примеси должна быть не более половины площади пика пропранолола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %); суммарная площадь пиков посторонних примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика пропранолола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола. Не более 0,1 %. Определение проводят из точной навески субстанции около 1 г.

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г субстанции должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

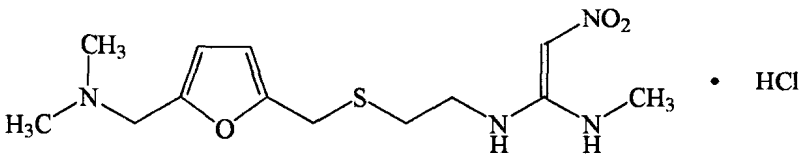
Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 29,58 мг $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте.

РАНИТИДИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0274-07)*

N-[2-[[5-(Диметиламинометил)фурфурил]тио]этил]-N'-метил-2-нитро-1,1-этендиамина гидрохлорид



$C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ М.м. 350,87

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до светло-желтого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, умеренно растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ранитидина гидрохлорида.

Если в спектрах обнаруживаются различия, субстанция и стандартный образец ранитидина гидрохлорида по отдельности растворяют в минимальном количестве метанола, выпаривают досуха на водяной бане при температуре 40 °С при пониженном давлении и постоянном перемешивании. Остаток сушат в вакууме при 60 °С в течение 1 ч и вновь регистрируют спектры.

0,01 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 100 мл. 5 мл полученного раствора разбавляют водой до 50 мл. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора субстанции в области от 220 до 360 нм имеет максимумы поглощения при 229 нм и 315 нм.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Оптическая плотность раствора, полученного в испытании на Прозрачность раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при 430 нм относительно воды, должна быть не более 0,2.

pH. От 4,5 до 6,0 (1 % раствор).

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,2 г субстанции растворяют в метаноле и разбавляют метанолом 10 мл.

Раствор сравнения (А). 0,3 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

Раствор сравнения (Б). 0,01 г стандартного образца примеси А ранитидина гидрохлорида (*N*,*N'*-бис[2-[[[5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этил]-2-нитроэтен-1,1-диамина; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 100 мл.

Раствор для проверки пригодности системы (1). 0,01 г стандартного образца примеси В ранитидина гидрохлорида (2-[[[5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил]метил]сульфанил]этиленамина, стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 10 мл испытуемого раствора.

Раствор для проверки пригодности системы (2). Смешивают 1 мл раствора сравнения (А) и 5 мл метанола.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (0,6 мкг) раствора сравнения (А), 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения (Б), 10 мкг раствора для проверки пригодности системы (1) и 10 мкг (0,1 мкг) раствора для проверки пригодности системы (2). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью 2-пропанол – этилацетат – раствор аммиака концентрированный 25 % – вода (15:25:4:2) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и помещают в камеру с парами йода.

Пятно примеси на хроматограмме испытуемого раствора, находящееся на уровне пятна примеси А, по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме растворов сравнения (Б) (не более 0,5 %).

Любое другое пятно примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме растворов сравнения (А) (не более 0,3 %).

Суммарное содержание примесей должно быть не более 1 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы (1) видны два четко разделенных пятна, а на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы (2) отчетливо видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 60 °С в вакууме до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,75 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

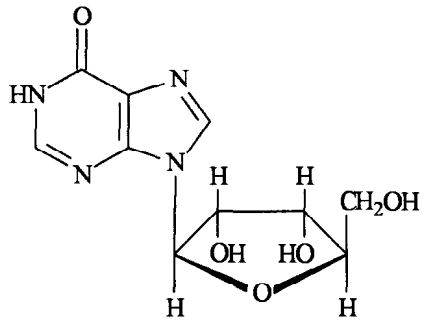
Количественное определение. Около 0,28 г (точная навеска) субстанции растворяют в 35 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М натрия гидроксида соответствует 35,09 мг $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

РИБОКСИН *(ФС 42-0275-07)*

9-(β-D-Рибофуранозил)-1*H*-пурин-6(9*H*)-он



$C_{10}H_{12}N_4O_5$ М.м. 268,22

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % $C_{10}H_{12}N_4O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно (медленно) растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра рибоксина (Приложение 1).

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (раздел «Количественное определение») должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора.

0,1 г субстанции растворяют в 20 мл воды. К 2 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 0,1 % раствора железа(III) хлорида в хлористоводородной кислоте концентрированной и 5 мл 10 % раствора орцина в спирте 96 %. Смесь выдерживают в течение 20 мин в кипящей водяной бане; появляется зеленое окрашивание.

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Удельное вращение. От –47 до –54 ° в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции).

pH. От 4,8до 5,8 (1 % раствор).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в 50 мл ПФ.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2 раза превышать время удерживания основного пика. Примеси гуанозина и гипоксантина на хроматограмме испытуемого раствора идентифицируют по хроматограмме раствора для проверки пригодности системы.

Сумма площадей пиков гуанозина и гипоксантина на хроматограмме испытуемого раствора не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,5 %), сумма площадей пиков неидентифицированных примесей должна быть не более половины площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 1,0 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Железо. Сульфатная зола из 2 г субстанции должна выдерживать испытание на железо (не более 0,0015 % в субстанции).

Медь. 1,5 г субстанции прокаливают в фарфоровом тигле, остаток

2768

растворяют в 5 мл азотной кислоты, разбавляют водой до 15 мл и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 5 мл 10 % раствора аммиака и фильтруют; фильтрат не должен окрашиваться в голубой цвет.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,29 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 20 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 60 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Фосфатный буферный раствор с pH 5,5-5,6. 2,72 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 700 мл воды, доводят pH раствора раствором калия гидроксида до 5,5-5,6, доводят объем раствора водой до 1000 мл, перемешивают, фильтруют и дегазируют.

Испытуемый раствор. Около 0,05 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в подвижной фазе (ПФ), доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,05 г (точная навеска) ГСО рибоксина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,002 г гипоксантина и 0,002 г гуанозина растворяют в 10 мл стандартного раствора.

Хроматографические условия

Колонка	– 15 × 0,39 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
ПФ	– фосфатный буферный раствор с pH 5,5-5,6;
Температура колонки	– 50 °С;
Скорость потока	– 0,6 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	– 10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Порядок элюирования компонентов: гипоксантин, рибоксин, гуанозин. Разрешение (R) между соседними пиками должно быть не менее 1,25; эффективность колонки (N), рассчитанная для пика рибоксина, должна быть не менее 3400 теоретических тарелок; хвостовой фактор (Т) пика рибоксина должен быть не более 1,1.

Шесть раз хроматографируют стандартный раствор. Относительное стандартное отклонение для площади пика рибоксина должно быть не более 2 %.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Содержание $C_{10}H_{12}N_4O_5$ в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах (Х) рассчитывают по формуле:

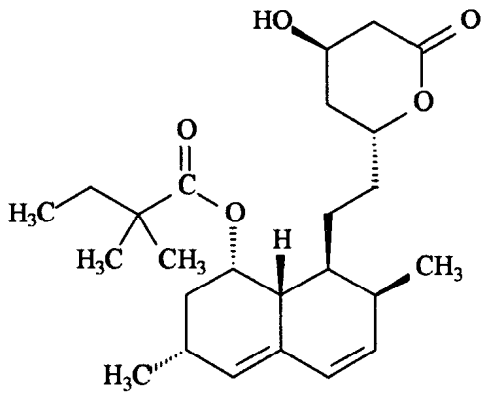
$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 100}{S_0 \times a_1 \times (100 - W)},$$

где: S_1 – площадь пика рибоксина на хроматограмме испытуемого раствора;
S_0 – площадь пика рибоксина на хроматограмме стандартного раствора;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска ГСО рибоксина, в граммах;
P – содержание основного вещества в ГСО рибоксина, в процентах;
W – потеря в массе при высушивании субстанции, в процентах.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

СИМВАСТАТИН *(ФС 42-0276-07)*

[(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-Гидрокси-6-оксотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]этил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидро-1-нафтил]-2,2-диметилбутаноат



$C_{25}H_{38}O_5$ М.м. 418,6

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % $C_{25}H_{38}O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте 96%, очень легко растворим в метиленхлориде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца симвастатина.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г в 20 мл метанола должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном BY_7.

Удельное вращение. От +285 до +300 ° в пересчете на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в ацетонитриле).

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ВЭЖХ по методике, описанной в разделе «Количественное определение».

Хроматографируют испытуемый раствор А и раствор сравнения и определяют площади пиков. Примеси идентифицируют по относительным временам удерживания:

Соединение	Относительное время удерживания
Примесь А – (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2-диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил]-3,5-дигидроксигептановая кислота	0,45-0,5
Примесь Е (ловастатин) и примесь F (эпиловастатин)	около 0,6
Примесь G – (1*S*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]этил]-7-метил-3-метилен-1,2,3,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил 2,2-диметилбутаноат	около 0,8
Примесь В – (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-(ацетилокси)-6-оксотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]-этил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8а- гексагидронафталин-1-ил 2,2-диметилбутаноат (ацетатный эфир)	2,2-2,3
Примесь D – (2*R*,4*R*)-2-[[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2- диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8а- гексагидронафталин-1-ил]этил]-6-оксотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2-диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8а-гексагидронафталин-1-ил]-3,5-дигидрогексаноат (димер)	3,4-3,8

На хроматограмме испытуемого раствора А площадь пика ловастатина и эпиловастатина не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

На хроматограмме испытуемого раствора А площадь пика любой идентифицированной или неидентифицированной примеси, кроме пика ловастатина и эпиловастатина, должна быть не более 0,8 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

На хроматограмме испытуемого раствора А суммарная площадь пиков любых идентифицированных или неидентифицированных примесей, кроме пика ловастатина и эпиловастатина, не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре 60 °С при остаточном давлении не более 670 Па до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. *Растворитель.* Раствор калия фосфата однозамещенного с концентрацией 1,4 г/л доводят до pH 4,0 фосфорной

кислотой концентрированной. Смешивают 40 объемов полученного раствора и 60 объемов ацетонитрила.

Испытуемый раствор А. 0,075 г субстанции растворяют в растворителе и разбавляют растворителем до 50 мл.

Испытуемый раствор Б. Около 0,04 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,04 г (точная навеска) стандартного образца симвастатина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 1 мг стандартного образца симвастатина и 1 мг стандартного образца ловастатина растворяют в растворителе и разбавляют растворителем до 50 мл.

Хроматографические условия

Колонка – 33 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 3 мкм;

Температура колонки – комнатная;

ПФ – А: ацетонитрил – 0,1 % раствор фосфорной кислоты (1:1);
– В: 0,1 % раствор фосфорной кислоты в ацетонитриле;

Градиентный режим

Время (мин)	ПФ А (%)	ПФ В (%)
0-4,5	100	0
4,5-4,6	100 => 95	0 => 5
4,6-8,0	95 => 25	5 => 75
8,0-11,5	25	75
11,5-11,6	25 => 100	75 => 0
11,6-13	100	0

Скорость потока – 3,0 мл/мин;

Детектор – спектрофотометрический, 238 нм;

Объем пробы – 5 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Разрешение между пиком ловастатина и эпиловастатина и пиком симвастатина должно быть не менее 5,0.

Пять раз хроматографируют стандартный раствор.

Относительное стандартное отклонение для площади пика симвастатина должно быть не более 2,0 %.

Хроматографируют испытуемый раствор Б и стандартный раствор.

Содержание симвастатина в процентах (X) вычисляют по формуле:

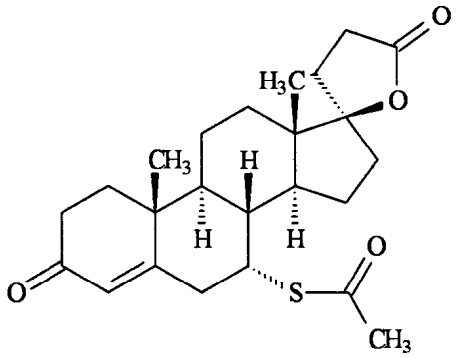
$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 100}{S_0 \times a_1 \times (100 - W)},$$

где: S_1 – площадь пика симвастатина на хроматограмме испытуемого раствора Б;
S_0 – площадь пика симвастатина на хроматограмме стандартного раствора;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
a_0 – навеска стандартного образца симвастатина, в граммах;
W – потеря в массе при высушивании, в процентах;
P – содержание основного вещества в стандартном образце симвастатина, в процентах.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

СПИРОНОЛАКТОН *(ФС 42-0277-07)*

7α-(Ацетилтио)-3-оксопрегн-4-ен-21,17β-карболактон



$C_{24}H_{32}O_4S$ М.м. 416,6

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % $C_{24}H_{32}O_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до желтовато-белого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте 96 %, мало растворим в эфире.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца спиронолактона.

Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора субстанции, приготовленного для количественного определения, в области от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 238 нм.

К 0,01 г субстанции прибавляют 2 мл 50 % раствора серной кислоты и встряхивают. Образуется оранжевый раствор с интенсивной желтовато-зеленой флуоресценцией. Осторожно нагревают раствор; цвет становится интенсивно красным и выделяется сероводород, вызывающий почернение бумаги,

пропитанной свинца ацетатом. Прибавляют 10 мл воды, образуется зелено-желтое окрашивание с флуоресценцией или выпадает осадок.

Температура плавления. От 198 до 207 °С.

Удельное вращение. От –33 до –37 ° в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в хлороформе).

Меркаптосоединения. 2 г субстанции встряхивают в течение 1 мин с 20 мл воды и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл 0,01 М раствора йода и 0,1 мл раствора крахмала и перемешивают; появляется голубое окрашивание.

Хром. *Раствор сравнения.* К 1 мл 14 % раствора серной кислоты прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного раствора калия бихромата (концентрация 28,3 мг/л), разбавляют водой до 20 мл и прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида.

Раствор дифенилкарбазида. 0,200 мг дифенилкарбазида растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной и прибавляют 90 мл этанола.

0,2 г субстанции помещают в платиновый тигель, прибавляют 1 г калия карбоната и 0,3 г калия нитрата. Осторожно нагревают до появления дыма и сжигают при температуре от 600 до 650 °С до удаления углерода. Охлаждают, осадок растворяют при осторожном нагревании в 10 мл воды, фильтруют и разбавляют водой до 20 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0,5 г мочевины и затем 14 % раствор серной кислоты до получения кислого раствора. После прекращения газовыделения прибавляют еще 1 мл 14 % раствора серной кислоты, разбавляют водой до 20 мл и прибавляют 0,5 мл раствора дифенилкарбазида. Раствор должен быть не более интенсивно окрашен, чем раствор сравнения.

Посторонние примеси. *Подвижная фаза (ПФ).* Смесь ацетонитрил – тетрагидрофуран – вода (4:9:37).

Испытуемый раствор. 0,0625 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 2,5 мл тетрагидрофурана и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения А. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Б. Растворяют 0,025 г стандартного образца канренона (стандарт ВР или аналогичного качества), помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 1 мл тетрагидрофурана и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения С. 1 мл раствора сравнения Б помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности системы 1. Смешивают 1 мл испытуемого раствора и 1 мл раствора сравнения Б и разбавляют ПФ до 100 мл.

Раствор для проверки пригодности системы 2. 1 мл раствора сравнения А разбавляют ПФ до 10 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 15 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Скорость потока	– 1,8 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 254 и 283 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы 1. Разрешение (R) между пиками канренона и спиронолактона должно быть не менее 1,4.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы 2. Отношение сигнал/шум должно быть не менее 6.

Хроматографируют раствор сравнения А не менее 5 раз. Относительное стандартное отклонение площади пика спиронолактона не должно превышать 5 %.

Хроматографируют раствор сравнения А и испытуемый раствор (детектирование при 254 нм). Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пиков посторонних примесей, кроме пика канренона на хроматограмме испытуемого раствора, должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1 %).

Хроматографируют раствор сравнения С и испытуемый раствор (детектирование при 283 нм).

Площадь пика канренона на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика канренона на хроматограмме раствора сравнения С (не более 1 %).

Общее содержание канренона и других примесей, определенных при двух волнах детектирования, должно быть не более 1 %.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 %.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,05 г субстанции (точная навеска), помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанолом до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, объем раствора доводят метанолом до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм в максимуме поглощения при 238 нм.

Содержание $C_{24}H_{32}O_4S$ (спиронолактона) вычисляют по формуле:

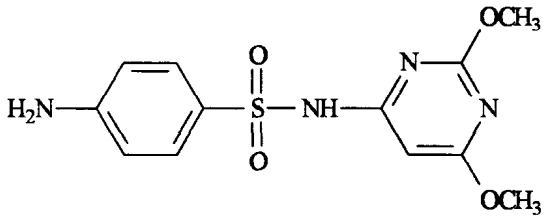
$$X = \frac{A \times 5000}{A_{1см}^{1\%} \times a \times (100 - W)}$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора;
a – навеска субстанции, в граммах;
$A_{1см}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения спиронолактона, при 238 нм, равный 470;
W – потеря в массе при высушивании, в процентах.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

СУЛЬФАДИМЕТОКСИН *(ФС 42-0278-07)*

4-Амино-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензолсульфонамид



$C_{12}H_{14}N_4O_4S$ М.м. 310,33

Содержит не менее 99,0 % $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в хлороформе, мало растворим в спирте 96 %, растворим в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %, легко растворим в растворах едких щелочей.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца сульфадиметоксина.

0,075 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора разбавляют водой до 250 мл. По 20 мл полученного раствора помещают в две конические колбы, в первую прибавляют 0,4 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида, а во вторую – 0,4 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

Ультрафиолетовый спектр поглощения щелочного раствора, снятый относительно кислого раствора, в области от 240 до 280 нм должен иметь максимумы при 253 нм и 268 нм и минимум при 260 нм.

Ультрафиолетовый спектр поглощения кислого раствора, снятый относительно щелочного раствора, в области от 285 до 300 нм должен иметь максимум при 288 нм.

Раствор 0,05 г субстанции в 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной дает характерную реакцию на первичные ароматические амины.

Температура плавления. От 198 до 204 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 0,4 г субстанции в 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Кислотность. 1 г субстанции нагревают при температуре 70 °С с 50 мл воды, свободной от углекислого газа, в течение 5 мин, быстро охлаждают и фильтруют. На титрование 25 мл фильтрата должно пойти не более 0,1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида (индикатор 0,1 мл 0,04 % раствора бромтимолового синего).

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в смеси спирт 96 % – раствор аммиака концентрированный 25 % (9:1) и разбавляют той же смесью до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,005 г сульфаниламида растворяют в смеси спирт 96 % – раствор аммиака концентрированный 25 % (9:1) и разбавляют той же смесью до 100 мл.

Раствор для опрыскивания. 0,02 г диметиламинобензальдегида растворяют в 20 мл спирта 96 % и прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью хлороформ – метанол – диметилформамид (20:2:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 10 мин и опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида.

На хроматограмме испытуемого раствора пятно, находящееся на уровне пятна сульфаниламида, по совокупности величины и интенсивности окраски не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Хлориды. 0,5 г субстанции встряхивают в течение 3 мин со смесью 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 9,5 мл воды и фильтруют. 4 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Сульфаты. 1 г субстанции встряхивают в течение 3 мин со смесью 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 19,5 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 % в субстанции).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

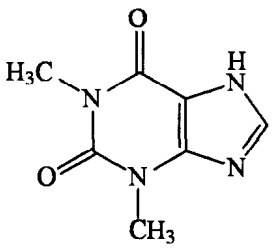
Количественное определение. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 75 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и титруют нитритометрически. Конец титрования устанавливают по йодкрахмальной бумаге.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 31,03 мг $C_{12}H_{14}N_4O_4S$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ТЕОФИЛЛИН *(ФС 42-0279-07)*

1,3-Диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)дион, моногидрат или безводный



• H_2O

$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$ М.м. 198,18

$C_7H_8N_4O_2$ М.м. 180,17 (безводный)

Содержит не менее 99,0 % $C_7H_8N_4O_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Мало растворим в воде, спирте 96 % и хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра теофиллина (Приложение 1).

К 0,1 г субстанции прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

0,1 г субстанции встряхивают с 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида в течение 3 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,2 мл 2 % раствора кобальта хлорида и перемешивают; образуется белый с розоватым оттенком осадок.

Температура плавления. От 270 до 274 °С.

Прозрачность раствора. 0,5 г субстанции растворяют в горячей воде, охлаждают и разбавляют водой до 75 мл. Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Кислотность. 0,5 г субстанции растворяют в 75 мл свежепрокипяченной воды и прибавляют 0,05 мл раствора метилового красного; появившееся красное окрашивание должно переходить в желтое от прибавления не более 0,4 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор*. 0,04 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в подвижной фазе (ПФ), доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,01 г стандартного образца теобромина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ,

прибавляют 5 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	– 250 × 4,6 мм с октадецилсилил силикагелем (С18), 7 мкм;
Температура	– комнатная;
ПФ	– ацетатный буферный раствор* – ацетонитрил (93:7);
Скорость потока	– 2 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 272 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

* 1,36 г натрия ацетата растворяют в 900 мл воды, прибавляют 5 мл уксусной кислоты ледяной, разбавляют водой до 1000 мл и перемешивают.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Разрешение (R) между пиками теобромина и теофиллина должно быть не менее 2,0. Время удерживания пика теофиллина – около 6 мин.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания пика теофиллина.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %); суммарная площадь пиков примесей должна не более чем в 5 раз превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Хлориды. 1,5 г растертой в порошок субстанции встряхивают в течение 1 мин с 30 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,004 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе должна быть не менее 7,0 % и не более 9,0 % (моногидрат) или не более 0,5 % (безводный).

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями общей статьи «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл предварительно прокипяченной в течение 5 мин кипящей воде. Раствор охлаждают, прибавляют 25 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и

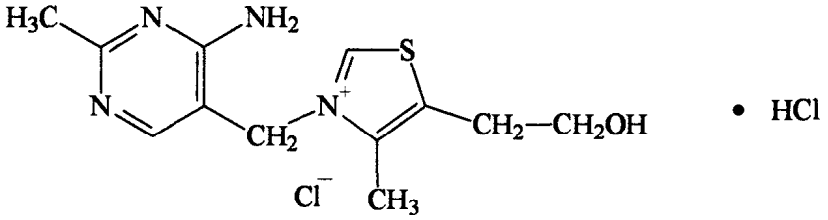
титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до фиолетово-красного окрашивания (индикатор – 1 мл 0,04 % раствора фенолового красного).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг $C_7H_8N_4O_2$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ТИАМИНА ХЛОРИД *(ФС 42-0280-07)*

3-[(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолиния хлорида гидрохлорид



$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ М.м. 337,26

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра тиамина хлорида (Приложение 1).

0,025 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 1000 мл. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора субстанции в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 237 нм и 262 нм.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_7 или GY_7.

pH. От 2,7 до 3,4 (5 % раствор).

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. 0,175 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 7,5 мл смеси уксусная кислота ледяная – вода (1:19), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности системы. 0,005 г субстанции и

0,005 г стандартного образца примеси E 3-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидрокси-этил)-4-метилтиазол-2(3*H*)-тиона (стандарт BP или аналогичного качества) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 4 мл смеси уксусная кислота ледяная – вода (1:19), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка – 250 × 4,6 мм с октадецилсиликагелем (С18), 10 мкм;

Температура – 45 °С;

Подвижная фаза (ПФ) – А: раствор натрия гексансульфоната с концентрацией 3,764 г/л, pH 6,0 которого доводят до 3,1 кислотой фосфорной концентрированной;
– В: спирт метиловый;

Градиентный режим

Время (мин)	ПФ А (%)	ПФ В (%)
0-25	90 => 70	10 => 30
25-33	70 => 50	30 => 50
33-40	50	50
40-45	50 => 90	50 => 10

Скорость потока – 1,0 мл/мин;

Детектор – спектрофотометрический, 248 нм;

Объем пробы – 20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности системы. Разрешение (R) между пиками тиамина и примеси E должно быть не менее 1,6. Время удерживания пика тиамина – около 30 мин.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения и определяют площади пиков.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %); суммарная площадь пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Сульфаты. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 5,0 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции.

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 50 мг/мл), а затем разводят его не менее чем в 1000 раз.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида и сразу титруют при интенсивном перемешивании 0,1 М раствором хлорной кислоты. Точку титрования определяют потенциометрически.

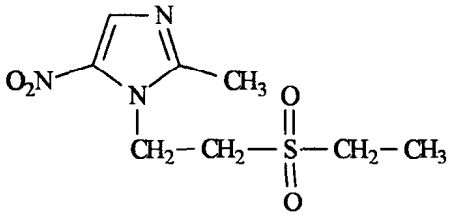
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,86 мг $C_{12}H_{18}Cl_2N_4OS$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

ТИНИДАЗОЛ *(ФС 42-0281-07)*

2-Метил-5-нитро-1-[2-(этилсульфонил)этил]имидазол



$C_8H_{13}N_3O_4S$ М.м. 247,27

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_8H_{13}N_3O_4S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. От белого до светло-желтого цвета кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в метаноле, растворим в ацетоне и метиленхлориде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тинидазола.

0,1 г растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 100 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют метанолом до 100 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 230 до 350 нм имеет максимум при 310 нм.

Смешивают 0,01 г субстанции и 0,01 г цинковой пыли, прибавляют 0,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 1 мл воды. Нагревают в течение 5 мин в горячей водяной бане и охлаждают. Прибавляют 2 мл 2,5 % раствора 4-диметиламинобензальдегида в 10 % растворе хлористоводородной кислоты; образуется красное окрашивание.

Прозрачность раствора. Раствор 0,05 г субстанции в 10 мл ацетона должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_5.

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,2 г субстанции растворяют

в метаноле, при необходимости используя ультразвуковую баню, и разбавляют метанолом до 10 мл.

Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

Раствор сравнения Б. 0,01 г стандартного образца примеси А тинидазола (2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 100 мл.

Раствор сравнения В. 0,01 г стандартного образца примеси В тинидазола ([2-(этилсульфонил)этил]-2-метил-4-нитро-1*H*-имидазол; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 100 мл.

Раствор для проверки пригодности системы. Смешивают равные объемы растворов сравнения А, Б и В.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F, предварительно высушенной при температуре 110 °С в течение часа, наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, по 10 мкл (1 мкг) растворов сравнения А, Б и В и 20 мкл раствора для проверки пригодности системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью бутанол – этилацетат (1:3) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора пятна, соответствующие по положению пятнам примесей А и В на хроматограммах растворов сравнения Б и В, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должны превышать эти пятна (не более 0,5 %).

Любое другое пятно примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме растворов сравнения А (не более 0,5 %). Суммарное содержание примесей (кроме примеси А и В) должно быть не более 1 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы видны три четко разделенных пятна.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

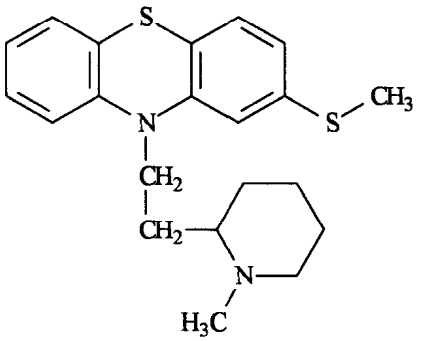
Количественное определение. Около 0,150 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты ледяной и титруют при энергичном перемешивании 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 24,73 мг $C_8H_{13}N_3O_4S$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ТИОРИДАЗИН *(ФС 42-0282-07)*

(*RS*)-10-[2-(1-Метил-2-пиперидил)этил]-2-(метилтио)фенотиазин



$C_{21}H_{26}N_2S_2$ М.м. 370,58

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{21}H_{26}N_2S_2$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

Растворимость. Легко растворим в метаноле, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тиоридазина.

0,005 г субстанции растворяют в 2 мл серной кислоты концентрированной; появляется синее окрашивание.

0,02 г субстанции растворяют в 2 мл 0,1 М раствора серной кислоты и прибавляют 1 мл раствора серебра нитрата с концентрацией 50 г/л; не происходит образования осадка.

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ТСХ, по возможности быстро, в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в смеси раствор аммиака концентрированный 25 % – метанол (1:49) и разбавляют той же смесью до 10 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют смесью раствор аммиака концентрированный 25 % – метанол (1:49) до 20 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют смесью раствор аммиака концентрированный 25 % – метанол (1:49) до 10 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (0,5 мкг), 4 мкл (0,2 мкг) и 2 мкл (0,1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью раствор аммиака концентрированный 2 % – 2-пропанол – метиленхлорид (1:25:74) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают смесью реактив Драгендорфа – 12 % раствор уксусной кислоты (1:10), а затем раствором водорода пероксида и сразу покрывают пластинку стеклянной пластинкой.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по

совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,2 мкг) (не более 0,2 %).

Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,5 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,1 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат в вакууме при температуре от 50 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

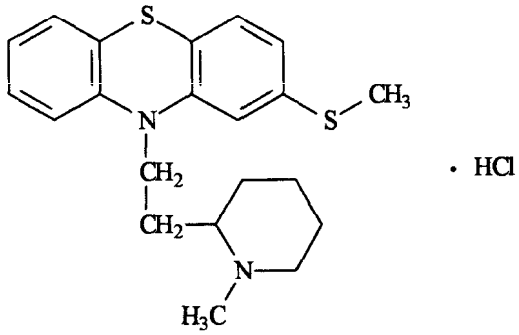
Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,06 мг $C_{21}H_{26}N_2S_2$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ТИОРИДАЗИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0283-07)*

(*RS*)-10-[2-(1-Метил-2-пиперидил)этил]-2-(метилтио)фенотиазина гидрохлорид



$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$ М.м. 407,0

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % $C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тиоридазина гидрохлорида.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

pH. От 4,2 до 5,2 (1 % раствор).

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ТСХ, по возможности быстро, в защищенном от света месте.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в смеси раствор аммиака концентрированный 25 % – метанол (1:49) и разбавляют той же смесью до 10 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют смесью раствор аммиака концентрированный 25 % – метанол (1:49) до 20 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют смесью раствор аммиака концентрированный 25 % – метанол (1:49) до 10 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (0,5 мкг), 4 мкл (0,2 мкг) и 2 мкл (0,1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью раствор аммиака концентрированный 25 % – 2-пропанол – хлороформ (1:25:74) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают смесью реактив Драгендорфа – 12 % раствор уксусной кислоты (1:10), а затем раствором водорода пероксида и сразу покрывают пластинку стеклянной пластинкой.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,2 мкг) (не более 0,2 %).

Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,5 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,1 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

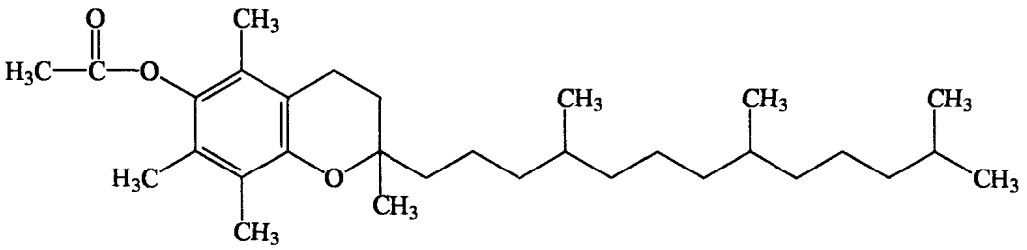
1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 40,70 мг $C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

α-ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТ *(ФС 42-0284-07)*

Витамин Е ацетат

(2RS)-6-Ацетокси-2,5,7,8-тетраметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)хроман



$C_{31}H_{52}O_3$ М.м. 472,8

Содержит не менее 96,5 % и не более 101,0 % $C_{31}H_{52}O_3$.

Описание. Бесцветная или слегка желтая или зеленовато-желтая прозрачная, вязкая, маслянистая жидкость с характерным запахом.

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

Подлинность. Инфракрасный спектр жидкой пленки субстанции в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра а-токоферола ацетата (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в спирте 96 % в области от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 278 нм, 284 нм и минимум при 254 нм.

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен выдерживать сравнение с эталоном Y_7.

Кислотное число. Не более 1,0. Определение проводят из точной навески около 2 г субстанции.

α-Токоферол. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл смеси серная кислота концентрированная – этанол (3:200), прибавляют 20 мл воды, 0,1 мл раствора дифениламина с концентрацией 2,5 г/л в серной кислоте и титруют при постоянном перемешивании 0,01 М раствором церия(IV) сульфата до появления сине-фиолетового окрашивания, устойчивого в течение 10 с.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора церия(IV) сульфата соответствует 2,154 мг свободного α-токоферола, которого должно быть не более 1,0 % в субстанции.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ГХ.

Раствор внутреннего стандарта. Около 1 г (точная навеска) дотриаконтана помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в гексане, доводят объем раствора гексаном до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора гексаном до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца α-токоферола ацетата (стандарт ВР или аналогичного качества) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 10 мл раствора внутреннего стандарта, доводят объем раствора гексаном до метки и перемешивают.

Контрольный раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 50 мл гексана.

Хроматографические условия

Колонка	– силанизированная стеклянная длиной 2-3 м и внутренним диаметром 2,2-4,0 мм;
Сорбент	– 2-5 % полидиметилсилоксана (напр., OV-1, SE-30) на силанизированном диатомитовом носителе (например, хромосорб W-AW-DMCS, хроматон N-AW-DMCS), от 125-150 до 150-180 меш;
Температура колонки	– 245-280 °С;
Температура детектора	– 270-300 °С;
Температура испарителя	– 270-300 °С;
Скорость газа-носителя (азот)	– 25-90 мл/мин;
Детектор	– пламенно-ионизационный;
Объем пробы	– 1 мкл.

Хроматографируют стандартный раствор и регулируют температуру колонки и скорость газа-носителя, чтобы разрешение (R) между пиками α-токоферола ацетата и дотриаконтана было не менее 1,4.

Хроматографируют стандартный раствор до тех пор, пока относительное стандартное отклонение для отношения площади пика α-токоферола ацетата к площади пика дотриаконтана на 5 последовательных хроматограммах будет не более 2,0 %.

Рассчитывают относительный поправочный коэффициент (К) для площади пика α-токоферола ацетата по формуле:

$$K = \frac{S_д \times a_0}{S_0 \times a_д},$$

где: $S_д$ – средняя площадь пика дотриаконтана на хроматограммах стандартного раствора;

S_0 – средняя площадь пика α-токоферола ацетата на хроматограммах стандартного раствора;

$a_д$ – навеска дотриаконтана в пересчете на 10 мл раствора внутреннего стандарта, в граммах;

a_0 – навеска стандартного образца α-токоферола ацетата, в граммах.

Хроматографируют контрольный раствор. Если на хроматограмме детектируется пик с временем удерживания, соответствующим времени удерживания пика дотриаконтана, и его площадь составляет 0,5 % и более от площади пика α-токоферола ацетата, при окончательном расчете результата испытания используют исправленную площадь пика дотриаконтана ($S_{исп.}^{(и)}$), которую рассчитывают по формуле:

$$S_{исп.}^{(и)} = S^{(и)} - \frac{S_x^{(к)} \times S_1^{(и)}}{S_1^{(к)}},$$

где: $S^{(и)}$ – площадь пика дотриаконтана на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_1^{(и)}$ – площадь пика α-токоферола ацетата на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_x^{(к)}$ – площадь пика со временем удерживания, соответствующим времени удерживания пика дотриаконтана, на хроматограмме контрольного раствора;

$S_1^{(к)}$ – площадь пика α-токоферола ацетата на хроматограмме контрольного раствора.

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание $C_{31}H_{52}O_3$ в субстанции в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1^{(и)} \times K \times a_д \times 100}{S_{исп.}^{(и)} \times a_1},$$

где: $S_1^{(и)}$ – площадь пика а-токоферола ацетата на хроматограмме испытуемого раствора;

K – относительный поправочный коэффициент для площади пика α-токоферола ацетата;

$S_{исп}^{(и)}$ – исправленная площадь пика дотриаконтана на хроматограмме испытуемого раствора;

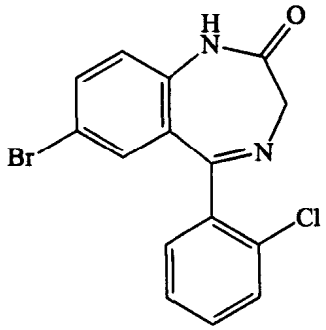
$a_д$ – навеска дотриаконтана в пересчете на 10 мл раствора внутреннего стандарта, в граммах;

a_1 – навеска субстанции, в граммах.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

ФЕНАЗЕПАМ *(ФС 42-0285-07)*

7-Бром-5-(2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепин-2-он



$C_{15}H_{10}BrClN_2O$ М.м. 349,62

Содержит не менее 99,0 % $C_{15}H_{10}BrClN_2O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра феназепама (Приложение 1).

0,01 г субстанции растворяют в спирте 96 % и разбавляют спиртом 96 % до 50 мл (раствор А). 1 мл раствора А разбавляют спиртом 96 % до 50 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 220 до 300 нм должен иметь максимум при 231 нм.

1 мл раствора А разбавляют спиртом 96 % до 10 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 300 до 350 нм должен иметь максимум при 320 нм.

0,02 г субстанции кипятят с 10 мл раствора натрия гидроксида в течение 10 мин. Выделяющийся аммиак идентифицируют по посинению влажной красной лакмусовой бумаги. Полученный раствор подкисляют хлористоводородной кислотой и фильтруют. Раствор дает характерную реакцию А на бромиды.

Температура плавления. От 225 до 230 °С.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл хлороформа должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора, должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном B_9.

Посторонние примеси. Испытание проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в ацетоне и разбавляют ацетоном до 1 мл.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют ацетоном до 100 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют ацетоном до 10 мл.

На линию пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 20 мкл (0,2 мкг) и 5 мкл (0,1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью

этилацетат – гексан – муравьиная кислота (15:5:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (0,2 мкг) (не более 0,1 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,1 мкг) четко видно пятно.

Потеря в массе при высушивании. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 20 мл уксусного ангидрида и 2 мл муравьиной кислоты и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

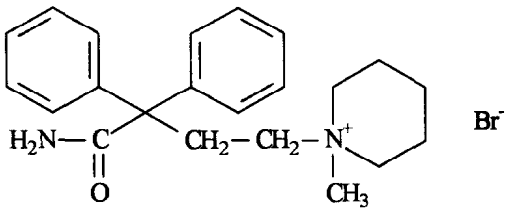
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,96 мг $C_{15}H_{10}BrClN_2O$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ФЕНПИВЕРИНИЯ БРОМИД *(ФС 42-0286-07)*

1-(3-Карбамоил-3,3-дифенилпропил)-1-метилпиперидиния бромид



$C_{22}H_{29}BrN_2O$ М.м. 417,4

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % $C_{22}H_{29}BrN_2O$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и хлороформе, растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в вазелиновом

масле, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра фенпивериния бромида (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,03 % раствора субстанции в области от 240 до 320 нм должен иметь максимумы при 252 нм и 258 нм, минимумы при 249 нм и 255 нм и плечо в интервале от 262 до 268 нм.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

pH. От 4,0 до 6,0 (2 % раствор).

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл хлороформа.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (1 мкг) и 6 мкл (0,6 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью этиленхлорид – метанол – уксусная кислота ледяная (4:1:2) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 3/4 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат в токе холодного воздуха до исчезновения запаха растворителей и опрыскивают реактивом Драгендорфа.

Суммарное содержание посторонних примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окрашивания их пятен на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с пятнами на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 0,5 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (0,6 мкг) четко видно пятно.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при остаточном давлении 30 мм рт. ст. и при температуре 65 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 2,0 %.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 40 мл уксусной кислоты ледяной и 10 мл раствора ртути окисной ацетата, нагревая при необходимости до температуры от 50 до 60 °С. Раствор охлаждают и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода фиолетового окрашивания в синее (индикатор – 0,2 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

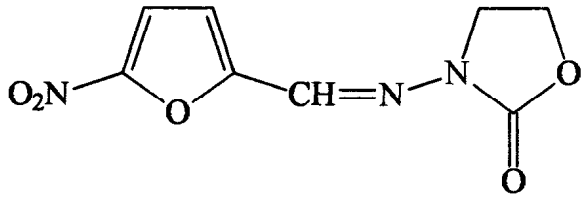
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 41,74 мг $C_{22}H_{29}BrN_2O$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

ФУРАЗОЛИДОН *(ФС 42-0287-07)*

3-[(5-Нитрофурфурилиден)амино]оксазолидин-2-он



$C_8H_7N_3O_5$ М.м. 225,17

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % $C_8H_7N_3O_5$ в пересчете на сухое вещество.

Растворы фуразолидона необходимо защищать от действия света.

Описание. Желтый или желтый с зеленоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Мало растворим в диметилформамиде, очень мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фуразолидона.

Спектры поглощения растворов субстанции и стандартного образца фуразолидона, приготовленных для количественного определения, в области от 230 до 400 нм имеют максимумы и минимум при одних и тех же длинах волн.

0,05 г субстанции смешивают с 25 мл смеси вода – 30 % раствор натрия гидроксида (4:1) и нагревают; появляется бурое окрашивание.

0,05 г субстанции прибавляют к 10 мл смеси диметилформамид – 0,5 М раствор калия гидроксида спиртовый (9:1); появляется красно-фиолетовое окрашивание, сразу же переходящее в темно-синее, а затем в красно-фиолетовое и фиолетовое.

Температура плавления. От 253 до 258 °С (с разложением).

Кислотность или щелочность. 1 г субстанции встряхивают со 100 мл воды в течение 15 мин и фильтруют; pH фильтрата должен быть от 4,5 до 7,0.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют при нагревании на водяной бане в 5 мл диметилформамида и разбавляют ацетоном до 10 мл.

Раствор сравнения. 0,005 г стандартного образца нитрофурфурола диацетата (стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в 50 мл смеси диметилформамид – ацетон (1:1).

Раствор для опрыскивания. 0,75 г фенилгидразина гидрохлорида растворяют в 10 мл спирта 96 %, разбавляют водой до 50 мл, прибавляют уголь активированный, перемешивают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 25 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и разбавляют водой до 200 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят 20 мкл (100 мкг) испытуемого раствора и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью толуол – диоксан (19:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы

дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С в течение 5 мин и опрыскивают раствором фенилгидразина.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается только одно дополнительное пятно, находящееся на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения и не превышающее его по совокупности величины и интенсивности окраски (не более 1 %).

Хлориды. 0,5 г субстанции взбалтывают в течение 2 мин с 25 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г субстанции (точная навеска) не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. *Испытуемый раствор*. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора диметилформамидом до метки. 0,5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) стандартного образца фуразолидона помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора диметилформамидом до метки. 0,5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при 367 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание фуразолидона в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

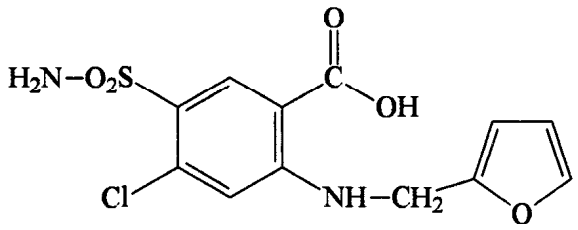
$$X = \frac{A_1 \times a_0 \times P}{A_0 \times a_1 \times (100 - W)},$$

где A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
a_0 – навеска стандартного образца фуразолидона, в граммах;
a_1 – навеска субстанции, в граммах;
W – потеря в массе при высушивании, в процентах;
P – содержание основного вещества в стандартном образце фуразолидона, в процентах.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ФУРОСЕМИД *(ФС 42-0288-07)*

5-Сульфамоил-2-фурфуриламино-4-хлорбензойная кислота



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ М.м. 330,74

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и эфире, легко растворим в 1 М растворе натрия гидроксида.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фуросемида.

0,01 г субстанции растворяют в 0,01 М растворе натрия гидроксида и разбавляют 0,01 М раствором натрия гидроксида до 200 мл (раствор А). Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора А в области от 290 до 390 нм должен иметь максимум при 333 нм и минимум при 295 нм.

5 мл раствора А разбавляют 0,01 М раствором натрия гидроксида до 50 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 220 до 290 нм должен иметь максимумы при 228 нм и 271 нм и минимум при 249 нм.

0,05 г субстанции растворяют в 2 мл спирта 96 % и прибавляют 25 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Колбу накрывают часовым стеклом и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 мин. После охлаждения к полученному раствору прибавляют 15 мл 1 М раствора натрия гидроксида, 3 мл 0,1 М раствора натрия нитрита и выдерживают в течение 3 мин. Прибавляют 1 мл 2,5 % раствора сульфаминовой кислоты и 1 мл 0,5 % раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида; появляется фиолетово-красное окрашивание.

Температура плавления. От 204 до 209 °С (с разложением).

Прозрачность раствора. 0,1 г в 10 мл спирта 96 %. Должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

Посторонние примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 0,2 г калия фосфата однозамещенного и 0,25 г цетримида растворяют в 70 мл воды, доводят pH раствора до 7,0 ± 0,1 раствором аммиака концентрированного и прибавляют 30 мл пропанола.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции растворяют в ПФ и разбавляют ПФ до 50 мл.

Раствор сравнения А. 0,02 г стандартного образца примеси А фуросемида (2-хлор-4-[(фуран-2-илметил)амино]-5-сульфамоилбензойная кислота; стандарт ВР или аналогичного качества) растворяют в ПФ и разбавляют ПФ до 20 мл.

Раствор сравнения Б. Смешивают 1 мл испытуемого раствора и 1 мл раствора сравнения А и разбавляют ПФ до 20 мл. 1 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 20 мл.

Хроматографические условия

Колонка	– 25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм;
Скорость потока	– 1,0 мл/мин;
Детектор	– спектрофотометрический, 238 нм;
Объем пробы	– 20 мкл.

Хроматографируют раствор сравнения Б. Разрешение (R) между пиками примеси А (первый пик) и фуросемида (второй пик) должно быть не менее 4.

Хроматографируют раствор сравнения Б и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания основного пика.

Площадь пика любой посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,25 %); сумма площадей всех пиков посторонних примесей не должна превышать более чем в 2 раза площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %).

Хлориды. 1 г субстанции встряхивают с 30 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. 3 мл фильтрата, разведенные водой до объема 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02 % в субстанции).

Сульфаты. 10 мл фильтрата, полученного в испытании на Хлориды, должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,03 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Около 0,25 г субстанции (точная навеска) растворяют в 20 мл диметилформамида и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окрашивания от желтого до синего (индикатор – 0,2 мл 1 % раствора бромтимолового синего в диметилформамиде).

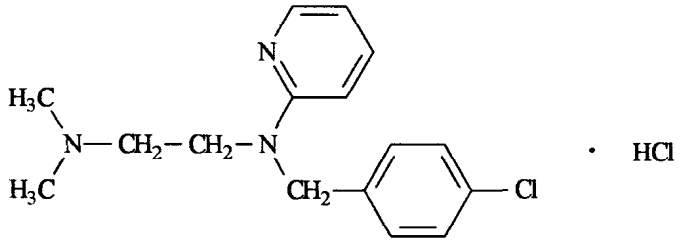
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 33,07 мг $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

ХЛОРОПИРАМИНА ГИДРОХЛОРИД *(ФС 42-0289-07)*

N',N'-Диметил-*N*-(2-пиридил)-*N*-(4-хлорбензил)этилендиамина гидрохлорид



$C_{16}H_{20}ClN_3 \cdot HCl$ М.м. 326,28

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % $C_{16}H_{20}ClN_3 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде и хлороформе, растворим в спирте 96 %.

Подлинность. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра хлоропирамина гидрохлорида (Приложение 1).

Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 200 до 400 нм должен иметь максимум при 314 нм и минимум при 263 нм.

Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.

pH. От 5,5 до 7,0 (1 % раствор).

Посторонние примеси. *Испытуемый раствор.* 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл спирта 96 %.

Раствор сравнения. 0,1 мл испытуемого раствора разбавляют спиртом 96 % до 20 мл.

Подготовка пластинки. Пластинку со слоем силикагеля 60 F_{254} активируют при температуре от 100 до 105 °С в течение 30 мин.

На линию старта подготовленной пластинки со слоем силикагеля 60 F_{254} наносят 20 мкл (400 мкг) испытуемого раствора, 40 мкл (4 мкг) и 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру со смесью бензол – спирт 96 % – раствор аммиака концентрированный 25 % (80:20:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет 3/4 пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их пятен на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с пятнами на хроматограммах раствора сравнения, не должно превышать 1 %.

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (1 мкг) четко видно пятно.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г (точная навеска) субстанции не должна превышать 0,1 % и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в субстанции).

Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 1,0 %.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Пирогенность. Субстанция должен быть апирогенной. Тест-доза 2 мг субстанции в 1 мл воды для инъекций на 1 кг массы животного.

Испытание проводят для субстанции, предназначенной для приготовления инъекционных лекарственных форм.

Количественное определение. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 5 мл уксусной кислоты ледяной и 5 мл раствора ртути окисной ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,31 мг $C_{16}H_{20}ClN_3 \cdot HCl$.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

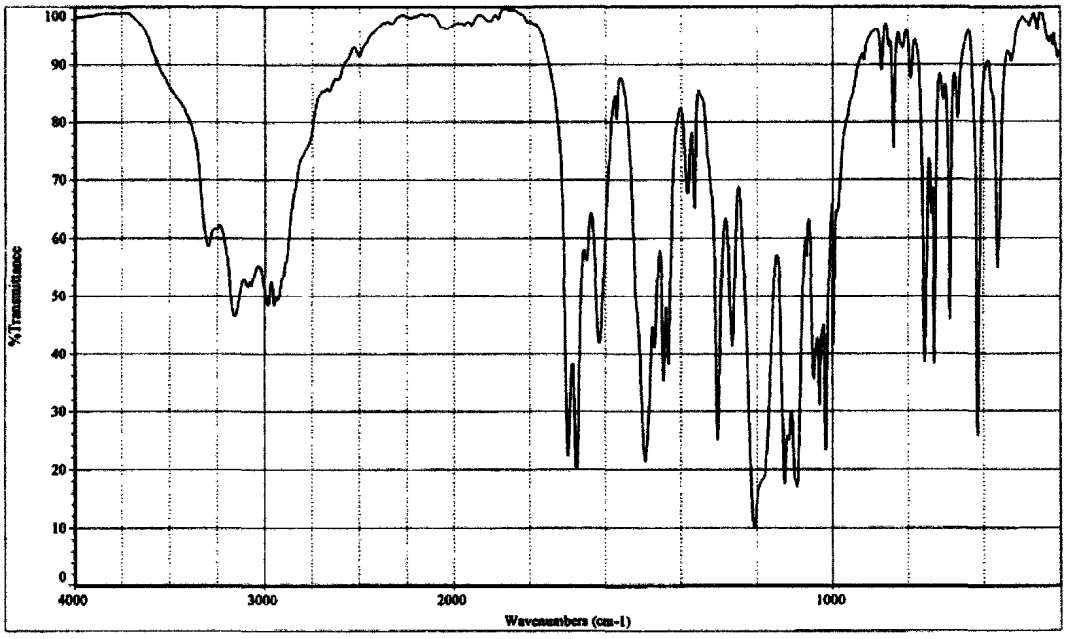
ПРИЛОЖЕНИЯ

42 Зак. 2768

ИК-спектры

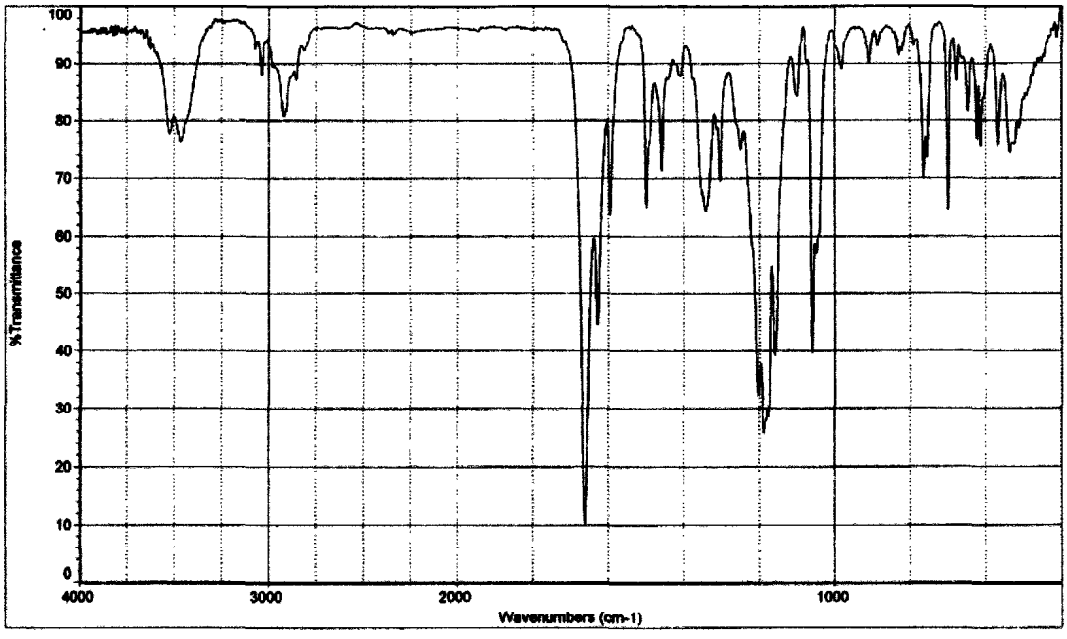
АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



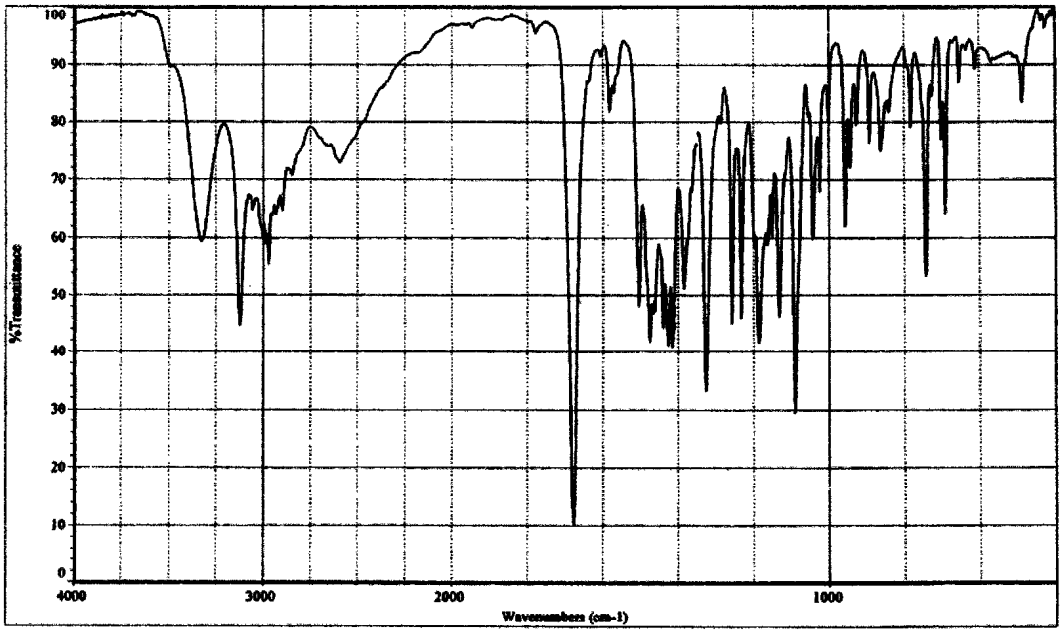
АНАЛЬГИН

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



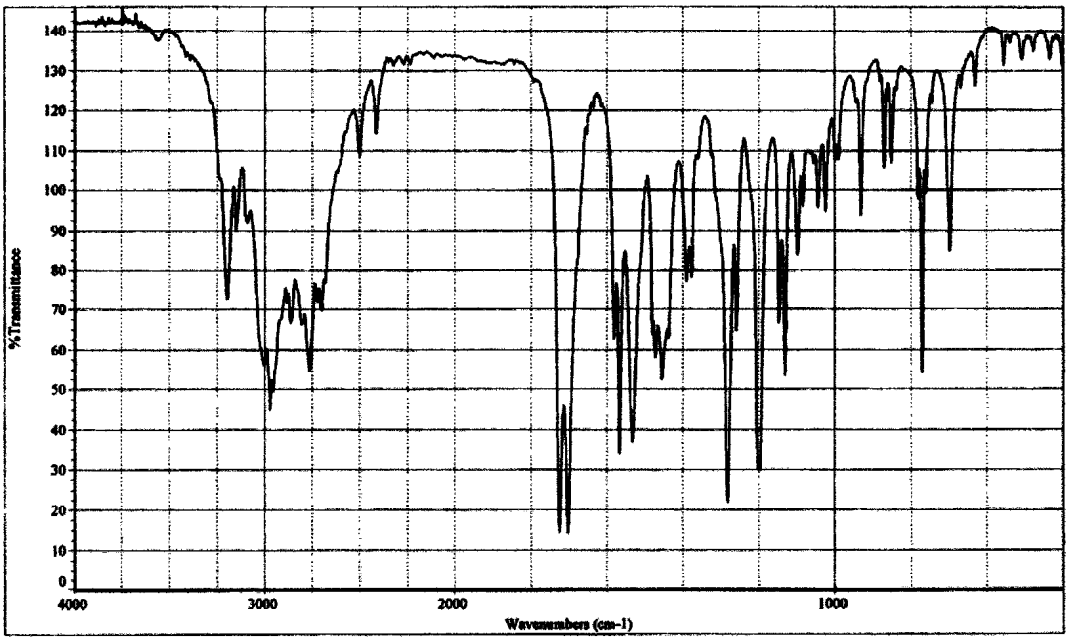
АРБИДОЛ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



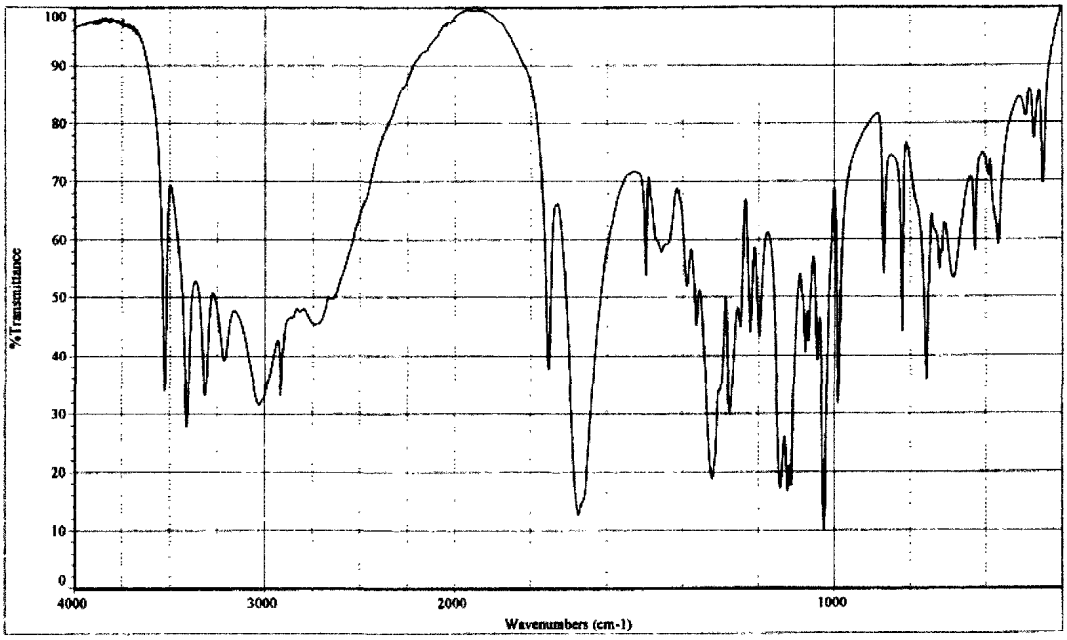
АРТИКАИНА ГИДРОХЛОРИД

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



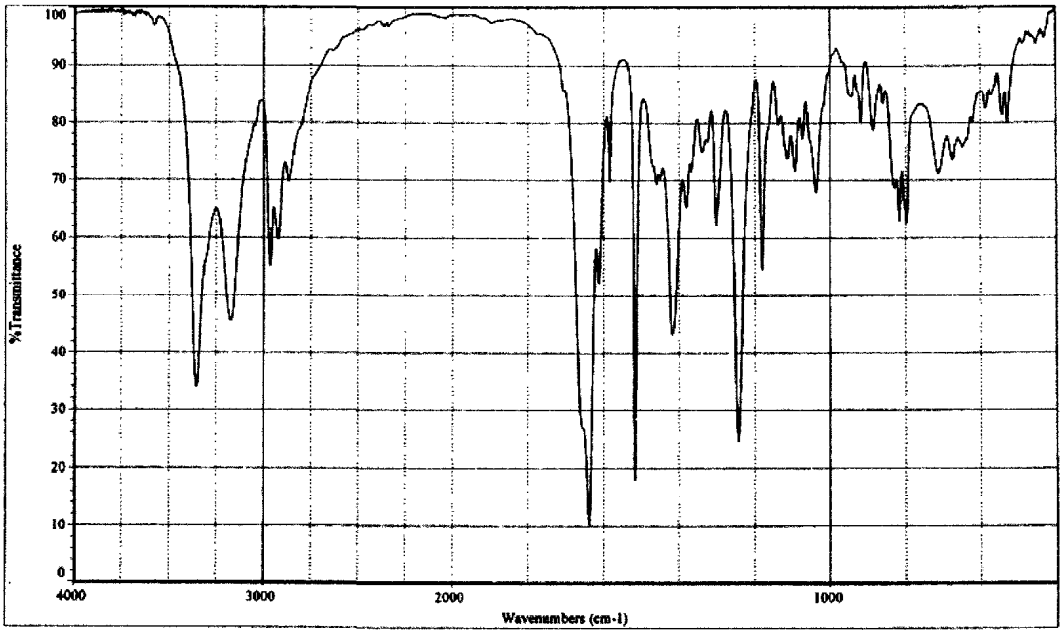
АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ

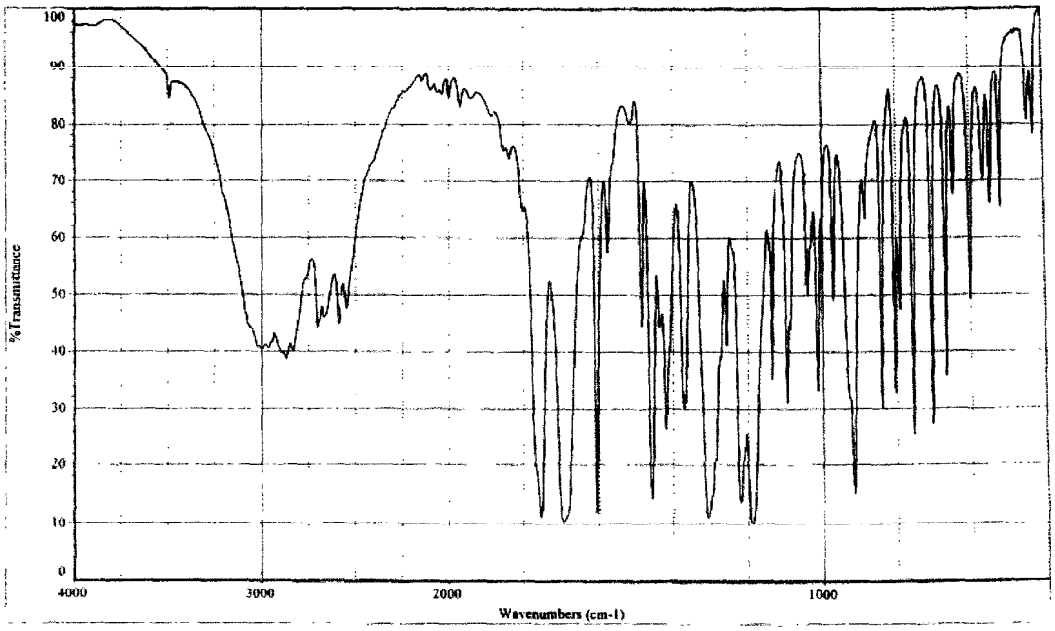


АТЕНОЛОЛ

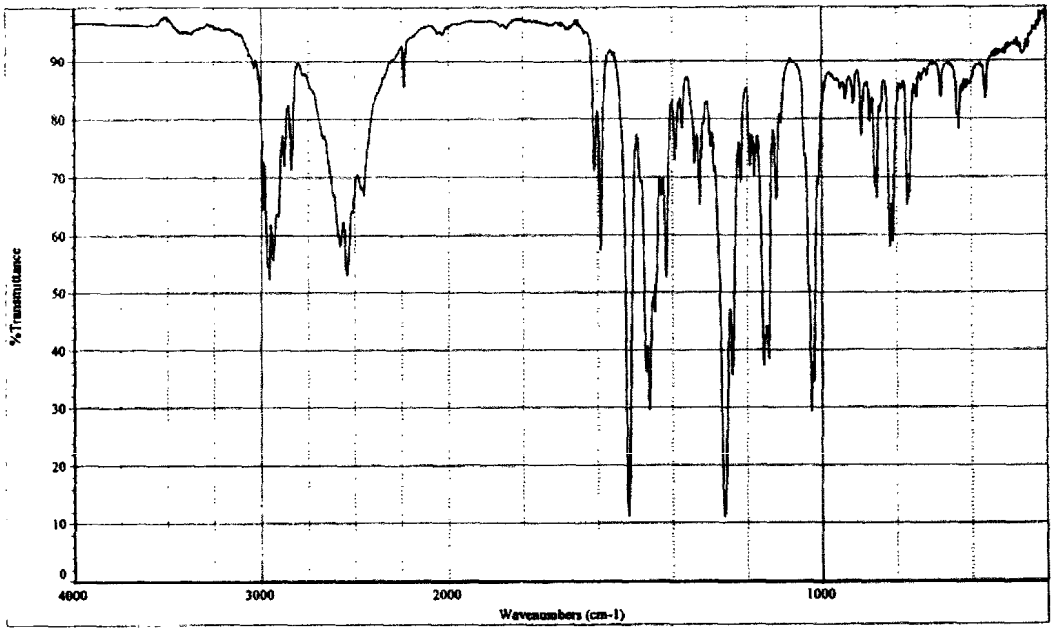
ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ

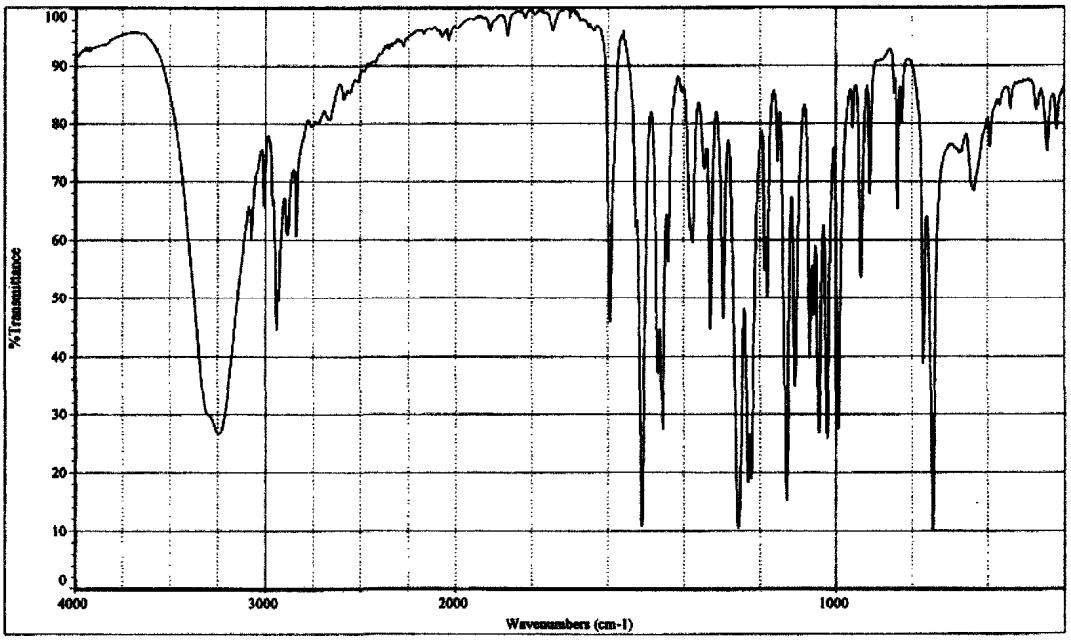


ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИД ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



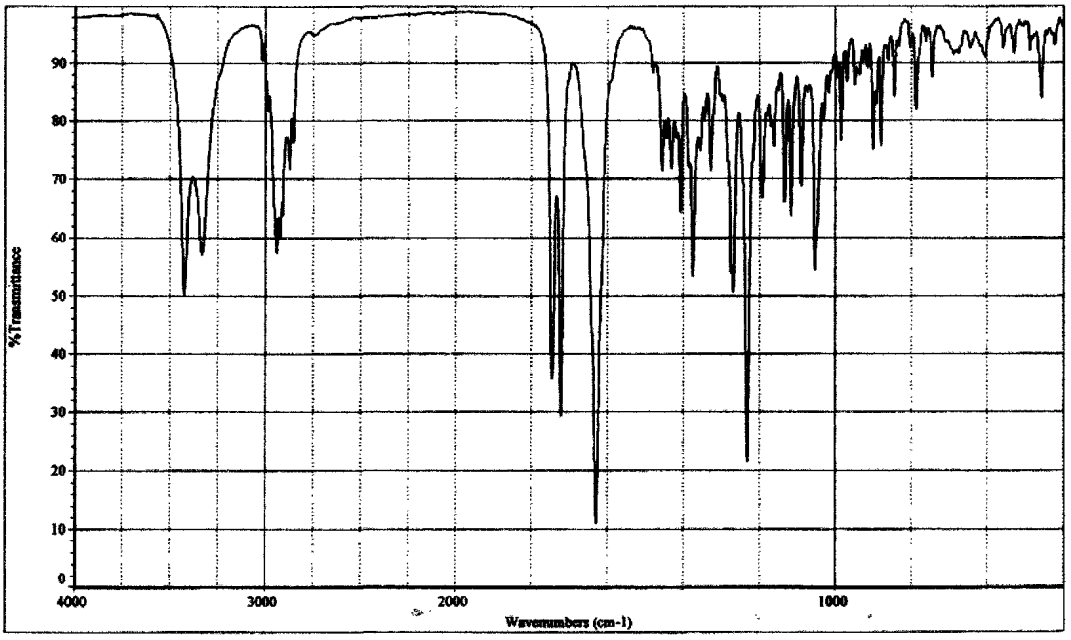
ГВАЙФЕНАЗИН

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



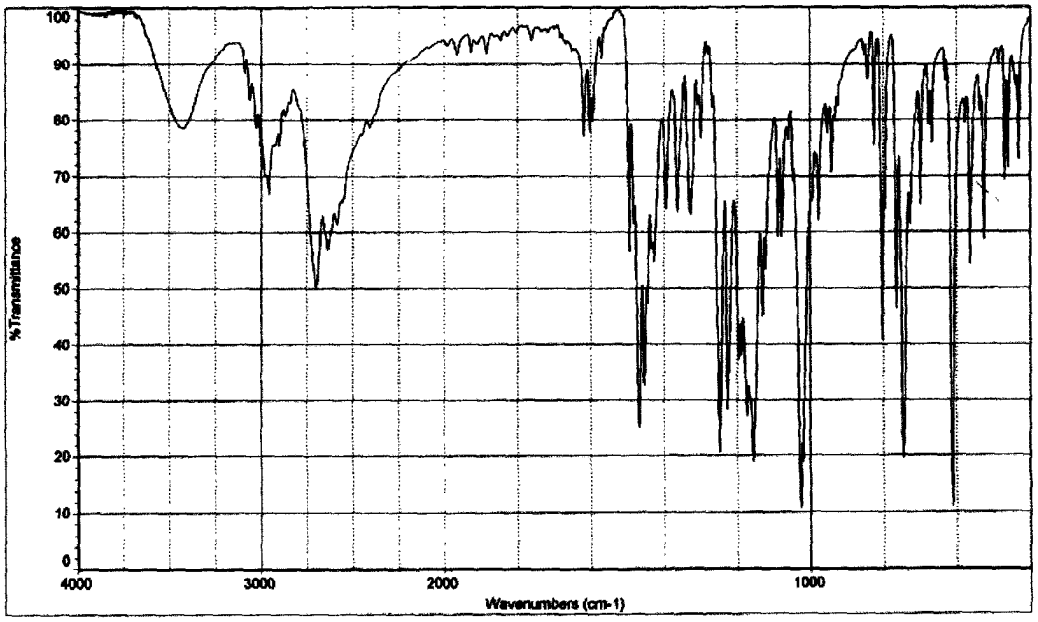
ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



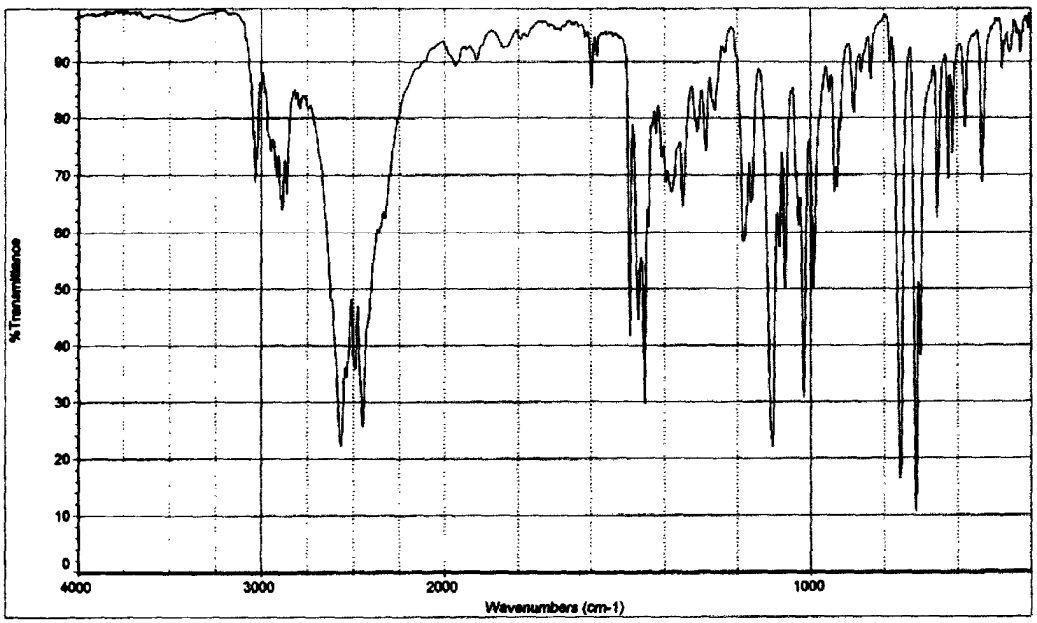
ДИАЗОЛИН

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



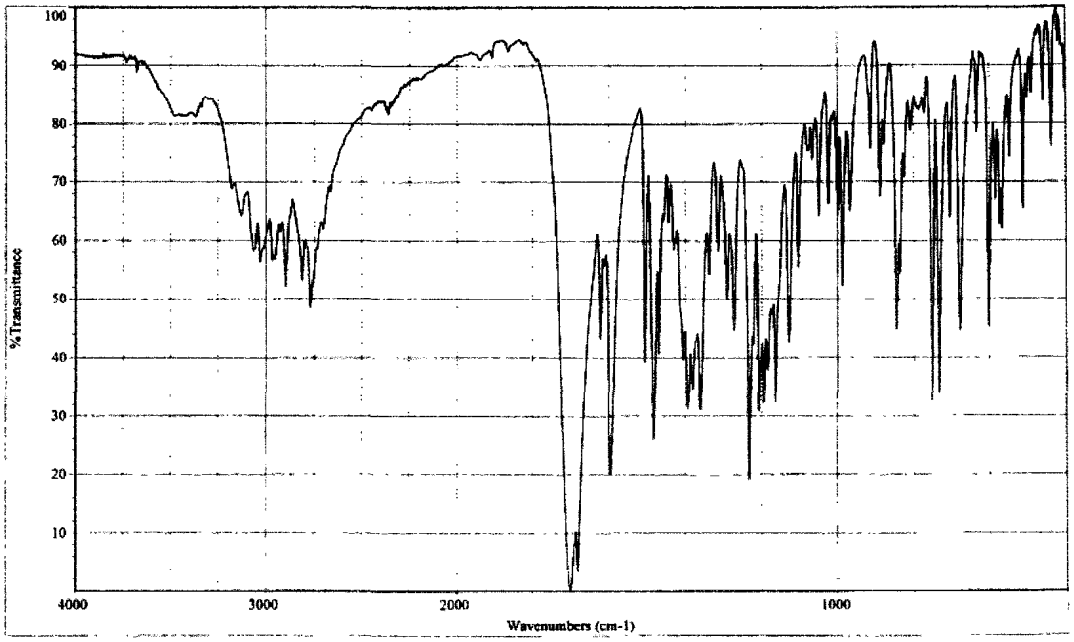
ДИМЕДРОЛ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



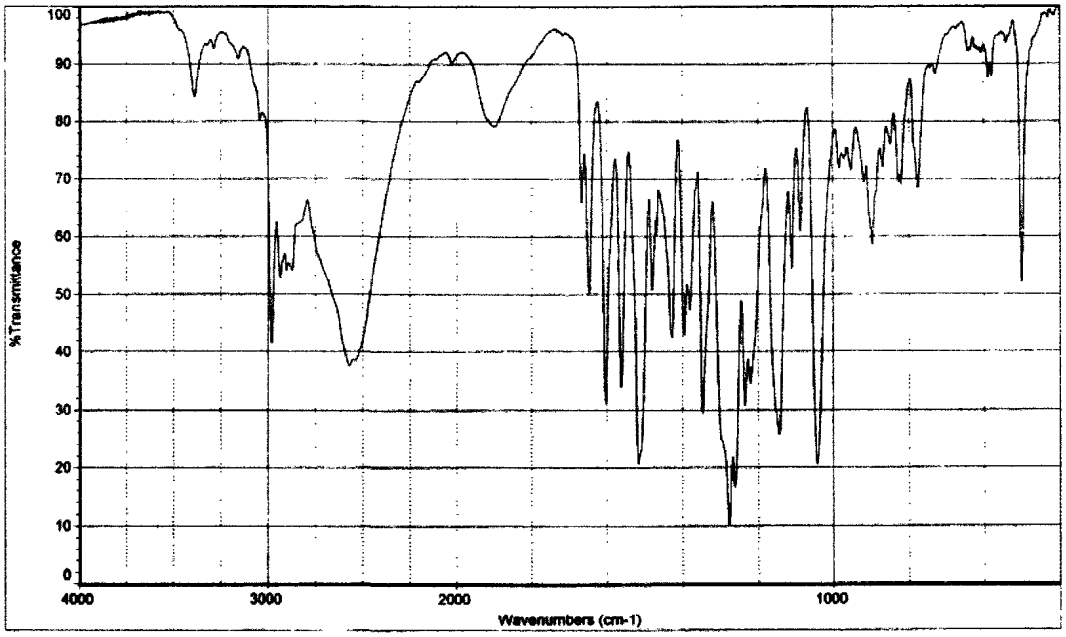
ДРОПЕРИДОЛ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



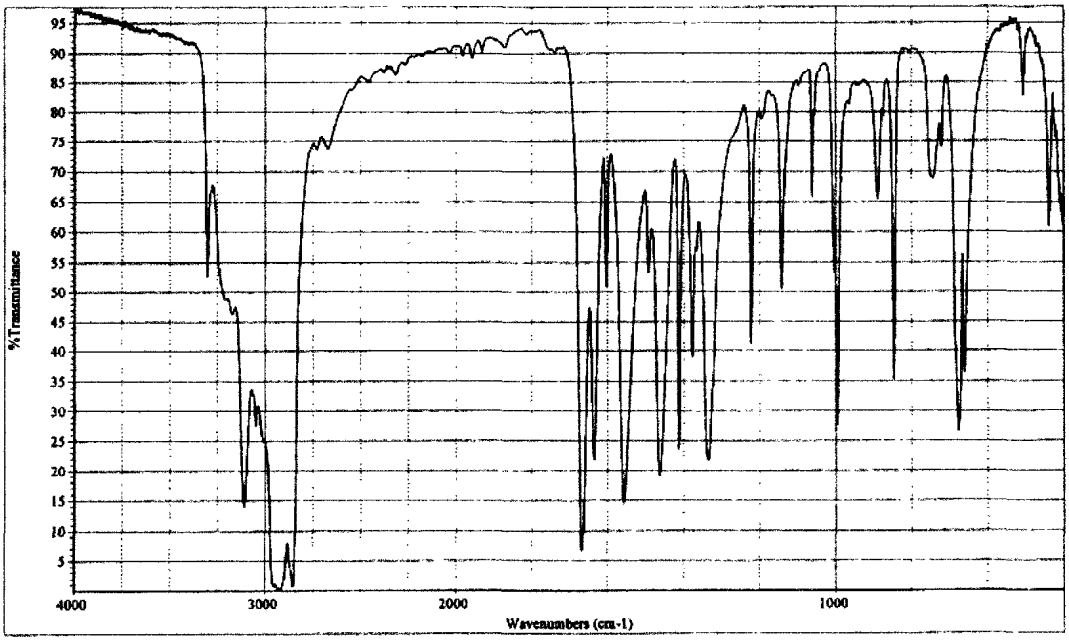
ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



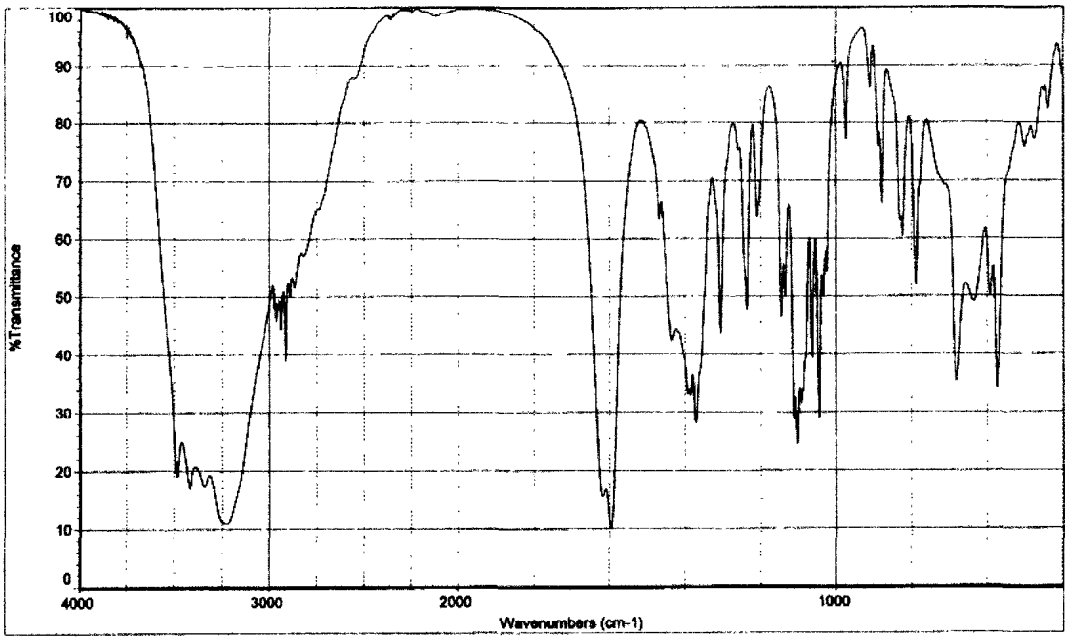
ИЗОНИАЗИД

ПАСТА С ВАЗЕЛИНОВЫМ МАСЛОМ



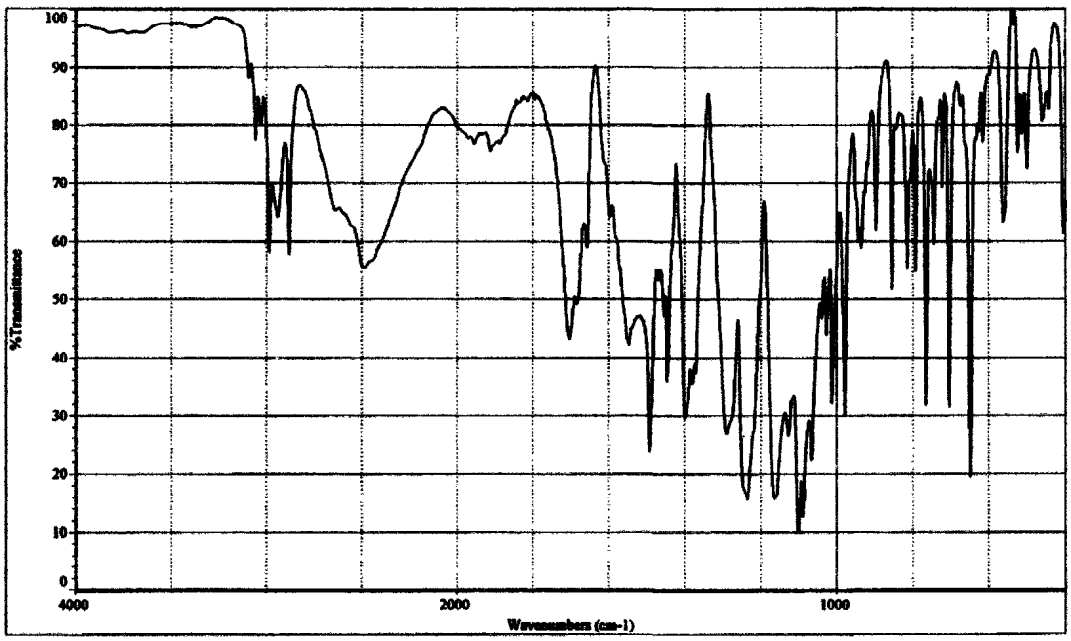
КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



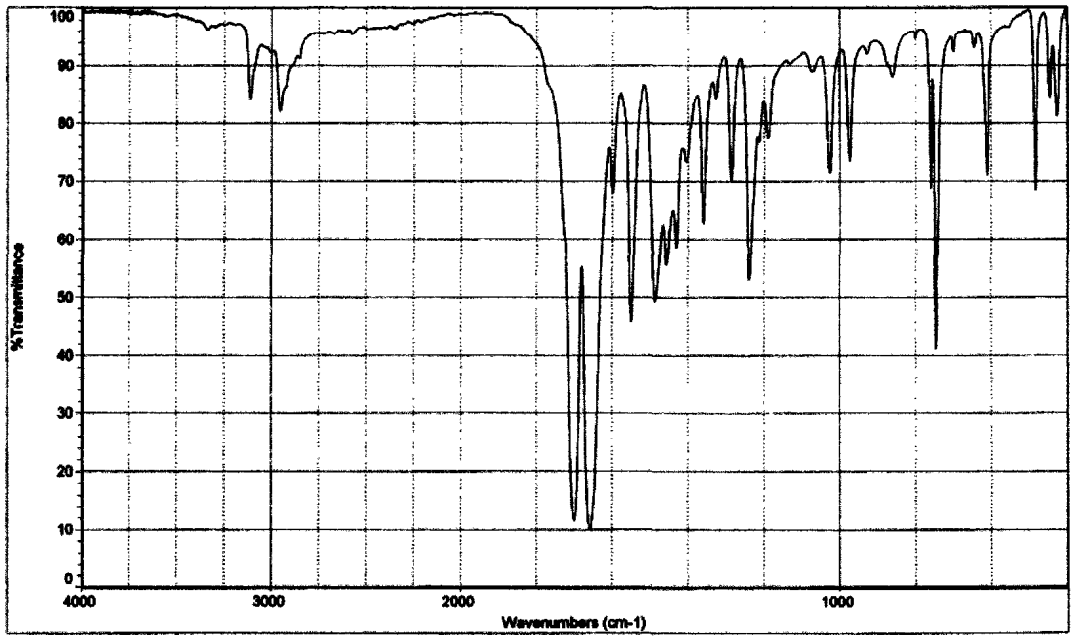
КЛЕМАСТИНА ФУМАРАТ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



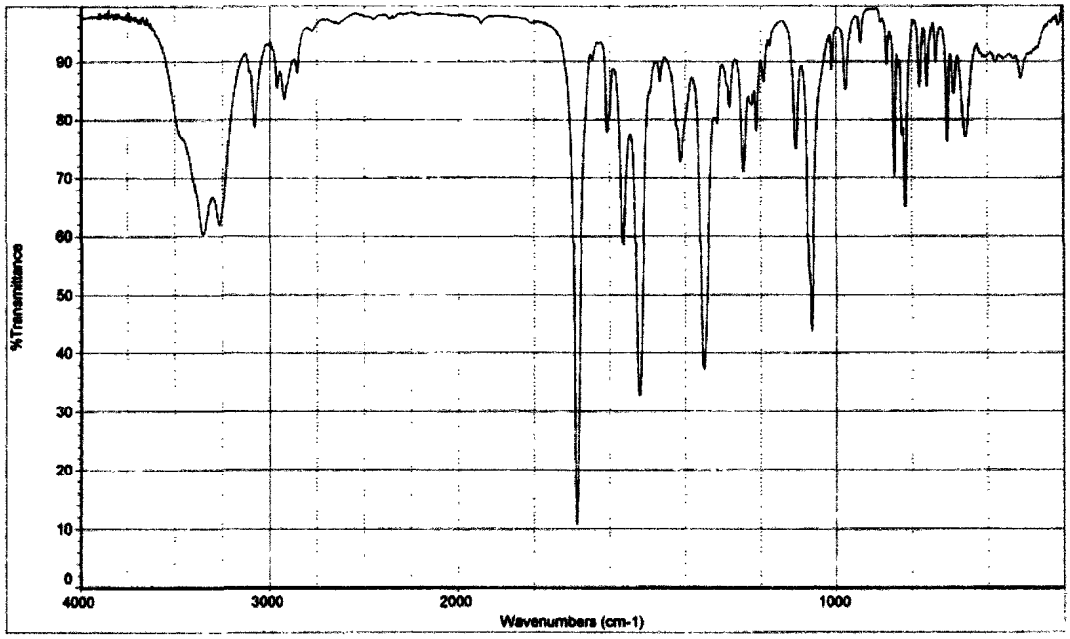
КОФЕИН

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



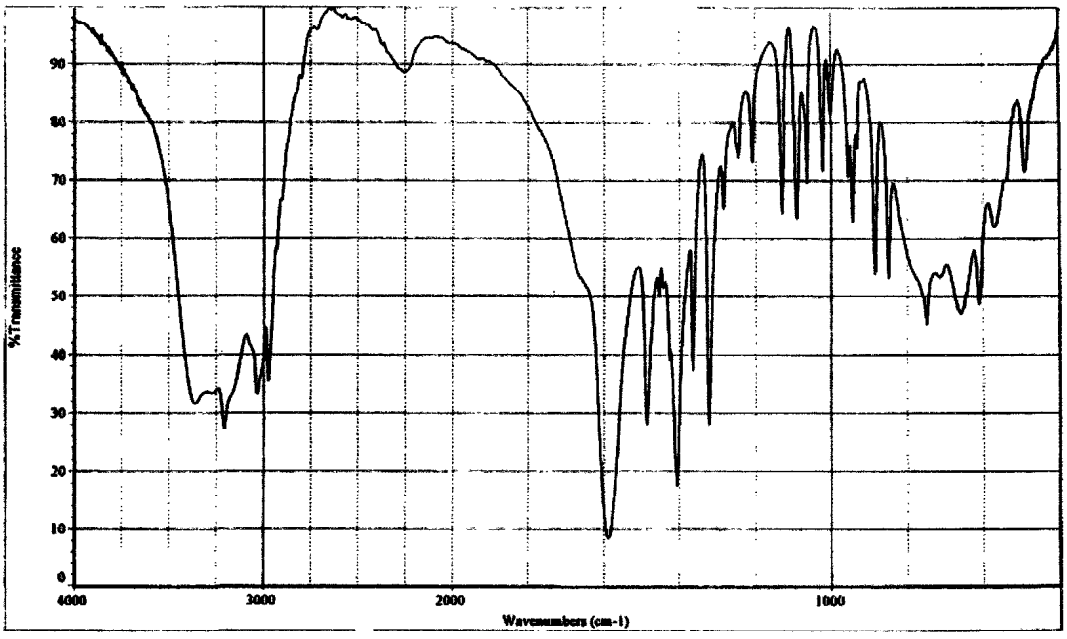
ЛЕВОМИЦЕТИН

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



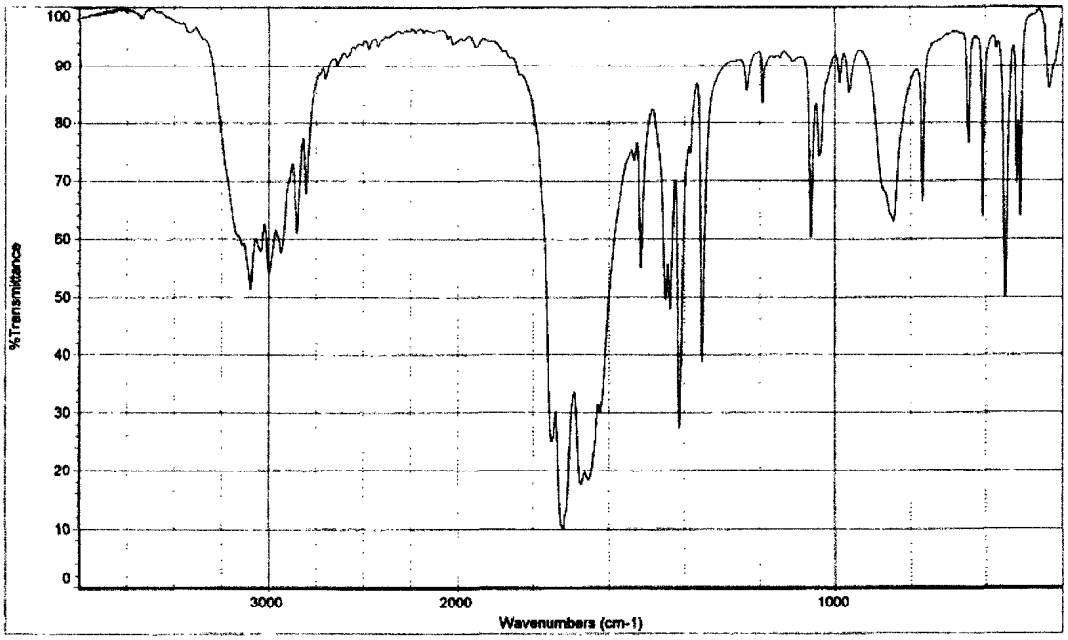
МЕЛЬДОНИЙ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



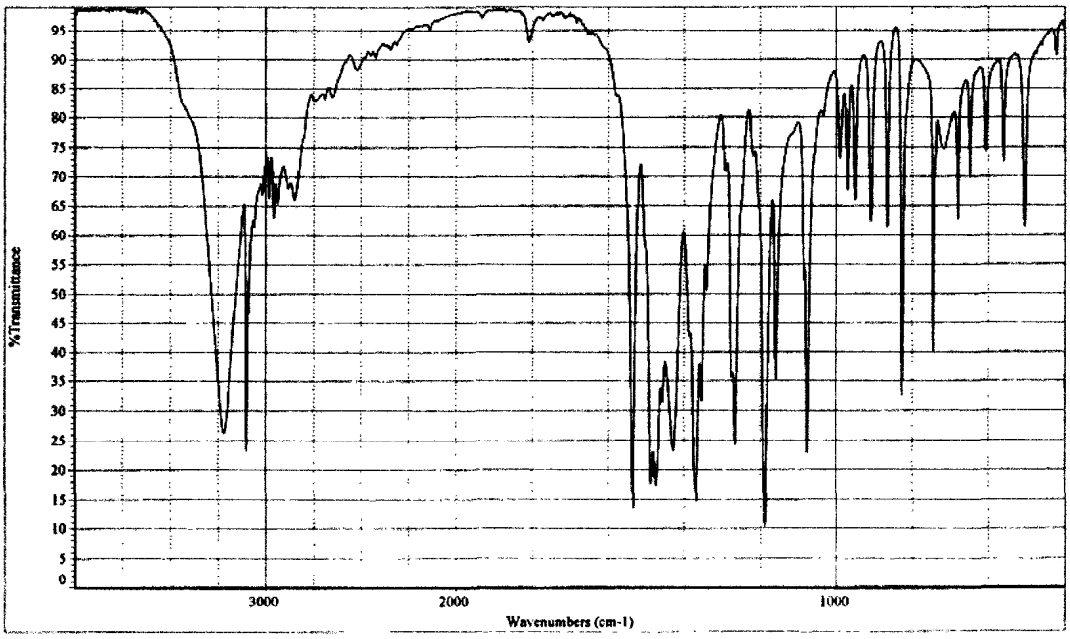
МЕТИЛУРАЦИЛ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ

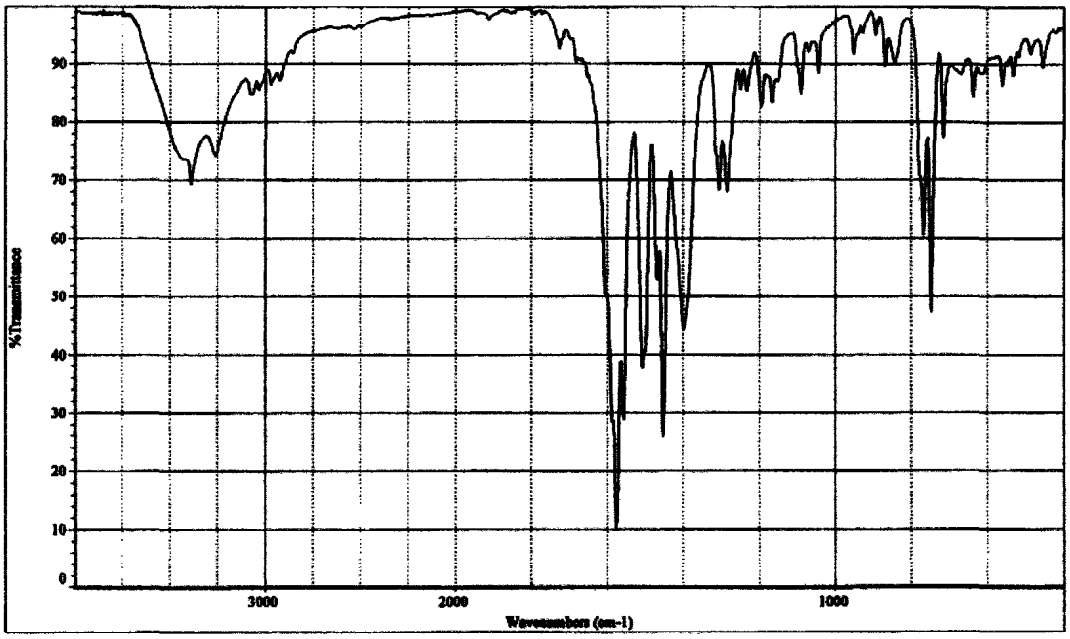


МЕТРОНИДАЗОЛ

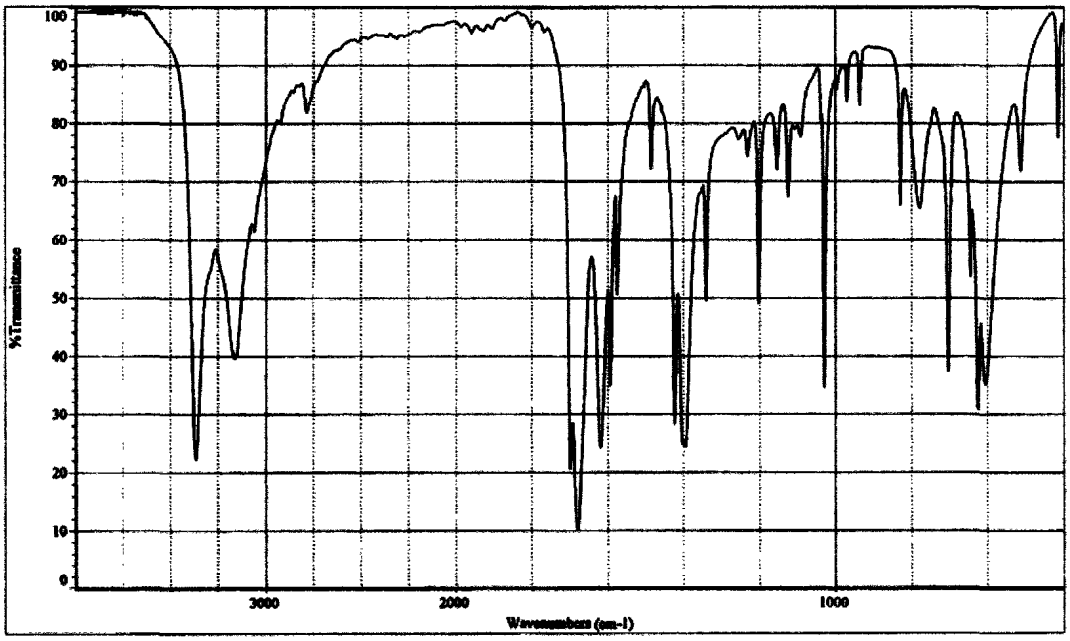
ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАК ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ

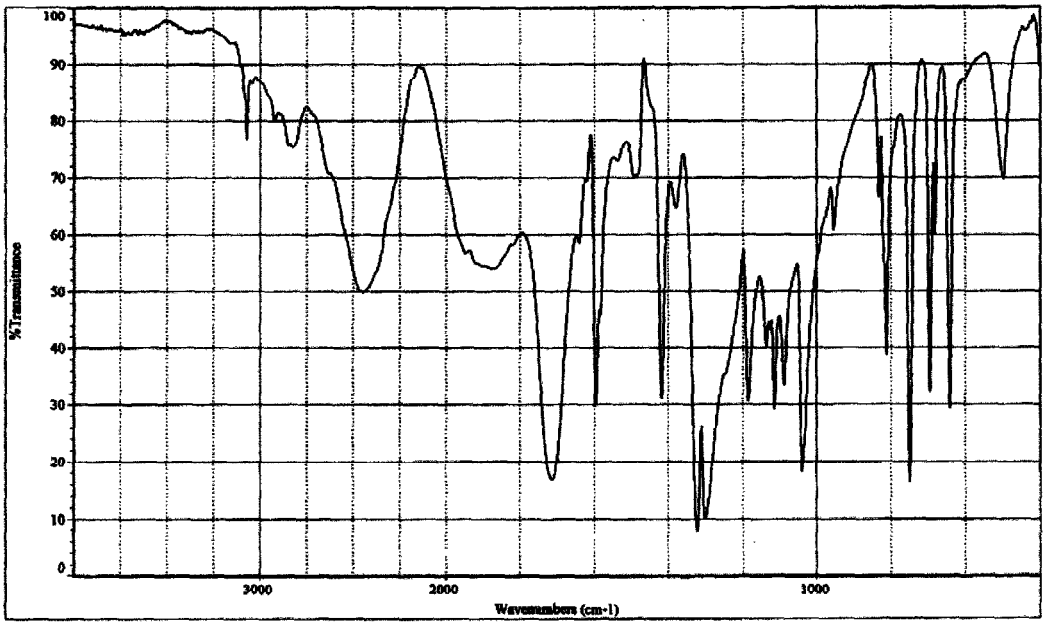


НИКОТИНАМИД ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



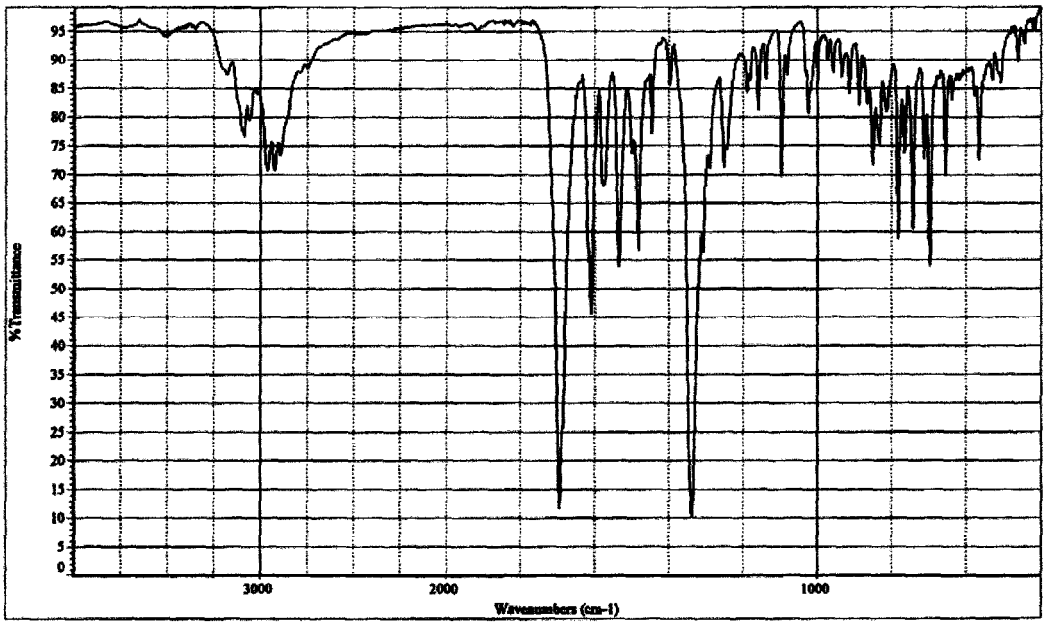
НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



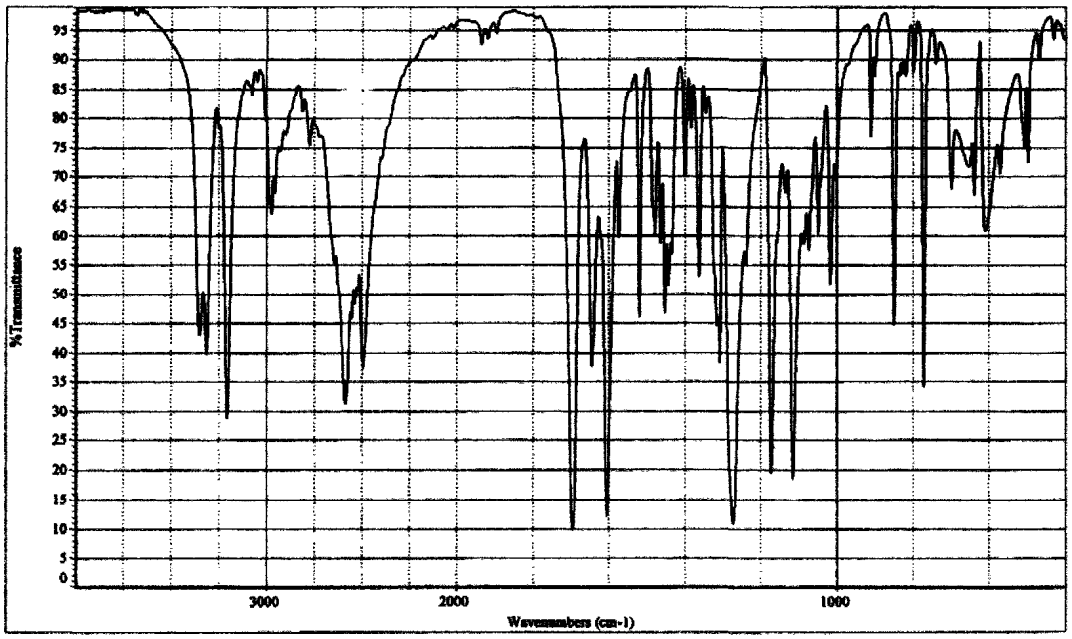
НИТРАЗЕПАМ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



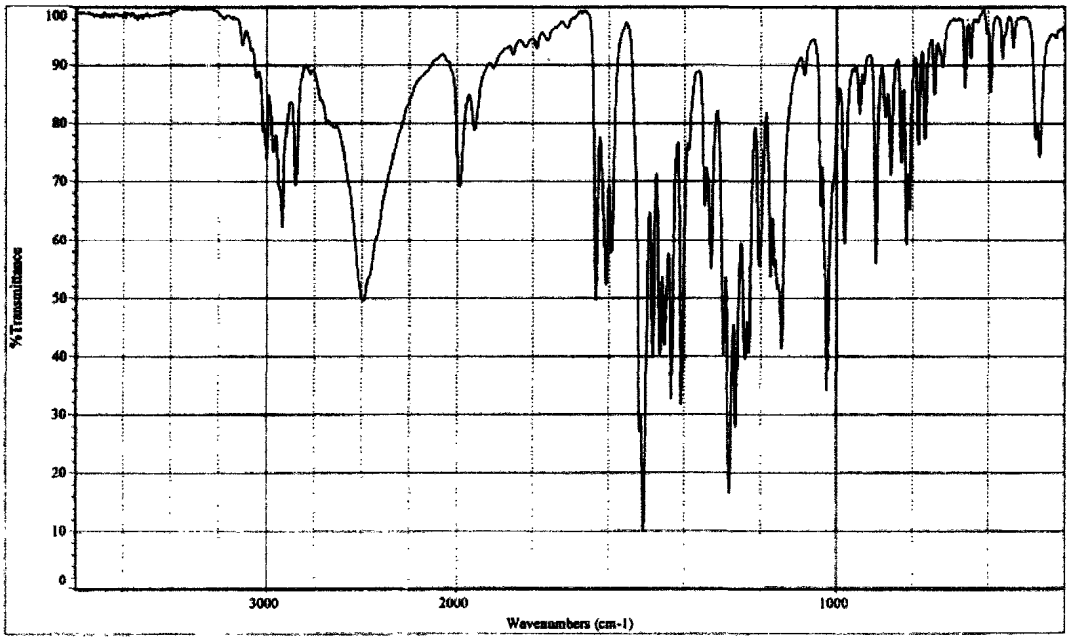
НОВОКАИНА ГИДРОХЛОРИД

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



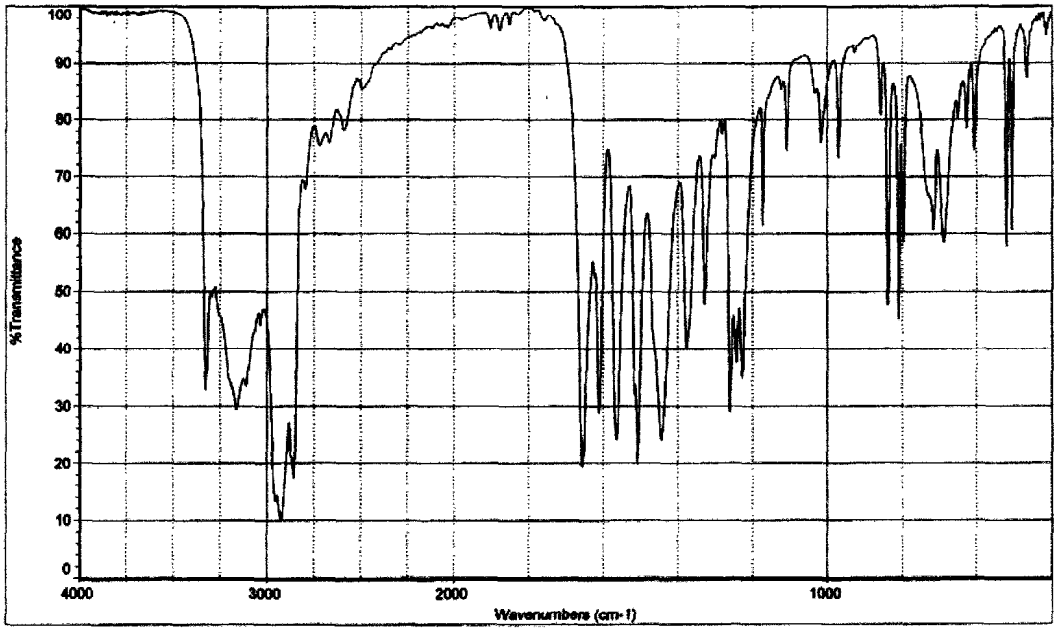
ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



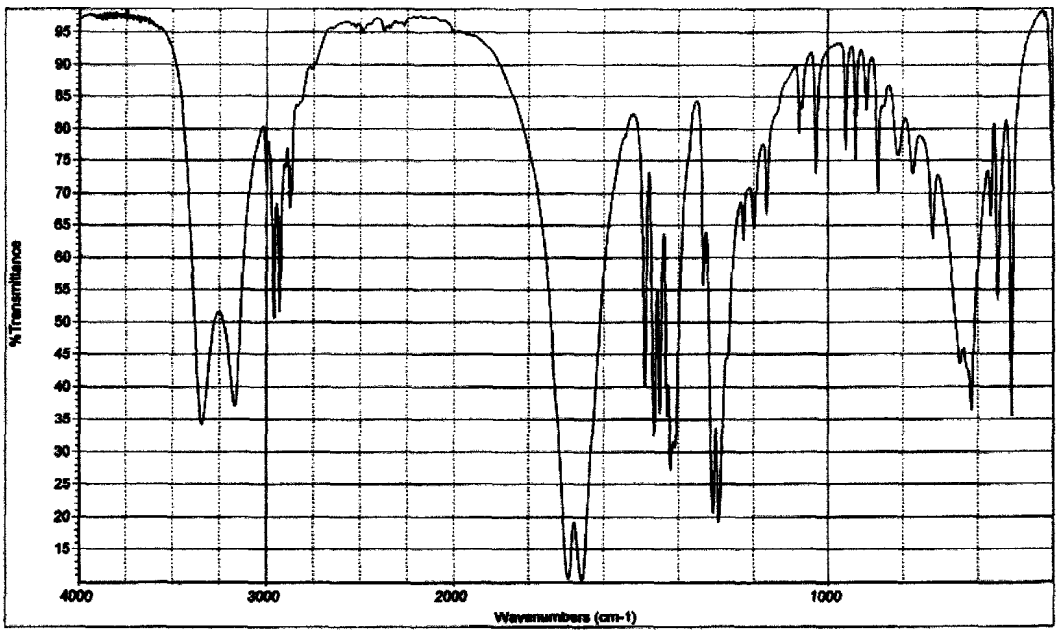
ПАРАЦЕТАМОЛ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



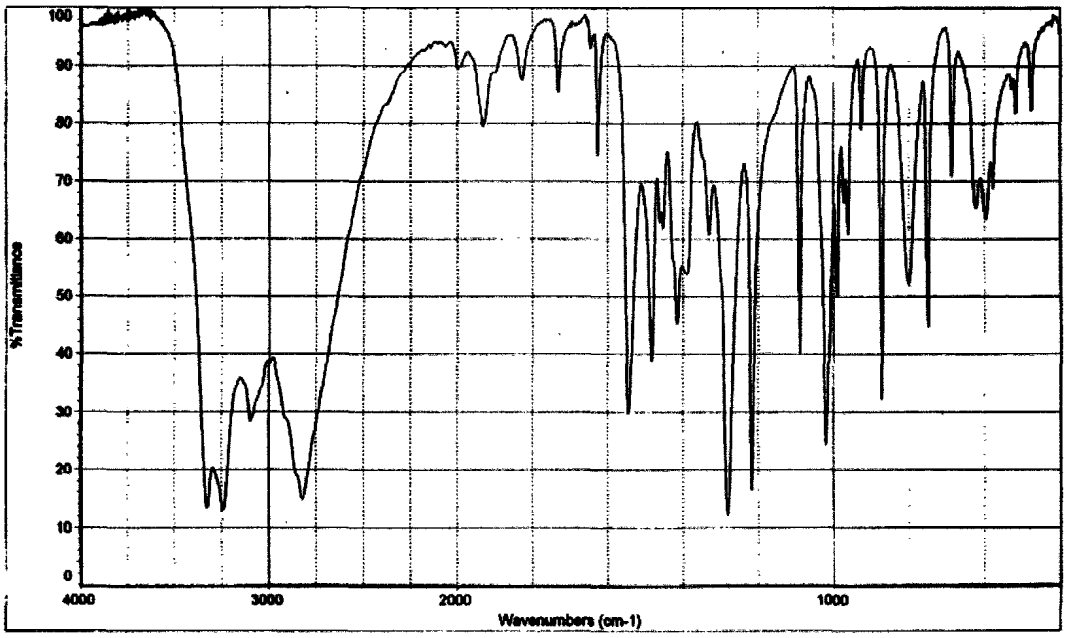
ПИРАЦЕТАМ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



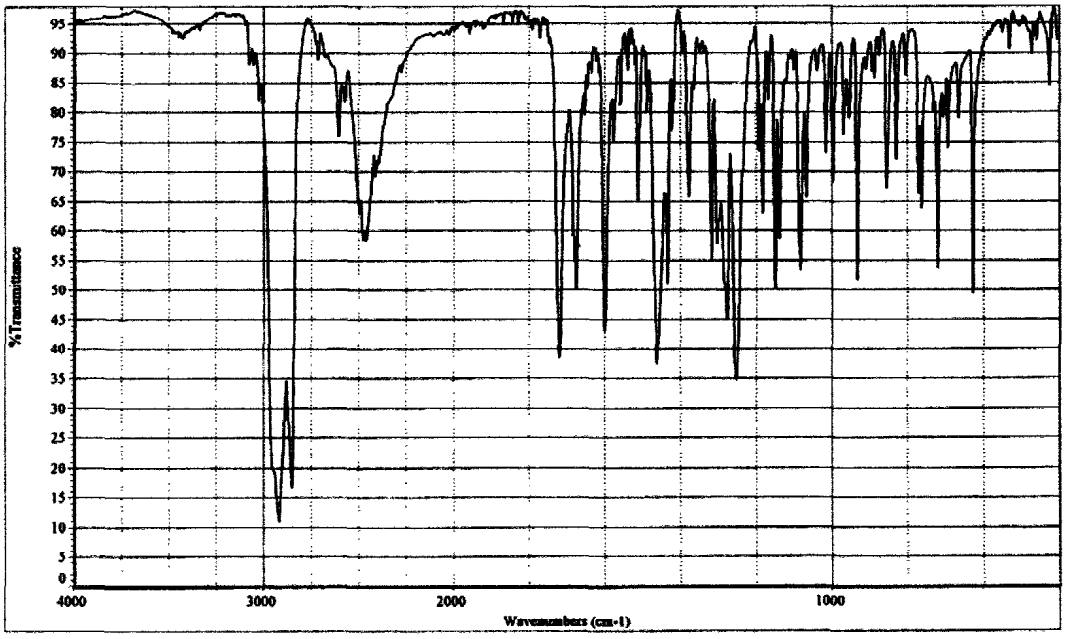
ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



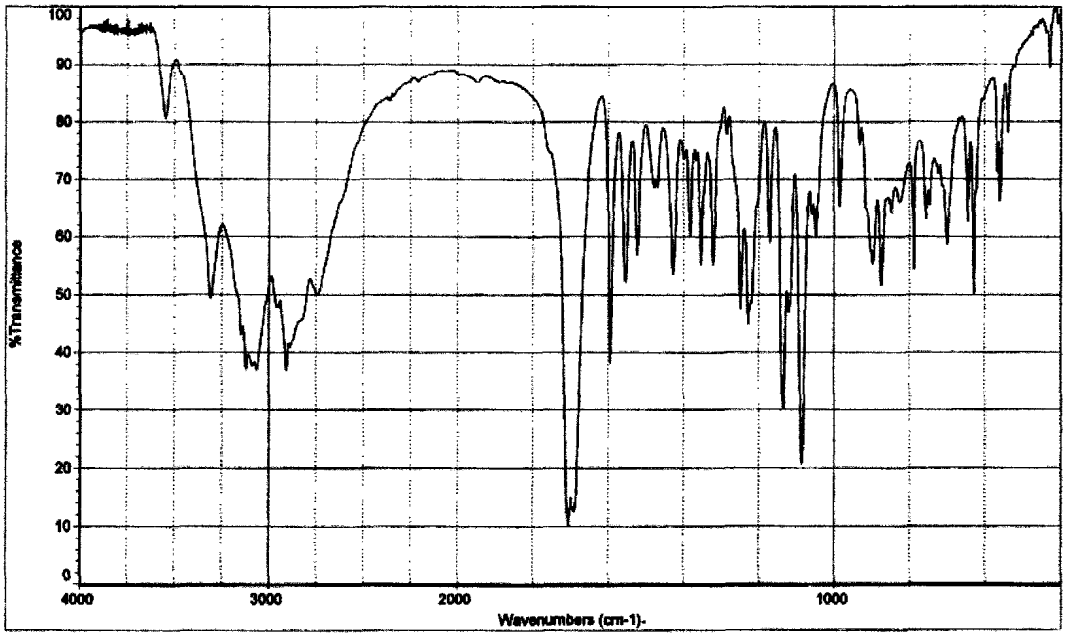
ПИТОФЕНОНА ГИДРОХЛОРИД

ПАСТА С ВАЗЕЛИНОВЫМ МАСЛОМ



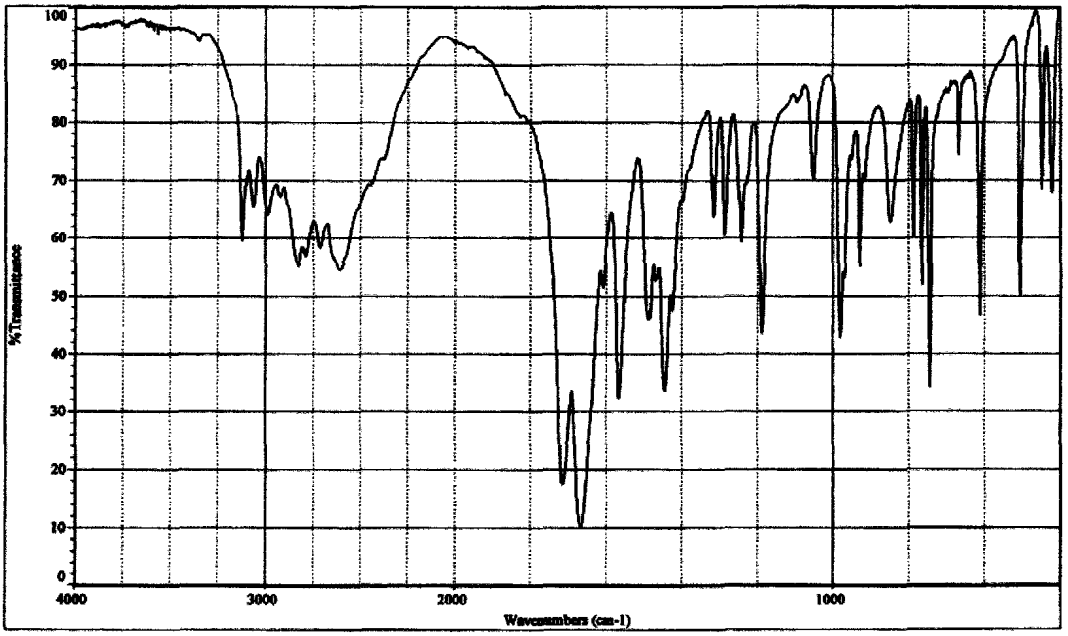
РИБОКСИН

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



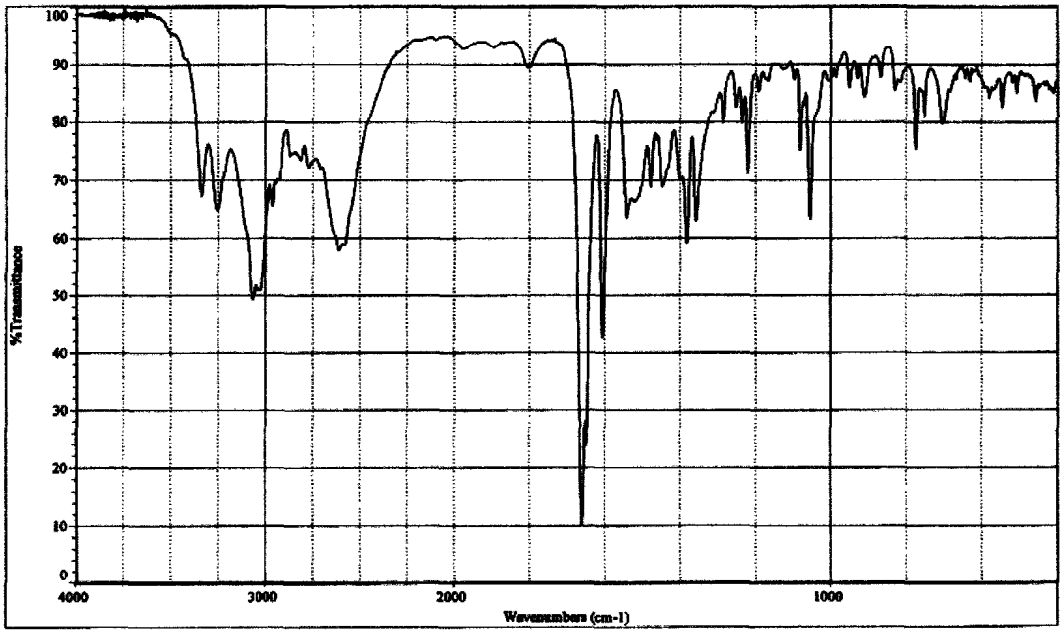
ТЕОФИЛЛИН

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



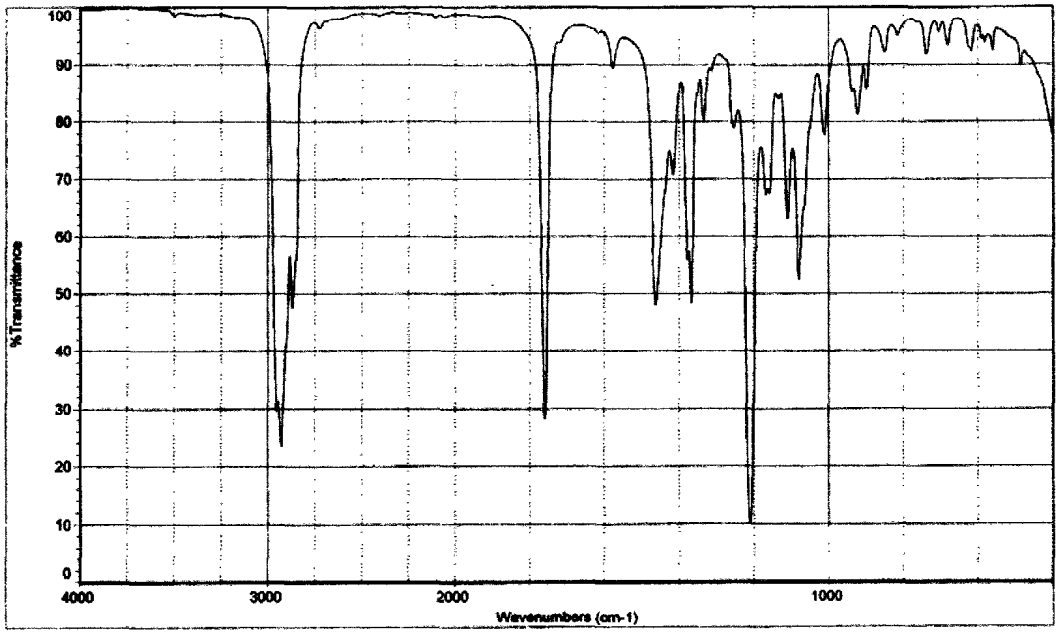
ТИАМИНА ХЛОРИД

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



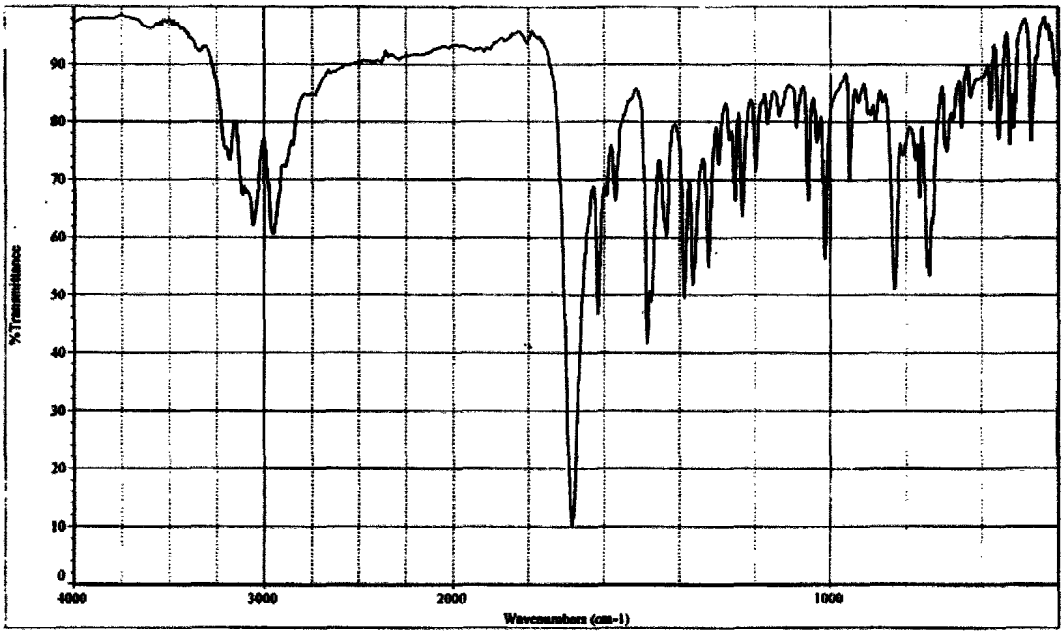
АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТ (ВИТАМИН Е АЦЕТАТ)

ЖИДКАЯ ПЛЕНКА



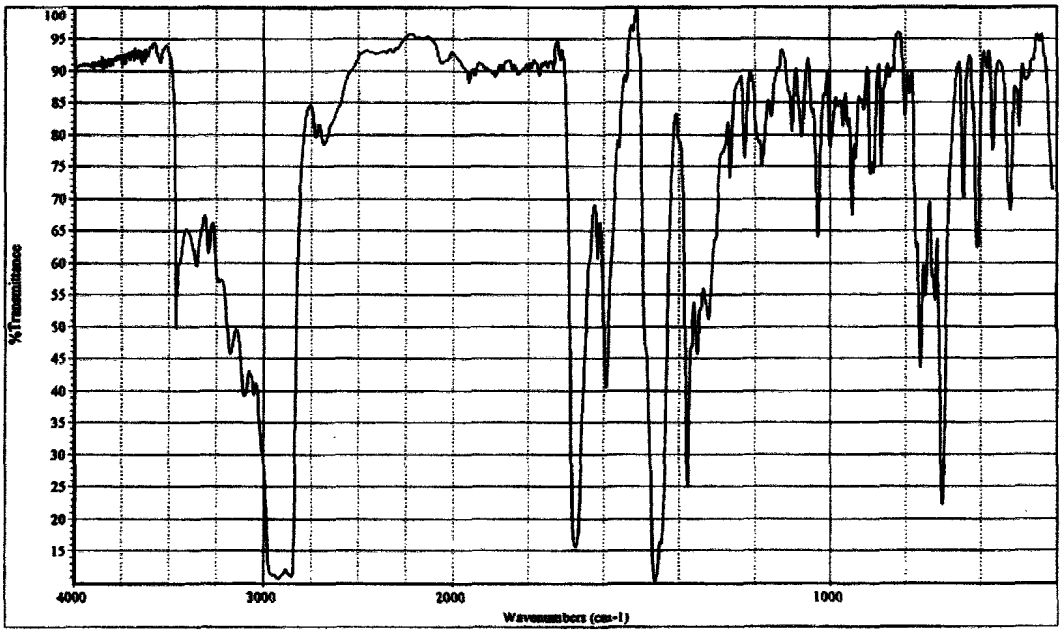
ФЕНАЗЕПАМ

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



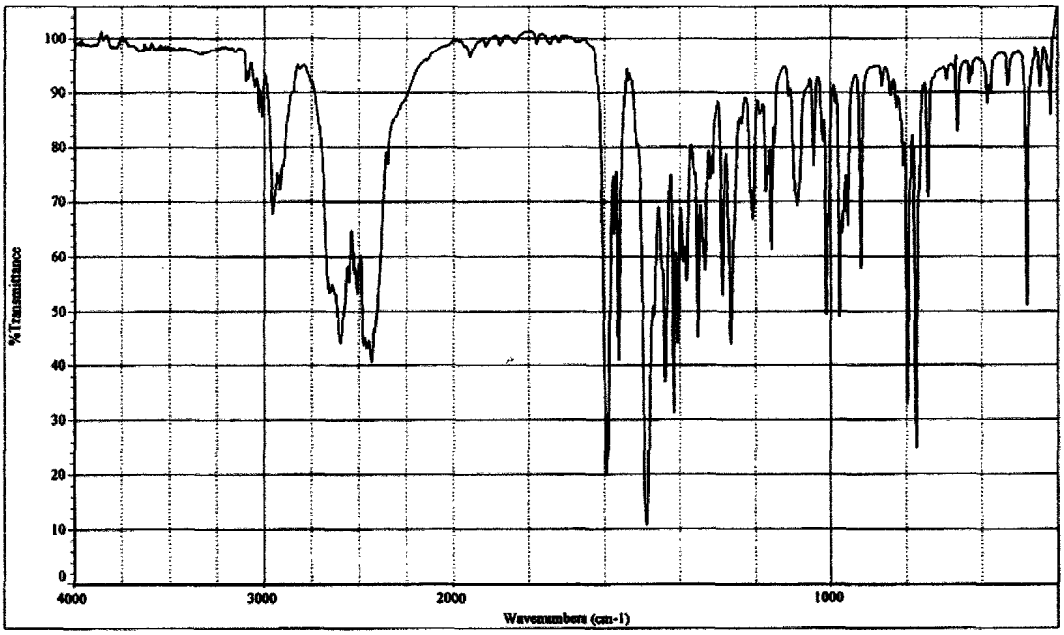
ФЕНПИВЕРИНИЯ БРОМИД

ПАСТА С ВАЗЕЛИНОВЫМ МАСЛОМ



ХЛОРОПИРАМИНА ГИДРОХЛОРИД

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



ТАБЛИЦЫ

Таблица 1

Наименования, символы и относительные атомные массы элементов

Приведенные ниже относительные атомные массы элементов приняты Международным союзом по теоретической и прикладной химии (JUPAC) в 1997 г. и определены относительно изотопа ^{12}C.

Наименование	Символ	Относительная атомная масса	Наименование	Символ	Относительная атомная масса
Азот	N	14,007	Неодим	Nd	144,24
Алюминий	Al	26,982	Неон	Ne	20,180
Аргон	Ar	39,948	Никель	Ni	58,693
Барий	Ba	137,33	Ниобий	Nb	92,906
Бериллий	Be	9,0122	Олово	Sn	118,71
Бор	B	10,811	Осмий	Os	190,23
Бром	Br	79,904	Палладий	Pd	106,42
Ванадий	V	50,942	Платина	Pt	195,08
Висмут	Bi	208,98	Празеодим	Pr	140,91
Водород	H	1,0079	Прометий	Pm	144,91
Вольфрам	W	183,84	Протактиний	Pa	231,04
Гадолиний	Gd	157,25	Рений	Re	186,21
Галлий	Ga	69,723	Родий	Rh	102,91
Гафний	Hf	178,49	Ртуть	Hg	200,59
Гелий	He	4,0026	Рубидий	Rb	85,468
Германий	Ge	72,61	Рутений	Ru	101,07
Гольмий	Ho	164,93	Самарий	Sm	150,36
Диспрозий	Dy	162,50	Свинец	Pb	207,2
Европий	Eu	151,96	Селен	Se	78,96
Железо	Fe	55,845	Сера	S	32,066
Золото	Au	196,97	Серебро	Ag	107,87
Индий	In	114,82	Скандий	Sc	44,956
Йод	I	126,90	Стронций	Sr	87,62
Иридий	Ir	192,22	Сурьма	Sb	121,76
Иттербий	Yb	173,04	Таллий	Tl	204,38
Иттрий	Y	88,906	Тантал	Ta	180,95
Кадмий	Cd	112,41	Теллур	Te	127,60
Калий	K	39,098	Тербий	Tb	158,93
Кальций	Ca	40,078	Титан	Ti	47,867

Продолжение таблицы 1

Наименование	Символ	Относительная атомная масса		Наименование	Символ	Относительная атомная масса
Кислород	O	15,999		Торий	Th	232,04
Кобальт	Co	58,933		Тулий	Tm	168,93
Кремний	Si	28,086		Углерод	C	12,011
Криптон	Kr	83,80		Уран	U	238,03
Ксенон	Xe	131,29		Фосфор	P	30,974
Лантан	La	138,91		Фтор	F	18,998
Литий	Li	6,941		Хлор	Cl	35,453
Лютеций	Lu	174,97		Хром	Cr	51,996
Магний	Mg	24,305		Цезий	Cs	132,91
Марганец	Mn	54,938		Церий	Ce	140,12
Медь	Cu	63,546		Цинк	Zn	65,39
Молибден	Mo	95,94		Цирконий	Zr	91,224
Мышьяк	As	74,922		Эрбий	Er	167,26
Натрий	Na	22,990				

Примечание. Обозначения относительных атомных масс пятью цифрами, кроме самых тяжелых, рекомендовано IUPAC с 1997 г.

В таблице не приведены относительные атомные массы искусственных радиоактивных элементов.

Таблица 2

Соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием безводного спирта в растворе

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,99823	0,00	0,00	0,00	0,00	0,9908	4,14	5,20	4,10	5,25
80	12	16	13	16	6	26	35	22	41
0,9978	23	29	23	29	4	38	50	34	56
6	34	43	34	43	2	50	65	46	71
4	44	56	44	56	0	62	80	58	87
2	55	70	55	70	0,9898	75	95	70	6,02
0	66	83	66	83	6	87	6,10	81	17
0,9968	77	97	77	97	4	99	26	94	34
6	87	1,10	87	1,10	2	5,11	41	5,06	49
4	98	24	98	24	0	24	57	19	65
2	1,09	38	1,09	38	0,9888	37	73	31	81
0	20	51	19	51	6	49	88	43	97
0,9958	31	65	32	66	4	62	7,04	56	7,13
6	42	79	41	80	2	75	20	68	29
4	52	92	52	93	0	87	36	81	46
2	63	2,06	63	2,07	0,9878	6,00	52	94	62
0	74	20	74	21	6	13	67	6,05	77
0,9948	85	34	85	35	4	26	83	18	94
6	96	48	96	50	2	39	99	31	8,10
4	2,07	62	2,07	64	0	52	8,15	43	27
2	19	76	18	78	0,9868	65	32	57	44
0	29	90	29	92	6	78	48	69	61
0,9938	41	3,04	40	3,06	4	92	64	82	77
6	52	18	51	20	2	7,05	80	95	93
4	63	32	62	34	0	18	97	7,08	9,11
2	75	46	73	48	0,9858	32	9,13	21	27
0	86	60	84	63	6	45	30	34	45
0,9928	97	74	95	77	4	58	47	47	62
6	3,09	89	3,07	92	2	72	63	60	78
4	20	4,03	18	4,06	0	85	80	73	96
2	32	17	29	20	0,9848	99	97	87	10,13
0	44	32	41	36	6	8,12	10,13	8,00	30
0,9918	55	46	52	50	4	26	30	13	47
6	67	61	64	65	2	39	47	26	65
4	78	75	75	80	0	53	63	39	82
2	90	90	87	95	0,9838	67	80	52	99
0	4,02	5,05	99	5,10	6	80	97	66	11,17

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,9834	8,94	11,14	8,79	11,34	0,9748	15,27	18,86	14,89	19,37
2	9,08	31	93	52	6	43	19,05	15,04	57
0	22	48	9,06	70	4	58	24	19	77
0,9828	35	65	19	87	2	74	43	34	97
6	49	82	33	12,04	0	90	62	49	20,16
4	63	99	46	22	0,9738	16,05	81	64	36
2	77	12,16	60	40	6	21	20,00	79	56
0	91	34	74	58	4	37	19	94	76
0,9818	10,05	51	87	75	2	52	37	16,08	95
6	19	68	10,01	93	0	68	56	23	21,15
4	34	85	14	13,11	0,9728	84	75	38	35
2	48	13,03	28	29	6	99	93	52	54
0	62	20	42	47	4	17,15	21,12	67	74
0,9808	76	38	56	66	2	30	31	82	94
6	91	55	69	83	0	45	49	96	22,13
4	11,05	73	84	14,02	0,9718	61	68	17,11	33
2	20	90	97	20	6	76	86	25	52
0	34	14,08	11,11	38	4	92	22,05	40	72
0,9798	49	26	25	57	2	18,07	23	55	91
6	64	44	40	76	0	22	41	69	23,10
4	78	62	54	94	0,9708	37	60	84	31
2	93	79	67	15,12	6	52	78	98	50
0	12,07	97	82	31	4	67	96	18,12	69
0,9788	22	15,15	96	50	2	83	23,14	26	88
6	37	34	12,11	69	0	98	32	41	24,07
4	52	52	25	88	0,9698	19,13	50	55	26
2	67	70	39	16,07	6	28	68	69	45
0	81	88	53	26	4	43	86	83	64
0,9778	96	16,06	68	44	2	58	24,04	97	83
6	13,11	25	83	64	0	73	22	19,12	25,02
4	27	43	97	83	0,9688	88	40	26	21
2	42	61	13,11	17,01	6	20,03	57	39	40
0	57	80	26	21	4	18	75	53	59
0,9768	72	98	40	40	2	33	93	68	77
6	87	17,17	55	60	0	47	25,11	82	96
4	14,02	35	69	79	0,9678	62	28	95	26,15
2	18	54	84	99	6	77	46	20,09	34
0	33	73	99	18,19	4	92	64	24	53
0,9758	49	91	14,14	38	2	21,07	81	37	72
6	64	18,10	29	58	0	21	99	51	91
4	80	29	44	78	0,9668	36	26,16	65	27,09
2	96	48	59	97	6	50	34	79	28
0	15,11	67	74	19,17	4	65	51	92	47

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,9662	21,80	26,68	21,06	27,65	0,9580	27,43	33,29	26,27	34,79
0	94	85	19	83	0,9578	55	44	39	95
0,9658	22,09	27,03	33	28,02	6	68	59	51	35,11
6	23	20	47	20	4	81	73	62	26
4	37	37	60	38	2	94	88	74	43
2	52	54	74	56	0	28,06	34,03	86	59
0	66	71	87	75	0,9568	19	17	97	75
0,9648	81	88	22,00	93	6	31	31	27,08	90
6	95	28,05	14	29,12	4	43	45	19	36,06
4	23,09	22	27	29	2	56	60	31	22
2	23	38	40	47	0	68	74	42	37
0	38	55	53	65	0,9558	80	88	53	53
0,9638	52	72	67	83	6	93	35,02	64	68
6	66	88	79	30,00	4	29,05	16	75	84
4	80	29,05	93	18	2	17	30	86	99
2	94	21	23,05	36	0	29	44	97	37,15
0	24,08	38	19	54	0,9548	41	58	28,07	30
0,9628	22	54	32	71	6	53	72	19	46
6	36	71	45	90	4	65	85	30	51
4	50	87	58	31,07	2	77	99	41	76
2	64	30,03	70	24	0	89	36,13	52	92
0	78	19	83	42	0,9538	30,01	26	62	38,06
0,9618	92	35	95	60	6	13	40	73	21
6	25,05	52	24,09	78	4	25	53	83	36
4	19	68	21	95	2	36	67	94	51
2	32	84	34	32,12	0	48	80	29,05	66
0	46	31,00	47	30	0,9528	60	94	16	81
0,9608	59	16	59	48	6	72	37,07	26	96
6	73	31	71	63	4	84	20	36	39,10
4	86	47	84	81	2	95	34	47	25
2	26,00	63	96	98	0	31,07	47	57	40
0	13	78	25,08	33,14	0,9518	18	60	68	55
0,9598	26	94	21	31	6	30	73	78	69
6	39	32,09	33	48	4	41	86	88	84
4	52	24	45	64	2	53	99	98	98
2	65	39	56	81	0	64	38,12	30,09	40,12
0	78	54	68	96	0,9508	76	25	19	27
0,9588	92	69	80	34,13	6	87	38	29	42
6	27,04	84	92	29	4	99	51	39	56
4	17	99	26,04	46	2	32,10	64	50	70
2	30	33,14	16	62	0	21	77	60	85

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,9498	32,33	38,90	30,70	41,00	0,9412	36,96	44,08	34,79	46,88
6	44	39,03	81	14	0	37,07	19	88	47,01
4	55	15	90	28	0,9408	17	30	96	14
2	66	28	31,00	42	6	27	42	35,06	27
0	78	40	10	56	4	37	53	15	41
0,9488	89	53	20	71	2	47	64	23	53
6	33,00	66	30	86	0	58	75	32	66
4	11	78	40	99	0,9398	68	86	41	79
2	22	91	50	42,14	6	78	98	50	93
0	33	40,04	60	28	4	88	45,09	59	48,06
0,9478	44	16	70	42	2	98	20	68	18
6	55	28	79	56	0	38,09	31	76	31
4	66	41	89	70	0,9388	19	42	85	43
2	77	53	99	84	6	29	53	94	56
0	88	65	32,08	98	4	39	64	36,02	69
0,9468	99	78	18	43,12	2	49	75	11	82
6	34,10	90	28	26	0	59	86	20	95
4	21	41,02	38	39	0,9378	69	97	28	49,07
2	32	15	48	54	6	79	46,08	37	20
0	43	27	57	68	4	89	19	46	33
0,9458	54	39	67	81	2	99	30	54	46
6	65	51	76	95	0	39,09	41	63	58
4	76	63	86	44,08	0,9368	19	52	72	71
2	86	75	95	22	6	29	63	80	84
0	97	87	33,05	35	4	39	73	88	96
0,9448	35,08	99	14	49	2	49	84	97	50,08
6	19	42,11	24	63	0	59	95	37,06	21
4	29	23	33	76	0,9358	69	47,06	14	34
2	40	35	43	90	6	79	17	23	47
0	50	46	51	45,03	4	89	27	31	59
0,9438	61	58	61	17	2	99	38	40	72
6	71	70	70	30	0	40,09	49	48	85
4	82	82	80	44	0,9348	19	59	56	97
2	93	94	89	58	6	29	70	65	51,10
0	36,03	43,05	98	71	4	38	81	73	22
0,9428	13	17	34,07	84	2	48	92	82	35
6	24	28	16	97	0	58	48,02	90	47
4	34	39	25	46,10	0,9338	68	13	99	60
2	45	51	34	23	6	78	23	38,07	72
0	55	62	43	36	4	88	33	15	84
0,9418	65	74	52	49	2	98	44	23	97
6	76	85	61	62	0	41,07	54	31	52,09
4	86	97	70	75	0,9328	17	65	40	22

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,9326	41,27	48,75	38,48	52,34	0,9240	45,35	53,09	41,90	57,52
4	36	86	56	46	0,9238	44	18	97	63
2	46	96	64	58	6	53	28	42,05	75
0	56	49,07	73	71	4	63	38	13	88
0,9318	65	17	81	83	2	72	48	21	58,00
6	75	27	89	95	0	81	57	28	11
4	85	38	97	53,08	0,9228	91	67	36	23
2	94	48	39,05	20	6	46,00	77	44	35
0	42,04	58	13	32	4	09	86	51	46
0,9308	13	69	22	45	2	18	96	59	58
6	23	79	30	56	0	28	54,06	67	70
4	33	89	38	68	0,9218	37	15	74	81
2	42	99	46	80	6	46	25	82	93
0	52	50,10	54	93	4	55	34	89	59,05
0,9298	61	20	62	54,05	2	65	44	97	17
6	71	30	70	17	0	74	54	43,05	29
4	80	40	78	29	0,9208	83	63	12	40
2	90	50	86	41	6	92	73	20	52
0	43,00	60	94	53	4	47,01	82	27	63
0,9288	09	71	40,02	66	2	10	92	35	75
6	18	81	10	78	0	20	55,01	42	86
4	28	91	18	90	0,9198	29	11	50	98
2	37	51,01	26	55,02	6	38	20	57	60,10
0	47	11	34	14	4	47	30	65	22
0,9278	56	21	42	26	2	56	39	72	33
6	66	31	50	38	0	65	48	79	44
4	75	41	58	50	0,9188	74	58	87	56
2	85	51	66	62	6	83	67	94	67
0	94	61	73	74	4	93	77	44,02	79
0,9268	44,04	71	81	86	2	48,02	86	09	91
6	13	81	89	98	0	11	95	16	61,02
4	23	91	97	56,10	0,9178	20	56,05	24	14
2	32	52,00	41,04	21	6	29	14	31	25
0	41	10	12	33	4	38	23	38	37
0,9258	51	20	20	45	2	47	33	46	49
6	60	30	28	57	0	56	42	53	60
4	70	40	36	69	0,9168	65	51	60	71
2	79	50	44	81	6	75	61	68	83
0	88	60	52	93	4	84	70	75	95
0,9248	98	69	59	57,04	2	93	79	82	62,06
6	45,07	79	67	16	0	49,02	89	90	18
4	16	89	74	28	0,9158	11	98	97	29
2	26	99	82	40	6	20	57,07	45,04	40

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,9154	49,29	57,17	45,12	62,53	0,9068	53,14	61,05	48,18	67,41
2	38	26	19	64	6	22	14	26	52
0	47	35	26	76	4	31	22	32	62
0,9148	56	44	34	87	2	40	31	39	73
6	65	53	41	98	0	49	40	46	85
4	74	62	48	63,09	0,9058	58	49	53	97
2	83	72	56	21	6	67	57	60	68,07
0	92	81	63	32	4	75	66	67	19
0,9138	50,01	90	70	44	2	84	75	74	30
6	10	99	77	55	0	93	84	81	41
4	19	58,08	84	66	0,9048	54,02	92	87	52
2	28	17	91	77	6	11	62,01	94	63
0	37	26	98	89	4	19	10	49,01	75
0,9128	46	35	46,05	64,00	2	28	19	08	87
6	55	44	12	11	0	37	27	15	96
4	64	54	20	23	0,9038	46	36	22	69,08
2	73	63	27	35	6	54	45	29	19
0	82	72	35	46	4	63	53	35	30
0,9118	91	81	42	57	2	72	62	42	42
6	51,00	90	49	68	0	81	71	50	53
4	09	99	56	80	0,9028	89	79	56	63
2	18	59,08	63	91	6	98	88	63	74
0	27	17	70	65,02	4	55,07	97	70	86
0,9108	36	26	77	14	2	16	63,05	76	97
6	45	35	84	25	0	25	14	83	70,08
4	54	44	91	36	0,9018	33	22	90	19
2	63	53	99	48	6	42	31	97	30
0	71	62	47,06	59	4	51	40	50,04	42
0,9098	80	71	13	70	2	60	48	10	52
6	89	80	20	82	0	68	57	17	64
4	98	89	27	93	0,9008	77	65	24	75
2	52,07	98	34	66,05	6	86	74	31	86
0	16	60,07	41	16	4	95	82	37	97
0,9088	25	16	48	27	2	56,03	91	44	71,08
6	34	25	55	39	0	12	64,00	51	20
4	43	34	62	50	0,8998	21	08	58	30
2	52	43	70	61	6	30	17	65	42
0	60	52	77	72	4	38	25	71	53
0,9078	69	60	83	83	2	47	34	78	64
6	78	69	90	95	0	56	42	84	75
4	87	78	97	67,06	0,8988	65	51	92	86
2	96	87	48,04	17	6	73	59	99	97
0	53,05	96	11	29	4	82	68	51,05	72,08

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,8982	56,91	64,76	51,11	72,19	0,8986	60,64	68,35	53,95	76,93
0	57,00	85	18	30	4	72	43	54,01	77,04
0,8978	08	93	25	41	2	81	51	07	14
6	17	65,02	32	53	0	90	59	14	25
4	26	10	38	63	0,8888	98	67	20	36
2	34	18	44	73	6	61,07	75	26	47
0	43	27	52	85	4	15	83	33	57
0,8968	52	35	58	96	2	24	91	39	68
6	60	43	64	73,06	0	33	69,00	46	80
4	69	52	71	18	0,8878	41	08	52	91
2	78	61	78	30	6	50	16	59	78,02
0	87	69	85	41	4	58	24	65	12
0,8958	95	77	91	51	2	67	32	71	23
6	58,04	86	99	63	0	76	40	78	34
4	13	94	52,05	73	0,8868	84	48	84	45
2	21	66,02	11	84	6	93	56	90	56
0	30	11	18	95	4	62,01	64	96	66
0,8948	39	19	24	74,06	2	10	72	55,03	77
6	47	27	30	17	0	18	80	09	88
4	56	36	38	29	0,8858	27	88	15	99
2	65	44	44	39	6	36	96	22	79,10
0	74	53	51	51	4	44	70,05	29	21
0,8938	82	61	57	61	2	53	12	34	31
6	91	69	64	72	0	61	20	41	42
4	59,00	77	70	83	0,8848	70	28	47	53
2	08	86	77	95	6	79	36	53	64
0	17	94	83	75,05	4	87	45	60	75
0,8928	26	67,02	90	16	2	96	53	67	86
6	34	11	97	27	0	63,04	61	73	97
4	43	19	53,03	39	0,8838	13	69	79	80,08
2	52	27	09	49	6	21	77	86	19
0	60	36	17	61	4	30	85	92	30
0,8918	69	44	23	72	2	39	93	98	40
6	77	52	29	83	0	47	71,01	56,05	51
4	86	61	36	94	0,8828	56	09	11	62
2	95	69	43	76,05	6	64	17	17	73
0	60,03	77	49	15	4	73	25	24	84
0,8908	12	85	55	26	2	82	33	30	95
6	21	94	62	38	0	90	41	36	81,06
4	29	68,02	69	49	0,8818	99	49	42	17
2	38	10	75	59	6	64,07	57	49	28
0	47	18	81	70	4	16	65	55	39
0,8898	55	26	88	81	2	24	72	61	49

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешиваии в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,8810	64,33	71,80	56,67	81,60	0,8724	67,98	75,14	59,31	86,24
0,8808	41	88	73	70	2	68,07	22	37	35
6	50	96	80	81	0	15	29	42	45
4	59	72,04	86	93	0,8718	24	37	49	56
2	67	12	92	82,04	6	32	45	55	67
0	76	20	99	15	4	41	52	61	77
0,8798	84	28	57,05	25	2	49	60	67	89
6	93	36	11	36	0	58	68	73	87,00
4	65,01	44	17	47	0,8708	66	75	79	10
2	10	51	23	57	6	75	83	85	21
0	18	59	29	68	4	83	90	91	31
0,8788	27	67	36	79	2	92	98	97	42
6	35	75	42	90	0	69,00	76,06	60,03	53
4	44	83	48	83,01	0,8698	08	13	09	63
2	52	91	55	12	6	17	21	15	74
0	61	98	60	22	4	25	28	21	85
0,8778	69	73,06	66	33	2	34	36	27	96
6	78	14	73	45	0	42	43	32	88,06
4	86	22	79	56	0,8688	51	51	39	17
2	95	29	85	66	6	59	58	44	27
0	66,03	37	91	77	4	68	66	51	38
0,8768	12	45	97	87	2	76	74	57	50
6	20	53	58,03	98	0	84	81	62	60
4	29	60	09	84,08	0,8678	93	89	69	71
2	37	68	15	19	6	70,01	96	74	81
0	46	76	22	30	4	10	77,04	81	93
0,8758	54	84	28	42	2	18	11	86	89,02
6	63	91	33	51	0	26	19	92	14
4	71	99	40	63	0,8668	35	26	98	24
2	80	74,07	46	74	6	43	33	61,03	34
0	88	15	52	85	4	52	41	10	46
0,8748	97	22	58	95	2	60	48	15	56
6	67,05	30	64	85,06	0	68	56	22	67
4	14	37	70	16	0,8658	77	63	27	77
2	22	45	76	27	6	85	70	33	88
0	31	53	82	38	4	94	78	39	99
0,8738	39	61	89	49	2	71,02	85	44	90,09
6	47	68	94	59	0	10	93	51	21
4	56	76	59,01	70	0,8648	19	78,00	56	31
2	64	84	07	81	6	27	07	62	41
0	73	91	12	91	4	36	15	68	53
0,8728	81	99	19	86,03	2	44	22	74	63
6	90	75,06	24	12	0	52	29	79	73

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,8638	71,61	78,37	61,86	90,84	0,8552	75,19	81,47	64,30	95,38
6	69	44	91	95	0	27	54	36	49
4	77	51	97	91,05	0,8548	35	61	41	59
2	86	59	62,03	16	6	44	68	47	70
0	94	66	08	26	4	52	75	52	80
0,8628	72,03	73	14	36	2	60	82	58	90
6	11	81	20	47	0	69	89	63	96,01
4	19	88	26	57	0,8538	77	96	68	11
2	28	95	31	68	6	85	82,03	74	21
0	37	79,03	38	79	4	93	10	80	32
0,8618	44	10	43	90	2	76,01	17	85	43
6	53	17	49	92,00	0	10	24	91	53
4	61	24	54	10	0,8528	18	31	96	63
2	69	32	60	22	6	26	38	65,02	74
0	78	39	66	32	4	35	45	08	85
0,8608	86	46	72	42	2	43	52	13	95
6	95	53	77	52	0	51	59	19	97,06
4	73,03	61	83	64	0,8518	59	66	24	16
2	11	68	89	74	6	67	73	30	27
0	20	75	94	84	4	76	80	35	38
0,8598	28	83	63,01	96	2	84	87	41	48
6	36	90	06	93,06	0	92	94	46	59
4	45	97	12	16	0,8508	77,00	83,01	52	69
2	53	80,04	17	27	6	09	08	57	80
0	61	11	23	37	4	17	14	62	89
0,8588	70	19	29	49	2	25	21	68	99
6	78	26	35	59	0	33	28	73	98,10
4	86	33	40	70	0,8498	42	35	79	20
2	95	40	46	80	6	50	42	84	31
0	74,03	47	51	90	4	58	49	90	42
0,8578	11	54	57	94,01	2	66	56	95	53
6	20	62	63	13	0	74	63	66,01	63
4	28	69	69	23	0,8488	83	69	05	73
2	36	76	74	33	6	91	76	11	83
0	44	83	80	43	4	99	83	16	93
0,8568	53	90	85	54	2	78,07	90	22	99,04
6	61	97	91	64	0	16	97	28	15
4	69	81,05	97	76	0,8478	24	84,04	33	25
2	78	12	64,03	87	6	32	10	38	34
0	86	19	08	97	4	40	17	43	45
0,8558	94	26	14	95,07	2	48	24	49	56
6	75,02	33	19	17	0	56	31	54	67
4	11	40	25	28	0,8468	64	38	60	78

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,8466	78,73	84,44	66,65	99,87	0,8380	82,20	87,28	68,89	104,29
4	81	51	70	98	0,8378	28	34	93	38
2	89	58	76	100,08	6	36	41	99	49
0	97	65	81	19	4	44	47	69,04	59
0,8458	79,05	71	86	28	2	52	53	08	68
6	13	78	91	39	0	60	60	14	79
4	22	85	97	50	0,8368	68	66	19	89
2	30	91	67,02	60	6	76	72	23	98
0	38	98	07	70	4	84	79	29	105,09
0,8448	46	85,05	13	80	2	92	85	34	19
6	54	12	18	91	0	83,00	92	39	30
4	62	18	23	101,01	0,8358	08	98	44	40
2	70	25	29	12	6	16	88,04	49	49
0	78	32	34	23	4	24	11	54	61
0,8438	87	38	39	32	2	32	17	59	70
6	95	45	44	42	0	40	23	64	80
4	80,03	51	49	52	0,8348	48	29	68	89
2	11	58	55	63	6	56	36	74	106,01
0	19	65	60	74	4	64	42	79	10
0,8428	27	71	65	83	2	72	48	83	20
6	35	78	70	94	0	80	54	88	30
4	43	85	76	102,04	0,8338	88	61	94	42
2	51	91	81	14	6	96	67	98	51
0	60	98	86	25	4	84,04	73	70,03	61
0,8418	68	86,05	92	36	2	11	79	08	70
6	76	11	96	45	0	19	86	13	82
4	84	18	68,02	56	0,8328	27	92	18	91
2	92	24	07	65	6	35	98	23	107,01
0	81,00	31	12	76	4	43	89,04	28	10
0,8408	08	37	17	85	2	51	10	32	20
6	16	44	22	96	0	59	16	37	30
4	24	50	27	103,06	0,8318	67	23	43	42
2	32	57	33	17	6	74	29	47	52
0	40	63	37	26	4	82	35	52	61
0,8398	48	70	43	37	2	90	41	57	71
6	56	76	48	47	0	98	47	62	80
4	64	83	53	58	0,8308	85,06	53	66	91
2	72	89	58	67	6	14	59	71	108,00
0	80	96	63	78	4	21	65	76	10
0,8388	88	87,02	68	87	2	29	71	81	20
6	96	09	74	98	0	37	77	85	29
4	82,04	15	78	104,08	0,8298	45	83	90	39
2	12	21	83	18	6	53	90	96	51

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,8294	85,61	89,96	71,00	108,61	0,8208	88,92	92,47	72,98	112,81
2	68	90,02	05	70	6	89,00	53	73,03	91
0	76	08	10	81	4	08	58	07	113,00
0,8288	84	14	14	90	2	15	64	12	10
6	92	20	19	109,00	0	23	70	17	20
4	86,00	26	24	10	0,8198	30	75	20	29
2	07	32	29	20	6	38	81	25	39
0	15	38	33	30	4	45	87	30	49
0,8278	23	43	37	38	2	53	92	34	58
6	31	49	42	48	0	60	98	39	68
4	38	55	47	58	0,8188	68	93,04	43	78
2	46	61	52	68	6	75	09	47	86
0	54	67	56	78	4	83	14	51	95
0,8268	62	73	61	88	2	91	20	56	114,06
6	69	79	66	98	0	98	25	60	15
4	77	85	71	110,08	0,8178	90,06	31	65	25
2	85	91	75	18	6	13	36	69	33
0	93	97	80	28	4	21	42	73	44
0,8258	87,00	91,03	85	38	2	28	47	77	53
6	08	09	89	48	0	35	53	82	63
4	16	15	94	58	0,8168	43	58	86	72
2	24	20	98	66	6	50	63	90	80
0	31	26	72,03	76	4	58	69	95	91
0,8248	39	32	08	86	2	65	74	99	115,00
6	47	38	12	96	0	73	80	74,03	10
4	54	44	18	111,06	0,8158	80	85	07	19
2	62	50	23	16	6	88	91	12	30
0	70	55	27	25	4	95	96	16	38
0,8238	78	61	32	35	2	91,03	94,02	21	49
6	85	67	36	45	0	10	07	25	58
4	93	73	41	55	0,8148	17	12	29	67
2	88,01	79	45	65	6	25	17	33	76
0	08	85	50	75	4	32	23	37	86
0,8228	16	90	53	83	2	39	28	41	95
6	24	96	58	93	0	47	33	45	116,03
4	31	92,02	63	112,03	0,8138	54	38	49	12
2	39	08	68	14	6	61	43	53	21
0	47	13	72	22	4	69	49	58	32
0,8218	54	19	76	32	2	76	54	62	41
6	62	25	81	42	0	83	59	66	50
4	69	30	85	51	0,8128	91	64	70	59
2	77	36	90	61	6	98	70	74	70
0	85	42	94	71	4	92,05	75	78	78

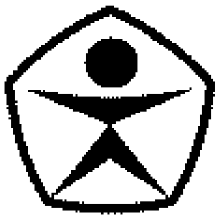
Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,8122	92,13	94,80	74,82	116,87	0,8036	95,21	96,94	76,51	120,80
0	20	85	86	96	4	28	99	55	89
0,8118	27	91	91	117,07	2	35	97,03	58	97
6	35	96	95	16	0	42	08	62	121,06
4	42	95,01	99	25	0,8028	49	12	65	14
2	49	06	75,03	34	6	56	17	69	23
0	56	11	07	43	4	63	22	74	33
0,8108	64	16	11	52	2	70	26	77	40
6	71	21	15	61	0	77	31	81	50
4	78	26	19	70	0,8018	84	35	85	58
2	85	31	22	80	6	91	40	88	67
0	93	36	26	89	4	98	44	92	75
0,8098	93,00	41	30	98	2	96,04	49	96	84
6	07	46	34	118,07	0	11	54	77,00	94
4	14	52	39	18	0,8008	18	58	03	122,01
2	22	57	43	27	6	25	63	07	11
0	29	62	47	36	4	32	67	10	19
0,8088	36	67	51	45	2	39	72	14	29
6	43	72	55	54	0	46	76	17	36
4	50	77	59	63	0,7998	52	81	21	46
2	58	82	63	73	6	59	86	25	55
0	65	87	67	82	4	66	90	28	63
0,8078	72	92	71	91	2	73	95	32	72
6	79	97	75	119,00	0	80	99	35	80
4	86	96,02	79	09	0,7988	87	98,04	38	90
2	94	07	83	18	6	93	08	41	98
0	94,01	12	86	27	4	97,00	12	44	123,06
0,8068	08	16	90	35	2	07	17	48	16
6	15	21	94	44	0	14	21	53	24
4	22	26	98	53	0,7978	20	25	56	32
2	29	31	76,02	63	6	27	29	59	40
0	36	36	05	72	4	34	34	63	50
0,8058	43	41	09	81	2	41	38	66	58
6	50	45	13	89	0	47	42	69	66
4	57	50	16	98	0,7968	54	47	73	76
2	65	55	20	120,08	6	61	51	76	84
0	72	60	24	17	4	67	55	79	92
0,8048	79	65	28	26	2	74	59	83	99
6	86	70	32	35	0	81	64	86	124,09
4	93	74	35	43	0,7958	88	68	90	17
2	95,00	79	39	52	6	94	72	93	25
0	07	84	43	61	4	98,01	77	97	35
0,8038	14	89	47	70	2	08	81	78,00	43

Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание безводного спирта в водно-спиртовом растворе			
	В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе		В процентах		Граммов в 100 мл при 20 °С	Миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему				по массе	по объему		
0,7950	98,14	98,85	78,03	124,51	0,7918	99,19	99,50	78,53	125,84
0,7948	21	89	06	59	6	26	54	56	92
6	27	94	09	69	4	32	58	60	126,01
4	34	98	12	77	2	38	62	63	09
2	41	99,02	15	85	0	45	66	66	17
0	47	06	19	93	0,7908	51	70	69	25
0,7938	54	10	22	125,02	6	58	74	72	33
6	60	14	25	10	4	64	78	75	42
4	67	18	28	18	2	70	82	78	50
2	74	22	31	26	0	77	86	82	58
0	80	26	34	34	0,7898	83	89	84	64
0,7928	87	30	37	43	6	89	93	87	72
6	93	34	41	51	4	96	97	90	81
4	99,00	38	44	59	0,78927	100,00	100,00	78,93	126,87
2	06	42	47	67					
0	13	46	50	75					

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

XII ИЗДАНИЕ

ЧАСТЬ I



Сдано в набор 01.04.2008. Подписано к печати 01.07.2008.
Формат бумаги 60x90/8. Бумага офсетная № 1. Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л. 88. Тираж 23000 экз.

«Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения».
г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, корп. 2

УП «МФЦП». Заказ 2768

ISBN 978-5-9901447-1-2



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ» РОСЗДРАВНАДЗОРА

XII

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЧАСТЬ 1

Москва
2007