

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии

Стандартизация фармацевтических субстанций

Учебное пособие

Нижний Новгород
Издательство ПИМУ, 2020

УДК

ББК

Ф-

СОСТАВИТЕЛИ:

Мельникова Н.Б., д.х.н., профессор, Малыгина Д.С., к.фарм.н., Воробьева О.А., к.фарм.н., Новопольцев Д.Е., Пантелеев Д.А. к.х.н.

Рецензенты:

Успенская Елена Валерьевна — профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д.фарм.н., доцент

Кононова Светлана Владимировна — заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор

Ф- Стандартизация фармацевтических субстанций: учебное пособие/ Мельникова Н.Б., Малыгина Д.С., Воробьева О.А., Новопольцев Д.Е., Пантелеев Д.А. – Нижний Новгород: Изд-во «ПИМУ», 2020. – 61 с.

Методические указания к практическим занятиям по фармацевтической химии, составлено для студентов фармацевтического факультета в соответствии ФГОС ВО по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация» и рабочей программой по фармацевтической химии. В предлагаемом пособии в краткой форме изложен материал, включающий экспериментальное и теоретическое освоение принципов стандартизации и оценки качества активной фармацевтической субстанции.

Для более успешного освоения материала, пособие содержит вопросы и тестовые задания для самостоятельной работы.

Утверждено и рекомендовано к изданию цикловой методической комиссией по фармацевтическим дисциплинам (протокол № _ от « » _____ 2020 г.) и центральным методическим советом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № _ от « » _____ 2020 г.)

© ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава
России, 2020

ISBN

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФС – активная фармацевтическая субстанция

БФ – Государственная Фармакопея Республики Беларусь

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГЖХ – газовая хроматография

ГСО – государственный стандартный образец

ГФ – Государственная Фармакопея РФ

Евр.Ф., USP, JP – Государственные Фармакопеи: Европейская, Американская, Японская

ИК-спектры – инфракрасные спектры

ЛВ – лекарственное вещество

ЛС – лекарственное средство

ОФС – общая фармакопейная статья

РСО – рабочий стандартный образец

СО – стандартный образец

ТСХ – тонкослойная хроматография

ФС – фармакопейная статья

RSD, % – относительное стандартное отклонение

Содержание

1. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ5

1.1. Термины и основные понятия по стандартизации фармацевтических субстанций.5

1.2. Показатели качества в фармакопейной статье8

1.2.1. Подлинность.8

1.2.2. Примеси9

1.2.3. Количественное определение АФС11

1.3. Метрологические характеристики при стандартизации АФС12

Тесты для проверки теоретических знаний16

2. РЕАКТИВЫ, АФС И ОБОРУДОВАНИЕ244

3. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ255

Алгоритм оформления отчета266

Список рекомендуемой литературы288

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 299

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 322

ПРИЛОЖЕНИЕ 3 333

ПРИЛОЖЕНИЕ 4 344

ПРИЛОЖЕНИЕ 5 455

1. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1.1. Термины и основные понятия по стандартизации фармацевтических субстанций. Требования Государственной Фармакопеи к их стандартизации

Стандартизация активной фармацевтической субстанции (АФС) – процесс применения и установления стандартов (эталонные, стандартные образцы, применяемые в различных Фармакопеях и т.д.) при контроле качества лекарственных средств. Эффективность стандартизации предполагает разработку единых норм и предъявляемых требований, изложенных в фармакопейной статье (монографии Государственной фармакопеи).

Государственная фармакопея (ГФ) – сборник государственных стандартов качества лекарственных средств (ЛС), имеющий законодательный характер.

Фармакопейная статья (ФС) – государственный стандарт, **разработанный** на основе достоверных научных данных, а также точных аналитических измерений и соответствующих валидационных процедур, **утвержденный** уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства.

Лекарственные средства (ЛС) – это вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий (ФЗ № 61 "Об обращении ЛС").

Фармацевтическая субстанция (активная фармацевтическая субстанция, АФС) – это **стандартизованное** ЛС в виде одного или нескольких

стандартизованных обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления ЛП и определяет их эффективность (ФЗ № 61 "Об обращении ЛС", Фармакопея).

Стандартные образцы

Требования к стандартным образцам и их использованию предполагают полную физико-химическую характеристику с подтверждением подлинности, чистоты, количественного содержания, сертификат безопасности использования, сертификат анализа (описание всех методов контроля), схему получения (ISO Guide 35-2015).

Для оценки качества АФС привлекают различные **стандартные образцы** (Таблица 1).

Таблица 1

Стандартные образцы, в соответствии с ISO Guide 35-2015

Образец	Определение	Особенности
Первичный стандартный образец (ГСО) (reference material)	материал (вещество), достаточно однородный(ое) и стабильный(ое) по отношению к одному или нескольким определенным свойствам, для того чтобы его использовать в соответствии с назначением в измерительном процессе.	Обязательная сертификация (аттестация) на СО
Фармакопейный стандартный образец (СО) (reference material) (вторичный)	материал (вещество), достаточно однородный(ое) и стабильный(ое) по отношению к одному или нескольким определенным свойствам и используемым только для целей в соответствующей ФС.	Должен быть получен в соответствии с требованиями Фармакопеи и предназначен только для качественного и количественного анализа конкретной субстанции без полной сертификации .
Рабочий стандартный образец (РСО) (reference material)	материал (вещество), достаточно однородный(ое) и стабильный(ое) по отношению к одному или нескольким определенным свойствам, используемый исключительно для подтверждения подлинности испытуемого образца.	Должен однозначно подтверждать идентификацию без точного знания по количественному содержанию .

Таблица 1, продолжение

Образец	Определение	Особенности
Внутренний стандарт	стабильное вещество, не является компонентом системы, является близким к анализируемому (действующему веществу или примеси). по отношению к способу определения, но различимым при измерении.	должен различаться при измерении определенным способом – методами ТСХ, ВЭЖХ, ГЖХ и др.
Стандартный образец (СО) примеси	образец любого компонента ЛС, который не является АФС и/или вспомогательным веществом ЛС.	контролируют по показателям подлинности и количественного определения методом нормализации
Специфицируемая примесь	примесь, которая указывается отдельно и имеет собственный критерий приемлемости.	
Неспецифицируемая примесь	примесь, которая не указывается отдельно и ее содержание нормируется общими критериями приемлемости.	
Эталонные ЛС	стандартный образец ЛС, используют в количественном определении, установлении подлинности АФС и примесей при сравнительной оценке хроматограмм (ТСХ или ВЭЖХ).	
Эталонные ЛП	стандартный образец ЛП, используемый в количественном определении, установлении подлинности действующих веществ и примесей при сравнительной оценке хроматограмм (ТСХ или ВЭЖХ) в качестве рабочего стандартного образца.	
Стандартные образцы, используемые для калибровки приборов		требуют проведения калибровки приборов при помощи калибровочных СО, сертифицированных внешними организациями.
Chemical reference substance (CRS)	химически чистый образец сравнения, используется в фармацевтическом анализе для идентификации, испытаний на чистоту или количественного определения согласно соответствующей монографии Евр.Ф.	должен соответствовать требованиям, описанным в главе 5.12. (Reference Standards) Евр.Ф. и в «ISO 17034 General requirements for the competence of reference material producers».

1.2. Показатели качества в фармакопейной статье

Фармакопейная статья (ФС) или монография «Субстанции для фармацевтического использования» содержит как обязательные для всех монографий показатели качества, так и дополнительные, зависящие от природы каждой отдельной субстанции.

К обязательным показателям качества относятся: **описание, растворимость, подлинность, чистота и количественное определение** с указанием содержания (за исключением субстанций переменного состава).

1.2.1. Подлинность. Показатель качества «**Подлинность**» используется для подтверждения соответствия вещества заявленному наименованию АФС и включает несколько испытаний, необходимых для того, чтобы отличить анализируемую субстанцию не только от принципиально иных по структуре соединений, но и от родственных ей.

При идентификации АФС используют сравнение **спектральных** (УФ-видимая область, ИК-, ЯМР-спектры) с эталонными образцами, со спектрами стандартов или литературными данными, а также данные **хроматографических методов**: ВЭЖХ по времени удержания пиков по сравнению с раствором стандартного образца, или ТСХ в ряде случаев по величине R_f стандарта.

Другими значимыми испытаниями для подтверждения подлинности являются **специфические качественные химические реакции**. Если субстанция относится к группе веществ со схожими физико-химическими свойствами, то наряду с качественными реакциями, распространяющимися на всю группу веществ, в ФС приводятся и такие, которые позволяют отличить родственные по структуре субстанции между собой. Поскольку большинство АФС представляют собой соли органических кислот или органических оснований, то, кроме общей качественной реакции на органическую часть,

приводятся и различные качественные реакции на неорганические ионы (натрий, калий, фосфат-, хлорид- и др. ионы).

Для **твердых субстанций** при проявлении **полиморфизма** АФС обязательны испытания по доказательству конкретной полиморфной формы методами дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), термогравиметрии (ТГ) и др.

Если для количественного определения или определения родственных примесей используется метод ВЭЖХ, то он также включается в раздел «Подлинность» с требованием совпадения времён удерживания пиков раствора испытуемой субстанции и раствора стандартного образца.

При идентификации АФС **показателем валидации** аналитических методов является **специфичность** аналитической методики – ее способность достоверно определять лекарственное вещество в присутствии примесных или вспомогательных веществ. Специфичность методик достигается использованием стандартных образцов и может быть дополнительно подтверждена методом добавок соответствующих количеств лекарственных веществ (ВЭЖХ анализ).

Дополнительно подлинность субстанции подтверждается и такими отдельно выделяемыми показателями качества, как «Температура плавления», «Плотность», «Удельное вращение», «Показатель преломления», «Удельный показатель поглощения», «Вязкость» и другими, определяемыми соответствующими каждому из них физическими или оптическими методами.

1.2.2. Примеси

В ГФ методы определения примесей можно подразделить на несколько групп.

Неспецифичные показатели уровня содержания примесей

- «Сульфатная зола» (не должна превышать 0,1%) – определяет сумму минерализуемых неорганических примесей.

- **«рН» и «Кислотность или щелочность».** Показатель качества «Кислотность или щелочность» определяется количеством кислоты или основания, необходимым для изменения окраски индикатора.

- **Вода.** Предусмотрено два основных способа определения воды в АФС: измерением потери в массе при высушивании и титрованием по методу Фишера. Для установления количества адсорбированной влаги в субстанциях, не содержащих кристаллизационную воду, возможны как титрование, так и определение потери в массе при высушивании.

- Показатели **«Прозрачность» и «Цветность»** предназначены для того, чтобы с использованием достаточно неспецифических методов обнаруживать примеси различной природы, присутствие которых обнаруживается из-за их влияния на внешний вид раствора субстанции.

Специфичные примеси

- **Родственные примеси** (может быть до 20-30) – сходные по структуре промежуточные соединения, вещества, используемые при получении субстанций, побочные продукты синтеза, а также продукты деструкции субстанции. Стандартизация АФС по содержанию родственных примесей – один из наиболее важных разделов ФС и предполагает использование стандартных образцов (СО). Для оценки содержания родственных примесей в большинстве случаев в настоящее время применяют современные методы физико-химического анализа: методы ГЖХ и ВЭЖХ, реже – ТСХ, капиллярного электрофореза и др. [ICH Q3A (R2) «Примеси в новых лекарственных субстанциях», Руководство по экспертизе лекарственных средств].

- **Примеси побочных неорганических катионов и анионов.** В ГФ предусмотрены визуальные полуколичественные методы, основанные на качественных реакциях с использованием эталонных растворов. Методы определения примесей некоторых из этих ионов подробно описаны в отдельных общих фармакопейных статьях (ОФС): «Алюминий», «Аммоний»,

«Железо», «Кальций», «Ртуть», «Селен», «Сульфаты», «Фосфаты», Хлориды», Цинк» и др. Применяют также атомно-абсорбционную и атомно-эмиссионную спектрометрию, характеризующиеся высокой специфичностью и чувствительностью.

- Стандартизации и последующему контролю качества по показателю **«Остаточные органические растворители»** подлежат все АФС независимо от способа применения, если при их получении или очистке используются органические растворители.

- **Прочие специфические примеси.** К ним относят следующие примеси: «Светопоглощающие примеси», «Растворимые соли», «Вещества, нерастворимые в 95% спирте», «Вещества, нерастворимые в кислоте», «Кислотное число», «Перекисное число», «Гидроксильное число», «Нелетучий остаток», «Альдегиды», «Водорастворимые окисляемые вещества» или «Восстанавливающие вещества», «Окисляющие вещества», «Гистамин», «Легко обугливающиеся вещества», «Мышьяк», «Пероксиды», «Посторонние алкалоиды», «Посторонний запах», «Фурфурол», «Свободная уксусная кислота», «2-Этилгексановая кислота» и др.

1.2.3. Количественное определение АФС.

Три основных способа количественного определения преобладают в ФС: титриметрия, ВЭЖХ и спектрофотометрия (СФМ).

Титриметрия и **СФМ** предусматриваются в ФС, как правило, в тех случаях, когда содержание родственных примесей либо невелико, либо они достаточно полно характеризуются в соответствующем разделе ФС. **При возможном значительном содержании в АФС неидентифицируемых примесей** для количественного определения в ФС предпочтение отдаётся методу **ВЭЖХ**, преимущественно со спектрофотометрическим детектированием, сопряжённому с отделением основного компонента субстанции от посторонних.

Большинство показателей качества, включаемых в ФС, предусматривают численное нормирование пределов определённых значений. Помимо них, однако, существуют и условно нормируемые показатели, такие как «Растворимость», «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора», для которых требуется подтверждение соответствия субстанции определённым характеристикам.

При количественном определении валидация методики проводится по показателям «Линейность», «Аналитическая область методики», «Правильность», «Воспроизводимость», «Межлабораторная воспроизводимость», «Предел обнаружения» и «Предел количественного определения», «Робастность» и «Пригодность системы».

1.3. Метрологические характеристики при стандартизации АФС

\bar{x} - среднее арифметическое из результатов, полученных при всех измерениях:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 \dots + x_n}{n} \quad (1), \quad \text{где:}$$

n - количество опытов ($n \geq 5$), (или объем выборки, или количество измерений); x - результат измерения (опыта)

Резко выпадающие значения (промахи) сильно влияют на величину среднего. Например, в ряду из десяти значений: 10,10; 10,20; 10,40; 10,46; 10,50; 10,54; 10,60; 10,80; 10,90; 12,80 среднее значение, равняющееся 10,73 больше любого из трех близко располагающихся в середине ряда значений 10,46; 10,50; 10,54. Очевидно, что оно является менее правдоподобной оценкой «центрального значения» равного 10,50. Причина состоит в том, что в данном случае значение 12,80 является промахом и желательно его в расчет не принимать.

S^2 - выборочная дисперсия - это рассеяние результатов относительно

среднего значения.

$$S^2 = \frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + (x_3 - \bar{x})^2 \dots (x_n - \bar{x})^2}{n-1(f)} \quad (2), \quad \text{где:}$$

f - число степеней свободы: $f = n - 1$

S (SD) - средняя квадратичная ошибка отдельного определения (или стандартное отклонение):

$$S = SD = \sqrt{S^2} \quad (3) \quad \text{или} \quad S = SD = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (4)$$

S (SD, стандартное отклонение) характеризует воспроизводимость метода. Чем меньше S, тем более воспроизводим метод.

P – доверительная вероятность (надежность) - доля случаев, в которых среднее (арифметическое) при данном числе определений будет лежать в определенных пределах.

$S_{\bar{x}}$ – средняя квадратичная ошибка среднего арифметического (или стандартное отклонение среднего результата)

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{S^2}{n}} = \frac{S}{\sqrt{n}} \quad (5)$$

$\Delta \bar{x}$ – доверительный интервал среднего значения (или точность прямого измерения):

$$\Delta \bar{x} = t(P,f) \cdot S_{\bar{x}} \quad (6), \quad \text{где:}$$

$t(P,f)$ - коэффициент нормированных отклонений (критерий Стьюдента) при $P = 95\%$ и $f = n - 1$ (число степеней свободы). Находится по специальным таблицам (ГФ XI, ч. 1, с. 249).

Числовые значения критерия Стьюдента

f	Критерий Стьюдента. t(P,f)		
	90%	95%	99%
1	6.31	12.70	63.70
2*	2.92	4.30	9.92
3	2.35	3.18	5.84
4	2.13	2.78	4.60
5	2.01	2.57	4.03
6	1.94	2.45	3.71
7	1.89	2.36	3.50

Относительное стандартное отклонение отдельного результата:

$$RSD, \% = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (7)$$

Вопросы для самопроверки

1. В чем заключается стандартизация ЛС? Какие нормативные документы регламентируют стандартизацию АФС?

2. В чем отличие стандартов – государственный стандартный образец (первичный), рабочий стандартный образец (вторичный)? Для какого из них необходима обязательная сертификация (аттестация)?

3. В каком случае используются эталоны (эталонные растворы)? Для каких методов анализа необходим внутренний стандарт?

4. Назвать показатели контроля качества АФС, обязательные в ФС.

5. Какие методы исследования (химические, физико-химические и другие испытания) лежат в основе установления подлинности АФС? Какой показатель валидации необходимо привлекать для определения подлинности?

6. Назвать основные группы, по которым классифицируются примеси. Какие примеси входят в каждую из групп?

7. Какие параметры валидации необходимо учитывать при количественном определении? Для каких методов количественного определения АФС параметры Линейность, Предел количественного определения, Предел обнаружения, Робастность, Пригодность системы обязательны?

Тесты для проверки теоретических знаний

1. СОГЛАСНО ФЗ № 61 "ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ" ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА – ЭТО

1) вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий

2) вещества или их комбинации, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий

3) вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности

4) лекарственные вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов

2. СОГЛАСНО ФЗ № 61 "ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ" ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СУБСТАНЦИЯ – ЭТО

1) вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств

2) лекарственное средство в виде одного обладающего фармакологической активностью действующего вещества вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность

3) лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность

4) лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения

3. СОГЛАСНО ФЗ № 61 "ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ" ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА – ЭТО

1) вещества, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств

2) вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств

3) вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им дополнительных фармакологических свойств

4) биологически активные вещества, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств

4. СОГЛАСНО ФЗ № 61 "ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ" ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ – ЭТО

1) лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности

2) лекарственные средства, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности

3) фармацевтические субстанции, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности

4) средства для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности

5. В СООТВЕТСТВИИ С ISO GUIDE 35-2015 ПЕРВИЧНЫМ СТАНДАРТНЫМ ОБРАЗЦОМ (REFERENCE MATERIAL) НАЗЫВАЕТСЯ МАТЕРИАЛ (ВЕЩЕСТВО), ДОСТАТОЧНО ОДНОРОДНЫЙ(ОЕ) И СТАБИЛЬНЫЙ(ОЕ) ПО ОТНОШЕНИЮ К ОДНОМУ ИЛИ НЕСКОЛЬКИМ ОПРЕДЕЛЕННЫМ СВОЙСТВАМ, ДЛЯ ТОГО ЧТОБЫ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАТЬ В СООТВЕТСТВИИ С НАЗНАЧЕНИЕМ В ИЗМЕРИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ, И

1) полученный в соответствии с требованиями Фармакопеи и используемый только для целей в соответствующей ФС и необязательно подходящий для других методов анализа

2) используемый исключительно для подтверждения подлинности испытуемого образца без точного знания по количественному содержанию

3) полученный производителем, но не прошедший сертификацию (аттестацию) на стандартный образец

4) прошедший сертификацию (аттестацию) на стандартный образец

6. В СООТВЕТСТВИИ С ISO GUIDE 35-2015 ФАРМАКОПЕЙНЫМ СТАНДАРТНЫМ ОБРАЗЦОМ (REFERENCE MATERIAL)

(ВТОРИЧНЫМ) НАЗЫВАЕТСЯ МАТЕРИАЛ (ВЕЩЕСТВО), ДОСТАТОЧНО ОДНОРОДНЫЙ(ОЕ) И СТАБИЛЬНЫЙ(ОЕ) ПО ОТНОШЕНИЮ К ОДНОМУ ИЛИ НЕСКОЛЬКИМ ОПРЕДЕЛЕННЫМ СВОЙСТВАМ И ИСПОЛЬЗУЕМЫМ ТОЛЬКО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ В СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ФС, И

- 1) применяющийся исключительно для подтверждения подлинности испытуемого образца без точного знания по количественному содержанию
- 2) полученный в соответствии с требованиями Фармакопеи и предназначенный только для качественного и количественного анализа конкретной субстанции без полной сертификации
- 3) прошедший сертификацию (аттестацию) на стандартный образец
- 4) полученный производителем, но не прошедший сертификацию (аттестацию) на стандартный образец

7. В СООТВЕТСТВИИ С ISO GUIDE 35-2015 РАБОЧИМ СТАНДАРТНЫМ ОБРАЗЦОМ (REFERENCE MATERIAL) НАЗЫВАЕТСЯ МАТЕРИАЛ (ВЕЩЕСТВО), ДОСТАТОЧНО ОДНОРОДНЫЙ(ОЕ) И СТАБИЛЬНЫЙ(ОЕ) ПО ОТНОШЕНИЮ К ОДНОМУ ИЛИ НЕСКОЛЬКИМ ОПРЕДЕЛЕННЫМ СВОЙСТВАМ, И

- 1) прошедший сертификацию (аттестацию) на СО
- 2) полученный в соответствии с требованиями Фармакопеи и используемый только для целей в соответствующей ФС и необязательно подходящий для других методов анализа
- 3) используемый исключительно для подтверждения подлинности испытуемого образца без точного знания по количественному содержанию
- 4) полученный производителем, без сертификата (аттестата) безопасности использования

8. В СООТВЕТСТВИИ С ISO GUIDE 35-2015 ТРЕБОВАНИЯ К СТАНДАРТНЫМ ОБРАЗЦАМ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЕДПОЛАГАЮТ

1) полную физико-химическую характеристику с подтверждением подлинности, чистоты, количественного содержания, сертификат безопасности использования, сертификат анализа (описание всех методов контроля), схему получения

2) полную физико-химическую характеристику с подтверждением подлинности, чистоты, количественного содержания, сертификат анализа (описание всех методов контроля), схему получения

3) полную физико-химическую характеристику с подтверждением подлинности, чистоты, количественного содержания, сертификат безопасности использования, схему получения

4) сертификат безопасности использования, сертификат анализа (описание всех методов контроля), схему получения

9. ВНУТРЕННИЙ СТАНДАРТ ДОЛЖЕН БЫТЬ ВЕЩЕСТВОМ

1) стабильным, не являться компонентом системы, быть близким к анализируемому (действующему веществу или примеси) по отношению к способу определения, но различимым при измерении

2) стабильным, являться компонентом системы

3) стабильным, сильно различающимся по химической природе, количественное определение которого устанавливается методом, независимым от метода количественного определения компонента системы

4) стабильным, не являться компонентом системы, быть близким к анализируемому (действующему веществу или примеси) по отношению к способу определения, но способным взаимодействовать с компонентом системы в процессе анализа

10. СТАНДАРТ – ДОКУМЕНТ, В КОТОРОМ В ЦЕЛЯХ ДОБРОВОЛЬНОГО МНОГОКРАТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УСТАНОВЛИВАЮТСЯ

1) правила осуществления и характеристики процессов производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказания услуг

2) характеристики продукции, правила осуществления и характеристики хранения, перевозки, выполнения работ или оказания услуг

3) характеристики продукции, правила осуществления и характеристики процессов производства

4) характеристики продукции, правила осуществления и характеристики процессов производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказания услуг

11. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ПРИМЕСИ - ЛЮБОГО КОМПОНЕНТА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, КОТОРЫЙ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИЕЙ И/ИЛИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ ВЕЩЕСТВОМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА КОНТРОЛИРУЮТ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ

1) подлинности

2) подлинности и количественного определения методом нормализации

3) количественного определения

4) чистоты (количественное определение без указания других примесей)

12. ПРИМЕСЬ, КОТОРАЯ УКАЗЫВАЕТСЯ ОТДЕЛЬНО И ИМЕЕТ СОБСТВЕННЫЙ КРИТЕРИЙ ПРИЕМЛЕМОСТИ – ЭТО

1) специфицируемая примесь

2) технологическая примесь

- 3) контролируемая примесь
- 4) неконтролируемая примесь

13. ПРИМЕСЬ, КОТОРАЯ НЕ УКАЗЫВАЕТСЯ ОТДЕЛЬНО И ЕЕ СОДЕРЖАНИЕ НОРМИРУЕТСЯ ОБЩИМИ КРИТЕРИЯМИ ПРИЕМЛЕМОСТИ – ЭТО

- 1) технологическая примесь
- 2) идентифицированная примесь
- 3) неспецифицируемая примесь
- 4) неидентифицированная примесь

14. ЭТАЛОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА - СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЮТ

- 1) в количественном определении, установлении подлинности действующих веществ и примесей при сравнительной оценке хроматограмм (ТСХ или ВЭЖХ)
- 2) только в количественном определении действующих веществ при сравнительной оценке хроматограмм (ТСХ или ВЭЖХ)
- 3) только в количественном определении примесей при сравнительной оценке хроматограмм (ТСХ или ВЭЖХ)
- 4) при установлении подлинности

15. ЭТАЛОНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ

- 1) только в количественном определении действующих веществ при сравнительной оценке хроматограмм в качестве рабочего стандартного образца
- 2) только в количественном определении примесей при сравнительной оценке хроматограмм (ТСХ или ВЭЖХ) в качестве рабочего стандартного образца

3) в количественном определении, установлении подлинности действующих веществ и примесей при сравнительной оценке хроматограмм (ТСХ или ВЭЖХ) в качестве рабочего стандартного образца

4) при установлении подлинности

16. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ КАЛИБРОВКИ ПРИБОРОВ, ТРЕБУЮТ ПРОВЕДЕНИЯ КАЛИБРОВКИ ПРИБОРОВ ПРИ ПОМОЩИ

1) калибровочных образцов, предоставленных внешними организациями

2) калибровочных стандартных образцов, сертифицированных внешними организациями

3) калибровочных образцов, сертифицированных внешними организациями

4) калибровочных стандартных образцов, сертифицированных фирмой-производителем

17. ЛЕТУЧИЕ РАСТВОРИТЕЛИ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ИЛИ ОБРАЗУЮТСЯ НА ЛЮБОЙ СТАДИИ ПРОИЗВОДСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И ПОЛНОСТЬЮ НЕ УДАЛЯЮТСЯ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА – ЭТО

1) примесные растворители

2) остаточные органические растворители

3) конечные растворители

4) рабочие растворители

2. РЕАКТИВЫ, АФС И ОБОРУДОВАНИЕ

АФС: цинка оксид, цинка сульфат, цинка хлорид, цинка аспарагинат, цинка ацетат, бацитрацина цинковая соль, магния оксид, магния карбонат основной, магния сульфат пентагидрат, магния хлорид 4,5-гидрат, магния хлорид гексагидрат, магния аспарагинат, кальция хлорид, кальция глюконат, кальция карбонат, аторвостатина кальциевая соль, аспарагинат кальция, аскорбат кальция, цитрат кальция, лактат кальция, ацетат кальция, висмута нитрат основной, висмута цитрат и др.

Реактивы:

1. Вода деионизованная
2. Динатриевая соль этилендиаминатетрауксусной кислоты (Натрия эдетат, Трилон Б), 0,05 М и 0,1 М водные растворы.
3. Индикаторы: эриохром черный Т; индикаторная смесь ксиленоловый оранжевый с гексаметилентетрамином; фенолфталеин 1% раствор; метиловый красный 0,1% спиртовой раствор.
4. Аммиачный буферный раствор, рН 9,5-10,0.
5. Раствор аммиака 10%, метенамин.
6. Калия перманганат 0,03% водный раствор.
7. Кислоты: серная концентрированная, уксусная разведенная, азотная разведенная, хлористоводородная разведенная и др. из ФС.
8. Реактивы для установления подлинности в соответствии с ФС: бария хлорида 5% водный раствор, серебра нитрата 2% водный раствор, раствор натрия сульфида, раствор калия ферроцианида, раствор динатрия гидрофосфата, раствор 40 г/л аммония оксалата, этанол 95%, раствор нингидрина 0,2% и др.

Оборудование:

1. Весы, рН-метр, ИК-спектрометр
2. Посуда: бюретки объемом, указанным в ФС; мерные колбы объемом 100 мл, 50 мл и др.; пипетки объемом 1, 2, 5, 10 мл; конические колбы объемом 50, 100 мл; пробирки.

3. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Лабораторная работа

Стандартизация активной фармацевтической субстанции, содержащей катион – металл из II или III группы ПСЭ

Цель работы:

Экспериментальное и теоретическое освоение принципов стандартизации и оценки качества активной фармацевтической субстанции по показателям: Подлинность, Примеси и Количественное определение.

Задачи:

1. Провести несколько испытаний на подлинность АФС, указанной преподавателем.
2. На основе литературных данных (мировые фармакопеи) указать примеси и методы их идентификации и количественного определения для указанного АФС. Сопоставить данные по крайней мере двух фармакопей в виде таблицы.
3. Провести количественное определение (5 измерений) и выполнить их метрологическую характеристику.

В основе количественного определения АФС, содержащих катион – металл из II или III группы ПСЭ, лежит реакция образования комплексов с трилоном-Б при молярном соотношении катион : трилон-Б, равном 1:1 в щелочных буферных растворах в присутствии металлоиндикаторов.

Алгоритм оформления отчета

1. Указать цель и задачи работы.

2. Сопоставить различные методы идентификации заданной АФС в виде таблицы, выполнить экспериментальную часть, оформить протокол исследования, сделать вывод.

Пример оформления таблицы см. ниже (Таблица 2).

Таблица 2

Установление подлинности D-глюконата кальция моногидрата

Испытание	ГФ РФ 13	JP 17 Edition
1. Физико-химические методы анализа	ИК-спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см ⁻¹ по 2 положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра кальция глюконата.	1. ТСХ Подвижная фаза: этанол (95%), вода, раствор аммиака (28%) и этилацетат (5:3:1:1) Неподвижная фаза: SiO ₂ 2. Оптическое вращение [α] ²⁰ _D : +6- +119 (после сушки, 0.5 г, вода, нагревание, после охлаждения, 25 мл, 100 мм).
2. Качественная реакция на глюконат-анион*	1 г субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,3 мл 3 % раствора железа(III) хлорида; должно появиться светло-зеленое окрашивание.	-
3. Качественная реакция на кальций*	Субстанция дает характерные реакции на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»)	Тест на кальциевую соль

* Указать химизм

3. Сопоставить данные по примесям в виде таблицы (без экспериментальной части).

Пример оформления таблицы см. ниже (Таблица 3).

Установление примесей D-глюконата кальция моногидрата

Примесь	ГФ РФ 13	JP 17 Edition
Цветность и прозрачность раствора	+	+
Потеря в массе при высушивании	+	+
Специфические примеси	Посторонние органические примеси и борная кислота; Декстрин, сахароза; Галогены (не более 0,005%); Сульфаты; Магний; Оксалаты; Фосфаты; Железо; Тяжелые металлы; Мышьяк	Декстрин, сахароза; Хлориды; Сульфаты; Тяжелые металлы; Мышьяк

4. Провести количественное определение АФС по катиону методом комплексонометрии и выполнить их метрологическую характеристику.

По методу количественного определения написать: уравнение реакции, лежащее в основе метода, расчет фактора эквивалентности, расчет титра и процентного содержания лекарственного вещества, провести статистическую обработку результатов анализа по обоим методам (см. Приложение 1) и данные представить в виде таблицы по предлагаемой форме (Таблица 4).

Таблица 4

Метрологические характеристики количественного метода определения

Навеска вещества, а (г)	Объем титранта, V(мл)	V _к (мл)	V-V _к (мл)	Содержание x %	Статистические данные					
					\bar{x}	S ²	S	S _x	$\Delta \bar{x}$	RSD,%
a ₁ -	V ₁ –	V _к –		x ₁ -						
a ₂ -	V ₂ –			x ₂ -						
a ₃ -	V ₃ –			x ₃ -						
a ₄ -	V ₄ –			x ₄ -						
a ₅ -	V ₅ -			x ₅ -						

5. Оформить полученные данные в виде протокола исследования и сделать заключение.

Список рекомендуемой литературы

Основная

1. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIV изд.
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XI изд. – вып. Саканян Е.И. и др. Фармацевтические субстанции. Требования Государственной фармакопеи к их стандартизации. Антибиотики и химиотерапия, 2017, 62; 5—6.
4. ICH harmonised tripartite guideline impurities in new drug substances Q3A(R2), 2006 [in Russian].

Дополнительная

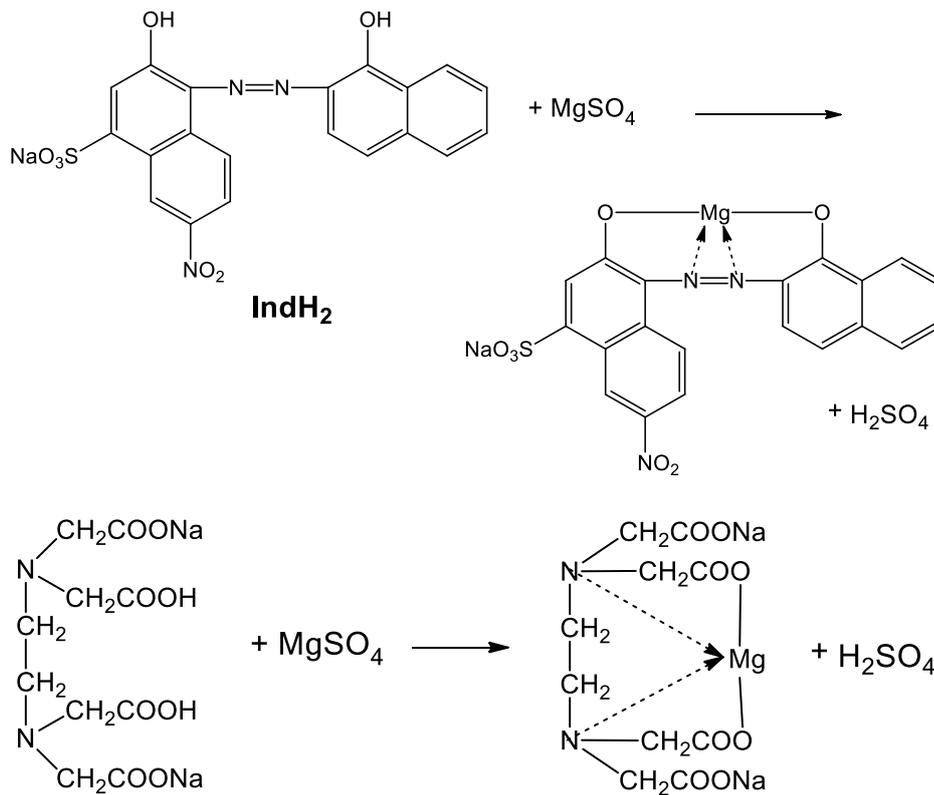
1. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Полиграф-плюс, 2014.
2. Багирова В.Л. и др. Фармацевтические субстанции. Химико-фармацевтический журнал. Том 41, №1, 2007.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 1- 2.
4. Japanese Pharmacopoeia, 17th Edition.
5. European Pharmacopoeia, 9th Edition.
6. United States Pharmacopoeia 32 (2008).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Пример оформления результатов количественного определения

Количественное определение магния сульфата гептагидрата проводят комплексометрическим методом:

0,450 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *P*. Прибавляют 50 мл воды *P*, 10 мл буферного раствора с рН 9,5-10,0; 0,1 г индикаторной смеси протравного черного *II P* (эриохром черный Т) или 7 капель раствора протравного черного *II P* (эриохром черный Т) и титруют 0,1 М раствором натрия эдтата (0,1 моль/л = 0,2Н¹) до синего окрашивания. 1 мл 0,1 М раствора натрия эдтата соответствует 12,04 мг MgSO₄.



$$\text{Э} = \text{M} = 120,37 \text{ г/моль};$$

$$\text{T} = (0,1 \cdot 120,37) / 1000 = 0,01204 \text{ г/мл}$$

¹ Концентрация трилона-Б – 33,62 г в 1 л (2 стандарт-титра 0,1Н трилона-Б на 1 л).

Массы навесок и результаты титрования необходимо внести в таблицу 4.

По НД магния сульфат гептагидрат содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % $MgSO_4$ в пересчете *на сухое вещество*, следовательно, навеска будет содержать следующее количество сухого вещества:

$$a_{\text{сух}} (\text{г}) = (a \cdot 120,37) / 246,5$$

Содержание вещества рассчитывают с учетом пересчета навески на сухое вещество.

Метрологические характеристики количественного метода определения

Навеска вещества, а (г)	Объем титранта, V(мл)	V _к (мл)	V-V _к (мл)	Содержание x %	Статистические данные					
					\bar{x}	S ²	S	S _x	$\Delta \bar{x}$	RSD,%
0,4530	18,2	-	18,2	99,06						
0,4531	18,3		18,3	99,58						
0,4461	18,2		18,2	100,59						
0,4483	18,2		18,2	100,10						
0,4531	18,3		18,3	99,58						

Проведение математической обработки результатов анализа препарата по стандартной методике:

1) Среднее значение содержания \bar{x} :

$$\bar{x} = \frac{99,06 + 99,58 + 100,60 + 100,09 + 99,58}{5} = 99,78 \quad \%$$

2) Дисперсия S²:

$$S_{\text{г}}^2 =$$

3) Стандартное отклонение S:

$$S_1 = \sqrt{0,3417} = 0,5846$$

4) Относительное стандартное отклонение отдельного результата:

$$RSD, \% = \frac{S}{\bar{x}} \cdot 100\% = (0,5846 \cdot 100\%) / 99,78 = 0,59\%$$

5) $S_{\bar{x}}$ – средняя квадратичная ошибка среднего арифметического (или стандартное отклонение среднего результата)

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{S^2}{n}} = \frac{S}{\sqrt{n}} = 0,5846 / \sqrt{5} = 0,5846 / 2,24 = 0,261$$

6) $\Delta_{\bar{x}}$ – доверительный интервал среднего значения (или точность прямого измерения):

$$\Delta_{\bar{x}} = t(P, f) \cdot S_{\bar{x}} = 2,78 \cdot 0,261 = 0,726, \quad \text{где:}$$

$t(P, f)$ – критерий Стьюдента (2,78) при $f = n-1 = 4$ и доверительном интервале 95% (Приложение 2).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Числовые значения критерия Стьюдента

f	Критерий Стьюдента. $t(P,f)$		
	90%	95%	99%
1	6.31	12.70	63.70
2	2.92	4.30	9.92
3	2.35	3.18	5.84
4	2.13	2.78	4.60
5	2.01	2.57	4.03
6	1.94	2.45	3.71
7	1.89	2.36	3.50

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Ответы на тестовые вопросы:

№	Ответ	№	Ответ
1	1	10	4
2	3	11	2
3	2	12	1
4	1	13	3
5	4	14	1
6	2	15	3
7	3	16	2
8	1	17	2
9	1		

Государственная Фармакопея Российской Федерации
ОБЩИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ОФС.1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность
(Взамен ст. ГФ XI, вып.1)

Алюминий

Около 15 мг лекарственного средства растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или к 2 мл раствора, приготовленного как указано в фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 0,5 мл реактива тиацетамида; осадок не образуется. Затем по каплям прибавляют натрия гидроксида раствор 8,5 %; образуется гелеобразный белый осадок, растворимый при последующем прибавлении натрия гидроксида раствора 8,5 %. Постепенно прибавляют аммония хлорида раствор 10 %; снова образуется гелеобразный белый осадок.

Амины ароматические первичные

Около 50 мг лекарственного средства растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, нагревают при необходимости, охлаждают во льду, прибавляют 2 мл натрия нитрита раствора 1 %; полученный раствор прибавляют к 1 мл щелочного раствора β -нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата; образуется осадок от желто-оранжевого до оранжево-красного цвета.

Примечание. Приготовление щелочного раствора β -нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата. 2 г β -нафтола растворяют в 40 мл натрия гидроксида раствора 10 % и прибавляют 0,5 г натрия ацетата. После растворения доводят объем раствора водой до 100 мл и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Аммоний

1 мл раствора соли аммония (2 – 6 мг аммоний-иона) нагревают с 0,5 мл натрия гидроксида раствора 10 %; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

Ацетаты

А. 2 мл раствора ацетата (20 – 60 мг ацетат-иона) нагревают с равным количеством серной кислоты концентрированной и 0,5 мл спирта 96 %; появляется характерный запах этилацетата.

Б. К 2 мл нейтрального раствора ацетата (20 – 60 мг ацетат-иона) прибавляют 0,2 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при прибавлении разведенных минеральных кислот.

Бензоаты

К 2 мл нейтрального раствора бензоата (10 – 20 мг бензоат-иона) прибавляют 0,2 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; образуется розовато-желтый осадок, растворимый в эфире.

Бромиды

А. К 1 мл раствора бромида (2 – 30 мг бромид-иона) прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 0,5 мл хлорамина раствора 5 %, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.

Б. К 2 мл раствора бромида (2 – 10 мг бромид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтоватый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и трудно растворимый в аммиака растворе 10 %.

Висмут

А. Указанное в фармакопейной статье количество лекарственного средства (около 50 мг висмут-иона) взбалтывают с 3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл натрия сульфида раствора 2 %; образуется коричневатый-черный осадок, растворимый при прибавлении равного объема азотной кислоты концентрированной.

Б. Указанное в фармакопейной статье количество лекарственного средства (около 50 мг висмут-иона) взбалтывают с 5 мл серной кислоты разведенной 16 % и фильтруют. К фильтрату прибавляют две капли калия йодида раствора 10 %; образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желтовато-оранжевого цвета.

Железо(II)

К 2 мл раствора соли железа(II) [около 20 мг железо(II)-иона] прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 мл калия феррицианида раствора 5 %; образуется синий осадок.

Железо(III)

А. К 2 мл раствора соли железа(III) [около 1 мг железо(III)-иона] прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 – 2 капли калия ферроцианида раствора 5 %; образуется синий осадок.

Б. К 2 мл раствора соли железа(III) [около 1 мг железо(III)-иона] прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 1 – 2 капли аммония тиоцианата раствора 5 %; появляется красное окрашивание.

Йодиды

А. К 2 мл раствора йодида (3 – 20 мг йодид-иона) прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 %, 0,2 мл натрия нитрита раствора 10 % или железа(III) хлорида раствора 3 % и 2 мл хлороформа; при взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Б. К 2 мл раствора йодида (2 – 10 мг йодид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

В. При нагревании 0,1 г лекарственного средства с 1 мл серной кислоты концентрированной выделяются пары фиолетового цвета.

Калий

А. К 2 мл раствора соли калия (10 – 20 мг калий-иона) прибавляют 1 мл винной кислоты раствора 20 %, 1 мл натрия ацетата раствора 10 %, 0,5 мл спирта 96 % и встряхивают; постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Б. К 2 мл раствора соли калия (5 – 10 мг калий-иона), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 0,5 мл 10 % раствора натрия кобальтинитрита; образуется желтый кристаллический осадок.

В. Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассматривании через синее стекло – в пурпурно-красный.

Кальций

А. К 1 мл раствора соли кальция (2 – 20 мг кальций-иона) прибавляют 1 мл аммония оксалата раствора 4 %; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и аммиака растворе 10 %, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Б. Соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.

Карбонаты (гидрокарбонаты)

А. К 0,2 г карбоната (гидрокарбоната) или к 2 мл раствора карбоната (гидрокарбоната) (1:10) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %; выделяется газ, при пропускании которого через раствор кальция гидроксида образуется белый осадок.

Б. К 2 мл раствора карбоната (1:10) прибавляют 5 капель насыщенного раствора магния сульфата; образуется белый осадок (гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси).

В. Раствор карбоната (1:10) при прибавлении одной капли фенолфталеина раствора 1 % окрашивается в красный цвет (отличие от гидрокарбоната).

Магний

К 1 мл раствора соли магния (2 – 5 мг магний-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 мл аммиака раствора 10 % и 0,5 мл натрия фосфата раствора 5 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте.

Мышьяк

1. Арсениты

А. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(III) (около 30 мг арсенит-иона) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и две капли натрия сульфида раствора 2 %; образуется желтый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте концентрированной, растворимый в аммиака растворе 10 %.

Б. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(III) (около 3 мг арсенит-иона) прибавляют 1 – 2 капли серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

2. Арсенаты

А. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(V) (около 30 мг арсенат-иона) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, две капли натрия сульфида раствора 2 % и нагревают; образуется желтый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте концентрированной, растворимый в аммиака растворе 10 %.

Б. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(V) (около 1 мг арсенат-иона) прибавляют 1 – 2 капли серебра нитрата раствора 2 %; образуется коричневый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

В. К 0,3 мл раствора соли мышьяка(V) (около 1 мг арсенат-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 мл аммиака раствора 10 % и 1 мл магния сульфата раствора 10 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % (отличие от арсенитов).

Натрий

А. К 2 мл раствора натриевой соли (7 – 10 мг натрий-иона) прибавляют 2 мл калия карбоната раствора 15 % и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пуроантимоната и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

Б. Соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Нитраты

А. К лекарственному средству (около 1 мг нитрат-иона) прибавляют две капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.

Б. К лекарственному средству (2 – 5 мг нитрат-иона) прибавляют по 2 – 3 капли воды и серной кислоты концентрированной, 0,05 – 0,10 г металлической меди и нагревают; выделяются пары бурого цвета.

В. Нитраты (около 2 мг нитрат-иона) не обесцвечивают раствор калия перманганата 0,1 %, подкисленный серной кислотой разведенной 16 % (отличие от нитритов).

Нитриты

А. К лекарственному средству (около 1 мг нитрит-иона) прибавляют две капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.

Б. К лекарственному средству (около 30 мг нитрит-иона) прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16 %; выделяются желто-бурые пары (отличие от нитратов).

В. Несколько кристаллов феназона растворяют в фарфоровой чашке в двух каплях хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, прибавляют две капли раствора нитрита (около 1 мг нитрит-иона); появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).

Ртуть(II)

А. К 2 мл раствора соли ртути(II) [около 50 мг ртуть(II)-иона] прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора 10 %; образуется желтый осадок.

Б. К 1 мл раствора соли ртути(II) [10 – 30 мг ртуть(II)-иона] прибавляют осторожно по каплям калия йодида раствор 10 %; образуется красный осадок, растворимый в избытке реактива.

Салицилаты

К 2 мл нейтрального раствора салицилата (2 – 10 мг салицилат-иона) прибавляют 2 капли железа(III) хлорида раствора 3 %; появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание, которое сохраняется при прибавлении небольшого количества уксусной кислоты разведенной 30 %, но исчезает при прибавлении хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. При этом образуется белый кристаллический осадок.

Сульфаты

К 2 мл раствора сульфата (5 – 50 мг сульфат-иона) прибавляют 0,5 мл бария хлорида раствора 5 %; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

Сульфиты

А. К 2 мл раствора сульфита (10 – 30 мг сульфит-иона) прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и встряхивают; постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.

Б. К 2 мл раствора сульфита (2 – 20 мг сульфит-иона) прибавляют 0,5 мл бария хлорида раствора 5 %; образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % (отличие от сульфатов).

Тартраты

А. К 1 мл раствора тартрата (около 20 мг тартрат-иона) прибавляют кристаллик калия хлорида, 0,5 мл спирта 96 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Б. 0,25 мл раствора тартрата (около 5 мг тартрат-иона) нагревают с 1 мл серной кислоты концентрированной и несколькими кристаллами резорцина; через 15 – 30 с появляется вишнево-красное окрашивание.

Фосфаты

А. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона), нейтрализованного до рН около 7,0, прибавляют несколько капель серебра нитрата раствора 2 %; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

Б. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 мл аммиака раствора 10 % и 0,5 мл магния сульфата раствора 10 %; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

В. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона) в азотной кислоте разведенной 16 % прибавляют 2 мл аммония молибдата раствора 10 % и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в аммиака растворе 10 %.

Хлориды

К 2 мл раствора хлорида (2 – 10 мг хлорид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и растворимый в аммиака растворе 10 %. Для солей

органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.

Цинк

А. К 2 мл нейтрального раствора соли цинка (5 – 20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл натрия сульфида раствора 2 %; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и легко растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.

Б. К 2 мл раствора соли цинка (5 – 20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл калия ферроцианида раствора 5 %; образуется белый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.

Цитраты

А. К 1 мл нейтрального раствора цитрата (2 – 10 мг цитрат-иона) прибавляют 1 мл кальция хлорида раствора 20 %; раствор остается прозрачным; при кипячении образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.

Б. К лекарственному средству (1 – 2 мг цитрат-иона) прибавляют 0,5 мл уксусного ангидрида и нагревают; через 20 – 40 с появляется красное окрашивание.

ОФС.1.2.3.0015.15 Комплексонометрическое титрование

(Взамен ст. ГФ XI, вып.1)

Комплексонометрическое титрование – метод титриметрического анализа, основанный на реакции комплексообразования катионов металлов с комплексонами – аминополикарбонowymi кислотами и их солями.

Комплексонометрическое титрование – метод титриметрического анализа, основанный на реакции комплексообразования катионов металлов с комплексонами – аминополикарбонowymi кислотами и их солями.

В настоящее время среди известных комплексонов наибольшее применение для комплексонометрического титрования получила динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, известная под названиями: натрия эдетат, трилон Б, комплексон III, хелатон III и др.

Натрия эдетат образует с катионами различных металлов в стехиометрическом отношении (1:1) устойчивые и хорошо растворимые в воде комплексоны, что позволяет использовать его для количественного определения алюминия, висмута, кальция, магния, свинца, цинка и других ионов металлов в лекарственных препаратах.

Индикаторы, применяемые для визуального определения конечной точки титрования, называются металлоиндикаторами. В химическом отношении они, как правило, являются органическими кислотами и обладают способностью изменять окраску при образовании комплексных соединений с катионами металлов. Взаимодействие металлоиндикаторов с катионами определяемых металлов должно быть обратимым и константа устойчивости металлоиндикаторного комплекса должна быть на 10^4 меньше константы устойчивости комплекса катиона металла с титрантом.

Прямое титрование раствором натрия эдетата проводят следующим образом: к раствору анализируемого катиона прибавляют буферный раствор, имеющий необходимое значение pH, и указанное количество металлоиндикатора. В точке эквивалентности окраска раствора изменяется от окраски комплекса катиона с металлоиндикатором до окраски свободного металлоиндикатора.

При обратном титровании избыток натрия эдетата оттитровывают при определенном значении pH в присутствии соответствующего металлоиндикатора растворами солей магния, свинца, цинка и др. до перехода окраски свободного индикатора до окраски комплекса металлоиндикатора с катионом титранта.

Методики определения катионов

Алюминий

Определение проводят одним из приведенных ниже способов.

1. Точную навеску препарата (соответствующую 0,02 – 0,03 г алюминия) растворяют в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и 50 мл воды. Прибавляют 50,0 мл натрия эдетата раствора 0,05 М и нейтрализуют натрия гидроксида раствором 1 М по метиловому красному. Нагревают раствор до кипения и выдерживают на кипящей водяной бане в течение 10 мин, охлаждают, прибавляют 0,05 г индикаторной смеси ксиленолового оранжевого, 5 г гексаметилентетрамина и титруют избыток натрия эдетата цинка сульфата раствором 0,1 М до красно-фиолетового окрашивания.

1 мл натрия эдетата раствора 0,05 М соответствует 1,349 мг алюминия.

2. К 20,0 мл раствора препарата, приготовленного, как описано в фармакопейной статье, прибавляют 25,0 мл натрия эдетата раствора 0,1 М и 10 мл смеси равных объемов аммония ацетата раствора 15,5 % и уксусной кислоты разведенной 12 %. Кипятят в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 50 мл этанола и 3 мл свежеприготовленного дитизона раствора 0,025 % в этаноле. Избыток натрия эдетата оттитровывают цинка сульфата раствором 0,1 М до перехода окраски от зеленовато-голубой до красно-фиолетовой.

1 мл натрия эдетата раствора 0,1 М соответствует 2,698 мг алюминия.

Висмут

Точную навеску препарата (соответствующую 0,1 – 0,2 г висмута) растворяют, как указано в фармакопейной статье. Прибавляют 50 мл воды и доводят рН до 1,0 – 2,0, добавляя по каплям азотную кислоту разведенную 16 % или 10 % раствор аммиака. Прибавляют 0,05 г индикаторной смеси ксиленолового оранжевого и медленно титруют натрия эдетата раствором 0,05 М до желтого окрашивания.

1 мл натрия эдетата раствора 0,05 М соответствует 10,45 мг висмута.

Кальций

Точную навеску препарата (соответствующую 0,04 – 0,05 г кальция) растворяют, как указано в фармакопейной статье, в воде или хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % и далее проводят определение по одному из приведенных способов:

1. Доводят объем раствора водой до 100 мл и титруют натрия эдетата раствором 0,05 М. В конце титрования прибавляют 4 мл натрия гидроксида раствора 30 % и 3 мл раствора хальконкарбонной кислоты – появляется розовое окрашивание. Продолжают титрование до перехода окраски в интенсивно синий цвет.

2. Доводят объем раствора водой до 50 мл, прибавляют 10 мл буферного раствора аммония хлорида рН 10,0; 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель раствора индикатора хромового темно-синего и титруют натрия эдетата раствором 0,05 М до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл натрия эдетата раствора 0,05 М соответствует 2,004 мг кальция.

Магний

Точную навеску препарата (соответствующую 0,02 – 0,03 г магния) растворяют, как указано в фармакопейной статье. Прибавляют 50 мл воды, 10 мл буферного раствора аммония хлорида рН 10,0; 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель раствора индикатора кислотного хром черного специального и титруют натрия эдетата 0,05 М раствором до синего окрашивания.

1 мл натрия эдетата раствора 0,05 М соответствует 1,215 мг магния.

Свинец

Точную навеску препарата (соответствующую 0,1 – 0,2 г свинца) растворяют, как указано в фармакопейной статье. Прибавляют 50 мл воды, 0,05 г индикаторной смеси ксиленолового оранжевого, 5,0 г гексаметилентетрамина и титруют натрия эдетата раствором 0,05 М до желтого окрашивания.

1 мл натрия эдетата 0,05 М раствора соответствует 10,36 мг свинца.

Цинк

Точную навеску препарата (соответствующую 0,06 – 0,08 г цинка) растворяют, как указано в фармакопейной статье. Прибавляют 50 мл воды, 0,05 г индикаторной смеси ксиленолового оранжевого, 5,0 г гексаметилентетрамина и титруют натрия эдетата раствором 0,05 М до желтого окрашивания.

1 мл натрия эдетата раствора 0,05 М соответствует 3,269 мг цинка.

Государственная Фармакопея Российской Федерации

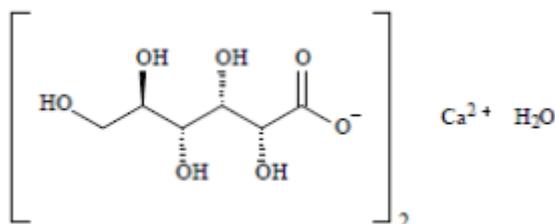
ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ФС.2.1.0019.15 Кальция глюконат

Calcii gluconas

взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0238-07

D-Глюконат кальция (2:1), моногидрат



$C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$

М. м. 448,4

Содержит не менее 98,5 % и не более 102,0 % кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

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

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра кальция глюконата (Приложение).

2. *Качественная реакция.* 1 г субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,3 мл 3 % раствора железа(III) хлорида; должно появиться светло-зеленое окрашивание.

3. *Качественная реакция.* Субстанция дает характерные реакции на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Цветность раствора**

1 г субстанции растворяют в 50 мл воды при температуре 60 °С. Окраска полученного раствора не должна превышать эталон Y₆ (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

В случае, если субстанция предназначена для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, окраска полученного раствора не должна превышать эталон B₇.

***Прозрачность раствора**

Раствор, полученный в испытании на «Цветность раствора», охлаждают. Степень мутности полученного раствора не должна превышать эталон П (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***рН**

От 6,0 до 7,2 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Посторонние органические примеси и борная кислота

0,5 г субстанции смешивают с 2 мл охлажденной серной кислоты концентрированной в фарфоровой чашке, которая предварительно ополоснута тем же растворителем, и помещают на лед. Не должно появляться желтого или коричневого окрашивания раствора. Затем прибавляют 1 мл 0,005 % раствора хромотропа II В и перемешивают. Должно появиться фиолетовое окрашивание, которое не переходит со временем в темно-голубое. Окраска полученного раствора не должна превышать окраску смеси 1 мл 0,005 % раствора хромотропа II В и 2 мл охлажденной серной кислоты концентрированной.

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 10,6 % раствора натрия карбоната и через 5 мин фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл медно-тартратного реактива и кипятят на водяной бане; не должен образовываться красный осадок.

Галогены

Не более 0,005 %.

Испытуемый раствор 1. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают.

Эталонный раствор 1. 1,03 г предварительно высушенного при 110 °С натрия бромид 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 1 содержит 0,004 мг бромид-иона.

К 10 мл испытуемого раствора 1 и эталонного раствора 1 прибавляют по 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора 1 не должна превышать опалесценцию эталонного раствора 1 (не более 0,02 %).

В случае, если субстанция предназначена для приготовления

лекарственных форм для парентерального применения, в методику вносят следующие изменения:

Испытуемый раствор 2. 1 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают.

Эталонный раствор 2. 5 мл эталонного раствора 1 разбавляют водой до 10 мл.

К 10 мл испытуемого раствора 2 и эталонного раствора 2 прибавляют по 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора 2 не должна превышать опалесценцию эталонного раствора 2.

***Сульфаты**

Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают. Для анализа отбирают 10 мл полученного раствора.

Магний и щелочные металлы

Не более 0,4 %. 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.

***Оксалаты**

Не более 0,01 %.

Определение проводят методом ионообменной ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). 0,212 г натрия карбоната безводного и 63 мг натрия гидрокарбоната помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Регенерирующий раствор. 1,23 г серной кислоты концентрированной прибавляют к 200 мл воды для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор натрия оксалата. 0,0152 г натрия оксалата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии, прибавляют 0,5 мл раствора натрия оксалата, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Предколонка	30 × 4 мм с подходящей сильной анионообменной смолой, 30 — 50 мкм;
Колонки 1 и 2	25 × 0,4 см с подходящей сильной анионообменной смолой, 30 — 50 мкм;
Анионоподавительная колонка	соединена последовательно с предколонкой и аналитическими колонками и снабжена Микромембраной, отделяющей подвижную фазу от регенерирующего раствора, текущего в противоположном направлении;
Скорость потока ПФ	2 мл/мин;
Скорость потока регенерирующего раствора	4 мл/мин;
Детектор	кондуктометрический;
Объем пробы	50 мкл.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение площади пика оксалата не более 2,0 % при 5 последовательных введениях; фактор асимметрии не более 1,2.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Содержание оксалатов в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot 50}{S_0 - S}$$

Где: S – площадь пика оксалата на хроматограмме испытуемого раствора;
 S_0 - площадь пика оксалата на хроматограмме раствора сравнения.

***Фосфаты**

Не более 0,01 % (ОФС «Фосфаты»). 1 мл раствора, полученного в испытании «Цветность раствора», разводят водой до 100 мл.

***Железо**

Не более 0,0005 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Испытуемый раствор. 2,0 г субстанции помещают в тefлоновый стакан вместимостью 100 мл и прибавляют 5 мл азотной кислоты концентрированной. Кипятят, упаривая почти досуха. Прибавляют 1 мл 30 % водорода пероксида и снова упаривают почти досуха. Повторяют обработку пероксидом водорода до тех пор, пока не получится прозрачный раствор. При помощи 2 мл азотной кислоты концентрированной переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 25 мл. Доводят объем раствора кислотой хлористоводородной

разведённой 7,3 % до метки и перемешивают.

Компенсационный раствор готовят таким же образом, используя вместо субстанции 0,65 г кальция хлорида, предварительно проверенного на содержание железа (не более 0,0005 %).

Растворы сравнения. Растворы сравнения с концентрациями ионов железа 0,4 мкг/мл, 1,0 мкг/мл, 2,0 мкг/мл готовят соответствующими разведениями стандартного раствора 20 мкг/мл железо(III)-иона хлористоводородной кислотой разведённой 7,3 %.

Интенсивность излучения измеряют при длине волны 248,3 нм, используя лампу с полым катодом на железо в качестве источника излучения и воздушно-ацетиленовое пламя. Проводят основную коррекцию, используя дейтериевую лампу.

Тяжелые металлы

Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и 8 мл воды и охлаждают.

Мышьяк

Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Потеря в массе при высушивании

Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

***Бактериальные эндотоксины**

Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 22,42 мг кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$.

Хранение

В хорошо закупоренной упаковке, в защищенном от света месте.

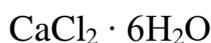
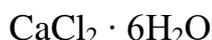
*Контроль по показателям качества «Цветность», «Прозрачность», «рН», «Оксалаты», «Сульфаты», «Фосфаты», «Железо», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

ФС.2.2.0024.18 Кальция хлорид гексагидрат

Calcii chloridum hexahydricum

Взамен ГФ X, ст. 119

Кальция хлорид гексагидрат



М. м. 219,08

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % кальция хлорида гексагидрата $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Описание. Белая или почти белая масса или бесцветные кристаллы.

*Очень гигроскопичен, на воздухе расплывается. Затвердевает при температуре 29 °С.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, вызывая при этом сильное охлаждение раствора, легко растворим в 96 % спирте.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Субстанция дает характерные реакции А и Б на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

****Прозрачность раствора.** Раствор 15 г субстанции в 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном У6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Вещества, нерастворимые в 96 % спирте. В 10 мл 96 % спирта 1 г субстанции должен полностью растворяться, образуя прозрачный бесцветный раствор.

pH. От 4,5 до 9,2 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Барий. В 40 мл воды растворяют 2 г субстанции. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл кальция сульфата раствора насыщенного; в течение 1 ч не должно наблюдаться помутнения раствора.

Железо. Не более 0,001 % (ОФС «Железо», метод 1). В 20 мл воды растворяют 6 г субстанции.

Железо, алюминий, фосфаты. В 40 мл воды растворяют 2 г субстанции. К 10 мл полученного раствора прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10 %, 1 каплю фенолфталеина раствора 1 % и аммиака раствора 10 % до появления розового окрашивания; в полученном растворе ни при комнатной температуре, ни при кипячении не должно наблюдаться помутнения.

Магний и щелочные металлы. Не более 0,5 %. В 40 мл воды растворяют 2 г субстанции и нагревают до кипения. К горячему раствору прибавляют 1 г аммония хлорида, аммиака раствора 10 % до щелочной реакции и 40 мл

горячего аммония оксалата раствора 4 %. После охлаждения доводят объём смеси водой до 100 мл осадок отфильтровывают. К 50 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной и выпаривают досуха, остаток прокаливают до постоянной массы при температуре 600 ± 50 °С. Масса остатка не более 5 мг.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). В 20 мл воды растворяют 1 г субстанции. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Цинк. Не более 0,005 % (ОФС «Цинк»). В 10 мл воды растворяют 1 г субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). В 20 мл воды растворяют 1 г субстанции.

****Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 50 мг/мл, а затем разбавляют его не менее чем в 150 раз.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,8 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. К 25,0 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0, 0,1 г хромового тёмно-синего индикаторной смеси или 0,15 мл хромового тёмно-синего раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 10,95 мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Приводится для информации.

****Контроль по показателям качества** «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

ФС.2.2.0028.18 Магния карбонат гидрат

Magnesii subcarbonas hydricus

Взамен ГФ X, ст. 382

Основной или средний гидратированный карбонат магния, содержит от 40,0 до 45,0 % MgO (М.м. 40,30).

Описание. Белый или почти белый рыхлый порошок.

Растворимость. Легко растворим в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % с выделением пузырьков газа, умеренно растворим в уксусной кислоте разведенной 12 % с выделением пузырьков газа, практически нерастворим в воде и спирте.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Субстанция дает характерную реакцию А на карбонаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Растворяют 15 мг субстанции в 2 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и нейтрализуют натрия гидроксида раствором 8,5% по бромтимоловому синему. Полученный раствор даёт характерную реакцию на магний (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Растворимые соли. Не более 1,0 %. Смешивают 2,0 г субстанции со 100 мл воды и кипятят в течение 5 мин. Горячую суспензию фильтруют через стеклянный фильтр (40), охлаждают и доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 50,0 мл полученного раствора упаривают досуха и высушивают при 100–105 °С. Масса остатка не должна превышать 10 мг.

Вещества, нерастворимые в кислоте. Не более 0,05 %. Смешивают 5,0 г субстанции с 75 мл воды, постепенно при перемешивании прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, кипятят в течение 5 мин, охлаждают. Раствор фильтруют через беззольную фильтровальную бумагу, фильтр промывают водой до исчезновения реакции на хлориды и прокаливают при температуре 600±50 °С до постоянной массы. Масса золы не должна превышать 2,5 мг.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Растворяют при нагревании 5,0 г субстанции в 50 мл уксусной кислоты разведенной 12 %. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Барий. Растворяют при длительном взбалтывании 0,1 г субстанции в 10 мл уксусной кислоты разведенной 12 %, затем прибавляют 1 мл насыщенного раствора кальция сульфата. Раствор должен быть прозрачным.

Железо. Не более 0,005 % (ОФС «Железо»). Растворяют 0,60 г субстанции в 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, избыток последней нейтрализуют аммиаком водным (проба на лакмусовую бумагу) и доводят объём раствора водой до 10,0 мл.

Кальций. Не более 0,75 % (ОФС «Кальций» метод 1). Растворяют 5,0 г

субстанции при нагревании в 100 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, охлаждают и доводят объём раствора до 100,0 мл (раствор 1). Разбавляют 4,0 мл раствора 1 водой до объёма 50,0 мл (раствор 2). Для определения используют 10,0 мл раствора 2.

Карбонаты щелочных металлов. Нагревают до кипения 3,0 г субстанции в 75 мл свежепрокипяченной воды и тотчас же фильтруют. На нейтрализацию 25 мл фильтрата должно расходоваться не более 0,2 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина).

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,6 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Разбавляют 0,5 мл раствора 1, полученного в испытании «Кальций», водой до объёма 15,0 мл. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Хлориды. Не более 0,05 % (ОФС «Хлориды»). Разбавляют 4,0 мл раствора 1, полученного в испытании «Кальций», водой до объёма 50,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,6 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объём тем же растворителем до 250,0 мл. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды, 10 мл аммония хлорида буферный раствор рН 10,0 и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – эриохром черный Т).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 2,016 мг субстанции в пересчете на магния оксид MgO.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

ФС.2.2.0029.18 Магния оксид

Magnesii oxidum

Взамен ГФ X, ст. 380

Оксид магния

MgO

MgO

М. м. 40,30

Содержит не менее 96,0 % и не более 100,5 % магния оксида MgO в пересчете на прокалённое вещество.

Описание. Белый или почти белый мелкий легкий порошок.

Растворимость. Растворим в хлористоводородной кислоте разведённой 8,3 % и уксусной кислоте разведённой 30 %, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность. Качественная реакция. 10 мг субстанции растворяют в смеси из 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и 0,5 мл воды; раствор даёт характерную реакцию на магний.

Растворимые соли. Не более 2,0 %. 1,2 г смешивают с 75 мл воды и кипятят в течение 5 минут. Горячую суспензию фильтруют через стеклянный фильтр с размером пор 16–40 мкм. 25 мл фильтрата упаривают досуха и высушивают при 100–105 °С. Масса остатка не должна превышать 8 мг.

Вещества, нерастворимые в хлористоводородной кислоте. Не более 0,1%. 5,0 г субстанции смешивают с 75 мл воды, постепенно прибавляют при перемешивании 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, кипятят 5 мин, охлаждают. Раствор фильтруют через беззольный фильтр, фильтр промывают водой до исчезновения реакции на хлориды, сушат при комнатной температуре и прокаливают при температуре 600±50 °С. Масса остатка не должна превышать 5 мг.

Потеря в массе при прокаливании. Не более 10,0 %. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в платиновый тигель и прокаливают при температуре 850 ± 50 °С до постоянной массы.

Тяжёлые металлы. Не более 0,0025 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). К 4 г субстанции прибавляют 10 мл воды, 25 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и нагревают до кипения. После охлаждения доводят объём раствора водой до 100,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Железо. Не более 0,1 % (ОФС «Железо», метод 1). 0,3 г субстанции растворяют в 4 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, избыток последней нейтрализуют аммиаком водным (проба на лакмусовую бумагу) и доводят объём раствора водой до 100,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Кальций. Не более 1,5 % (ОФС «Кальций», метод 1). К 2,0 г субстанции прибавляют 10 мл воды, 25 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и нагревают до кипения. После охлаждения доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 50,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Карбонаты щелочных металлов. На нейтрализацию 25 мл фильтрата, полученного в испытании «Растворимые соли» должно расходоваться не более 1,3 мл 0,05 М раствора хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина).

Мышьяк. Не более 0,0004 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,125 г субстанции.

Сульфаты. Не более 1,0 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). К 2,0 г субстанции прибавляют 10 мл воды, 25 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и нагревают до кипения. После охлаждения доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Хлориды. Не более 0,15 % (ОФС «Хлориды»). К 0,67 г субстанции прибавляют 10 мл воды, 25 мл уксусной кислоты разведённой 30 % и нагревают до кипения. После охлаждения доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 20 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл. Для определения используют 10,0 мл полученного раствора.

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до 250,0 мл. К 25,0 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды, 10 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10 и титруют при энергичном перемешивании 0,05 М раствором эдетата натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – эриохром чёрный Т).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 2,015 мг магния оксида MgO.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

ФС.2.2.0010.15 Магния сульфат

Magnesii sulfas

взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0253-07

Сульфат магния, гептагидрат

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$

М.м. 246,48

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % магния сульфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные призматические кристаллы.

Растворимость

Очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность

Препарат дает характерные реакции на магний и сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

***Прозрачность раствора**

2 г субстанции растворяют в воде и разбавляют водой до 20 мл; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора**

Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). К 5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды.

Тяжелые металлы

Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора».

Железо

Не более 0,002 % (ОФС «Железо»). 1,5 г субстанции растворяют в воде и доводят водой до 10 мл.

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 %.

Если субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов для парентерального применения, используют раствор сравнения без добавления 0,01 М раствора калия перманганата; в такой субстанции марганца не должно быть.

Мышьяк

Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Потеря в массе при прокаливании

От 48,0 до 52,0 %. Около 1,0 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.

***Бактериальные эндотоксины**

Не более 0,07 ЕЭ на 1 мг магния сульфата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 250 мг/мл), затем разводят его не менее чем в 100 раз.

Микробиологическая чистота

В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение

Около 0,15 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 магния сульфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Хранение

В хорошо укупоренной упаковке.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

ФС.2.2.0018.15 Цинка оксид

Zinci oxidum

Взамен ГФ X, ст. 736

Оксид цинка

ZnO

М. м. 81,41

Содержит не менее 99,0 % цинка оксида ZnO в пересчете на прокаленное вещество.

Описание

Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок без запаха. Поглощает углерода диоксид воздуха.

Растворимость

Легко растворим в уксусной кислоте разведенной 30 %, растворим в разведенных минеральных кислотах, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

Подлинность

1. *Качественная реакция.* 0,05 г субстанции растворяют в 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, прибавляют 8 мл воды и перемешивают. Полученный раствор дает характерные реакции на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).
2. *Качественная реакция.* При прокаливании субстанция окрашивается в желтый цвет, а при охлаждении – снова белеет.

Щелочность

1 г субстанции смешивают с 10 мл горячей воды, прибавляют 2 капли 1 % раствора фенолфталеина. При появлении розового окрашивания на обесцвечивание раствора должно расходоваться не более 0,3 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Карбонаты и нерастворимые в кислотах примеси

К 0,5 г субстанции прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %; не должны выделяться пузырьки газа. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Железо, медь и алюминий

К раствору, полученному в испытании на «Карбонаты и нерастворимые примеси», прибавляют 10 мл 10 % раствора аммиака; полученный раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

Потеря в массе при прокаливании

Не более 1 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции прокалывают до постоянной массы при 500 °С.

Свинец

2 г субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, прибавляют 5 капель 5 % раствора калия хромата. Полученный раствор должен оставаться прозрачным.

Мышьяк

Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Микробиологическая чистота

В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение

Около 0,7 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора переносят в колбу вместимостью 250 мл, нейтрализуют 10 % раствором аммиака в присутствии 1 капли 0,1 % спиртового раствора метилового красного, прибавляют 5 мл буферного раствора аммония хлорида, рН 10, 0,90 мл воды и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – 0,1 г индикаторной смеси или 6 – 7 капель кислотного хром черного специального).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 4,070 мг цинка оксида ZnO.

Хранение

В хорошо укупоренной упаковке.

ФС.2.2.0036.18 Цинка сульфат гептагидрат

Zinci sulfas heptahydricus

Взамен ГФ X, ст. 738

Сульфат цинка гептагидрат



М. м. 287,58

Содержит не менее 99,0 % и не более 104,0 % цинка сульфата гептагидрата.

Описание. Белый или почти белый мелкокристаллический порошок или бесцветные прозрачные кристаллы. На воздухе выветривается.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим (медленно) в глицерине, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность.

1. Качественная реакция. Раствор 0,25 г субстанции в 10 мл воды даёт характерные реакции А и Б на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. Качественная реакция. Раствор 0,25 г субстанции в 10 мл воды даёт характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Кислотность. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды не должен окрашиваться в розовый цвет от прибавления 1 капли метилового оранжевого раствора 0,1 %.

Алюминий, железо, медь. 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 10 мл аммиака раствора 10 % и выдерживают 30 минут. Раствор должен оставаться прозрачным и бесцветным.

Другие тяжелые металлы. Полученный в испытании «Алюминий, железо, медь» аммиачный раствор делят на 2 части. К одной части прибавляют натрия сульфида раствор 2 %; образующийся осадок должен быть белого цвета.

Магний, кальций. К другой части прибавляют динатрия гидрофосфата додекагидрата раствор 5 %; раствор должен оставаться без изменения.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Нитраты. 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл серной кислоты разведенной 16 %. К раствору осторожно, по стенке пробирки, приливают раствор дифениламина; на границе слоев не должно появляться голубое кольцо.

Хлориды. Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды»). 0,8 г субстанции растворяют в 20 мл воды. Для определения используют 10 мл раствора.

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 25 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 5 мл аммония хлорида буферный раствор рН 10,0 и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – 0,1 мл 0,05 % раствора хромового темно-синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 14,38 мг цинка сульфата гептагидрата $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.