

ПРАКТИЧЕСКИЙ КУРС (АУДИТОРНЫЕ ЗАНЯТИЯ)

1.1. ОБЩИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ МЕТОДЫ ФИЗИЧЕСКОГО, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО И ХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ИХ КАЧЕСТВА

1.1.1. Анализ качества субстанций по разделам «Описание», «Растворимость», «Прозрачность» и «Цветность»

Цель: закрепить теоретические знания и практические навыки контроля качества ЛС по разделам «Описание», «Растворимость», «Прозрачность» и «Цветность» раствора, руководствуясь соответствующими статьями ГФ.

Задачи. Необходимо освоить следующие производственные навыки.

- Научиться проводить анализ качества субстанции глюкозы по разделу «Описание» ФС на глюкозу ГФ, руководствуясь ГФ XIII ОФС.1.1.0001.15 «Правила пользования фармакопейными статьями»; ГФ РК ОФС.1 «Общие замечания».
- Уметь проводить анализ качества субстанции глюкозы по разделу «Растворимость» ФС на глюкозу ГФ и изучить ГФ XIII ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость»; ГФ РК ОФС.1.3 «Растворимость».
- Уметь проводить анализ качества субстанции глюкозы в соответствии с разделом «Прозрачность раствора» ФС на глюкозу ГФ, руководствуясь ГФ XIII ОФС.1.2.1.0007.15 «Прозрачность и степень мутности жидкостей»; ГФ РК ОФС.2.2.1 «Определение прозрачности и степени опалесценции жидкостей».
- Уметь проводить анализ качества субстанции глюкозы по разделу «Цветность раствора» ФС на глюкозу ГФ, руководствуясь ГФ XIII ОФС.1.2.1.0006.15 «Степень окраски жидкостей»; ГФ РК ОФС.2.2.2 «Определение степени окраски жидкостей».

1. Описание. Фармакопейный анализ начинается с органолептической оценки образца. Анализ по разделу «Описание» проводят, руководствуясь ГФ XII ОФС.42-0031-07 «Правила пользования фармакопейными статьями», ГФ РК ОФС.1 «Общие замечания».

Общие положения — приводятся методики и определения терминов, используемых в разделе «Описание» ФС.

- Внимание! По требованиям ГФ XIII и ГФ РК не проводят определение вкуса!

Задание 1. Изучите ФС ГФ на глюкозу и ГФ XIII ОФС.1.1.0001.15 «Правила пользования фармакопейными статьями», ГФ РК ОФС.1 «Общие замечания».

Проведите анализ образца субстанции глюкозы по разделу «Описание». Письменно сделайте вывод о соответствии полученных данных анализируемого образца требованиям ФС «Глюкоза» по разделу «Описание».

2. Растворимость. Растворимость субстанций в ФС обычно выражается в условных терминах («очень легко растворим», «растворим»), принятых по ГФ XIII ГФ РК и обозначающих, в каком объеме указанного в ФС растворителя растворяется одна весовая часть испытуемого вещества. Для характеристики растворимости вещества в некоторых случаях указано конкретное соотношение вещества и растворителя. Методика определения растворимости приведена в ГФ XIII ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость» и в ГФ РК ОФС.1.3 «Растворимость».

Задание 2. Проведите анализ образца субстанции глюкозы по разделу «Растворимость», руководствуясь требованиями ФС на глюкозу и ГФ XIII ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость»; ГФ РК ОФС.1.3 «Растворимость». Письменно сделайте вывод о соответствии полученных данных анализируемого образца требованиям ФС «Глюкоза» по разделу «Растворимость».

3. Прозрачность растворов. Прозрачность определяется эталонным методом по методике, описанной в ГФ XIII ОФС.1.2.1.0007.15 «Прозрачность и степень мутности жидкостей»; ГФ РК ОФС.2.2.1 «Определение прозрачности и степени опалесценции жидкостей».

Задание 3. Проанализируйте требования ФС на глюкозу по разделу «Прозрачность». Укажите, что следует использовать в качестве эталона сравнения в данном случае. Проведите испытание и запишите вывод о соответствии полученных данных анализируемого образца субстанции требованиям ГФ разделу «Прозрачность».

4. Цветность, или степень окраски растворов. Так же как и прозрачность, цветность растворов определяют эталонным методом. Состав

эталонных растворов и методики определения цветности представлены в ГФ XIII ОФС.1.2.1.0006.15 «Степень окраски жидкостей»; ГФ РК ОФС.2.2.2 «Определение степени окраски жидкостей».

Задание 4. Проанализируйте требования ФС на глюкозу по показателю «Цветность». Укажите, что нужно использовать в качестве эталона сравнения в данном случае.

Проведите испытание и запишите вывод о соответствии полученных данных анализируемого образца субстанции требованиям ГФ по разделу «Цветность».

Задание 5. Ответьте на вопросы и выполните задания по вариантам.

Вариант 1

1. Что такое мелкокристаллический порошок?
2. При каком условии вещество называют медленно растворимым?
3. В каком случае вещество называют очень легкорастворимым в воде?
4. При каком освещении проводят испытание на прозрачность?
5. При каком освещении проводят испытание на степень окраски раствора?
6. Подробно опишите приготовление эталонного раствора цветности B_5 .

Вариант 2

1. Что такое аморфное вещество?
2. В каком случае вещество называют легкорастворимым в спирте?
3. Как долго встряхивают вещество с растворителем при определении его растворимости?
4. На каком фоне проводят сравнение растворов при проведении испытания на прозрачность?
5. На каком фоне проводят сравнение растворов при проведении испытания на степень окраски раствора?
6. Подробно опишите приготовление эталонного раствора цветности B_{Y_3} .

Вариант 3

1. В каких условиях определяют цвет порошка?
2. В каком случае вещество называют растворимым в кислоте хлористоводородной разведенной?
3. При какой температуре производят растворение медленно растворимых веществ?
4. Какой раствор называют прозрачным?
5. Какой раствор считают бесцветным?

6. Подробно опишите приготовление эталонного раствора цветности Y_7 .

Вариант 4

1. Как определяют запах порошка?
2. В каком случае вещество называют очень малорастворимым в хлороформе?
3. Как проводят наблюдение растворимости медленно растворимых веществ после нагревания на водяной бане?
4. Какой растворитель используют по умолчанию при проведении испытания на прозрачность, если нет указания в ФС?
5. Какие вещества используют для приготовления эталонов цветности?
6. Подробно опишите приготовление эталонного раствора цветности GY_4 .

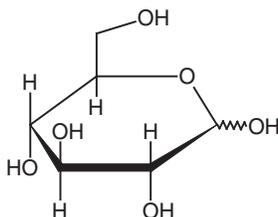
Вариант 5

1. Где можно найти методики определения показателей из раздела «Описание»?
2. В каком случае вещество называют растворимым в эфире?
3. Где указаны условия растворения медленно растворимых веществ?
4. Какие вещества используют для приготовления эталонов мутности?
5. Что такое цветность?
6. Подробно опишите приготовление эталонного раствора цветности R_2 .

ПРИЛОЖЕНИЯ К РАЗДЕЛУ 1.1.1

ГФ Х. Ст. 311. *Glucosum*

Глюкоза



Формула: $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$. М.м. 198,17.

Описание. Бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса.

Растворимость. Растворим в 1,5 частях воды, трудно растворим в 95% этаноле, практически нерастворим в эфире диэтиловом.

Подлинность. К раствору 0,2 г препарата в 5 мл воды прибавляют 10 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения; выпадает кирпично-красный осадок.

Удельное вращение. От +51,5 до +53° (10% водный раствор). Препарат предварительно сушат при 100–105 °С до постоянной массы. Измерение угла вращения проводят после прибавления к раствору препарата 2 капель раствора аммиака.

Прозрачность и цветность раствора. В 25 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды растворяют 5 г препарата. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Кислотность. Полученный раствор разводят свежeproкипяченной и охлажденной водой до объема 100 мл. При прибавлении к 10 мл этого раствора нескольких капель раствора фенолфталеина и 0,2 мл 0,01 н раствора натрия гидроксида¹ должно появиться розовое окрашивание.

Хлориды. Тот же раствор объемом 2 мл, разбавленный водой до 10 мл, должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате).

Сульфаты. Тот же раствор объемом 10 мл должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

Кальций. Тот же раствор объемом 10 мл не должен давать реакцию на кальций.

Барий. К тому же раствору объемом 10 мл прибавляют 0,5 мл разведенной кислоты хлористоводородной² и 0,5 мл разведенной серной кислоты; раствор не должен изменяться в течение 15 мин.

Декстрин. В 3 мл воды растворяют при нагревании 2 г препарата. После прибавления к 1 мл этого раствора 3 мл этанола раствор должен оставаться прозрачным.

Потеря массы при высушивании. Точную навеску 0,5 г препарата сушат при 100–105 °С до постоянной массы. Потеря массы не должна превышать 10%.

¹ В соответствии с правилами IUPAC употребляется название «натрия гидроксид», однако в ГФ X–XII приведено ранее употреблявшееся название «едкий натр».

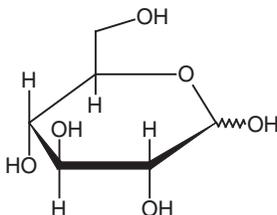
² В соответствии с правилами IUPAC употребляется название «хлороводородная кислота», однако в ГФ X–XIII приведено ранее употреблявшееся название «хлористоводородная кислота».

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 1 г препарата не может превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,0005% в препарате).

Мышьяк. Препарат в количестве 0,5 г не должен давать реакции на мышьяк.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

ГФ РК. Глюкозы моногидрат Glucosum monohydricum



Формула: $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$. М.м. 198,2.

Глюкозы моногидрат содержит (+)- α -D-глюкопиранозы моногидрат.

Описание. Кристаллический порошок белого цвета, сладкого вкуса.

Растворимость. Легкорастворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

Идентификация

А. Удельное оптическое вращение раствора, приготовленного для испытания «Удельное оптическое вращение», должно быть от +52,5 до +53,3°.

В. Определение проводят методом ТСХ (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P.

Испытуемый раствор. 10 мг субстанции растворяют в смеси вода P — метанол P (2:3) и доводят той же смесью растворителей до объема 20 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг СО ГФ РК глюкозы растворяют в смеси вода P — метанол P (2:3) и доводят той же смесью растворителей до объема 20 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг СО ГФ РК фруктозы, 10 мг СО ГФ РК глюкозы, 10 мг СО ГФ РК лактозы и 10 мг СО ГФ РК сахарозы растворяют в смеси вода P — метанол P (2:3) и доводят той же смесью растворителей до объема 20 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора, 2 мкл раствора сравнения (а), 2 мкл раствора

сравнения (*b*) и тщательно сушат. Пластинку помещают в хроматографическую камеру с системой растворителей вода *P* — метанол *P* — кислота уксусная¹ безводная *P* — этиленхлорид *P* (10:15:25:50). Растворители должны быть измерены точно, так как небольшой избыток воды вызывает помутнение. Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры и сушат в потоке теплого воздуха. Немедленно повторяют хроматографирование после обновления системы растворителей. Пластинку вынимают, сушат в потоке теплого воздуха, равномерно опрыскивают раствором 0,5 г тимола *P* в смеси 5 мл кислоты серной *P* и 95 мл 96% спирта этилового *P*, нагревают при температуре 130 °С в течение 10 мин. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (*a*), соответствующее ему по цвету и размеру. Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (*b*) получают 4 четко разделенных пятна.

С. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл воды *P*, добавляют 3 мл раствора меди тартрата *P* и нагревают; образуется осадок красного цвета.

Испытания

Раствор *S* 100 г субстанции растворяют в воде дистиллированной *P* и доводят тем же растворителем до объема 100 мл.

Прозрачность раствора (2.2.1). 100 г субстанции растворяют в 15 мл воды *P*. Раствор должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.2.2, метод II). Окраска раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность растворов», должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения ВУ₇.

Запах раствора (2.3.4). Раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора», должен быть без запаха.

Кислотность или щелочность. 6,0 г субстанции растворяют в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида *P*, и прибавляют 0,3 мл раствора фенолфталеина *P*; раствор должен быть бесцветным. **Окраска раствора** должна измениться до розового цвета при добавлении не более 0,15 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +52,5 до +5,3°. Навеску 10,0 г субстанции растворяют в 80 мл воды *P*, прибавляют 0,2 мл раствора аммиака разбавленного *P1*, оставляют на 30 мин и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. Удельное оптическое вращение определяют в пересчете на безводное вещество.

¹ В соответствии с правилами IUPAC употребляется название «этановая кислота», но в ГФ X–XIII приведено традиционное название «уксусная кислота».

Посторонние сахара, растворимый крахмал, декстрины. 1,0 г субстанции растворяют при кипячении в 30 мл спирта *P* (90% об/об) и охлаждают; раствор не должен изменяться.

Сульфиты. Не более $15 \cdot 10^{-4}\%$ ($15 \text{ млн}^{-1} \text{ SO}_2$).

Испытуемый раствор. 5,0 г субстанции растворяют в 40 мл воды *P*, прибавляют 2,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой *P* до объема 50,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора (310 г/л) кислоты хлористоводородной *P*, 2,0 мл раствора фуксина обесцвеченного *PI* и 2,0 мл 0,5% (об/об) раствора формальдегида *P*. Оставляют на 30 мин и измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 583 нм.

Раствор сравнения. 76 мг натрия метабисульфита *P* растворяют в воде *P*, доводят тем же растворителем до объема 50,0 мл. Затем 5 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл. К 3,0 мл полученного раствора прибавляют 4,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой *P* до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора немедленно добавляют 1 мл раствора (310 г/л) кислоты хлористоводородной *P*, 2,0 мл раствора фуксина обесцвеченного *PI* и 2,0 мл 0,5% (об/об) раствора формальдегида *P*. Оставляют на 30 мин и измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 583 нм. В качестве компенсационного раствора для обоих измерений используют раствор, приготовленный аналогично раствору сравнения с 10 мл воды *P*. Оставляют его на 30 мин и измеряют оптическую плотность (2.2.25) в максимуме при длине волны 583 нм.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

Хлориды (2.4.4). Не более $125 \cdot 10^{-4}\%$ (125 млн^{-1}). 4 мл раствора *S* доводят водой *P* до объема 15 мл. Раствор должен выдерживать испытание на хлориды.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,02% (200 млн^{-1}). 7,5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Раствор должен выдерживать испытание на сульфаты.

Мышьяк (2.4.2, метод А). Не более $10^{-4}\%$ (1 млн^{-1}). 1,0 г субстанции должен выдерживать испытание на мышьяк.

Барий К 10 мл раствора *S* прибавляют 1 мл кислоты серной разбавленной *P*. При немедленном рассматривании и рассматривании через 1 ч любая опалесценция полученного раствора должна быть не интенсивнее опалесценции смеси 1 мл воды дистиллированной *P* и 10 мл раствора *S*.

Кальций (2.4.3). Не более 0,02% (200 млн⁻¹). 5 мл раствора *S* доводят водой дистиллированной *P* до объема 15 мл. Раствор должен выдерживать испытание на кальций.

Свинец в сахарах (2.4.10). Не более $5 \cdot 10^{-5}\%$ (0,5 млн⁻¹). Субстанция должна выдерживать требования испытания «Свинец в сахарах».

Вода (2.5.12). От 7 до 9,5%. Определение проводят из 0,50 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1%. 5,0 г субстанции растворяют в 5 мл воды *P*, прибавляют 2 мл кислоты серной *P*, упаривают досуха на водяной бане и прокаливают до постоянной массы. При необходимости повторяют нагревание с кислотой серной *P*.

Пирогены (2.6.8). Если субстанция предназначена для производства препаратов парентерального применения в больших объемах, уполномоченные компетентные органы могут требовать, чтобы субстанция выдерживала испытание на пирогены. Вводят на 1 кг массы кролика 10 мл раствора, содержащего 55 мг субстанции, в 1 мл воды для инъекций *P*.

Маркировка. При необходимости указывают, что субстанция апиrogenна.

Государственная фармакопея XIII. Общая фармакопейная статья 1.1.0001.15 «Правила пользования фармакопейными статьями»

Настоящая общая фармакопейная статья (ОФС) определяет правила применения терминов, понятий и методов, используемых в ФС.

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

Твердые субстанции могут быть крупнокристаллическими, кристаллическими, мелкокристаллическими и 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.

Аморфный порошок — не имеющий признаков кристаллического строения.

Характеристики кристалличности и гигроскопичности в описании приводятся для информации и испытанию не подлежат. При необхо-

димости нормирования величины частиц в нормативной документации приводят специальный раздел.

Субстанции жидкой консистенции могут быть охарактеризованы такими терминами, как вязкие, подвижные, легколетучие и т.д.

Газообразные субстанции характеризуют по цвету и запаху.

Цвет ЛС следует характеризовать названиями: белый, синий, зеленый, желтый, оранжевый, красный и т.д. 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 добавляют приставку «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 (0,5–2,0 г) помещают на белую бумагу и без нажима равномерно распределяют по поверхности бумаги (осторожно разравнивают шпателем или другим приспособлением) так, чтобы поверхность осталась плоской.

Запах. Запах следует характеризовать терминами: «без запаха», «с характерным запахом», «со слабым характерным запахом». Если запах не охарактеризован, то подразумевается его отсутствие у анализируемого ЛС.

Испытание проводят сразу после вскрытия упаковки. 0,5–2,0 г ЛС 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 легколетучих жидких ЛС наносят 0,5 мл испытуемого образца на фильтровальную бумагу и запах определяют сразу же после нанесения, если нет других указаний.

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

После прокаливания/высушивания тигель или бюкс следует охладить 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 для 1,0 г взятого вещества.

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 (не ниже 1-го класса точности).

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

Температура. Помимо конкретного указания температуры, используют также следующие термины (табл. 1).

Таблица 1. Термины, употребляемые в фармакопейных статьях, при указании температурных условий

Термин	Температурные условия
Глубокое замораживание*	Ниже -18°C
В морозильной камере*	От -5 до -18°C
В холодном месте (в холодильнике)*	От $+2$ до $+8^{\circ}\text{C}$
В прохладном месте*	От $+8$ до $+15^{\circ}\text{C}$
При комнатной температуре*	От $+15$ до $+25^{\circ}\text{C}$
Теплый	От $+40$ до $+50^{\circ}\text{C}$
Горячий	От $+80$ до $+90^{\circ}\text{C}$
Температура водяной бани	От $+98$ до $+100^{\circ}\text{C}$
Температура ледяной бани	0°C

* Данные термины не применяют при указании условий хранения ЛС, так как в этих случаях необходимо указывать конкретные температурные интервалы.

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

Испытания следует проводить при комнатной температуре, если нет других указаний.

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

Если в тесте «Потеря в массе при высушивании» температурный интервал не указан, то подразумевают, что он равен $\pm 2^{\circ}\text{C}$ указанного значения.

Точность измерения. При описании количественного определения или испытания с численно заданными пределами количества вещества

необходимое количество указывают приблизительно; в действительности оно может отклоняться в пределах $\pm 10\%$ указанного. Необходимо взять точную навеску анализируемого вещества (или отмерить его каким-либо другим способом) и все вычисления проводить 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) следует согласовывать с указанной точностью.

Точность измерений необходимо 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 нулем (например, 10,0 мл или 0,50 мл), требуемый объем отмеряют с помощью пипетки, мерной колбы или бюретки. В остальных случаях можно использовать градуированный мерный цилиндр или градуированную пипетку. Микролитры отмеряют с помощью микропипетки или микрошприца.

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

При определении массы в граммах с точностью более 4 десятичных знаков следует пользоваться весами с метрологическими или техническими характеристиками, обеспечивающими требуемую точность взвешивания.

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 нет других указаний.

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

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

Под показателем качества ЛС «Вода» следует понимать определение содержания в ЛС воды с использованием метода Фишера (полу микро-

метода и микрометода) или метода дистилляции в соответствии с ОФС «Определение воды».

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

При определении спирта в лекарственных препаратах под процентом подразумевают объемный процент.

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 следует приводить соответствующее указание.

Индикаторы. При титриметрических определениях раствор индикатора, если нет других указаний, добавляют в количестве 0,2 мл или 1–5 капель.

Растворы. Под принятым способом обозначения концентрации растворов твердых веществ в различных растворителях (1:10, 1:2) следует подразумевать содержание массовой доли вещества в указанном объеме раствора, то есть 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 г 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 растворителе с получением в последующем 100 мл раствора.

Пределы содержания. Указываемые пределы основываются на результатах, полученных в рамках 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.

Если в разделе «Количественное определение» для индивидуальных веществ не указан верхний предел содержания, следует считать, что последний составляет 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 ФС или НД.

Контрольный опыт. Под контрольным опытом подразумевают определение, проводимое с теми же количествами реактивов и в тех же условиях, но без испытуемого ЛС, если нет других указаний в ФС.

Вычисление результатов испытания. При всех количественных определениях результат вычисляют с точностью, на два десятичных знака большей, чем число десятичных знаков, указанное в ФС или НД, 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 5. Если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше 5, последнюю цифру оставляют неизменной.

Государственная фармакопея XIII. Общая фармакопейная статья 1.2.1.0005.15 «Растворимость»

В фармакопейном анализе понятие растворимости приводится в качестве характеристики приблизительной растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ (далее — веществ) при

фиксированной температуре. Испытание, если нет других указаний в ФС, следует проводить при температуре $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Если растворимость служит показателем чистоты вещества, то в ФС должны быть представлены конкретные количественные соотношения вещества и растворителей.

Рекомендуется использовать растворители разной полярности (обычно три); не рекомендуется использовать легкокипящие и легковоспламеняющиеся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичные (например, бензол, метиленхлорид) растворители.

Растворимость вещества (в пересчете на 1 г вещества) выражают в терминах, приведенных в табл. 2.

Таблица 2. Обозначения растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ

Термин	Примерное количество растворителя, необходимое для растворения 1 г вещества, мл
Очень легкорастворим	До 1 включительно
Легкорастворим	От 1 до 10 включительно
Растворим	От 10 до 30 включительно
Умеренно растворим	От 30 до 100 включительно
Малорастворим	От 100 до 1000 включительно
Очень малорастворим	От 1000 до 10 000 включительно
Практически нерастворим	Более 10 000

Вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. В растворе могут присутствовать следовые количества физических примесей, например волокна фильтровальной бумаги. Для веществ, образующих при растворении опалесцирующие растворы, соответствующее указание должно быть приведено в ФС.

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

Если указано, что вещество растворимо в жирных маслах, то имеется в виду, что оно растворимо в любом масле, относящемся к классу жирных масел.

Методика определения растворимости. К навеске растертого в тонкий порошок вещества прибавляют отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при $20 \pm 2 ^\circ\text{C}$.

Для медленно растворимых веществ, требующих для своего растворения более 10 мин, допускается нагревание на водяной бане до $30 ^\circ\text{C}$.

Наблюдение проводят после охлаждения раствора до комнатной температуры и энергичного встряхивания в течение 1–2 мин.

Условия растворения медленно растворимых веществ указывают в фармакопейных статьях.

Для веществ с неизвестной растворимостью испытание проводят по следующей методике.

К 1,0 г растертого вещества прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно очень легко растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то к 100 мг растертого вещества прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно легко растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то добавляют 2,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если вещество полностью растворилось, оно растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то добавляют 7,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если вещество полностью растворилось, оно умеренно растворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то к 10 мг растертого вещества прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно малорастворимо.

Если вещество растворилось не полностью, то к 10 мг растертого вещества прибавляют 100 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если вещество полностью растворилось, оно очень малорастворимо.

Если вещество не растворилось, оно практически нерастворимо в данном растворителе.

Для веществ с известной растворимостью испытание проводят по описанной выше методике, но только для крайних значений, относящихся к указанному термину. Например, если вещество растворимо, то 100 мг растертого вещества не должны растворяться в 1,0 мл растворителя, но должны раствориться полностью в 3,0 мл растворителя.

Государственная фармакопея Республики Казахстан. Общая фармакопейная статья 1.1 «Общие положения»

Общие статьи по методам анализа, лекарственным формам и фармакотехнологическим испытаниям (ОФС), а также частные статьи по ЛС

(монографии), входящие в ГФ РК, делят на две части. Первая часть гармонизирована с Европейской Фармакопеей (ЕФ); вторая — национальная — часть гармонизирована с ГФ РФ и законодательством РК. Часть статьи, гармонизированная с ЕФ, представляет собой адаптированный перевод соответствующего материала ЕФ. Национальная часть статьи включает особенности испытаний, детализацию их условий, имеющую важное значение, дополнительные испытания, информационные и иные материалы. В некоторых случаях национальная часть содержит требования к качеству ЛС, производство которых не осуществляется в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP), установленными в Европейском Союзе. Национальная часть следует после герба РК. В ряде статей национальная часть может отсутствовать. Нумерация ОФС ГФ РК совпадает с нумерацией соответствующих статей ЕФ. ОФС, не описанные в ЕФ, вынесены в конец соответствующего раздела. ОФС на субстанции и лекарственные формы расположены в алфавитном порядке.

В ГФ РК растворимость выражают в описательных терминах (табл. 3).

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 др. Для субстанций, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной ФС.

Таблица 3. Растворимость

Термин	Примерное количество растворителя, необходимое для растворения 1 г вещества, мл
Очень легкорастворим	До 1
Легкорастворим	1–10
Растворим	10–30
Умеренно растворим	30–100
Малорастворим	100–1000
Очень малорастворим	1000–10 000
Практически нерастворим	Более 10 000
Частично растворим	Термин используется для характеристики смесей, содержащих как растворимые, так и нерастворимые компоненты
Смешивается с	Термин используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях