

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



Кафедра фармации

**СИСТЕМА СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учебно-методическое пособие

**для студентов среднего профессионального образования, обучающихся по
специальности 33.02.01 «Фармация» по контролю качества лекарственных
препаратов**

КРАСНОДАР-2025 г

УДК: 615.07.615.1

ББК: 52.8

С 40

Составители:

Н.А. Давитавян – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кандидат фармацевтических наук, доцент;

Учебно-методическое пособие для студентов среднего профессионального образования, обучающихся по специальности 33.02.01 «Фармация» по контролю качества лекарственных препаратов. – Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2025. – 205с.

Рецензенты:

И.И. Павлюченко – заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Т.Н. Литвинова - доктор педагогических наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с ФГОС СПО, учебным планом по специальности 33.02.01 – фармация и рабочей программой по дисциплине «Контроль качества лекарственных препаратов» (Краснодар, 2023 г.) и предназначено для студентов среднего профессионального образования, обучающихся по специальности «Фармация».

Рекомендовано к изданию кафедрой фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 13 от «27» июня 2025 г.

УДК: 615.07.615.1 ББК: 52.8 С 40

Давитавян Н.А.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Модуль «Система обеспечения качества фармацевтической продукции»	6
Фармакопейные стандарты контроля качества лекарственных средств	6
Валидация в системе контроля качества лекарственных средств	11
Регистрация лекарственных средств	24
Государственная система контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств	27
Обобщение, защита модуля «Основные характеристики и тенденции развития стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. Система обеспечения качества фармацевтической продукции».	
Контрольная работа № 1	33
Тестовые задания для самоподготовки модуля «Основные характеристики и тенденции развития стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. Система обеспечения качества фармацевтической продукции»	38
Ответы к тестовым заданиям для самоподготовки модуля	51
Приложение 1	52
Приложение 2	89
Приложение 3	179
Список рекомендуемой литературы	197

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебно-методическое пособие «Система стандартизации и контроля качества лекарственных средств» составлено для оказания помощи студентам среднего профессионального образования, обучающимся по специальности «Фармация» при подготовке к практическим занятиям и выполнению самостоятельной работы по контролю качества лекарственных препаратов.

В учебно-методическом пособии отражен модуль, раскрывающий основные характеристики и тенденции развития стандартизации в сфере обращения лекарственных средств, а также систему обеспечения качества фармацевтической продукции. Так, в пособие отражены общие вопросы по изучению отечественных и международных фармакопейных стандартов качества лекарственных средств. Помимо этого, в учебно-методическом пособии «Система стандартизации и контроля качества лекарственных средств» раскрыты вопросы по валидации в системе контроля качества лекарственных средств, а также государственной регистрации и контроля качества лекарственных средств. Для самоподготовки обучающихся приведены теоретические вопросы, как к практическим занятиям, так и к контрольной работе, а также типовые тестовые задания, ситуационные и обучающие задачи, список литературы. Для оказания помощи обучающимся при работе на занятии в конце пособия представлены общие фармакопейные статьи на фармацевтические субстанции и лекарственные формы, а также фармакопейные статьи на отдельные лекарственные средства (субстанции).

Сведения, изложенные в учебно-методическом пособии способствуют формированию у обучающихся общепрофессиональных компетенций, направленных на использование основных биологических, физико-химических, химических, математических методов для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств. Особое внимание в рассматриваемом пособии акцентировано на развитие у обучающихся профессиональных компетенций, в частности, способностей по участию: в мониторинге качества, эффективности и безопасности лекарственных средств; в мероприятиях по обеспечению качества лекарственных средств при промышленном производстве и по разработке методик контроля качества; в анализе и публичном представлении научных данных.

ВВЕДЕНИЕ

Современный уровень фармацевтической отрасли направлен на разработку качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств и дальнейшим внедрением их медицинскую практику. Реализации данного аспекта способствуют успехи химических, медико-биологических, фармацевтических и других смежных наук, обеспечивающих последующее развитие фармацевтической промышленности и, как следствие, расширение возможностей и увеличение эффективности медикаментозной терапии.

Контролю качества лекарственных препаратов придается самое серьезное значение во всем мире. Основная специфика фармацевтической службы и всей фармацевтической деятельности заключается именно в обеспечении эффективности, безопасности и конкурентоспособности производимых и реализуемых лекарственных препаратов, что гарантируется главным образом их высоким качеством. В отличие от других видов товаров, потребитель лекарственных средств не может самостоятельно судить о степени их доброкачественности. Поэтому, к их качеству предъявляются повышенные требования, которые должны обеспечиваться строгим соблюдением технологии и условий производственного процесса. В условиях рыночных отношений государственный надзор за качеством лекарственных средств является одной из основных функций государственного регулирования, обеспечивающей соблюдение единой государственной политики в области оценки качества препаратов. В этой связи, главной задачей модуля «Основные характеристики и тенденции развития стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. Система обеспечения качества фармацевтической продукции» является формирование у обучающихся компетенций, раскрывающих современную методологию создания лекарственных препаратов и знакомство с процедурой стандартизации, государственной регистрации и контроля качества лекарственных средств.

Таким образом, учебно-методическое пособие «Система стандартизации и контроля качества лекарственных средств» способствует закреплению у студентов теоретических знаний, а также развивает практические навыки и умения в области стандартизации и контроля качества лекарственных средств.

МОДУЛЬ «Система обеспечения качества фармацевтической продукции»

Тема занятия «Фармакопейные стандарты контроля качества лекарственных средств»

Цель занятия: Ознакомиться с фармакопейными стандартами, регламентирующими качество лекарственных средств.

Контрольные вопросы по изучаемой теме:

1. Предмет и основное содержание фармацевтической химии. Терминология. Основные проблемы фармацевтической химии. Принципы классификации лекарственных средств.
2. Основные этапы в развитии фармацевтической химии.
3. Перспективы развития исследований по изысканию новых лекарственных средств и совершенствования методов их оценки.
4. Современные методы направленной разработки лекарственных средств.
5. Государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств. Нормативные документы.
6. Фармакопейные стандарты контроля качества лекарственных средств. Нормативная база. Фармакопея как основа обеспечения качества лекарственных средств: Государственная фармакопея РФ, фармакопея Союза, международная фармакопея, фармакопея Европы, США, Японская фармакопея. Характеристика.
7. Государственные стандарты качества лекарственных средств. Правила построения и изложения стандартов качества: общая фармакопейная статья и фармакопейная статья. Терминология. Структура ОФС и ФС. Привести примеры.
8. Аналитическое обеспечение качества лекарственных средств в соответствии с требованиями отечественных и международных стандартов.

Основные элементы, принципы и требования. Внедрение в фармацевтическую практику.

8.1. Доклинические исследования – правила надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice –GLP).

8.2. Клинические испытания – правила надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice –GCP).

8.3. Правила надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practis – GMP).

8.4. Реализация в аптеках – правила надлежащей аптечной практики (Good Phamacy Practice- GPP).

8.5. Оптовая реализация – правила надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice- GDP).

8.6. Надлежащая практика хранения (Good Storage Practice - GSP).

8.7. Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice - GVP).

Задание 1. Ознакомление студентов с правилами по технике безопасности в химической лаборатории.

При выполнении практических работ в лаборатории необходимо знать инструкции по технике безопасности, имеющиеся в каждой химической лаборатории, и меры оказания первой медицинской помощи при несчастных случаях.

При порезе рук стеклом необходимо, прежде всего, удалить пинцетом кусочки стекла из раны. Затем смазать рану спиртовым раствором йода (или раствором Люголя), прикрыть кусочком марли и ваты, наложить повязку. При небольшом ранении после обработки раствором йода рану можно закрыть кусочком лейкопластыря. Если кровотечение сразу не прекращается, то следует приложить кусочек кровоостанавливающей ваты. Ее можно приготовить в лаборатории, пропитав гигроскопическую вату 10% раствором хлорида железа или 3% раствором пероксида водорода. При сильном

кровотечении, связанном с ранением более крупных кровеносных сосудов, надо временно перетянуть руку эластичным жгутом из резиновой трубки, отправить больного в травматологический пункт или вызвать скорую помощь.

При термических ожогах необходимо сразу смочить обожженное место 5% раствором танина в 40% этиловом спирте. Лучше наложить небольшой компресс из ваты или марли, смоченной этим раствором.

При химических ожогах кислотами промывают пораженный участок водой, а затем 1—2% раствором гидрокарбоната натрия. Можно наложить компресс из ваты или марли, смоченной 1% раствором гидрокарбоната натрия. При ожогах крепкими щелочами промывают пораженный участок водой, а затем 1% раствором уксусной или лимонной кислотами, можно также наложить компресс, смоченный указанными кислотами.

Если кислота или щелочь попала в глаз, то его следует тщательно промыть водой, а затем соответственно 2% раствором гидрокарбоната натрия или 2% раствором борной кислоты.

При ожогах кожи бромом следует быстро смыть его большим количеством этилового спирта и смазать пораженное место мазью от ожогов.

При ожогах жидким фенолом следует растирать побелевший участок кожи глицерином, пока не восстановится нормальный цвет кожи. Затем промыть пораженный участок водой и наложить компресс из ваты, смоченной глицерином. Если своевременно не принять указанных мер, то могут образоваться долго незаживающие раны.

При ожогах горячими органическими растворителями необходимо промыть обожженное место, чаще всего этиловым спиртом (но и водой).

В случае отравления хлором, бромом, оксидами азота следует длительно вдыхать раствор аммиака, затем выйти на свежий воздух и выпить молока.

При сильных ожогах, ранениях и отравлениях после оказания первой медицинской помощи пострадавшего следует немедленно отправить в поликлинику.

Перевязочный материал и лекарственные средства всегда должны находиться в аптечке.

Задание 2. Изучить роль отечественных и международных нормативных документов в системе обеспечения качества лекарственных средств.

2.1. Изучить термины «Государственная фармакопея», «Общая фармакопейная статья» и «Фармакопейная статья». Ознакомиться со структурой ГФ РФ (<http://femb.ru>) и отразить в таблице 1 содержание каждого тома ГФ РФ.

Таблица 1

Результаты изучения структуры ГФ РФ

Разделы ОФС/ФС	Том I	Том II	Том III	Том IV

2.2. Ознакомиться с понятием «субстанция», приведенным в отечественных и зарубежных нормативных документах. Провести сравнительный анализ структуры общих фармакопейных статей (ОФС) на фармацевтические субстанции, включенных в ГФ РФ, Фармакопею Евразийского экономического союза, USP, Ph.Eur. и Международную фармакопею Всемирной организации здравоохранения. Изучить показатели качества на фармацевтические субстанции. Результаты сравнительного анализа оформить в виде таблицы 2.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа понятия «субстанция» и
структуры ОФС на фармацевтические субстанции

ГФ РФ	Фармакопея Союза	USP	Ph.Eur.	Международная фармакопея
Определение понятия «субстанция»				
Структура ОФС на фармацевтические субстанции*				

*Примечание: перечень ОФС приведен в приложение 1.

2.3. Провести сравнительную оценку структуры фармакопейных статей на фармацевтические субстанции, включенных в ГФ РФ, Международную фармакопею Всемирной организации здравоохранения, а также в составе USP, Ph.Eur., Японской и Британской фармакопей. Изучить показатели и методы контроля их качества. Результаты сравнительного анализа оформить в виде таблицы 3.

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа

показателей и методов контроля качества фармацевтических субстанций

Показатели качества фармацевтической субстанции	ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея	USP	Британская фармакопея	Ph.Eur.
	Методы контроля качества фармацевтической субстанции					
Наименование фармацевтической субстанции *						

*Примечание: перечень фармацевтических субстанций приведен в приложение 2.

2.4. Ознакомиться с понятием «Лекарственной формы», со структурой и разделами ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы». Дополнительно изучить показатели качества на отдельные лекарственные формы и методы их определения. Результаты оформить в виде таблицы 4.

Таблица 4

Показатели и методы контроля качества лекарственных форм

Наименование ОФС на лекарственные формы*	Показатели качества	Методы контроля качества
ОФС «Лекарственные формы»		
ОФС «Таблетки»		
ОФС «Капсулы»		
ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения»		
Мази		

*Примечание: перечень ОФС приведен в приложение 3.

Тема занятия «Валидация в системе контроля качества лекарственных средств»

Цель занятия: Ознакомиться с процедурой валидации в системе контроля качества лекарственных средств.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Основные этапы создания и разработки лекарственного препарата. Основные направления создания новых лекарственных средств.
2. Аналитическое обеспечение качества лекарственных средств в соответствии с требованиями международных стандартов. Правила надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practis – GMP). Основные элементы, принципы и требования. Внедрение в фармацевтическую практику.
3. Валидация. Этапы валидации: квалификация и валидация процессов. Характеристика.
4. Валидация в системе контроля качества лекарственных средств. Нормативные документы. Определение. Основные валидационные параметры и методы их определения.
5. Валидация методик теста «Растворение». Основные валидационные параметры и методы их определения.

6. Валидация методик теста «Распадаемость». Основные валидационные параметры и методы их определения.
7. Валидация методик теста «Однородность дозирования». Основные валидационные параметры и методы их определения.
8. Валидация методик установления подлинности и оценки количественного содержания лекарственного средства. Основные валидационные параметры и методы их определения.
9. Валидация методик теста «Посторонние примеси». Основные валидационные параметры и методы их определения.
10. Проверка пригодности аналитической системы. Параметры пригодности и их характеристика.
11. Валидация микробиологических методик. Параметры и методы их определения.
12. Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов.
13. Валидация аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств с учетом требований Евразес.
14. Метрология. Стандартные образцы и их применение для оценки качества лекарственных средств. Нормативные документы. Виды стандартных образцов. Классификация. Назначение. Методы анализа, в которых используются химические стандартные образцы. Методы оценки качества стандартных образцов.
15. Метрология. Биологические стандартные образцы и их применение для оценки качества лекарственных средств. Назначение. Основные аттестуемые характеристики. Методы оценки качества стандартных образцов.
16. Статистика в фармацевтическом анализе и биомедицинских исследованиях.
17. Стабильности и сроки годности лекарственных средств. Терминология. Требования к выбору методов и методики изучения стабильности.

Фармакопейные методы прогнозирования сроков годности лекарственных средств.

18. Стабильность биологических лекарственных средств. Терминология. Оценка стабильности. Выбор показателей для исследования стабильности. Методы изучения стабильности.

19. Провести проверку однородности выборки и исключить выпадающие значения вариант. Рассчитать метрологические характеристики (среднее значение по выборке, дисперсию, стандартное отклонение, стандартное отклонение по среднему результату, относительное стандартное отклонение среднего результата (коэффициент вариации), доверительный интервал отдельного определения, доверительный интервал среднего определения, относительные ошибки соответственно результата отдельного определения и среднего результата, относительную величину систематическая ошибка):

19.1. результатов количественного определения бромгексина в фармацевтической субстанции: 98,81%; 101,05%; 99,10%; 99,26%; 100,40%; 99,65%; 100,50%;

19.2. результатов количественного определения индометацина в фармацевтической субстанции 99,03%; 99,40%; 98,77%; 98,83%; 99,21%; 98,95%; 98,74%; 98,88%;

19.3. результатов количественного определения цефалексина в фармацевтической субстанции 99,59%; 100,03%; 100,06%; 100,06%; 100,00%; 99,84%; 99,90%;

19.4. результатов количественного определения ксилометазолина в фармацевтической субстанции 97,6%; 97,0%; 100,2%; 100,0%; 98,6%; 99,0%; 99,5%; 99,4%;

19.5. результатов количественного определения галазона в фармацевтической субстанции в % 50,80; 50,83; 50,87; 50,87; 50,92; 50,01; 50,05;

19.6. результатов количественного определения фенольных соединений в цветках девясила высокого при помощи спектрофотометрического метода составили 3,12%; 3,12%; 4,12%; 5,13%; 4,20%; 4,18%; 3,98%; 4,02%; 4,13%; 4,20%;

19.7. результатов количественного определения фенольных соединений в цветках рудбекии шершавой при помощи метода жидкостной хроматографии составили 2,32%; 4,12%; 3,18%; 3,43%; 3,14%; 3,50%; 3,21%; 3,69%; 2,92%; 2,86%;

19.8. результатов количественного определения флавоноидов в листьях черники 1,20%; 1,12%; 1,23%; 1,81%; 1,53%; 1,32%; 2,32%; 1,04%; 1,42%; 1,13%;

19.9. результатов количественного определения флавоноидов в цветках календулы лекарственной при помощи спектрофотометрического метода составили: 1,35%; 1,29%; 1,45%; 1,14%; 1,26%; 1,36%; 1,47%; 1,31%;

19.10. результатов количественного определения флавоноидов в цветках календулы лекарственной при помощи метода жидкостной хроматографии составили: 1,02%; 0,96%; 1,05%; 1,31%; 1,14%; 1,10%; 1,50%; 1,02%; 0,50%; 0,99%;

19.11. результатов количественного определения флавоноидов в траве горца почечуйного при помощи метода жидкостной хроматографии составили: 1,05%; 0,99%; 1,01%; 1,04%; 0,95%; 1,06%; 0,98%;

19.12. результатов количественного определения сульфаниламида в образце линимента были получены следующие результаты 9,52%; 9,55%, 9,83%, 10,12%, 9,88%, 10,01% и 10,33%;

19.13. результатов количественного определения бензокаина в мази были получены следующие данные в % 9,52; 9,55; 9,83; 10,12; 10,33; 9,96; 10,05; 9,96;

19.14.результатов количественного определения общего азота в плазме крови получены следующие данные в %: 0,62; 0,81; 0,83; 0,86; 0,87; 0,90; 0,94; 0,98; 0,99.

20.Контроль качества лекарственного препарата «Эгилек 100 мг» (одна таблетка содержит метопролола тартрат 100 мг; вспомогательные вещества: МКЦ; натрия карбоксиметилкрахмал; кремния диоксид коллоидный безводный; повидон; магния стеарат) включает определение показателя «Количественное определение» методом УФ-спектрофотометрии. Согласно нормативной документации содержание действующего вещества должно варьировать от 95,0 до 105,0 мг. При проведении пяти параллельных единичных определений ($n=5$) метопролола тартрата были получены следующие результаты, в мг: 96,74; 96,88; 97,0; 97,36; 98,43. Требуется провести статистическую обработку результатов количественного анализа при доверительной вероятности $P=0,95$ и оценить сходимость результатов параллельных определений.

21.В контрольно-аналитической лаборатории количественное определение содержания метамизола натрия в лекарственном препарате «Баралгин М» согласно требованиям нормативной документации проводится методом йодометрического титрования с использованием автоматического титратора. Данная методика требует регулярной ежегодной поверки. Для метрологической аттестации титриметрической методики определения метамизола натрия в лекарственном препарате был проанализирован образец, содержащий 503,00 мг метамизола натрия. В десяти параллельных определениях получены следующие результаты, мг: 498,73; 505,23; 509,42; 509,52; 513,12; 523,84; 524,41; 525,31; 534,89; 537,30. Оцените систематическую ошибку методики при доверительной вероятности $P=0,95$.

22. С целью оценки воспроизводимости и правильности новой методики БИК-спектрометрии был проведен анализ лекарственного препарата «Супрастин, таблетки 25 мг» на однородность дозирования двумя методами

– методом УФ-спектрометрии (метод 1) и БИК-спектрометрии (метод 2), причем известно, что метод УФ-спектрометрии метрологически аттестован, дает правильные результаты, т.е. не содержит систематической ошибки. Определение содержания хлорпирамина гидрохлорида в таблетках супрастина двумя методами дало следующие результаты, мг/табл: метод УФ-спектрометрии ($n_1=10$): 26,22; 26,49; 26,55; 26,55; 26,65; 26,76; 26,83; 26,85; 27,08; 27,60; метод БИК-спектрометрии ($n_2=10$): 26,15; 26,40; 26,56; 26,56; 26,67; 26,68; 26,72; 26,77; 26,95; 27,43. Проведите сравнение двух методов по воспроизводимости и правильности при доверительной вероятности $P=0,99$.

23. Лекарственный препарат «Аугментин» в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь был проанализирован методом флуориметрии на содержание посторонней примеси – полимера клавуланата. Согласно нормативной документации его количество не должно превышать 5,5% от заявленного содержания клавулановой кислоты. При тех параллельных определениях нашли содержание примесного вещества в % от заявленного количества клавулановой кислоты: 5,12; 5,16; 5,21. Оцените сходимость результатов параллельных определений при доверительной вероятности $P=0,95$.

Задание 1. Изучить параметр «Специфичность» в ходе валидации аналитической методики по разделу «Количественное определение».

Специфичность - способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество независимо от других веществ (примеси, продукты деградации, вспомогательные вещества, матрица (среда) и др.), присутствующих в испытуемом образце. Недостаточная специфичность одной аналитической методики может быть компенсирована использованием одной или нескольких дополнительных аналитических методик.

Специфичность для различных видов испытаний означает следующее: в испытании на идентификацию – подтверждение того, что методика позволяет идентифицировать именно определяемое вещество;

в испытании на примеси – подтверждение того, что методика позволяет правильно распознать примеси в образце (например, испытание на родственные соединения, тяжелые металлы, содержание остаточных растворителей и т.д.);

в количественных испытаниях – подтверждение того, что методика позволяет установить содержание или активность именно определяемого вещества в образце [1,2,6,9,10].

В испытаниях на подлинность аналитический метод должен обеспечивать идентификацию лекарственного вещества в присутствии других соединений близкой химической структуры. Это должно быть подкреплено получением положительных результатов (путем сравнения со стандартом) анализа образца, содержащего лекарственное вещество, а также отрицательными результатами анализа образца, не содержащего такого вещества, для подтверждения того, что положительный результат не может быть обусловлен присутствием других, сходных по строению с ним веществ. В тех случаях, когда примесные соединения и продукты деградации не идентифицированы или их стандартные образцы отсутствуют, специфичность аналитического метода должна быть обоснована результатами определений другим, независимым валидированным методом. В этом случае анализируемые образцы следует подвергать стрессовым воздействиям (свет, температура, влажность, кислотный/щелочной гидролиз, окисление). При количественном определении примесей специфичность метода может быть доказана добавлением к лекарственному веществу соответствующих количеств примесей или вспомогательных веществ для доказательства того, что присутствие этих веществ не влияет на результат анализа [1,2,6,9,10].

Задание 2. Изучить параметр «Линейность» в ходе валидации аналитической методики по разделу «Количественное определение».

Линейность аналитической методики - наличие прямо пропорциональной зависимости аналитического сигнала от концентрации (количества) определяемого вещества в образце в пределах диапазона применения (аналитической области) методики [1,2,5,6,9,10].

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

Линейность оценивают визуально по графику зависимости аналитического сигнала как функции от концентрации или количества определяемого вещества. При наличии четкой линейной зависимости полученные результаты необходимо обработать подходящими статистическими методами, например, путем вычисления регрессионной линии методом наименьших квадратов.

В некоторых случаях для получения линейности между результатами количественного определения и концентрациями проб, до проведения регрессионного анализа требуется математическое преобразование результатов испытаний. Результаты анализа самой линии регрессии могут быть использованы для математической оценки степени линейности.

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

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

В некоторых случаях линейность не наблюдается ни при каких математических преобразованиях, например, иммуноаналитические методики. В таких случаях аналитический сигнал необходимо описать с помощью соответствующей функции концентрации (количества) определяемого компонента в пробе. Для установления линейности рекомендуется использовать как минимум пять концентраций. Применение других подходов требует обоснования [1,2,6,9,10].

Результаты оценки показателя «Линейность» оформить в виде графика линейной зависимости в нормализованных координатах (рисунок 1) и таблиц 1 и 2.

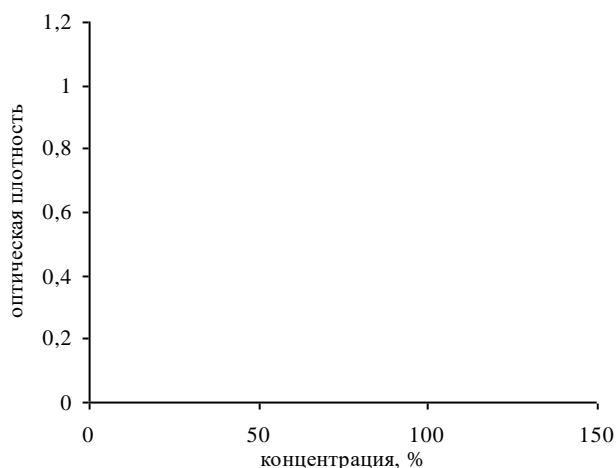


Рисунок 1 - Градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации СО (указать наименование) в растворе (указать растворитель)

Таблица 1

Результаты изучения критериев приемлемости аналитической методики для лекарственного средства (указать наименование)

№	Критерии	Критические значения	Установленные значения

1	Коэффициент корреляции (r)		
2	Свободный член линейной зависимости (a)		
3	Угловой коэффициент линейной зависимости (b)		
4	Требования к остаточному стандартному отклонению (S_o)		

Примечание: n уровней концентраций в диапазоне 80-120%.

Таблица 2

Результаты статистической обработки экспериментальных данных, полученных при изучении
линейной зависимости

f	\bar{X}	\bar{Y}	T(P;f) при P=95%	S_x	ΔX	$\frac{\Delta X \cdot 100}{\bar{X}}, \%$

Задание 3. Изучить параметр «Точность» в ходе валидации аналитической методики по разделу «Количественное определение».

Точность аналитической методики характеризуется правильностью и прецизионностью [1,2,4,5,6,9,10].

Правильность аналитической методики выражает близость между принятым истинным (опорным) значением и полученным значением. Правильность выражают величиной открываемости.

Открываемость – соотношение между полученным средним и истинным/опорным значениями с учетом соответствующих доверительных интервалов. Правильность должна быть установлена для всего диапазона применения аналитической методики.

Фармацевтическая субстанция. Могут быть использованы несколько способов оценки правильности:

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

с) заключение о правильности можно сделать после установления прецизионности, линейности и специфичности.

Лекарственный препарат. Могут быть использованы несколько способов оценки правильности:

а) применение аналитической методики к искусственным (модельным) смесям компонентов лекарственного препарата, в которые были добавлены заранее известные количества определяемого вещества,

б) при отсутствии образцов всех компонентов лекарственного препарата возможно добавление заранее известных количеств фармацевтической субстанции к лекарственному препарату или сравнение результатов, полученных по результатам применения другой, хорошо охарактеризованной методики, правильность которой известна и (или) установлена;

с) заключение о правильности можно сделать после определения прецизионности, линейности и специфичности.

Примеси (количественное определение). Правильность определяют на пробах (фармацевтической субстанции и лекарственного препарата), в которые добавлены известные количества примесей. При отсутствии образцов определяемых примесей и (или) продуктов деградации приемлемо сравнение результатов с результатами, полученными с помощью независимой методики. Допускается использование аналитического сигнала действующего вещества. Необходимо указать конкретный способ выражения содержания индивидуальных примесей или их суммы, например, в массовых процентах или в процентах по отношению к площади пика, но во всех случаях по отношению к основному определяемому веществу.

Правильность оценивают не менее чем для девяти определений для трех различных концентраций, охватывающих весь диапазон применения, т.е. три концентрации и три повтора для каждой концентрации. Определения должны включать все стадии методики. Правильность выражают величиной

открываемости в процентах по результатам количественного определения вещества, добавленного в известном количестве в анализируемый образец, или разностью между полученным средним и истинным/опорным значениями с учетом соответствующих доверительных интервалов [1,2,6,9,10].

Результаты оценки показателя «Правильность» оформить в виде таблицы 3.

Таблица 3

Результаты валидации аналитической методики
по параметру «Правильность» в модельных смесях

Содержание ЛС в % растворе, мкг/мл	Концентрация (мкг/мл) введенного раствора СО (указать наименование)	Ожидаемое содержание ЛС в модельной смеси	Найдено (мкг/мл)	Найдено (мкг/мл), среднее значение	Откры- ваемость (R), в %	Среднее значение открыва- емости (R), в %

Прецизионность методики характеризуется рассеянием результатов, получаемых с ее использованием, относительно величины среднего результата. Мерой такого рассеяния является величина стандартного отклонения результата отдельного определения, полученная для выборки достаточно большого объема [6,9,10].

Прецизионность оценивается для любой методики количественного определения по результатам не менее трех определений для каждого из трех

уровней определяемых величин (нижнего, среднего и верхнего), лежащих в пределах аналитической области методики.

Повторяемость также может оцениваться для любой методики количественного определения по результатам не менее шести определений для образцов с содержанием определяемого вещества, близким к номинальному. Во многих случаях оценка прецизионности может быть проведена по результатам обработки экспериментальных данных методом наименьших квадратов, как указано в ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

Прецизионность должна исследоваться на однородных образцах и может оцениваться в трех вариантах:

- как повторяемость (сходимость);
- как внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность;
- как межлабораторная прецизионность (воспроизводимость).

Результаты оценки методики анализа по каждому из вариантов прецизионности обычно характеризуются соответствующим значением величины стандартного отклонения результата отдельного определения. Обычно при разработке оригинальной методики определяется повторяемость (сходимость) результатов, получаемых с ее использованием. При необходимости включения разработанной методики в нормативную документацию дополнительно определяется ее внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность. Межлабораторная прецизионность (воспроизводимость) методики оценивается при предполагаемом ее включении в проект общей фармакопейной статьи, фармакопейной статьи или в нормативную документацию на фармакопейные стандартные образцы [3,5,6,9,10].

Результаты оценки показателя «Прецизионность» оформить в виде таблицы 4.

Результаты валидации аналитической методики по параметру «Прецизионность»
(сходимость)

Номер образца	Содержание ЛС, мкг/мл (день 1)	Метрологические характеристики	Содержание ЛС, мкг/мл (день 2)	Метрологические характеристики
1		$\bar{X}, S, S_x, S_r, \Delta X, \Delta \bar{X}$		$\bar{X}, S, S_x, S_r, \Delta X, \Delta \bar{X}$

Тема занятия «Регистрация лекарственных средств»

Цель занятия: Ознакомиться с процедурой государственной регистрации лекарственных средств.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Контрольно-разрешительная система на федеральном и региональном уровнях. Нормативные документы. Регуляторные органы и их функции.
2. Регистрация лекарственных средств в России. Нормативные документы. Регуляторные органы. Этапы проведения экспертизы и регистрации лекарственных средств. Регистрационное досье.
3. Создание государственного реестра лекарственных средств РФ. Состояние современной номенклатуры лекарственных средств и пути ее совершенствования при решении наиболее важных медицинских проблем (сердечно-сосудистые, онкологические, инфекционные и другие заболевания).
4. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках ЕврАзЕС. Нормативные документы. Общие принципы регистрации и экспертизы лекарственных препаратов.
- 4.1. Порядок регистрации и экспертизы лекарственных препаратов по процедуре взаимного признания. Регистрация и экспертиза лекарственного препарата в референтном государстве. Регистрация и экспертиза лекарственного препарата по процедуре взаимного признания в государстве (государствах) признания.

4.2. Порядок регистрации и экспертизы по децентрализованной процедуре в референтном государстве и государствах признания.

4.3. Установление пострегистрационных мер (регистрация на условиях).

Подтверждение регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата.

Внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата. Приостановка, отзыв (отмена) регистрационного удостоверения, или ограничение применения, или внесение изменений в условия регистрационного удостоверения.

5. Предприятие в Российской Федерации получило регистрационное удостоверение (с допуском к обращению на территории Российской Федерации) и подтверждение соответствия на лекарственный препарат «N» производства Китайской Народной Республики. Достаточно ли полученных в РФ документов для ввоза и обращения этого лекарственного препарата на территории Республики Беларусь? Если нет, то какая процедура по допуску лекарственного препарата к обороту на территории Беларуси (подтверждение разрешительных документов или сертификация)?

6. Необходимо ли вносить изменения в дизайн упаковки, в случае нанесения на упаковке дополнительной информации?

7. Какие документы на лекарственное средство (фармацевтическую субстанцию) необходимо представить для процедуры государственной регистрации / подтверждения государственной регистрации / внесения изменений в регистрационное досье?

Задание 1. Провести сравнительную оценку структуры регистрационного досье на лекарственный препарат, подготовленный для государственной регистрации в РФ и ЕврАзЕС. Результаты сравнительного анализа оформить в виде таблицы 1.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа структуры
регистрационного досье на лекарственный препарат,

подготовленный для государственной регистрации в РФ и ЕврАзЕС

Структура регистрационного досье на лекарственный препарат	
Российская Федерация	Евразийское экономическое сообщество

Задание 2. Провести сравнительную оценку структуры регистрационного досье на готовый лекарственный препарат в части административных документов в соответствии с нормативными требованиями РФ и ЕврАзЕС. Результаты сравнительного анализа оформить в виде таблицы 2.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа структуры регистрационного досье на готовый лекарственный препарат в части административных документов в соответствии с нормативными требованиями РФ и ЕврАзЕС

Административная информация в структуре регистрационного досье		
Приказ МЗ РФ №725н от 21 сентября 2016г.	Приказ МЗ РФ №23 от 25 января 2019г	Решение Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г №78

Задание 3. Провести сравнительную оценку информации о фармацевтической субстанции, предоставляемой в составе регистрационного досье для государственной регистрации в РФ и ЕврАзЕС. Результаты сравнительного анализа оформить в виде таблицы 3.

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа информации о фармацевтической субстанции, предоставляемой в составе регистрационного досье для государственной регистрации в РФ и ЕврАзЕС

Информация о фармацевтической субстанции		
Приказ МЗ РФ №725н от 21 сентября 2016г.	Приказ МЗ РФ №23 от 25 января 2019г	Решение Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г №78

Тема занятия «Государственная система контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств»

Цель занятия: Ознакомиться с государственной системой контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

Контрольные вопросы по изучаемой теме:

1. Государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств. Нормативные документы. Виды государственного контроля качества лекарственных средств и их характеристика. Регуляторные органы.
2. Государственная система контроля качества лекарственных средств в РФ. Нормативная документация. Государственный выборочный контроль качества лекарственных средств.
3. Государственная система контроля качества лекарственных средств в РФ. Нормативная документация. Федеральный государственный надзор за качеством лекарственных средств.
4. Контроль качества лекарственных средств в аптечных организациях. Нормативные документы. Виды внутриаптечного контроля качества ЛС и их характеристика.
5. Порядок подтверждения соответствия лекарственных средств. Нормативные документы. Регуляторные органы.
6. Правила представления документов и сведений о лекарственных препаратах для медицинского применения, вводимых в гражданский оборот.
7. Правила выдачи протокола испытаний о соответствии первых трёх серий или партий лекарственного препарата для медицинского применения

(за исключением иммунобиологического лекарственного препарата), впервые произведённого в России или впервые ввозимого в Россию, показателям качества, предусмотренным нормативной документацией.

8. Правила выдачи разрешения на ввод в гражданский оборот серии или партии иммунобиологического лекарственного препарата, выдачи заключения об их соответствии установленным при государственной регистрации требованиям.

9. Правила принятия решения о прекращении гражданского оборота серии или партии лекарственного препарата для медицинского применения.

Задание 1. Знакомство с нормативными документами, регламентирующими систему государственного контроля качества лекарственных средств.

Задание 2. Решить ситуационные задачи.

2.1.В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступил лекарственный препарат (ЛП) «Папаверина гидрохлорид, раствор для инъекций 2%». Обоснуйте комплекс испытаний данного ЛП по нормативной документации, для этого:

Приведите структурную формулу, охарактеризуйте химическую структуру папаверина гидрохлорида и его физические свойства.

Установите подлинность ЛП методом спектрофотометрии, учитывая что спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 260 до 350 нм должен соответствовать спектру аналогичного приготовленного раствора стандартного образца (рисунок 1).

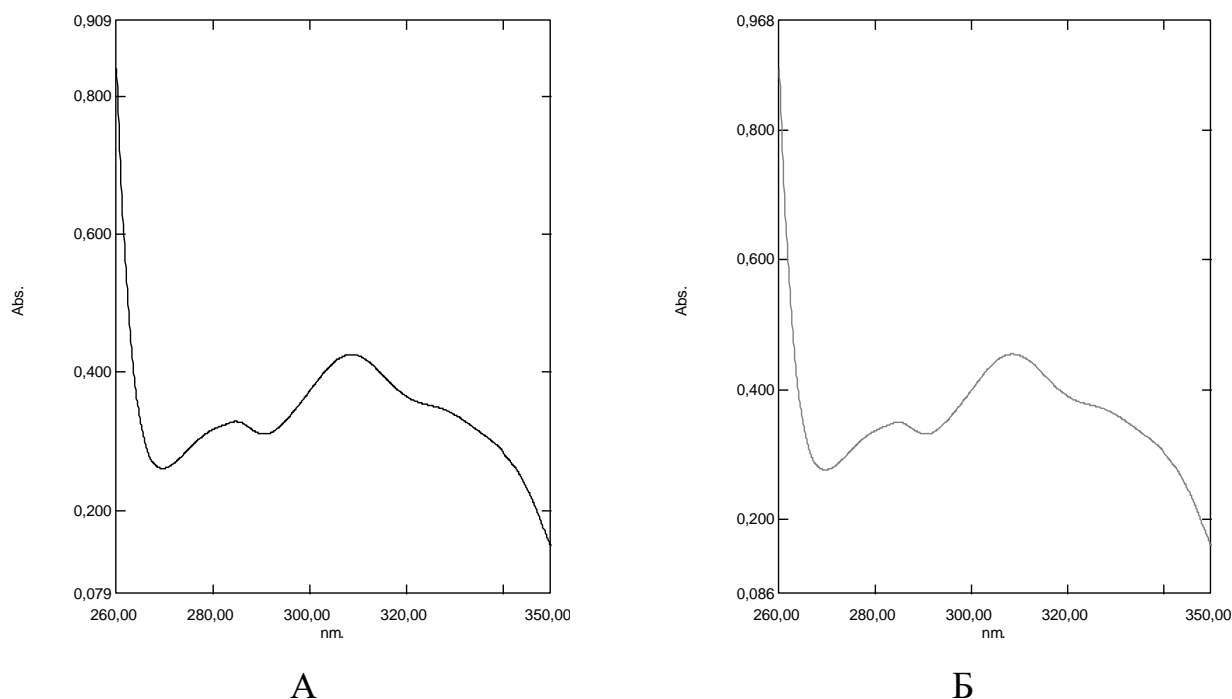


Рисунок 1 – УФ-спектры поглощения стандартного образца папаверина гидрохлорида в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной (А) и папаверина гидрохлорида в растворе для инъекций в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной (Б)

Какие характеристики используют для подтверждения подлинности и контроля родственных примесей папаверина гидрохлорида в растворе для инъекций методом ТСХ?

По каким биологическим показателям осуществляют контроль качества ЛП ««Папаверина гидрохлорид, раствор для инъекций 2%»»?

Каким образом осуществляют контроль качества ЛП ««Папаверина гидрохлорид, раствор для инъекций 2%»» по показателям: «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Механические включения», «рН», «Извлекаемый объем»?

Оцените качество ЛП ««Папаверина гидрохлорид, раствор для инъекций 2%»» по показателю «Количественное определение», если содержание папаверина гидрохлорида в растворе для инъекций оказалось равным 0,0213 г/ мл. Укажите фармакопейный метод количественного определения данного ЛП?

2.2. В испытательный центр ФГБУ НЦ ЭСМП Минздрава России поступила фармацевтическая субстанция тамоксифена для оценки его качества. Обоснуйте комплекс испытаний данной субстанции по ФС, для этого:

Приведите структурную формулу, охарактеризуйте химическую структуру тамоксифена и его физические свойства.

Приведите реактивы для обнаружения третичной аминогруппы.

Какие характеристики используют для подтверждения подлинности тамоксифена методом ТСХ? Как определить эти характеристики?

Приведите уравнения реакций количественного определения тамоксифена методом неводного титрования.

2.3. Аптека приобрела у фирмы - дистрибьютора партию таблеток «Фенобарбитал» с дозировкой по 0,005г для детей и 0,05г для взрослых. Спустя некоторое время после начала реализации в аптеку стали поступать жалобы на то, что при приеме таблетки с дозировкой 0,05г не оказывали терапевтического эффекта. В целях исключения фальсификации директор аптеки приняла решение изъять таблетки из продажи и направила их на экспертизу в Центр сертификации и контроля качества лекарственных средств. Для установления подлинности он применил реакции с катионами меди и кобальта. Реакция с катионами кобальта проводилась в спиртовой среде в присутствии раствора натрия гидроксида и кальция хлорида, в результате появилась сине-фиолетовая окраска. В другой реакции фенобарбитал растворяли в эквивалентном количестве раствора натрия гидроксида и добавляли раствор меди сульфата, при этом образовался голубой осадок. При определении возможной примеси фенилбарбитуровой кислоты фильтрат после растворения в воде от прибавления раствора метилового красного окрасился в красный цвет. Количественное определение фенобарбитала в таблетках проводилось методом спектрофотометрии, при этом оказалось, что содержание действующего вещества составляет 0,035г. Проанализируйте результаты испытаний и дайте критическую оценку

выполненной работе. Обоснуйте выбор реакций для установления подлинности. Соответствуют ли условия проведения и результаты фармакопейным требованиям? Если да, то объясните роль используемых реактивов. Если нет, то предложите оптимальные условия. Достаточно ли этих испытаний для установления подлинности? Какие другие способы идентификации фенобарбитала в субстанции и в таблетках Вы можете предложить? О наличии или отсутствии примеси фенилбарбитуровой кислоты говорит появление красного окрашивания? Является ли эта примесь допустимой? Объясните различия в методиках определения допустимых и недопустимых примесей. Какие методы количественного определения фенобарбитала в субстанции Вы можете предложить? Какое заключение о качестве таблеток фенобарбитала можно сделать?

2.4.В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступил лекарственный препарат (ЛП) «Облепиховое масло». Обоснуйте комплекс отдельных испытаний данного ЛП по нормативной документации, для этого:

Установите подлинность ЛП методом спектрофотометрии, учитывая что спектр поглощения испытуемого раствора в области от 430 до 500 нм должен иметь максимумы поглощения при длинах волн (447 ± 3) нм и (470 ± 3) нм и минимум (460 ± 3) нм (рисунок 2).

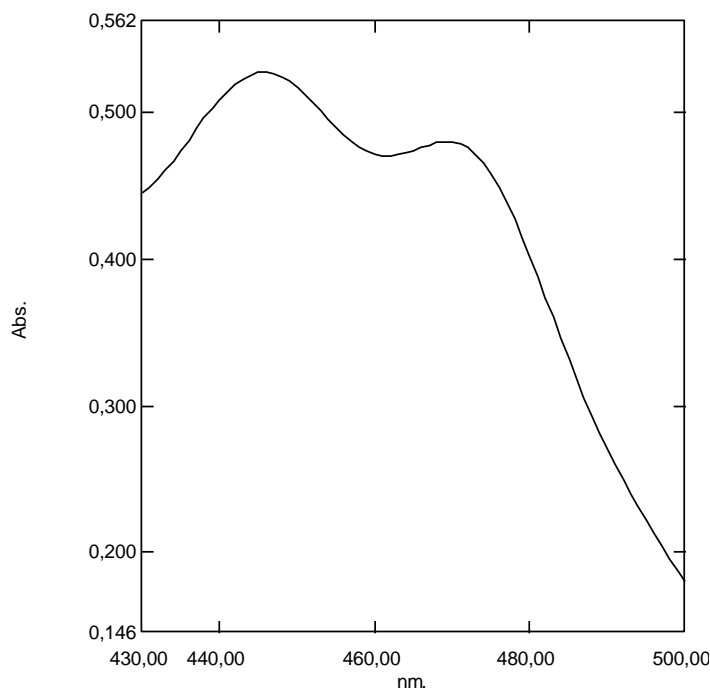


Рисунок 2 - УФ - спектр раствора облепихового масла в гексане

Какие характеристики используют для подтверждения подлинности облепихового масла методом ГЖХ?

Оцените качество ЛП «Облепиховое масло» по показателю «Количественное определение», если при проведении количественной оценки суммы каротиноидов в облепиховом масле точную навеску ЛП массой 0,0456 г поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 20-30 мл гексана, перемешивали, затем довели объем раствора до метки тем же растворителем и снова перемешивали (испытуемый раствор). Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения ($A = 0,517$). В качестве раствора сравнения использовали гексан. Содержание суммы каротиноидов в пересчете на β -каротин в 100 г препарата (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 50 \cdot 100 \cdot 10}{a \cdot A_{1\%}^{1\text{cm}}}, \text{ где}$$

A - оптическая плотность испытуемого раствора;

a - навеска препарата, г;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения β -каротина в гексане при длине волны 450 нм, равный 2592;

10 - содержание β -каротина в 1 мл 1 % раствора, мг.

Содержание суммы каротиноидов в пересчете на β -каротин должно быть не менее 180 мг в 100 г препарата. Укажите фармакопейный метод количественного определения данного ЛП?

2.5. При приемке товара от оптовой фармацевтической организации заведующей аптекой «N» (г. Екатеринбург) обнаружила, что «Каптоприл, таблетки 0,05 г 10 шт., упаковки ячейковые контурные, пачки картонные» серии 1591216 производства ООО «ПРАНАФАРМ» (Россия) находится в забраковке в соответствии с решением Росздравнадзора о прекращении обращения данного лекарственного средства на основании информации о выявлении экспертной организацией ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора (Екатеринбургский филиал) в рамках выборочного контроля качества лекарственных средств несоответствия партии вышеуказанного лекарственного средства требованиям нормативной документации по показателю «Маркировка». На основании какого документа осуществляется приемка товаров в аптеке? Укажите основные параметры показателя «Маркировка», по которым осуществляется приемочный контроль поступающих товаров.

Защита модуля «Основные характеристики и тенденции развития стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. Система обеспечения качества фармацевтической продукции»

Вопросы к контрольной работе № 1

1. Предмет и основное содержание фармацевтической химии. Терминология. Основные проблемы фармацевтической химии. Принципы классификации лекарственных средств.
2. Основные этапы в развитии фармацевтической химии.

3. Перспективы развития исследований по изысканию новых лекарственных средств и совершенствования методов их оценки. Современные методы направленной разработки ЛС. Основные этапы создания и разработки лекарственного препарата. Основные направления создания новых лекарственных средств.
4. Фармакопейные стандарты контроля качества лекарственных средств. Нормативная база. Фармакопея как основа обеспечения качества лекарственных средств: Государственная фармакопея РФ, фармакопея Союза, международная фармакопея, американская фармакопея, фармакопея Европы. Характеристика.
5. Государственные стандарты качества ЛС. Правила построения и изложения стандартов качества: общая фармакопейная статья и фармакопейная статья. Терминология. Структура ОФС и ФС. Привести примеры.
6. Аналитическое обеспечение качества лекарственных средств в соответствии с требованиями отечественных и международных стандартов. Основные элементы, принципы и требования. Внедрение в фармацевтическую практику.
 - 6.1. Доклинические исследования – правила надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice –GLP).
 - 6.2. Клинические испытания – правила надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice –GCP).
 - 6.3. Правила надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practis – GMP).
 - 6.4. Реализация в аптеках – правила надлежащей аптечной практики (Good Phamacy Practice- GPP).
 - 6.5. Оптовая реализация – правила надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice- GDP).
 - 6.6. Надлежащая практика хранения (Good Storage Practice - GSP).

6.7.Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice - GVP).

7. Валидация. Этапы валидации: квалификация и валидация процессов. Характеристика.

8. Валидация в системе контроля качества лекарственных средств. Нормативные документы. Определение. Основные валидационные параметры и методы их определения.

9. Валидация методик теста «Растворение». Основные валидационные параметры и методы их определения.

10. Валидация методик теста «Распадаемость». Основные валидационные параметры и методы их определения.

11. Валидация методик теста «Однородность дозирования». Основные валидационные параметры и методы их определения.

12. Валидация методик установления подлинности и оценки количественного содержания лекарственного средства. Основные валидационные параметры и методы их определения.

13. Валидация методик теста «Посторонние примеси». Основные валидационные параметры и методы их определения.

14. Проверка пригодности аналитической системы. Параметры пригодности и их характеристика.

15. Валидация микробиологических методик. Параметры и методы их определения.

16. Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов.

17. Валидация аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств с учетом требований Евразес.

18. Метрология. Стандартные образцы и их применение для оценки качества лекарственных средств. Нормативные документы. Виды стандартных образцов. Классификация. Назначение. Методы анализа, в

которых используются химические стандартные образцы. Методы оценки качества стандартных образцов.

19. Метрология. Биологические стандартные образцы и их применение для оценки качества лекарственных средств. Назначение. Основные аттестуемые характеристики. Методы оценки качества стандартных образцов.

20. Статистика в фармацевтическом анализе и биомедицинских исследованиях.

21. Стабильности и сроки годности лекарственных средств. Стабильности и сроки годности лекарственных средств. Терминология. Требования к выбору методов и методики изучения стабильности. Фармакопейные методы прогнозирования сроков годности лекарственных средств. Проблемы, связанные со стабильностью во время хранения лекарственных средств. Типы реакций, наиболее часто приводящих к изменению веществ под влиянием факторов окружающей среды (окисление, гидролиз, изомеризация, декарбоксилирование, конденсация и пр.).

22. Стабильность биологических лекарственных средств. Терминология. Оценка стабильности. Выбор показателей для исследования стабильности. Методы изучения стабильности.

23. Контрольно-разрешительная система на федеральном и региональном уровнях. Нормативные документы. Регуляторные органы и их функции.

24. Регистрация лекарственных средств в России. Нормативные документы. Регуляторные органы. Этапы проведения экспертизы и регистрации лекарственных средств. Регистрационное досье.

25. Создание государственного реестра лекарственных средств РФ. Состояние современной номенклатуры лекарственных средств и пути ее совершенствования при решении наиболее важных медицинских проблем (сердечно-сосудистые, онкологические, инфекционные и другие заболевания).

26. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразес. Нормативные документы. Общие принципы регистрации и экспертизы лекарственных препаратов.
27. Порядок регистрации и экспертизы лекарственных препаратов по процедуре взаимного признания. Регистрация и экспертиза лекарственного препарата в референтном государстве. Регистрация и экспертиза лекарственного препарата по процедуре взаимного признания в государстве (государствах) признания.
28. Порядок регистрации и экспертизы по децентрализованной процедуре в референтном государстве и государствах признания.
29. Установление пострегистрационных мер (регистрация на условиях). Подтверждение регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата.
30. Внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата. Приостановка, отзыв (отмена) регистрационного удостоверения, или ограничение применения, или внесение изменений в условия регистрационного удостоверения.
31. Государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств. Нормативные документы. Виды государственного контроля качества лекарственных средств и их характеристика. Регуляторные органы.
32. Государственная система контроля качества лекарственных средств в РФ. Нормативная документация. Государственный выборочный контроль качества лекарственных средств.
33. Государственная система контроля качества лекарственных средств в РФ. Нормативная документация. Федеральный государственный надзор за качеством лекарственных средств.
34. Контроль качества лекарственных средств в аптечных организациях. Нормативные документы. Виды внутриаптечного контроля качества ЛС и их характеристика.

35. Порядок подтверждения соответствия лекарственных средств. Нормативные документы. Регуляторные органы.
36. Правила представления документов и сведений о лекарственных препаратах для медицинского применения, вводимых в гражданский оборот.
37. Правила выдачи протокола испытаний о соответствии первых трёх серий или партий лекарственного препарата для медицинского применения (за исключением иммунобиологического лекарственного препарата), впервые произведённого в России или впервые ввозимого в Россию, показателям качества, предусмотренным нормативной документацией.
38. Правила выдачи разрешения на ввод в гражданский оборот серии или партии иммунобиологического лекарственного препарата, выдачи заключения об их соответствии установленным при государственной регистрации требованиям.
39. Правила принятия решения о прекращении гражданского оборота серии или партии лекарственного препарата для медицинского применения.

Тестовые задания для самоподготовки модуля

«Основные характеристики и тенденции развития стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. Система обеспечения качества фармацевтической продукции»

1. Государственный контроль качества лекарственных средств включает следующий вид контроля:
- A. Опросный
 - B. Приемочный
 - C. Письменный
 - D. Выборочный
2. Инструментами системы государственного контроля качества ЛС являются:

- A. Центральный аппарат Росздравнадзора
 - B. Территориальные органы Росздравнадзора
 - C. Экспертные организации
 - D. Единая информационная система
3. Правила уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств регулируются:
- A. Приказ Минздрава России от 26.12.2016 N 999н
 - B. Постановление Правительства РФ от 03.09.2010 г. № 674
 - C. Приказ МЗ РФ от 16.10.97г. №305
 - D. Приказ Департамента здравоохранения Краснодарского Края № 2232 от 29.06.2011г
4. Требования к системе управления качеством аптечной организации установлены:
- A. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. N 646н "Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения"
 - B. Приказом Минздрава России от 31.08.2016 N 647н "Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения"
 - C. Постановлением Правительства РФ от 31.12.2009 № 1148 «О порядке хранения наркотических средств и психотропных веществ»
 - D. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств»
5. Требования к документации в рамках системы управления качеством аптечной организации определены:
- A. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. N 646н "Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения"

- В. Приказом Минздрава России от 31.08.2016 N 647н "Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения"
- С. Постановлением Правительства РФ от 31.12.2009 № 1148 «О порядке хранения наркотических средств и психотропных веществ»
- Д. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств»
6. К обязательным видам внутриаптечного контроля относят:
- А. Опросный
 - В. Физический контроль
 - С. Органолептический
7. Если при проведении приемочного контроля обнаружено нарушение целостности вторичной упаковки, то такие лекарственные средства
- А. помещают в карантинную зону
 - В. утилизируют
 - С. отпускают в первичной упаковке
 - Д. размещают на хранение в соответствии с рекомендациями производителя
8. Несоответствие маркировки установленным требованиям
- А. Может свидетельствовать о фальсификации
 - В. Допускается для лекарственных средств зарубежного производства
 - С. Может свидетельствовать об изменении технологии производства
 - Д. Может свидетельствовать о смене дизайна упаковки производителем
9. Условия отпуска указываются на упаковке
- А. Всех лекарственных средств
 - В. Лекарственных средств рецептурного отпуска
 - С. Лекарственных средств зарубежного производства
 - Д. Лекарственных средств отечественного производства

10. Если при проведении приемочного контроля в растворе формальдегида обнаружен осадок, то это может свидетельствовать о
- A. Нарушении температурных условий транспортировки
 - B. Нарушении режима влажности при транспортировке
 - C. Нежелательном влиянии кислорода воздуха
 - D. Нежелательном влиянии углекислоты воздуха
11. Приемочный контроль светочувствительных лекарственных средств осуществляют в
- A. обычных условиях, и лекарственные средства сразу размещают в специальные места для хранения
 - B. Темном помещении
 - C. Специальном помещении для хранения светочувствительных лекарственных средств
 - D. Транспортном средстве поставщика
12. К неразрушающим методам анализа относится:
- A. БИК-спектроскопия
 - B. Поляриметрия
 - C. Рефрактометрия
 - D. Капиллярный электрофорез
13. Если при приемочном контроле обнаружено лекарственное средство с посторонним запахом, его
- A. Помещают в карантинную зону
 - B. Используют как образец для витрины
 - C. Утилизируют
 - D. Размещают на хранение в соответствии с рекомендациями производителя
14. Маркировка лекарственных средств заводского производства должна соответствовать требованиям
- A. Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ

- В. Государственной фармакопеи
 - С. Приказа Минздрава России от 26.10.2015 № 751н
 - Д. Международных стандартов
15. Маркировка лекарственных средств аптечного изготовления должна соответствовать требованиям
- А. Приказа Минздрава России от 26.10.2015 № 751н
 - В. Государственной фармакопеи
 - С. Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ
 - Д. международных стандартов
16. Назовите, органы исполнительной власти, осуществляющие на региональном уровне государственный контроль при обращении лекарственных средств:
- А. Управление Росздравнадзора по Краснодарскому краю
 - В. Роструд
 - С. Минздрав России
 - Д. Росздравнадзор
17. Укажите пути государственного регулирования отношений, возникающих в сфере обращения ЛС:
- А. Лицензирование производства ЛС и фармацевтической деятельности,
 - В. проведения проверок соблюдения лицензионных требований и условий
 - С. Контроль качества ЛС при их обороте
 - Д. Регулирование цен на ЛС
 - Е. Проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов
 - Ф. Все вышеперечисленное
18. Укажите федеральный орган исполнительной власти основной функцией, которого является контроль и надзор в сфере здравоохранения
- А. Минздрав России
 - В. Росздравнадзор
 - С. Роспотребнадзор

D. Министерство здравоохранения Краснодарского края

19. Укажите федеральный орган исполнительной власти одной из функций которого является регистрация лекарственных средств

A. Минздрав России

B. Росздравнадзор

C. Роспотребнадзор

D. Министерство здравоохранения Краснодарского края

20. Метрологический показатель, характеризующий степень близости независимых результатов индивидуальных испытаний, полученных в конкретных установленных условиях:

A. Прецизионность

B. Правильность

C. Устойчивость

D. Предел количественной оценки

E. Селективность

21. Лекарственные средства зарубежного производства, подлежащие государственной регистрации в российской федерации в соответствии с ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств»

A. ЛС, входящие в перечень ЖНВЛП

B. ЛС, приобретенные физическими лицами за рубежом и предназначенные для личного использования

C. ЛС, ввозимые для медицинской помощи по жизненным показаниям конкретному пациенту на основании разрешения МЗ РФ

D. Фармацевтические субстанции

22. Лекарственные средства, не подлежащие государственной регистрации в российской федерации в соответствии с ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств»

A. Лекарственные препараты, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах

- В. Фармацевтические субстанции
 - С. Новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных препаратов
 - Д. Лекарственные препараты, зарегистрированные ранее, но произведенные в новой дозировке
23. Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных
- А. Последствий применения лекарственных препаратов осуществляется в рамках
 - В. Федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств
 - С. Выборочного государственного контроля качества лекарственных средств
 - Д. Лицензионного контроля в сфере производства лекарственных средств
 - Е. Лицензионного контроля в сфере фармацевтической деятельности
24. Клиническое исследование ЛП для медицинского применения, проводимое разработчиком ЛП в двух и более медицинских организациях по единому протоколу клинического исследования ЛП
- А. Клиническое исследование
 - В. Исследование биоэквивалентности ЛП
 - С. Многоцентровое клиническое исследование
 - Д. Международное многоцентровое клиническое исследование
25. Независимый расширенный контроль над ходом клинических исследований проводит
- А. Исследователь
 - В. Спонсор
 - С. Аудитор
 - Д. Монитор

26. Государственная экспертиза качества, эффективности и безопасности ЛП с целью последующего разрешения медицинского применения в России называется

- A. Мониторинг
- B. Регистрация
- C. Сертификация
- D. Аудит

27. Лекарственные препараты, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах или в новой дозировке должны пройти

- A. Экспертизу качества
- B. Мониторинг
- C. Регистрацию
- D. Сертификация

28. Проекты макетов первичной и вторичной упаковки являются составной частью

- A. Брошюры исследователя
- B. Информационного листка пациента
- C. Отчета монитора
- D. Регистрационного досье

29. Орган власти, который дает разрешение на проведение клинического испытания, если результаты этической экспертизы и экспертизы документов для выдачи разрешения на клиническое исследование имеют положительный характер

- A. Минздрав России
- B. Росздравнадзор
- C. Роспотребнадзор
- D. Этический комитет

30. Государственный реестр лекарственных средств, включают

лекарственные средства, прошедшие

- A. Клиническое исследование
- B. Доклиническое исследование
- C. Регистрацию
- D. Декларирование

31. Документ, подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата

- A. Регистрационный номер
- B. Государственный реестр
- C. Сертификат
- D. Регистрационное удостоверение ЛП

32. Лекарственное средство, включенное в Государственный реестр лекарственных средств, имеет право на

- A. Доклиническое исследование
- B. Обращение на фармацевтическом рынке
- C. Клиническое исследование
- D. Регистрацию

33. Исследования, проводимые по единой методике и программе одновременно в нескольких лечебных организациях

- A. Одноцентровыми
- B. Международными
- C. Мультицентровыми
- D. Открытыми

34. Соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа

- A. Качество лекарственных средств
- B. Безопасность лекарственных средств
- C. Эффективность лекарственных средств

- D. Обращение лекарственных средств
35. Характеристика лекарственных средств, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью
- A. Качество лекарственных средств
- B. Безопасность лекарственных средств
- C. Эффективность лекарственных средств
- D. Обращение лекарственных средств
36. Характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности
- A. Качество лекарственных средств
- B. Безопасность лекарственных средств
- C. Обращение лекарственных средств
- D. Эффективность лекарственных средств
37. Один из путей, который не включен в систему государственного регулирования отношений, возникающих в сфере обращения ЛС
- A. регулирование цен на ЛС
- B. лицензирование производства ЛС и фармацевтической деятельности,
- C. стандартизация
- D. проведения проверок соблюдения лицензионных требований и условий
- E. проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов
38. Функции по государственному выборочному контролю (надзору) в сфере обращения лекарственных средств возложены на
- A. Роспотребнадзор
- B. Минздрав России
- C. Росздравнадзор
- D. Фармакопейный комитет
39. Функции по федеральному государственному надзору в сфере

обращения лекарственных средств возложены на

- A. Роспотребнадзор
- B. Росздравнадзор
- C. Минздрав России
- D. Фармакопейный комитет

40. Контроль по показателю «маркировка» включает проверку

- A. Соответствия маркировки первичной, вторичной упаковки лекарственного средства требованиям нормативных правовых актов, наличие листовки-вкладыша на русском языке в упаковке
- B. Внешнего вида, агрегатного состояния, цвета, запаха ЛС
- C. Целостности упаковки и ее соответствие физико-химическим свойствам ЛС
- D. Растворимости ЛС

41. Контроль по показателю «упаковка» включает проверку

- A. Соответствия маркировки первичной, вторичной упаковки лекарственного средства требованиям нормативных правовых актов, наличие листовки-вкладыша на русском языке в упаковке
- B. Внешнего вида, агрегатного состояния, цвета, запаха ЛС
- C. Целостности упаковки и ее соответствие физико-химическим свойствам ЛС
- D. Растворимости ЛС

42. Контроль по показателю «описание» включает проверку

- A. Внешнего вида, агрегатного состояния, цвета, запаха ЛС
- B. Соответствия маркировки первичной, вторичной упаковки лекарственного средства требованиям нормативных правовых актов, наличие листовки-вкладыша на русском языке в упаковке
- C. Растворимости ЛС
- D. Целостности упаковки и ее соответствие физико-химическим свойствам ЛС

43. Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи на ЛС для медицинского применения разрабатываются и утверждаются
- A. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения
 - B. Министерством здравоохранения Российской Федерации
 - C. ФГБОУ НЦЭСМП Минздрава России
 - D. Роспотребнадзором
44. Срок действия впервые выданного регистрационного удостоверения на ЛП составляет
- A. Пять лет
 - B. Десять лет
 - C. Три года
 - D. Шесть лет
45. К критериям приемлемости аналитических методик относят:
- A. Процент от ожидаемого значения, стандартное среднеквадратичное отклонение
 - B. Коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение, в %)
 - C. Коэффициент регрессии, обычно при доверительной вероятности $P=95\%$, в некоторых случаях $P=99\%$
 - D. Ошибка аналитического метода
46. Предел количественного определения аналитической методики (Limit of quantitation)
- A. Способность показать, что результаты теста сразу или после определенной математической обработки пропорциональны концентрации аналита в образце в пределах данного интервала, установленного для данного метода.
 - B. Минимальная концентрация аналита в образце, которая может быть обнаружена, но не определена количественно в условиях анализа.

С. Минимальная концентрация аналита в образце, которая может быть определена с приемлемой точностью в условиях анализа. Выражается концентрацией аналита в образце.

Д. Мера способности не подвергаться воздействию небольших, но запредельных параметров методики – показывает точность и правильность в нормальных условиях.

47. Выберите способ добавки, используемый при определении параметра «Правильности» аналитической методики

А. Биологическая жидкость с низкой и высокой концентрацией исследуемого вещества смешиваются в разных соотношениях.

В. Сравнение с методом, правильность которого установлена (референтный метод). Недоступен при отсутствии референтного метода.

С. Внесение в исследуемую жидкость точно взвешенного количества анализируемого вещества и определение его с помощью исследуемого метода (Рекомендуется исследовать три уровня концентрации, трехкратно).

Д. Исследование контрольного материала (контрольной сыворотки или калибровочных образцов) с известным содержанием компонентов – наиболее простой способ оценки правильности.

48. Начальная дата операции по фасовке и упаковке

А. Дата производства лекарственных препаратов

В. Дата производства фармацевтических субстанций

С. Дата выпуска

49. При валидации аналитической методики по параметру «Точность» определяют:

А. Линейность

В. Правильность

С. Презиционность

Д. Надежность

50. Установление прецизионности аналитической методики включает определение:

A. Сходимости (повторяемости)

B. Специфичности

C. Надежности

D. Аналитической области

Ответы к тестовым заданиям для самоподготовки модуля

1. D	21. A	41.C
2. ABCD	22.B	42.A
3. B	23.A	43.B
4. B	24. C	44.A
5. B	25. C	45.ABC
6. C	26. B	46.C
7. A	27.C	47.C
8. A	28.D	48.B
9. A	29.A	49.BC
10. A	30.C	50.C
11. A	31.D	
12. A	32.B	
13. A	33.C	
14. A	34.A	
15. AC	35.B	
16. A	36.D	
17. F	37.C	
18. B	38.C	
19. A	39.B	
20. A	40.A	

Приложение 1

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Фармацевтические субстанции
ОФС.1.1.0006.15

Фармацевтические субстанции – лекарственные средства в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность.

Требования данной статьи распространяются преимущественно на фармацевтические субстанции химического и минерального происхождения. Для субстанций, представляющих собой стандартизованную смесь биологически активных веществ растительного или животного происхождения возможны отклонения от данных требований или дополнительные требования, указанные в фармакопейных статьях.

Требования данной статьи распространяются также на вспомогательные вещества, используемые при производстве/изготовлении лекарственных препаратов.

В качестве названия фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию используется общепринятое название. Многие субстанции представляют собой соли органических кислот и органических оснований (например, Кетеролак трометамин, или Амлодипина бесилат, или Доксазозина мезилат), органических кислот и неорганических оснований (например, Диклофенак натрия), неорганических кислот и органических оснований (например, Кетамин гидрохлорид). Названия фармакопейных статей на такие субстанции должны включать название и катиона, и аниона.

Во вводной части фармакопейной статьи на субстанцию приводят химическое название по номенклатуре IUPAC, структурную формулу, брутто-формулу и относительную молекулярную массу.

Вводимые показатели контроля качества и пределы нормирования должны соответствовать назначению субстанции (например, для производства/изготовления стерильных лекарственных препаратов, или стерильных неинъекционных лекарственных препаратов, или нестерильных лекарственных препаратов, или нестерильных лекарственных препаратов для местного и наружного применения и т.д.).

Испытания по показателям контроля качества фармацевтической субстанции проводят согласно соответствующим общим фармакопейным статьям (ОФС).

Описание. Указывают характеристики физического состояния и цвет субстанции. Не следует включать описание вкуса. В необходимых случаях приводят информацию о запахе, гигроскопичности и полиморфизме.

Для твердых субстанций необходимо указание формы вещества: «кристаллический», «мелкокристаллический» или «аморфный порошок». Характеристика кристалличности субстанции является одним из важных параметров, от которого зависит качество твердых дозированных лекарственных препаратов.

В некоторых случаях может быть указан численный диапазон размера частиц, а также введено исследование формы кристаллов. Такие испытания выносят в отдельные разделы.

Оценка полиморфизма субстанции обязательна в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет фармакологическую активность лекарственного препарата и его фармако-технологические свойства.

Растворимость. Для определения растворимости следует использовать растворители, охватывающие широкую шкалу полярности, например: вода, спирт 96 %, гексан и др. Не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол) растворителей.

Подлинность. Для установления подлинности субстанции рекомендуются физико-химические и химические методы – инфракрасная спектроскопия, абсорбционная спектрофотометрия, ЯМР-спектроскопия, тонкослойная, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография (ТСХ, ГХ и ВЭЖХ) и качественные (в первую очередь специфические) химические реакции. Метод ИК-спектроскопии является приоритетным при идентификации субстанций.

Температура плавления. Испытание обычно применяют для характеристики твердых веществ.

Температура затвердевания, Температура кипения (температурные пределы перегонки), Плотность, Вязкость, Показатель преломления. Данные испытания вводят для характеристики жидких субстанций.

Удельное вращение. Вводят для характеристики оптически активных веществ.

Удельный показатель поглощения. Данный показатель может являться дополнительной характеристикой подлинности и чистоты субстанции.

Прозрачность раствора, Цветность раствора. Данные испытания обязательно вводят для субстанций, используемых для приготовления парентеральных, глазных, назальных и ушных лекарственных средств. Испытание обычно проводят в водных растворах субстанции, но возможно использование органических и смешанных растворителей. Концентрация испытуемых растворов должна быть приближена к концентрации производимого/изготавливаемого из этой субстанции лекарственного препарата.

Определение цветности раствора особенно важно для оценки качества белых, почти белых или белых с оттенком субстанций.

Если субстанция окрашена, показатель «Цветность раствора» в нормативную документацию включать не следует. Это испытание, если необходимо, можно заменить регламентацией оптической плотности при определенных длинах волн.

pH и Кислотность или Щелочность. Для проведения данного испытания могут использоваться два подхода: измерение pH или кислотно-основное индикаторное титрование (кислотность или щелочность). Испытание обычно проводят в водных растворах субстанции, но в отдельных случаях возможно использование и смешанных растворителей. Допустимый интервал pH обычно должен быть не более 2.

Концентрация испытуемого раствора при определении pH должна быть приближена к концентрации изготавливаемого из субстанции лекарственного препарата.

Родственные примеси

Данное испытание контролирует продукты деструкции фармацевтической субстанции и технологические примеси, обусловленные технологией производства. Примеси могут быть идентифицированные (соединения с установленным химическим строением) и неидентифицированные (соединения, строение которых не установлено). Пределы содержания родственных примесей в фармацевтических субстанциях приводят с учетом параметров их безопасности. Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей для фармацевтических субстанций (в зависимости от максимальной суточной дозы лекарственного препарата) приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в фармацевтических субстанциях

Максимальная суточная доза	Контролируемый предел*	Предел идентификации**	Предел квалификации***
≤ 2 г/сут	0,05 %	0,1 % или 1,0 мг/сут (что меньше)	0,15 % или 1,0 мг/сут (что меньше)
>2 г/сут	0,03 %	0,05 %	0,05 %

*предел, выше которого примесь должна контролироваться

** предел, выше которого примесь должна быть идентифицирована

***предел, выше которого должна быть установлена биологическая безопасность примеси

Приведенные пределы учитываются при нормировании родственных примесей в фармацевтических субстанциях.

Таблица 2. Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в пептидах, полученных синтетическим путём

Контролируемый предел	Предел идентификации	Предел квалификации
> 0,1 %	> 0,5 %	> 1,0 %

Для контроля родственных соединений обычно используют хроматографические и, реже, спектроскопические методы. Обязательно вводится идентификация и количественное определение токсичных примесей с использованием стандартных образцов.

Неорганические анионы (хлориды, сульфаты и др.). Выбор контролируемых анионов определяется технологией получения субстанции. При этом контролируемые анионы могут быть нетоксичными (например, хлориды, сульфаты и т.д.).

Контроль анионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, субстанция является гидрохлоридом или сульфатом).

Неорганические катионы (железо, медь и др.). Это испытание вводят, если контроль содержания отдельных катионов является существенным для качества субстанции; их содержание должно быть обосновано.

Контроль катионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, вещество является натриевой солью).

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание вводят для контроля содержания летучих веществ и/или влаги в субстанции. Введение одного из этих испытаний, как правило, обязательно. Отсутствие их должно быть обосновано. Если нет других указаний в фармакопейной статье и субстанция не является кристаллогидратом (кристаллосольватом), потеря в массе при высушивании или содержание воды, как правило, не должно превышать 0,5 %. Результаты определения по этим показателям учитывают при оценке результатов количественного определения.

Если субстанция является кристаллогидратом (кристаллосольватом), регламентируют верхний и нижний пределы.

Сульфатная зола. Как правило, сульфатная зола не должна превышать 0,1 %. Отсутствие этого испытания в фармакопейной статье или повышенное содержание сульфатной золы требует соответствующего обоснования.

Тяжелые металлы. Устанавливаемые пределы содержания тяжелых металлов в фармацевтических субстанциях определяются максимальной суточной дозой препарата, произведенного из данной субстанции, и длительностью его возможного применения (согласно Инструкции по медицинскому применению) (табл. 3).

Мышьяк. Данное испытание вводят в том случае, когда или исходное сырье может содержать мышьяк, например, для сырья природного происхождения, или возможно загрязнение им в процессе получения субстанции. Содержание мышьяка, как правило, не должно превышать 0,0001 %.

Таблица 3. Критерии для нормирования допустимого содержания тяжелых металлов

Суточная доза, г/день	Длительность лечения, дни	Введение показателя «Тяжелые металлы» и устанавливаемый предел, ppm
> 0,5	< 30	Вводится показатель «Тяжелые металлы», предел - 20
> 0,5	> 30	Вводится показатель «Тяжелые металлы», предел - 10
< 0,5	> 30	Вводится показатель «Тяжелые металлы». Если субстанция предназначена для производства парентеральных препаратов, то предел - 10, в других случаях - 20.
< 0,5	< 30	Показатель «Тяжелые металлы» не вводится

Остаточные органические растворители. Определяют остаточные количества органических растворителей 1 и 2 класса токсичности при их использовании на любой стадии производства, органических растворителей 3 класса – при использовании на последней стадии (как правило, стадии очистки). Результаты определения по этому показателю учитывают при расчете результатов количественного определения.

Испытания на бактериальные эндотоксины, пирогенность, аномальную токсичность, гистамин и/или депрессорные вещества не распространяются на вспомогательные вещества.

Бактериальные эндотоксины или Пирогенность. Данные испытания проводят для субстанций, предназначенных для приготовления лекарственных форм для парентерального применения. Субстанции должны выдерживать тест на бактериальные эндотоксины или пирогенность без проведения предварительной стерилизации.

Если доказано, что субстанция не обладает пирогенными свойствами и в процессе производства не может быть загрязнена пирогенными примесями не бактериальной природы, то следует проводить испытание на «Бактериальные эндотоксины».

Включение показателей «Пирогенность» и «Бактериальные эндотоксины» на альтернативной основе нецелесообразно ввиду различной чувствительности методов.

Аномальная токсичность

Испытанию на аномальную токсичность подлежат субстанции, получаемые из крови, органов, тканей человека или животного, растительного сырья, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, предназначенные для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Гистамин и/или Депрессорные вещества

Испытанию на гистамин и депрессорные вещества подлежат субстанции, которые используются для приготовления лекарственных препаратов, предназначенных только для внутрисосудистого введения, и если в их составе могут быть изначально или приобретаются в процессе производства примеси, обладающие депрессорным действием (субстанции микробиологического или животного происхождения).

Микробиологическая чистота. Уровень микробиологической чистоты субстанции должен обеспечивать уровень чистоты лекарственного препарата при его производстве/изготовлении из этой субстанции.

Стерильность. Данное испытание вводят для субстанций, используемых в производстве готовых стерильных лекарственных средств, которые не подвергаются процедуре стерилизации.

Количественное определение. Для количественного определения действующего вещества субстанции используют физико-химические и химические методы анализа.

Физико-химические и химические методы анализа для определения содержания действующего вещества в субстанции следует применять в сочетании с современными физико-химическими методами анализа, используемыми для идентификации субстанции и контроля примесей (ИК- спектрофотометрия, ВЭЖХ, ГХ и др.).

В случае солей обычно достаточно анализа только одного из ионов – предпочтительно фармакологически активного.

Содержание действующего вещества дается в пересчете на сухое вещество, если определяется потеря в массе при высушивании, в пересчете на безводное вещество, если определяется вода, в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество, если определяется вода» и остаточные органические растворители.

Упаковка и хранение. Упаковка и условия хранения должны обеспечивать качество субстанции в течение установленного срока годности.

Маркировка. Должна включать торговое и международное непатентованное наименование, информацию о назначении субстанции, наименование производителя, количество, условия хранения, меры предосторожности (при необходимости), дату изготовления, номер серии, срок годности и условия хранения.

Срок годности. Срок годности субстанций определяется временем, в течение которого она соответствует требованиям нормативной документации. Срок годности субстанции может быть установлен хранением при обычных условиях или методом «ускоренного старения» при повышенной температуре.

Стандартные образцы. Современные методы анализа предусматривают использование стандартных образцов. В качестве стандартных образцов при анализе фармацевтических субстанций следует использовать фармакопейные стандартные образцы, аттестованные уполномоченным фармакопейным органом. При их отсутствии для идентификации и оценки содержания действующего вещества должны использоваться первичные стандартные образцы.

СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Corpora ad usum pharmaceuticum

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Субстанции для фармацевтического применения представляют собой органические или неорганические вещества, используемые в качестве активных субстанций или вспомогательных веществ при производстве лекарственных препаратов для медицинского или ветеринарного применения. Они могут быть получены из источников природного происхождения или путем экстракции из сырья, ферментации или синтеза.

Данная общая фармакопейная статья не распространяется на лекарственное растительное сырье, лекарственное растительное сырье для гомеопатических препаратов, растительные фармацевтические субстанции, лекарственные растительные экстракты или матричные настойки для гомеопатических препаратов, которые описываются в отдельных общих фармакопейных статьях (*Лекарственное растительное сырье (1433)*, *Лекарственное растительное сырье для гомеопатических препаратов (2045)*, *Растительные фармацевтические субстанции (1434)*, *Лекарственные растительные экстракты (0765)*, *Матричные настойки для гомеопатических препаратов (2029)*). Общая фармакопейная статья не распространяется на сырье для гомеопатических препаратов, за исключением случаев, когда имеется частная фармакопейная статья на субстанцию в негомеопатической части фармакопеи.

Данная общая фармакопейная статья не распространяется на химические прекурсоры для радиофармацевтических препаратов, которые описываются в отдельной общей фармакопейной статье (*Химические прекурсоры для радиофармацевтических препаратов (2902)*).

Если при приготовлении для отдельных пациентов лекарственного препарата по особым показаниям используют субстанцию для фармацевтического применения, не описанную в частной фармакопейной статье, необходимость соответствия требованиям настоящей общей фармакопейной статьи определяют на основании оценки риска, которая проводится с учетом качества субстанции и ее предполагаемого применения.

Если в производстве лекарственных препаратов используют субстанции для фармацевтического применения животного происхождения или от человека, применяют требования общей фармакопейной статьи 5.1.7. *Вирусная безопасность*.

Субстанции для фармацевтического применения могут использоваться «как есть» или в качестве исходных материалов для производства лекарственных препаратов. В зависимости от лекарственной формы некоторые субстанции могут применяться как активные фармацевтические субстанции и как вспомогательные вещества. Твердые субстанции могут подвергаться уплотнению, покрытию оболочкой, гранулированию, измельчению в порошок до необходимого размера частиц или обработке другим способом. Общую фармакопейную статью применяют к субстанции, смешанной со вспомогательным веществом, только в случаях, если такая обработка указана в разделе *Определение* частной фармакопейной статьи.

Субстанции для фармацевтического применения специальных категорий. При отсутствии других указаний или ограничений в частной фармакопейной статье субстанция для фармацевтического применения предназначена для использования в медицине и ветеринарии и должна иметь соответствующее качество для производства всех лекарственных форм, в которых она может быть использована.

Полиморфизм. В частных фармакопейных статьях обычно не указывают кристаллическую или аморфную формы, если это не влияет на биодоступность. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье все формы субстанции для фармацевтического применения должны соответствовать требованиям частной фармакопейной статьи.

ПРОИЗВОДСТВО

Субстанции для фармацевтического применения производят в условиях, обеспечивающих постоянное качество и соответствие требованиям частной фармакопейной статьи или утвержденной спецификации.

Производство активных фармацевтических субстанций должно осуществляться в условиях надлежащей производственной практики.

Требования на чистоту частной фармакопейной статьи распространяются на субстанции, полученные по определенной(ым) технологии(ям) и характеризующиеся определенным(и) профилем(ями) примесей. Субстанции, полученные по иной технологии и имеющие иной профиль примесей, не могут контролироваться требованиями на чистоту данной фармакопейной статьи.

В ряде случаев изменение технологии производства может привести к изменению профиля примесей, т.е. появлению примесей, не контролируемых соответствующей частной фармакопейной статьей.

Все изменения, вносимые в технологию производства субстанции, должны сопровождаться представлением в уполномоченный орган сведений, подтверждающих возможность контроля качества данной субстанции испытаниями на чистоту по соответствующей частной фармакопейной статье.

При контроле примесей в субстанциях для фармацевтического применения используют требования общей фармакопейной статьи 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения.*

Независимо от наличия специальных указаний в частной фармакопейной статье субстанции для фармацевтического применения должны соответствовать следующим требованиям:

– рекомбинантные белки или другие субстанции, полученные как прямой генноинженерный продукт на основе генетической модификации, должны также соответствовать, если применимо, требованиям общей фармакопейной статьи *Лекарственные средства, полученные с использованием рекомбинантной ДНК технологии* (0784);

– субстанции, полученные от животных, восприимчивых к трансмиссионной губчатой энцефалопатии, за исключением экспериментально вызванных заболеваний, должны также соответствовать, если применимо, требованиям общей фармакопейной статьи

Продукты с риском передачи губчатой энцефалопатии животных (1483);

– субстанции, полученные в результате процесса ферментации независимо от способа модификации использующихся микроорганизмов (традиционными методами или с использованием рекомбинантной ДНК-технологии), должны также соответствовать, если применимо, требованиям общей фармакопейной статьи *Продукты ферментации* (1468).

Используемые в производстве растворители должны быть соответствующего качества. Кроме того, следует учитывать их токсичность и остаточное содержание (5.4). Вода, используемая в производстве, должна быть соответствующего качества.

Идентичность примесей элементов, наличие которых обусловлено использованием катализаторов и реактивов, должна быть известна, и стратегию их контроля следует устанавливать с применением принципов управления рисками.

Если субстанции производят или обрабатывают с целью получения определенной формы или категории, субстанции в такой форме или такой категории должны выдерживать требования частной фармакопейной статьи. Для контроля свойств, которые могут влиять на пригодность субстанции и соответственно, качество лекарственных форм, приготовленных из них, в частной фармакопейной статье могут приводиться испытания определенных функциональных характеристик.

Порошкообразные субстанции могут подвергаться обработке для получения необходимой степени измельчения (2.9.35).

Уплотненные субстанции обрабатывают для увеличения размера частиц или получения частиц специфической формы и/или получения субстанции с большей насыпной плотностью.

Покрытые оболочкой активные субстанции состоят из частиц активной субстанции, покрытых одним или несколькими подходящими вспомогательными веществами.

Гранулированные активные субстанции представляют собой частицы определенного размера и/или формы, полученные из активной субстанции путем прямого гранулирования или гранулирования с использованием одного или нескольких подходящих вспомогательных веществ.

Если субстанции подвергают обработке вместе со вспомогательными веществами, последние должны отвечать требованиям соответствующей частной фармакопейной статьи или, при ее отсутствии, утвержденной спецификации.

В том случае, когда субстанции подвергают обработке вместе со вспомогательными веществами, например, покрытию оболочкой или гранулированию, процесс выполняют в условиях надлежащей производственной практики, и полученные после обработки субстанции рассматривают как полупродукты в производстве лекарственного препарата.

СВОЙСТВА

Сведения, приведенные в данном разделе частной фармакопейной статьи (например, растворимость или температура разложения), как правило, могут не рассматриваться в качестве обязательных указаний и носят информационный характер.

Если субстанция обладает полиморфизмом, это может указываться в разделе *Свойства*, чтобы обратить внимание пользователя, который может учесть данные сведения при разработке лекарственного препарата.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Если в разделе *Идентификация* частной фармакопейной статьи имеются подразделы *Первая идентификация* и *Вторая идентификация*, испытание(я), описанное(ые) в подразделе *Первая идентификация*, может(гут) использоваться во всех случаях. Испытание(я), включенное(ые) в подраздел *Вторая идентификация*, может(гут) использоваться в аптеках при подтверждении, что субстанция или лекарственный препарат полностью соответствуют серии, сертифицированной на соответствие всем другим требованиям частной фармакопейной статьи.

Некоторые частные фармакопейные статьи содержат два или несколько равноценных наборов испытаний, предназначенных для первой идентификации, которые могут использоваться независимо друг от друга. Как правило, в одном или нескольких наборах таких испытаний имеется перекрестная ссылка на испытание, указанное в разделе *Испытания* частной фармакопейной статьи, что может применяться для упрощения работы аналитика, одновременно выполняющего идентификацию и испытания, на которые приведена ссылка. Например, один набор испытаний для идентификации содержит перекрестную ссылку на испытание энантиомерной чистоты, в то время как другой набор содержит определение удельного оптического вращения. При этом цель двух испытаний одинакова – подтвердить присутствие соответствующего энантиомера.

ИСПЫТАНИЯ

Полиморфизм (5.9). Если кристаллическая или аморфная форма накладывает ограничения на использование субстанции в лекарственных препаратах, характер конкретной кристаллической или аморфной формы описывают, ее морфологию контролируют соответствующим образом, а саму форму указывают на этикетке.

Родственные примеси. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или обоснования и разрешения уполномоченного органа родственные примеси в активных фармацевтических субстанциях должны подлежать информированию, по возможности, идентификации и квалификации в соответствии с таблицей 2034.-1 или таблицей 2034.-2 для пептидов, полученных химическим синтезом.

Таблица 2034.-1. – *Пороги информирования, идентификации и квалификации родственных примесей в активных фармацевтических субстанциях*

Назначение субстанции	Максимальная суточная доза (г/сут)	Порог информирования, (%)	Порог идентификации (%)	Порог квалификации (%)
Для медицинского применения или медицинского и ветеринарного применения	≤ 2	> 0,05	> 0,10 или прием > 1,0 мг/сут (в зависимости от того, что меньше)	> 0,15 или прием > 1,0 мг/сут (в зависимости от того, что меньше)
Для медицинского применения или медицинского и ветеринарного применения	> 2	> 0,03	> 0,05	> 0,05
Только для ветеринарного применения	Не применимо	> 0,10	> 0,20	> 0,50

Таблица 2034.-2. – *Пороги информирования, идентификации и квалификации родственных примесей в пептидах, полученных химическим синтезом*

Порог информирования (%)	Порог идентификации (%)	Порог квалификации (%)
> 0,1	> 0,5	> 1,0

Для сильнодействующих примесей или примесей, способных вызывать токсическое или непредвиденное фармакологическое действие, могут устанавливаться особые значения порогов.

Активные фармацевтические субстанции, используемые в лекарственных препаратах для медицинского применения, должны соответствовать требованиям нормативного документа Союза «Руководство по оценке и контролю ДНК-активных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах для ограничения потенциального канцерогенного риска» в случаях, определяемых областью применения руководства.

Если частная фармакопейная статья не обеспечивает надлежащий контроль новой примеси, должно быть разработано и включено подходящее испытание в спецификацию качества субстанции.

Приведенные выше требования не распространяются на биологические и биотехнологические лекарственные средства, олигонуклеотиды, продукты ферментации и полученные из них полусинтетические продукты, сырье животного или растительного происхождения или лекарственные растительные средства.

Примеси элементов. Основные принципы определения примесей элементов в лекарственных средствах изложены в общей фармакопейной статье 5.20. *Примеси элементов.* Для определения примесей элементов в лекарственных средствах используют значения допустимого суточного воздействия, приведенные в соответствующем руководстве Союза. Спецификации для примесей элементов не приводятся в частных фармакопейных статьях на субстанции для фармацевтического применения, при отсутствии других указаний.

Остаточные растворители. Содержание остаточных растворителей ограничивают в соответствии с требованиями, изложенными в общей фармакопейной статье 5.4, используя общий метод 2.4.24 или другой подходящий метод. Если проводят количественное определение остаточных растворителей и не проводят испытания на потери в массе при высушивании, содержание остаточных растворителей учитывают в расчетах количественного содержания вещества, удельного оптического вращения и удельного показателя поглощения.

Микробиологическая чистота. При необходимости критерии приемлемости для микробиологической чистоты приводятся в частных фармакопейных статьях. Таблица 5.1.4.-2. – *Критерии приемлемости для микробиологической чистоты нестерильных субстанций для фармацевтического применения*, представленная в общей фармакопейной статье 5.1.4. *Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных форм и субстанций для фармацевтического применения*, содержит рекомендации, пригодные для всех субстанций, контролируемых по микробиологической чистоте. В зависимости от природы и предполагаемого применения субстанции может быть обоснованное использование различных критериев приемлемости.

Стерильность (2.6.1). Если субстанция для фармацевтического применения предназначена для производства стерильных лекарственных форм без проведения последующей стерилизации или выпускается под категорией «Стерильно», она должна выдерживать испытание на стерильность.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Если субстанция для фармацевтического применения выпускается под категорией «Бактериальные эндотоксины в пределах нормы», или предназначена для производства парентеральных лекарственных препаратов или лекарственных препаратов для орошения без проведения последующего удаления бактериальных эндотоксинов, она должна выдерживать испытание на бактериальные эндотоксины. Предельное содержание бактериальных эндотоксинов, если оно не указано в частной фармакопейной статье, определяют в соответствии с рекомендациями, изложенными в общей фармакопейной статье 5.1.10. *Применение испытания на бактериальные эндотоксины.*

Пирогены (2.6.8). Если обоснована целесообразность проведения испытания на пирогены, а не на бактериальные эндотоксины, и если субстанция для фармацевтического применения выпускается под категорией «Апирогенно», она должна выдерживать испытание на пирогены. Предельное содержание и метод испытания приводят в частной фармакопейной статье или согласовывают с уполномоченным органом. На основании соответствующей валидации испытания на бактериальные эндотоксины и пирогены испытание на пирогены может заменяться испытанием на бактериальные эндотоксины.

Дополнительные показатели качества. Контроль дополнительных показателей качества (например, физические характеристики, функциональные характеристики) может быть необходим для определенного производственного процесса или определенной лекарственной формы. Для производства парентеральных лекарственных препаратов или других лекарственных форм могут выпускаться субстанции разных категорий (например, «Стерильно», «Бактериальные эндотоксины в пределах нормы», «Апирогенно»), для которых соответствующие требования могут указываться в частной фармакопейной статье.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

При отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа определяют количественное содержание активных веществ в субстанциях для фармацевтического применения, используя подходящие методы.

МАРКИРОВКА

Как правило, маркировка лекарственных средств регулируется нормативными правовыми актами Союза. В связи с этим положения раздела *Маркировка* не являются всеобъемлющими, более того, для фармакопейных целей обязательными являются лишь те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия или несоответствия требованиям частной фармакопейной статьи. Все другие положения носят рекомендательный характер. В случае, когда в фармакопее используется термин «этикетка», по решению уполномоченного органа соответствующая информация может приводиться на первичной и вторичной упаковках, общей характеристике лекарственного препарата (листке-вкладыше) или сертификате анализа, сопровождающем продукцию.

В случае приемлемости, на этикетке указывают, что субстанция:

- предназначена для определенного применения;
- находится в определенной кристаллической форме;
- имеет определенную степень измельчения;
- является уплотненной;
- покрыта оболочкой;
- гранулирована;
- стерильна;
- содержит бактериальные эндотоксины в пределах нормы;
- апирогенна;
- содержит скользящие вещества.

В случае применимости, на этикетке указывают:

- степень гидратации;
- название и концентрацию всех вспомогательных веществ.

**THE PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA,
THIRTY-SECOND REVISION**

5. MONOGRAPH COMPONENTS**5.10. Molecular Formula**

The use of the molecular formula for the active ingredient(s) named in defining the required strength of a compendial article is intended to designate the chemical entity or entities, as given in the complete chemical name of the article, having absolute (100 percent) purity.

5.20. Added Substances, Excipients, and Ingredients

Substances are regarded as unsuitable for inclusion in an official article and therefore prohibited unless: (1) they do not exceed the minimum quantity required for providing their intended effect; (2) their presence does not impair the bioavailability, therapeutic efficacy, or safety of the official article; and (3) they do not interfere with the assays and tests prescribed for determining compliance with the compendial standards.

The air in a container of an official article may, where appropriate, be evacuated or be replaced by carbon dioxide, helium, argon, or nitrogen, or by a mixture of these gases. The use of such gas need not be declared in the labeling.

5.20.10. Added Substances, Excipients, and Ingredients in Official Substances

Official substances may contain only the specific added substances that are permitted by the individual monograph. Where such addition is permitted, the label shall indicate the name(s) and amount(s) of any added substance(s).

5.20.20. Added Substances, Excipients, and Ingredients in Official Products

Suitable substances and excipients such as antimicrobial agents, pharmaceutical bases, carriers, coatings, flavors, preservatives, stabilizers, and vehicles may be added to an official product to enhance its stability, usefulness, or elegance, or to facilitate its preparation, unless otherwise specified in the individual monograph.

Added substances and excipients employed solely to impart color may be incorporated into official products other than those intended for parenteral or ophthalmic use, in accordance with the regulations pertaining to the use of colors issued by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), provided such added substances or excipients are otherwise appropriate in all respects. (See also Added Substances under Injections 1.)

The proportions of the substances constituting the base in ointment and suppository products and preparations may be varied to maintain a suitable consistency under different climatic conditions, provided that the concentrations of active ingredients are not varied and provided that the bioavailability, therapeutic efficacy, and safety of the preparation are not impaired.

5.20.20.1. In Compounded Preparations

Compounded preparations for which a complete composition is given shall contain only the ingredients named in the formulas unless specifically exempted herein or in the individual monograph. Deviation from the specified processes or methods of compounding, although not from the ingredients or proportions thereof, may occur provided that the finished preparation conforms to the relevant standards and to preparations produced by following the specified process.

Where a monograph for a compounded preparation calls for an ingredient in an amount expressed on the dried basis, the ingredient need not be dried before use if due allowance is made for the water or other volatile substances present in the quantity taken.

Specially denatured alcohol formulas are available for use in accordance with federal statutes and regulations of the Internal Revenue Service. A suitable formula of specially denatured alcohol may be substituted for Alcohol in the manufacture of official preparations intended for internal or topical use, provided that the denaturant is volatile and does not remain in the finished product. A preparation that is intended for topical application to the skin may contain specially denatured alcohol, provided that the denaturant is either a usual ingredient in the preparation or a permissible added substance; in either case the denaturant shall be identified on the label of the topical preparation. Where a process is given in the individual monograph, any preparation compounded using denatured alcohol shall be identical to that prepared by the monograph process.

5.20.20.2. In Dietary Supplements

Additional ingredients may be added to dietary supplement products provided that the additional ingredients: (1) comply with applicable regulatory requirements; and (2) do not interfere with the assays and tests prescribed for determining compliance with compendial standards.

5.30. Description and Solubility

Only where a quantitative solubility test is given in a monograph and is designated as such is it a test for purity.

A monograph may include information regarding the article's description. Information about an article's "description and solubility" also is provided in the reference table Description and Relative Solubility of USP and NF Articles. The reference table merely denotes the properties of articles that comply with monograph standards. The reference table is intended primarily for those who use, prepare, and dispense drugs and/or related articles. Although the information provided in monographs and the information in the reference table may indirectly assist in the preliminary evaluation of an article, it is not intended to serve as a standard or test for purity.

The approximate solubility of a compendial substance is indicated by one of the following descriptive terms:

Descriptive Term	Parts of Solvent Required for 1 Part of Solute
Very soluble	Less than 1
Freely soluble	From 1 to 10
Soluble	From 10 to 30
Sparingly soluble	From 30 to 100
Slightly soluble	From 100 to 1,000
Very slightly soluble	From 1,000 to 10,000
Practically insoluble, Insoluble	or Greater than or equal to 10,000

5.40. Identification Test

The compendial test titled Identification is provided as an aid in verifying the identity of articles as they are purported to be, e.g., those taken from labeled containers. Tests presented in the Identification section shall be used to assist in establishing the identity of the substance but are not necessarily sufficient to establish proof of identity. Other tests and specifications in the monograph often are necessary to establish or confirm the identity of an article. Failure of an article to meet the requirements of a prescribed Identification test may indicate that the article is mislabeled.

5.50. Assay

Assay tests for compounded preparations are not intended for evaluating a compounded preparation before dispensing, but instead are intended to serve as the official test in the event of a question or dispute regarding the preparation's conformance to official standards.

5.50.10. Units of Potency (Biological)

For substances that cannot be completely characterized by chemical and physical means, it may be necessary to express quantities of activity in biological units of potency, each defined by an authoritative, designated reference standard.

Units of biological potency defined by the World Health Organization (WHO) for International Biological Standards and International Biological Reference Preparations are termed International Units (IU). Monographs refer to the units defined by USP Reference Standards as "USP Units." For biological products, units of potency are defined by the corresponding U.S. Standard established by FDA, whether or not International Units or USP Units have been defined (see [Biologics 1041](#)).

5.60. Impurities and Foreign Substances

Tests for the presence of impurities and foreign substances are provided to limit such substances to amounts that are unobjectionable under conditions in which the article is customarily employed (see also [Impurities in Official Articles 1086](#)).

Nonmonograph tests and acceptance criteria suitable for detecting and controlling impurities that may result from a change in the processing methods or that may be introduced from external sources should be employed in addition to the tests provided in the individual monograph, where the presence of the impurity is inconsistent with applicable good manufacturing practices or good pharmaceutical practice.

5.60.10. Other Impurities in USP and NF Articles

If a USP or NF monograph includes an assay or organic impurity test based on chromatography, other than a test for residual solvents, and that monograph procedure does not detect an impurity present in the substance, the amount and identity of the impurity, where both are known, shall be stated in the labeling (certificate of analysis) of the official substance, under the heading Other Impurity(ies).

The presence of any unlabeled other impurity in an official substance is a variance from the standard if the content is 0.1% or greater. The sum of all Other Impurities combined with the monograph-detected impurities may not exceed 2.0% (see [Ordinary Impurities 466](#)), unless otherwise stated in the monograph.

The following categories of drug substances are excluded from Other Impurities requirements:

- fermentation products and semi-synthetics derived therefrom,
- radiopharmaceuticals,
- biologics,
- biotechnology-derived products,
- peptides,
- herbals, and

- crude products of animal or plant origin.

Any substance known to be toxic shall not be listed under Other Impurities.

5.60.20. Residual Solvents in USP and NF Articles

All USP and NF articles are subject to relevant control of residual solvents, even when no test is specified in the individual monograph. If solvents are used during production, they must be of suitable quality. In addition, the toxicity and residual level of each solvent shall be taken into consideration, and the solvents limited according to the principles defined and the requirements specified in Residual Solvents 467, using the general methods presented therein or other suitable methods.

5.70. Performance Tests

Where content uniformity determinations have been made using the same analytical methodology specified in the Assay, with appropriate allowances made for differences in sample preparation, the average of all of the individual content uniformity determinations may be used as the Assay value.

5.80. USP Reference Standards

USP Reference Standards are authentic specimens that have been approved by the USP Reference Standards Expert Committee as suitable for use as comparison standards in USP or NF tests and assays. (See USP Reference Standards 11.) Current official lots of USP Reference Standards are published in the USP Reference Standards Catalog. Where a procedure calls for the use of a compendial article rather than for a USP Reference Standard as a material standard of reference, a substance meeting all of the compendial monograph requirements for that article shall be used. No new USP or NF standard or procedure requiring the use of a new USP Reference Standard shall be official until the specified USP Reference Standard is available.

Unless a reference standard label bears a specific potency or content, assume the reference standard is 100.0% pure in the official application. Unless otherwise directed in the procedure in the individual monograph or in a general chapter, USP Reference Standards are to be used in accordance with the instructions on the label of the Reference Standard.

6. TESTING PRACTICES AND PROCEDURES

6.10. Safe Laboratory Practices

In performing compendial procedures, safe laboratory practices shall be followed, including precautionary measures, protective equipment, and work practices consistent with the chemicals and procedures used. Before undertaking any procedure described in the compendia, the analyst should be aware of the hazards associated with the chemicals and the techniques and means of protecting against them. These compendia are not designed to describe such hazards or protective measures.

6.20. Automated Procedures

Automated and manual procedures employing the same basic chemistry are considered equivalent.

6.30. Alternative and Harmonized Methods and Procedures

Alternative methods and/or procedures may be used if they provide advantages in terms of accuracy, sensitivity, precision, selectivity, or adaptability to automation or computerized data reduction, or in other special circumstances. Such alternative procedures and methods shall be validated as described in the general chapter Validation of Compendial Procedures 1225 and must be shown to give equivalent or better results. Only those results obtained by the methods and procedures given in the compendium are conclusive.

Alternative procedures should be submitted to USP for evaluation as a potential replacement or addition to the standard (see section 4.10, Monographs).

Certain general chapters contain a statement that the text in question is harmonized with the corresponding text of the European Pharmacopoeia and/or the Japanese Pharmacopoeia and that these texts are interchangeable. Therefore, if a substance or preparation is found to comply with a requirement using an interchangeable method or procedure from one of these pharmacopeias, it should comply with the requirements of the USP. When a difference appears, or in the event of dispute, only the result obtained by the method and/or procedure given in the USP is conclusive.

6.40. Dried, Anhydrous, Ignited, or Solvent-Free Basis

All calculations in the compendia assume an “as-is” basis unless otherwise specified.

Test procedures may be performed on the undried or unignited substance and the results calculated on the dried, anhydrous, or ignited basis, provided a test for Loss on drying, or Water, or Loss on ignition, respectively, is given in the monograph. Where the presence of moisture or other volatile material may interfere with the procedure, previous drying of the substance is specified in the individual monograph and is obligatory.

The term “solvent-free” signifies that the calculation shall be corrected for the presence of known solvents as determined using the methods described in Residual Solvents 467 unless a test for limit of organic solvents is provided in the monograph.

The term “previously dried” without qualification signifies that the substance shall be dried as directed under Loss on Drying 731 or Water Determination 921 (gravimetric determination).

Where drying in vacuum over a desiccant is directed, a vacuum desiccator, a vacuum drying pistol, or other suitable vacuum drying apparatus shall be used.

6.40.10. Ignite To Constant Weight

“Ignite to constant weight” means that ignition shall be continued at 800 ± 25 , unless otherwise indicated, until two consecutive weighings, the second of which is taken after an additional period appropriate to the nature and quantity of the residue, do not differ by more than 0.50 mg per g of substance taken.

6.40.20. Dried To Constant Weight

“Dried to constant weight” means that drying shall be continued until two consecutive weighings, the second of which is taken after an additional drying period appropriate to the nature and quantity of the residue, do not differ by more than 0.50 mg per g of substance taken.

6.50. Preparation of Solutions

6.50.10. Filtration

Where a procedure gives direction to “filter” without further qualification, the liquid shall be passed through suitable filter paper or equivalent device until the filtrate is clear. Due to the possibility of filter effects, the initial volumes of a filtrate may be discarded.

6.50.20. Solutions

Unless otherwise specified, all solutions shall be prepared with Purified Water. Solutions for quantitative measures shall be prepared using accurately weighed or accurately measured analytes (see section 8.20, About).

An expression such as “(1 in 10)” means that 1 part by volume of a liquid shall be diluted with, or 1 part by weight of a solid shall be dissolved in, a sufficient quantity of the diluent or solvent to make the volume of the finished solution 10 parts by volume. An expression such as “(20:5:2)” means that the respective numbers of parts, by volume, of the designated liquids shall be mixed, unless otherwise indicated.

6.50.20.1. Adjustments to Solutions

When a specified concentration is called for in a procedure, a solution of other normality or molarity may be used, provided that allowance is made for the difference in concentration and that the change does not increase the error of measurement.

Unless otherwise indicated, analyte concentrations shall be prepared to within ten percent (10%) of the indicated value. In the special case in which a procedure is adapted to the working range of an instrument, solution concentrations may differ from the indicated value by more than ten percent (10%), with appropriate changes in associated calculations. Any changes shall fall within the validated range of the instrument.

When adjustment of pH is indicated with either an acid or base and the concentration is not indicated, appropriate concentrations of that acid or base may be used.

6.50.20.2. Test Solutions

Information on Test Solutions (TS) is provided in the Test Solutions portion of the Reagents, Indicators, and Solutions section of the USP–NF. Use of an alternative Test Solution or a change in the Test Solution used may require validation.

6.50.20.3. Indicator Solutions

Where a procedure specifies the use of an indicator TS, approximately 0.2 mL, or 3 drops, of the solution shall be added unless otherwise directed.

6.60. Units Necessary to Complete a Test

Unless otherwise specified, a sufficient number of units to ensure a suitable analytical result shall be taken.

6.60.10. Tablets

Where the procedure of a Tablet monograph directs to weigh and finely powder not fewer than a given number of Tablets, a counted number of Tablets shall be weighed and reduced to a powder. The portion of the powdered Tablets taken shall be representative of the whole Tablets and shall, in turn, be weighed accurately.

6.60.20. Capsules

Where the procedure of a Capsule monograph gives direction to remove, as completely as possible, the contents of not fewer than a given number of the Capsules, a counted number of Capsules shall be carefully opened and the contents quantitatively removed, combined, mixed, and weighed accurately. The portion of mixed Capsules contents taken shall be representative of the contents of the Capsules and shall, in turn, be weighed accurately.

6.70. Reagents

The proper conduct of the compendial procedures and the reliability of the results depend, in part, upon the quality of the reagents used in the performance of the procedures. Unless otherwise specified, reagents conforming to the specifications set forth in the current edition of Reagent Chemicals published by the American Chemical Society (ACS) shall be used. Where such ACS reagent specifications are not available or where the required purity differs, compendial specifications for reagents of acceptable quality are provided (see the Reagents, Indicators, and Solutions section of the USP–NF). Reagents not covered by any of these specifications should be of a grade suitable to the proper performance of the method of assay or test involved.

Listing of these reagents, including the indicators and solutions employed as reagents, in no way implies that they have therapeutic utility; furthermore, any reference to USP or NF in their labeling shall include also the term “reagent” or “reagent grade.” USP may supply reagents if they otherwise may not be generally commercially available.

6.80. Equipment

Unless otherwise specified, a specification for a definite size or type of container or apparatus in a procedure is given solely as a recommendation. Other dimensions or types may be used if they are suitable for the intended use.

6.80.10. Apparatus for Measurement

Where volumetric flasks or other exact measuring, weighing, or sorting devices are specified, this or other equipment of at least equivalent accuracy shall be employed.

6.80.10.1. Pipet

Where a pipet is specified, a suitable buret may be substituted. Where a “to contain” pipet is specified, a suitable volumetric flask may be substituted.

6.80.10.2. Light Protection

Where low-actinic or light-resistant containers are specified, either containers specially treated to protect contents from light or clear containers that have been rendered opaque by application of a suitable coating or wrapping may be used.

6.80.20. Instrumental Apparatus

An instrument may be substituted for the specified instrument if the substitute uses the same fundamental principles of operation and is of equivalent or greater sensitivity and accuracy. These characteristics shall be qualified as appropriate. Where a particular brand or source of a material, instrument, or piece of equipment, or the name and address of a manufacturer or distributor, is mentioned (ordinarily in a footnote), this identification is furnished solely for informational purposes as a matter of convenience, without implication of approval, endorsement, or certification.

6.80.20.1. Chromatographic Tubes and Columns

The term “diameter” refers to internal diameter (ID).

6.80.20.2. Tubing

The term “diameter” refers to outside diameter (OD).

6.80.20.3. Steam Bath

Where use of a steam bath is directed, use actively flowing steam or another regulated heat source controlled at an equivalent temperature.

6.80.20.4. Water Bath

A water bath requires vigorously boiling water unless otherwise specified.

7. TEST RESULTS

7.10. Interpretation of Requirements

Analytical results observed in the laboratory (or calculated from experimental measurements) are compared with stated acceptance criteria to determine whether the article conforms to compendial requirements.

The reportable value, which often is a summary value for several individual determinations, is compared with the acceptance criteria. The reportable value is the end result of a completed measurement procedure, as documented.

Where acceptance criteria are expressed numerically herein through specification of an upper and/or lower limit, permitted values include the specified values themselves, but no values outside the limit(s). Acceptance criteria are considered significant to the last digit shown.

7.10.10. Equivalence Statements in Titrimetric Procedures

The directions for titrimetric procedures conclude with a statement of the weight of the analyte that is equivalent to each mL of the standardized titrant. In such an equivalence statement, the number of significant figures in the concentration of the titrant should be understood to correspond to the number of significant figures in the weight of the analyte. Corrections to calculations based on the blank determination are to be made for all titrimetric assays where appropriate (see [Titrimetry 541](#)).

7.20. Rounding Rules

The observed or calculated values shall be rounded off to the number of decimal places that is in agreement with the limit expression. Numbers should not be rounded until the final calculations for the reportable value have been completed. Intermediate calculations (e.g., slope for linearity) may be rounded for reporting purposes, but the original (not rounded) value should be used for any additional required calculations. Acceptance criteria are fixed numbers and are not rounded.

When rounding is required, consider only one digit in the decimal place to the right of the last place in the limit expression. If this digit is smaller than 5, it is eliminated and the preceding digit is unchanged. If this digit is equal to or greater than 5, it is eliminated and the preceding digit is increased by 1.

Illustration of Rounding Numerical Values for Comparison with Requirements			
Compendial Requirement	Unrounded Value	Rounded Result	Conforms

Illustration of Rounding Numerical Values for Comparison with Requirements				
Compendial Requirement			Unrounded Value	Rounded Result
Assay	limit	98.0%	97.96%	98.0%
			97.92%	97.9%
			97.95%	98.0%
Assay	limit	101.5%	101.55%	101.6%
			101.46%	101.5%
			101.45%	101.5%
Limit test	0.02%		0.025%	0.03%
			0.015%	0.02%
			0.027%	0.03%
Limit test	3 ppm		3.5 ppm	4 ppm
			3.4 ppm	3 ppm
			2.5 ppm	3 ppm

8. TERMS AND DEFINITIONS

8.10. Abbreviations

- RS refers to a USP Reference Standard.
- CS refers to a Colorimetric Solution.
- TS refers to a Test Solution.
- VS refers to a Volumetric Solution that is standardized in accordance with directions given in the individual monograph or in the Reagents, Indicators, and Solutions section of USP–NF.

8.20. About

“About” indicates a quantity within 10%.

If the measurement is stated to be “accurately measured” or “accurately weighed,” follow the statements in the general chapters Volumetric Apparatus 31 and Weights and Balances 41, respectively.

8.30. Alcohol Content

Percentages of alcohol, such as those under the heading Alcohol content, refer to percentage by volume of C₂H₅OH at 15.56. Where a formula, test, or assay calls for alcohol, ethyl alcohol, or ethanol, the USP monograph article Alcohol shall be used. Where reference is made to “C₂H₅OH,” absolute (100 percent) ethanol is intended. Where a procedure calls for dehydrated alcohol, alcohol absolute, or anhydrous alcohol, the USP monograph article Dehydrated Alcohol shall be used.

8.40. Atomic Weights

Atomic weights used in computing molecular weights and the factors in the assays and elsewhere are those established by the IUPAC Commission on Atomic Weights and Isotopic Abundances.

8.50. Blank Determinations

Where it is directed that “any necessary correction” be made by a blank determination, the determination shall be conducted using the same quantities of the same reagents treated in the same manner as the solution or mixture containing the portion of the substance under assay or test, but with the substance itself omitted.

8.60. Concomitantly

“Concomitantly” denotes that the determinations or measurements are to be performed in immediate succession.

8.70. Desiccator

The instruction “in a desiccator” indicates use of a tightly closed container of suitable size and design that maintains an atmosphere of low moisture content by means of a suitable desiccant such as anhydrous calcium chloride, magnesium perchlorate, phosphorus pentoxide, or silica gel. See also section 8.220, Vacuum Desiccator.

8.80. Logarithms

Logarithms are to the base 10.

8.90. Microbial Strain

A microbial strain cited and identified by its ATCC catalog number shall be used directly or, if subcultured, shall be used not more than five passages removed from the original strain.

8.100. Negligible

“Negligible” indicates a quantity not exceeding 0.50 mg.

8.110. NLT/NMT

“NLT” means “not less than.” “NMT” means “not more than.”

8.120. Odor

“Odorless,” “practically odorless,” “a faint characteristic odor,” and variations thereof indicate evaluation of a suitable quantity of freshly opened material after exposure to the air for 15 minutes. An odor designation is descriptive only and should not be regarded as a standard of purity for a particular lot of an article.

8.130. Percent

“Percent” used without qualification means:

- For mixtures of solids and semisolids, percent weight in weight;
- For solutions or suspensions of solids in liquids, percent weight in volume;
- For solutions of liquids in liquids, percent volume in volume;
- For solutions of gases in liquids, percent weight in volume.

For example, a 1 percent solution is prepared by dissolving 1 g of a solid or semisolid, or 1 mL of a liquid, in sufficient solvent to make 100 mL of the solution.

8.140. Percentage Concentrations

Percentage concentrations are expressed as follows:

- Percent Weight in Weight (w/w) is defined as the number of g of a solute in 100 g of solution.
- Percent Weight in Volume (w/v) is defined as number of g of a solute in 100 mL of solution.
- Percent Volume in Volume (v/v) is defined as the number of mL of a solute in 100 mL of solution.

8.150. Pressure

Pressure is determined by use of a suitable manometer or barometer calibrated in terms of the pressure exerted by a column of mercury of the stated height.

8.160. Reaction Time

Reaction time is 5 minutes unless otherwise specified.

8.170. Specific Gravity

Specific gravity is the weight of a substance in air at 25 divided by the weight of an equal volume of water at the same temperature.

8.180. Temperatures

Temperatures are expressed in centigrade (Celsius) degrees, and all measurements are made at 25 unless otherwise indicated. Where moderate heat is specified, any temperature not higher than 45(113 F) is indicated.

8.190. Time

Unless otherwise specified, rounding rules, as described in section 7.20, Rounding Rules, apply to any time specified.

8.200. Transfer

“Transfer” indicates a quantitative manipulation.

8.210. Vacuum

“Vacuum” denotes exposure to a pressure of less than 20 mm of mercury (2.67 kPas), unless otherwise indicated.

8.220. Vacuum Desiccator

“Vacuum desiccator” indicates a desiccator that maintains a low-moisture atmosphere at a reduced pressure of not more than 20 mm of mercury (2.67 kPas) or at the pressure designated in the individual monograph.

8.230. Water

8.230.10. Water as an Ingredient in an Official Product

As an ingredient in an official product, water meets the requirements of the appropriate water monograph in USP or NF.

8.230.20. Water in the Manufacture of Official Substances

When used in the manufacture of official substances, water may meet the requirements for drinking water as set forth in the regulations of the U.S. Environmental Protection Agency (potable water).

8.230.30. Water in a Compendial Procedure

When water is called for in a compendial procedure, the USP article Purified Water shall be used unless otherwise specified. Definitions for High-Purity Water and Carbon Dioxide-Free Water are provided in Containers—Glass 660. Definitions of other types of water are provided in Water for Pharmaceutical Purposes 1231.

8.240. Weights and Measures

In general, weights and measures are expressed in the International System of Units (SI) as established and revised by the Conférence générale des poids et mesures. For compendial purposes, the term “weight” is considered to be synonymous with “mass.”

Molality is designated by the symbol m preceded by a number that represents the number of moles of the designated solute contained in 1 kilogram of the designated solvent.

Molarity is designated by the symbol M preceded by a number that represents the number of moles of the designated solute contained in an amount of the designated solvent that is sufficient to prepare 1 liter of solution.

Normality is designated by the symbol N preceded by a number that represents the number of equivalents of the designated solute contained in an amount of the designated solvent that is sufficient to prepare 1 liter of solution.

9. PRESCRIBING AND DISPENSING

9.10 Use of Metric Units

Prescriptions for compendial articles shall be written to state the quantity and/or strength desired in metric units unless otherwise indicated in the individual monograph (see also Units of Potency, section 5.50.10 above). If an amount is prescribed by any other system of measurement, only an amount that is the metric equivalent of the prescribed amount shall be dispensed. Apothecary unit designations on labels and labeling shall not be used.

9.20 Changes in Volume

In the dispensing of prescription medications, slight changes in volume owing to variations in room temperatures may be disregarded.

10. PRESERVATION, PACKAGING, STORAGE, AND LABELING

10.10. Storage Under Nonspecific Conditions

If no specific directions or limitations are provided in the Packaging and Storage section of an individual USP monograph or in the labeling of an article recognized in USP, the conditions of storage shall include storage at controlled room temperature, protection from moisture, and, where necessary, protection from light. Such articles shall be protected from moisture, freezing, and excessive heat, and, where necessary, from light during shipping and distribution. Drug substances are exempt from the requirements in this paragraph.

Regardless of quantity, where no specific storage directions or limitations are provided in an individual NF monograph or stated in the labeling of an article recognized in NF, the conditions of storage and distribution shall include protection from moisture, freezing, excessive heat, and, where necessary, from light.

10.20. Containers

The container is that which holds the article and is or may be in direct contact with the article. The immediate container is that which is in direct contact with the article at all times. The closure is a part of the container.

Before being filled, the container should be clean. Special precautions and cleaning procedures may be necessary to ensure that each container is clean and that extraneous matter is not introduced into or onto the article.

The container does not interact physically or chemically with the article placed in it so as to alter the strength, quality, or purity of the article beyond the official requirements.

The compendial requirements for the use of specified containers apply also to articles as packaged by the pharmacist or other dispenser, unless otherwise indicated in the individual monograph.

10.20.10. Tamper-Evident Packaging

The container or individual carton of a sterile article intended for ophthalmic or otic use, except where extemporaneously compounded for immediate dispensing on prescription, shall be so sealed that the contents cannot be used without obvious destruction of the seal.

Articles intended for sale without prescription are also required to comply with the tamper-evident packaging and labeling requirements of the FDA where applicable.

Preferably, the immediate container and/or the outer container or protective packaging used by a manufacturer or distributor for all dosage forms that are not specifically exempt is designed so as to show evidence of any tampering with the contents.

10.20.20. Light-Resistant Container

A light-resistant container (see Light Transmission Test under Containers—Performance Testing 671) protects the contents from the effects of light by virtue of the specific properties of the material of which it is composed, including any coating applied to it. Alternatively, a clear and colorless or a translucent container may be made light-resistant by means of an opaque covering, in which case the label of the container bears a statement that the opaque covering is needed until the contents are to be used or administered. Where it is directed to “protect from light” in an individual monograph, preservation in a light-resistant container is intended.

Where an article is required to be packaged in a light-resistant container, and if the container is made light-resistant by means of an opaque covering, a single-use, unit-dose container or mnemonic pack for dispensing may not be removed from the outer opaque covering before dispensing.

10.20.30. Well-Closed Container

A well-closed container protects the contents from extraneous solids and from loss of the article under the ordinary or customary conditions of handling, shipment, storage, and distribution.

10.20.40. Tight Container

A tight container protects the contents from contamination by extraneous liquids, solids, or vapors; from loss of the article; and from efflorescence, deliquescence, or evaporation under the ordinary or customary conditions of handling, shipment, storage, and distribution; and is capable of tight reclosure. Where a tight container is specified, it may be replaced by a hermetic container for a single dose of an article.

A gas cylinder is a metallic container designed to hold a gas under pressure. As a safety measure, for carbon dioxide, cyclopropane, helium, nitrous oxide, and oxygen, the Pin-Index Safety System of matched fittings is recommended for cylinders of Size E or smaller.

[note—Where packaging and storage in a tight container or a well-closed container is specified in the individual monograph, the container used for an article when dispensed on prescription meets the requirements under Containers—Performance Testing 671.]

10.20.50. Hermetic Container

A hermetic container is impervious to air or any other gas under the ordinary or customary conditions of handling, shipment, storage, and distribution.

10.20.60. Single-Unit Container

A single-unit container is one that is designed to hold a quantity of drug product intended for administration as a single dose or a single finished device intended for use promptly after the container is opened. Preferably, the immediate container and/or the outer container or protective packaging shall be so designed as to show evidence of any tampering with the contents. Each single-unit container shall be labeled to indicate the identity, quantity and/or strength, name of the manufacturer, lot number, and expiration date of the article.

10.20.70. Single-Dose Container

A single-dose container is a single-unit container for articles intended for parenteral administration only. A single-dose container is labeled as such. Examples of single-dose containers include prefilled syringes, cartridges, fusion-sealed containers, and closure-sealed containers when so labeled. (See also Containers for Injections under Injections 1.)

10.20.80. Unit-Dose Container

A unit-dose container is a single-unit container for articles intended for administration by other than the parenteral route as a single dose, direct from the container.

10.20.90. Unit-of-Use Container

A unit-of-use container is one that contains a specific quantity of a drug product and that is intended to be dispensed as such without further modification except for the addition of appropriate labeling. A unit-of-use container is labeled as such.

10.20.100. Multiple-Unit Container

A multiple-unit container is a container that permits withdrawal of successive portions of the contents without changing the strength, quality, or purity of the remaining portion.

10.20.110. Multiple-Dose Container

A multiple-dose container is a multiple-unit container for articles intended for parenteral administration only. (See also Containers for Injections under Injections 1.)

10.20.120. Requirements under the Poison Prevention Packaging Act (PPPA)

This act (see the website, www.cpsc.gov/businfo/pppa.html) requires special packaging of most human oral prescription drugs, oral controlled drugs, certain non-oral prescription drugs, certain dietary supplements, and many over-the-counter (OTC) drug preparations in order to protect the public from personal injury or illness from misuse of these preparations (16 CFR § 1700.14).

The immediate packaging of substances regulated under the PPPA shall comply with the special packaging standards (16 CFR § 1700.15 and 16 CFR § 1700.20). The PPPA regulations for special packaging apply to all packaging types including reclosable, nonclosable, and unit-dose types.

Special packaging is not required for drugs dispensed within a hospital setting for inpatient administration. Manufacturers and packagers of bulk-packaged prescription drugs do not have to use special packaging if the drug will be repackaged by the pharmacist. PPPA-regulated prescription drugs may be dispensed in non-child-resistant packaging upon the request of the purchaser or when directed in a legitimate prescription (15 U.S.C. § 1473).

Manufacturers or packagers of PPPA-regulated OTC preparations are allowed to package one size in non-child-resistant packaging as long as popular-size, special packages are also supplied. The non-child-resistant package requires special labeling (16 CFR § 1700.5).

Various types of child-resistant packages are covered in ASTM International Standard D-3475, Standard Classification of Child-Resistant Packaging. Examples are included as an aid in the understanding and comprehension of each type of classification.

10.30. Storage Temperature and Humidity

Specific directions are stated in some monographs with respect to the temperatures and humidity at which official articles shall be stored and distributed (including the shipment of articles to the consumer) when stability data indicate that storage and distribution at a lower or a higher temperature and a higher humidity produce undesirable results. Such directions apply except where the label on an article states a different storage temperature on the basis of stability studies of that particular formulation. Where no specific storage directions or limitations are provided in the individual monograph, but the label of an article states a storage temperature that is based on stability studies of that particular formulation, such labeled storage directions apply. (See also Pharmaceutical Stability 1150.) The conditions are defined by the following terms.

10.30.10. Freezer

“Freezer” indicates a place in which the temperature is maintained thermostatically between 25 and 10 (13 and 14F).

10.30.20. Cold

Any temperature not exceeding 8 (46F) is “cold.” A “refrigerator” is a cold place in which the temperature is maintained thermostatically between 2 and 8 (36 and 46F).

10.30.30. Cool

Any temperature between 8 and 15 (46 and 59F) is “cool.” An article for which storage in a cool place is directed may, alternatively, be stored and distributed in a refrigerator, unless otherwise specified by the individual monograph.

10.30.40. Controlled Cold Temperature

“Controlled cold temperature” is defined as temperature maintained thermostatically between 2 and 8 (36 and 46 F), that allows for excursions in temperature between 0 and 15 (32 and 59 F) that may be experienced during storage, shipping, and distribution such that the allowable calculated mean kinetic temperature is not more than 8 (46 F). Transient spikes up to 25 (77 F) may be permitted if the manufacturer so instructs and provided that such spikes do not exceed 24 hours unless supported by stability data or the manufacturer instructs otherwise.

10.30.50. Room Temperature

“Room temperature” indicates the temperature prevailing in a working area.

10.30.60. Controlled Room Temperature

“Controlled room temperature” indicates a temperature maintained thermostatically that encompasses the usual and customary working environment of 20 to 25 (68 to 77F); that results in a mean kinetic temperature calculated to be not more than 25; and that allows for excursions between 15 and 30 (59 and 86F) that are experienced in pharmacies, hospitals, and warehouses. Provided the mean kinetic temperature remains in the allowed range, transient spikes up to 40 are permitted as long as they do not exceed 24 hours. Spikes above 40 may be permitted if the manufacturer so instructs. Articles may be labeled for storage at “controlled room temperature” or at “up to 25”, or other wording based on the same mean kinetic temperature. The mean kinetic temperature is a calculated value that may be used as an isothermal storage temperature that simulates the nonisothermal effects of storage temperature variations. (See also [Pharmaceutical Stability 1150](#).)

An article for which storage at controlled room temperature is directed may, alternatively, be stored and distributed in a cool place, unless otherwise specified in the individual monograph or on the label.

10.30.70. Warm

Any temperature between 30 and 40 (86 and 104F) is “warm.”

10.30.80. Excessive Heat

“Excessive heat” means any temperature above 40 (104F).

10.30.90. Protection From Freezing

Where, in addition to the risk of breakage of the container, freezing subjects an article to loss of strength or potency, or to destructive alteration of its characteristics, the container label bears an appropriate instruction to protect the article from freezing.

10.30.100. Dry Place

The term “dry place” denotes a place that does not exceed 40% average relative humidity at Controlled Room Temperature or the equivalent water vapor pressure at other temperatures. The determination may be made by direct measurement at the place or may be based on reported climatic conditions. Determination is based on not less than 12 equally spaced measurements that encompass either a season, a year, or, where recorded data demonstrate, the storage period of the article. There may be values of up to 45% relative humidity provided that the average value is 40% relative humidity.

Storage in a container validated to protect the article from moisture vapor, including storage in bulk, is considered storage in a dry place.

10.40. Labeling

The term “labeling” designates all labels and other written, printed, or graphic matter upon an immediate container of an article or upon, or in, any package or wrapper in which it is enclosed, except any outer shipping container. The term “label” designates that part of the labeling upon the immediate container.

A shipping container containing a single article, unless such container is also essentially the immediate container or the outside of the consumer package, is labeled with a minimum of product identification (except for controlled articles), lot number, expiration date, and conditions for storage and distribution.

Articles in these compendia are subject to compliance with such labeling requirements as may be promulgated by governmental bodies in addition to the compendial requirements set forth for the articles.

10.40.10. Amount of Ingredient Per Dosage Unit

The strength of a drug product is expressed on the container label in terms of micrograms or milligrams or grams or percentage of the therapeutically active moiety or drug substance, whichever form is used in the title, unless

otherwise indicated in an individual monograph. Both the active moiety and drug substance names and their equivalent amounts are then provided in the labeling.

Official articles in capsule, tablet, or other unit dosage form shall be labeled to express the quantity of each active ingredient or recognized nutrient contained in each such unit; except that, in the case of unit-dose oral solutions or suspensions, whether supplied as liquid preparations or as liquid preparations that are constituted from solids upon addition of a designated volume of a specific diluent, the label shall express the quantity of each active ingredient or recognized nutrient delivered under the conditions prescribed in Deliverable Volume 698. Official drug products not in unit dosage form shall be labeled to express the quantity of each active ingredient in each milliliter or in each gram, or to express the percentage of each such ingredient (see 8.140., Percentage Concentrations), except that oral liquids or solids intended to be constituted to yield oral liquids may, alternatively, be labeled in terms of each 5-mL portion of the liquid or resulting liquid. Unless otherwise indicated in a monograph or chapter, such declarations of strength or quantity shall be stated only in metric units. See also 5.50.10., Units of Potency (Biological).

10.40.20. Use of Leading and Terminal Zeros

To help minimize the possibility of errors in the dispensing and administration of drugs, the quantity of active ingredient when expressed in whole numbers shall be shown without a decimal point that is followed by a terminal zero (e.g., express as 4 mg [not 4.0 mg]). The quantity of active ingredient when expressed as a decimal number smaller than 1 shall be shown with a zero preceding the decimal point (e.g., express as 0.2 mg [not .2 mg]).

10.40.30. Labeling of Salts of Drugs

It is an established principle that official articles shall have only one official title. For purposes of saving space on labels, and because chemical symbols for the most common inorganic salts of drugs are well known to practitioners as synonymous with the written forms, the following alternatives are permitted in labeling official articles that are salts: HCl for hydrochloride; HBr for hydrobromide; Na for sodium; and K for potassium. The symbols Na and K are intended for use in abbreviating names of the salts of organic acids, but these symbols are not used where the word Sodium or Potassium appears at the beginning of an official title (e.g., Phenobarbital Na is acceptable, but Na Salicylate is not to be written).

10.40.40. Labeling Vitamin-Containing Products

The vitamin content of an official drug product shall be stated on the label in metric units per dosage unit. The amounts of vitamins A, D, and E may be stated also in USP Units. Quantities of vitamin A declared in metric units refer to the equivalent amounts of retinol (vitamin A alcohol). The label of a nutritional supplement shall bear an identifying lot number, control number, or batch number.

10.40.50. Labeling Botanical-Containing Products

The label of an herb or other botanical intended for use as a dietary supplement bears the statement, "If you are pregnant or nursing a baby, seek the advice of a health professional before using this product."

10.40.60. Labeling Parenteral And Topical Preparations

The label of a preparation intended for parenteral or topical use states the names of all added substances (see 5.20., Added Substances, Excipients, and Ingredients and see Labeling under Injections 1), and, in the case of parenteral preparations, also their amounts or proportions, except that for substances added for adjustment of pH or to achieve isotonicity, the label may indicate only their presence and the reason for their addition.

10.40.70. Labeling Electrolytes

The concentration and dosage of electrolytes for replacement therapy (e.g., sodium chloride or potassium chloride) shall be stated on the label in milliequivalents (mEq). The label of the product shall indicate also the quantity of ingredient(s) in terms of weight or percentage concentration.

10.40.80. Labeling Alcohol

The content of alcohol in a liquid preparation shall be stated on the label as a percentage (v/v) of C₂H₅OH.

10.40.90. Special Capsules and Tablets

The label of any form of Capsule or Tablet intended for administration other than by swallowing intact bears a prominent indication of the manner in which it shall be used.

10.40.100. Expiration Date and Beyond-Use Date

The label of an official drug product or nutritional or dietary supplement product shall bear an expiration date. All articles shall display the expiration date so that it can be read by an ordinary individual under customary conditions of purchase and use. The expiration date shall be prominently displayed in high contrast to the background or sharply embossed, and easily understood (e.g., "EXP 6/08," "Exp. June 08," or "Expires 6/08"). [note—For additional information and guidance, refer to the Consumer Healthcare Products Association's Voluntary Codes and Guidelines of the Self-Medication Industry.]

The monographs for some preparations state how the expiration date that shall appear on the label shall be determined. In the absence of a specific requirement in the individual monograph for a drug product or nutritional supplement, the label shall bear an expiration date assigned for the particular formulation and package of the article, with the following exception: the label need not show an expiration date in the case of a drug product or nutritional

supplement packaged in a container that is intended for sale without prescription and the labeling of which states no dosage limitations, and which is stable for not less than 3 years when stored under the prescribed conditions.

Where an official article is required to bear an expiration date, such article shall be dispensed solely in, or from, a container labeled with an expiration date, and the date on which the article is dispensed shall be within the labeled expiry period. The expiration date identifies the time during which the article may be expected to meet the requirements of the compendial monograph, provided it is kept under the prescribed storage conditions. The expiration date limits the time during which the article may be dispensed or used. Where an expiration date is stated only in terms of the month and the year, it is a representation that the intended expiration date is the last day of the stated month. The beyond-use date is the date after which an article shall not be used. The dispenser shall place on the label of the prescription container a suitable beyond-use date to limit the patient's use of the article based on any information supplied by the manufacturer and the General Notices. The beyond-use date placed on the label shall not be later than the expiration date on the manufacturer's container.

For articles requiring constitution before use, a suitable beyond-use date for the constituted product shall be identified in the labeling.

For all other dosage forms, in determining an appropriate period of time during which a prescription drug may be retained by a patient after its dispensing, the dispenser shall take into account, in addition to any other relevant factors, the nature of the drug; the container in which it was packaged by the manufacturer and the expiration date thereon; the characteristics of the patient's container, if the article is repackaged for dispensing; the expected storage conditions to which the article may be exposed; any unusual storage conditions to which the article may be exposed; and the expected length of time of the course of therapy. The dispenser shall, on taking into account the foregoing, place on the label of a multiple-unit container a suitable beyond-use date to limit the patient's use of the article. Unless otherwise specified in the individual monograph, or in the absence of stability data to the contrary, such beyond-use date shall be not later than (a) the expiration date on the manufacturer's container, or (b) 1 year from the date the drug is dispensed, whichever is earlier. For nonsterile solid and liquid dosage forms that are packaged in single-unit and unit-dose containers, the beyond-use date shall be 1 year from the date the drug is packaged into the single-unit or unit-dose container or the expiration date on the manufacturer's container, whichever is earlier, unless stability data or the manufacturer's labeling indicates otherwise.

The dispenser shall maintain the facility where the dosage forms are packaged and stored, at a temperature such that the mean kinetic temperature is not greater than 25. The plastic material used in packaging the dosage forms shall afford better protection than polyvinyl chloride, which does not provide adequate protection against moisture permeation. Records shall be kept of the temperature of the facility where the dosage forms are stored, and of the plastic materials used in packaging.

10.40.100.1. Compounded Preparations

The label on the container or package of an official compounded preparation shall bear a beyond-use date. The beyond-use date is the date after which a compounded preparation is not to be used. Because compounded preparations are intended for administration immediately or following short-term storage, their beyond-use dates may be assigned based on criteria different from those applied to assigning expiration dates to manufactured drug products.

The monograph for an official compounded preparation typically includes a beyond-use requirement that states the time period following the date of compounding during which the preparation, properly stored, may be used. In the absence of stability information that is applicable to a specific drug and preparation, recommendations for maximum beyond-use dates have been devised for nonsterile compounded drug preparations that are packaged in tight, light-resistant containers and stored at controlled room temperature unless otherwise indicated (see Stability Criteria and Beyond-Use Dating under Stability of Compounded Preparations in the general test chapter [Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations 795](#)).

10.50. Guidelines for Packaging and Storage Statements in USP–NF Monographs

In order to provide users of the USP and NF with proper guidance on how to package and store official articles, every monograph in the USP and NF shall have a packaging and storage specification.

For the packaging portion of the statement, the choice of containers is given in this section 10, Preservation, Packaging, Storage, and Labeling, and includes Light-Resistant Container, Well-Closed Container, Tight Container, Hermetic Container, Single-Unit Container, Single-Dose Container, Unit-Dose Container, and Unit-of-Use Container. For most preparations, the choice is determined by the container in which it shall be dispensed (e.g., tight, well-closed, hermetic, unit-of-use, etc.). For drug substances, the choice would appear to be tight, well-closed, or, where needed, a light-resistant container. For excipients, given their typical nature as large-volume commodity items, with containers ranging from drums to tank cars, a well-closed container is an appropriate default. Therefore, in the absence of data indicating a need for a more protective class of container, the phrase “Preserve in well-closed containers” should be used as a default for excipients.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA - 8th EDITION**4. MONOGRAPHS**

TITLES Monograph titles are in English and French in the respective versions and there is a Latin subtitle.

RELATIVE ATOMIC AND MOLECULAR MASSES The relative atomic mass (*A_r*) or the relative molecular mass (*M_r*) is shown, as and where appropriate, at the beginning of each monograph. The relative atomic and molecular masses and the molecular and graphic formulae do not constitute analytical standards for the substances described.

CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE (CAS) REGISTRY NUMBER CAS registry numbers are included for information in monographs, where applicable, to provide convenient access to useful information for users. CAS Registry Number® is a Registered Trademark of the American Chemical Society.

DEFINITION Statements under the heading Definition constitute an official definition of the substance, preparation or other article that is the subject of the monograph. Limits of content. Where limits of content are prescribed, they are those determined by the method described under Assay. Herbal drugs. In monographs on herbal drugs, the definition indicates whether the subject of the monograph is, for example, the whole drug or the drug in powdered form. Where a monograph applies to the drug in several states, for example both to the whole drug and the drug in powdered form, the definition states this.

PRODUCTION Statements under the heading Production draw attention to particular aspects of the manufacturing process but are not necessarily comprehensive. They constitute mandatory requirements for manufacturers, unless otherwise stated. They may relate, for example, to source materials; to the manufacturing process itself and its validation and control; to in-process testing; or to testing that is to be carried out by the manufacturer on the final article, either on selected batches or on each batch prior to release. These statements cannot necessarily be verified on a sample of the final article by an independent analyst. The competent authority may establish that the instructions have been followed, for example, by examination of data received from the manufacturer, by inspection of manufacture or by testing appropriate samples. The absence of a Production section does not imply that attention to features such as those referred to above is not required. Choice of vaccine strain, Choice of vaccine composition. The Production section of a monograph may define the characteristics of a vaccine strain or vaccine composition. Unless otherwise stated, test methods given for verification of these characteristics are provided for information as examples of suitable methods. Subject to approval by the competent authority, other test methods may be used without validation against the method shown in the monograph.

CHARACTERS The statements under the heading Characters are not to be interpreted in a strict sense and are not requirements. Solubility. In statements of solubility in the Characters section, the terms used have the following significance, referred to a temperature between 15 °C and 25 °C.

Descriptive term	Approximate volume of solvent in millilitres per gram of solute
Very soluble	less than 1
Freely soluble	from 1 to 10
Soluble	from 10 to 30
Sparingly soluble	from 30 to 100
Slightly soluble	from 100 to 1000
Very slightly soluble	from 1000 to 10 000
Practically insoluble	more than 10 000

The term 'partly soluble' is used to describe a mixture where only some of the components dissolve. The term 'miscible' is used to describe a liquid that is miscible in all proportions with the stated solvent.

IDENTIFICATION Scope. The tests given in the Identification section are not designed to give a full confirmation of the chemical structure or composition of the product; they are intended to give confirmation, with an acceptable degree of assurance, that the article conforms to the description on the label. First and second identifications. Certain monographs have subdivisions entitled 'First identification' and 'Second identification'. The test or tests that constitute the 'First identification' may be used in all circumstances. The test or tests that constitute the 'Second identification' may be used in pharmacies provided it can be demonstrated that the substance or preparation is fully traceable to a batch certified to comply with all the other requirements of the monograph. Certain monographs give two or more sets of tests for the purpose of the first identification, which are equivalent and may be used independently. One or more of these sets usually contain a cross-reference to a test prescribed in the Tests section of the monograph. It may be used to simplify the work of the analyst carrying out the identification and the prescribed tests. For example, one identification set cross-refers to a test for enantiomeric purity while the other set gives a test for specific optical rotation: the intended purpose of the two is the same, that is, verification that the correct enantiomer is present. Powdered herbal drugs. Monographs on herbal drugs may contain schematic drawings of the powdered drug. These drawings complement the description given in the relevant identification test.

TESTS AND ASSAYS Scope. The requirements are not framed to take account of all possible impurities. It is not to be presumed, for example, that an impurity that is not detectable by means of the prescribed tests is tolerated if common sense and good pharmaceutical practice require that it be absent. See also below under Impurities.

Calculation. Where the result of a test or assay is required to be calculated with reference to the dried or anhydrous substance or on some other specified basis, the determination of loss on drying, water content or other property is carried out by the method prescribed in the relevant test in the monograph. The words 'dried substance' or 'anhydrous substance' etc. appear in parentheses after the result. **Limits.** The limits prescribed are based on data obtained in normal analytical practice; they take account of normal analytical errors, of acceptable variations in manufacture and compounding and of deterioration to an extent considered acceptable. No further tolerances are to be applied to the limits prescribed to determine whether the article being examined complies with the requirements of the monograph. In determining compliance with a numerical limit, the calculated result of a test or assay is first rounded to the number of significant figures stated, unless otherwise prescribed. The limits, regardless of whether the values are expressed as percentages or as absolute values, are considered significant to the last digit shown (for example 140 indicates 3 significant figures). The last figure of the result is increased by one when the part rejected is equal to or exceeds one half-unit, whereas it is not modified when the part rejected is less than a half-unit. **Indication of permitted limit of impurities.** For comparative tests, the approximate content of impurity tolerated, or the sum of impurities, may be indicated for information only. Acceptance or rejection is determined on the basis of compliance or non-compliance with the stated test. If the use of a reference substance for the named impurity is not prescribed, this content may be expressed as a nominal concentration of the substance used to prepare the reference solution specified in the monograph, unless otherwise described. **Herbal drugs.** For herbal drugs, the sulfated ash, total ash, water-soluble matter, alcohol-soluble matter, water content, content of essential oil and content of active principle are calculated with reference to the drug that has not been specially dried, unless otherwise prescribed in the monograph. **Equivalents.** Where an equivalent is given, for the purposes of the Pharmacopoeia only the figures shown are to be used in applying the requirements of the monograph. **Culture media.** The culture media described in monographs and general chapters have been found to be satisfactory for the intended purpose. However, the components of media, particularly those of biological origin, are of variable quality, and it may be necessary for optimal performance to modulate the concentration of some ingredients, notably: — peptones and meat or yeast extracts, with respect to their nutritive properties; — buffering substances; — bile salts, bile extract, deoxycholate, and colouring matter, depending on their selective properties; — antibiotics, with respect to their activity.

STORAGE The information and recommendations given under the heading Storage do not constitute a pharmacopoeial requirement but the competent authority may specify particular storage conditions that must be met. The articles described in the Pharmacopoeia are stored in such a way as to prevent contamination and, as far as possible, deterioration. Where special conditions of storage are recommended, including the type of container (see section 1.3. General chapters) and limits of temperature, they are stated in the monograph. The following expressions are used in monographs under Storage with the meaning shown. In an airtight container means that the product is stored in an airtight container (3.2). Care is to be taken when the container is opened in a damp atmosphere. A low moisture content may be maintained, if necessary, by the use of a desiccant in the container provided that direct contact with the product is avoided. Protected from light means that the product is stored either in a container made of a material that absorbs actinic light sufficiently to protect the contents from change induced by such light, or in a container enclosed in an outer cover that provides such protection, or is stored in a place from which all such light is excluded.

LABELLING In general, labelling of medicines is subject to supranational and national regulation and to international agreements. The statements under the heading Labelling are not therefore comprehensive and, moreover, for the purposes of the Pharmacopoeia only those statements that are necessary to demonstrate compliance or non-compliance with the monograph are mandatory. Any other labelling statements are included as recommendations. When the term 'label' is used in the Pharmacopoeia, the labelling statements may appear on the container, the package, a leaflet accompanying the package, or a certificate of analysis accompanying the article, as decided by the competent authority.

WARNINGS Materials described in monographs and reagents specified for use in the Pharmacopoeia may be injurious to health unless adequate precautions are taken. The principles of good quality control laboratory practice and the provisions of any appropriate regulations are to be observed at all times. Attention is drawn to particular hazards in certain monographs by means of a warning statement; absence of such a statement is not to be taken to mean that no hazard exists.

IMPURITIES A list of all known and potential impurities that have been shown to be detected by the tests in a monograph may be given. See also chapter 5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use. The impurities are designated by a letter or letters of the alphabet. Where a letter appears to be missing, the impurity designated by this letter has been deleted from the list during monograph development prior to publication or during monograph revision.

FUNCTIONALITY-RELATED CHARACTERISTICS OF EXCIPIENTS Monographs on excipients may have a section on functionality-related characteristics. The characteristics, any test methods for determination and any tolerances are not mandatory requirements; they may nevertheless be relevant for use of the excipient and are given for information (see also section 1.1. General statements).

REFERENCE STANDARDS Certain monographs require the use of reference standards (chemical reference substances, biological reference preparations, reference spectra). See also chapter 5.12. Reference standards. The European Pharmacopoeia Commission establishes the official reference standards, which are alone authoritative in case of arbitration. These reference standards are available from the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Information on the available reference standards and a batch validity statement can be obtained via the EDQM website.

THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA, NINTH EDITION

Monograph nomenclature

The main monograph title is given in Latin and English. A singular Latin form of the recommended or proposed International Nonproprietary Name (INN) is applied, unless otherwise indicated.

All names of substances, with certain traditional exceptions, are treated as second declension neuter substantives (e.g. Ethosuximidum).

The method of nomenclature adopted for salts is the traditional one of placing the name of the acid component in the nominative case (either second declension neuter or third declension masculine) and the other component in the genitive case (e.g. Codeini phosphas). With compounds that are not derived from true acids, both components of the title are placed in the nominative case, treating the main component as a neuter substantive and using an adjectival form of the complementary component in agreement with this substantive (e.g. Cloxacillinum with "natricus" as the adjectival form of Natrium, thus Cloxacillinum natricum).

Dosage forms are chosen by placing the Latin name of the dosage form in the nominative case and the active ingredient in the genitive case, (e.g. Ampicillini capsulae, Ephedrini sulfatis injectio). Whenever the dosage form is intended for reconstitution, this is indicated by using the word "ad" and the appropriate application in the fourth declension (e.g. Ampicillini natrici pulvis ad injectionem).

Chemical formula and relative molecular mass

When the chemical composition of a pharmacopoeial substance is known or generally accepted, the empirical chemical formula and the relative molecular mass are given. For organic substances, the graphic formula, when known or generally accepted, is also given. These formulae and relative molecular masses are given at the beginning of the monographs and are those of the chemically pure substances; they are not to be regarded as an indication of the purity of the substance under test. Elsewhere, in statements of specifications of purity and strength, and in descriptions of processes for assay, it is evident from the context that the formulae denote the pure chemical substances.

Chemical names

The chemical names are given in accordance with the rules laid down by the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). In many cases, when equally acceptable alternative names may be construed under these rules, more than one systematic name is given. Such alternative names are given especially when changes in the interpretation of IUPAC rules occurring in recent years have led to substantial modifications of the chemical names used for the substance. The recognition of substances is further facilitated by a registry number established by the Chemical Abstracts Service of the American Chemical Society (CAS No.).

Other names

Commonly used synonyms are given to aid identification of the article in question.

Definition

Statements given under the heading Definition or immediately after the heading Requirements constitute the official definition of the substance or dosage form that is the subject of the monograph. They constitute instructions or requirements with which the article must comply.

A dosage form that is the subject of a specific monograph must be prepared using an active ingredient that complies with the corresponding substance monograph. For example, the active ingredient used in preparing Artesunate tablets must comply with the monograph for Artesunate. is used in preparing such a dosage form, the excipient must comply with that monograph. For example, if lactose is used in preparing Artesunate tablets, it must comply with the monograph for Lactose.

The manufacturing facilities and the manufacturing process for a substance or dosage form that is the subject of a monograph in the International Pharmacopoeia must meet the current WHO requirements of Good Manufacturing Practice¹. Where applicable, substances must be manufactured in accordance with the WHO "Recommendations on Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products" reproduced in the section Supplementary Information.

Statements under the heading manufacture draw attention to particular aspects of the manufacturing process but are not necessarily comprehensive. They may be in the form of mandatory instructions to manufacturers or, where clear from the form of wording used, they may provide guidance. In the general monographs for dosage forms, information is given that is intended to provide broad guidelines concerning the main steps to be followed during production, indicating those that are most important.

¹ For the current WHO recommendations, consult the WHO Medicines website (<http://www.who.int/medicines>).

Description

Statements given under this heading are not to be interpreted in a strict sense and are not to be regarded as analytical requirements.

Solubility

Unless otherwise indicated, the approximate solubility of a substance is evaluated at 20 °C. The expression "part" describes the number of millilitres (mL) of solvent represented by the stated number of parts in which 1 gram (g) of solid is soluble.

Very soluble	Less than	1 part
Freely soluble	From	1 to 10 parts
Soluble	From	10 to 30 parts
Sparingly soluble	From	30 to 100 parts
Slightly soluble	From	100 to 1 000 parts
Very slightly soluble	From	1000 to 10 000 parts
Practically insoluble	More than	10 000 parts

Category

The statements given for information are intended to indicate the principal pharmacological action and therapeutic use or, for excipients, the main pharmaceutical use. It should not be assumed that the substance has no other action or use. The statements are in no way intended to be binding.

Storage

Substances, dosage forms, and other materials must be stored under specified conditions in order to avoid contamination and deterioration.

(a) Containers

The container and its closure must not interact physically or chemically with the substance within in any way that would alter its quality. The following terms include general requirements for the permeability of containers:

Well-closed containers must protect the contents from extraneous matter or from loss of the substance under normal conditions of handling, shipment, or storage.

Tightly closed containers must protect the contents from extraneous matter, from loss of the substance, and from efflorescence, deliquescence, or evaporation under normal conditions of handling, shipment, or storage. If the container is intended to be opened on several occasions, it must be designed to be airtight after reclosure.

Hermetically closed containers must protect the contents from extraneous matter and from loss of the substance, and be impervious to air or any other gas under normal conditions of handling, shipment, or storage.

In addition, a *tamper-evident container* is one that is fitted with a device that reveals clearly whether it has ever been opened.

(b) Protection from light

Substances and dosage forms requiring protection from light should be maintained in a light-resistant container that - either by reason of the inherent properties of the material of which the container is composed, or because a special coating has been applied to the container - shields the contents from the effects of light. Alternatively, the container may be placed inside a suitable light-resistant (opaque) covering and/ or stored in a dark place.

(c) Temperature

Where storage at temperatures other than room temperature (15 to 25°C or, depending on the climatic conditions, up to 30°C) is recommended, this is stated in the monograph. Such substances and dosage forms should be labelled accordingly.

Stability information

For substances and dosage forms that deteriorate easily under adverse storage conditions (such as occur in tropical climates), a warning should be given indicating that degradation is likely to occur in a humid atmosphere and that decomposition is faster at elevated temperatures. In such cases this warning is given in the section "Additional information".

Labelling

Official national and regional labelling requirements should be met.

When the term 'label' is used in the International pharmacopoeia, the labeling statements may appear on the container, the package or a leaflet accompanying the package, as decided by the relevant authority.

For dosage forms, the label should state whether an antimicrobial preservative has been added, its name and concentration, as well as those of other substances such as buffers and colouring agents.

Further indications should be given, such as the special route of administration of a dosage form and, whenever relevant, the shelf-life.

Additional information

Information may be given concerning certain characteristics of a substance such as polymorphism, hygroscopicity or stability. Information may also be provided on precautions, special routes of administration, and the usual strengths for dosage forms¹.

¹ *The selection and use of essential medicines*. Report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 933). See also the current edition of the WHO Model Formulary and other publications available on the WHO Medicines website (<http://www.who.int/medicines>).

Warnings. Materials described in monographs and reagents specified for use in the Pharmacopoeia may be injurious to health unless adequate precautions are taken. The principles of good laboratory practice and the

provisions of any appropriate regulations are to be observed at all times in carrying out the assays and tests of the Pharmacopoeia. Attention is drawn to particular hazards in certain monographs by means of a Warning statement; absence of such a statement is not to be taken to mean that no hazard exists.

General requirements

A substance or a dosage form stated to be of pharmacopoeial quality must comply with all the requirements set out in *The international pharmacopoeia*. A monograph is to be interpreted in accordance with any general notice or monograph or with any general method text that is contained in this edition and that is applicable to that monograph. The requirements in monographs have been designed to provide appropriate control of potential impurities rather than to provide against all possible contaminants or adulterants. Material found to contain a contaminant or adulterant not detectable by means of the prescribed tests is not of pharmacopoeial quality if the nature or amount of the foreign substance found is incompatible with good manufacturing or good pharmaceutical practice.

General methods of analysis that are commonly used in carrying out the tests and assays included in the monographs of the International Pharmacopoeia are described in the section on "Methods of Analysis". In some cases a specific cross-reference to the method required is provided within the monograph text. Examples include references to Spectrometry in the infrared region, [1.14.4 High-performance liquid chromatography](#) and [2.2.3 Limit test for heavy metals](#). In other cases, where the relevant method can be inferred from the title of the test, no explicit cross-reference is given. Examples include tests for Specific optical rotation, Sulfated ash, Loss on drying and pH value. Whether or not a specific cross-reference is included, the requirements of the monographs of the International Pharmacopoeia are to be interpreted in relation to the relevant method of analysis.

Limits are evaluated on the basis of normal analytical practice. Variations in manufacture and/or compounding, any possible deterioration, and normal analytical errors are taken into consideration. However, further tolerances beyond the limits stated are not permitted.

Limits are generally expressed in terms of the equivalent content in per cent (%) of the chemical formula for a given substance, as determined in the assay.

The requirements for biological substances and preparations such as certain antibiotics, if determined biologically, are given in International Units (IU) per milligram (mg). The material is not of pharmacopoeial quality if the upper fiducial limit of error is less than the stated potency, with fiducial limits of error based on a probability of 95% ($P = 0.95$).

Where it is specified that the results are to be calculated with reference to the dried or anhydrous substance, the determination of loss on drying or water is to be carried out using the test conditions indicated in the monograph.

Identity tests

Identity tests are provided to verify the identity of the substance described in the monograph, and analysts will need to decide on the extent of testing that they are able to carry out based on the instruments available to them.

It is generally recognized that the infrared spectrum provides the best method of identification because of the uniqueness of a well developed fingerprint region of the spectrum for a given active ingredient. Wherever possible, infrared spectrum characteristics are used as the principal test of identification. Further identification tests provided in an individual monograph, considered together, are intended to provide verification of identity, should the use of an infrared spectrophotometer be precluded.

It should further be noted that, whenever a melting temperature is provided under "Identity tests", only an approximate value is given, since no exact reproduction of the quoted temperature is necessary.

Examination in ultraviolet light

When examination in ultraviolet light is required, an ultraviolet lamp having a maximum output of approximately 254 nm or 365 nm is to be used.

Clarity of solution

The determination of the clarity of solution is carried out as described under [1.11.1 Colour of liquids](#) using a black background. The source of light must be such that opalescence standard TS2 can be readily distinguished from water. A solution is considered clear if its opalescence is not more pronounced than that of opalescence standard TS2.

Loss on drying

In order to determine the loss on drying, 1.0 g of the substance - unless otherwise specified - is dried under the conditions indicated.

The desiccants mentioned may be replaced by other substances of equivalent desiccant capacity.

The expression "dry to constant mass" means that the drying process should be continued until the results of two consecutive weighings do not differ by more than 0.5 mg, the second weighing being made after an additional hour of drying under the prescribed conditions. The expression "ignite to constant mass" has a similar meaning, the second weighing following further ignition. The expression "under reduced pressure" means that the drying process is carried out over phosphorus pentoxide, at a pressure not exceeding 0.6 kPa at room temperature, unless otherwise stated.

Tests and assays

Alternative methods are given to be used in cases where the required instruments are not available.

Tests and assays are normally carried out at room temperature (between 15 and 25 °C, or up to 30 °C in some climatic zones), unless otherwise indicated.

Any glassware used in pharmacopoeial tests and assays should be of suitable quality.¹

¹ The following requirements concerning the quality of glass were established by the International Organization for Standardization:

- Glass - Hydrolytic resistance of glass grains at 98 °C - Method of test and classification, Ref. No. ISO 719-1985 (E).
- Glass - Hydrolytic resistance of glass grains at 121 °C - Method of test and classification, Ref. No. ISO 720-1985 (E).
- Glass-ware - Hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers - Methods of test, Ref. No. ISO 4802-1988 (E).

When a water-bath is referred to in the text, boiling water of about 100 °C is to be used, unless a specific water temperature is given.

Unless otherwise specified, all solutions indicated in the tests and assays are prepared with distilled or demineralized water complying with the monograph for Purified water.

Indicators for visual determination of pH values

Alternative indicators and indicator papers can be used in the tests and assays for the determination of the pH value or of its change by visual inspection provided that they have the same sensitivity in the chosen pH range.

Accuracy and precision

(a) Expression of concentration

The symbol "%" is normally used to express the concentration of solids in liquids, the number of grams of solute in 100 mL of product (mass per volume). If indicated, the following expressions are used:

% *m/m* for the number of grams of solute in 100 g of product

% *v/v* for the number of millilitres of solute in 100 mL of product

% *v/m* for the number of millilitres of solute in 100 g of product.

The concentration expressed as "mol/l" refers to the number of moles of the stated solute in sufficient water, or other vehicle, to produce 1000 mL.

(b) Quantities

In assays and tests with numerical limits, the quantity stated to be taken for examination is approximate. The amount actually used, which may deviate by not more than 10 per cent from that stated, is accurately weighed or measured and the result is calculated from this exact quantity. Regents are measured and the procedures are carried out with an accuracy commensurate with the degree of precision implied by the requirement stated for the assay or the limit specified for the test. In tests where the limit is not numerical (for example, in comparative tests such as that for Clarity and colour of solution), the stated quantity is taken for examination. Quantities are weighed or measured with an accuracy commensurate with the indicated degree of precision. For weighings, the precision corresponds to plus or minus 5 units after the last figure stated. **For example,**

a value of 20 is not less than 19.5 and not greater than 20.5,
 20.0 is not less than 19.95 and not greater than 20.05,
 2.0 is not less than 1.95 and not greater than 2.05,
 0.20 is not less than 0.195 and not greater than 0.205.

(c) pH value

pH values are indicated in a manner similar to that given for quantities.

(d) Temperature measurement

Temperature measurement is indicated in a manner similar to that given for quantities.

Storage conditions given in general terms refer to the following equivalent temperatures:

in a refrigerator 2 to 8 °C

cold or cool 8 to 15 °C

room temperature 15 to 25 °C, or up to 30 °C in some climatic zones.

Calculation of results

The results of tests and assays should be calculated to one decimal place more than indicated in the requirement and then rounded up or down as follows:

- if the last figure calculated is 5 to 9, the preceding figure is increased by 1;
- if the last figure is 4 or less, the preceding figure is left unchanged.

Other calculations - for example, in the standardization of volumetric solutions - are carried out in a similar manner.

Impurities

In certain tests, the concentration of impurity is given in parentheses either as a percentage or in parts per million by weight (ppm). In chromatographic tests such concentrations are stated as a percentage irrespective of the limit.

In chromatographic tests in which a comparison is made between spots or peaks in chromatograms obtained with solutions of different concentrations of the test substance, the percentage given in parentheses indicates an impurity limit expressed in terms of a nominal concentration of the medicinal substance itself.

In all cases where an impurity limit is given in parentheses, the figures given are approximations for information only; conformity with the requirements is determined on the basis of compliance or otherwise with the stated test. A list of all known and potential impurities that have been shown to be controlled by the tests in a monograph may be given for information at the end of the monograph.

Patents and trademarks

The inclusion in *The International Pharmacopoeia* of any product subject to actual or potential patent or similar rights, or the inclusion of any name that is a trademark in any part of the world does not and shall not be deemed to imply or convey permission, authority, or licence to exercise any right or privilege protected by such patent or trademark, including licence to manufacture, without due permission, authority, or licence from the person or persons in whom such rights and privileges are vested.

Reference to a particular trade name in the description of certain materials used in assays and tests does not imply that other equivalent materials are not also suitable.

Reagents, reference substances, test solutions, and volumetric solutions

Names of reagents (R and IR), reference substances (RS), test solutions (TS), volumetric solutions (VS), and culture media (Cm) are described in the section on Reagents. Reagents used in tests and assays are not intended for therapeutic use.

Reference substances

(a) Chemical

International Chemical Reference Substances (ICRS) are established on the advice of and released by the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. They are supplied primarily for use in physical and chemical tests and assays described in the specifications for quality control of pharmaceutical products published in *The International Pharmacopoeia* or proposed in draft monographs.

Directions for use and the analytical data required for the tests specified in *The International Pharmacopoeia* are given in the leaflets enclosed with the substances when distributed. More detailed analytical reports on the substances may be obtained on request from the WHO collaborating host organization for ICRS at the address given below.

ICRS may also be used in tests and assays not described in *The International Pharmacopoeia*. However, responsibility for assessing the suitability of the substances then rests with the user or with the pharmacopoeia commission or other authority that has prescribed their use.

It is generally recommended that the substances be stored protected from light and preferably at a temperature of about +5 °C. When special storage conditions are required, this is stated on the label or in the accompanying leaflet. The stability of the ICRS kept at the WHO collaborating host organization for ICRS is monitored by regular re-examination and materials that have deteriorated are replaced by new batches when necessary. The numbers for the current batches are issued on the website of the host organization.

Orders for ICRS should be sent to :

- WHO collaborating host organization for International Chemical Reference Substances: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 7 allée Kastner, CS 30026, F-67081 Strasbourg, France; fax: +33 (0)3 88 41 27 71 - for the attention of EDQM Sales Section; email: orders@edqm.eu; website: <http://www.edqm.eu>

ICRS are supplied only in the standard packages indicated in the list.

(b) Biological

The primary purpose underlying the establishment of International Biological Standards is to provide a means of ensuring uniformity throughout the world in the designation of the activity or specificity of preparations that are used in the prophylaxis, therapy or diagnosis of human diseases, which cannot be expressed directly in terms of chemical and physical quantities.¹

¹ More information may be found in: *Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (Revised 2004)*. Annex 2 to the fifty-fifth report of the WHO Expert Committee on Biological Standardization. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 932).

Requests for international biological reference materials should be addressed directly to the following custodian laboratory, together with a brief summary on the intended use. The catalogue of International Biological Reference Preparations current at any particular time is available on the WHO Biologicals website (<http://who.int/biologicals>).

- International Laboratory for Biological Standards, National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), South Mimms, Potters Bar, Herts EN6 3QH, England; tel.: +44 (0)1707 646399; fax +44 1707 646977.

(c) Radiopharmaceutical

When carrying out tests to identify the radionuclide present in a radiopharmaceutical preparation or when measuring the radioactivity of a radiopharmaceutical preparation, it is necessary to use appropriate reference preparations or standardized solutions.

These preparations and solutions are available from laboratories recognized by the relevant national or regional authority and requests should be addressed directly to the relevant laboratory. Such laboratories include secondary standards radioactivity laboratories (SSRL) defined as follows by the International Atomic Energy Agency (IAEA)

in the International Basic Standards (BSS) for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation sources:² "Any qualified entity that has been delegated responsibility for the preparation and calibration of standardized radioactivity samples that has established measurement traceability to a national metrology institute (NMI) that holds primary standards for radioactivity (or the equivalent, as recognized by the Bureau international des poids et mesures (BIPM))."

² More information may be found in: *Safety Series*, Vienna, International Atomic Energy Agency. Consult the IAEA website (www.iaea.org) and publications for the current information.

Reference spectra

International Infrared Reference Spectra are intended to be used to confirm the identity of specific substances. Such reference spectra are either provided in the section on Infrared reference spectra within *The International Pharmacopoeia* or they are available from:

- WHO collaborating host organization for International Chemical Reference Substances: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 7 allée Kastner, CS 30026, F-67081 Strasbourg, France; Fax: +33 (0)3 88 41 27 71

The expression "unless otherwise justified and authorized"

The expression "unless otherwise justified and authorized" means that the requirements have to be met or instructions to be followed, unless the relevant national or regional authority authorizes an exemption or modification, where justified in a particular case.

BRITISH PHARMACOPOEIA

Titles

Subsidiary titles, where included, have the same significance as the main titles. An abbreviated title constructed in accordance with the directions given in Appendix XXI A has the same significance as the main title.

Titles that are derived by the suitable inversion of words of a main or subsidiary title, with the addition of a preposition if appropriate, are also official titles. Thus, the following are all official titles: Aspirin Tablets, Tablets of Aspirin; Ginger Tincture, Tincture of Ginger; Atropine Injection, Injection of Atropine.

A title of a formulated preparation that includes the full nonproprietary name of the active ingredient or ingredients, where this is not included in the title of the monograph, is also an official title. For example, the title Promethazine Hydrochloride Oral Solution has the same significance as Promethazine Oral Solution and the title Brompheniramine Maleate Tablets has the same significance as Brompheniramine Tablets.

Where the English title at the head of a monograph in the European Pharmacopoeia is different from that at the head of the text incorporated into the British Pharmacopoeia, an Approved Synonym has been declared in accordance with section 65(8) of the Medicines Act 1968. The titles and subsidiary titles, if any, are thus official titles. A cumulative list of such Approved Synonyms is provided in Appendix XXI B.

Where the names of pharmacopoeial substances, preparations and other materials occur in the text they are printed with capital initial letters and this indicates that materials of Pharmacopoeial quality must be used. Words in the text that name a reagent or other material, a physical characteristic or a process that is described or defined in an appendix are printed in italic type, for example, *methanol*, *absorbance*, *gas chromatography*, and these imply compliance with the requirements specified in the appropriate appendix.

Chemical Formulae

When the chemical composition of an official substance is known or generally accepted, the graphic and molecular formulae, the molecular weight and the Chemical Abstracts Service Registry Number are normally given at the beginning of the monograph for information. This information refers to the chemically pure substance and is not to be regarded as an indication of the purity of the official material. Elsewhere, in statements of standards of purity and strength and in descriptions of processes of assay, it is evident from the context that the formulae denote the chemically pure substances.

Where the absolute stereochemical configuration is specified, the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) R/S and E/Z systems of designation have been used. If the substance is an enantiomer of unknown absolute stereochemistry the sign of the optical rotation, as determined in the solvent and under the conditions specified in the monograph, has been attached to the systematic name. An indication of sign of rotation has also been given where this is incorporated in a trivial name that appears on an IUPAC preferred list.

All amino acids, except glycine, have the L-configuration unless otherwise indicated. The three-letter and one-letter symbols used for amino acids in peptide and protein sequences are those recommended by the Joint Commission on Biochemical Nomenclature of the International Union of Pure and Applied Chemistry and the International Union of Biochemistry.

In the graphic formulae the following abbreviations are used:

Me –CH₃

Et –CH₂CH₃

Prⁱ –CH(CH₃)₂

Prⁿ –CH₂CH₂CH₃

Buⁱ –CH₂CH(CH₃)₂

Bu^s –CH(CH₃)CH₂CH₃

Buⁿ –CH₂CH₂CH₂CH₃

Bu^t –C(CH₃)₃

Ph –C₆H₅

Ac –COCH₃

Definition

Statements given under the heading Definition constitute an official definition of the substance, preparation or other article that is the subject of the monograph. They constitute instructions or requirements and are mandatory in nature.

Certain medicinal or pharmaceutical substances and other articles are defined by reference to a particular method of manufacture. A statement that a substance or article is prepared or obtained by a certain method constitutes part of the official definition and implies that other methods are not permitted. A statement that a substance may be prepared or obtained by a certain method, however, indicates that this is one possible method and does not imply that other methods are proscribed.

Additional statements concerning the definition of formulated preparations are given in the general notice on Manufacture of Formulated Preparations.

Production

Statements given under the heading Production draw attention to particular aspects of the manufacturing process but are not necessarily comprehensive. They constitute mandatory instructions to manufacturers. They may relate, for example, to source materials, to the manufacturing process itself and its validation and control, to in-process testing or to testing that is to be carried out by the manufacturer on the final product (bulk material or dosage form) either on selected batches or on each batch prior to release. These statements cannot necessarily be verified on a sample of the final product by an independent analyst. The competent authority may establish that the instructions have been followed, for example, by examination of data received from the manufacturer, by inspection or by testing appropriate samples.

The absence of a section on Production does not imply that attention to features such as those referred to above is not required. A substance, preparation or article described in a monograph of the Pharmacopoeia is to be manufactured in accordance with the principles of good manufacturing practice and in accordance with relevant international agreements and supranational and national regulations governing medicinal products.

Where in the section under the heading Production a monograph on a vaccine defines the characteristics of the vaccine strain to be used, any test methods given for confirming these characteristics are provided as examples of suitable methods. The use of these methods is not mandatory.

Additional statements concerning the production of formulated preparations are given in the general notice on Manufacture of Formulated Preparations.

Manufacture of Formulated Preparations

Attention is drawn to the need to observe adequate hygienic precautions in the preparation and dispensing of pharmaceutical formulations. The principles of good pharmaceutical manufacturing practice should be observed.

The Definition in certain monographs for pharmaceutical preparations is given in terms of the principal ingredients only. Any ingredient, other than those included in the Definition, must comply with the general notice on Excipients and the product must conform with the Pharmacopoeial requirements.

The Definition in other monographs for pharmaceutical preparations is presented as a full formula. No deviation from the stated formula is permitted except those allowed by the general notices on Colouring Agents and Antimicrobial Preservatives. Where additionally directions are given under the heading Extemporaneous Preparation these are intended for the extemporaneous preparation of relatively small quantities for short-term supply and use. When so prepared, no deviation from the stated directions is permitted. If, however, such a pharmaceutical preparation is manufactured on a larger scale with the intention that it may be stored, deviations from the stated directions are permitted provided that the final product meets the following criteria:

- (1) compliance with all of the requirements stated in the monograph;
- (2) retention of the essential characteristics of the preparation made strictly in accordance with the directions of the Pharmacopoeia.

Monographs for yet other pharmaceutical preparations include both a Definition in terms of the principal ingredients and, under the side-heading Extemporaneous Preparation, a full formula together with, in some cases, directions for their preparation. Such full formulae and directions are intended for the extemporaneous preparation of relatively small quantities for short-term supply and use. When so prepared, no deviation from the stated formula and directions is permitted. If, however, such a pharmaceutical preparation is manufactured on a larger scale with the intention that it may be stored, deviations from the formula and directions stated under the heading Extemporaneous Preparation are permitted provided that any ingredient, other than those included in the Definition, complies with the general notice on Excipients and that the final product meets the following criteria:

- (1) accordance with the Definition stated in the monograph;
- (2) compliance with all of the requirements stated in the monograph;
- (3) retention of the essential characteristics of the preparation made strictly in accordance with the formula and directions of the Pharmacopoeia.

In the manufacture of any official preparation on a large scale with the intention that it should be stored, in addition to following any instruction under the heading Production, it is necessary to ascertain that the product is satisfactory with respect to its physical and chemical stability and its state of preservation over the claimed shelf-life. This applies irrespective of whether the formula of the Pharmacopoeia and any instructions given under the heading Extemporaneous Preparation are followed precisely or modified. Provided that the preparation has been shown to be stable in other respects, deterioration due to microbial contamination may be inhibited by the incorporation of a suitable antimicrobial preservative. In such circumstances the label states appropriate storage conditions, the date after which the product should not be used and the identity and concentration of the antimicrobial preservative.

Freshly and Recently Prepared

The direction, given under the heading Extemporaneous Preparation, that a preparation must be freshly prepared indicates that it must be made not more than 24 hours before it is issued for use. The direction that a preparation should be recently prepared indicates that deterioration is likely if the preparation is stored for longer than about 4 weeks at 15°C to 25°C.

Methods of Sterilisation

The methods of sterilisation used in preparing the sterile materials described in the Pharmacopoeia are given in Appendix XVIII. For aqueous preparations, steam sterilisation (heating in an autoclave) is the method of choice wherever it is known to be suitable. Any method of sterilisation must be validated with respect to both the assurance of sterility and the integrity of the product and to ensure that the final product complies with the requirements of the monograph.

Water

The term water used without qualification in formulae for formulated preparations means either potable water freshly drawn direct from the public supply and suitable for drinking or freshly boiled and cooled Purified Water. The latter should be used if the public supply is from a local storage tank or if the potable water is unsuitable for a particular preparation.

Excipients

Where an excipient for which there is a pharmacopoeial monograph is used in preparing an official preparation it shall comply with that monograph. Any substance added in preparing an official preparation shall be innocuous, shall have no adverse influence on the therapeutic efficacy of the active ingredients and shall not interfere with the assays and tests of the Pharmacopoeia. Particular care should be taken to ensure that such substances are free from harmful organisms.

Colouring Agents

If in a monograph for a formulated preparation defined by means of a full formula a specific colouring agent or agents is prescribed, suitable alternatives approved in the country concerned may be substituted.

Antimicrobial Preservatives

When the term 'suitable antimicrobial preservative' is used it is implied that the preparation concerned will be effectively preserved according to the appropriate criteria applied and interpreted as described in the test for efficacy of antimicrobial preservation (Appendix XVI C). In certain monographs for formulated preparations defined by means of a full formula, a specific antimicrobial agent or agents may be prescribed; suitable alternatives may be substituted provided that their identity and concentration are stated on the label.

Characteristics

Statements given under the heading Characteristics are not to be interpreted in a strict sense and are not to be regarded as official requirements. Statements on taste are provided only in cases where this property is a guide to the acceptability of the material (for example, a material used primarily for flavouring). The status of statements on solubility is given in the general notice on Solubility.

Solubility Statements on solubility given under the heading Characteristics are intended as information on the approximate solubility at a temperature between 15°C and 25°C, unless otherwise stated, and are not to be considered as official requirements.

Statements given under headings such as Solubility in ethanol express exact requirements and constitute part of the standards for the substances under which they occur.

The following table indicates the meanings of the terms used in statements of approximate solubilities.

Descriptive term	Approximate volume of solvent in millilitres per gram of solute
Very soluble	less than 1
Freely soluble	from 1 to 10
Soluble	from 10 to 30
Sparingly soluble	from 30 to 100
Slightly soluble	from 100 to 1000
Very slightly soluble	from 1000 to 10 000
Practically insoluble	more than 10 000

The term 'partly soluble' is used to describe a mixture of which only some of the components dissolve.

Identification

The tests described or referred to under the heading Identification are not necessarily sufficient to establish absolute proof of identity. They provide a means of verifying that the identity of the material being examined is in accordance with the label on the container.

Unless otherwise prescribed, identification tests are carried out at a temperature between 15°C and 25°C.

Reference spectra

Where a monograph refers to an infrared reference spectrum, this spectrum is provided in a separate section of the Pharmacopoeia. A sample spectrum is considered to be concordant with a reference spectrum if the transmission

minima (absorption maxima) of the principal bands in the sample correspond in position, relative intensities and shape to those of the reference. Instrumentation software may be used to calculate concordance with a previously recorded reference spectrum.

When tests for infrared absorption are applied to material extracted from formulated preparations, strict concordance with the specified reference spectrum may not always be possible, but nevertheless a close resemblance between the spectrum of the extracted material and the specified reference spectrum should be achieved.

Assays and Tests

The assays and tests described are the official methods upon which the standards of the Pharmacopoeia depend. The analyst is not precluded from employing alternative methods, including methods of micro-analysis, in any assay or test if it is known that the method used will give a result of equivalent accuracy. Local reference materials may be used for routine analysis, provided that these are calibrated against the official reference materials. In the event of doubt or dispute, the methods of analysis, the reference materials and the reference spectra of the Pharmacopoeia are alone authoritative.

Where the solvent used for a solution is not named, the solvent is Purified Water.

Unless otherwise prescribed, the assays and tests are carried out at a temperature between 15°C and 25°C.

A temperature in a test for Loss on drying, where no temperature range is given, implies a range of $\pm 2^\circ\text{C}$ about the stated value.

Visual comparative tests, unless otherwise prescribed, are carried out using identical tubes of colourless, transparent, neutral glass with a flat base. The volumes of liquid prescribed are for use with tubes 16 mm in internal diameter; tubes with a larger internal diameter may be used but the volume of liquid examined must be increased so that the depth of liquid in the tubes is not less than that obtained when the prescribed volume of liquid and tubes 16 mm in internal diameter are used. Equal volumes of the liquids to be compared are examined down the vertical axis of the tubes against a white background or, if necessary, against a black background. The examination is carried out in diffuse light.

Where a direction is given that an analytical operation is to be carried out 'in subdued light', precautions should be taken to avoid exposure to direct sunlight or other strong light. Where a direction is given that an analytical operation is to be carried out 'protected from light', precautions should be taken to exclude actinic light by the use of low-actinic glassware, working in a dark room or similar procedures.

For preparations other than those of fixed strength, the quantity to be taken for an assay or test is usually expressed in terms of the active ingredient. This means that the quantity of the active ingredient expected to be present and the quantity of the preparation to be taken are calculated from the strength stated on the label.

In assays the approximate quantity to be taken for examination is indicated but the quantity actually used must not deviate by more than 10% from that stated. The quantity taken is accurately weighed or measured and the result of the assay is calculated from this exact quantity. Reagents are measured and the procedures are carried out with an accuracy commensurate with the degree of precision implied by the standard stated for the assay.

In tests the stated quantity to be taken for examination must be used unless any divergence can be taken into account in conducting the test and calculating the result. The quantity taken is accurately weighed or measured with the degree of precision implied by the standard or, where the standard is not stated numerically (for example, in tests for Clarity and colour of solution), with the degree of precision implied by the number of significant figures stated. Reagents are measured and the procedures are carried out with an accuracy commensurate with this degree of precision.

The limits stated in monographs are based on data obtained in normal analytical practice; they take account of normal analytical errors, of acceptable variations in manufacture and of deterioration to an extent considered acceptable. No further tolerances are to be applied to the limits prescribed to determine whether the article being examined complies with the requirements of the monograph.

In determining compliance with a numerical limit, the calculated result of a test or assay is first rounded to the number of significant figures stated, unless otherwise prescribed. The last figure is increased by 1 when the part rejected is equal to or exceeds one half-unit, whereas it is not modified when the part rejected is less than a half-unit.

In certain tests, the concentration of impurity is given in parentheses either as a percentage or in parts per million by weight (ppm). In chromatographic tests such concentrations are stated as a percentage irrespective of the limit. In other tests they are usually stated in ppm unless the limit exceeds 500 ppm. In those chromatographic tests in which a secondary spot or peak in a chromatogram obtained with a solution of the substance being examined is described as corresponding to a named impurity and is compared with a spot or peak in a chromatogram obtained with a reference solution of the same impurity, the percentage given in parentheses indicates the limit for that impurity. In those chromatographic tests in which a spot or peak in a chromatogram obtained with a solution of the substance being examined is described in terms other than as corresponding to a named impurity (commonly, for example, as any (other) secondary spot or peak) but is compared with a spot or peak in a chromatogram obtained with a reference solution of a named impurity, the percentage given in parentheses indicates an impurity limit expressed in terms of a nominal concentration of the named impurity. In chromatographic tests in which a comparison is made between spots or peaks in chromatograms obtained with solutions of different concentrations of the substance being

examined, the percentage given in parentheses indicates an impurity limit expressed in terms of a nominal concentration of the medicinal substance itself. In some monographs, in particular those for certain formulated preparations, the impurity limit is expressed in terms of a nominal concentration of the active moiety rather than of the medicinal substance itself. Where necessary for clarification the terms in which the limit is expressed are stated within the monograph.

In all cases where an impurity limit is given in parentheses, the figures given are approximations for information only; conformity with the requirements is determined on the basis of compliance or otherwise with the stated test.

The use of a proprietary designation to identify a material used in an assay or test does not imply that another equally suitable material may not be used.

Biological Assays and Tests

Methods of assay described as Suggested methods are not obligatory, but when another method is used its precision must be not less than that required for the Suggested method.

For those antibiotics for which the monograph specifies a microbiological assay the potency requirement is expressed in the monograph in International Units (IU) per milligram. The material is not of pharmacopoeial quality if the upper fiducial limit of error is less than the stated potency. For such antibiotics the required precision of the assay is stated in the monograph in terms of the fiducial limits of error about the estimated potency.

For other substances and preparations for which the monograph specifies a biological assay, unless otherwise stated, the precision of the assay is such that the fiducial limits of error, expressed as a percentage of the estimated potency, are within a range not wider than that obtained by multiplying by a factor of 10 the square roots of the limits given in the monograph for the fiducial limits of error about the stated potency.

In all cases fiducial limits of error are based on a probability of 95% ($P = 0.95$).

Where the biological assay is being used to ascertain the purity of the material, the stated potency means the potency stated on the label in terms of International Units (IU) or other Units per gram, per milligram or per millilitre. When no such statement appears on the label, the stated potency means the fixed or minimum potency required in the monograph. This interpretation of stated potency applies in all cases except where the monograph specifically directs otherwise.

Where the biological assay is being used to determine the total activity in the container, the stated potency means the total number of International Units (IU) or other Units stated on the label or, if no such statement appears, the total activity calculated in accordance with the instructions in the monograph.

Wherever possible the primary standard used in an assay or test is the respective International Standard or Reference Preparation established by the World Health Organization for international use and the biological activity is expressed in International Units (IU).

In other cases, where Units are referred to in an assay or test, the Unit for a particular substance or preparation is, for the United Kingdom, the specific biological activity contained in such an amount of the respective primary standard as the appropriate international or national organisation indicates. The necessary information is provided with the primary standard.

Unless otherwise directed, animals used in an assay or a test are healthy animals, drawn from a uniform stock, that have not previously been treated with any material that will interfere with the assay or test. Unless otherwise stated, guinea-pigs weigh not less than 250 g or, when used in systemic toxicity tests, not less than 350 g. When used in skin tests they are white or light coloured. Unless otherwise stated, mice weigh not less than 17 g and not more than 22 g.

Certain of the biological assays and tests of the Pharmacopoeia are such that in the United Kingdom they may be carried out only in accordance with the Animals (Scientific Procedures) Act 1986. Instructions included in such assays and tests in the Pharmacopoeia, with respect to the handling of animals, are therefore confined to those concerned with the accuracy and reproducibility of the assay or test.

Reference Substances and Reference Preparations

Certain monographs require the use of a reference substance, a reference preparation or a reference spectrum. These are chosen with regard to their intended use as prescribed in the monographs of the Pharmacopoeia and are not necessarily suitable in other circumstances.

Any information necessary for proper use of the reference substance or reference preparation is given on the label or in the accompanying leaflet or brochure. Where no drying conditions are stated in the leaflet or on the label, the substance is to be used as received. No certificate of analysis or other data not relevant to the prescribed use of the product are provided. The products are guaranteed to be suitable for use for a period of three months from dispatch when stored under the appropriate conditions. The stability of the contents of opened containers cannot be guaranteed. The current lot is listed in the BP Laboratory website catalogue. Additional information is provided in Supplementary Chapter III E.

Chemical Reference Substances The abbreviation BPCRS indicates a Chemical Reference Substance established by the British Pharmacopoeia Commission. The abbreviation CRS or EPCRS indicates a Chemical Reference Substance established by the European Pharmacopoeia Commission. Some Chemical Reference Substances are used

for the microbiological assay of antibiotics and their activity is stated, in International Units, on the label or on the accompanying leaflet and defined in the same manner as for Biological Reference Preparations.

Biological Reference Preparations The majority of the primary biological reference preparations referred to are the appropriate International Standards and Reference Preparations established by the World Health Organisation. Because these reference materials are usually available only in limited quantities, the European Pharmacopoeia has established Biological Reference Preparations (indicated by the abbreviation BRP or EPBRP) where appropriate. Where applicable, the potency of the Biological Reference Preparations is expressed in International Units. For some Biological Reference Preparations, where an international standard or reference preparation does not exist, the potency is expressed in European Pharmacopoeia Units.

Storage

Statements under the side-heading Storage constitute non-mandatory advice. The substances and preparations described in the Pharmacopoeia are to be stored under conditions that prevent contamination and, as far as possible, deterioration. Unless otherwise stated in the monograph, the substances and preparations described in the Pharmacopoeia are kept in well-closed containers and stored at a temperature not exceeding 25°. Precautions that should be taken in relation to the effects of the atmosphere, moisture, heat and light are indicated, where appropriate, in the monographs. Further precautions may be necessary when some materials are stored in tropical climates or under other severe conditions.

The expression 'protected from moisture' means that the product is to be stored in an airtight container. Care is to be taken when the container is opened in a damp atmosphere. A low moisture content may be maintained, if necessary, by the use of a desiccant in the container provided that direct contact with the product is avoided.

The expression 'protected from light' means that the product is to be stored either in a container made of a material that absorbs actinic light sufficiently to protect the contents from change induced by such light or in a container enclosed in an outer cover that provides such protection or stored in a place from which all such light is excluded.

The expression 'tamper-evident container' means a closed container fitted with a device that reveals irreversibly whether the container has been opened, whereas, the expression 'tamperproof container' means a closed container in which access to the contents is prevented under normal conditions of use. The two terms are considered to be synonymous by the European Pharmacopoeia Commission.

Labelling

The labelling requirements of the Pharmacopoeia are not comprehensive, and the provisions of regulations issued in accordance with the requirements of the territory in which the medicinal product is to be used should be met.

Licensed medicines intended for use within the United Kingdom must comply with the requirements of the Medicines Act 1968 and EU Directive 2001/83/EC, Title V (as amended) in respect of their labelling and package leaflets, together with those regulations for the labelling of hazardous materials.

Best practice guidance on the labelling and packaging of medicines for use in the United Kingdom advises that certain items of information are deemed critical for the safe use of the medicine (see MHRA Guidance Note No. 25: Best Practice Guidance on Labelling and Packaging of Medicines). Further information and guidance on the labelling of medicinal products can be found in Supplementary Chapter I G.


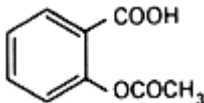
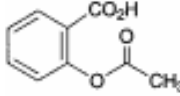
Such matters as the exact form of wording to be used and whether a particular item of information should appear on the primary label and additionally, or alternatively, on the package or exceptionally in a leaflet are, in general, outside the scope of the Pharmacopoeia. When the term 'label' is used in Labelling statements of the Pharmacopoeia, decisions as to where the particular statement should appear should therefore be made in accordance with relevant legislation.

The label of every official formulated preparation other than those of fixed strength also states the content of the active ingredient or ingredients expressed in the terms required by the monograph. Where the content of active ingredient is required to be expressed in terms other than the weight of the official medicinal substance used in making the formulation, this is specifically stated under the heading Labelling. Unless otherwise stated in the monograph, the content of the active ingredient is expressed in terms of the official medicinal substance used in making the formulation.

These requirements do not necessarily apply to unlicensed preparations supplied in accordance with a prescription. For requirements for unlicensed medicines see the general monograph on Unlicensed Medicines.

Action and Use

The statements given under this heading in monographs are intended only as information on the principal pharmacological actions or the uses of the materials in medicine or pharmacy. It should not be assumed that the substance has no other action or use. The statements are not intended to be binding on prescribers or to limit their discretion.

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Ацетилсалициловая кислота Ацетилсалициловая кислота Acidum acetylsalicylicum 2-(Ацетилокси)бензойная кислота</p>  <p>М.м. 180,16 Содержит не менее 99,5 % ацетилсалициловой кислоты C₉H₈O₄ в пересчете на сухое вещество. C₉H₈O₄ Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без запаха или со слабым запахом Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в хлороформе, мало растворим в воде. Подлинность 1. <i>ИК-спектрометрия.</i> Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра ацетилсалициловой кислоты (Приложение). 2. <i>Спектрофотометрия.</i> Спектр поглощения 0,007 % раствора субстанции в хлороформе в области длин волн от 260 до 350 нм должен иметь максимум при 278 нм 3. <i>Спектрофотометрия.</i> Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе серной кислоты в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при 228 нм и 276 нм и минимум при 257 нм. 4. <i>Качественная реакция.</i> К 0,5 г субстанции прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 10 %, </p>	<p>Acetylsalicylic acid (Acidum acetylsalicylicum) Molecular formula. C₉H₈O₄ Relative molecular mass. 180.2 Graphic formula.</p>  <p>Chemical name. 2-(Acetyloxy)benzoic acid; 2-acetoxybenzoic acid; CAS Reg. No. 50-78-2. Description. Colourless crystals or a white, crystalline powder; odourless or almost odourless. Solubility. Soluble in about 300 parts of water; freely soluble in ethanol (~750 g/l) TS; soluble in ether R. Category. Analgesic; antipyretic. Storage. Acetylsalicylic acid should be kept in a tightly closed container, protected from light. Additional information. Even in the absence of light, Acetylsalicylic acid is gradually degraded on exposure to a humid atmosphere, the decomposition being faster at higher temperatures. Requirements Definition. Acetylsalicylic acid contains not less than 99.0% and not more than 100.5% of C₉H₈O₄, calculated with reference to the dried substance. Identity tests A. Heat 0.05 g in 2 mL of water for several minutes, cool, and add 1-2 drops of ferric chloride (25 g/l) TS; a violet-red colour is produced, which does not change on the addition of ethanol (~750 g/l) TS. B. Boil 0.2 g with 4 mL of sodium hydroxide (~80 g/l) TS for about 3 minutes, cool, and add 5 mL of sulfuric acid (~100 g/l) TS; a white, crystalline precipitate is formed. Filter (keep the filtrate for test C), wash the precipitate with water and dry at 105°C. Melting </p>	<p>Acetylsalicylic Acid アスピリン</p>  <p>C₉H₈O₄: 180.16 2-Acetoxybenzoic acid Aspirin, when dried, contains not less than 99.5% of aspirin (C₉H₈O₄). Description. Aspirin occurs as white crystals, granules or powder. It is odorless, and has a slight acid taste. It is freely soluble in ethanol (95) and in acetone, soluble in diethyl ether, and slightly soluble in water. It dissolves in sodium hydroxide TS and in sodium carbonate TS. In moist air, it gradually hydrolyzes to salicylic acid and acetic acid. Melting point: about 136 °C (bath fluid is heated at 130°C previously). Identification. (1) Boil 0.1 g of Aspirin in 5 mL of water for 5 to 6 minutes, cool, and add 1 to 2 drops of iron (III) chloride TS: a red-purple color is produced. (2) Boil 0.5 g of Aspirin in 10 mL of sodium carbonate TS for 5 minutes, and add 10 mL of dilute sulfuric acid: the odor of acetic acid is perceptible, and a white precipitate is produced. Filter the precipitate, add 3 mL of ethanol (95) and 3 mL of sulfuric acid to the filtrate, and heat: the odor of ethyl acetate is perceptible. Purity. (1) Clarity of solution—Dissolve 0.5 g of Aspirin in 10 mL of warm sodium carbonate TS: the solution is clear. (2) Salicylic acid—Dissolve 2.5 g of Aspirin in 25 mL of ethanol (95), and add 1.0 mL of this solution to a </p>

кипятят в течение 3 мин, охлаждают, нейтрализуют серной кислотой разведенной 16 %; должен образоваться белый кристаллический осадок. К осадку прибавляют 0,1 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться фиолетовое окрашивание.

5. Качественная реакция. К 0,2 г субстанции прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают, прибавляют 0,1 мл воды; должен появиться запах уксусной кислоты. Прибавляют 0,1 мл формалина; должно появиться розовое окрашивание

Вещества, нерастворимые в растворе натрия карбоната. К 0,5 г субстанции прибавляют 10 мл тёплого натрия карбоната раствора 10 %, растворяют. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Родственные примеси.

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС "Высокоэффективная жидкостная хроматография").

Подвижная фаза (ПФ). Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 1:200:300.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения. Около 50 мг стандартного образца салициловой кислоты (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца салициловой кислоты, растворяют в ПФ и

temperature, about 159°C (salicylic acid).

C. Heat the filtrate from test B with 2 mL of ethanol (~750 g/l) TS and 2 mL of sulfuric acid (~1760 g/l) TS; ethyl acetate, perceptible by its odour (proceed with caution), is produced.

Heavy metals. Use 1.0 g and 25 mL of acetone R for the preparation of the test solution as described under 2.2.3 Limit test for heavy metals, procedure 2; determine the heavy metal content according to Method A; not more than 20 µg/g.

Solution in ethanol. A solution of 1.0 g in 10 mL of ethanol (~750 g/l) TS is clear and colourless.

Solution in alkali. A solution of 0.5 g in 10 mL of warm sodium carbonate (50 g/l) TS is clear.

Sulfated ash. Not more than 1.0 mg/g.

Loss on drying. Dry to constant weight at ambient temperature under reduced pressure (not exceeding 0.6 kPa or about 5 mm of mercury) over silica gel, desiccant, R; it loses not more than 5.0 mg/g.

Salicylic acid. Dissolve 0.50 g in sufficient ethanol (~750 g/L) TS to produce 25 mL and transfer 10 mL to a comparison tube. Dissolve separately 0.040 g of salicylic acid R in sufficient water to produce 100 mL. Transfer 1 mL of this solution to a second comparison tube and add to it 10 mL of ethanol (~750 g/L) TS. Add water to both tubes to make 50 mL, followed by 1 mL of ferric ammonium sulfate TS1, mix and allow to stand for 1 minute. The violet colour of the test solution is not more intense than that of the reference solution when compared as described under 1.11.1 Colour of liquids; the salicylic acid content is not more than 2.0 mg/g.

Assay. To about 0.20 g, accurately weighed, add 50 mL of carbonate-free sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS, and boil under reflux for 10 minutes. Titrate the excess of alkali with sulfuric acid (0.05 mol/l) TS, using phenolphthalein/ethanol TS as indicator. Repeat the operation without the substance being examined and make any necessary corrections. Each mL of carbonate-free sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS is equivalent to 9.008 mg of C₉H₈O₄.

solution which is prepared by transferring 1 mL of a freshly prepared

dilute ammonium iron (III) sulfate TS to a Nessler tube and diluting with water to 50 mL. Allow to stand for 30 seconds: the solution has no more color than the following control solution.

Control solution: Dissolve 0.100 g of salicylic acid in water, and add 1 mL of acetic acid (100) and water to make 1000 mL. Add 1.0 mL of this solution to a solution which is prepared by transferring 1 mL of freshly prepared dilute ammonium iron (III) sulfate TS and 1 mL of ethanol (95) to a Nessler tube and diluting with water to 50 mL. Allow to stand for 30 seconds.

(3) Chloride <1.03>—Boil 1.8 g of Aspirin in 75 mL of water for 5 minutes, cool, add water to make 75 mL, and filter. To 25 mL of the filtrate add 6 mL of dilute nitric acid and water to make 50 mL, and perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution with 0.25 mL of 0.01 mol/L hydrochloric acid VS (not more than 0.015%).

(4) Sulfate <1.14>—To 25 mL of the filtrate obtained in (3) add 1 mL of dilute hydrochloric acid and water to make 50 mL. Perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution with 0.50 mL of 0.005

mol/L sulfuric acid VS (not more than 0.040%).

(5) Heavy metals <1.07>—Dissolve 2.5 g of Aspirin in 30 mL of acetone, add 2 mL of dilute acetic acid and water to make 50 mL, and perform the test using this solution as the

test solution. Prepare the control solution with 2.5 mL of Standard Lead Solution, 30 mL of acetone, 2 mL of dilute acetic acid and water to make 50 mL (not more than 10 ppm).

(6) Readily carbonizable substances <1.15>—Weigh 0.5 g of Aspirin, and perform the test. The solution has no more color than Matching Fluid Q.

Loss on drying <2.41> Not more than 0.5% (3 g, silica gel, 5 hours).

доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,2 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографические условия

Колонка: 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 5 мкм;

Скорость потока: 1,0 мл/мин;

Детектор: спектрофотометрический, 237 нм; Объём пробы: 10 мкл;

Время хроматографирования: 7-кратное от времени удерживания пика ацетилсалициловой кислоты. Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение (R) между пиками ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты должно быть не менее 6. Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. На хроматограмме испытуемого раствора: - площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %); - суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %).

Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). К 1,5 г субстанции прибавляют 30 мл воды, взбалтывают в течение 2 мин и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании на «Хлориды».

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ

Residue on ignition <2.44> Not more than 0.1% (1 g).

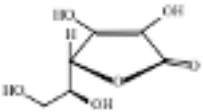
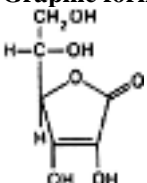
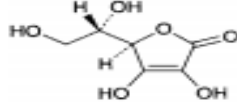
Assay. Weigh accurately about 1.5 g of Aspirin, previously dried, add exactly 50 mL of 0.5 mol/L sodium hydroxide VS, and boil gently for 10 minutes under a reflux condenser with a carbon dioxide-absorbing tube (soda lime). Cool, and titrate <2.50> immediately the excess sodium hydroxide with 0.25 mol/L sulfuric acid VS (indicator: 3 drops of phenolphthalein TS). Perform a blank determination. Each mL of 0.5 mol/L sodium hydroxide VS

= 45.04 mg of C₉H₈O₄

Containers and storage

Containers—Well-closed containers.

<p>1, температура от 80 до 85 °С). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.</p> <p>Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.</p> <p>Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».</p> <p>Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».</p> <p>Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) растворяют в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину и охлажденного до температуры 8– 10 °С спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 2 капли 1 % раствора фенолфталеина). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг ацетилсалициловой кислоты $C_9H_8O_4$.</p> <p>Хранение. В плотно закрытой упаковке.</p>		
---	--	--

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Аскорбиновая кислота Acidum ascorbicum (5R)-5-[(1S)-1,2-Дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5H)-он</p>  <p>C₆H₈O₆ М.м. 176,12</p> <p>Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % аскорбиновой кислоты C₆H₈O₆ в пересчете на свободное от остаточных органических растворителей вещество.</p> <p>Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы; на свету постепенно темнеет</p> <p>Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.</p> <p>Подлинность.</p> <p>1. <i>ИК-спектроскопия.</i> Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра аскорбиновой кислоты</p> <p>2. <i>Спектрофотометрия.</i> Ультрафиолетовый спектр 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 243 нм с удельным показателем поглощения от 545 до 585.</p> <p>3. <i>Качественная реакция.</i> 50 мг субстанции растворяют в 2 мл воды и прибавляют 0,2 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и 0,5 мл раствора серебра нитрата 1,7 %;</p>	<p>Ascorbic acid (Acidum ascorbicum) Molecular formula. C₆H₈O₆ Relative molecular mass. 176.1 Graphic formula.</p>  <p>Chemical name. L-Ascorbic acid; CAS Reg. No. 50-81-7.</p> <p>Description. Colourless crystals or a white or almost white, crystalline powder; odourless or almost odourless.</p> <p>Solubility. Freely soluble in water; soluble in ethanol (~750 g/l) TS; practically insoluble in ether R.</p> <p>Category. Antiscorbutic.</p> <p>Storage. Ascorbic acid should be kept in a tightly closed, non-metallic container, protected from light.</p> <p>Additional information. Ascorbic acid in solution deteriorates rapidly in contact with air; it has an acid taste. Even in the absence of light, Ascorbic acid is gradually degraded on exposure to a humid atmosphere, the decomposition being faster at higher temperatures.</p> <p>Requirements</p> <p>Definition. Ascorbic acid contains not less than 99.0% and not more than 100.5% of C₆H₈O₆.</p> <p>Identity tests</p> <p>A. Dissolve 0.1 g in 2 mL of water, add a few drops of nitric acid (~130 g/l) TS and a few drops of silver nitrate (40 g/l) TS; a dark grey precipitate is produced.</p> <p>B. Dissolve 0.04 g in 4 mL of water, add 0.1 g of sodium hydrogen carbonate R and about 20 mg of ferrous sulfate R, shake and allow to stand; a deep violet colour is produced, which disappears on the addition of 5 mL of sulfuric acid (~100 g/l) TS.</p>	<p>Ascorbic Acid Vitamin C アスコルビン酸</p>  <p>C₆H₈O₆; 176.12 L-threo-Hex-2-enono-1,4-lactone [50-81-7] Ascorbic Acid, when dried, contains not less than 99.0% of L-ascorbic acid (C₆H₈O₆).</p> <p>Description. Ascorbic Acid occurs as white crystals or a white crystalline powder. It is odorless, and has an acid taste. It is freely soluble in water, sparingly soluble in ethanol (95), and practically insoluble in diethyl ether. Melting point: about 190°C (with decomposition).</p> <p>Identification</p> <p>(1) To 5 mL each of a solution of Ascorbic Acid (1 in 50) add 1 drop of potassium permanganate TS or 1 to 2 drops of 2,6-dichloroindophenol sodium TS: the color of the solution is discharged immediately in each case.</p> <p>(2) Dissolve 0.1 g of Ascorbic Acid in 100 mL of a solution of metaphosphoric acid (1 in 50). To 5 mL of the solution add iodine TS until the color of the solution becomes light yellow. Then add 1 drop of a solution of copper (II) sulfate pentahydrate (1 in 1000) and 1 drop of pyrrole, and warm the mixture at 50 °C for 5 minutes: a blue color develops.</p> <p>Optical rotation <2.49> $[\alpha]_D^{20^\circ}$: +20.5 – +21.5 ° (2.5 g, water, 25 mL, 100 mm)</p> <p>pH <2.54> Dissolve 1.0 g of Ascorbic Acid in 20 mL of</p>

<p>должен появиться темный осадок.</p> <p>4. Качественная реакция. К 2 мл 0,1 М раствора йода прибавляют 1 мл 5 % раствора субстанции; реактив должен обесцветиться.</p> <p>Прозрачность раствора. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).</p> <p>Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном ВУ7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).</p> <p>Удельное вращение. От +20,5 до +21,5 (10 % раствор субстанции в воде; определяют тотчас после приготовления испытуемого раствора, ОФС «Поляриметрия»).</p> <p>pH. От 2,1 до 2,6 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3)</p> <p>Кислота щавелевая. Не более 0,2 %. <i>Испытуемый раствор.</i> 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл воды, нейтрализуют по лакмусовой бумаге 10 % раствором натрия гидроксида, прибавляют 1 мл 12 % раствора уксусной кислоты и 0,5 мл 7,35 % раствора кальция хлорида и перемешивают.</p> <p><i>Раствор сравнения.</i> 70 мг щавелевой кислоты растворяют в 500 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора уксусной кислоты разведенной 12 %, 0,5 мл 7,35 % раствора кальция хлорида и перемешивают. Раствор готовят одновременно с испытуемым раствором. Через 1 ч опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.</p>	<p>C. Melting temperature, about 190°C with</p> <p>Specific optical rotation. Use a 50 mg/mL solution; $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +20.5^\circ$ to $+21.5^\circ$.</p> <p>Heavy metals. Use 1.0 g for the preparation of the test solution as described under <u>2.2.3 Limit test for heavy metals</u>, Procedure 3; determine the heavy metals content according to Method A; not more than 20 µg/g</p> <p>Clarity and colour of solution. A solution of 0.50 g in 10 mL of water is clear and not more intensely coloured than standard colour solution Rd1 when compared as described under <u>1.11.1 Colour of liquids</u>.</p> <p>Readily carbonizable substances. Dissolve 0.10 g in 10 mL of sulfuric acid (~1760 g/L) TS. After 15 minutes the solution is not more intensely coloured than standard colour solutions Yw1 or Gn1 when compared as described under <u>1.11.1 Colour of liquids</u>.</p> <p>Sulfated ash. Not more than 1.0 mg/g.</p> <p>Assay. Dissolve about 0.20 g, accurately weighed, in a mixture of 25 mL of carbon-dioxide-free water R and 25 mL of sulfuric acid (~100 g/l) TS. Titrate the solution at once with iodine (0.05 mol/l) VS using starch TS as indicator, added towards the end of the titration, until a persistent blue colour is obtained. Each mL of iodine (0.05 mol/l) VS is equivalent to 8.806 mg of C₆H₈O₆.</p>	<p>water: the pH of this solution is between 2.2 and 2.5.</p> <p>Purity</p> <p>(1) Clarity and color of solution—Dissolve 1.0 g of Ascorbic Acid in 20 mL of water: the solution is clear and colorless.</p> <p>(2) Heavy metals <1.07>—Perform the test with 1.0 g of Ascorbic Acid according to Method 1. Prepare the control solution with 2.0 mL of Standard Lead Solution (not more than 20 ppm).</p> <p>Loss on drying <2.41> Not more than 0.20% (1 g, silica gel, 24 hours).</p> <p>Residue on ignition <2.44> Not more than 0.1% (1 g).</p> <p>Assay</p> <p>Weigh accurately about 0.2 g of Ascorbic Acid, previously dried, dissolve in 50 mL of a solution of metaphosphoric acid (1 in 50), and titrate with 0.05 mol/L iodine VS (indicator: 1 mL of starch TS). Each mL of 0.05 mol/L iodine VS = 8.806 mg of C₆H₈O₆</p> <p>Containers and storage</p> <p>Containers—Tight containers.</p> <p>Storage—Light-resistant.</p>
---	--	--

<p>Медь. Не более 0,0005%. Определение проводят методом атомноабсорбционной спектроскопии.</p> <p><i>Исходный стандартный раствор.</i> Около 0,393 г (точная навеска) меди сульфата (эквивалент около 0,1 г меди) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.</p> <p><i>Стандартные растворы.</i> Непосредственно перед испытанием 1 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 2 мл, 4 мл и 6 мл полученного раствора помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов 0,1 М раствором азотной кислоты до метки и перемешивают. Используют свежеприготовленные растворы.</p> <p><i>Испытуемый раствор.</i> Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 0,1 М растворе азотной кислоты, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.</p> <p>Устанавливают нулевую точку на приборе, используя 0,1 М раствор азотной кислоты. Измеряют поглощение испытуемого раствора и раствора сравнения, при длине волны 324,8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым медным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.</p> <p>Строят калибровочный график зависимости величины поглощения от</p>		
--	--	--

концентрации меди (мкг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

В тех же условиях измеряют поглощение испытуемого раствора.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию меди в испытуемом растворе.

Содержание меди в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot 25 \cdot 100}{a \cdot 1\,000\,000},$$

где С – концентрация меди в испытуемом растворе, определенная по

калибровочному графику, мкг/мл;

а – навеска субстанции, г.

Железо. Не более 0,0002%. Определение проводят методом атомноабсорбционной спектрометрии.

Исходный стандартный раствор. Около 0,863 г (точная навеска) квасцов железоаммониевых (эквивалент около 0,1 г железа) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 50 мл 1 М раствора серной кислоты (если необходимо, при нагревании), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Стандартные растворы. Непосредственно перед испытанием 10 мл исходного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1 мл, 2 мл и 3 мл полученного раствора помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов 0,1 М раствором азотной кислоты до метки и перемешивают.

Используют свежеприготовленные растворы.

Испытуемый раствор. Около 5,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 0,1 М растворе азотной кислоты, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Устанавливают нулевую точку на приборе, используя 0,1 М раствор азотной кислоты. Измеряют поглощение испытуемого раствора и

раствора сравнения, при длине волны 248,3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым железным катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Строят калибровочный график зависимости величины поглощения от концентрации железа (мкг/мл). Определяют параметры линейной регрессии. В тех же условиях измеряют поглощение испытуемого раствора. С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию железа в испытуемом растворе.

Содержание железа в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot 25 \cdot 100}{a \cdot 1\,000\,000},$$

где C – концентрация железа в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл;

a – навеска субстанции, г.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

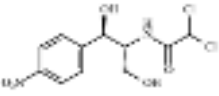
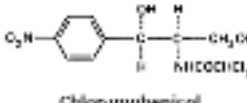
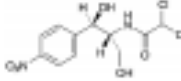
Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») с использованием эталонного раствора 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,2 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 50 мг/мл), который затем разбавляют не менее чем в 100 раз.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

<p>Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.</p> <p>Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 0,5 мл 1 % раствора калия йодида, 1 мл 2 % раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления стойкого слабо-синего окрашивания (индикатор – раствор крахмала 1 %).</p> <p>Параллельно проводят контрольный опыт.</p> <p>1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 8,824 мг аскорбиновой кислоты $C_6H_8O_6$.</p> <p>Хранение. В защищенном от света месте, в хорошо укупоренной неметаллической упаковке при температуре не выше 25 °С.</p>		
---	--	--

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Хлорамфеникол Chloramphenicol $N-[(1R,2R)-2\text{-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил}]-2,2\text{-дихлорацетамид}$</p>  <p>$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ М.м. 323,13</p> <p>Содержит не менее 99,0 % и не более 102,0 % хлорамфеникола $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в пересчете на сухое вещество.</p> <p>Описание. Белый или белый с сероватым, желтоватым или желтоватозеленоватым оттенком кристаллический порошок, тонкие кристаллы или продолговатые пластинки.</p> <p>Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в этилацетате, мало растворим в воде.</p> <p>Подлинность.</p> <p>1. ИК-спектроскопия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца хлорамфеникола или рисунку (Приложение)</p> <p>2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 220 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при 278 нм и минимум поглощения при 237 нм.</p> <p>3. Качественная реакция. Нагревают на водяной бане 0,1 г субстанции с 5 мл 20 % раствора натрия гидроксида; должно появиться желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании окраска усиливается, выпадает кирпично-красный осадок и выделяется аммиак,</p>	<p>Chloramphenicol (Chloramphenicolum) Molecular formula. $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ Relative molecular mass. 323.1 Graphic formula.</p>  <p>Chemical name. <i>D-threo</i>-(-)-2,2-Dichloro-<i>N</i>-[β-hydroxy-α-(hydroxymethyl)-<i>p</i>-nitrophenethyl]acetamide; [<i>R</i>-(<i>R</i>*,<i>R</i>*)]-2,2-dichloro-<i>N</i>-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide; CAS Reg. No. 56-75-7</p> <p>Description. Colourless to greyish white or yellowish white, needle-like crystals or elongated plates or a crystalline powder; odourless.</p> <p>Solubility. Slightly soluble in water; freely soluble in ethanol (~750 g/l) TS and propylene glycol R; slightly soluble in ether R.</p> <p>Category. Antibiotic.</p> <p>Storage. Chloramphenicol should be kept in a well-closed container, protected from light.</p> <p>Additional information. Chloramphenicol has a bitter taste. A solution in dehydrated ethanol R is dextrorotatory and a solution in ethyl acetate R is levorotatory.</p> <p>Requirements</p> <p>Definition. Chloramphenicol contains not less than 97.0% and not more than 102.0% of $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ calculated with reference to the dried substance.</p> <p>Identity tests</p> <p>• Either test A alone or tests B and C may be applied.</p> <p>A. Carry out the examination as described under 1.7 <u>Spectrophotometry in the infrared region</u>. The infrared absorption spectrum is concordant with the spectrum obtained from chloramphenicol RS or with</p>	<p>Chloramphenicol クロラムフェニコール</p>  <p>$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$: 323.13</p> <p>2,2-Dichloro-<i>N</i>-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1,3-dihydroxy-1-(4-nitrophenyl)propan-2-yl]acetamide [56-75-7]</p> <p>Chloramphenicol contains not less than 980 mg (potency) and not more than 1020 mg (potency) per mg, calculated on the dried basis. The potency of chloramphenicol is expressed as mass (potency) of chloramphenicol ($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$).</p> <p>Description. Chloramphenicol occurs as white to yellowish white, crystals or crystalline powder. It is freely soluble in methanol and in ethanol (99.5), and slightly soluble in water</p> <p>Identification</p> <p>(1) Determine the absorption spectrum of the sample solution obtained in the Assay as directed under Ultraviolet-visible Spectrophotometry, and compare the spectrum with the Reference Spectrum or the spectrum of a solution of Chloramphenicol RS prepared in the same manner as the sample solution: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wavelengths.</p> <p>(2) Determine the infrared absorption spectrum of Chloramphenicol as directed in the potassium bromide disk method under Infrared Spectrophotometry, and compare the spectrum with the Reference Spectrum or the spectrum of Chloramphenicol RS: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wave numbers.</p> <p>Optical rotation $[\alpha]_D^{20}$: +18.5 – +21.5° (1.25 g, ethanol (99.5), 25 mL, 100 mm).</p> <p>Melting point 150 – 155 °C</p>

обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной лакмусовой бумаги.

4. Качественная реакция. Раствор, полученный в предыдущем испытании, нейтрализуют азотной кислотой разведенной 16 % по бумаге индикаторной универсальной и фильтруют. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Температура плавления. От 149 до 153 °C (ОФС «Температура плавления»)

Удельное вращение. От +18 до +21° в пересчете на сухое вещество (5 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

Раствор препарата в спирте 96% спирте вращает плоскость поляризации вправо, в этилацетате – влево.

Удельный показатель поглощения. От 290 до 305 при длине волны 278 нм (0,002 % раствор в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

***Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать эталон сравнения Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»)

Кислотность или щелочность. Встряхивают в течение 2 мин 0,1 г субстанции с 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, и прибавляют 0,1 мл 0,04 % раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). *Пластика.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

the *reference spectrum* of chloramphenicol.

B. See the test described below under "Related substances". The principal spot obtained with solution B corresponds in position, appearance, and intensity with that obtained with solution C.

C. Melting temperature, about 151°C.

Specific optical rotation. Use a 50 mg/mL solution in

dehydrated ethanol R; $[\alpha]_D^{20^\circ} = +18.5^\circ$ to $+21.5^\circ$

Free chlorides. For the preparation of the test solution shake 0.50 g with 20 mL of water and 10 mL of nitric acid (~130 g/l) TS for 1 minute, filter, and wash the filter with 5 mL of water. Proceed with the filtrate as described under 2.2.1 Limit test for chlorides; the chloride content is not more than 0.5 mg/g.

Solution in ethanol. A solution of 0.50 g in 10 mL of ethanol (~750 g/l) TS is clear.

Sulfated ash. Not more than 1.0 mg/g.

Loss on drying. Dry to constant weight at 105°C; it loses not more than 10 mg/g.

pH value. Shake 0.05 g with 10 mL of carbon-dioxide-free water R; pH of the suspension, 5.0-7.5.

Related substances. Carry out the test as described under 1.14.1 Thin-layer chromatography, using silica gel R2 as the coating substance and a mixture of 9 volumes of chloroform R and 1 volume of methanol R as the mobile phase. Apply separately to the plate 5 µl of each of 3 freshly prepared solutions in ethanol (~750 g/l) TS containing (A) 20 mg of the test substance per mL, (B) 0.20 mg of the test substance per mL, and (C) 0.20 mg of chloramphenicol RS per mL. After removing the plate from the chromatographic chamber, allow it to dry in air until the solvents have evaporated, heat at 105°C for 5 minutes, and examine the chromatogram in ultraviolet light (254 nm). Any spot obtained with solution A, other than the principal spot, is not more intense than that obtained with solution B.

Assay. Dissolve about 20 mg, accurately weighed, in sufficient water to produce 100 mL; dilute 10.0 mL of this solution to 100 mL with the same solvent. Measure

Purity

(1) Heavy metals —Proceed with 1.0 g of Chloramphenicol according to Method 2, and perform the test. Prepare the control solution with 2.5 mL of Standard Lead Solution (not more than 25 ppm).

(2) Arsenic —Prepare the test solution with 2.0 g of Chloramphenicol according to Method 4, and perform the test (not more than 1 ppm).

(3) Related substances—Dissolve 0.10 g of Chloramphenicol in 10 mL of methanol, and use this solution as the sample solution. Pipet 1 mL of the sample solution, add methanol to make exactly 100 mL, and use this solution as the standard solution (1). Pipet 10 mL of the standard solution (1), add methanol to make exactly 20 mL, and use this solution as the standard solution (2). Perform the test with these solutions as directed under Thin-layer Chromatography . Spot 20 mL each of the sample solution and standard solutions (1) and (2) on a plate of silica gel with fluorescent indicator for thin-layer chromatography, develop the plate with a mixture of chloroform, methanol and acetic acid (100) (79:14:7) to a distance of about 15 cm, and air-dry the plate. Examine under ultraviolet light (main wavelength: 254 nm): the spots other than the principal spot and the spot on the original obtained from the sample solution are not more intense than the spot obtained from the standard solution (1), and the total amount of these spots from the sample solution is not more than 2.0%.

Loss on drying. Not more than 0.5% (1 g, 105 °C, 3 hours).

Residue on ignition. Not more than 0.1%(1 g).

Assay. Weigh accurately an amount of Chloramphenicol and Chloramphenicol RS, equivalent to about 0.1 g (potency), dissolve each in 20 mL of methanol, and add water to make exactly 100 mL. Pipet 20 mL each of these solutions, and add water to make exactly 100 mL. Pipet 10 mL each of these solutions, add water to make exactly 100 mL, and use these solutions as the sample solution and standard solution.

<p><i>Подвижная фаза (ПФ).</i> Хлороформ – метанол – вода 90:10:1.</p> <p><i>Испытуемый раствор.</i> Растворяют 0,1 г субстанции в 10,0 мл ацетона. <i>Раствор сравнения А.</i> Растворяют 0,1 г стандартного образца хлорамфеникола в 10,0 мл ацетона.</p> <p><i>Раствор сравнения Б.</i> 0,5 мл раствора сравнения А доводят ацетоном до 100 мл.</p> <p><i>Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.</i> На линию старта пластинки наносят 20 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 1 мкл (10 мкг) раствора сравнения А, 10 мкл (0,5 мкг) и 20 мкл (1 мкг) раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.</p> <p><i>Пригодность хроматографической системы.</i> Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б, содержащего 0,5 мкг субстанции, четко видна зона адсорбции основного вещества. На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б, содержащего 1 мкг субстанции (не более 0,5 %). Допускается не более трех зон адсорбции примесей (не более 1,5 %). Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.</p> <p>Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают в течение 1 мин 0,3 г субстанции с 15 мл воды и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.</p> <p>Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»), способ</p>	<p>the absorbance of a 1-cm layer of the diluted solution at the maximum at about 278 nm. Calculate the amount of $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ in the substance being tested by comparison with chloramphenicol RS, similarly and concurrently examined. In an adequately calibrated spectrophotometer, the absorbance of the reference solution should be 0.60 ± 0.03.</p>	<p>Determine the absorbances, A_T and A_S, at 278 nm of the sample solution and standard solution as directed under Ultraviolet-visible Spectrophotometry .</p> <p>Amount [mg (potency)] of chloramphenicol ($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$) = $MS \times A_T / A_S \times 1000$</p> <p>MS: Amount [mg (potency)] of Chloramphenicol RS taken</p> <p>Containers and storage. Containers—Tight containers</p>
---	---	---

1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции: 100 мг субстанции растворяют в 1,0 мл спирта 96 %, прибавляют 19,0 мл воды для инъекций. Затем разбавляют раствор не менее чем в 8 раз. Для испытаний используют ЛАЛ-реактив с чувствительностью не менее 0,125 ЕЭ/мл.

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота»

***Стерильность.** Субстанция должна быть стерильна. В соответствии с ОФС «Стерильность».

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят водой до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание хлорамфеникола $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ в

процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_{278} \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1000}{a \cdot 297 \cdot 10 \cdot 100 \cdot (100 - W)} - \frac{A_{278} \cdot 841.751}{a \cdot (100 - W)}$$

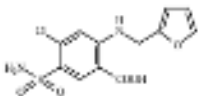
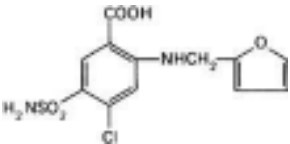
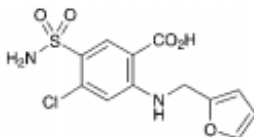
где А — оптическая плотность испытуемого раствора;

а — навеска субстанции, мг;

297 — удельный показатель поглощения хлорамфеникола при длине волны 278 нм;

W — потеря в массе при высушивании, %.

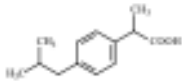
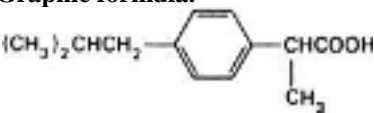
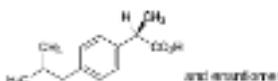
Хранение. В хорошо закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Фуросемид Furosemidum 5-Сульфамойл-2-[(фуран-2-илметил)амино]-4-хлорбензойная кислота</p>  <p>$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ М.м. 330,74 Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % фуросемида $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ в пересчете на сухое вещество. Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок. Растворимость. Растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде. Подлинность. 1. <i>ИК-спектрометрия.</i> Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фуросемида. 2. <i>Спектрофотометрия.</i> 10 мг субстанции растворяют в 0,01 М растворе натрия гидроксида и доводят тем же растворителем до 200 мл (раствор А). Спектр поглощения раствора А в области длин волн от 290 до 390 нм должен иметь максимум поглощения при 333 нм и минимум поглощения при 295 нм. 3. <i>УФ-спектр.</i> 5 мл раствора А доводят 0,01 М раствором натрия гидроксида до 50 мл. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 220 до 290 нм должен иметь максимумы поглощения при 228 нм и 271 нм и минимум поглощения при 249 нм.</p>	<p>Furosemide (Furosemidum) Molecular formula. $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ Relative molecular mass. 330.8 Graphic formula.</p>  <p>Chemical name. 4-Chloro-N-furfuryl-5-sulfamoylanthranilic acid; 5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoic acid; CAS Reg. No. 54-31-9. Description. A white or almost white, crystalline powder; odourless. Solubility. Practically insoluble in water; soluble in 75 parts of ethanol (~750 g/l) TS; slightly soluble in ether R. Category. Diuretic. Storage. Furosemide should be kept in a well-closed container, protected from light. Requirements Definition. Furosemide contains not less than 98.0% and not more than 101.0% of $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, calculated with reference to the dried substance. Identity tests • Either test A alone or tests B and C may be applied. A. Carry out the examination as described under <u>1.7 Spectrophotometry in the infrared region</u>. The infrared absorption spectrum is concordant with the spectrum obtained from furosemide RS or with the <i>reference spectrum</i> of furosemide. B. Dissolve 5 mg in 10 mL of methanol R. Transfer 1 mL of this solution to a flask, add 10 mL of hydrochloric acid (~70 g/l) TS and heat under a reflux condenser for 15 minutes. Cool and add 15 mL of sodium hydroxide (1 mol/l) VS and 5 mL of sodium nitrite (1 g/l) TS. Allow to stand for 3 minutes, then add</p>	<p>Furosemide フロセミド</p>  <p>$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$: 330.74 4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid [54-31-9] Furosemide, when dried, contains not less than 98.0% and not more than 101.0% of furosemide ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) Description. Furosemide occurs as white, crystals or crystalline powder. It is freely soluble in N,N-dimethylformamide, soluble in methanol, sparingly soluble in ethanol (99.5), slightly soluble in acetonitrile and in acetic acid (100), and practically insoluble in water. It dissolves in dilute sodium hydroxide TS. It is gradually colored by light. Melting point: about 205 °C (with decomposition). Identification (1) Dissolve 25 mg of Furosemide in 10 mL of methanol. To 1 mL of this solution add 10 mL of 2 mol/L hydrochloric acid TS. Heat the solution under a reflux condenser on a water bath for 15 minutes, cool, and add 18 mL of sodium hydroxide TS to make weakly acidic: the solution responds to the Qualitative Tests for primary aromatic amines, producing a red to red-purple color. (2) Determine the absorption spectrum of a solution of Furosemide in dilute sodium hydroxide TS (1 in 125,000) as directed under Ultraviolet-visible Spectrophotometry, and compare the spectrum with the Reference Spectrum or the spectrum of a solution of Furosemide RS prepared in the same manner as the sample solution: both spectra exhibit similar intensities</p>

<p>4. <i>Качественная реакция.</i> 0,05 г субстанции растворяют в 2 мл спирта 96 % и прибавляют 25 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Колбу накрывают часовым стеклом и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 мин. После охлаждения к полученному раствору прибавляют 15 мл 1 М раствора натрия гидроксида, 3 мл 0,1 М раствора натрия нитрита и выдерживают в течение 3 мин. Прибавляют 1 мл сульфаминовой кислоты раствор 3 % и 1 мл 0,5 % водного раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида; должно появиться фиолетово-красное окрашивание</p> <p>Температура плавления. От 204 до 209 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).</p> <p>Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).</p> <p>Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). <i>Подвижная фаза</i> (ПФ). 0,2 г калия фосфата однозамещенного и 0,25 г цетримиды растворяют в 70 мл воды, доводят рН раствора до $7,0 \pm 0,1$ раствором аммиака и прибавляют 30 мл пропанола.</p> <p><i>Испытуемый раствор.</i> Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят ПФ до 50 мл.</p> <p><i>Раствор сравнения А.</i> Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А (5-сульфамойл-4-[(фуран-2-илметил)амино]-2-хлорбензойная кислота, CAS 4818-59-1) растворяют в ПФ и разбавляют ПФ до 20 мл.</p> <p><i>Раствор сравнения Б.</i> Смешивают 1,0 мл испытуемого раствора и 1,0 мл раствора сравнения А и доводят ПФ до 20 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до 20,0 мл.</p> <p><i>Хроматографические условия</i> Колонка 25 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель</p>	<p>2 mL of ammonium sulfamate (25 g/l) TS and mix. Add 1 mL of <i>N</i>-(1-naphthyl)ethylenediamine hydrochloride (5 g/l) TS; a red-violet colour is produced.</p> <p>C. Dissolve 25 mg in 2.5 mL of ethanol (~750 g/l) TS and add, drop by drop, about 2 mL of 4-dimethylaminobenzaldehyde TS1; a transient green colour is produced, which becomes deep red.</p> <p>Heavy metals. Use 1.0 g for the preparation of the test solution as described under <u>2.2.3 Limit test for heavy metals</u>. Procedure 3; determine the heavy metals content according to Method A; not more than 20 µg/g.</p> <p>Sulfated ash. Not more than 1.0 mg/g.</p> <p>Loss on drying. Dry to constant weight at 105°C; it loses not more than 5.0 mg/g.</p> <p>4-Chloro-5-sulfamoylanthranilic acid. Dissolve 0.1 g in 25 mL of methanol R. To 1 mL add 3 mL of dimethylformamide R, 12 mL of water, and 1 mL of hydrochloric acid (1 mol/l) VS. Cool, add 0.5 mL of sodium nitrite (10 g/l) TS, shake, and allow to stand for 5 minutes. Add 1 mL of ammonium sulfamate (25 g/l) TS, shake, and allow to stand for 3 minutes. Add 1 mL of <i>N</i>-(1-naphthyl)ethylenediamine hydrochloride (5 g/l) TS and sufficient water to produce 25 mL. Measure the absorbance of a 1-cm layer of the resulting solution at a maximum of about 530 nm, using as a blank a solution prepared by treating a mixture of 1 mL of methanol R and 3 mL of dimethylformamide R in a similar manner; the absorbance is not greater than 0.12 (0.3% of free primary aromatic amines expressed as 4-chloro-5-sulfamoylanthranilic acid) (preferably use 2-cm cells for the measurement and calculate the absorbance of a 1-cm layer).</p> <p>Related substances. Carry out the test as described under <u>1.14.1 Thin-layer chromatography</u>, using silica gel R1 as the coating substance and a mixture of 1 volume of toluene R, 1 volume of xylene R, 3 volumes of dioxan R, 3 volumes of 2-propanol R and 2 volumes of ammonia (~260 g/l) TS as the mobile phase. Apply separately to the plate 5 µl of each of 2 solutions in acetone R containing (A) 20 mg of the test substance</p>	<p>of absorption at the same wavelengths.</p> <p>(3) Determine the infrared absorption spectrum of Furosemide as directed in the potassium bromide disk method under Infrared Spectrophotometry, and compare the spectrum with the Reference Spectrum or the spectrum of Furosemide RS: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wave numbers.</p> <p>Purity</p> <p>(1) Clarity and color of solution—Dissolve 0.5 g of Furosemide in 10 mL of a solution of sodium hydroxide (1 in 50): the solution is clear and colorless. (2) Chloride—Dissolve 2.6 g of Furosemide in 90 mL of dilute sodium hydroxide TS, add 2 mL of nitric acid, and filter. To 25 mL of the filtrate add 6 mL of dilute nitric acid and water to make 50 mL, and perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution as follows: To 0.40 mL of 0.01 mol/L hydrochloric acid VS add 6 mL of dilute nitric acid and water to make 50 mL (not more than 0.020%). (3) Sulfate—To 20 mL of the filtrate obtained in (2) add 1 mL of dilute hydrochloric acid and water to make 50 mL, and perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution as follows: To 0.35 mL of 0.005 mol/L sulfuric acid VS add 1 mL of dilute hydrochloric acid and water to make 50 mL (not more than 0.030%). (4) Heavy metals—Proceed with 2.0 g of Furosemide according to Method 2, and perform the test. Prepare the control solution with 2.0 mL of Standard Lead Solution (not more than 10 ppm). (5) Related substances—Dissolve 25 mg of Furosemide in 25 mL of the dissolving solution, and use this solution as the sample solution. Pipet 1 mL of the sample solution, add the dissolving solution to make exactly 200 mL, and use this solution as the standard solution. Perform the test with exactly 20 mL each of the sample solution and standard solution as directed under Liquid Chromatography according to the following conditions, and determine each peak area by the automatic integration method: the area of each peak</p>
---	--	---

<p>(C18), 5 мкм; Температура колонки Скорость потока 1,0 мл/мин; Детектор спектрофотометрический, 238 нм; Объём пробы 20 мкл; Время хроматографирования 3-кратное от времени удерживания основного пика. Хроматографируют раствор сравнения Б и испытуемый раствор. <i>Пригодность хроматографической системы.</i> На хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (R) между пиками примеси А (первый пик) и фуросемида (второй пик) должно быть не менее 4. <i>Допустимое содержание примесей.</i> На хроматограмме испытуемого раствора: - площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,25 %); - сумма площадей пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %) Хлориды. Не более 0,02% (ОФС «Хлориды»). 1 г субстанции встряхивают с 30 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. Для определения используют 3 мл фильтрата, разведенного водой до объема 10 мл Сульфаты. Не более 0,03 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды» Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции. Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции с использованием эталонного раствора 1.</p>	<p>per mL and (B) 0.30 mg of the test substance per mL. After removing the plate from the chromatographic chamber, allow it to dry in air, and examine the chromatogram in ultraviolet light (365 nm). Any spot obtained with solution A, other than the principal spot, is not more intense than that obtained with solution B. Assay. Dissolve about 0.3 g, accurately weighed, in 40 mL of dimethylformamide R, add 3 drops of bromothymol blue/dimethylformamide TS, and titrate with sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS to a blue endpoint. Repeat the operation without the substance being examined and make any necessary corrections. Each mL of sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS is equivalent to 33.08 mg of C₁₂H₁₁ClN₂O₅S. Additional requirements for Furosemide for parenteral use Complies with the monograph for "<u>Parenteral preparations</u>". Bacterial endotoxins. Carry out the test as described under <u>3.4 Test for bacterial endotoxins</u>; contains not more than 3.6 IU of endotoxin RS per mg.</p>	<p>appeared ahead of the peak of furosemide obtained from sample solution is not larger than 2/5 times the peak area of furosemide obtained from the standard solution, the area of each peak appeared behind the peak of furosemide is not larger than 1/4 times the peak area of furosemide from the standard solution, and the total area of these peaks is not larger than 2 times the peak area of furosemide from the standard solution. <i>Dissolving solution</i>—To 22 mL of acetic acid (100) add a mixture of water and acetonitrile (1:1) to make 1000 mL. <i>Operating conditions</i>— Detector: An ultraviolet absorption photometer (wavelength: 272 nm). Column: A stainless steel column 4.6 mm in inside diameter and 25 cm in length, packed with octadecylsilanized silica gel for liquid chromatography (5 mm in particle diameter). Column temperature: A constant temperature of about 25 °C. Mobile phase: A mixture of water, tetrahydrofuran and acetic acid (100) (70:30:1). Flow rate: Adjust so that the retention time of furosemide is about 18 minutes. Time span of measurement: About 2.5 times as long as the retention time of furosemide, beginning after the solvent peak. <i>System suitability</i>— Test for required detectability: Measure exactly 2 mL of the standard solution, and add the dissolving solution to make exactly 50 mL. Confirm that the peak area of furosemide obtained from 20 mL of this solution is equivalent to 3.2 to 4.8% of that obtained from 20 mL of the standard solution. System performance: When the procedure is run with 20 mL of the standard solution under the above operating conditions, the number of theoretical plates and the symmetry factor of the peak of furosemide is not less than 7000 and not more than 1.5, respectively. System repeatability: When the test is repeated 6 times with 20 mL of the standard solution under the above operating conditions, the relative standard deviation of the peak area of furosemide is not more than 2.0%.</p>
--	---	---

<p>Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».</p> <p>*Бактериальные эндотоксины. Не более 1,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания к 10 мг субстанции прибавляют 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, доводят общий объем до 1,0 мл водой для ЛАЛ-теста, а затем разводят его не менее чем в 140 раз для ЛАЛ-реактива с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл.</p> <p>Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».</p> <p>Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии. Около 0,25 г субстанции (точная навеска) растворяют в 20 мл диметилформамида и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически или с индикатором – 0,2 мл 1 % раствора бромтимолового синего в диметилформамиде. 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 33,07 мг фуросемида $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$</p> <p>Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C</p>		<p>Loss on drying. Not more than 0.5% (1 g, 105 °C, 4 hours).</p> <p>Residue on ignition. Not more than 0.1% (1 g).</p> <p>Assay. Weigh accurately about 0.5 g of Furosemide, previously dried, dissolve in 50 mL of N,N-dimethylformamide, and titrate with 0.1 mol/L sodium hydroxide VS until the color of the solution changes from yellow to blue (indicator: 3 drops of bromothymol blue TS). Perform a blank determination with a mixture of 50 mL of N,N-dimethylformamide and 15 mL of water, and make any necessary correction.</p> <p>Each mL of 0.1 mol/L sodium hydroxide VS = 33.07 mg of $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$</p> <p>Containers and storage. Containers—Tight containers. Storage—Light-resistant.</p>
--	--	---

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Ибупрофен Ibuprofenum (2RS)-2-[4-(2-Метилпропил)фенил]пропановая кислота</p>  <p>C₁₃H₁₈O₂ М.м. 206,28 Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ибупрофена C₁₃H₁₈O₂ в пересчете на сухое вещество. Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Растворимость. Легко растворим в ацетоне, метаноле, метиленхлориде, практически нерастворим в воде. Подлинность. 1. <i>ИК-спектрометрия.</i> Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения соответствует спектру стандартного образца ибупрофена. 2. <i>Спектрофотометрия.</i> Спектр поглощения 0,05 % раствора субстанции в 0,1 М растворе натрия гидроксида в области длин волн от 240 до 300 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца ибупрофена и иметь максимумы при 264±2 нм, 272±2 нм и плечо при 258±2 нм. Отношение оптических плотностей A₂₆₄/A₂₅₈ от 1,20 до 1,30 и A₂₇₂/A₂₅₈ от 1,00 до 1,10. Температура плавления. От 75 до 78 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). Прозрачность раствора. Раствор 2,0 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень</p>	<p>Ibuprofen (Ibuprofenum) Molecular formula. C₁₃H₁₈O₂ Relative molecular mass. 206.3 Graphic formula.</p>  <p>Chemical name. <i>p</i>-Isobutylhydratropic acid; α-methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid; 2-(<i>p</i>-isobutylphenyl)propionic acid; CAS Reg. No. 15687-27-1. Description. Colourless crystals or a white, crystalline powder; odour, characteristic. Solubility. Practically insoluble in water; soluble in 1.5 parts of ethanol (~750 g/l) TS, in 2 parts of ether R and in 1.5 parts of acetone R. Category. Analgesic; anti-inflammatory. Storage. Ibuprofen should be kept in a well-closed container. Requirements Definition. Ibuprofen contains not less than 98.5% and not more than 100.5% of C₁₃H₁₈O₂, calculated with reference to the dried substance. Identity tests • Either test A alone or tests B and C may be applied. A. Carry out the examination as described under 1.7 Spectrophotometry in the infrared region. The infrared absorption spectrum is concordant with the spectrum obtained from ibuprofen RS or with the <i>reference spectrum</i> of ibuprofen. B. The absorption spectrum of a 0.25 mg/mL solution in sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS, when observed between 220 nm and 350 nm, is qualitatively similar to that of a 0.25 mg/mL solution of ibuprofen RS in sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS (maxima occur at about 264 nm and 273 nm, and a shoulder at about 259 nm). The absorbances of the solutions at the respective maxima do not differ from each other by more than 3%.</p>	<p>Ibuprofen イブプロフェン</p>  <p>C₁₃H₁₈O₂: 206.28 (2RS)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid [15687-27-1] Ibuprofen, when dried, contains not less than 98.5% of ibuprofen (C₁₃H₁₈O₂). Description. Ibuprofen occurs as a white crystalline powder. It is freely soluble in ethanol (95) and in acetone, and practically insoluble in water. It dissolves in dilute sodium hydroxide TS. Identification. (1) Determine the absorption spectrum of a solution of Ibuprofen in dilute sodium hydroxide TS (3 in 20,000) as directed under Ultraviolet-visible Spectrophotometry, and compare the spectrum with the Reference Spectrum: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wavelengths. (2) Determine the infrared absorption spectrum of Ibuprofen, previously dried, as directed in the potassium bromide disk method under Infrared Spectrophotometry, and compare the spectrum with the Reference Spectrum: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wave numbers. Melting point 75 – 77 °C Purity (1) Heavy metals <1.07>—Proceed with 3.0 g of Ibuprofen according to Method 2, and perform the test. Prepare the control solution with 3.0 mL of Standard Lead Solution (not more than 10 ppm). (2) Arsenic <1.11>—Prepare the test solution with 1.0 g of Ibuprofen according to Method 3, and perform the</p>

<p>мутности жидкостей»).</p> <p>Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»)</p> <p>Угол вращения. От $-0,05$ до $+0,05$ ° ($2,5$ % раствор субстанции в метаноле, длина кюветы 1 дм, ОФС «Поляриметрия»).</p> <p>Родственные примеси.</p> <p>Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).</p> <p><i>Подвижная фаза А (ПФА).</i> Смесь $0,5$ мл фосфорной кислоты концентрированной, 340 мл ацетонитрила и 600 мл воды доводят водой до объема $1,0$ л; колонку уравнивают около 45 мин перед хроматографированием.</p> <p><i>Подвижная фаза В (ПФВ).</i> Ацетонитрил.</p> <p><i>Испытуемый раствор.</i> Около 20 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят ПФА до 10 мл. Раствор сравнения. Разбавляют $1,0$ мл испытуемого раствора ПФА до объема $100,0$ мл. Разбавляют $1,0$ мл полученного раствора ПФА до объема $10,0$ мл.</p> <p><i>Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.</i> Разбавляют $1,0$ мл $0,06$ % раствора стандартного образца примеси В в ацетонитриле до объема $10,0$ мл ПФА. К $1,0$ мл полученного раствора прибавляют $1,0$ мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФА до $10,0$ мл.</p> <p>Примечание. Примесь В: (2RS)-2-(4-бутилфенил)пропановая кислота, CAS 3585-49-7.</p> <p><i>Хроматографические условия</i></p> <p>Колонка $15 \times 0,46$ см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 5 мкм; Температура колонки 25 °C;</p> <p>Скорость потока $2,0$ мл/мин;</p> <p>Детектор спектрофотометрический, 214 нм; Объем пробы 20 мкл.</p>	<p>The absorbance of a 1-cm layer at the wavelengths of the main maxima at 264 nm and 273 nm are about 0.46 and 0.39, respectively (preferably use 2-cm cells for the measurement and calculate the absorbances of 1-cm layers).</p> <p>C. Melting temperature, about 76°C.</p> <p>Heavy metals. Use 1.0 g for the preparation of the test solution as described under <u>2.2.3 Limit test for heavy metals</u>, Procedure 3; determine the heavy metals content according to Method A; not more than 10 µg/g.</p> <p>Sulfated ash. Not more than 1.0 mg/g.</p> <p>Loss on drying. Dry to constant weight at ambient temperature under reduced pressure (not exceeding 0.6 kPa or about 5 mm of mercury) over phosphorus pentoxide R; it loses not more than 5.0 mg/g.</p> <p>Related substances</p> <p>A. Carry out the test as described under <u>1.14.5 Gas chromatography</u>, using a solution of the test substance prepared as follows: To 0.10 g add diazomethane TS until effervescence ceases and a persistent yellow colour is produced. Remove the solvent in a current of nitrogen, warming gently if necessary, and dissolve the residue in 2 mL of chloroform R. Use this solution in procedures A1 and A2.</p> <p>In procedure A1 use a glass column 1.8 m long and 3.0 mm in internal diameter packed with an adsorbent composed of 1 g of macrogol 20M R and 9 g of acid-washed, silanized kieselguhr R3, and maintained at 135°C. Use nitrogen R as the carrier gas and a flame ionization detector. In this system, determine only those impurities with a relative retention time of less than 2.5, taking the retention time of ibuprofen as 1.0. The ratio of the total area of the peaks due to these impurities to the area under the peak of ibuprofen does not exceed 0.010, and the corresponding ratio for the peak of any individual impurity does not exceed 0.003.</p> <p>In procedure A2 use a glass column 1.8 m long and 3.0 mm in internal diameter packed with an adsorbent composed of 0.5 g of methyl silicone gum R. 0.2 g of cyanoethylmethyl silicone gum R and 9.3 g of acid-</p>	<p>test (not more than 2 ppm).</p> <p>(3) Related substances—Dissolve 0.50 g of Ibuprofen in 5 mL of acetone, and use this solution as the sample solution. Pipet 1 mL of the sample solution, add acetone to make exactly 100 mL, and use this solution as the standard solution. Perform the test with these solutions as directed under Thin-layer Chromatography <2.03>. Spot 5 mL each of the sample solution and standard solution on a plate of silica gel with fluorescent indicator for thin-layer chromatography. Develop the plate with a mixture of hexane, ethyl acetate and acetic acid (100) ($15:5:1$) to a distance of about 10 cm, and air-dry the plate. Examine the plate under ultraviolet light (main wavelength: 254 nm): the spots other than the principal spot from the sample solution are not more intense than the spot from the standard solution.</p> <p>Loss on drying.</p> <p>Not more than 0.5% (1 g, reduced pressure not exceeding 0.67 kPa, phosphorus (V) oxide, 4 hours).</p> <p>Residue on ignition. Not more than 0.1% (1 g).</p> <p>Assay.</p> <p>Weigh accurately about 0.5 g of Ibuprofen, previously dried, dissolve in 50 mL of ethanol (95), and titrate with 0.1 mol/L sodium hydroxide VS (indicator: 3 drops of phenolphthalein TS). Perform a blank determination, and make any necessary correction.</p> <p>Each mL of 0.1 mol/L sodium hydroxide VS = 20.63 mg of $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$</p> <p>Containers and storage.</p> <p>Containers—Well-closed containers.</p>
--	---	---

Результаты количественного анализа			
Время, мин	ИФА, %	ИФБ, %	Результат
0-25	100	0	Изоэлектрический
25-55	100-15	0-85	Линейный градиент
55-70	15	85	Изоэлектрический

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы. *Относительное время удерживания соединений:* ибупрофен – 1 (около 16 мин), примесь В – около 1,1. *Пригодность хроматографической системы:* на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение (R) между пиками примеси В и ибупрофена должно быть не менее 1,5. Допустимое содержание примесей.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– сумма площадей всех пиков примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %). Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

Примесь F. Определение проводят методом газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография»).

Раствор для метилирования. К 1,0 мл диметилформамида диметилацетата прибавляют 1,0 мл пиридина и разбавляют этилацетатом до объема 10,0 мл.

Испытуемый раствор. 0,05 г субстанции помещают в хроматографический флакон, растворяют в 1 мл этилацетата, прибавляют 1 мл раствора для метилирования, флакон герметизируют и выдерживают при температуре 100 °С в течение 20 мин. Флакон охлаждают, продувают азотом до удаления реагентов и растворяют остаток в 5 мл этилацетата.

Раствор сравнения. В 10,0 мл этилацетата

washed, silanized kieselguhr R4 and maintained at 170°C. Use nitrogen R as the carrier gas and a flame ionization detector. In this system, determine only those impurities with a relative retention time of between 1.5 and 6.0, taking the retention time of ibuprofen as 1.0. The ratio of the total area of the peaks due to these impurities to the area under the peak of ibuprofen does not exceed 0.010.

The sum of the ratios found in procedures A1 and A2 does not exceed 0.015.

B. Carry out the test as described under 1.14.1 Thin-layer chromatography, using silica gel R1 as the coating substance and a mixture of 15 volumes of 1-hexane R, 5 volumes of ethyl acetate R and 1 volume of glacial acetic acid R as the mobile phase. Apply separately to the plate 5 µl of each of 2 solutions in chloroform R containing (A) 100 mg of the test substance per mL and (B) 1 mg of the test substance per mL. After removing the plate from the chromatographic chamber, allow it to dry in air, spray very lightly with a 10 mg/mL solution of potassium permanganate R in sulfuric acid (~100 g/l) TS, heat at 120°C for 20 minutes, and examine the chromatogram in ultraviolet light (365 nm). Any spot obtained with solution A, other than the principal spot, is not more intense than that obtained with solution B.

Assay. Dissolve about 0.4 g, accurately weighed, in 100 mL of ethanol (~750 g/l) TS previously neutralized to phenolphthalein/ethanol TS, and titrate with carbonate-free sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS, using phenolphthalein/ethanol TS as indicator. Repeat the operation without the substance being examined and make any necessary corrections. Each mL of carbonate-free sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS is equivalent to 20.63 mg of C₁₃H₁₈O₂

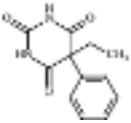
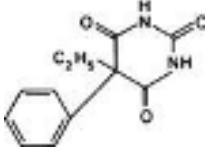
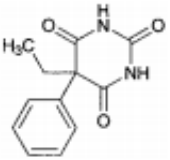
<p>растворяют 0,5 мг стандартного образца примеси F (3-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота, CAS 65322-85-2). В хроматографический флакон помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1 мл раствора для метилирования, флакон герметизируют и выдерживают при температуре 100 °С в течение 20 мин. Флакон охлаждают, продувают азотом до удаления реагентов и растворяют остаток в 5,0 мл этилацетата. <i>Хроматографические условия</i></p> <p>Колонка капиллярная 25 м × 0,53 мм; Температура Колонка 150 °С Инжектор 200 °С Детектор 250 °С</p> <p>Неподвижная фаза Полиэтиленгликоль 20000, толщина пленки 2 мкм;</p> <p>Детектор пламенно-ионизационный; Газ носитель гелий;</p> <p>Скорость потока 5 мл/мин;</p> <p>Объем пробы 1 мкл;</p> <p>Время хроматографирования 2-кратное от времени удерживания основного пика.</p> <p>Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. <i>Относительные времена удерживания соединений:</i> ибупрофен – 1,0 (около 17 мин); примесь F – около 1,5. <i>Допустимое содержание примеси.</i></p> <p>На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси F не должна превышать площадь пика примеси F на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).</p> <p>Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме над фосфора(V) оксидом.</p> <p>Хлориды. Не более 0,1 % (ОФС «Хлориды»). 0,02 г субстанции растворяют в 10 мл воды</p> <p>Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.</p> <p>Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС</p>		
--	--	--

<p>«Тяжёлые металлы», метод 2 в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).</p> <p>Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».</p> <p>Бактериальные эндотоксины. Не более 0,017 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»)</p> <p>Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».</p> <p>Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии. Около 0,45 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл метанола и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 % раствор фенолфталеина). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,63 мг ибупрофена $C_{13}H_{18}O_2$.</p> <p>Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.</p>		
--	--	--

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Магния сульфат Magnesii sulfas Сульфат магния, гептагидрат $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ М.м. 246,47 Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % магния сульфата $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 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 доводят водой до 20 мл; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»)). *Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»)). Кислотность или щёлочность. К 5 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды и 50 мкл 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. Тяжёлые 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.</p>	<p>Magnesium sulfate heptahydrate (Magnesii sulfatis heptahydras) $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ Relative molecular mass. 246.5 Chemical name. Magnesium sulfate (1:1) heptahydrate; CAS Reg. No. 10034-99-8. Other name. Epsom salt Description. Brilliant, colourless crystals or a white, crystalline powder; odourless. Solubility. Freely soluble in water; practically insoluble in ethanol (~750 g/l) TS. Category. Cathartic drug. Storage. Magnesium sulfate heptahydrate should be kept in a well-closed container. Additional information. Magnesium sulfate heptahydrate effloresces in warm, dry air. Requirements. Magnesium sulfate heptahydrate contains not less than 99.0% and not more than the equivalent of 100.5% of MgSO_4, calculated with reference to the dried substance. Identity tests. A. Dissolve 10 mg in 2 mL of water and add 1 mL of ammonia (~100g/l) TS; a white precipitate is produced which redissolves after adding 1 mL of ammonium chloride (100 g/l) TS. Then add 1 mL of disodium hydrogen phosphate (40 g/l) TS; a white, fine crystalline precipitate is formed. B. A 20 mg/mL solution yields reaction A described under <u>2.1 General identification tests</u> as characteristic of sulfates. Heavy metals. Use 1.0 g for the preparation of the test solution as described under <u>2.2.3 Limit test for heavy metals</u>, Procedure 1; determine the heavy metals content according to Method A; not more than 10 µg/g. Arsenic. Use a solution of 5 g in 35 mL of water and proceed as described under <u>2.2.5 Limit test for arsenic</u>; the arsenic content is not more than 2 µg/g. Chlorides. Dissolve 0.85 g in a mixture of 2 mL of</p>	<p>Magnesium Sulfate Hydrate 硫酸マグネシウム水和物 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ Magnesium Sulfate Hydrate, when ignited, contains not less than 99.0% of magnesium sulfate (MgSO_4: 120.37). Description. Magnesium Sulfate Hydrate occurs as colorless or white crystals. It has a cooling, saline, bitter taste. It is very soluble in water, and practically insoluble in ethanol (95). It dissolves in dilute hydrochloric acid. Identification. A solution of Magnesium Sulfate Hydrate (1 in 40) responds to the Qualitative Tests for magnesium salt and for sulfate. pH. Dissolve 1.0 g of Magnesium Sulfate Hydrate in 20 mL of water: the pH of this solution is between 5.0 and 8.2. Purity (1) Clarity and color of solution—Dissolve 1.0 g of Magnesium Sulfate Hydrate in 20 mL of water: the solution is clear and colorless. (2) Chloride—Perform the test with 1.0 g of Magnesium Sulfate Hydrate. Prepare the control solution with 0.40 mL of 0.01 mol/L hydrochloric acid VS (not more than 0.014z). (3) Heavy metals—Proceed with 2.0 g of Magnesium Sulfate Hydrate according to Method 1, and perform the test. Prepare the control solution with 2.0 mL of Standard Lead Solution (not more than 10 ppm). (4) Zinc—Dissolve 2.0 g of Magnesium Sulfate Hydrate in 20 mL of water, and add 1 mL of acetic acid (31) and 5 drops of potassium hexacyanoferrate (II) TS: no turbidity is produced. (5) Calcium—Dissolve 1.0 g of Magnesium Sulfate Hydrate in 5.0 mL of dilute hydrochloric acid, add water to make 100 mL, and use this solution as the sample solution. Separately, dissolve 1.0 g of Magnesium Sulfate Hydrate in 2.0 mL of Standard</p>

<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 %.</p> <p>Если субстанция предназначена для производства лекарственных препаратов для парентерального применения, используют раствор сравнения без прибавления 0,01 М раствора калия перманганата; в такой субстанции марганца не должно быть.</p> <p>Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции</p> <p>Потеря в массе при прокаливании. От 48,0 до 52,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат в течение 2,5 ч при температуре от 100 до 105 °С, а затем прокалывают при температуре 600±50 °С до постоянной массы.</p> <p>*Бактериальные эндотоксины. Не более 0,07 ЕЭ на 1 мг магния сульфата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 250 мг/мл, затем разводят его не менее чем в 100 раз.</p> <p>Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».</p> <p>Количественное определение. Около 0,15 г субстанции (точная навеска) растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют при</p>	<p>nitric acid (~130 g/l) TS and 20 mL of water, and proceed as described under <u>2.2.1 Limit test for chlorides</u>; the chloride content is not more than 300 µg/g.</p> <p>Iron. Use 2.0 g; the solution complies with the <u>2.2.4 Limit test for iron</u>; not more than 20 µg/g.</p> <p>Clarity and colour of solution. A solution of 1 g in 10 mL of water is clear and colourless.</p> <p>Loss on drying. Dry 0.5 g at 110 - 120 °C for 1 hour and then at 400 °C to constant mass; it loses not less than 0.48 g/g and not more than 0.52 g/g.</p> <p>Acidity or alkalinity. Dissolve 1.0 g in 10 mL of water and add 0.05 mL of phenol red/ethanol TS; not more than 0.2 mL of hydrochloric acid (0.01 mol/l) VS or sodium hydroxide (0.01 mol/l) VS is required to obtain the midpoint of the indicator (pink).</p> <p>Assay. Dissolve about 0.25 g, accurately weighed, in 100 mL of water, and proceed with the titration as described under <u>2.5 Complexometric titrations</u> for magnesium.</p> <p>Each mL of disodium edetate (0.05 mol/l) VS is equivalent to 6.018 mg of MgSO₄.</p> <p>Additional requirements for Magnesium sulfate heptahydrate for parenteral use</p> <p>Complies with the monograph for "<u>Parenteral preparations</u>".</p> <p>Bacterial endotoxins. Carry out the test as described under <u>3.4 Test for bacterial endotoxins</u>; contains not more than 0.09 IU of endotoxin RS per mg.</p>	<p>Calcium Solution and 5.0 mL of dilute hydrochloric acid, add water to make exactly 100 mL, and use this solution as the standard solution. Perform the test with the sample solution and standard solution as directed under Atomic Absorption Spectrophotometry according to the following conditions, and determine the absorbances, AT and AS, of both solutions: AT is smaller than AS – AT (not more than 0.02z).</p> <p>Gas: Combustible gas—Acetylene or hydrogen.</p> <p>Supporting gas—Air.</p> <p>Lamp: Calcium hollow-cathode lamp. Wavelength: 422.7 nm.</p> <p>(6) Arsenic —Prepare the test solution with 1.0 g of Magnesium Sulfate Hydrate according to Method 1, and perform the test (not more than 2 ppm).</p> <p>Loss on ignition 45.0 – 52.0% (1 g, after drying at 105°C for 2 hours, ignite at 450 °C for 3 hours).</p> <p>Assay .Weigh accurately about 0.6 g of Magnesium Sulfate Hydrate, previously ignited at 450 °C for 3 hours after drying at 105 °C for 2 hours, and dissolve in 2 mL of dilute hydrochloric acid and water to make exactly 100 mL. Pipet 25 mL of this solution, add 50 mL of water and 5 mL of ammoniaammonium chloride buffer solution (pH 10.7), and titrate with 0.05 mol/L disodium dihydrogen ethylenediamine tetraacetate VS (indicator: 40 mg of eriochrome black T-sodium chloride indicator). Perform a blank determination, and make any necessary correction.</p> <p>Each mL of 0.05 mol/L disodium dihydrogen ethylenediamine tetraacetate VS = 6.018 mg of MgSO₄</p> <p>Containers and storage.</p> <p>Containers—Well-closed containers.</p>
--	--	--

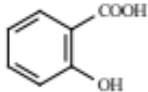
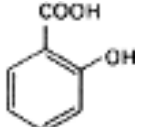
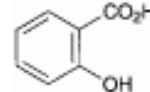
энергичном перемешивании 0,05 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания (индикатор – кислотный хром чёрный специальный). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 12,32 мг магния сульфата $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Хранение. В плотно закрытой упаковке.		
---	--	--

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Фенобарбитал Phenobarbitalum 5-Фенил-5-этилпириимидин-2,4,6-(1H,3H,5H)-трион</p>  <p>C₁₂H₁₂N₂O₃ М.м. 232,24</p> <p>Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фенобарбитала C₁₂H₁₂N₂O₃ в пересчете на сухое вещество.</p> <p>Описание. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.</p> <p>Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе, очень мало растворим в воде</p> <p>Подлинность</p> <p>1. <i>ИК-спектрометрия.</i> Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фенобарбитала.</p> <p>2. <i>Спектрофотометрия.</i> 10 мг субстанции растворяют в 100 мл спирта 96 %. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят аммония хлорида буферным раствором pH 10,0 до метки. Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области длин волн от 220 до 280 нм должен иметь максимум при 240 нм и минимум при 224 нм.</p> <p>3. <i>Качественная реакция.</i> 0,1 г субстанции взбалтывают с 2 мл спирта 96 %, прибавляют 1 каплю кальция хлорида раствора 20 %, 2 капли кобальта нитрата раствора 5 % и 2 капли натрия гидроксида раствора 20 %; должно появиться сине-</p>	<p>Phenobarbital (Phenobarbitalum) Molecular formula. C₁₂H₁₂N₂O₃ Relative molecular mass. 232.2 Graphic formula.</p>  <p>Chemical name. 5-Ethyl-5-phenylbarbituric acid; 5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione; CAS Reg. No. 50-06-6.</p> <p>Description. Colourless crystals or a white, crystalline powder; odourless.</p> <p>Solubility. Soluble in about 1100 parts of water, in about 10 parts of ethanol (~750 g/l) TS and in about 15 parts of ether R.</p> <p>Category. Hypnotic; sedative; anticonvulsant.</p> <p>Storage. Phenobarbital should be kept in a well-closed container.</p> <p>Additional information. Phenobarbital may exhibit polymorphism.</p> <p>Requirements</p> <p>Definition. Phenobarbital contains not less than 98.0% and not more than 101.0% of C₁₂H₁₂N₂O₃, calculated with reference to the dried substance.</p> <p>Identity tests</p> <ul style="list-style-type: none"> • Either test A or tests B, C, and D may be applied. <p>A. Carry out the examination as described under 1.7 Spectrophotometry in the infrared region. The infrared absorption spectrum is concordant with the <i>reference spectrum</i> of phenobarbital.</p> <p>B. Dissolve 20 mg in 5 mL of ethanol (~750 g/l) TS, add 1 drop of cobaltous chloride TS and 1 drop of ammonia (~100 g/l) TS; a violet colour is produced.</p> <p>C. Shake for 3 minutes 0.1 g with 4 mL of sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS and 1 mL of water. Filter and to 2 mL of the filtrate add 4 drops of mercuric chloride (65 g/l) TS; a white precipitate is formed, which</p>	<p>Phenobarbital フェノバルビタール</p>  <p>C₁₂H₁₂N₂O₃: 232.24 5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione [50-06-6]</p> <p>Phenobarbital, when dried, contains not less than 99.0% and not more than 101.0% of phenobarbital (C₁₂H₁₂N₂O₃).</p> <p>Description. Phenobarbital occurs as white crystals or crystalline powder. It is very soluble in N,N-dimethylformamide, freely soluble in ethanol (95) and in acetone, sparingly soluble in acetonitrile, and very slightly soluble in water. It dissolves in sodium hydroxide TS. The pH of a saturated solution of Phenobarbital is between 5.0 and 6.0.</p> <p>Identification</p> <p>(1) Determine the absorption spectrum of a solution of Phenobarbital in boric acid-potassium chloridesodium hydroxide buffer solution (pH 9.6) (1 in 100,000) as directed under Ultraviolet-visible Spectrophotometry , and compare the spectrum with the Reference Spectrum: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wavelengths.</p> <p>(2) Determine the infrared absorption spectrum of Phenobarbital as directed in the potassium bromide disk method under Infrared Spectrophotometry , and compare the spectrum with the Reference Spectrum: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wave numbers.</p> <p>Melting point 175 – 179°C</p> <p>Purity</p> <p>(1) Clarity and color of solution—Dissolve 0.5 g of</p>

<p>фиолетовое окрашивание.</p> <p>Температура плавления. От 175 до 179 °C (ОФС «Температура плавления»).</p> <p>*Прозрачность раствора. 0,25 г субстанции растворяют в 5 мл натрия карбоната раствора 10 %. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).</p> <p>*Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).</p> <p>Кислотность. 1 г субстанции кипятят с 50 мл воды в течение 2 мин, охлаждают и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,15 мл раствора метилового красного спиртового 0,1 %. Раствор окрашивается в оранжевожёлтый цвет. Для перехода окраски в жёлтый цвет должно потребоваться не более 0,1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М.</p> <p>Родственные примеси.</p> <p>Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).</p> <p>Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.</p> <p>Подвижная фаза (ПФ). Аммиак водный—спирт 96 %—хлороформ 5:15:80. Дают смеси отстояться до разделения слоёв и в качестве элюента используют нижний слой.</p> <p>Раствор используют свежеприготовленным.</p> <p>Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 5 мл спирта 96 %.</p> <p>Раствор сравнения А. 0,5 мл испытуемого раствора доводят спиртом 96 % до 100 мл.</p> <p>Раствор сравнения Б. 25 мл раствора сравнения А доводят спиртом 96 % до 50 мл.</p> <p>Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 15 мл раствора сравнения Б доводят спиртом 96 % до 25 мл. На линию старта пластинки, предварительно промытой метанолом и высушенной при температуре от 80 до 85 °C в течение 7 мин, наносят по 10 мкл</p>	<p>dissolves on the addition of 5 mL of ammonia (~100 g/l) TS.</p> <p>D. Dissolve 0.1 g in 2 mL of sulfuric acid (~1760 g/l) TS, add about 10 mg of sodium nitrite R, and warm on a water-bath for 10 minutes; an orange-yellow colour with a brownish sheen is produced.</p> <p>Melting range. 174-178°C.</p> <p>Solution in alkali. Dissolve 1.0 g in 4.0 mL of sodium hydroxide (~80 g/l) TS and add 6.0 mL of water; the solution is clear and colourless.</p> <p>Sulfated ash. Not more than 1.0 mg/g.</p> <p>Loss on drying. Dry to constant weight at 105°C; it loses not more than 10 mg/g.</p> <p>Acidity. Boil 1.0 g with 50 mL of water for 2 minutes, adjust the volume to 50 mL, and filter. To 10 mL of the filtrate add 0.15 mL of methyl red/ethanol TS; not more than 0.1 mL of sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS is required to obtain the midpoint of the indicator (orange).</p> <p>Phenylbarbituric acid. Boil 1.0 g with 5 mL of ethanol (~750 g/l) TS for 3 minutes under a reflux condenser; a clear solution is produced.</p> <p>Neutral and basic impurities. Dissolve 1.0 g in a mixture of 5 mL of sodium hydroxide (~80 g/l) TS and 10 mL of water and shake for 1 minute with 25 mL of ether R. Wash the ethereal layer 3 times, each time with 5 mL of water, evaporate the ether, and dry the residue at 105°C for 1 hour; the residue weighs not more than 3.0 mg.</p> <p>Related substances. Carry out the test as described under 1.14.1 <u>Thin-layer chromatography</u>, using silica gel R2 as the coating substance and a mixture of 80 volumes of chloroform R, 15 volumes of ethanol (~750 g/l) TS, and 1 volume of ammonia (~260 g/l) TS as the mobile phase. Apply separately to the plate 10 µl of each of 2 solutions in ethanol (~750 g/l) TS containing (A) 10 mg of the test substance per mL and (B) 0.20 mg of the test substance per mL. After removing the plate from the chromatographic chamber, allow it to dry in air, and examine the chromatogram in ultraviolet</p>	<p>Phenobarbital in 5 mL of sodium hydroxide TS: the solution is clear and colorless</p> <p>(2) Chloride —Dissolve 0.30 g of Phenobarbital in 20 mL of acetone, and add 6 mL of dilute nitric acid and water to make 50 mL. Perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution as follows: take 0.30 mL of 0.01 mol/L hydrochloric acid VS, 20 mL of acetone and 6 mL of dilute nitric acid, and add water to make 50 mL (not more than 0.035%).</p> <p>(3) Heavy metals —Proceed with 1.0 g of Phenobarbital according to Method 2, and perform the test. Prepare the control solution with 2.0 mL of Standard Lead solution (not more than 20 ppm).</p> <p>(4) Phenylbarbituric acid—Boil 1.0 g of Phenobarbital with 5 mL of ethanol (95) for 3 minutes: the solution is clear.</p> <p>(5) Related substances—Dissolve 0.10 g of Phenobarbital in 100 mL of acetonitrile, and use this solution as the sample solution. Pipet 2 mL of the sample solution, add acetonitrile to make exactly 100 mL. Pipet 5 mL of this solution, add acetonitrile to make exactly 100 mL, and use this solution as the standard solution. Perform the test with exactly 10 mL each of the sample solution and standard solution as directed under Liquid Chromatography according to the following conditions, and determine each peak area of both solutions by the automatic integration method: the area of the peak other than phenobarbital obtained from the sample solution is not larger than the peak area of phenobarbital obtained from the standard solution.</p> <p>Operating conditions—</p> <p>Detector: An ultraviolet absorption photometer (wavelength: 210 nm). Column: A stainless steel column 4.6 mm in inside diameter and 15 cm in length, packed with octadecylsilanized silica gel for liquid chromatography (5 mm in particle diameter). Column temperature: A constant temperature of about 45 °C. Mobile phase: A mixture of water and acetonitrile (11:9).</p>
--	---	---

<p>испытуемого раствора (200 мкг), раствора сравнения А (1 мкг), раствора сравнения Б (0,5 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,3 мкг).</p> <p>Пластинку с нанесёнными пробами сушат в токе теплого воздуха в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры и немедленно просматривают в УФ-свете при 254 нм. После этого пластинку опрыскивают дифенилкарбазон-ртутным реактивом, сушат в токе теплого воздуха в течение 5 мин и опрыскивают свежеприготовленным калия гидроксида раствором спиртовым 0,66 %. Пластинку нагревают при температуре от 100 до 105 °С в течение 5 мин и немедленно просматривают при дневном свете. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы четко видна зона адсорбции. Любая дополнительная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора при просмотре в УФ-свете и после проявления не должна превышать по совокупности величины и интенсивности поглощения или окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %). Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,75 %</p> <p>Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции</p> <p>Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора».</p> <p>Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.</p> <p>Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы»</p>	<p>light (254 nm). Any spot obtained with solution A, other than the principal spot, is not more intense than that obtained with solution B.</p> <p>Assay. Dissolve about 0.20 g, accurately weighed, in 30 mL of dimethylformamide R, add 2 drops of thymolphthalein/dimethylformamide TS and titrate with sodium methoxide (0.1 mol/l) VS to a blue endpoint, as described under <u>2.6 Non-aqueous titration</u>. Method B. Each mL of sodium methoxide (0.1 mol/l) VS is equivalent to 23.22 mg of $C_{12}H_{12}N_2O_3$.</p>	<p>Flow rate: Adjust so that the retention time of phenobarbital is about 5 minutes. Time span of measurement: About 12 times as long as the retention time of phenobarbital, beginning after the solvent peak.</p> <p><i>System suitability—</i></p> <p>Test for required detectability: Pipet 5 mL of the standard solution, and add acetonitrile to make exactly 20 mL. Confirm that the peak area of phenobarbital obtained with 10 mL of this solution is equivalent to 20 to 30% of that obtained with 10 mL of the standard solution.</p> <p>System performance: When the procedure is run with 10 mL of the standard solution under the above operating conditions, the number of theoretical plates and the symmetry factor of the peak of phenobarbital are not less than 3000 and not more than 2.0, respectively. System repeatability: When the test is repeated 6 times with 10 mL of the standard solution under the above operating conditions, the relative standard deviation of the peak area of phenobarbital is not more than 3.0%.</p> <p>Loss on drying. Not more than 1.0% (1 g, 105 °C, 2 hours).</p> <p>Residue on ignition .Not more than 0.1% (1 g).</p> <p>Assay.</p> <p>Weigh accurately about 0.5 g of Phenobarbital, previously dried, dissolve in 50 mL of N,N-dimethylformamide, and titrate with 0.1 mol/L potassium hydroxide-ethanol VS until the color of the solution change from yellow to yellow-green (indicator: 1 mL of alizarin yellow GG/thymolphthalein TS). Perform a blank determination using a mixture of 50 mL of N,N-dimethylformamide and 22 mL of ethanol (95), and make any necessary correction. Each mL of 0.1 mol/L potassium hydroxide-ethanol VS = 23.22 mg of $C_{12}H_{12}N_2O_3$.</p> <p>Containers and storage .</p> <p>Containers—Well-closed containers.</p>
---	--	--

<p>в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.</p> <p>Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».</p> <p>Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».</p> <p>Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл предварительно нейтрализованного по тимолфталейну спирта 96 %, прибавляют 5 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления синего окрашивания (индикатор – 0,5 мл тимолфталейна раствора 0,1 %). Параллельно проводят контрольный опыт.</p> <p>1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,22 мг фенобарбитала $C_{12}H_{12}N_2O_3$.</p> <p>Хранение. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.</p>		
---	--	--

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Салициловая кислота Acidum salicylicum 2-Гидроксibenзойная кислота</p>  <p>$C_7H_6O_3$ М.м. 138,12 Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % салициловой кислоты $C_7H_6O_3$ в пересчёте на сухое вещество. Описание. Белые или бесцветные мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок от белого до почти белого цвета, без запаха. Растворимость. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в кипящей воде, умеренно растворим в хлороформе, мало растворим в воде. Подлинность 1. <i>ИК-спектрометрия.</i> Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца салициловой кислоты. 2. <i>Качественная реакция.</i> 10 мг субстанции растворяют в 10 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на салицилаты (ОФС «Общие реакции на подлинность») 3. <i>Качественная реакция.</i> 1,0 г субстанции нагревают с 2 мл серной кислоты концентрированной и выделяющийся газ пропускают через раствор кальция гидроксида; должно появиться помутнение раствора. Температура плавления. От 158 до 161 °C (ОФС «Температура плавления») Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») <i>Подвижная фаза (ПФ).</i> Вода—метанол—уксусная</p>	<p>Salicylic acid (Acidum salicylicum) Molecular formula. $C_7H_6O_3$ Relative molecular mass. 138.1 Graphic formula.</p>  <p>Chemical name. 2-Hydroxybenzoic acid; CAS Reg. No. 69-72-7. Description. Colourless crystals, usually needle-like, or a white, crystalline powder; odourless. Solubility. Slightly soluble in water; soluble in 4 parts of ethanol (~750 g/l) TS and in 3 parts of ether R. Category. Keratolytic. Storage. Salicylic acid should be kept in a well-closed container. Requirements Definition. Salicylic acid contains not less than 99.0% and not more than 101.0% of $C_7H_6O_3$, calculated with reference to the dried substance. Identity test Dissolve 0.14 g in 1 mL of sodium hydroxide (1 mol/l) VS and add 5 mL of water; this solution yields the reaction described under <u>2.1 General identification tests</u> as characteristic of salicylates. Melting range. 158-161°C. Heavy metals. Use 2.0 g and 15 mL of ethanol (~750 g/l) TS for the preparation of the test solution as described under <u>2.2.3 Limit test for heavy metals</u>. Procedure 2; determine the heavy metals content according to Method A; not more than 20 µg/g. Chlorides. Dissolve 1.7 g in 40 mL of boiling water, cool and filter. Add 2 mL of nitric acid (~130 g/l) TS to the filtrate and proceed as described under <u>2.2.1 Limit test for chlorides</u>; the chloride content is not more than 0.15 mg/g.</p>	<p>Salicylic Acid サリチル酸</p>  <p>$C_7H_6O_3$: 138.12 2-Hydroxybenzoic acid [69-72-7] Salicylic Acid, when dried, contains not less than 99.5% and not more than 101.0% of salicylic acid ($C_7H_6O_3$). Description. Salicylic Acid occurs as white, crystals or crystalline powder. It has a slightly acid, followed by an acrid taste. It is freely soluble in ethanol (95) and in acetone, and slightly soluble in water Identification. (1) A solution of Salicylic Acid (1 in 500) responds to the Qualitative Tests (1) and (3) for salicylate. (2) Determine the absorption spectrum of a solution of Salicylic Acid in ethanol (95) (3 in 200,000) as directed under Ultraviolet-visible Spectrophotometry , and compare the spectrum with the Reference Spectrum: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wavelengths. (3) Determine the infrared absorption spectrum of Salicylic Acid as directed in the potassium bromide disk method under Infrared Spectrophotometry , and compare the spectrum with the Reference Spectrum: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wave numbers. Melting point. 158 – 161 °C Purity. (1) Chloride —Dissolve 5.0 g of Salicylic Acid in 90 mL of water by heating, cool, dilute with water to 100 mL, and filter. Discard the first 20 mL of the filtrate, take 30 mL of the subsequent filtrate, add 6 mL of dilute nitric acid and water to make 50 mL, and</p>

кислота ледяная 60:40:1.

Испытуемый раствор. 0,5 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 10 мг фенола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 5 мг 4-гидроксиизофталевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 50 мг 4-гидроксibenзойной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения Г. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 1,0 мл раствора сравнения А, 1,0 мл раствора сравнения Б и 1,0 мл раствора сравнения В помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения Д. 1,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;

Скорость потока 0,5 мл/мин;

Детектор спектрофотометрический, 270 нм;

Объём пробы 10 мкл. Хроматографируют раствор сравнения Г и раствор для проверки пригодности хроматографической системы. *Пригодность хроматографической системы.*

Sulfates. Dissolve 2.5 g in 40 mL of boiling water, cool, filter, and proceed with the filtrate as described under 2.2.2 Limit test for sulfates; the sulfate content is not more than 0.2 mg/g.

Solution in ethanol. A solution of 1.0 g in 10 mL of ethanol (~750 g/l) TS is clear and colourless.

Sulfated ash. Not more than 1.0 mg/g.

Loss on drying. Dry to constant weight over silica gel, desiccant, R at ambient temperature; it loses not more than 5.0 mg/g.

Assay. Dissolve about 0.3 g, accurately weighed, in 15 mL of neutralized ethanol TS and add 20 mL of water. Titrate with carbonate-free sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS, using phenolphthalein/ethanol TS as indicator. Repeat the operation without the substance being examined and make any necessary corrections. Each mL of carbonate-free sodium hydroxide (0.1 mol/l) VS is equivalent to 13.81 mg of C₇H₆O₃.

perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution with 0.35 mL of 0.01 mol/L hydrochloric acid VS (not more than 0.008%).

(2) Sulfate —To 20 mL of the filtrate obtained in (1) add 1 mL of dilute hydrochloric acid and water to make 50 mL, and perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution with 0.40 mL of 0.005 mol/L sulfuric acid VS (not more than 0.019%).

(3) Heavy metals —Dissolve 2.0 g of Salicylic Acid in 25 mL of acetone, add 4 mL of sodium hydroxide TS, 2 mL of dilute acetic acid and water to make 50 mL, and perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution as follows: to 2.0 mL of Standard Lead Solution add 25 mL of acetone, 2 mL of dilute acetic acid and water to make 50 mL (not more than 10 ppm).

(4) Related substances—Dissolve 0.50 g of Salicylic Acid in the mobile phase to make exactly 100 mL, and use this solution as the sample solution. Separately, dissolve exactly 10 mg of phenol, exactly 25 mg of 4-hydroxyisophthalic acid and exactly 50 mg of parahydroxybenzoic acid in the mobile phase to make exactly 100 mL. Pipet 1 mL of this solution, add the mobile phase to make exactly 100 mL, and use this solution as the standard solution. Perform the test with exactly 10 mL each of the sample solution and standard solution as directed under Liquid Chromatography according to the following conditions, and determine each peak area by the automatic integration method: the peak areas of parahydroxybenzoic acid, 4-hydroxyisophthalic acid and phenol obtained from the sample solution are not larger than the area of each respective peak obtained from the standard solution, the area of the peak other than salicylic acid and the substances mentioned above is not larger than the peak area of 4-hydroxyisophthalic acid from the standard solution, and the total area of peaks other than salicylic acid is not larger than 2 times the peak area of parahydroxybenzoic acid from the standard solution.

<p>На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – время удерживания третьего пика должно соответствовать времени удерживания пика фенола, полученного на хроматограмме раствора сравнения Г; – разрешение (R) между пиками 4-гидроксиизофталевой кислоты и фенола должно быть не менее 1,0. Для достижения необходимого разрешения возможно изменить количество уксусной кислоты ледяной в составе ПФ. <p><i>Относительные времена удерживания соединений.</i> Фенол – 1, 4-гидроксibenзойная кислота – около 0,70; 4-гидроксиизофталевая кислота – около 0,90. Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения Д.</p> <p><i>Допустимое содержание примесей.</i> На хроматограмме испытуемого раствора: – площадь пика 4-гидроксibenзойной кислоты должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Д (не более 0,1 %);</p> <ul style="list-style-type: none"> – площадь пика 4-гидроксиизофталевой кислоты должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Д (не более 0,05 %); – площадь пика фенола должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения Д (не более 0,02 %); – площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади пика 4-гидроксиизофталевой кислоты на хроматограмме раствора сравнения Д (не более 0,05 %). <p>Сумма примесей не должна превышать 0,2 %. Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 1,0 % от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Д.</p> <p>Хлориды. Не более 0,004 % (ОФС «Хлориды»). 1,5 г субстанции растворяют в 30 мл кипящей воды, охлаждают и фильтруют. Для определения</p>		<p><i>Operating conditions—</i></p> <p>Detector: An ultraviolet absorption photometer (wavelength: 270 nm). Column: A stainless steel column 4.6 mm in inside diameter and 15 cm in length, packed with octadecylsilanized silica gel for liquid chromatography (5 mm in particle diameter). Column temperature: A constant temperature of about 35 °C.</p> <p>Mobile phase: A mixture of water, methanol and acetic acid (100) (60:40:1). Flow rate: Adjust so that the retention time of salicylic acid is about 17 minutes. Time span of measurement: About 2 times as long as the retention time of salicylic acid, beginning after the solvent peak.</p> <p><i>System suitability—</i></p> <p>Test for required detectability: Pipet 2 mL of the standard solution, and add the mobile phase to make exactly 10 mL. Confirm that the peak areas of parahydroxybenzoic acid, 4-hydroxyisophthalic acid and phenol obtained from 10 mL of this solution are equivalent to 14 to 26% of the area of each respective peak obtained from 10 mL of the standard solution.</p> <p><i>System performance:</i> Dissolve 10 mg of phenol, 25 mg of 4-hydroxyisophthalic acid and 50 mg of parahydroxybenzoic acid in 100 mL of the mobile phase. To 1 mL of this solution add the mobile phase to make 10 mL. When the procedure is run with 10 mL of this solution under the above operating conditions, parahydroxybenzoic acid, 4-hydroxyisophthalic acid and phenol are eluted in this order with the resolution between the peaks of 4-hydroxyisophthalic acid and phenol being not less than 4. System repeatability: When the test is repeated 6 times with 10 mL of the standard solution under the above operating conditions, the relative standard deviation of the peak areas of parahydroxybenzoic acid, 4-hydroxyisophthalic acid and phenol is not more than 2.0%, respectively.</p> <p>Loss on drying. Not more than 0.5% (2 g, silica gel, 3 hours).</p> <p>Residue on ignition .</p>
--	--	---

<p>используют 10 мл фильтрата.</p> <p>Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют раствор, полученный в испытании «Хлориды».</p> <p>Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.</p> <p>Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.</p> <p>Железо. Не более 0,006 % (ОФС «Железо»). Для определения используют сульфатную золу из 0,5 г субстанции.</p> <p>Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г субстанции (точная навеска) высушивают до постоянной массы при температуре 60 °С.</p> <p>Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».</p> <p>Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».</p> <p>Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии. Около 0,12 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл спирта 96 %, прибавляют 20 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления красновато-фиолетовой окраски (индикатор – 2 капли 0,1 % раствора фенолового красного). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг салициловой кислоты $C_7H_6O_3$.</p> <p>Хранение. В хорошо укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.</p>		<p>Not more than 0.1% (1 g).</p> <p>Assay. Weigh accurately about 0.5 g of Salicylic Acid, previously dried, dissolve in 25 mL of neutralized ethanol, and titrate with 0.1 mol/L sodium hydroxide VS (indicator: 3 drops of phenolphthalein TS). Each mL of 0.1 mol/L sodium hydroxide VS = 13.81 mg of $C_7H_6O_3$.</p> <p>Containers and storage. Containers—Well-closed containers.</p>
--	--	--

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Натрия хлорид Natrii chloridum Хлорид натрия NaCl М.м. 58,44</p> <p>Содержит не менее 99,0 % натрия хлорида NaCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.</p> <p>Содержит не менее 99,5 % натрия хлорида NaCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения и глазных капель.</p> <p>Описание. Белый кристаллический порошок или крупинки, или бесцветные кристаллы.</p> <p>Растворимость. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.</p> <p>Подлинность. Раствор 0,1 г субстанции в 2 мл воды должен давать характерную реакцию А на натрий и характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).</p> <p>*Прозрачность раствора. 20,0 г субстанции растворяют в свежeproкипяченной и охлажденной воде и доводят водой до 100 мл; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).</p> <p>*Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»)</p> <p>Кислотность или щелочность. К 20 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты</p> <p>Щелочноземельные металлы и магний. Не более 0,01 % в пересчёте на кальций. К 200 мл воды</p>	<p>Sodium chloride (Natrii chloridum) Molecular formula. NaCl Relative molecular mass. 58.44 Chemical name. Sodium chloride; CAS Reg. No. 7647-14-5. Description. Colourless crystals or a white, crystalline powder; odourless. Solubility. Freely soluble in water; slightly soluble in ethanol (~750 g/l) TS. Category. Ionic equilibration agent. Storage. Sodium chloride should be kept in a well-closed container. Additional information. Sodium chloride has a saline taste. Requirements Definition. Sodium chloride contains not less than 99.0% and not more than 100.5% of NaCl, calculated with reference to the dried substance. Identity tests. A. When tested for sodium as described under <u>2.1 General identification tests</u>, yields the characteristic reactions. If reaction B is to be used, prepare a 20 mg/mL solution. B. A 20 mg/mL solution yields reaction A described under <u>2.1 General identification tests</u> as characteristic of chlorides. Heavy metals. Use 1.0 g for the preparation of the test solution as described under <u>2.2.3 Limit test for heavy metals</u>. Procedure 1; determine the heavy metals content according to Method A; not more than 10 µg/g. Arsenic. Use a solution of 2.5 g in 35 mL of water and proceed as described under <u>2.2.5 Limit test for arsenic</u>; not more than 4 µg/g Barium. Dissolve 4 g in 20 mL of water, filter if necessary, divide the solution into 2 portions and place them in two separate matched tubes. To 1 portion add 2 mL of sulfuric acid (~100 g/l) TS and to the other, 2 mL of water; the solutions remain equally clear for not less than 30 minutes when viewed down the vertical</p>	<p>Sodium Chloride 塩化ナトリウム NaCl: 58.44 This monograph is harmonized with the European Pharmacopoeia and the U.S. Pharmacopeia. The parts of the text that are not harmonized are marked with symbols Sodium Chloride contains not less than 99.0% and not more than 100.5% of sodium chloride (NaCl), calculated on the dried basis. Description. Sodium Chloride occurs as colorless or white, crystals or crystalline powder. It is freely soluble in water, and practically insoluble in ethanol (99.5). Identification. (1) A solution of Sodium Chloride (1 in 20) responds to the Qualitative Tests for sodium salt. (2) A solution of Sodium Chloride (1 in 20) responds to the Qualitative Tests for chloride. Purity. (1) Clarity and color of solution—Dissolve 1.0 g of Sodium Chloride in 5 mL of water: the solution is clear and colorless. (2) Acidity or alkalinity—Dissolve 20.0 g of Sodium Chloride in freshly boiled and cooled water to make exactly 100 mL, and use this solution as the sample solution. To 20 mL of the sample solution add 0.1 mL of bromothymol blue-sodium hydroxide-ethanol TS and 0.5 mL of 0.01 mol/L hydrochloric acid VS: the color of the solution is yellow. Separately, to 20 mL of the sample solution add 0.1 mL of bromothymol blue TS and 0.5 mL of 0.01 mol/L sodium hydroxide VS: the color of the solution is blue. (3) Sulfates—To 7.5 mL of the sample solution obtained in (2) add water to make exactly 30 mL, and use this solution as the sample solution. Separately, dissolve 0.181 g of potassium sulfate in diluted ethanol (3 in 10) to make exactly 500 mL. Pipet 5 mL of this solution, and add diluted ethanol (3 in 10) to make</p>

прибавляют 0,1 г гидроксилamina гидрохлорида, 10 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата и 150 мг индикаторной смеси эриохрома чёрного Т. Нагревают до температуры 40 °С. Титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до перехода окраски из фиолетовой в синюю. К полученному раствору прибавляют 100 мл раствора, содержащего 10,0 г субстанции, и перемешивают. Если цвет раствора изменился на фиолетовый, то его титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания. На второе титрование должно пойти не более 2,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата.

Барий. К 5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды, 2 мл раствора серной кислоты разведенной 9,8 % и перемешивают. Через 2 ч мутность полученного раствора не должна превышать мутность эталонного раствора, содержащего 5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», и 7 мл воды.

Железо. Не более 0,0002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Железо», метод 2, с использованием эталонного раствора, содержащего 4 мл стандартного раствора железо(III)-иона (1 мкг/мл) и 6 мл воды. Для определения используют раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора».

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора мышьяк-иона (1 мкг/мл). Для определения используют 1,0 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). 7,5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», доводят водой до 30 мл

Фосфаты. Не более 0,0025 % (ОФС «Фосфаты»). К 2 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 98 мл воды.

axis of the tube in diffused light against a black background.

Calcium and magnesium. To 20 mL of a 10 mg/mL solution add 2 mL each of ammonia (~100 g/l) TS, ammonium oxalate (25 g/l) TS, and disodium hydrogen phosphate (40 g/l) TS; no turbidity is produced within 5 minutes.

Iodides and bromides. Digest 2 g of finely powdered test substance for 3 hours with 25 mL of warm ethanol (~750 g/l) TS, cool, and filter. Evaporate the filtrate to dryness, dissolve the residue in 5 mL of water, add 1 mL of chloroform R, and cautiously add, drop by drop, with constant agitation, 5 drops of chlorine TS, previously diluted with twice their volume of water; the chloroform does not acquire a violet, yellow or orange colour.

Iron and sodium ferrocyanides. To 0.5 g add 5 drops of sulfuric acid (~100 g/L) TS and carefully heat until dry. Dissolve the residue in 6 mL of water, add 1 mL of hydrochloric acid (~70 g/L) TS, 1 drop of hydrogen peroxide (~60 g/L) TS, and 2 mL of ammonium thiocyanate (~75 g/L) TS; this constitutes solution A. Prepare in a similar manner solution B using 0.40 mL of iron standard FeTS instead of the residue obtained from the test substance. Solution A is not more intensely coloured than solution B when compared as described under 1.11.1 Colour of liquids (16 µg/g of total Fe).

Sulfates. Dissolve 1.7 g in 20 mL of water and proceed as described under 2.2.2 Limit test for sulfates; the sulfate content is not more than 0.3 mg/g.

Clarity and colour of solution. A solution of 1.0 g in 10 mL of carbon-dioxide-free water R is clear and colourless.

Loss on drying. Dry to constant weight at 130°C; it loses not more than 10 mg/g.

Acidity or alkalinity. Dissolve 2 g in 20 mL of carbon-dioxide-free water R and add 2 drops of bromothymol blue/ethanol TS; not more than 0.1 mL of sodium hydroxide (0.02 mol/l) VS or 0.2 mL of hydrochloric

exactly 100 mL. To 4.5 mL of this solution add 3 mL of a solution of barium chloride dihydrate (1 in 4), shake, and allow to stand for 1 minutes. To 2.5 mL of this solution add 15 mL of the sample solution and 0.5 mL of acetic acid (31), and allow to stand for 5 minutes: any turbidity produced does not more than that produced in the following control solution.

Control solution: Dissolve 0.181 g of potassium sulfate in water to make exactly 500 mL. Pipet 5 mL of this solution, add water to make exactly 100 mL, and proceed in the same manner as directed above using this solution instead of the sample solution.

(4) Phosphates—To 2.0 mL of the sample solution obtained in (2) add water to make exactly 100 mL, then add 4 mL of molybdenum-sulfuric acid TS, mix, add 0.1 mL of tin (II) chloride-hydrochloric acid TS, and allow to stand for 10 minutes: the color of the solution is not darker than the following control solution. Control solution: To 1.0 mL of Standard Phosphoric Acid Solution add 12.5 mL of 2 mol/L sulfuric acid TS and water to make exactly 250 mL. Then, proceed in the same manner as above with 100 mL of this solution.

(5) Bromides—To 0.50 mL of the sample solution obtained in (2) add 4.0 mL of water, 2.0 mL of dilute phenol red TS and 1.0 mL of a freshly prepared solution of sodium toluenesulfonchloramide trihydrate (1 in 10,000), and mix immediately. After allowing to stand for 2 minutes, add 0.15 mL of 0.1 mol/L sodium thiosulfate VS, mix, add water to make exactly 10 mL, and use this solution as the sample solution. Separately, to 5.0 mL of a solution of potassium bromide (3 in 1,000,000) add 2.0 mL of dilute phenol red TS and 1.0 mL of a solution of sodium toluenesulfonchloramide trihydrate (1 in 10,000), and mix immediately. Proceed in the same manner as the preparation of the sample solution, and use the solution so obtained as the standard solution. Perform the test with the sample solution and standard solution as directed under Ultraviolet-visible Spectrophotometry using water as the control: the absorbance at 590 nm of the sample

Ферроцианиды. К 2,0 г субстанции, растворенной в 6 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора, состоящего из 5 мл 1 % раствора железа(III) аммония сульфата в 2,5 % растворе серной кислоты, 95 мл 1 % раствора железа(II) сульфата, и перемешивают; в течение 10 мин не должно появляться синее окрашивание.

Нитриты. К 10 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 10 мл воды и перемешивают. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 354 нм относительно воды, должна быть не более 0,01 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Бромиды. Не более 0,01 % Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор. К 0,5 мл раствора, приготовленного для испытания «Прозрачность раствора», прибавляют 4 мл воды.

Эталонный раствор. 5 мл раствора калия бромида (3 мкг/мл). К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 2,0 мл 1,65 % раствора фенолового красного, 1 мл 0,01 % раствора хлорамина Т и тотчас перемешивают. Точно через 2 мин прибавляют по 0,15 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата, перемешивают, доводят объёмы растворов водой до 10 мл, перемешивают и измеряют оптическую плотность при 590 нм относительно воды.

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

Йодиды. 5 г субстанции увлажняют по каплям свежеприготовленной смесью, состоящей из 0,15 мл 10 % раствора натрия нитрита, 2 мл 0,5 М раствора серной кислоты, 25 мл 1 % раствора крахмала и 25 мл воды. Через 5 мин увлажненную субстанцию просматривают при дневном освещении – голубое окрашивание должно отсутствовать.

acid (0.02 mol/l) VS is required to attain the midpoint of the indicator (green).

Assay. Dissolve about 0.25 g, accurately weighed, in 50 mL of water and titrate with silver nitrate (0.1 mol/l) VS, using potassium chromate (100 g/l) TS as indicator. Each mL of silver nitrate (0.1 mol/l) VS is equivalent to 5.844 mg of NaCl.

Additional requirements for sodium chloride for parenteral use

Complies with the monograph for "Parenteral preparations".

Bacterial endotoxins. Carry out the test as described under 3.4 Test for bacterial endotoxins; contains not more than 5.0 IU of endotoxin RS per g.

solution is not more than that of the standard solution.

(6) Iodides—Wet 5 g of Sodium Chloride by adding dropwise a freshly prepared mixture of soluble starch TS, 0.5 mol/L sulfuric acid TS and sodium nitrite TS (1000:40:3), allow to stand for 5 minutes, and examine: a blue color does not appear.

(7) Ferrocyanides—Dissolve 2.0 g of Sodium Chloride in 6 mL of water, and add 0.5 mL of a mixture of a solution of iron (II) sulfate heptahydrate (1 in 100) and a solution of ammonium iron (III) sulfate dodecahydrate in diluted sulfuric acid (1 in 400) (1 in 100) (19:1): a blue color does not develop within 10 minutes.

(8) Heavy metals —Proceed with 5.0 g of Sodium Chloride according to Method 1, and perform the test. Prepare the control solution with 1.5 mL of Standard Lead Solution (not more than 3 ppm).

(9) Iron—To 10 mL of the sample solution obtained in (2) add 2 mL of a solution of citric acid monohydrate (1 in 5) and 0.1 mL of mercapto acetic acid, alkalize with ammonia TS, add water to make exactly 20 mL, and allow to stand for 5 minutes: the solution has not more color than the following control solution. Control solution: Pipet 1 mL of Standard Iron Solution, and add water to make exactly 25 mL. To 10 mL of this solution add 2 mL of a solution of citric acid monohydrate (1 in 5) and 0.1 mL of mercapto acetic acid, and proceed in the same manner as directed for the sample solution.

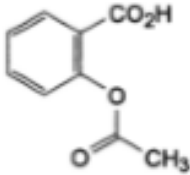
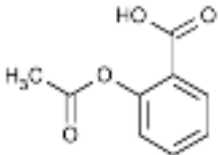
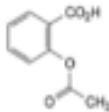
(10) Barium—To 5.0 mL of the sample solution obtained in (2) add 5.0 mL of water and 2.0 mL of dilute sulfuric acid, and allow to stand for 2 hours: the solution has not more turbidity than the following control solution. Control solution: To 5.0 mL of the sample solution obtained in (2) add 7.0 mL of water, and allow to stand for 2 hours. **(11) Magnesium and alkaline-earth materials**—To 200 mL of water add 0.1 g of hydroxylammonium chloride, 10 mL of ammonium chloride buffer solution (pH 10), 1 mL of 0.1 mol/L zinc sulfate VS and 0.15 g of eriochrome black

<p>*Алюминий. Не более 0,00002 % (ОФС «Алюминий», метод 1 или 2). Метод 1 <i>Испытуемый раствор.</i> 20,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды и прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0. <i>Эталонный раствор.</i> К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 98 мл воды. <i>Контрольный раствор.</i> К 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 прибавляют 100 мл воды. Метод 2. Определение проводят из навески субстанции 10,0 г. *Калий. Не более 0,05 %. Испытание проводят одним из методов. Метод 1. <i>Стандартный раствор 20 мкг/мл калий-иона.</i> 0,446 г калия сульфата, высушенного при температуре от 100 до 105 °C до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. <i>Испытуемый раствор.</i> 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды. <i>Эталонный раствор.</i> К 5 мл стандартного раствора калий-иона (20 мкг/мл) прибавляют 5 мл воды. К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 2 мл 1 % раствора натрия тетрафенилбората. Через 5 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталонного раствора. Метод 2. АЭС или ААС <i>Стандартный раствор калий-иона (600 мкг/мл).</i> 1,14 г калия хлорида, высушенного до постоянной массы при температуре 100 – 105 °C, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. <i>Испытуемый раствор.</i> 1,00 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в</p>		<p>Sodium chloride indicator, and warm to 40°C. Add 0.01 mol/L disodium dihydrogen ethylenediamine tetraacetate VS dropwise until the purple color of the solution changes to blue. To this solution add a solution prepared by dissolving 10.0 g of Sodium Chloride in 100 mL of water, and add 2.5 mL of 0.01 mol/L disodium dihydrogen ethylenediamine tetraacetate VS: the color of the solution is a blue. (12) Arsenic —Prepare the test solution with 1.0 g of Sodium Chloride according to Method 1, and perform the test (not more than 2 ppm) Loss on drying. Not more than 0.5% (1 g, 105 °C, 2 hours). Assay. Weigh accurately about 50 mg of Sodium Chloride, dissolve in 50 mL of water, and titrate with 0.1 mol/L silver nitrate VS (potentiometric titration). Each mL of 0.1 mol/L silver nitrate VS = 5.844 mg of NaC Containers and storage. Containers—Tight containers.</p>
---	--	--

<p>воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.</p> <p>Разведение стандартного и испытуемого раствора производят в соответствии с инструкцией к прибору и проводят определение содержания ионов калия методом атомной эмиссии (метод прямой калибровки) или атомной абсорбции при длине волны 766,5 нм.</p> <p>*Аммоний. Не более 0,004 % (ОФС «Аммоний»). 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл воды.</p> <p>Тяжёлые металлы. Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Для определения используют раствор, приготовленный для испытания «Прозрачность раствора»</p> <p>Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.</p> <p>Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».</p> <p>*Бактериальные эндотоксины. Не более 5 ЕЭ на 1 г субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).</p> <p>Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл (при определении конечной точки титрования потенциметрически) или 20 мл воды (при определении конечной точки титрования с помощью индикатора) и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциметрически (ОФС «Потенциметрическое титрование») или с индикатором – 5 % раствором калия хромата – до перехода окраски в оранжево-желтую. 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг натрия хлорида NaCl.</p> <p>Хранение. В плотно закрытой упаковке.</p>		
---	--	--

ГФ РФ	Международная фармакопея	Японская фармакопея
<p>Цинка оксид Zinci oxidum Оксид цинка ZnO М.м. 81,41 Содержит не менее 99,0 % цинка оксида ZnO в пересчёте 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. <i>Качественная реакция.</i> 50 мг 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. <i>Качественная реакция.</i> При прокаливании субстанция окрашивается в жёлтый цвет, а при охлаждении – снова белеет. Щелочность. 1 г субстанции смешивают с 10 мл горячей воды, прибавляют 2 капли фенолфталеина раствора 1 %. При появлении розового окрашивания на обесцвечивание раствора должно потребоваться 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 «Карбонаты и нерастворимые примеси», прибавляют 10 мл аммиака раствора 10 %; полученный раствор должен</p>	<p>Zinc oxide (Zinci oxydum) Molecular formula. ZnO Relative molecular mass. 81.38 Chemical name. Zinc oxide; CAS Reg. No. 1314-13-2. Description. A white or faintly yellowish white, very fine, amorphous powder, free from grittiness; odourless. Solubility. Practically insoluble in water and ethanol (~750 g/l) TS; soluble in hydrochloric acid (~70 g/l) TS. Category. Mild astringent used topically as a protective. Storage. Zinc oxide should be kept in a well-closed container. Additional information. Zinc oxide gradually absorbs carbon dioxide from the air. Requirements Definition. Zinc oxide contains not less than 99.0% and not more than 100.5% of ZnO, calculated with reference to the freshly ignited substance. Identity tests. A. Heat strongly a small amount of the substance; it assumes a yellow colour, which disappears on cooling. B. Dissolve 20 mg in 2.0 mL of hydrochloric acid (~70 g/l) TS, add 0.15 mL of potassium ferrocyanide (45 g/l) TS; a greenish white precipitate is formed. Arsenic. Use a solution of 1.6 g in 35 mL of hydrochloric acid (~70 g/l) TS and proceed as described under <u>2.2.5 Limit test for arsenic</u>; the arsenic content is not more than 6 µg/g. Carbonates and acid-insoluble substances. Mix 2.0 g with 10 mL of water, add 30 mL of sulfuric acid (~100 g/l) TS, and heat on a water-bath with constant stirring; no effervescence occurs and the resulting solution is clear and colourless. Iron. Dissolve 0.20 g in 5 mL of hydrochloric acid (~250 g/l) TS and 30 mL of water. Treat the solution as described under <u>2.2.4 Limit test for iron</u>; not more than 200 µg/g.</p>	<p>Zinc Oxide 酸化亜鉛 ZnO: 81.38 Zinc Oxide, when ignited, contains not less than 99.0% of zinc oxide (ZnO). Description. Zinc Oxide occurs as a white, amorphous powder. It is odorless and tasteless. It is practically insoluble in water, in ethanol (95), in acetic acid (100) and in diethyl ether. It dissolves in diute hydrochloric acid and in sodium hydroxide TS. It gradually absorbs carbon dioxide from air. Identification. (1) Heat Zinc Oxide strongly: a yellow color develops on strong heating, and disappears on cooling. (2) A solution of Zinc Oxide in dilute hydrochloric acid (1 in 10) responds to the Qualitative Tests for zinc salt. Purity. (1) Carbonate, and clarity and color of solution—Mix 2.0 g of Zinc Oxide with 10 mL of water, add 30 mL of dilute sulfuric acid, and heat on a water bath with stirring; no effervescence occurs, and the solution obtained is clear and colorless. (2) Alkalinity—To 1.0 g of Zinc Oxide add 10 mL of water, and boil for 2 minutes. Cool, filter through a glass filter (G3), and to the filtrate add 2 drops of phenolphthalein TS and 0.20 mL of 0.1 mol/L hydrochloric acid VS: no color develops. (3) Sulfate —Shake 0.5 g of Zinc Oxide with 40 mL of water, and filter. Take 20 mL of the filtrate, add 1 mL of dilute hydrochloric acid and water to make 50 mL, and perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution with 0.50 mL of 0.005 mol/L sulfuric acid VS (not more than 0.096%). (4) Iron—Dissolve 1.0 g of Zinc Oxide in 50 mL of diluted hydrochloric acid (1 in 2), dissolve 0.1 g of ammonium peroxodisulfate in this solution, and extract with 20 mL of 4- methyl-2-pentanone. Add 30 mL of acetic acid-sodium acetate buffer solution for Iron</p>

<p>быть бесцветным и прозрачным</p> <p>Потеря в массе при прокаливании. Не более 1 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции прокалывают до постоянной массы при температуре 500 °C.</p> <p>Свинец. 2 г субстанции растворяют в 25 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, прибавляют 5 капель калия хромата раствора 5 %. Полученный раствор должен оставаться прозрачным.</p> <p>Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,25 г субстанции</p> <p>Микробиологическая чистота. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота»</p> <p>Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.</p> <p>Около 0,7 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и доводят объем раствора водой до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 250 мл, нейтрализуют аммиака раствором 10 % в присутствии 50 мкл метилового красного спиртового раствора 0,1 %, прибавляют 5 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 0,90 мл воды и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор – 0,1 г индикаторной смеси или 0,3 мл кислотного хром черного специального).</p> <p>Параллельно проводят контрольный опыт.</p> <p>1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 4,070 мг цинка оксида ZnO.</p> <p>Хранение. В плотно закрытой упаковке.</p>	<p>Lead. Add 2 g to 20 mL of water, stir well, add 5 mL of glacial acetic acid R, and warm on a water-bath until solution is effected. Then add 0.25 mL of potassium chromate (100 g/l) TS; no turbidity or precipitate is produced.</p> <p>Loss on ignition. Ignite 1.0 g at 500 °C to constant weight; it loses not more than 10 mg/g.</p> <p>Alkalinity. Mix 1 g with 10 mL of hot water, add 0.1 mL of phenolphthalein/ ethanol TS and filter; if the filtrate is red, not more than 0.3 mL of hydrochloric acid (0.1 mol/l) VS is required to discharge the colour.</p> <p>Assay. Dissolve about 0.15 g, accurately weighed, in 10 mL of acetic acid (~120 g/l) TS and proceed with the titration as described under <u>2.5 Complexometric titrations</u> for zinc. Each mL of disodium edetate (0.05 mol/l) VS is equivalent to 4.069 mg of ZnO.</p>	<p>Limit Test (pH 4.5) to the 4- methyl-2-pentanone layer, extract again, and use the layer of the buffer solution as the test solution. Separately, perform the test in the same manner with 1.0 mL of Standard Iron Solution, and use the layer so obtained as the control solution. Add 2 mL each of L-ascorbic acid solution for Iron Limit Test (1 in 100) to the test solution and the control solution, respectively, mix, allow to stand for 30 minutes, add 5 mL of a solution of 2,2'-bipyridyl in ethanol (95) (1 in 200) and water to make 50 mL. After allowing to stand for 30 minutes, compare the color of the both liquids against a white back: the color of the liquid from the test solution is not stronger than that from the control solution (not more than 10 ppm). (5) Lead—To 2.0 g of Zinc Oxide add 20 mL of water, then add 5 mL of acetic acid (100) with stirring, and heat on a water bath until solution is complete. Cool, and add 5 drops of potassium chromate TS: no turbidity is produced. (6) Arsenic —Dissolve 0.5 g of Zinc Oxide in 5 mL of dilute hydrochloric acid, use this solution as the test solution, and perform the test (not more than 4 ppm).</p> <p>Loss on ignition. Not more than 1.0% (1 g, 850 °C, 1 hour)</p> <p>Assay. Weigh accurately about 0.8 g of Zinc Oxide, previously ignited at 850 °C for 1 hour, dissolve in 2 mL of water and 3 mL of hydrochloric acid, and add water to make exactly 100 mL. Pipet 10 mL of this solution, add 80 mL of water, then add a solution of sodium hydroxide (1 in 50) until a slight precipitate is produced. Add 5 mL of ammoniaammonium chloride buffer solution (pH 10.7), and titrate with 0.05 mol/L disodium dihydrogen ethylenediamine tetraacetate VS (indicator: 0.04 g of eriochrome black T-sodium chloride indicator). Each mL of 0.05 mol/L disodium dihydrogen ethylenediamine tetraacetate VS = 4.069 mg of ZnO</p> <p>Containers and storage . Containers—Tight containers</p>
---	--	--

Британская фармакопея	Американская фармакопея	Европейская фармакопея
<p>Aspirin (Acetylsalicylic Acid, Ph Eur monograph 0309)</p>  <p>C₉H₈O₄ 180.2 50-78-2</p> <p>Action and use Salicylate; non-selective cyclo-oxygenase inhibitor; antipyretic; analgesic; anti-inflammatory.</p> <p>Preparations Aspirin Tablets Dispersible Aspirin Tablets Effervescent Soluble Aspirin Tablets Gastro-resistant Aspirin Tablets Aspirin and Caffeine Tablets Co-codaprin Tablets Dispersible Co-codaprin Tablets</p> <p>DEFINITION 2-(Acetyloxy)benzoic acid.</p> <p>Content 99.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).</p> <p>CHARACTERS</p> <p>Appearance White or almost white, crystalline powder or colourless crystals.</p> <p>Solubility Slightly soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent). mp: About 143 °C (instantaneous method).</p> <p>IDENTIFICATION First identification A, B. Second identification B, C, D. A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).</p>	<p>Aspirin</p>  <p>C₉H₈O₄ 180.16 Benzoic acid, 2- (acetyloxy)-. Salicylic acid acetate [50-78-2]. Aspirin contains not less than 99.5 percent and not more than 100.5 percent of C₉H₈O₄, calculated on the dried basis.</p> <p>Packaging and storage— Preserve in tight containers.</p> <p>Identification— A: Heat it with water for several minutes, cool, and add 1 or 2 drops of <u>ferric chloride TS</u>: a violet-red color is produced. B: <u>Infrared Absorption</u> <u>197K</u>. <u>Loss on drying 731</u>— Dry it over silica gel for 5 hours: it loses not more than 0.5% of its weight. <u>Readily carbonizable substances 271</u>— Dissolve 500 mg in 5 mL of <u>sulfuric acid TS</u>: the solution has no more color than Matching Fluid Q. Substances insoluble in sodium carbonate TS— A solution of 500 mg in 10 mL of warm sodium carbonate TS is clear. <u>Chloride 221</u>— Boil 1.5 g with 75 mL of water for 5 minutes, cool, add sufficient water to restore the original volume, and filter. A 25-mL portion of the filtrate shows no more chloride than corresponds to 0.10 mL of 0.020 N hydrochloric acid (0.014%).</p>	<p>ACETYSALICYLIC ACID</p>  <p>Acidum acetylsalicylicum C₉H₈O₄ Mr 180.2 [50-78-2]</p> <p>DEFINITION 2-(Acetyloxy)benzoic acid. <i>Content:</i> 99.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).</p> <p>CHARACTERS <i>Appearance:</i> white or almost white, crystalline powder or colourless crystals. <i>Solubility:</i> slightly soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent). mp: about 143 °C (instantaneous method).</p> <p>IDENTIFICATION <i>First identification:</i> A, B. <i>Second identification:</i> B, C, D. A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). <i>Comparison:</i> acetylsalicylic acid CRS. B. To 0.2 g add 4 mL of <i>dilute sodium hydroxide solution R</i> and boil for 3 min. Cool and add 5 mL of <i>dilute sulfuric acid R</i>. A crystalline precipitate is formed. Filter, wash the precipitate and dry at 100-105 °C. The melting point (2.2.14) is 156 °C to 161 °C. C. In a test tube mix 0.1 g with 0.5 g of <i>calcium hydroxide R</i>. Heat the mixture and expose to the fumes produced a piece of filter paper impregnated with 0.05 mL of <i>nitrobenzaldehyde solution R</i>. A greenish-blue or greenish-yellow colour develops on the paper. Moisten the paper with <i>dilute hydrochloric acid R</i>. The colour</p>

<p>Comparison of acetylsalicylic acid CRS.</p> <p>B. To 0.2 g add 4 mL of dilute sodium hydroxide solution R and boil for 3 min. Cool and add 5 mL of dilute sulphuric acid R. A crystalline precipitate is formed. Filter, wash the precipitate and dry at 100-105 °C. The melting point (2.2.14) is 156 °C to 161 °C.</p> <p>C. In a test tube mix 0.1 g with 0.5 g of calcium hydroxide R. Heat the mixture and expose to the fumes produced a piece of filter paper impregnated with 0.05 mL of nitrobenzaldehyde solution R. A greenish-blue or greenish-yellow colour develops on the paper. Moisten the paper with dilute hydrochloric acid R. The colour becomes blue.</p> <p>D. Dissolve with heating about 20 mg of the precipitate obtained in identification test B in 10 mL of water R and cool. The solution gives reaction (a) of salicylates (2.3.1).</p> <p>TESTS</p> <p>Appearance of solution The solution is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II). Dissolve 1.0 g in 9 mL of ethanol (96 per cent) R.</p> <p>Related substances Liquid chromatography (2.2.29). Prepare the solutions immediately before use. Test solution Dissolve 0.10 g of the substance to be examined in acetonitrile for chromatography R and dilute to 10.0 mL with the same solvent. Reference solution (a) Dissolve 50.0 mg of salicylic acid R in the mobile phase and dilute to 50.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of this solution to 100.0 mL with the mobile phase. Reference solution (b) Dissolve 10.0 mg of salicylic acid R in the mobile phase and dilute to 10.0 mL with the mobile phase. To 1.0 mL of this solution add 0.2 mL of the test solution and dilute to 100.0 mL with the mobile phase.</p> <p>Column: — size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm; — stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 μm).</p>	<p>Sulfate — Dissolve 6.0 g in 37 mL of acetone, and add 3 mL of water. Titrate potentiometrically with 0.02 M lead perchlorate, prepared by dissolving 9.20 g of lead perchlorate in water to make 1000 mL of solution, using a pH meter capable of a minimum reproducibility of ± 0.1 mV (see pH 791) and equipped with an electrode system consisting of a lead-specific electrode and a silver-silver chloride reference glass-sleeved electrode containing a solution of tetraethylammonium perchlorate in glacial acetic acid (1 in 44) (see Titrimetry 541): not more than 1.25 mL of 0.02 M lead perchlorate is consumed (0.04%). [note—After use, rinse the lead-specific electrode with water, drain the reference electrode, flush with water, rinse with methanol, and allow to dry.]</p> <p>Heavy metals — Dissolve 2 g in 25 mL of acetone, and add 1 mL of water. Add 1.2 mL of thioacetamide–glycerin base TS and 2 mL of pH 3.5 Acetate Buffer (see Heavy Metals 231), and allow to stand for 5 minutes: any color produced is not darker than that of a control made with 25 mL of acetone and 2 mL of Standard Lead Solution (see Heavy Metals 231), treated in the same manner. The limit is 10 μg per g.</p> <p>Limit of free salicylic acid — Dissolve 2.5 g in sufficient alcohol to make 25.0 mL. To each of two matched color-comparison tubes add 48 mL of water and 1 mL of a freshly prepared, diluted ferric ammonium sulfate solution (prepared by adding 1 mL of 1 N hydrochloric acid to 2 mL of ferric ammonium sulfate TS and diluting with water to 100 mL). Into one tube pipet 1 mL of a standard solution of salicylic acid in water, containing 0.10 mg of salicylic acid per mL. Into the second tube pipet 1 mL of the 1 in 10 solution of Aspirin. Mix the contents of each tube: after 30 seconds, the color in the second tube is not more intense than that in the tube containing the salicylic acid (0.1%).</p> <p>Assay — Place about 1.5 g of Aspirin, accurately</p>	<p>becomes blue.</p> <p>D. Dissolve with heating about 20 mg of the precipitate obtained in identification test B in 10 mL of water R and cool. The solution gives reaction (a) of salicylates (2.3.1).</p> <p>TESTS</p> <p>Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II). Dissolve 1.0 g in 9 mL of ethanol (96 per cent) R.</p> <p>Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). <i>Prepare the solutions immediately before use.</i> <i>Test solution.</i> Dissolve 0.100 g of the substance to be examined in acetonitrile for chromatography R and dilute to 10.0 mL with the same solvent. <i>Reference solution (a).</i> Dissolve 50.0 mg of salicylic acid R (impurity C) in the mobile phase and dilute to 50.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of the solution to 100.0 mL with the mobile phase. <i>Reference solution (b).</i> Dissolve 10 mg of salicylic acid R (impurity C) in the mobile phase and dilute to 10.0 mL with the mobile phase. To 1.0 mL of the solution add 0.2 mL of the test solution and dilute to 100.0 mL with the mobile phase. <i>Reference solution (c).</i> Dissolve with the aid of ultrasound the contents of a vial of acetylsalicylic acid for peak identification CRS (containing impurities A, B, D, E and F) in 1.0 mL of acetonitrile R.</p> <p>Column: – size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm; – stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 μm). <i>Mobile phase:</i> phosphoric acid R, acetonitrile for chromatography R, water R (2:400:600 V/V/V). <i>Flow rate:</i> 1 mL/min. <i>Detection:</i> spectrophotometer at 237 nm.</p>
---	--	---

Mobile phase phosphoric acid R, acetonitrile for chromatography R, water R (2:400:600 V/V/V).
Flow rate 1 ml/min.

Detection Spectrophotometer at 237 nm.

Injection 10 µl.

Run time 7 times the retention time of acetylsalicylic acid.

System suitability Reference solution (b): — resolution: minimum 6.0 between the 2 principal peaks.

Limits: — any impurity: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent); — total: not more than 2.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.25 per cent); — disregard limit: 0.25 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.025 per cent).

Heavy metals (2.4.8)

Maximum 20 ppm.

Dissolve 1.0 g in 12 ml of acetone R and dilute to 20 ml with water R. 12 ml of this solution complies with test B. Prepare the reference solution using lead standard solution (1 ppm Pb) obtained by diluting lead standard solution (100 ppm Pb) R with a mixture of 6 volumes of water R and 9 volumes of acetone R.

Loss on drying (2.2.32)

Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in vacuo.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

In a flask with a ground-glass stopper, dissolve 1.000 g in 10 ml of ethanol (96 per cent) R. Add 50.0 ml of 0.5 M sodium hydroxide. Close the flask and allow to stand for 1 h. Using 0.2 ml of phenolphthalein solution R as indicator, titrate with 0.5 M hydrochloric acid. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.5 M sodium hydroxide is equivalent to 45.04 mg of C₉H₈O₄.

weighed, in a flask, add 50.0 mL of 0.5 N sodium hydroxide VS, and boil the mixture gently for 10 minutes. Add phenolphthalein TS, and titrate the excess sodium hydroxide with 0.5 N sulfuric acid VS. Perform a blank determination (see [Residual Titrations](#) under [Titrimetry 541](#)). Each mL of 0.5 N sodium hydroxide is equivalent to 45.04 mg of C₉H₈O₄.

Auxiliary Information— Please [check for your question in the FAQs](#) before contacting USP.

[Residue on ignition 281](#): not more than 0.05%.

Auxiliary Information— Please [check for your question in the FAQs](#) before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Clydewyn M. Anthony, Ph.D. Scientist 1-301-816-8139	(MDCCA05) Monograph Development- Cough Cold and Analgesics
Reference Standards	Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129 RSTech@usp.org	

USP32–NF27 Page 1582

Pharmacopeial Forum: Volume No. 34(5) Page 1143

Chromatographic Column—

ASPIRIN

Chromatographic columns text is not derived from, and not part of, USP 32 or NF 27.

Injection: 10 µL.

Run time: 7 times the retention time of acetylsalicylic acid.

Identification of impurities: use the chromatogram obtained with reference solution (a) to identify the peak due to impurity C; use the chromatogram supplied with *acetylsalicylic acid for peak identification CRS* and the chromatogram obtained with reference solution (c) to identify the peaks due to impurities A, B, D, E and F.

Relative retention with reference to acetylsalicylic acid (retention time = about 5 min): impurity A = about 0.7; impurity B = about 0.8; impurity C = about 1.3; impurity D = about 2.3; impurity E = about 3.2; impurity F = about 6.0.

System suitability: reference solution (b):

– resolution : minimum 6.0 between the peaks due to acetylsalicylic acid and impurity C. Limits:

– impurities A, B, C, D, E, F: for each impurity, not more than 1.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.15 per cent);

– unspecified impurities: for each impurity, not more than 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram

obtained with reference solution (a) (0.05 per cent);

– total: not more than 2.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.25 per cent);

– disregard limit: 0.3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.03 per cent).

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

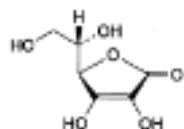
Dissolve 1.0 g in 12 mL of *acetone R* and dilute to 20 mL with *water R*. 12 mL of the solution complies with test B. Prepare the reference solution using lead standard solution (1 ppm Pb) obtained by diluting *lead standard solution (100 ppm Pb) R* with a mixture of 6 volumes of *water R* and 9 volumes of *acetone R*.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent,

<p>STORAGE In an airtight container.</p> <p>IMPURITIES A. R = H: 4-hydroxybenzoic acid, B. R = CO₂H: 4-hydroxybenzene-1,3-dicarboxylic acid (4-hydroxyisophthalic acid), C. salicylic acid, D. R = O-CO-CH_3: 2-[[2-(acetoxy)benzoyl]oxy]benzoic acid (acetylsalicylsalicylic acid), E. R = OH: 2-[(2-hydroxybenzoyl)oxy]benzoic acid (salicylsalicylic acid), F. 2-(acetoxy)benzoic anhydride (acetylsalicylic anhydride).</p>		<p>determined on 1.000 g by drying <i>in vacuo</i>. Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.</p> <p>ASSAY In a flask with a ground-glass stopper, dissolve 1.000 g in 10 mL of <i>ethanol</i> (96 per cent) R. Add 50.0mL of 0.5 M sodium hydroxide. Close the flask and allow to stand for 1 h. Using 0.2 mL of <i>phenolphthalein solution</i> R as indicator, titrate with 0.5 M hydrochloric acid. Carry out a blank titration. 1 mL of 0.5 M sodium hydroxide is equivalent to 45.04 mg of C₉H₈O₄.</p> <p>STORAGE In an airtight container.</p> <p>IMPURITIES <i>Specified impurities: A, B, C, D, E, F.</i> A. 4-hydroxybenzoic acid, B. 4-hydroxybenzene-1,3-dicarboxylic acid (4-hydroxyisophthalic acid), C. 2-hydroxybenzenecarboxylic acid (salicylic acid), D. 2-[[2-(acetoxy)benzoyl]oxy]benzoic acid (acetylsalicylsalicylic acid), E. 2-[(2-hydroxybenzoyl)oxy]benzoic acid (salsalate, salicylsalicylic acid), F. 2-(acetoxy)benzoic anhydride (acetylsalicylic anhydride).</p>
--	--	---

Британская фармакопея	Американская фармакопея	Европейская фармакопея
Ascorbic Acid General Notices	Ascorbic Acid	ASCORBIC ACID Acidum ascorbicum

(Ph Eur monograph 0253)

C₆H₈O₆

176.1

50-81-7

Action and use

Vitamin C.

Preparations

Ascorbic Acid Injection

Ascorbic Acid Tablets

Paediatric Vitamins A, C and D Oral Drops

Vitamins B and C Injection

When Vitamin C is prescribed or demanded, Ascorbic Acid shall be dispensed or supplied. **DEFINITION**

Ascorbic acid contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 100.5 per cent of (5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-one.

CHARACTERS

A white or almost white, crystalline powder or colourless crystals, becoming discoloured on exposure to air and moisture, freely soluble in water, soluble in ethanol (96 per cent).

It melts at about 190 °C, with decomposition.

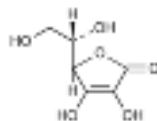
IDENTIFICATION

First identification B, C.

Second identification A, C, D.

1A. Dissolve 0.10 g in *water R* and dilute immediately to 100.0 ml with the same solvent. To 10 ml of 0.1 *M* hydrochloric acid add 1.0 ml of the solution and dilute to 100.0 ml with *water R*. Measure the absorbance (2.2.25) at the maximum at 243 nm immediately after dissolution. The specific absorbance at the maximum is 545 to 585.

1B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *ascorbic acid CRS*. Examine the substance prepared as

C₆H₈O₆ 176.12

l-Ascorbic acid. l-Ascorbic acid [50-81-7].

» Ascorbic Acid contains not less than 99.0 percent and not more than 100.5 percent of C₆H₈O₆.

Packaging and storage— Preserve in tight, light-resistant containers.

USP Reference standards 11—

USP Ascorbic Acid RS.

Identification—

A: Infrared Absorption 197K.

B: A solution (1 in 50) reduces alkaline cupric tartrate TS slowly at room temperature but more readily upon heating.

Specific rotation 781S: between +20.5 and +21.5, the optical rotation being measured immediately, following the preparation of the solution. Test solution: 100 mg per mL, in carbon dioxide-free water.

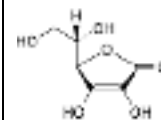
Residue on ignition 281: not more than 0.1%.

Heavy metals 231— Dissolve 1 g in 25 mL of water: the limit is 0.002%.

Assay— Dissolve about 400 mg of Ascorbic Acid, accurately weighed, in a mixture of 100 mL of water and 25 mL of 2 N sulfuric acid. Add 3 mL of starch TS, and titrate at once with 0.1 N iodine VS. Each mL of 0.1 N iodine is equivalent to 8.806 mg of C₆H₈O₆.

Auxiliary Information— Please check for your question in the FAQs before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Curtis Phinney 1-301-816-8540	(DSN05) Dietary Supplements - Non-

C₆H₈O₆

Mr 176.1

[50-81-7]

DEFINITION

(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-one.

Content: 99.0 per cent to 100.5 per cent.

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder or colourless crystals, becoming discoloured on exposure to air and moisture.

Solubility: freely soluble in water, sparingly soluble in ethanol (96 per cent).

mp: about 190 °C, with decomposition.

IDENTIFICATION

First identification: B, C.

Second identification: A, C, D.

A. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (2.2.25).

Test solution. Dissolve 0.10 g in *water R* and dilute immediately to 100.0 mL with the same solvent. Add 1.0 mL of this solution to 10 mL of 0.1 *M* hydrochloric acid and dilute to 100.0 mL with *water R*.

Absorption maximum: at 243 nm, determined immediately after dissolution.

Specific absorbance at the absorption maximum: 545 to 585.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: *ascorbic acid CRS*.

C. pH (2.2.3): 2.1 to 2.6 for solution S (see Tests).

D. To 1 mL of solution S add 0.2 mL of *dilute nitric acid*

discs containing 1 mg.
 iC. The pH (2.2.3) of solution S (see Tests) is 2.1 to 2.6.
 iD. To 1 ml of solution S add 0.2 ml of *dilute nitric acid R* and 0.2 ml of *silver nitrate solution R2*. A grey precipitate is formed.

TESTS

Solution S

Dissolve 1.0 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 20 ml with the same solvent.

Appearance of solution

Solution S is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY7 (2.2.2, *Method II*).

Specific optical rotation (2.2.7)

Dissolve 2.50 g in *water R* and dilute to 25.0 ml with the same solvent. The specific optical rotation is + 20.5 to + 21.5.

Oxalic acid

Dissolve 0.25 g in 5 ml of *water R*. Neutralise to *red litmus paper R* using *dilute sodium hydroxide solution R* and add 1 ml of *dilute acetic acid R* and 0.5 ml of *calcium chloride solution R* (test solution). Prepare a reference solution as follows: dissolve 70 mg of *oxalic acid R* in *water R* and dilute to 500 ml with the same solvent; to 5 ml of this solution add 1 ml of *dilute acetic acid R* and 0.5 ml of *calcium chloride solution R* (reference solution). Allow the solutions to stand for 1 h. Any opalescence in the test solution is not more intense than that in the reference solution (0.2 per cent).

Related substances

The thresholds indicated under Related substances (Table 2034.-1) in the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)* do not apply.

Copper

Not more than 5.0 ppm of Cu, determined by atomic absorption spectrometry (2.2.23, *Method I*).

		Botanicals
Reference Standards	Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129 RSTech@usp.org	

USP32–NF27 Page 1580

Chromatographic Column—

ASCORBIC ACID

Chromatographic columns text is not derived from, and not part of, USP 32 or NF 27.

R and 0.2 mL of *silver nitrate solution R2*. A grey precipitate is formed.

TESTS

Solution S. Dissolve 1.0 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 20 mL with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY7 (2.2.2, *Method II*). **Specific optical rotation** (2.2.7): + 20.5 to + 21.5.

Dissolve 2.50 g in *water R* and dilute to 25.0 mL with the same solvent.

Impurity E: maximum 0.2 per cent.

Test solution. Dissolve 0.25 g in 5 mL of *water R*. Neutralise using *dilute sodium hydroxide solution R* and add 1 mL of *dilute acetic acid R* and 0.5 mL of *calcium chloride solution R*.

Reference solution. Dissolve 70 mg of *oxalic acid R* in *water R* and dilute to 500 mL with the same solvent; to 5 mL of this solution add 1 mL of *dilute acetic acid R* and 0.5 mL of *calcium chloride solution R*.

Allow the solutions to stand for 1 h. Any opalescence in the test solution is not more intense than that in the reference solution.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). *Prepare the solutions immediately before use.*

Phosphate buffer solution. Dissolve 6.8 g of *potassium dihydrogen phosphate R* in *water R* and dilute to about 175 mL with the same solvent. Filter through a membrane filter (nominal pore size 0.45 µm) and dilute to 1000 mL with *water R*.

Test solution. Dissolve 0.500 g of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 10.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (a). Dissolve 10.0 mg of *ascorbic acid impurity C CRS* in the mobile phase and dilute to 5.0 mL with the mobile phase.

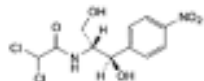
Reference solution (b). Dissolve 5.0 mg of *ascorbic acid impurity D CRS* and 5.0 mg of *ascorbic acid CRS* in the mobile phase, add 2.5 mL of reference solution (a) and dilute to 100.0 mL with the mobile phase.

<p><i>Test solution</i> Dissolve 2.0 g of the substance to be examined in 0.1 M nitric acid and dilute to 25.0 ml with the same acid.</p> <p><i>Reference solutions</i> Prepare reference solutions containing 0.2 ppm, 0.4 ppm and 0.6 ppm of Cu by diluting copper standard solution (10 ppm Cu) R with 0.1 M nitric acid.</p> <p>Measure the absorbance at 324.8 nm using a copper hollow-cathode lamp as a source of radiation and an air-acetylene flame. Adjust the zero of the apparatus using 0.1 M nitric acid.</p> <p>Iron</p> <p>Not more than 2.0 ppm of Fe, determined by atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).</p> <p><i>Test solution</i> Dissolve 5.0 g of the substance to be examined in 0.1 M nitric acid and dilute to 25.0 ml with the same acid.</p> <p><i>Reference solutions</i> Prepare reference solutions containing 0.2 ppm, 0.4 ppm and 0.6 ppm of Fe by diluting iron standard solution (20 ppm Fe) R with 0.1 M nitric acid.</p> <p>Measure the absorbance at 248.3 nm using an iron hollow-cathode lamp as a source of radiation and an air-acetylene flame. Adjust the zero of the apparatus using 0.1 M nitric acid.</p> <p>Heavy metals (2.4.8)</p> <p>Dissolve 2.0 g in water R and dilute to 20 ml with the same solvent. 12 ml of the solution complies with test A (10 ppm). Prepare the reference solution using lead standard solution (1 ppm Pb) R.</p> <p>Sulphated ash (2.4.14)</p> <p>Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.</p> <p>ASSAY</p> <p>Dissolve 0.150 g in a mixture of 10 ml of dilute sulphuric acid R and 80 ml of carbon dioxide-free water R. Add 1 ml of starch solution R. Titrate with 0.05 M iodine until a persistent violet-blue colour is obtained.</p>		<p><i>Reference solution (c)</i>. Dilute 1.0 mL of the test solution to 200.0 mL with the mobile phase. Mix 1.0 mL of this solution with 1.0 mL of reference solution (a).</p> <p><i>Column</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – size: $l = 0.25$ m, $O = 4.6$ mm; – stationary phase : aminopropylsilyl silica gel for chromatography R (5 μm); – temperature: 45 °C. <p><i>Mobile phase</i>: phosphate buffer solution, acetonitrile R1 (25:75 V/V).</p> <p><i>Flow rate</i>: 1.0 mL/min.</p> <p><i>Detection</i>: spectrophotometer at 210 nm.</p> <p><i>Injection</i>: 20 μL of the test solution and reference solutions (b) and (c).</p> <p><i>Run time</i>: 2.5 times the retention time of ascorbic acid.</p> <p><i>Identification of impurities</i>: use the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peaks due to impurities C and D.</p> <p><i>Relative retention</i> with reference to ascorbic acid (retention time = about 11 min): impurity D = about 0.4; impurity C = about 1.7.</p> <p><i>System suitability</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – resolution: minimum 3.0 between the peaks due to ascorbic acid and impurity C in the chromatogram obtained with reference solution (c); – signal-to-noise ratio: minimum 20 for the peak due to impurity C in the chromatogram obtained with reference solution (b). <p><i>Limits</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – impurities C, D: for each impurity, not more than 1.5 times the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.15 per cent); – unspecified impurities : for each impurity, not more than the area of the peak due to ascorbic acid in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.10 per cent); – total of impurities other than C and D: not more than twice the area of the peak due to ascorbic acid in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.2 per cent);
---	--	--

<p>1 ml of 0.05 M iodine is equivalent to 8.81 mg of C₆H₈O₆.</p> <p>STORAGE</p> <p>Store in a non-metallic container, protected from light.</p>		<p>– <i>disregard limit</i>: 0.5 times the area of the peak due to ascorbic acid in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).</p> <p>Copper: maximum 5 ppm.</p> <p>Atomic absorption spectrometry (2.2.23, <i>Method I</i>).</p> <p><i>Test solution</i>. Dissolve 2.0 g in 0.1 M nitric acid and dilute to 25.0 mL with the same acid.</p> <p><i>Reference solutions</i>. Prepare the reference solutions (0.2 ppm, 0.4 ppm and 0.6 ppm) by diluting <i>copper standard solution</i> (10 ppm Cu) R with 0.1 M nitric acid.</p> <p><i>Source</i>: copper hollow-cathode lamp.</p> <p><i>Wavelength</i>: 324.8 nm.</p> <p><i>Atomisation device</i>: air-acetylene flame.</p> <p>Adjust the zero of the apparatus using 0.1 M nitric acid.</p> <p>Iron: maximum 2 ppm.</p> <p>Atomic absorption spectrometry (2.2.23, <i>Method I</i>).</p> <p><i>Test solution</i>. Dissolve 5.0 g in 0.1 M nitric acid and dilute to 25.0 mL with the same acid.</p> <p><i>Reference solutions</i>. Prepare the reference solutions (0.2 ppm, 0.4 ppm and 0.6 ppm) by diluting <i>iron standard solution</i> (20 ppm Fe) R with 0.1 M nitric acid.</p> <p><i>Source</i>: iron hollow-cathode lamp.</p> <p><i>Wavelength</i>: 248.3 nm.</p> <p><i>Atomisation device</i>: air-acetylene flame.</p> <p>Adjust the zero of the apparatus using 0.1 M nitric acid.</p> <p>Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm.</p> <p>Dissolve 2.0 g in <i>water R</i> and dilute to 20 mL with the same solvent. 12 mL of the solution complies with test A. Prepare the reference solution using <i>lead standard solution</i> (1 ppm Pb) R.</p> <p>Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.</p> <p>ASSAY</p> <p>Dissolve 0.150 g in a mixture of 10 mL of <i>dilute sulfuric acid R</i> and 80 mL of <i>carbon dioxide-free water R</i>. Add 1 mL of <i>starch solution R</i>. Titrate with 0.05 M iodine until a persistent violet-blue colour is obtained.</p> <p>1 mL of 0.05 M iodine is equivalent to 8.81 mg of C₆H₈O₆.</p>
---	--	--

		<p>STORAGE In a non-metallic container, protected from light.</p> <p>IMPURITIES <i>Specified impurities: C, D, E.</i> <i>Other detectable impurities</i> (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph <i>Substances for pharmaceutical use</i> (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. <i>Control of impurities in substances for pharmaceutical use</i>): A, F, G, H.</p> <p>A. 2-furaldehyde, C. D-xylo-hex-2-ulosonic acid (D-sorbosonic acid), D. methyl D-xylo-hex-2-ulosonate (methyl D-sorbosonate), E. oxalic acid, F. (5<i>R</i>)-5-[(1<i>R</i>)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5<i>H</i>)-one, G. (2<i>R</i>)-2-[(2<i>R</i>)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyacetic acid, H. methyl (2<i>R</i>)-2-[(2<i>R</i>)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyacetate.</p>
--	--	---

Британская фармакопея	Американская фармакопея	Европейская фармакопея
Chloramphenicol General Notices (<i>Ph Eur monograph 0071</i>)	Chloramphenicol	CHLORAMPHENICOL Chloramphenicolum

C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅

323.1

56-75-7

Action and use

Antibacterial.

Preparations

Chloramphenicol Capsules

Chloramphenicol Ear Drops

Chloramphenicol Eye Drops

Chloramphenicol Eye Ointment

DEFINITION

Chloramphenicol is 2,2-dichloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide, produced by the growth of certain strains of *Streptomyces venezuelae* in a suitable medium. It is normally prepared by synthesis. It contains not less than 98.0 per cent and not more than the equivalent of 102.0 per cent of C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white, greyish-white or yellowish-white, fine, crystalline powder or fine crystals, needles or elongated plates, slightly soluble in water, freely soluble in alcohol and in propylene glycol.

A solution in ethanol is dextrorotatory and a solution in ethyl acetate is laevorotatory.

IDENTIFICATION

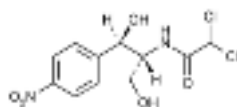
First identification A, B.

Second identification A, C, D, E.

1A. Melting point (2.2.14): 149 °C to 153 °C.

1B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *chloramphenicol CRS*.

1C. Examine the chromatograms obtained in the test for related substances. The principal

C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅

323.13

Acetamide, 2,2-

dichloro-*N*-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]-, [R-(R*,R*)]-. d-threo-()-2,2-Dichloro-*N*-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-p-nitrophenethyl]acetamide [56-75-7].

» Chloramphenicol contains not less than 97.0 percent and not more than 103.0 percent of C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅.

Packaging and storage— Preserve in tight containers.

Labeling— Where it is intended for use in preparing injectable or other sterile dosage forms, the label states that it is sterile or must be subjected to further processing during the preparation of injectable or other sterile dosage forms.

USP Reference standards 11—

USP Chloramphenicol

RS.

USP Endotoxin RS.

Identification—

A: Infrared Absorption 197K.

B: The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay.

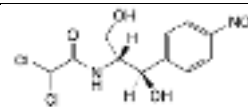
Melting range 741: between 149 and 153.

Specific rotation 781S: between +17.0 and +20.0.

Test solution: 50 mg, undried, per mL, in dehydrated alcohol.

Crystallinity 695: meets the requirements.

Bacterial endotoxins 85— Where Chloramphenicol is intended for use in preparing injectable dosage forms, it contains not more than 0.2 USP Endotoxin Unit per mg of chloramphenicol.

C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅

Mr 323.1

[56-75-7]

DEFINITION

Chloramphenicol is 2,2-dichloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide, produced

by the growth of certain strains of *Streptomyces venezuelae* in

a suitable medium. It is normally prepared by synthesis. It contains not less than 98.0 per cent and not more than the equivalent of 102.0 per cent of C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white, greyish-white or yellowish-white, fine, crystalline powder or fine crystals, needles or elongated plates, slightly soluble in water, freely soluble in alcohol and in propylene glycol.

A solution in ethanol is dextrorotatory and a solution in ethyl acetate is laevorotatory.

IDENTIFICATION

First identification: A, B.

Second identification: A, C, D, E.

A. Melting point (2.2.14): 149 °C to 153 °C.

B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *chloramphenicol CRS*.

C. Examine the chromatograms obtained in the test for related substances. The principal spot in the chromatogram obtained with 1 µL of the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a).

D. Dissolve about 10mg in 1mL of *alcohol (50 per cent V/V)* R, add 3 mL of a 10 g/L solution of *calcium chloride* R and 50 mg of *zinc powder* R and heat on a

<p>spot in the chromatogram obtained with 1 µl of the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a).</p> <p>iD. Dissolve about 10 mg in 1 ml of <i>alcohol (50 per cent V/V) R</i>, add 3 ml of a 10 g/l solution of <i>calcium chloride R</i> and 50 mg of <i>zinc powder R</i> and heat on a water-bath for 10 min. Filter the hot solution and allow to cool. Add 0.1 ml of <i>benzoyl chloride R</i> and shake for 1 min. Add 0.5 ml of <i>ferric chloride solution R1</i> and 2 ml of <i>chloroform R</i> and shake. The aqueous layer is coloured light violet-red to purple.</p> <p>iE. To 50 mg in a porcelain crucible add 0.5 g of <i>anhydrous sodium carbonate R</i>. Heat over an open flame for 10 min. Allow to cool. Take up the residue with 5 ml of <i>dilute nitric acid R</i> and filter. To 1 ml of the filtrate add 1 ml of <i>water R</i>. The solution gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).</p> <p>TESTS</p> <p>Acidity or alkalinity To 0.1 g add 20 ml of <i>carbon dioxide-free water R</i>, shake and add 0.1 ml of <i>bromothymol blue solution R1</i>. Not more than 0.1 ml of 0.02 M <i>hydrochloric acid</i> or 0.02 M <i>sodium hydroxide</i> is required to change the colour of the indicator.</p> <p>Specific optical rotation (2.2.7) Dissolve 1.50 g in <i>ethanol R</i> and dilute to 25.0 ml with the same solvent. The specific optical rotation is + 18.5 to + 20.5.</p> <p>Related substances Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using <i>silica gel GF254 R</i> as the coating substance.</p> <p><i>Test solution</i> Dissolve 0.10 g of the substance to be examined in <i>acetone R</i> and dilute to 10 ml with the same solvent.</p> <p><i>Reference solution (a)</i> Dissolve 0.10 g of <i>chloramphenicol CRS</i> in <i>acetone R</i> and dilute to 10</p>	<p>Sterility 71— Where the label states that <i>Chloramphenicol</i> is sterile, it meets the requirements when tested as directed for Membrane Filtration under Test for Sterility of the Product to be Examined, except to use 1 g of solid specimen.</p> <p>pH 791: between 4.5 and 7.5, in an aqueous suspension containing 25 mg per mL.</p> <p>Chromatographic purity— Dissolve an accurately weighed quantity of <i>Chloramphenicol</i> in methanol to obtain a test solution containing 10 mg per mL. Prepare a solution of USP Chloramphenicol RS in methanol containing 10 mg per mL (Standard solution A). Dilute portions of Standard solution A quantitatively with methanol to obtain Standard solution B containing 100 µg per mL and Standard solution C containing 50 µg per mL. Apply separate 20-µL portions of the test solution and Standard solutions B and C to a suitable thin-layer chromatographic plate (see Chromatography 621), coated with a 0.25-mm layer of chromatographic silica gel mixture. Develop the chromatogram in a solvent system consisting of a mixture of chloroform, methanol, and glacial acetic acid (79:14:7) until the solvent front has moved about three-fourths of the length of the plate. Remove the plate from the chamber, air-dry, and examine under short-wavelength UV light: any spot other than the principal spot obtained from the test solution does not exceed in size or intensity the principal spot obtained from Standard solution B (1%), and the sum of the impurities represented by all of the spots other than the principal spot, based on a comparison of the intensities of such spots with the intensities of the principal spots obtained from Standard solutions B and C, does not exceed 2%.</p> <p>Assay— Mobile phase— Prepare a suitable filtered mixture of water, methanol, and glacial acetic acid (55:45:0.1). Make adjustments if necessary (see System Suitability under Chromatography 621).</p> <p>Standard preparation— Dissolve an accurately weighed</p>	<p>water-bath for 10 min. Filter the hot solution and allow to cool. Add 0.1 mL of <i>benzoyl chloride R</i> and shake for 1 min. Add 0.5 mL of <i>ferric chloride solution R1</i> and 2 mL of <i>chloroform R</i> and shake. The aqueous layer is coloured light violet-red to purple.</p> <p>E. To 50 mg in a porcelain crucible add 0.5 g of <i>anhydrous sodium carbonate R</i>. Heat over an open flame for 10 min. Allow to cool. Take up the residue with 5 mL of <i>dilute nitric acid R</i> and filter. To 1 mL of the filtrate add 1 mL of <i>water R</i>. The solution gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).</p> <p>TESTS</p> <p>Acidity or alkalinity. To 0.1 g add 20 mL of <i>carbon dioxide-free water R</i>, shake and add 0.1 mL of <i>bromothymol blue solution R1</i>. Not more than 0.1 mL of 0.02 M <i>hydrochloric acid</i> or 0.02 M <i>sodium hydroxide</i> is required to change the colour of the indicator.</p> <p>Specific optical rotation (2.2.7). Dissolve 1.50 g in <i>ethanol R</i> and dilute to 25.0 mL with the same solvent. The specific optical rotation is + 18.5 to + 20.5.</p> <p>Related substances. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using <i>silica gel GF254 R</i> as the coating substance.</p> <p><i>Test solution.</i> Dissolve 0.10 g of the substance to be examined in <i>acetone R</i> and dilute to 10 mL with the same solvent.</p> <p><i>Reference solution (a).</i> Dissolve 0.10 g of <i>chloramphenicol CRS</i> in <i>acetone R</i> and dilute to 10 mL with the same solvent.</p> <p><i>Reference solution (b).</i> Dilute 0.5 mL of reference solution (a) to 100 mL with <i>acetone R</i>.</p> <p>Apply separately to the plate 1 µL and 20 µL of the test solution, 1 µL of reference solution (a) and 20 µL of reference solution (b). Develop over a path of 15 cm using a mixture of 1 volume of <i>water R</i>, 10 volumes of <i>methanol R</i> and 90 volumes of <i>chloroform R</i>. Allow the plate to dry in air and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with 20 µL</p>
---	---	---

<p>ml with the same solvent.</p> <p>Reference solution (b) Dilute 0.5 ml of reference solution (a) to 100 ml with <i>acetone R</i>.</p> <p>Apply separately to the plate 1 µl and 20 µl of the test solution, 1 µl of reference solution (a) and 20 µl of reference solution (b). Develop over a path of 15 cm using a mixture of 1 volume of <i>water R</i>, 10 volumes of <i>methanol R</i> and 90 volumes of <i>chloroform R</i>. Allow the plate to dry in air and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with 20 µl of the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent).</p> <p>Chlorides (2.4.4) To 1.00 g add 20 ml of <i>water R</i> and 10 ml of <i>nitric acid R</i> and shake for 5 min. Filter through a filter paper previously washed by filtering 5 ml portions of <i>water R</i> until 5 ml of filtrate no longer becomes opalescent on addition of 0.1 ml of <i>nitric acid R</i> and 0.1 ml of <i>silver nitrate solution R1</i>. 15 ml of the filtrate complies with the limit test for chlorides (100 ppm).</p> <p>Loss on drying (2.2.32) Not more than 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.</p> <p>Sulphated ash (2.4.14) Not more than 0.1 per cent, determined on 2.0 g.</p> <p>Pyrogens (2.6.8) If intended for use in the manufacture of a parenteral dosage form without a further appropriate procedure for the removal of pyrogens, it complies with the test for pyrogens. Inject per kilogram of the rabbit's mass 2.5 ml of a solution containing per millilitre 2 mg of the substance to be examined.</p> <p>ASSAY Dissolve 0.100 g in <i>water R</i> and dilute to 500.0 ml with the same solvent. Dilute 10.0 ml of</p>	<p>quantity of <u>USP Chloramphenicol RS</u> in Mobile phase, and dilute quantitatively, and stepwise if necessary, with Mobile phase to obtain a solution having a known concentration of about 80 µg per mL. Filter a portion of this solution through a 0.5-µm or finer porosity filter, and use the clear filtrate as the Standard preparation.</p> <p>Assay preparation— Transfer about 200 mg of Chloramphenicol, accurately weighed, to a 100-mL volumetric flask, add Mobile phase to volume, and mix. Transfer 4.0 mL of the resulting solution to a 100-mL volumetric flask, dilute with Mobile phase to volume, and mix. Filter a portion of this solution through a 0.5-µm or finer porosity filter, and use the clear filtrate as the Assay preparation.</p> <p>Chromatographic system (see <u>Chromatography 621</u>)—The liquid chromatograph is equipped with a 280-nm detector and a 4.6-mm × 10-cm column that contains 5-µm packing L1. The flow rate is about 1 mL per minute. Chromatograph the Standard preparation, and record the peak responses as directed under Procedure: the column efficiency determined from the analyte peak is not less than 1800 theoretical plates, the tailing factor is not more than 2.0, and the relative standard deviation for replicate injections is not more than 1.0%.</p> <p>Procedure— [note—Use peak heights where peak responses are indicated.] Separately inject equal volumes (about 10 µL) of the Standard preparation and the Assay preparation into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the responses for the major peaks. Calculate the quantity, in mg, of C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅ in the portion of Chloramphenicol taken by the formula:</p> $2.5C(rU / rS)$ <p>in which C is the concentration, in µg per mL, of <u>USP Chloramphenicol RS</u> in the Standard preparation, and rU and rS are the peak responses obtained from the Assay preparation and the Standard preparation, respectively.</p>	<p>of the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent).</p> <p>Chlorides (2.4.4). To 1.00 g add 20 mL of <i>water R</i> and 10 mL of <i>nitric acid R</i> and shake for 5 min. Filter through a filter paper previously washed by filtering 5 mL portions of <i>water R</i> until 5 mL of filtrate no longer becomes opalescent on addition of 0.1 mL of <i>nitric acid R</i> and 0.1 mL of <i>silver nitrate solution R1</i>. 15 mL of the filtrate complies with the limit test for chlorides (100 ppm).</p> <p>Loss on drying (2.2.32). Not more than 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.</p> <p>Sulfated ash (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 2.0 g.</p> <p>Pyrogens (2.6.8). If intended for use in the manufacture of parenteral preparations without a further appropriate procedure for the removal of pyrogens, it complies with the test for pyrogens. Inject per kilogram of the rabbit's mass 2.5 mL of a solution containing per millilitre 2 mg of the substance to be examined.</p> <p>ASSAY Dissolve 0.100 g in <i>water R</i> and dilute to 500.0 mL with the same solvent. Dilute 10.0 mL of this solution to 100.0 mL with <i>water R</i>. Measure the absorbance (2.2.25) at the maximum at 278 nm.</p> <p>Calculate the content of C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅ taking the specific absorbance to be 297.</p> <p>STORAGE Store protected from light. If the substance is sterile, store in a sterile, airtight, tamper-proof container.</p>
---	--	--

this solution to 100.0 ml with *water R*. Measure the absorbance (2.2.25) at the maximum at 278 nm.

Calculate the content of C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅ taking the specific absorbance to be 297.

STORAGE

Store protected from light. If the substance is sterile, store in a sterile, airtight, tamper-proof container .

Auxiliary Information— Please check for your question in the FAQs before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Ahalya Wise, M.S. Scientist 1-301-816-8161	(MDANT05) Monograph Development- Antibiotics
Reference Standards	Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129 RSTech@usp.org	
85	Radhakrishna S Tirumalai, Ph.D. Senior Scientist 1-301-816-8339	(MSA05) Microbiology and Sterility Assurance
71	Radhakrishna S Tirumalai, Ph.D. Senior Scientist 1-301-816-8339	(MSA05) Microbiology and Sterility Assurance

USP32–NF27 Page 1885

Chromatographic Column—

CHLORAMPHENICOL

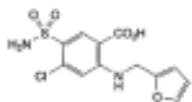
Chromatographic columns text is not derived from, and not part of, USP 32 or NF 27.

Британская фармакопея

Furosemide

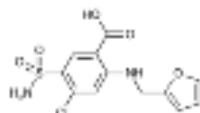
General Notices

(*Ph Eur monograph 0391*)



Американская фармакопея

Furosemide



C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

330.75

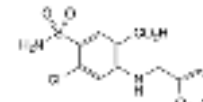
Benzoic acid, 5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-

Европейская фармакопея

FUROSEMIDE

Furosemidum

C₁₂H₁₁ClN₂O₅S



<p>C12H11ClN2O5S 330.7 54-31-9</p> <p>Action and use Loop diuretic.</p> <p>Preparations Co-amilofruse Tablets Furosemide Injection Furosemide Tablets</p> <p>DEFINITION 4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulphamoylbenzoic acid.</p> <p>Content 98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).</p> <p>CHARACTERS</p> <p>Appearance White or almost white, crystalline powder.</p> <p>Solubility Practically insoluble in water, soluble in acetone, sparingly soluble in ethanol (96 per cent), practically insoluble in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides.</p> <p>Mp About 210 °C, with decomposition.</p> <p>IDENTIFICATION <i>First identification</i>1B. <i>Second identification</i>1A, C.</p> <p>1A. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (2.2.25). <i>Test solution</i>1Dissolve 50 mg in a 4 g/l solution of <i>sodium hydroxide R</i> and dilute to 100 ml with the same solution. Dilute 1 ml of this solution to 100 ml with a 4 g/l solution of <i>sodium hydroxide R</i>. <i>Spectral range</i>1220-350 nm. <i>Absorption maxima</i>1At 228 nm, 270 nm and 333 nm. <i>Absorbance ratio</i>1A270 / A228 = 0.52 to 0.57.</p> <p>1B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). <i>Comparison</i>1furosemide CRS .</p> <p>1C. Dissolve about 25 mg in 10 ml of <i>ethanol</i> (96 per cent) <i>R</i>. To 5 ml of this solution add 10 ml of <i>water R</i>.</p>	<p>furanylmethyl) amino]-. 4-Chloro-N-furfuryl-5-sulfamoylanthranilic acid [54-31-9]. » Furosemide contains not less than 98.0 percent and not more than 101.0 percent of C12H11ClN2O5S, calculated on the dried basis.</p> <p>Packaging and storage— Preserve in well-closed, light-resistant containers. Store at 25, excursions permitted between 15 and 30.</p> <table><tr><td>USP</td><td>Reference</td><td>standards</td><td>11—</td></tr><tr><td>USP</td><td>Furosemide RS.</td><td>USP</td><td>Furosemide</td></tr><tr><td>Related</td><td>Compound</td><td>A</td><td>RS.</td></tr></table> <p>USP Furosemide Related Compound B RS.</p> <p>Identification—</p> <p>A: <u>Infrared Absorption</u> 197K. B: <u>Ultraviolet Absorption</u> 197U—</p> <p>Solution: 8 µg per mL. Medium: 0.02 N sodium hydroxide. Absorptivities at 271 nm, calculated on the dried basis, do not differ by more than 3.0%.</p> <p>C: Dissolve about 5 mg in 10 mL of methanol. Transfer 1 mL of this solution to a flask, add 10 mL of 2.5 N hydrochloric acid, and reflux on a steam bath for 15 minutes. Cool, and add 15 mL of 1 N sodium hydroxide and 5 mL of sodium nitrite solution (1 in 1000). Allow the mixture to stand for 3 minutes, add 5 mL of ammonium sulfamate solution (1 in 200), mix, and add 5 mL of freshly prepared N-(1-naphthyl)ethylenediamine dihydrochloride solution (1 in 1000): a red to red-violet color is produced.</p> <p><u>Loss on drying</u> 731— Dry it at 105 for 3 hours: it loses not more than 1.0% of its weight.</p> <p><u>Residue on ignition</u> 281: not more than 0.1%.</p> <p><u>Heavy metals, Method</u> 231: 0.002%.</p> <p>Related compounds— [note—Protect Furosemide solutions from exposure to light.]</p> <p>Mobile phase— Prepare a filtered and degassed mixture of water, tetrahydrofuran, and glacial acetic acid (70:30:1). Make adjustments if necessary (see</p>	USP	Reference	standards	11—	USP	Furosemide RS.	USP	Furosemide	Related	Compound	A	RS.	<p>Mr 330.7 [54-31-9]</p> <p>DEFINITION 4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid. <i>Content</i>: 98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).</p> <p>CHARACTERS <i>Appearance</i>: white or almost white, crystalline powder. <i>Solubility</i>: practically insoluble in water, soluble in acetone, sparingly soluble in ethanol (96 per cent), practically insoluble in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides. It shows polymorphism (5.9).</p> <p>IDENTIFICATION <i>First identification</i>: B. <i>Second identification</i>: A, C.</p> <p>A. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (2.2.25). <i>Test solution</i>. Dissolve 50 mg in a 4 g/L solution of <i>sodium hydroxide R</i> and dilute to 100 mL with the same solution. Dilute 1 mL of this solution to 100 mL with a 4 g/L solution of <i>sodium hydroxide R</i>. <i>Spectral range</i>: 220-350 nm. <i>Absorption maxima</i>: at 228 nm, 270 nm and 333 nm. <i>Absorbance ratio</i>: A270/A228 = 0.52 to 0.57.</p> <p>B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). <i>Comparison</i>: furosemide CRS. If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in <i>acetone R</i>, evaporate to dryness and record new spectra using the residues.</p> <p>C. Dissolve about 25 mg in 10 mL of <i>ethanol</i> (96 per cent) <i>R</i>. Mix 5 mL of the solution and 10 mL of <i>water R</i>. To 0.2 mL of this solution add 10 mL of <i>dilute hydrochloric acid R</i> and heat under a reflux condenser for 15 min.</p>
USP	Reference	standards	11—											
USP	Furosemide RS.	USP	Furosemide											
Related	Compound	A	RS.											

<p>To 0.2 ml of the solution add 10 ml of <i>dilute hydrochloric acid R</i> and heat under a reflux condenser for 15 min. Allow to cool and add 18 ml of 1 M <i>sodium hydroxide</i> and 1 ml of a 5 g/l solution of <i>sodium nitrite R</i>. Allow to stand for 3 min, add 2 ml of a 25 g/l solution of <i>sulphamic acid R</i> and mix. Add 1 ml of a 5 g/l solution of <i>naphthylethylenediamine dihydrochloride R</i>. A violet-red colour develops.</p> <p>TESTS</p> <p>Related substances</p> <p>Liquid chromatography (2.2.29). <i>Prepare the solutions immediately before use and protect from light.</i></p> <p><i>Test solution</i> Dissolve 50.0 mg of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 50.0 ml with the mobile phase.</p> <p><i>Reference solution (a)</i> Dissolve 2.0 mg of <i>furosemide impurity A CRS</i> in the mobile phase and dilute to 2.0 ml with the mobile phase.</p> <p><i>Reference solution (b)</i> Dilute a mixture of 1.0 ml of the test solution and 1.0 ml of reference solution (a) to 20.0 ml with the mobile phase. Dilute 1.0 ml of this solution to 20.0 ml with the mobile phase.</p> <p><i>Column:</i>¹</p> <p>1— <i>size</i>: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;</p> <p>1— <i>stationary phase</i>: <i>octylsilyl silica gel for chromatography R</i> (5 μm).</p> <p><i>Mobile phase</i> Dissolve 0.2 g of <i>potassium dihydrogen phosphate R</i> and 0.25 g of <i>cetrimide R</i> in 70 ml of <i>water R</i>; adjust to pH 7.0 with <i>ammonia R</i> and add 30 ml of <i>propanol R</i>.</p> <p><i>Flow rate</i> 1 ml/min.</p> <p><i>Detection</i> Spectrophotometer at 238 nm.</p> <p><i>Injection</i> 20 μl of the test solution and reference solution (b).</p> <p><i>Run time</i> 3 times the retention time of furosemide.</p> <p><i>System suitability</i> Reference solution (b):</p> <p>1— <i>resolution</i>: minimum 4 between the peaks due to impurity A (1st peak) and furosemide</p>	<p>System Suitability under <u>Chromatography 621</u>).</p> <p>Diluting solution— Dilute 22 mL of glacial acetic acid with a mixture of acetonitrile and water (50:50) to 1000 mL, and mix.</p> <p>System suitability solution— Dissolve suitable quantities of <u>USP Furosemide RS</u> and <u>USP Furosemide Related Compound A RS</u> in Diluting solution to obtain a solution containing about 20 μg per mL and 12 μg per mL, respectively.</p> <p>Standard solution— Prepare a solution in Diluting solution containing 5.0 μg each of <u>USP Furosemide Related Compound A RS</u> and <u>USP Furosemide Related Compound B RS</u> per mL.</p> <p>Test solution— Transfer an accurately weighed quantity of Furosemide to a suitable volumetric flask, dissolve in and dilute with Diluting solution to volume to obtain a solution having a concentration of about 1.0 mg per mL, and mix.</p> <p>Chromatographic system (see <u>Chromatography 621</u>)— The liquid chromatograph is equipped with a detector capable of recording at both 254 nm and 272 nm and a 4.6-mm \times 25-cm column that contains packing L1. [note—The 2,4-dichloro-5-sulfamoylbenzoic acid impurity does not respond at 272 nm and the 2,4-bis(furfurylamino)-5-sulfamoylbenzoic acid impurity has a very intense absorbance at 254 nm.] The flow rate is about 1.0 mL per minute. Chromatograph the System suitability solution, and record the peak responses as directed for Procedure: the resolution, R, between furosemide and furosemide related compound A is not less than 2.5; and the relative standard deviation determined from furosemide is not more than 2.0%. [note—The response for furosemide is at 254 nm.]</p> <p>Procedure— Separately inject equal volumes (about 20 μL) of the Standard solution and the Test solution into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the areas for the major peaks. [note—The chromatographic run time is not less than 2.5 times the</p>	<p>Allow to cool and add 18 mL of 1 M <i>sodium hydroxide</i> and 1 mL of a 5 g/L solution of <i>sodium nitrite R</i>. Allow to stand for 3 min, add 2 mL of a 25 g/L solution of <i>sulfamic acid R</i> and mix.</p> <p>Add 1 mL of a 5 g/L solution of <i>naphthylethylenediamine dihydrochloride R</i>. A violet-red colour develops.</p> <p>TESTS</p> <p>Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). <i>Prepare the solutions immediately before use and protect from light.</i></p> <p><i>Test solution.</i> Dissolve 50 mg of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 50.0 mL with the mobile phase.</p> <p><i>Reference solution (a).</i> Dissolve 2 mg of <i>furosemide impurity A CRS</i> in the mobile phase, add 2.0 mL of the test solution and dilute to 20.0 mL with the mobile phase. Dilute 0.5 mL of this solution to 20.0 mL with the mobile phase.</p> <p><i>Reference solution (b).</i> Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the mobile phase.</p> <p><i>Reference solution (c).</i> Dissolve 2 mg of <i>furosemide for peak identification CRS</i> (containing impurities C and D) in 2.0 mL of the mobile phase.</p> <p><i>Column:</i></p> <p>— <i>size</i>: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;</p> <p>— <i>stationary phase</i>: <i>end-capped octylsilyl silica gel for chromatography R</i> (5 μm).</p> <p><i>Mobile phase</i>: dissolve 2.0 g of <i>potassium dihydrogen phosphate R</i> and 2.5 g of <i>cetrimide R</i> in 700 mL of <i>water R</i>, adjust to pH 7.0 with <i>ammonia R</i> and add 300 mL of <i>propanol R</i>.</p> <p><i>Flow rate</i>: 1 mL/min.</p> <p><i>Detection</i>: spectrophotometer at 238 nm.</p> <p><i>Injection</i>: 20 μL.</p> <p><i>Run time</i>: 3 times the retention time of furosemide.</p> <p><i>Identification of impurities</i>: use the chromatogram obtained with reference solution (a) to identify the peak due to impurity A; use the chromatogram supplied with</p>
---	---	---

(2nd peak).

Limits:

1— *impurities A, B, C, D, E*: for each impurity, not more than the area of the peak due to impurity A in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.25 per cent);

1— *total*: not more than twice the area of the peak due to impurity A in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent);

1— *disregard limit*: 0.1 times the area of the peak due to impurity A in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.025 per cent).

Chlorides (2.4.4)

Maximum 200 ppm.

To 0.5 g add a mixture of 0.2 ml of *nitric acid R* and 30 ml of *water R* and shake for 5 min.

Allow to stand for 15 min and filter.

Sulphates (2.4.13)

Maximum 300 ppm.

To 1.0 g add a mixture of 0.2 ml of *acetic acid R* and 30 ml of *distilled water R* and shake for 5 min. Allow to stand for 15 min and filter.

Heavy metals (2.4.8)

Maximum 20 ppm.

1.0 g complies with test C. Prepare the reference solution using 2 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32)

Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.250 g in 20 ml of *dimethylformamide R*. Titrate with 0.1 M *sodium hydroxide* using 0.2 ml of *bromothymol blue solution R2*. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M *sodium hydroxide* is equivalent to 33.07 mg of C₁₂H₁₁CIN₂O₅S.

STORAGE

retention time of the furosemide peak.] The sum of the responses at 254 nm of those peaks eluting before furosemide in the chromatogram obtained from the Test solution is not more than the response at 254 nm of the furosemide related compound B peak in the chromatogram obtained from the Standard solution (0.5%). The sum of the responses at 272 nm of those peaks eluting after furosemide in the chromatogram obtained from the Test solution is not more than the response at 272 nm of the furosemide related compound A peak in the chromatogram obtained from the Standard solution (0.5%).

Assay— Dissolve about 600 mg of Furosemide, accurately weighed, in 50 mL of dimethylformamide to which has been added 3 drops of *bromothymol blue TS*, and which previously has been neutralized with 0.1 N sodium hydroxide. Titrate with 0.1 N sodium hydroxide VS to a blue endpoint. Each mL of 0.1 N sodium hydroxide is equivalent to 33.07 mg of C₁₂H₁₁CIN₂O₅S.

Auxiliary Information— Please [check for your question in the FAQs](#) before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Sujatha Ramakrishna, Ph.D. Scientist 1-301-816-8349	(MDCV05) Monograph Development-Cardiovascular
Reference Standards	Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129 RSTech@usp.org	

USP32–NF27 Page 2460

Pharmacopeial Forum: Volume No. 29(5) Page 1497

Chromatographic Column—

FUROSEMIDE

furosemide for peak identification CRS and the chromatogram obtained with reference solution (c) to identify the peaks due to impurities C and D.

Relative retention with reference to furosemide (retention time = about 9 min): impurity C = about 0.5; impurity A = about 0.8; impurity D = about 1.5.

System suitability: reference solution (a):

– *resolution*: minimum 4.0 between the peaks due to impurity A and furosemide.

Limits:

– *correction factors*: for the calculation of content, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity C = 1.4; impurity D = 2.0;

– *impurity C*: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.2 per cent);

– *impurity D*: not more than 1.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.15 per cent);

– *unspecified impurities*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.10 per cent);

– *total*: not more than 5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent);

– *disregard limit*: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).

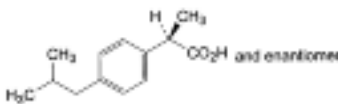
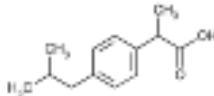
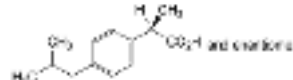
Chlorides (2.4.4): maximum 200 ppm.

To 0.5 g add a mixture of 0.2 mL of *nitric acid R* and 30 mL of *water R* and shake for 5 min. Allow to stand for 15 min and filter.

Sulfates (2.4.13): maximum 300 ppm.

To 1.0 g add a mixture of 0.2 mL of *acetic acid R* and 30 mL of *distilled water R* and shake for 5 min. Allow to stand for

<p>Protected from light.</p> <p>IMPURITIES</p> <p><i>Specified impurities</i> A, B, C, D, E.</p> <p>1A. 2-chloro-4-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulphamoylbenzoic acid,</p> <p>1B. R1 = Cl, R2 = SO₂-NH₂: 2,4-dichloro-5-sulphamoylbenzoic acid,</p> <p>1C. R1 = NH₂, R2 = SO₂-NH₂: 2-amino-4-chloro-5-sulphamoylbenzoic acid,</p> <p>1E. R1 = Cl, R2 = H: 2,4-dichlorobenzoic acid,</p> <p>1D. 2,4-bis[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulphamoylbenzoic acid.</p>	<p>Chromatographic columns text is not derived from, and not part of, USP 32 or NF 27.</p>	<p>15 min and filter.</p> <p>Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.</p> <p><i>Solvent mixture</i>: water R, acetone R (20:80 V/V).</p> <p>0.25 g complies with test H. Prepare the reference solution using 0.5 mL of <i>lead standard solution</i> (10 ppm Pb) R.</p> <p>Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.</p> <p>Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.</p> <p>ASSAY</p> <p>Dissolve 0.250 g in 20 mL of <i>dimethylformamide</i> R. Titrate with 0.1 M <i>sodium hydroxide</i>, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).</p> <p>1 mL of 0.1 M <i>sodium hydroxide</i> is equivalent to 33.07 mg of C₁₂H₁₁ClN₂O₅S.</p> <p>STORAGE</p> <p>Protected from light.</p> <p>IMPURITIES</p> <p><i>Specified impurities</i>: C, D.</p> <p><i>Other detectable impurities</i> (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph <i>Substances for pharmaceutical use</i> (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. <i>Control of impurities in substances for pharmaceutical use</i>): A, B, E, F.</p> <p>A. 2-chloro-4-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid,</p> <p>B. 2,4-dichloro-5-sulfamoylbenzoic acid,</p> <p>C. 2-amino-4-chloro-5-sulfamoylbenzoic acid,</p> <p>D. 2,4-bis[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid,</p> <p>E. 2,4-dichlorobenzoic acid,</p> <p>F. 4-chloro-5-sulfamoyl-2-[[[(2<i>RS</i>)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl]amino]benzoic acid.</p>
---	--	--

Британская фармакопея	Американская фармакопея	Европейская фармакопея
<p>Ibuprofen General Notices (Ph Eur monograph 0721)</p>  <p>C₁₃H₁₈O₂ 206.3 15687-27-1</p>	<p>Ibuprofen</p>  <p>C₁₃H₁₈O₂ 206.28 Benzeneacetic acid, - methyl-4-(2- methylpropyl), (±)-. (±)-p-Isobutylhydratropic acid. (±)-2-(p-Isobutylphenyl)propionic acid [15687-27-1].</p>	<p>IBUPROFEN Ibuprofenum</p>  <p>C₁₃H₁₈O₂ Mr 206.3 [15687-27-1] DEFINITION</p>

<p>Action and use Cyclo-oxygenase inhibitor; analgesic; anti-inflammatory;.</p> <p>Preparations Ibuprofen Cream Ibuprofen Gel Ibuprofen Oral Suspension Ibuprofen Tablets</p> <p>DEFINITION (2<i>RS</i>)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid.</p> <p>Content 98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).</p> <p>CHARACTERS</p> <p>Appearance White or almost white, crystalline powder or colourless crystals.</p> <p>Solubility Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in methanol and in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides and carbonates.</p> <p>IDENTIFICATION <i>First identification</i> A, C. <i>Second identification</i> A, B, D. 1A. Melting point (2.2.14): 75 °C to 78 °C. 1B. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (2.2.25). <i>Test solution</i> Dissolve 50.0 mg in a 4 g/l solution of sodium hydroxide R and dilute to 100.0 ml with the same alkaline solution. <i>Spectral range</i> 240-300 nm, using a spectrophotometer with a band width of 1.0 nm and a scan speed of not more than 50 nm/min. <i>Absorption maxima</i> At 264 nm and 272 nm. <i>Shoulder</i> At 258 nm. <i>Absorbance ratio</i>: 1 1— $A_{264} / A_{258} = 1.20$ to 1.30; 1— $A_{272} / A_{258} = 1.00$ to 1.10. 1C. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). <i>Comparison</i> <i>ibuprofen CRS</i>.</p>	<p>(±) Mixture [58560-75-1]. » Ibuprofen contains not less than 97.0 percent and not more than 103.0 percent of C₁₃H₁₈O₂, calculated on the anhydrous basis.</p> <p>Packaging and storage— Preserve in tight containers.</p> <p><u>USP Reference standards</u> 11— USP Ibuprofen RS. USP Ibuprofen Related Compound C RS.</p> <p>Identification— A: <u>Infrared Absorption</u> 197M—Do not dry specimens. B: <u>Ultraviolet Absorption</u> 197U— Solution: 250 µg per mL. Medium: 0.1 N sodium hydroxide. Respective absorptivities at 264 nm and 273 nm, calculated on the anhydrous basis, do not differ by more than 3.0%. C: The chromatogram of the Assay preparation obtained as directed in the Assay exhibits a major peak for ibuprofen, the retention time of which, relative to that of the internal standard, corresponds to that exhibited in the chromatogram of the Standard preparation, obtained as directed in the Assay. <u>Water, Method I 921</u>: not more than 1.0%. <u>Residue on ignition</u> 281: not more than 0.5%. <u>Heavy metals, Method II 231</u>: 0.002%.</p> <p>Chromatographic purity— Mobile phase— Prepare a suitable filtered mixture of water, previously adjusted with phosphoric acid to a pH of 2.5 and acetonitrile (1340:680). Make adjustments if necessary (see System Suitability under <u>Chromatography 621</u>). Test preparation— Prepare a solution of Ibuprofen in acetonitrile containing about 5 mg per mL. Resolution solution— Prepare a solution in acetonitrile containing in each mL about 5 mg of Ibuprofen and 5 mg of valerophenone. Chromatographic system (see <u>Chromatography 621</u>)— The liquid</p>	<p>(2<i>RS</i>)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid. <i>Content</i>: 98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).</p> <p>CHARACTERS <i>Appearance</i>: white or almost white, crystalline powder or colourless crystals. <i>Solubility</i>: practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in methanol and in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides and carbonates.</p> <p>IDENTIFICATION <i>First identification</i>: A, C. <i>Second identification</i>: A, B, D. A. Melting point (2.2.14): 75 °C to 78 °C. B. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (2.2.25). <i>Test solution</i>. Dissolve 50.0 mg in a 4 g/L solution of sodium hydroxide R and dilute to 100.0 mL with the same alkaline solution. <i>Spectral range</i>: 240-300 nm, using a spectrophotometer with a band width of 1.0 nm and a scan speed of not more than 50 nm/min. <i>Absorption maxima</i>: at 264 nm and 272 nm. <i>Shoulder</i> : at 258 nm. <i>Absorbance ratio</i>: – $A_{264} / A_{258} = 1.20$ to 1.30; – $A_{272} / A_{258} = 1.00$ to 1.10. C. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). <i>Comparison</i>: <i>ibuprofen CRS</i>. D. Thin-layer chromatography (2.2.27). <i>Test solution</i>. Dissolve 50 mg of the substance to be examined in methylene chloride R and dilute to 10 mL with the same solvent. <i>Reference solution</i>. Dissolve 50 mg of <i>ibuprofen CRS</i> in methylene chloride R and dilute to 10 mL with the same solvent. <i>Plate</i>: TLC silica gel plate R. <i>Mobile phase</i>: anhydrous acetic acid R, ethyl acetate R,</p>
---	---	---

<p>iD. Thin-layer chromatography (2.2.27). <i>Test solution</i> Dissolve 50 mg of the substance to be examined in <i>methylene chloride R</i> and dilute to 10 ml with the same solvent. <i>Reference solution</i> Dissolve 50 mg of <i>ibuprofen CRS</i> in <i>methylene chloride R</i> and dilute to 10 ml with the same solvent. <i>Plate</i> TLC silica gel plate <i>R</i>. <i>Mobile phase</i> anhydrous acetic acid <i>R</i>, ethyl acetate <i>R</i>, hexane <i>R</i> (5:24:71 V/V/V). <i>Application</i> 5 µL. <i>Development</i> Over a path of 10 cm. <i>Drying</i> At 120 °C for 30 min. <i>Detection</i> Lightly spray with a 10 g/l solution of <i>potassium permanganate R</i> in <i>dilute sulphuric acid R</i> and heat at 120 °C for 20 min; examine in ultraviolet light at 365 nm. <i>Results</i> The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution. TESTS Solution S Dissolve 2.0 g in <i>methanol R</i> and dilute to 20 ml with the same solvent. Appearance of solution Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, <i>Method II</i>). Optical rotation (2.2.7) - 0.05° to + 0.05°. Dissolve 0.50 g in <i>methanol R</i> and dilute to 20.0 ml with the same solvent. Related substances Liquid chromatography (2.2.29). <i>Test solution</i> Dissolve 20 mg of the substance to be examined in 2 ml of <i>acetonitrile R1</i> and dilute to 10.0 ml with mobile phase A. <i>Reference solution (a)</i> Dilute 1.0 ml of the test solution to 100.0 ml with mobile phase A. Dilute 1.0 ml of this solution to 10.0 ml with mobile</p>	<p>chromatograph is equipped with a 214-nm detector and a 4-mm × 15-cm column that contains 5-µm packing L1 and is maintained at 30 ± 0.2. The flow rate is about 2 mL per minute. Chromatograph a series of 5-µL injections of the Test preparation to condition the column. Chromatograph the Resolution solution, and record the peak responses as directed for Procedure: the relative retention times are about 0.8 for valerophenone and 1.0 for ibuprofen, and the resolution, R, between the valerophenone peak and the ibuprofen peak is not less than 2.0. Procedure— [note—Use peak areas where peak responses are indicated.] Inject about 5 µL of the Test preparation into the chromatograph, record the chromatogram, and measure the peak responses. Calculate the percentage of each impurity taken by the formula: $100r_i / r_t$ in which r_i is the response of an individual peak, other than the solvent peak and the main ibuprofen peak, and r_t is the sum of the responses of all the peaks, excluding that of the solvent peak: not more than 0.3% of any individual impurity is found, and the sum of all the individual impurities found does not exceed 1.0%. Limit of ibuprofen related compound C— Using the chromatograms of the Assay preparation and the Ibuprofen related compound C standard solution, obtained as directed in the Assay, calculate the percentage of ibuprofen related compound C (C₁₂H₁₆O) in the portion of Ibuprofen taken by the formula: $10,000(C / W)(RU / RS)$ in which C is the concentration, in mg per mL, of USP Ibuprofen Related Compound C RS in the Ibuprofen related compound C standard solution; W is the weight, in mg, of Ibuprofen taken to prepare the Assay preparation; and RU and RS are the peak response ratios of ibuprofen related compound C to valerophenone obtained from the Assay preparation and the Ibuprofen related compound C standard</p>	<p><i>hexane R</i> (5:24:71 V/V/V). <i>Application</i>: 5 µL. <i>Development</i>: over a path of 10 cm. <i>Drying</i>: at 120 °C for 30 min. <i>Detection</i>: lightly spray with a 10 g/L solution of <i>potassium permanganate R</i> in <i>dilute sulfuric acid R</i> and heat at 120 °C for 20 min; examine in ultraviolet light at 365 nm. <i>Results</i>: the principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution. TESTS Solution S. Dissolve 2.0 g in <i>methanol R</i> and dilute to 20 mL with the same solvent. Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, <i>Method II</i>). Optical rotation (2.2.7): - 0.05° to + 0.05°. Dissolve 0.50 g in <i>methanol R</i> and dilute to 20.0 mL with the same solvent. Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). <i>Test solution</i>. Dissolve 20 mg of the substance to be examined in 2 mL of <i>acetonitrile R1</i> and dilute to 10.0 mL with mobile phase A. <i>Reference solution (a)</i>. Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with mobile phase A. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with mobile phase A. <i>Reference solution (b)</i>. Dilute 1.0 mL of <i>ibuprofen impurity B CRS</i> to 10.0 mL with <i>acetonitrile R1</i> (solution A). Dissolve 20 mg of <i>ibuprofen CRS</i> in 2 mL of <i>acetonitrile R1</i>, add 1.0 mL of solution A and dilute to 10.0 mL with mobile phase A. <i>Reference solution (c)</i>. Dissolve the contents of a vial of <i>ibuprofen for peak identification CRS</i> (mixture of impurities A, J and N) in 1 mL of <i>acetonitrile R1</i> and dilute to 5 mL with mobile phase A. <i>Column</i>: – size: $l = 0.15$ m, $O = 4.6$ mm;</p>
---	--	---

phase A.

Reference solution (b) Dilute 1.0 ml of *ibuprofen impurity B CRS* to 10.0 ml with *acetonitrile R1* (solution A). Dissolve 20 mg of *ibuprofen CRS* in 2 ml of *acetonitrile R1*, add 1.0 ml of

solution A and dilute to 10.0 ml with mobile phase A.

Reference solution (c) Dissolve the contents of a vial of *ibuprofen for peak identification CRS*

(mixture of impurities A, J and N) in 1 ml of *acetonitrile R1* and dilute to 5 ml with mobile phase A.

Column:

1— size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;

1— stationary phase: *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μ m).

Mobile phase:

1— mobile phase A: mix 0.5 volumes of *phosphoric acid R*, 340 volumes of *acetonitrile R1*

and 600 volumes of *water R*; allow to equilibrate and dilute to 1000 volumes with *water R*;

1— mobile phase B: *acetonitrile R1*;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 25	100	0
25 - 55	800 + 15	0 + 85
55 - 70	15	85

Flow rate: 2 mL/min.

Detection: Spectrophotometer at 214 nm.

Injection: 20 μ L.

Identification of impurities: Use the chromatogram supplied with *ibuprofen for peak identification CRS* and the chromatogram obtained with

reference solution (c) to identify the peaks due to impurities A, J and N.

Relative retention: With reference to *ibuprofen* (retention time = about 16 min): impurity J =

about 0.2; impurity N = about 0.3; impurity A = about 0.9; impurity B = about 1.1.

System suitability: Reference solution (b):

1— *peak-to-valley ratio*: minimum 1.5, where H_p = height above the baseline of the peak due

solution, respectively: not more than 0.1% is found.

Assay—

Mobile phase— Dissolve 4.0 g of chloroacetic acid in 400 mL of water, and adjust with ammonium hydroxide to a pH of 3.0. Add 600 mL of acetonitrile, filter, and degas. Make adjustments if necessary (see *System Suitability under Chromatography 621*).

Internal standard solution— Prepare a solution of valerophenone in Mobile phase having a concentration of about 0.35 mg per mL.

Standard preparation— Dissolve an accurately weighed quantity of USP *Ibuprofen RS* in Internal standard solution to obtain a solution having a known concentration of about 12 mg per mL.

Ibuprofen related compound C standard solution— Quantitatively dissolve an accurately weighed quantity of USP *Ibuprofen Related Compound C RS* in acetonitrile to obtain a solution having a known concentration of about 0.6 mg per mL. Add 2.0 mL of this stock solution to 100.0 mL of Internal standard solution, and mix to obtain a solution having a known concentration of about 0.012 mg of *ibuprofen related compound C* per mL.

Assay preparation— Transfer about 1200 mg of *Ibuprofen*, accurately weighed, to a 100-mL volumetric flask, dilute with Internal standard solution to volume, and mix.

Chromatographic system (see *Chromatography 621*)— The liquid chromatograph is equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm \times 25-cm column that contains packing L1. The flow rate is about 2 mL per minute. Chromatograph the Standard preparation, and record the peak responses as directed for Procedure: the relative retention times are about 1.4 for the internal standard and 1.0 for *ibuprofen*; the resolution, R , between *ibuprofen* and the internal standard is not less than 2.5; and the relative standard deviation for replicate injections is not more than 2.0%.

— stationary phase: *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μ m).

Mobile phase:

— mobile phase A: mix 0.5 volumes of *phosphoric acid R*, 340 volumes of *acetonitrile R1* and 600 volumes of *water R*;

allow to equilibrate and dilute to 1000 volumes with *water R*;

— mobile phase B: *acetonitrile R1*;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 25	100	0
25 - 55	800 + 15	0 + 85
55 - 70	15	85

Flow rate: 2 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 214 nm.

Injection: 20 μ L.

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with *ibuprofen for peak identification CRS* and the chromatogram obtained with reference solution (c) to identify

the peaks due to impurities A, J and N.

Relative retention with reference to *ibuprofen* (retention time = about 21 min): impurity J = about 0.2;

impurity N = about 0.3; impurity A = about 0.9;

impurity B = about 1.1.

System suitability: reference solution (b):

— *peak-to-valley ratio*: minimum 1.5, where H_p = height above the baseline of the peak due to impurity B, and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to *ibuprofen*.

If necessary, adjust the concentration of acetonitrile in mobile phase A.

Limits:

— *impurities A, J, N*: for each impurity, not more than 1.5 times the area of the principal peak in the chromatogram

obtained with reference solution (a) (0.15 per cent);

to impurity B, and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to ibuprofen. If necessary, adjust the concentration of acetonitrile in mobile phase A.

Limits:

1— *impurities A, J, N*: for each impurity, not more than 1.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.15 per cent);

1— *unspecified impurities*: for each impurity, not more than 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent);

1— *total*: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);

1— *disregard limit*: 0.3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.03 per cent).

Impurity F

Gas chromatography (2.2.28): use the normalisation procedure.

Methylating solution Dilute 1 mL of *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal R and 1 mL of pyridine R to 10 mL with ethyl acetate R.

Test solution Weigh about 50.0 mg of the substance to be examined into a sealable vial, dissolve in 1.0 mL of ethyl acetate R, add 1 mL of the methylating solution, seal and heat at 100 °C in a block heater for 20 min. Allow to cool. Remove the reagents under a stream of nitrogen at room temperature. Dissolve the residue in 5 mL of ethyl acetate R.

Reference solution (a) Dissolve 0.5 mg of ibuprofen impurity F CRS in ethyl acetate R and dilute to 10.0 mL with the same solvent.

Reference solution (b) Weigh about 50.0 mg of ibuprofen CRS into a sealable vial, dissolve in 1.0 mL of reference solution (a), add 1 mL of the

Chromatograph the Ibuprofen related compound C standard solution, and record the peak responses as directed for Procedure: the relative retention times are about 1.0 for valerophenone and 1.2 for ibuprofen related compound C; the resolution, R , between valerophenone and ibuprofen related compound C is not less than 2.5; the tailing factors for the individual peaks are not more than 2.5; and the relative standard deviation for replicate injections is not more than 2.0%.

Procedure— Separately inject equal volumes (about 5 µL) of the Standard preparation, the Assay preparation, and the Ibuprofen related compound C standard solution into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the responses for the major peaks. Calculate the quantity, in mg, of $C_{13}H_{18}O_2$ in the portion of Ibuprofen taken by the formula:

$$100C(RU / RS)$$

in which C is the concentration, in mg per mL, of USP Ibuprofen RS in the Standard preparation; and RU and RS are the peak response ratios obtained from the Assay preparation and the Standard preparation, respectively.

Auxiliary Information— Please [check for your question in the FAQs](#) before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Clydewyn M. Anthony, Ph.D. Scientist 1-301-816-8139	(MDCCA05) Monograph Development-Cough Cold and Analgesics
	Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129 RSTech@usp.org	

– *unspecified impurities*: for each impurity, not more than

0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram

obtained with reference solution (a) (0.05 per cent);

– *total*: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);

– *disregard limit*: 0.3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.03 per cent).

Impurity F. Gas chromatography (2.2.28): use the normalisation procedure.

Methylating solution. Dilute 1 mL of *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal R and 1 mL of pyridine R to 10 mL with ethyl acetate R.

Test solution. Weigh about 50.0 mg of the substance to be examined into a sealable vial, dissolve in 1.0 mL of ethyl acetate R, add 1 mL of the methylating solution, seal and heat at 100 °C in a block heater for 20 min. Allow to cool. Remove the reagents under a stream of nitrogen at room temperature.

Dissolve the residue in 5 mL of ethyl acetate R.

Reference solution (a). Dissolve 0.5 mg of ibuprofen impurity F CRS in ethyl acetate R and dilute to 10.0 mL with the same solvent.

Reference solution (b). Weigh about 50.0 mg of ibuprofen CRS into a sealable vial, dissolve in 1.0 mL of reference solution (a), add 1 mL of the methylating solution, seal and heat at 100 °C in a block heater for 20 min. Allow to cool. Remove the reagents under a stream of nitrogen at room temperature.

Dissolve the residue in 5 mL of ethyl acetate R.

Column:

– *material*: fused silica;

– *size*: $l = 25$ m, $O = 0.53$ mm;

– *stationary phase*: macrogol 20 000 R (film thickness 2 µm).

<p>methylating solution, seal and heat at 100°C in a block heater for 20 min. Allow to cool. Remove the reagents under a stream of nitrogen at room temperature. Dissolve the residue in 5 ml of <i>ethyl acetate R</i>.</p> <p>Column:</p> <p>1— <i>material</i>: fused silica;</p> <p>1— <i>size</i>: $l = 25$ m, $\varnothing = 0.53$ mm;</p> <p>1— <i>stationary phase</i>: <i>macrogol 20 000 R</i> (film thickness 2 μm).</p> <p><i>Carrier gas</i>: <i>helium for chromatography R</i>.</p> <p><i>Flow rate</i>: 5.0 ml/min.</p> <p><i>Temperature</i>:</p> <p>1— <i>column</i>: 150 °C;</p> <p>1— <i>injection port</i>: 200 °C;</p> <p>1— <i>detector</i>: 250 °C.</p> <p><i>Detection</i>: Flame ionisation.</p> <p><i>Injection</i>: 1 μL of the test solution and reference solution (b).</p> <p><i>Run time</i>: Twice the retention time of ibuprofen.</p> <p><i>System suitability</i>:</p> <p>1— <i>relative retention</i> with reference to ibuprofen (retention time = about 17 min): impurity F = about 1.5.</p> <p><i>Limit</i>:</p> <p>1— <i>impurity F</i>: maximum 0.1 per cent.</p> <p>Heavy metals (2.4.8)</p> <p>Maximum 10 ppm.</p> <p>12 ml of solution S complies with test B. Prepare the reference solution using lead standard solution (1 ppm Pb) obtained by diluting <i>lead standard solution (100 ppm Pb) R</i> with <i>methanol R</i>.</p> <p>Loss on drying (2.2.32)</p> <p>Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying <i>in vacuo</i>.</p> <p>Sulphated ash (2.4.14)</p> <p>Maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.</p> <p>ASSAY</p> <p>Dissolve 0.450 g in 50 ml of <i>methanol R</i>. Add 0.4 ml of <i>phenolphthalein solution R1</i>. Titrate</p>	<p>USP32–NF27 Page 2607</p> <p>Pharmacopeial Forum: Volume No. 34(4) Page 941</p> <p>Chromatographic Column—</p> <p><u>IBUPROFEN</u></p> <p>Chromatographic columns text is not derived from, and not part of, USP 32 or NF 27.</p>	<p><i>Carrier gas</i>: <i>helium for chromatography R</i>.</p> <p><i>Flow rate</i>: 5.0 mL/min.</p> <p><i>Temperature</i>:</p> <p>– <i>column</i>: 150 °C;</p> <p>– <i>injection port</i>: 200 °C;</p> <p>– <i>detector</i>: 250 °C.</p> <p><i>Detection</i>: flame ionisation.</p> <p><i>Injection</i>: 1 μL of the test solution and reference solution (b).</p> <p><i>Run time</i>: twice the retention time of ibuprofen.</p> <p><i>System suitability</i>:</p> <p>– <i>relative retention</i> with reference to ibuprofen (retention time = about 17 min): impurity F = about 1.5.</p> <p><i>Limit</i>:</p> <p>– <i>impurity F</i>: maximum 0.1 per cent.</p> <p>Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm.</p> <p>12 mL of solution S complies with test B. Prepare the reference solution using lead standard solution (1 ppm Pb) obtained by diluting <i>lead standard solution (100 ppm Pb) R</i> with <i>methanol R</i>.</p> <p>Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying <i>in vacuo</i>.</p> <p>Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.</p> <p>ASSAY</p> <p>Dissolve 0.450 g in 50 mL of <i>methanol R</i>. Add 0.4 mL of <i>phenolphthalein solution R1</i>. Titrate with 0.1 M <i>sodium hydroxide</i> until a red colour is obtained. Carry out a blank titration.</p> <p>1 mL of 0.1 M <i>sodium hydroxide</i> is equivalent to 20.63 mg of C₁₃H₁₈O₂.</p> <p>IMPURITIES</p> <p><i>Specified impurities</i>: A, F, J, N.</p> <p><i>Other detectable impurities</i> (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph <i>Substances for pharmaceutical use (2034)</i>. It is therefore not</p>
--	--	---

with 0.1 M sodium hydroxide until a red colour is obtained. Carry out a blank titration.
1 ml of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 20.63 mg of C₁₃H₁₈O₂.

IMPURITIES

Specified impurities A, F, J, N.

Other detectable impurities (The following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph

Substances for pharmaceutical use (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): B, C, D, E, G, H, I, K, L, M, O, P, Q, R.

1A. R₁ = OH, R₂ = CH₂-CH(CH₃)₂, R₃ = H: (2*RS*)-2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

1B. R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = [CH₂]₃-CH₃: (2*RS*)-2-(4-butylphenyl)propanoic acid,

1C. R₁ = NH₂, R₂ = H, R₃ = CH₂-CH(CH₃)₂: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanamide,

1D. R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = CH₃: (2*RS*)-2-(4-methylphenyl)propanoic acid,

1E. 1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethanone,

1F. 3-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

1G. (1*RS*,4*RS*)-7-(2-methylpropyl)-1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,4-dicarboxylic acid,

1H. X = O: (3*RS*)-1,3-bis[4-(2-methylpropyl)phenyl]butan-1-one,

1I. X = H₂: 1-(2-methylpropyl)-4-[(3*RS*)-3-[4-(2-methylpropyl)phenyl]butyl]benzene,

1J. R = CO-CH(CH₃)₂: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropanoyl)phenyl]propanoic acid,

1N. R = C₂H₅: (2*RS*)-2-(4-ethylphenyl)propanoic acid,

1K. R = CHO: (2*RS*)-2-(4-formylphenyl)propanoic acid,

1L. R = CHOH-CH(CH₃)₂: 2-[4-(1-hydroxy-2-

necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10.

Control of impurities in substances for pharmaceutical use): B, C, D, E, G, H, I, K, L, M, O, P, Q, R.

A. R₁ = OH, R₂ = CH₂-CH(CH₃)₂, R₃ = H:

(2*RS*)-2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid, B. R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = [CH₂]₃-CH₃: (2*RS*)-2-(4-butylphenyl)propanoic acid,

C. R₁ = NH₂, R₂ = H, R₃ = CH₂-CH(CH₃)₂:

(2*RS*)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanamide,

D. R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = CH₃: (2*RS*)-2-(4-methylphenyl)propanoic acid,

E. 1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethanone,

F. 3-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

G. (1*RS*,4*RS*)-7-(2-methylpropyl)-1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,4-dicarboxylic acid,

H. X = O: (3*RS*)-1,3-bis[4-(2-methylpropyl)phenyl]butan-1-one,

I. X = H₂: 1-(2-methylpropyl)-4-[(3*RS*)-3-[4-(2-methylpropyl)phenyl]butyl]benzene,

J. R = CO-CH(CH₃)₂: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropanoyl)phenyl]propanoic acid,

N. R = C₂H₅: (2*RS*)-2-(4-ethylphenyl)propanoic acid,

K. R = CHO: (2*RS*)-2-(4-formylphenyl)propanoic acid,

L. R = CHOH-CH(CH₃)₂: 2-[4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

O. R = CH(CH₃)-C₂H₅: 2-[4-(1-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

M. R₁ = OH, R₂ = CH₃, R₃ = CO₂H: (2*RS*)-2-hydroxy-2-[4-

(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid,

P. R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂OH: (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propan-1-ol,

Q. R₁ = R₂ = H, R₃ = CH₂OH: 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethanol,

methylpropyl)phenyl]propanoic acid, iO. R = CH(CH ₃)-C ₂ H ₅ : 2-[4-(1- methylpropyl)phenyl]propanoic acid, iM. R ₁ = OH, R ₂ = CH ₃ , R ₃ = CO ₂ H: (2 <i>RS</i>)-2-hydroxy- 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid, iP. R ₁ = H, R ₂ = CH ₃ , R ₃ = CH ₂ OH: (2 <i>RS</i>)-2-[4-(2- methylpropyl)phenyl]propan-1-ol, iQ. R ₁ = R ₂ = H, R ₃ = CH ₂ OH: 2-[4-(2- methylpropyl)phenyl]ethanol, iR. 1,1'-ethane-1,1-diyl)-4,4'-(2- methylpropyl)dibenzene.		R. 1,1'-(ethane-1,1-diyl)-4,4'-(2- methylpropyl)dibenzene.
--	--	---

Британская фармакопея	Американская фармакопея	Европейская фармакопея
Magnesium Sulphate Heptahydrate General Notices Epsom Salts <i>(Ph Eur monograph 0044)</i> MgSO ₄ ·7H ₂ O 246.5 10034-99-8 Action and use Osmotic laxative; used in treatment of electrolyte	Magnesium Sulfate MgSO ₄ ·xH ₂ O Sulfuric acid magnesium salt (1:1), hydrate. Magnesium sulfate (1:1) monohydrate 138.36 Magnesium sulfate (1:1) heptahydrate 246.48 [10034-99-8]. Anhydrous 120.37 [7487-88-9]. » Magnesium Sulfate, rendered anhydrous by ignition,	MAGNESIUM SULFATE HEPTAHYDRATE Magnesii sulfas heptahydricus MgSO ₄ ·7H ₂ O <i>Mr</i> 246.5 [10034-99-8] DEFINITION <i>Content:</i> 99.0 per cent to 100.5 per cent (dried substance).

<p>deficiency.</p> <p>Preparations Magnesium Sulphate Injection Magnesium Sulphate Mixture</p> <p>DEFINITION Content 99.0 per cent to 100.5 per cent (dried substance).</p> <p>CHARACTERS Appearance White or almost white, crystalline powder or brilliant, colourless crystals.</p> <p>Solubility Freely soluble in water, very soluble in boiling water, practically insoluble in ethanol (96 per cent).</p> <p>IDENTIFICATION 1A. It gives the reactions of sulphates (2.3.1). 1B. It gives the reaction of magnesium (2.3.1).</p> <p>TESTS Solution S Dissolve 5.0 g in <i>water R</i> and dilute to 50 ml with the same solvent.</p> <p>Appearance of solution Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, <i>Method II</i>).</p> <p>Acidity or alkalinity To 10 ml of solution S add 0.05 ml of <i>phenol red solution R</i>. Not more than 0.2 ml of 0.01 M <i>hydrochloric acid</i> or 0.01 M <i>sodium hydroxide</i> is required to change the colour of the indicator.</p> <p>Chlorides (2.4.4) Maximum 300 ppm. Dilute 1.7 ml of solution S to 15 ml with <i>water R</i>.</p> <p>Arsenic (2.4.2, Method A) Maximum 2 ppm, determined on 0.5 g.</p> <p>Iron (2.4.9) Maximum 20 ppm. Dilute 5 ml of solution S to 10 ml with <i>water R</i>.</p> <p>Heavy metals (2.4.8) Maximum 10 ppm.</p>	<p>contains not less than 99.0 percent and not more than 100.5 percent of MgSO₄.</p> <p>Packaging and storage— Preserve in well-closed containers.</p> <p>Labeling— The label states whether it is the monohydrate, the dried form, or the heptahydrate. Magnesium Sulfate intended for use in preparing parenteral dosage forms is so labeled. Magnesium Sulfate not intended for use in preparing parenteral dosage forms is so labeled; in addition, it may be labeled also as intended for use in preparing nonparenteral dosage forms.</p> <p>Identification— A solution (1 in 20) responds to the tests for <u>Magnesium 191</u> and for <u>Sulfate 191</u>.</p> <p><u>pH 791</u>: between 5.0 and 9.2, in a solution (1 in 20).</p> <p><u>Loss on drying 731</u>— Dry it at 105 for 2 hours: the anhydrous form loses not more than 2% of its weight.</p> <p><u>Loss on ignition 733</u>— Weigh accurately about 1 g in a crucible, heat at 105 for 2 hours, then ignite in a muffle furnace at 450 ± 25 to constant weight: the monohydrate loses between 13.0% and 16.0% of its weight, the dried form loses between 22.0% and 28.0% of its weight, and the heptahydrate loses between 40.0% and 52.0% of its weight.</p> <p><u>Chloride 221</u>— A 1.0-g portion shows no more than corresponds to 0.20 mL of 0.020 N hydrochloric acid (0.014%).</p> <p><u>Iron 241</u>— intended for use in preparing nonparenteral dosage forms— Dissolve 0.50 g in 40 mL of water and proceed as directed in the test for <u>Iron 241</u>: the limit is 20 µg per g.</p> <p>for magnesium sulfate intended for use in preparing parenteral dosage forms— [note—Rinse all glassware used in this test with Dilute hydrochloric acid.]</p> <p>Dilute hydrochloric acid— Dilute 1 mL of</p>	<p>CHARACTERS <i>Appearance</i>: white or almost white, crystalline powder or brilliant, colourless crystals. <i>Solubility</i>: freely soluble in water, very soluble in boiling water, practically insoluble in ethanol (96 per cent).</p> <p>IDENTIFICATION A. It gives the reactions of sulfates (2.3.1). B. It gives the reaction of magnesium (2.3.1).</p> <p>TESTS Solution S. Dissolve 5.0 g in <i>water R</i> and dilute to 50 mL with the same solvent.</p> <p>Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, <i>Method II</i>).</p> <p>Acidity or alkalinity. To 10 mL of solution S add 0.05 mL of <i>phenol red solution R</i>. Not more than 0.2 mL of 0.01 M <i>hydrochloric acid</i> or 0.01 M <i>sodium hydroxide</i> is required to change the colour of the indicator.</p> <p>Chlorides (2.4.4): maximum 300 ppm. Dilute 1.7 mL of solution S to 15 mL with <i>water R</i>.</p> <p>Arsenic (2.4.2, Method A): maximum 2 ppm, determined on 0.5 g.</p> <p>Iron (2.4.9): maximum 20 ppm. Dilute 5 mL of solution S to 10 mL with <i>water R</i>.</p> <p>Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm. 12 mL of solution S complies with test A. Prepare the reference solution using <i>lead standard solution (1 ppm Pb) R</i>.</p> <p>Loss on drying (2.2.32): 48.0 per cent to 52.0 per cent, determined on 0.500 g by drying in an oven at 110-120 °C for 1 h and then at 400 °C to constant mass.</p> <p>ASSAY Dissolve 0.450 g in 100 mL of <i>water R</i> and carry out the complexometric titration of magnesium (2.5.11). 1 mL of 0.1 M <i>sodium edetate</i> is equivalent to 12.04 mg of MgSO₄.</p>
--	---	--

<p>12 ml of solution S complies with test A. Prepare the reference solution using <i>lead standard solution</i> (1 ppm Pb) R.</p> <p>Loss on drying (2.2.32) 48.0 per cent to 52.0 per cent, determined on 0.500 g by drying in an oven at 110-120 °C for 1 h and then at 400 °C to constant mass.</p> <p>ASSAY Dissolve 0.450 g in 100 ml of <i>water R</i> and carry out the complexometric titration of magnesium (2.5.11). 1 ml of 0.1 M <i>sodium edetate</i> is equivalent to 12.04 mg of MgSO₄.</p>	<p>hydrochloric acid to 1000 mL with water, and mix.</p> <p>Ammonium acetate solution— Transfer 250 g of ammonium acetate to a 500-mL volumetric flask, dissolve in and dilute with water to volume, and mix.</p> <p>Ascorbic acid solution— Transfer 1.34 g of ascorbic acid to a 100-mL volumetric flask, dissolve in and dilute with water to volume, and mix. Use this solution on the day prepared.</p> <p>Color reagent— Transfer 380 mg of 3-(2-pyridyl)-5,6-di-(2-furyl)-1,2,4-triazine-5,6-disulfonic acid, disodium salt to a 100-mL volumetric flask, dissolve in Ammonium acetate solution, shaking by mechanical means if necessary, dilute with Ammonium acetate solution to volume, and mix. Use this solution on the day prepared.</p> <p>Standard iron solution— Transfer 5.0 mL of Standard Iron Solution to a 50-mL volumetric flask, dilute with Dilute hydrochloric acid to volume, and mix. This solution contains 1.0 µg of iron per mL.</p> <p>Standard preparations— To three separate 50-mL volumetric flasks transfer 2.0, 5.0, and 10.0 mL of Standard iron solution, and dilute each to 35 mL with Dilute hydrochloric acid. These solutions contain 2.0, 5.0, and 10.0 µg of iron, respectively.</p> <p>Test preparation— Transfer 10.0 g of Magnesium Sulfate to a 50-mL volumetric flask, add Dilute hydrochloric acid to 35 mL, and sonicate, if necessary, to achieve complete dissolution.</p> <p>Blank— Transfer 35 mL of Dilute hydrochloric acid to a 50-mL volumetric flask.</p> <p>Procedure— To each of the flasks containing the Standard preparations, the Test preparation, and the Blank, add 5 mL of Ascorbic acid solution and 5 mL of Color reagent. Dilute each solution with Dilute hydrochloric acid to volume, mix, and allow to stand for 10 minutes. Concomitantly determine the absorbances of the solutions from the Standard preparations and the Test preparation at the wavelength of maximum absorbance at about 594 nm, with a suitable spectrophotometer, using the solution from the</p>	
---	---	--

Blank to set the instrument to zero. Plot the absorbance values of the solutions from the Standard preparations versus their iron contents, in μg per 50-mL volumetric flask, and draw the straight line best fitting the three plotted points. From the graph so obtained determine the iron content, C, in μg per 50-mL volumetric flask, of the solution from the Test preparation. Calculate the content, in ppm, of iron in the portion of Magnesium Sulfate taken by multiplying C by 0.1: the limit is 0.5 μg per g.

Heavy metals 231— Dissolve 2 g in 25 mL of water: the limit is 0.001%.

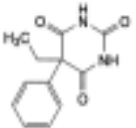
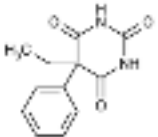
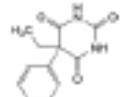
Selenium 291— Dissolve 200 mg in 50 mL of 0.25 N nitric acid to obtain the Test Solution. The limit is 0.003%.

Assay— Weigh accurately about 250 mg of the ignited Magnesium Sulfate obtained in the test for Loss on ignition, and dissolve in 100 mL of water and the minimum amount of 3 N hydrochloric acid required for a clear solution. Adjust the reaction of the solution (using pH indicator paper; see Indicator and Test Papers under Reagents in the section Reagents, Indicators, and Solutions) with 1 N sodium hydroxide to a pH of 7, add 5 mL of ammonia–ammonium chloride buffer TS and 0.15 mL of eriochrome black TS, and titrate with 0.05 M edetate disodium VS to a blue endpoint. Each mL of 0.05 M edetate disodium is equivalent to 6.018 mg of MgSO_4 .

Auxiliary Information— Please check for your question in the FAQs before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	<u>Ravi Ravichandran</u> , Ph.D. Senior Scientist 1-301-816-	(MDPP05) Monograph Development-Psychiatrics and Psychoactives

	<div>8330</div> <div>USP32–NF27 Page 2838 Pharmacopeial Forum: Volume No. 29(6) Page 1921 Chromatographic Column— <u>MAGNESIUM SULFATE</u> Chromatographic columns text is not derived from, and not part of, USP 32 or NF 27.</div>	
--	---	--

Британская фармакопея	Американская фармакопея	Европейская фармакопея
Phenobarbital General Notices <i>(Ph Eur monograph 0201)</i>  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 232.2 50-06-6 Action and use Barbiturate.	Phenobarbital  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 232.24 2,4,6(1H,3H,5H)- Pyrimidinetrione, 5-Ethyl-5-phenylbarbituric acid [50-06-6]. » Phenobarbital contains not less than 98.0 percent and not more than 101.0 percent of $C_{12}H_{12}N_2O_3$, calculated on the dried basis.	PHENOBARBITAL Phenobarbitalum  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ <i>Mr</i> 232.2 [50-06-6] DEFINITION 5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trione. <i>Content</i> : 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance). CHARACTERS

<p>Preparations Phenobarbital Elixir Phenobarbital Tablets</p> <p>DEFINITION Phenobarbital contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of 5-ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6(1<i>H</i>,3<i>H</i>,5<i>H</i>)-trione, calculated with reference to the dried substance.</p> <p>CHARACTERS A white or almost white, crystalline powder or colourless crystals, very slightly soluble in water, freely soluble in alcohol. It forms water-soluble compounds with alkali hydroxides and carbonates and with ammonia.</p> <p>IDENTIFICATION <i>First identification</i> A, B. <i>Second identification</i> A, C, D. 1A. Determine the melting point (2.2.14) of the substance to be examined. Mix equal parts of the substance to be examined and <i>phenobarbital CRS</i> and determine the melting point of the mixture. The difference between the melting points (which are about 176 °C) is not greater than 2 °C. 1B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with <i>phenobarbital CRS</i>. 1C. Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using <i>silica gel GF254 R</i> as the coating substance. <i>Test solution</i> Dissolve 0.1 g of the substance to be examined in <i>alcohol R</i> and dilute to 100 ml with the same solvent. <i>Reference solution</i> Dissolve 0.1 g of <i>phenobarbital CRS</i> in <i>alcohol R</i> and dilute to 100 ml with the same solvent. Apply separately to the plate 10 µl of each solution. Develop over a path of 18 cm using the lower layer of a mixture of 5 volumes of <i>concentrated ammonia R</i>, 15 volumes of <i>alcohol R</i> and 80 volumes of <i>chloroform R</i>. Examine immediately</p>	<p>Packaging and storage— Preserve in well-closed containers.</p> <p><u>USP Reference standards 11</u>— <u>USP Phenobarbital RS</u>.</p> <p>Identification— A: The IR absorption spectrum of a potassium bromide dispersion of it exhibits maxima only at the same wavelengths as that of a similar preparation of <u>USP Phenobarbital RS</u>. If a difference appears, dissolve portions of both the test specimen and the USP Reference Standard in a suitable solvent, evaporate the solutions to dryness, and repeat the test on the residues. B: The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that of the Standard preparation, both relative to the internal standard, as obtained in the Assay. <u>Melting range 741</u>: between 174 and 178, but the range between melting does not exceed 2. <u>Loss on drying 731</u>— Dry it at 105 for 2 hours: it loses not more than 1.0% of its weight. <u>Residue on ignition 281</u>: not more than 0.15%.</p> <p>Assay— pH 4.5 Buffer solution— Dissolve about 6.6 g of sodium acetate trihydrate and 3.0 mL of glacial acetic acid in 1000 mL of water, and adjust, if necessary, with glacial acetic acid to a pH of 4.5 ± 0.1. Mobile phase— Prepare a filtered and degassed mixture of pH 4.5 Buffer solution and methanol (3:2), making adjustments if necessary (see System Suitability under <u>Chromatography 621</u>). Internal standard solution— Dissolve a sufficient quantity of caffeine in a mixture of methanol and pH 4.5 Buffer solution (1:1) to obtain a solution having a concentration of about 125 µg per mL. Standard preparation— Dissolve about 20 mg of <u>USP Phenobarbital RS</u>, accurately weighed, in 15.0 mL of Internal standard solution. Sonicate if necessary. Assay preparation— Transfer about 20 mg of</p>	<p><i>Appearance</i>: white or almost white, crystalline powder or colourless crystals. <i>Solubility</i>: very slightly soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent). It forms water-soluble compounds with alkali hydroxides, carbonates and ammonia.</p> <p>IDENTIFICATION <i>First identification</i>: A, B. <i>Second identification</i>: A, C, D. A. Determine the melting point (2.2.14) of the substance to be examined. Mix equal parts of the substance to be examined and <i>phenobarbital CRS</i> and determine the melting point of the mixture. The difference between the melting points (which are about 176 °C) is not greater than 2 °C. B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). <i>Comparison</i>: <i>phenobarbital CRS</i>. C. Thin-layer chromatography (2.2.27). <i>Test solution</i>. Dissolve 10 mg of the substance to be examined in <i>ethanol (96 per cent) R</i> and dilute to 10.0 mL with the same solvent. <i>Reference solution</i>. Dissolve 10 mg of <i>phenobarbital CRS</i> in <i>ethanol (96 per cent) R</i> and dilute to 10.0 mL with the same solvent. <i>Plate</i>: <i>TLC silica gel GF254 plate R</i>. <i>Mobile phase</i>: <i>concentrated ammonia R</i>, <i>ethanol (96 per cent) R</i>, <i>methylene chloride R</i> (5:15:80 V/V/V); use the lower layer. <i>Application</i>: 10 µL. <i>Development</i>: over 2/3 of the plate. <i>Detection</i>: examine in ultraviolet light at 254 nm. <i>Results</i>: the principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution. D. It gives the reaction of non-nitrogen substituted barbiturates (2.3.1).</p>
---	--	---

in ultraviolet light at 254 nm. The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.
 ID. It gives the reaction of non-nitrogen substituted barbiturates (2.3.1).

TESTS

Appearance of solution

Dissolve 1.0 g in a mixture of 4 ml of *dilute sodium hydroxide solution R* and 6 ml of *water R*. The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution Y6 (2.2.2, *Method II*).

Acidity

Boil 1.0 g with 50 ml of *water R* for 2 min, allow to cool and filter. To 10 ml of the filtrate add 0.15 ml of *methyl red solution R*. The solution is orange-yellow. Not more than 0.1 ml of 0.1 M *sodium hydroxide* is required to produce a pure yellow colour.

Related substances

Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel GF254 R* as the coating substance.

Test solution Dissolve 1.0 g of the substance to be examined in *alcohol R* and dilute to 100 ml with the same solvent.

Reference solution Dilute 0.5 ml of the test solution to 100 ml with *alcohol R*.

Apply separately to the plate 20 µl of each solution. Develop over a path of 15 cm using the lower layer of a mixture of 5 volumes of *concentrated ammonia R*, 15 volumes of *alcohol R* and 80 volumes of *chloroform R*. Examine immediately in ultraviolet light at 254 nm. Spray with *diphenylcarbazone mercuric reagent R*. Allow the plate to dry in air and spray with freshly prepared *alcoholic potassium hydroxide solution R* diluted 1 in 5 with *aldehyde-free alcohol R*.

Phenobarbital, accurately weighed, to a conical flask, add 15.0 mL of Internal standard solution, mix, and sonicate for 15 minutes. Filter through a membrane filter (0.5 µm or finer porosity) before use.

Chromatographic system (see *Chromatography* 621)— The liquid chromatograph is equipped with a 254-nm detector and a 4-mm × 25-cm column that contains packing L1. The flow rate is about 2 mL per minute. Chromatograph the Standard preparation, and record the peak responses as directed for Procedure: the resolution, R, between the analyte and the internal standard peaks is not less than 1.2, the tailing factor for the analyte and the internal standard peaks is not greater than 2.0, and the relative standard deviation for replicate injections is not more than 2.0%.

Procedure— Separately inject equal volumes (about 10 µL) of the Standard preparation and the Assay preparation into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the responses for the major peaks. The relative retention times are about 0.6 for caffeine and 1.0 for phenobarbital. Calculate the quantity, in mg, of C₁₂H₁₂N₂O₃ in the portion of Phenobarbital taken by the formula:

$W(RU / RS)$

in which W is the weight, in mg, of *USP Phenobarbital RS* taken for the Standard preparation, and RU and RS are the peak response ratios obtained from the Assay preparation and the Standard preparation, respectively.

Auxiliary Information— Please check for your question in the FAQs before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Ravi Ravichandran, Ph.D. Senior Scientist 1-301-816-8330	(MDPP05) Monograph Development- Psychiatric and Psychoactives

TESTS

Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution Y6 (2.2.2, *Method II*).

Dissolve 1.0 g in a mixture of 4 mL of *dilute sodium hydroxide solution R* and 6 mL of *water R*.

Acidity. Boil 1.0 g with 50 mL of *water R* for 2 min, allow to cool and filter. To 10 mL of the filtrate add 0.15 mL of *methyl red solution R*. The solution is orange-yellow. Not more than 0.1 mL of 0.1 M *sodium hydroxide* is required to produce a pure yellow colour.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 0.125 g of the substance to be examined in 5.0 mL of *methanol R* and dilute to 25.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (a). Mix 1.0 mL of the test solution and 20.0 mL of *methanol R* and dilute to 100.0 mL with the mobile phase. Mix 1.0 mL of this solution with 2.0 mL of *methanol R* and dilute to 10.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (b). Dissolve 5.0 mg of *phenobarbital impurity A CRS* and 5.0 mg of *phenobarbital impurity B CRS* in 2.0 mL of *methanol R* and dilute to 10.0 mL with the mobile phase. Mix 1.0 mL of this solution with 20.0 mL of *methanol R* and dilute to 100.0 mL with the mobile phase.

Column:

– size: *l* = 0.25 m, *O* = 4.6 mm;

– stationary phase: end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 µm).

Mobile phase. Dissolve 6.60 g of *sodium acetate R* in 900 mL of *water R*, add 3 mL of *glacial acetic acid R*, adjust to pH 4.5 with

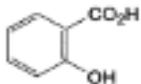
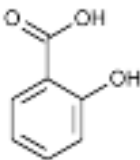

glacial acetic acid R and dilute to 1000 mL with *water R*. Mix 60 volumes of this solution with 40 volumes of *methanol R*.

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 254 nm.

<p>Heat at 100 °C to 105 °C for 5 min and examine immediately. When examined in ultraviolet light and after spraying, any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.5 per cent).</p> <p>Loss on drying (2.2.32) Not more than 0.5 per cent, determined on 1.00 g by drying in an oven at 105 °C.</p> <p>Sulphated ash (2.4.14) Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.</p> <p>ASSAY Dissolve 0.100 g in 5 ml of <i>pyridine R</i>. Add 0.5 ml of <i>thymolphthalein solution R</i> and 10 ml of silver nitrate solution in <i>pyridine R</i>. Titrate with 0.1 M <i>ethanolic sodium hydroxide</i> until a pure blue colour is obtained. Carry out a blank titration. 1 ml of 0.1 M <i>ethanolic sodium hydroxide</i> is equivalent to 11.61 mg of C₁₂H₁₂N₂O₃.</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="822 116 943 355">Reference Standards</td><td data-bbox="943 116 1133 355">Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129 RSTech@usp.or g</td><td data-bbox="1133 116 1420 355"></td></tr> </table> <p>USP32–NF27 Page 3270 Pharmacopeial Forum: Volume No. 29(6) Page 1964</p> <p>Chromatographic Column— <u>PHENOBARBITAL</u> Chromatographic columns text is not derived from, and not part of, USP 32 or NF 27.</p>	Reference Standards	Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129 RSTech@usp.or g		<p><i>Injection</i>: 20 µL. <i>Run time</i>: 2.1 times the retention time of phenobarbital. <i>Identification of impurities</i>: use the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peaks due to impurities A and B. <i>Relative retention</i> with reference to phenobarbital (retention time = about 14 min): impurity A = about 0.2; impurity B = about 0.3. <i>System suitability</i>: reference solution (b): – <i>resolution</i> : minimum 1.5 between the peaks due to impurities A and B. <i>Limits</i>: – <i>impurity A</i>: not more than 1.5 times the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.15 per cent); – <i>impurity B</i>: not more than 1.5 times the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.15 per cent); – <i>unspecified impurities</i>: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.10 per cent); – <i>total</i>: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent); – <i>disregard limit</i>: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent). Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C. Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g. ASSAY Dissolve 0.200 g in 40 mL of <i>ethanol (96 per cent) R</i> and add 20 mL of <i>water R</i>. Titrate with 0.1 M <i>sodium hydroxide</i>, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).</p>
Reference Standards	Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129 RSTech@usp.or g				

		<p>1 mL of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 23.22 mg of C₁₂H₁₂N₂O₃.</p> <p>IMPURITIES</p> <p><i>Specified impurities: A, B.</i></p> <p><i>Other detectable impurities</i> (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph <i>Substances for pharmaceutical use</i> (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10.</p> <p><i>Control of impurities in substances for pharmaceutical use): C.</i></p> <p>A. (5<i>RS</i>)-5-ethyl-2,6-diimino-5-phenyltetrahydropyrimidin-4(1<i>H</i>)-one,</p> <p>B. (5<i>RS</i>)-5-ethyl-6-imino-5-phenyldihydropyrimidine-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-dione,</p> <p>C. 5-methyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6(1<i>H</i>,3<i>H</i>,5<i>H</i>)-trione.</p>
--	--	--

Британская фармакопея	Американская фармакопея	Европейская фармакопея
<p>Salicylic Acid General Notices (<i>Ph Eur monograph 0366</i>)</p>  <p>C₇H₆O₃ M_r 138.12 [69-72-7]</p> <p>Action and use Keratolytic.</p> <p>Preparations Salicylic Acid Collodion Salicylic Acid Ointment</p>	<p>Salicylic Acid</p>  <p>C₇H₆O₃ 138.12</p> <p>Benzoic acid, 2-hydroxy-.</p> <p>Salicylic acid [69-72-7].</p> <p>» Salicylic Acid contains not less than 99.5 percent and not more than 101.0 percent of C₇H₆O₃, calculated on</p>	<p>SALICYLIC ACID Acidum salicylicum</p>  <p>C₇H₆O₃ M_r 138.1 [69-72-7]</p> <p>DEFINITION 2-Hydroxybenzenecarboxylic acid. <i>Content:</i> 99.0 per cent to 100.5 per cent (dried substance).</p> <p>CHARACTERS</p>

Coal Tar and Salicylic Acid Ointment Zinc and Salicylic Acid Paste			
DEFINITION 2-Hydroxybenzenecarboxylic acid.			
Content 99.0 per cent to 100.5 per cent (dried substance).			
CHARACTERS			
Appearance White or almost white, crystalline powder or white or colourless, acicular crystals.			
Solubility Slightly soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent), sparingly soluble in methylene chloride.			
IDENTIFICATION <i>First identification</i> A, B. <i>Second identification</i> A, C. 1A. Melting point (2.2.14): 158 °C to 161 °C. 1B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). <i>Comparison</i> Salicylic acid CRS. 1C. Dissolve about 30 mg in 5 ml of 0.05 M sodium hydroxide, neutralise if necessary and dilute to 20 ml with water R. 1 ml of the solution gives reaction (a) of salicylates (2.3.1).			
TESTS			
Solution S Dissolve 2.5 g in 50 ml of boiling distilled water R, cool and filter.			
Appearance of solution The solution is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II). Dissolve 1 g in 10 ml of ethanol (96 per cent) R.			
Related substances Liquid chromatography (2.2.29). <i>Test solution</i> Dissolve 0.50 g of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. <i>Reference solution (a)</i> Dissolve 10 mg of phenol R (impurity C) in the mobile phase and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. <i>Reference solution (b)</i> Dissolve 5 mg of salicylic acid			

	the dried basis.		
	Packaging and storage —	Preserve in well-closed containers.	
USP	Reference	standards	11—
USP	Phenol RS.	USP Salicylic Acid RS.	
USP	Salicylic Acid Related Compound A RS.		
USP	Salicylic Acid Related Compound B RS.		
	Identification —	In moderately dilute solutions of Salicylic Acid, ferric chloride TS produces a violet color.	
Melting range 741:		between 158 and 161.	
Loss on drying 731—		Dry it over silica gel for more than 0.5% of its weight.	
3 hours: it loses not			
weight.			
Residue on ignition		281: not more than 0.05%.	
Chloride 221—	Heat 1.5 g with 75 mL of water until the acid is dissolved, cool, add water to restore the original volume, and filter: a 25-mL portion of the filtrate shows no more chloride than corresponds to 0.10 mL of 0.020 N hydrochloric acid (0.014%).		
Sulfate 221—	A 1.0-g portion dissolved in a mixture of alcohol and water (1:1) shows no more sulfate than corresponds to 0.2 mL of 0.020 N sulfuric acid (0.02%).		
Heavy metals—	Dissolve 1 g in 25 mL of acetone, and add 2 mL of water. Add 1.2 mL of thioacetamide-glycerin base TS and 2 mL of pH 3.5 Acetate Buffer, and allow to stand for 5 minutes: any color produced is not darker than that of a control made with 25 mL of acetone and 2 mL of Standard Lead Solution (see Heavy Metals 231) and treated in the same manner. The limit is 20 µg per g.		
	Related compounds —		
Mobile phase—	Prepare a mixture of water, methanol, and glacial acetic acid (60:40:1). Make adjustments if necessary (see System Suitability under Chromatography 621).		

<i>Appearance</i> : white or almost white, crystalline powder or white or colourless, acicular crystals.	
<i>Solubility</i> : slightly soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent), sparingly soluble in methylene chloride.	
IDENTIFICATION <i>First identification</i> : A, B. <i>Second identification</i> : A, C. A. Melting point (2.2.14): 158 °C to 161 °C. B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). <i>Comparison</i> : salicylic acid CRS. C. Dissolve about 30 mg in 5 mL of 0.05 M sodium hydroxide, neutralise if necessary and dilute to 20 mL with water R. 1 mL of the solution gives reaction (a) of salicylates (2.3.1).	
TESTS Solution S . Dissolve 2.5 g in 50mL of boiling distilled water R, cool and filter.	
Appearance of solution . The solution is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II). Dissolve 1 g in 10 mL of ethanol (96 per cent) R.	
Related substances . Liquid chromatography (2.2.29). <i>Test solution</i> . Dissolve 0.50 g of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 100.0 mL with the mobile phase. <i>Reference solution (a)</i> . Dissolve 10 mg of phenol R (impurity C) in the mobile phase and dilute to 100.0 mL with the mobile phase. <i>Reference solution (b)</i> . Dissolve 5 mg of salicylic acid impurity B CRS in the mobile phase and dilute to 20.0 mL with the mobile phase. <i>Reference solution (c)</i> . Dissolve 50 mg of 4-hydroxybenzoic acid R (impurity A) in the mobile phase and dilute to 100.0 mL with the mobile phase. <i>Reference solution (d)</i> . Dilute 1.0 mL of reference solution (a) to 10.0 mL with the mobile phase. <i>Reference solution (e)</i> . Dilute a mixture of 1.0 mL of each of reference solutions (a), (b) and (c) to 10.0 mL with the mobile phase.	

impurity B CRS in the mobile phase and dilute to 20.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (c) Dissolve 50 mg of 4-hydroxybenzoic acid R (impurity A) in the mobile phase and dilute to 100.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (d) Dilute 1.0 ml of reference solution (a) to 10.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (e) Dilute a mixture of 1.0 ml of each of reference solutions (a), (b) and (c) to 10.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (f) Dilute a mixture of 0.1 ml of each of reference solutions (a), (b) and (c) to 10.0 ml with the mobile phase.

Column:

— size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;

— stationary phase: non-deactivated octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m).

Mobile phase: Glacial acetic acid R, methanol R, water R (1:40:60 V/V/V).

Flow rate: 0.5 mL/min.

Detection: Spectrophotometer at 270 nm.

Injection: 10 μ L of the test solution and reference solutions (d), (e) and (f).

Relative retention with reference to impurity C: impurity A = about 0.70; impurity B = about 0.90.

System suitability: Reference solution (e):

— the 3rd peak in the chromatogram corresponds to the peak due to phenol in the chromatogram obtained with reference solution (d);

— resolution: minimum 1.0 between the peaks due to impurities B and C; if necessary, adjust the quantity of acetic acid in the mobile phase.

Limits:

— impurity A: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (f) (0.1 per cent);

— impurity B: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram

Diluent— Prepare a mixture of methanol, water, and glacial acetic acid (70:30:4).

Standard solution— Dissolve accurately weighed quantities of USP Salicylic Acid Related Compound A RS, USP Salicylic Acid Related Compound B RS, USP Phenol RS, and USP Salicylic Acid RS in Diluent to obtain a solution having known concentrations of about 0.05 mg per mL, 0.025 mg per mL, 0.01 mg per mL, and 0.5 mg per mL, respectively.

Test solution— Prepare a solution of Salicylic Acid in Diluent containing 50 mg per mL. Sonicate until completely dissolved.

Chromatographic system (see Chromatography 621)—The liquid chromatograph is equipped with a 270-nm detector and a 4.6-mm \times 10-cm column containing 5- μ m packing L1. The flow rate is about 0.5 mL per minute. Chromatograph the Standard solution, record the chromatograms, and identify the peaks using the relative retention times given in Table 1. [note—For the purpose of peak identification the approximate relative retention times are given in Table 1. The relative retention times are measured with respect to Salicylic Acid.]

Table 1

Name	Relative Retention Time	Limit (%)
Salicylic acid related compound A	0.25	NMT 0.1
Salicylic acid related compound B	0.45	NMT 0.05
Phenol	0.50	NMT 0.02
Other impurity		NMT 0.05
Total impurities	—	NMT 0.2

Procedure— Separately inject equal volumes (about 2 μ L) of the Standard solution and the Test solution into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the areas for the major peaks. Calculate the percentage of each relevant related compound taken by the formula:

$$100(C_i / CU)(r_i / r_{Si})$$

in which C_i is the concentration, in mg per mL, of the

Reference solution (f). Dilute a mixture of 0.1 mL of each of reference solutions (a), (b) and (c) to 10.0 mL with the mobile phase.

Column:

— size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;

— stationary phase: non-deactivated octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m).

Mobile phase: glacial acetic acid R, methanol R, water R (1:40:60 V/V/V).

Flow rate: 0.5 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 270 nm.

Injection: 10 μ L of the test solution and reference solutions (d), (e) and (f).

Relative retention with reference to impurity C:

impurity A = about 0.70; impurity B = about 0.90.

System suitability: reference solution (e):

— the 3rd peak in the chromatogram corresponds to the peak due to phenol in the chromatogram obtained with reference solution (d);

— resolution: minimum 1.0 between the peaks due to impurities B and C; if necessary, adjust the quantity of acetic acid in the mobile phase.

Limits:

— impurity A: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (f) (0.1 per cent);

— impurity B: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (f) (0.05 per cent);

— impurity C: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (f) (0.02 per cent);

— any other impurity: for each impurity, not more than the area of the peak due to impurity B in the chromatogram

obtained with reference solution (f) (0.05 per cent);

— total: not more than twice the area of the peak due to

obtained with reference solution (f) (0.05 per cent);
 1— *impurity C*: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (f) (0.02 per cent);
 1— *any other impurity*: for each impurity, not more than the area of the peak due to impurity B in the chromatogram obtained with reference solution (f) (0.05 per cent);
 1— *total*: not more than twice the area of the peak due to impurity A in the chromatogram obtained with reference solution (f) (0.2 per cent);
 1— *disregard limit*: 0.01 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (f).

Chlorides (2.4.4)

Maximum 100 ppm.

Dilute 10 ml of solution S to 15 ml with *water R*.

Sulphates

Maximum 200 ppm.

Dissolve 1.0 g in 5 ml of *dimethylformamide R* and add 4 ml of *water R*. Mix thoroughly. Add 0.2 ml of *dilute hydrochloric acid R* and 0.5 ml of a 25 per cent *m/m* solution of *barium chloride R*. After 15 min any opalescence in the solution is not more intense than that in a standard prepared as follows: to 2 ml of *sulphate standard solution (100 ppm SO₄) R* add 0.2 ml of *dilute hydrochloric acid R*, 0.5 ml of a 25 per cent *m/m* solution of *barium chloride R*, 3 ml of *water R* and 5 ml of *dimethylformamide R*.

Heavy metals (2.4.8)

Maximum 20 ppm.

Dissolve 2.0 g in 15 ml of *ethanol (96 per cent) R* and add 5 ml of *water R*. 12 ml of the solution complies with test B. Prepare the reference solution using lead standard solution (2 ppm Pb) prepared by diluting *lead standard solution (100 ppm Pb) R* with a mixture of 5 volumes of *water R* and 15 volumes of *ethanol (96 per cent) R*.

relevant related compound in the Standard solution; CU is the concentration, in mg per mL, of the Test solution; and *r_i* and *r_{Si}* are the peak responses for the relevant related compounds obtained from the Test solution and the Standard solution, respectively. Calculate the percentage of any other impurity, other than the solvent peak, observed in the chromatogram of the Test solution by the same formula, using the concentration of salicylic acid related compound B in the Standard solution as *C_i*; the response of the peak of salicylic acid related compound B in the chromatogram obtained from the Standard solution as *r_{Si}*; and the response of any other impurity as *r_i*. The limits are given in [Table 1](#).

Assay— Dissolve about 500 mg of Salicylic Acid, accurately weighed, in 25 mL of diluted alcohol that previously has been neutralized with 0.1 N sodium hydroxide, add [phenolphthalein TS](#), and titrate with 0.1 N sodium hydroxide VS. Each mL of 0.1 N sodium hydroxide is equivalent to 13.81 mg of C₇H₆O₃.

Auxiliary Information— Please [check for your question in the FAQs](#) before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Feiwen Mao, M.S. Scientist 1-301-816-8320	(MDOOD05) Monograph Development-Ophthalmics and Oncologics and Dermatologicals
Reference Standards	Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129 RSTech@usp.org rg	

USP32–NF27 Page 3531

impurity A in the chromatogram obtained with reference solution (f) (0.2 per cent);

– *disregard limit*: 0.01 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (f).

Chlorides (2.4.4): maximum 100 ppm.

Dilute 10 mL of solution S to 15 mL with *water R*.

Sulfates : maximum 200 ppm.

Dissolve 1.0 g in 5 mL of *dimethylformamide R* and add 4 mL of *water R*. Mix thoroughly. Add 0.2 mL of *dilute hydrochloric acid R* and 0.5 mL of a 25 per cent *m/m* solution of *barium chloride R*. After 15 min any opalescence in the solution is not more intense than that in a standard prepared as follows: to 2 mL of *sulfate standard solution (100 ppm SO₄) R* add 0.2 mL of *dilute hydrochloric acid R*, 0.5 mL of a 25 per cent *m/m* solution of *barium chloride R*, 3 mL of *water R* and 5 mL of *dimethylformamide R*.

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

Dissolve 2.0 g in 15 mL of *ethanol (96 per cent) R* and add 5 mL of *water R*. 12 mL of the solution complies with test B.

Prepare the reference solution using lead standard solution (2 ppm Pb) prepared by diluting *lead standard solution (100 ppm Pb) R* with a mixture of 5 volumes of *water R* and 15 volumes of *ethanol (96 per cent) R*.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in a desiccator.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 2.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.120 g in 30 mL of *ethanol (96 per cent) R* and add 20 mL of *water R*. Titrate with 0.1 M *sodium hydroxide*, using 0.1 mL of *phenol red solution R* as indicator.

1 mL of 0.1 M *sodium hydroxide* is equivalent to 13.81 mg of C₇H₆O₃.

STORAGE

Protected from light.

IMPURITIES

<p>Loss on drying (2.2.32) Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in a desiccator.</p> <p>Sulphated ash (2.4.14) Maximum 0.1 per cent, determined on 2.0 g.</p> <p>ASSAY Dissolve 0.120 g in 30 ml of <i>ethanol</i> (96 per cent) <i>R</i> and add 20 ml of <i>water R</i>. Titrate with 0.1 M sodium hydroxide, using 0.1 ml of <i>phenol red solution R</i> as indicator. 1 ml of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 13.81 mg of C₇H₆O₃.</p> <p>STORAGE Protected from light.</p> <p>IMPURITIES <i>Specified impurities</i> A, B, C. A. R = H: 4-hydroxybenzoic acid, B. R = CO₂H: 4-hydroxyisophthalic acid, C. phenol.</p>	<p>Pharmacopeial Forum: Volume No. 33(1) Page 83</p> <p>Chromatographic Column— <u>SALICYLIC ACID</u> Chromatographic columns text is not derived from, and not part of, USP 32 or NF 27.</p>	<p><i>Specified impurities: A, B, C.</i> A. R = H: 4-hydroxybenzoic acid, B. R = CO₂H: 4-hydroxyisophthalic acid, C. phenol.</p>
--	--	---

Британская фармакопея	Американская фармакопея	Европейская фармакопея
<p>Sodium Chloride General Notices (<i>Ph Eur monograph 0193</i>) NaCl 58.44 7647-14-5 Action and use Used in treatment of electrolyte deficiency. Preparations Compound Glucose, Sodium Chloride and Sodium Citrate Oral Solution Oral Rehydration Salts Potassium Chloride and Sodium Chloride Intravenous</p>	<p>Sodium Chloride NaCl 58.44 Sodium Chloride [7647-14-5]. » Sodium Chloride contains not less than 99.0 percent and not more than 100.5 percent of NaCl, calculated on the dried basis. Packaging and storage— Preserve in well-closed containers. Labeling— Where Sodium Chloride is intended for use in the manufacture of injectable dosage forms, peritoneal dialysis solutions, hemodialysis solutions, or hemofiltration solutions, it is so labeled. Where</p>	<p>SODIUM CHLORIDE Natrii chloridum NaCl Mr 58.44 [7647-14-5] DEFINITION <i>Content:</i> 99.0 per cent to 100.5 per cent (dried substance). CHARACTERS <i>Appearance:</i> white or almost white, crystalline powder or colourless crystals or white or almost white pearls. <i>Solubility:</i> freely soluble in water, practically insoluble in anhydrous ethanol.</p>

<p>Infusion Potassium Chloride, Sodium Chloride and Glucose Intravenous Infusion Sodium Chloride Eye Drops Sodium Chloride Eye Lotion Sodium Chloride Intravenous Infusion Sodium Chloride and Glucose Intravenous Infusion Sodium Chloride Irrigation Solution Compound Sodium Chloride Mouthwash Sodium Chloride Oral Solution Sodium Chloride Solution Sodium Chloride Tablets</p> <p>DEFINITION</p> <p>Content 99.0 per cent to 100.5 per cent (dried substance).</p> <p>CHARACTERS</p> <p>Appearance White or almost white, crystalline powder or colourless crystals or white or almost white pearls.</p> <p>Solubility Freely soluble in water, practically insoluble in anhydrous ethanol.</p> <p>IDENTIFICATION</p> <p>1A. It gives the reactions of chlorides (2.3.1). 1B. It gives the reactions of sodium (2.3.1).</p> <p>TESTS <i>If the substance is in the form of pearls crush before use.</i></p> <p>Solution S Dissolve 20.0 g in <i>carbon dioxide-free water R</i> prepared from <i>distilled water R</i> and dilute to 100.0 mL with the same solvent.</p> <p>Appearance of solution Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, <i>Method II</i>).</p> <p>Acidity or alkalinity To 20 mL of solution S add 0.1 mL of <i>bromothymol blue solution R1</i>. Not more than 0.5 mL of 0.01 M <i>hydrochloric acid</i> or 0.01 M <i>sodium hydroxide</i> is required to change the colour of the indicator.</p>	<p>Sodium Chloride must be subjected to further processing during the preparation of injectable dosage forms to ensure acceptable levels of Bacterial endotoxins, it is so labeled. Where Sodium Chloride is sterile, it is so labeled.</p> <p>Appearance of solution— Dissolve 20.0 g of Sodium Chloride in carbon dioxide-free water, and dilute with the same solvent to 100.0 mL. This solution is clear and colorless.</p> <p>Identification— It responds to the tests for <u>Sodium 191</u> and for Chloride.</p> <p>Chloride— Dissolve about 3 mg of Sodium Chloride in 2 mL of water. Acidify with diluted nitric acid and add 0.4 mL of <u>silver nitrate TS</u>. Shake, and allow to stand. A curdled, white precipitate is formed. Centrifuge, wash the precipitate with three 1-mL portions of water, and discard the washings. Carry out this operation rapidly in subdued light, disregarding the fact that the supernatant may not become perfectly clear. Suspend the precipitate in 2 mL of water and add 1.5 mL of 10 N ammonium hydroxide. The precipitate dissolves easily with the possible exception of a few large particles, which dissolve more slowly.</p> <p><u>Bacterial endotoxins 85</u>— The level of Bacterial endotoxins are such that the requirement under the relevant dosage form monograph(s) in which Sodium Chloride is used can be met. Where the label states that Sodium Chloride must be subjected to further processing during the preparation of injectable dosage forms, the level of Bacterial endotoxins are such that the requirement under the relevant dosage form monograph(s) in which Sodium Chloride is used can be met.</p> <p><u>Sterility 71</u>— Where the label states that Sodium Chloride is sterile, it meets the requirements for Sterility under the relevant dosage form monograph(s) in which Sodium Chloride is used.</p> <p>Acidity or alkalinity— To 20 mL of the solution prepared for the test for Appearance of solution, add 0.1 mL of <u>bromothymol blue TS</u>: not more than 0.5 mL</p>	<p>IDENTIFICATION</p> <p>A. It gives the reactions of chlorides (2.3.1). B. It gives the reactions of sodium (2.3.1).</p> <p>TESTS <i>If the substance is in the form of pearls crush before use.</i></p> <p>Solution S. Dissolve 20.0 g in <i>carbon dioxide-free water R</i> prepared from <i>distilled water R</i> and dilute to 100.0 mL with the same solvent.</p> <p>Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, <i>Method II</i>).</p> <p>Acidity or alkalinity. To 20 mL of solution S add 0.1 mL of <i>bromothymol blue solution R1</i>. Not more than 0.5 mL of 0.01 M <i>hydrochloric acid</i> or 0.01 M <i>sodium hydroxide</i> is required to change the colour of the indicator.</p> <p>Bromides : maximum 100 ppm. To 0.5 mL of solution S add 4.0 mL of <i>water R</i>, 2.0 mL of <i>phenol red solution R2</i> and 1.0 mL of a 0.1 g/L solution of <i>chloramine R</i> and mix immediately. After exactly 2 min, add 0.15 mL of 0.1 M <i>sodium thiosulfate</i>, mix and dilute to 10.0 mL with <i>water R</i>. The absorbance (2.2.25) of the solution measured at 590 nm, using <i>water R</i> as the compensation liquid, is not greater than that of a standard prepared at the same time and in the same manner, using 5.0 mL of a 3.0 mg/L solution of <i>potassium bromide R</i>.</p> <p>Ferrocyanides. Dissolve 2.0 g in 6 mL of <i>water R</i>. Add 0.5 mL of a mixture of 5 mL of a 10 g/L solution of <i>ferric ammonium sulfate R</i> in a 2.5 g/L solution of <i>sulfuric acid R</i> and 95 mL of a 10 g/L solution of <i>ferrous sulfate R</i>. No blue colour develops within 10 min.</p> <p>Iodides. Moisten 5 g by the dropwise addition of a freshly prepared mixture of 0.15 mL of <i>sodium nitrite solution R</i>, 2 mL of 0.5 M <i>sulfuric acid</i>, 25 mL of <i>iodide-free starch solution R</i> and 25 mL of <i>water R</i>. After 5 min, examine in daylight. The mixture shows no blue colour.</p> <p>Nitrites. To 10 mL of solution S add 10 mL of <i>water R</i>. The absorbance (2.2.25) is not greater than 0.01 at 354 nm.</p>
---	--	--

<p>Bromides Maximum 100 ppm. To 0.5 ml of solution S add 4.0 ml of <i>water R</i>, 2.0 ml of <i>phenol red solution R2</i> and 1.0 ml of a 0.1 g/l solution of <i>chloramine R</i> and mix immediately. After exactly 2 min, add 0.15 ml of 0.1 M <i>sodium thiosulphate</i>, mix and dilute to 10.0 ml with <i>water R</i>. The absorbance (2.2.25) of the solution measured at 590 nm, using <i>water R</i> as the compensation liquid, is not greater than that of a standard prepared at the same time and in the same manner, using 5.0 ml of a 3.0 mg/l solution of <i>potassium bromide R</i>.</p> <p>Ferrocyanides Dissolve 2.0 g in 6 ml of <i>water R</i>. Add 0.5 ml of a mixture of 5 ml of a 10 g/l solution of <i>ferric ammonium sulphate R</i> in a 2.5 g/l solution of <i>sulphuric acid R</i> and 95 ml of a 10 g/l solution of <i>ferrous sulphate R</i>. No blue colour develops within 10 min.</p> <p>Iodides Moisten 5 g by the dropwise addition of a freshly prepared mixture of 0.15 ml of <i>sodium nitrite solution R</i>, 2 ml of 0.5 M <i>sulphuric acid</i>, 25 ml of <i>iodide-free starch solution R</i> and 25 ml of <i>water R</i>. After 5 min, examine in daylight. The mixture shows no blue colour.</p> <p>Nitrites To 10 ml of solution S add 10 ml of <i>water R</i>. The absorbance (2.2.25) is not greater than 0.01 at 354 nm.</p> <p>Phosphates (2.4.11) Maximum 25 ppm. Dilute 2 ml of solution S to 100 ml with <i>water R</i>.</p> <p>Sulphates (2.4.13) Maximum 200 ppm. Dilute 7.5 ml of solution S to 30 ml with <i>distilled water R</i>.</p> <p>Aluminium (2.4.17) Maximum 0.2 ppm, if intended for use in the manufacture of peritoneal dialysis solutions, haemodialysis solutions or haemofiltration solutions. <i>Prescribed solution</i> Dissolve 20.0 g in 100 ml of <i>water R</i> and add 10 ml of <i>acetate buffer</i></p>	<p>of 0.01 N hydrochloric acid or 0.01 N sodium hydroxide is required to change the color of this solution.</p> <p>Loss on drying 731— Dry the test material at 105° for 2 hours: it loses not more than 0.5% of its weight, determined on a 1.000 g sample.</p> <p>Limit of bromides— To 0.5 mL of the solution prepared for the test for Appearance of solution, add 4.0 mL of water, 2.0 mL of pH 4.7 phenol red TS, and 1.0 mL of chloramine T solution (0.1 mg per mL), and mix immediately. After 2 minutes, add 0.15 mL of 0.1 N sodium thiosulfate, mix, dilute with water to 10.0 mL, and mix. The absorbance of this solution measured at 590 nm, using water as the comparison liquid, is not greater than that of a Standard solution, concomitantly prepared, using 5.0 mL of a solution containing 3.0 mg of potassium bromide per L and proceeding as above, starting with the addition of 2.0 mL of pH 4.7 phenol red TS (0.010%).</p> <p>Limit of phosphates—</p> <p>Phosphate stock standard solution— Dissolve an accurately weighed quantity of monobasic potassium phosphate in water to obtain a solution having a concentration of about 0.716 mg per mL.</p> <p>Phosphate standard solution— Dilute 1 mL of the Phosphate stock standard solution with water to 100 mL. Prepare this solution fresh.</p> <p>Standard solution— Dilute 2 mL of the Phosphate standard solution with water to 100 mL.</p> <p>Test solution— Dilute 2 mL of the solution prepared in the test for Appearance of solution with water to 100 mL.</p> <p>Procedure— To the Standard solution and the Test solution, add 4 mL of Sulfomolybdic acid solution, and add 0.1 mL of a mixture of 1 mL of stronger acid stannous chloride TS and 10 mL of 2 N hydrochloric acid. After 10 minutes, compare the colors of 20 mL of each solution: any color in the Test solution is not more intense than that in the Standard solution (0.0025%).</p> <p>Sulfomolybdic acid solution— Dissolve with heating</p>	<p>Phosphates (2.4.11): maximum 25 ppm. Dilute 2 mL of solution S to 100 mL with <i>water R</i>.</p> <p>Sulfates (2.4.13): maximum 200 ppm. Dilute 7.5 mL of solution S to 30 mL with <i>distilled water R</i>.</p> <p>Aluminium (2.4.17): maximum 0.2 ppm, if intended for use in the manufacture of peritoneal dialysis solutions, haemodialysis solutions or haemofiltration solutions. <i>Prescribed solution</i>. Dissolve 20.0 g in 100 mL of <i>water R</i> and add 10 mL of <i>acetate buffer solution pH 6.0 R</i>. <i>Reference solution</i>. Mix 2 mL of <i>aluminium standard solution (2 ppm Al) R</i>, 10 mL of <i>acetate buffer solution pH 6.0 R</i> and 98 mL of <i>water R</i>. <i>Blank solution</i>. Mix 10 mL of <i>acetate buffer solution pH 6.0 R</i> and 100 mL of <i>water R</i>.</p> <p>Arsenic (2.4.2, Method A): maximum 1 ppm, determined on 5 mL of solution S.</p> <p>Barium. To 5 mL of solution S add 5 mL of <i>distilled water R</i> and 2 mL of <i>dilute sulfuric acid R</i>. After 2 h, any opalescence in the solution is not more intense than that in a mixture of 5 mL of solution S and 7 mL of <i>distilled water R</i>.</p> <p>Iron (2.4.9): maximum 2 ppm, determined on solution S. Prepare the standard using a mixture of 4 mL of <i>iron standard solution (1 ppm Fe) R</i> and 6 mL of <i>water R</i>.</p> <p>Magnesium and alkaline-earth metals (2.4.7): maximum 100 ppm, calculated as Ca and determined on 10.0 g. Use 150 mg of <i>mordant black 11 triturate R</i>. The volume of 0.01 M <i>sodium edetate</i> used is not more than 2.5 mL.</p> <p>Potassium: maximum 500 ppm, if intended for use in the manufacture of parenteral preparations or haemodialysis, haemofiltration or peritoneal dialysis solutions. Atomic emission spectrometry (2.2.22, <i>Method I</i>). <i>Test solution</i>. Dissolve 1.00 g in <i>water R</i> and dilute to 100.0 mL with the same solvent. <i>Reference solutions</i>. Dissolve 1.144 g of <i>potassium chloride R</i>, previously dried at 100-105 °C for 3 h, in <i>water R</i> and dilute to 1000.0 mL with the same solvent</p>
---	--	---

<p><i>solution pH 6.0 R.</i> <i>Reference solution</i> Mix 2 ml of <i>aluminium standard solution (2 ppm Al) R</i>, 10 ml of <i>acetate buffer solution pH 6.0 R</i> and 98 ml of <i>water R</i>. <i>Blank solution</i> Mix 10 ml of <i>acetate buffer solution pH 6.0 R</i> and 100 ml of <i>water R</i>. Arsenic (2.4.2, Method A) Maximum 1 ppm, determined on 5 ml of solution S. Barium To 5 ml of solution S add 5 ml of <i>distilled water R</i> and 2 ml of <i>dilute sulphuric acid R</i>. After 2 h, any opalescence in the solution is not more intense than that in a mixture of 5 ml of solution S and 7 ml of <i>distilled water R</i>. Iron (2.4.9) Maximum 2 ppm, determined on solution S. Prepare the standard using a mixture of 4 ml of <i>iron standard solution (1 ppm Fe) R</i> and 6 ml of <i>water R</i>. Magnesium and alkaline-earth metals (2.4.7) Maximum 100 ppm, calculated as Ca and determined on 10.0 g. Use 150 mg of <i>mordant black 11 triturate R</i>. The volume of <i>0.01 M sodium edetate</i> used is not more than 2.5 ml. Potassium: maximum 5.00×10^2 ppm, if intended for use in the manufacture of parenteral dosage forms or haemodialysis, haemofiltration or peritoneal dialysis solutions. Atomic emission spectrometry (2.2.22, <i>Method I</i>). <i>Test solution</i> Dissolve 1.00 g in <i>water R</i> and dilute to 100.0 ml with the same solvent. <i>Reference solutions</i> Dissolve 1.144 g of <i>potassium chloride R</i>, previously dried at 100-105 °C for 3 h, in <i>water R</i> and dilute to 1000.0 ml with the same solvent (600 µg of K per millilitre). Dilute as required. <i>Wavelength</i> 766.5 nm. Heavy metals (2.4.8) Maximum 5 ppm.</p>	<p>2.5 g of ammonium molybdate in 20 mL of water. Dilute 28 mL of sulfuric acid with 50 mL of water, then cool. Mix the two solutions, and dilute with water to 100 mL. Limit of potassium (where it is labeled as intended for use in the manufacture of injectable dosage forms, peritoneal dialysis solutions, hemodialysis solutions, or hemofiltration solutions)— Test solution— Transfer 1.00 g of Sodium Chloride to a 100-mL volumetric flask, add water and swirl to dissolve, dilute with water to volume, and mix. Standard solution— [note—The Standard solution and the Test solution may be modified, if necessary, to obtain solutions of suitable concentrations adaptable to the linear or working range of the instrument.] Dissolve 1.144 g of potassium chloride, previously dried at 105° for 3 hours, in water, dilute with water to 1000 mL, and mix. This solution contains the equivalent of 600 µg of potassium per mL. Dilute as required to obtain not fewer than three solutions at concentrations that span the expected value in the Test solution. Procedure— Using atomic absorption spectrophotometry (see Spectrophotometry and Light-Scattering 851), measure, at least three times, the emission intensity of the Test solution and the Standard solution using an air-acetylene flame and a wavelength of 766.5 nm. Prepare a calibration curve from the mean of the readings obtained with the Standard solution, and determine the concentration of potassium in the Test solution. The limit is 0.05%. Iodides— Moisten 5 g of Sodium Chloride by the dropwise addition of a freshly prepared mixture of 0.15 mL of sodium nitrite solution (1 in 10), 2 mL of 1 N sulfuric acid, 25 mL of iodide-free starch TS, and 25 mL of water. After 5 minutes, examine the substance in natural light. No blue color is observed. Aluminum (where it is labeled as intended for use in the manufacture of peritoneal dialysis solutions, hemodialysis solutions, or hemofiltration solutions)— Standard aluminum solution— To 352 mg of</p>	<p>(600 µg of K per millilitre). Dilute as required. <i>Wavelength</i>: 766.5 nm. Heavy metals (2.4.8): maximum 5 ppm. 12 mL of solution S complies with test A. Prepare the reference solution using <i>lead standard solution (1 ppm Pb) R</i>. Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 2 h. Bacterial endotoxins (2.6.14): less than 5 IU/g, if intended for use in the manufacture of parenteral preparations without a further appropriate procedure for removal of bacterial endotoxins. ASSAY Dissolve 50.0 mg in <i>water R</i> and dilute to 50 mL with the same solvent. Titrate with <i>0.1 M silver nitrate</i> determining the end-point potentiometrically (2.2.20). 1 mL of <i>0.1 M silver nitrate</i> is equivalent to 5.844 mg of NaCl. LABELLING The label states: – where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of parenteral preparations, – where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of peritoneal dialysis solutions, haemodialysis solutions or haemofiltration solutions.</p>
--	---	--

<p>12 ml of solution S complies with test A. Prepare the reference solution using <i>lead standard solution</i> (1 ppm Pb) R.</p> <p>Loss on drying (2.2.32) Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 2 h.</p> <p>Bacterial endotoxins (2.6.14) Less than 5 IU/g, if intended for use in the manufacture of parenteral dosage forms without a further appropriate procedure for removal of bacterial endotoxins.</p> <p>ASSAY Dissolve 50.0 mg in <i>water R</i> and dilute to 50 ml with the same solvent. Titrate with 0.1 M <i>silver nitrate</i> determining the end-point potentiometrically (2.2.20). 1 ml of 0.1 M <i>silver nitrate</i> is equivalent to 5.844 mg of NaCl.</p> <p>LABELLING The label states: 1— where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of parenteral dosage forms; 1— where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of peritoneal dialysis solutions, haemodialysis solutions or haemofiltration solutions.</p>	<p>aluminum potassium sulfate in a 100-mL volumetric flask, add a few mL of water, swirl to dissolve, add 20 mL of diluted sulfuric acid, dilute with water to volume, and mix. Immediately before use, transfer 1.0 mL of this solution to a 100-mL volumetric flask, dilute with water to volume, and mix.</p> <p>pH 6.0 Acetate buffer— Dissolve 50 g of ammonium acetate in 150 mL of water, adjust with glacial acetic acid to a pH of 6.0, dilute with water to 250 mL, and mix.</p> <p>Test solution— Dissolve 20.0 g of Sodium Chloride in 100 mL of water, and add 10 mL of pH 6.0 Acetate buffer. Extract this solution with successive portions of 20, 20, and 10 mL of a 0.5% solution of 8-hydroxyquinoline in chloroform, combining the chloroform extracts in a 50-mL volumetric flask. Dilute the combined extracts with chloroform to volume, and mix.</p> <p>Standard solution— Prepare a mixture of 2.0 mL of Standard aluminum solution, 10 mL of pH 6.0 Acetate buffer, and 98 mL of water. Extract this mixture as described for the Test solution, dilute the combined extracts with chloroform to volume, and mix.</p> <p>Blank solution— Prepare a mixture of 10 mL of pH 6.0 Acetate buffer and 100 mL of water. Extract this mixture as described for the Test solution, dilute the combined extracts with chloroform to volume, and mix.</p> <p>Procedure— Determine the fluorescence intensities of the Test solution and the Standard solution in a fluorometer set at an excitation wavelength of 392 nm and an emission wavelength of 518 nm, using the Blank solution to set the instrument to zero. The fluorescence of the Test solution does not exceed that of the Standard solution (0.2 µg per g).</p> <p>Magnesium and alkaline-earth metals— To 200 mL of water add 0.1 g of hydroxylamine hydrochloride, 10 mL of pH 10.0 ammonia–ammonium chloride buffer (prepared by dissolving 5.4 g of ammonium chloride in 20 mL of water, adding 20 mL of ammonium</p>	
---	--	--

hydroxide and diluting to 100 mL), 1 mL of 0.1 M zinc sulfate, and about 0.2 g of eriochrome black T trituration. Heat to about 40°. Titrate this solution with 0.01 M edetate disodium VS until the violet color changes to deep blue. To this solution add 10.0 g of Sodium Chloride dissolved in 100 mL of water. If the color changes to violet, titrate the solution with 0.01 M edetate disodium VS to a deep blue endpoint. The volume of 0.01 M edetate disodium consumed in the second titration does not exceed 2.5 mL (0.01%, calculated as Ca).

Arsenic, Method I 211: 1 µg per g.

Iron—

Test solution— Use a 10-mL portion of the solution prepared for the test for Appearance of solution.

Standard solution— Immediately before use, dilute Standard Iron Solution (see Iron 241) 1 to 10 with water. This solution contains the equivalent of 1 µg of iron per mL. Combine 4 mL of this solution and 6 mL of water.

Procedure— To each of the solutions, add 2 mL of a 200 g per L solution of citric acid and 0.1 mL of thioglycolic acid. Mix, make alkaline with stronger ammonia water, and dilute with water to 20 mL. After 5 minutes, any pink color in the Test solution is not more intense than that from the Standard solution. The limit is 2 µg per g.

Barium— To 5 mL of the solution prepared for the test for Appearance of solution, add 2 mL of 2 N sulfuric acid and 5 mL of water. To another 5 mL of the solution prepared for the test for Appearance of solution, add 7 mL of water. The solutions are equally clear after standing for 2 hours.

Ferrocyanides— Dissolve 2.0 g in 6 mL of water. Add 0.5 mL of a mixture of 5 mL of ferric ammonium sulfate solution (1 g in 100 mL of 0.1 N sulfuric acid) and 95 mL of ferrous sulfate solution (1 in 100): no blue color develops in 10 minutes.

Sulfate—

Standard sulfate solution A— To 181 mg of potassium

sulfate in a 100-mL volumetric flask, add a few mL of 30% alcohol, swirl to dissolve, dilute with 30% alcohol to volume, and mix. Immediately before use, transfer 10.0 mL of this solution to a 1000-mL volumetric flask, dilute with 30% alcohol to volume, and mix. This solution contains 10 µg of sulfate per mL.

Standard sulfate solution B— To 181 mg of potassium sulfate in a 100-mL volumetric flask, add a few mL of water, swirl to dissolve, dilute with water to volume, and mix. Immediately before use, transfer 10.0 mL of this solution to a 1000-mL volumetric flask, dilute with water to volume, and mix. This solution contains 10 µg of sulfate per mL.

Sodium chloride solution— Dissolve 2.5 g of Sodium Chloride in 50 mL of water.

Procedure— To 1.5 mL of Standard sulfate solution A add 1 mL of a barium chloride solution (1 in 4), shake, and allow to stand for 1 minute. To 2.5 mL of the resulting suspension, add 15 mL of the Sodium chloride solution and 0.5 mL of 5 N acetic acid, and mix (Test solution). Prepare the Standard solution in the same manner, except use 15 mL of Standard sulfate solution B instead of the Sodium chloride solution: any turbidity produced in the Test solution after 5 minutes standing is not greater than that produced in the Standard solution (0.020%).

Nitrites— To 10 mL of the solution prepared in the test for Appearance of solution, add 10 mL of water, and measure the absorbance of the solution in a 1-cm cell at 354 nm. The absorbance is not greater than 0.01.

Heavy metals, Method I 231: 5 ppm.

Assay— Dissolve 50 mg of Sodium Chloride, accurately weighed, in water, and dilute with water to 50 mL. Titrate with 0.1 N silver nitrate VS, determining the endpoint potentiometrically (see Titrimetry 541). Each mL of 0.1 N silver nitrate is equivalent to 5.844 mg of NaCl.

Auxiliary Information— Please check for your question in the FAQs before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Daniel K. Bempong, Ph.D. Senior Scientist 1-301-816-8143	(MDPS05) Monograph Development-Pulmonary and Steroids
85	Radhakrishna S. Tirumalai, Ph.D. Senior Scientist 1-301-816-8339	(MSA05) Microbiology and Sterility Assurance
71	Radhakrishna S. Tirumalai, Ph.D. Senior Scientist 1-301-816-8339	(MSA05) Microbiology and Sterility Assurance

USP32–NF27 Page 3568

Pharmacopeial Forum: Volume No. 31(5) Page 1401

Chromatographic Column—

SODIUM CHLORIDE

Chromatographic columns text is not derived from, and not part of, USP 32 or NF 27.

Британская фармакопея	Американская фармакопея	Европейская фармакопея
Zinc Oxide General Notices <i>(Ph Eur monograph 0252)</i> <chem>ZnO</chem> 81.4 <i>1341-13-2</i> Action and use Mild astringent. Preparations Zinc Cream Coal Tar and Zinc Ointment Zinc Ointment Zinc and Castor Oil Ointment Compound Zinc Paste Zinc and Salicylic Acid Paste Zinc and Coal Tar Paste DEFINITION Content 99.0 per cent to 100.5 per cent (ignited substance). CHARACTERS Appearance	Zinc Oxide <chem>ZnO</chem> 81.39 Zinc oxide. Zinc oxide [1314-13-2]. Zinc Oxide, freshly ignited, contains not less than 99.0 percent and not more than 100.5 percent of <chem>ZnO</chem> . Packaging and storage— Preserve in well-closed containers. Identification— A: When strongly heated, it assumes a yellow color that disappears on cooling. B: A solution of it in a slight excess of 3 N hydrochloric acid responds to the tests for <u>Zinc 191</u> . Alkalinity— Mix 1.0 g with 10 mL of hot water, add 2 drops of phenolphthalein TS, and filter: if a red color is produced, not more than 0.30 mL of 0.10 N hydrochloric acid is required to discharge it. <u>Loss on ignition 733</u> — Weigh accurately about 2 g, and ignite at 500 to constant weight: it loses not more than 1.0% of its weight. Carbonate and color of solution— Mix 2.0 g with 10	ZINC OXIDE Zinci oxidum <chem>ZnO</chem> Mr 81.4 [1314-13-2] DEFINITION <i>Content:</i> 99.0 per cent to 100.5 per cent (ignited substance). CHARACTERS <i>Appearance:</i> soft, white or faintly yellowish-white, amorphous powder, free from gritty particles. <i>Solubility:</i> practically insoluble in water and in ethanol (96 per cent). It dissolves in dilute mineral acids. IDENTIFICATION A. It becomes yellow when strongly heated; the yellow colour disappears on cooling. B. Dissolve 0.1 g in 1.5 mL of <i>dilute hydrochloric acid R</i> and dilute to 5 mL with <i>water R</i> . The solution gives the reaction of zinc (2.3.1). TESTS Alkalinity. Shake 1.0 g with 10 mL of boiling <i>water R</i> . Add 0.1 mL of <i>phenolphthalein solution R</i> and filter. If

Soft, white or faintly yellowish-white, amorphous powder, free from gritty particles.

Solubility

Practically insoluble in water and in ethanol (96 per cent). It dissolves in dilute mineral acids.

IDENTIFICATION

1A. It becomes yellow when strongly heated; the yellow colour disappears on cooling.

1B. Dissolve 0.1 g in 1.5 mL of *dilute hydrochloric acid R* and dilute to 5 mL with *water R*. The solution gives the reaction of zinc (2.3.1).

TESTS

Alkalinity

Shake 1.0 g with 10 mL of *boiling water R*. Add 0.1 mL of *phenolphthalein solution R* and filter.

If the filtrate is red, not more than 0.3 mL of 0.1 M *hydrochloric acid* is required to change the colour of the indicator.

Carbonates and substances insoluble in acids

Dissolve 1.0 g in 15 mL of *dilute hydrochloric acid R*. It dissolves without effervescence and the solution is not more opalescent than reference suspension II (2.2.1) and is colourless (2.2.2, *Method II*).

Arsenic (2.4.2, *Method A*)

Maximum 5 ppm, determined on 0.2 g.

Cadmium

Maximum 10.0 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, *Method II*).

Test solution Dissolve 2.0 g in 14 mL of a mixture of equal volumes of *water R* and *cadmium- and lead-free nitric acid R*, boil for 1 min, cool and dilute to 100.0 mL with *water R*.

Reference solutions Prepare the reference solutions using *cadmium standard solution (0.1 per cent Cd) R* and diluting with a 3.5 per cent V/V solution of *cadmium- and lead-free nitric acid R*.

Source Cadmium hollow-cathode lamp.

Wavelength 228.8 nm.

Atomisation device Air-acetylene or air-propane flame.

mL of water, add 30 mL of 2 N sulfuric acid, and heat on a steam bath, with constant stirring: no effervescence occurs and the resulting solution is clear and colorless.

Arsenic, Method I 211: 6 ppm.

Lead— Add 2 g to 20 mL of water, stir well, add 5 mL of glacial acetic acid, and warm on a steam bath until solution is effected: the addition of 5 drops of *potassium chromate TS* produces no turbidity or precipitate.

Iron and other heavy metals— Cool two separate 5-mL portions of the solution obtained in the test for Carbonate and color of solution. White precipitates are formed when potassium ferrocyanide TS is added to the first portion and when sodium sulfide TS is added to the second portion.

Assay— Dissolve about 1.5 g of freshly ignited Zinc Oxide, accurately weighed, and 2.5 g of ammonium chloride in 50.0 mL of 1 N sulfuric acid VS with the aid of gentle heat, if necessary. When solution is complete, add *methyl orange TS*, and titrate the excess sulfuric acid with 1 N sodium hydroxide VS. Each mL of 1 N sulfuric acid is equivalent to 40.69 mg of ZnO.

Auxiliary Information— Please [check for your question in the FAQs](#) before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Feiwen Mao, M.S. Scientist 1-301-816-8320	(MDOOD05) Monograph Development-Ophthalmics Oncologics and Dermatologicals

USP32–NF27 Page 3896

Pharmacopeial Forum: Volume No. 31(1) Page 80

the filtrate is red, not more than 0.3 mL of 0.1 M *hydrochloric acid* is required to change the colour of the indicator.

Carbonates and substances insoluble in acids.

Dissolve 1.0 g in 15 mL of *dilute hydrochloric acid R*. It dissolves without effervescence and the solution is not more opalescent than reference suspension II (2.2.1) and is colourless (2.2.2, *Method II*).

Arsenic (2.4.2, *Method A*): maximum 5 ppm, determined on 0.2 g.

Cadmium: maximum 10 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, *Method II*).

Test solution. Dissolve 2.0 g in 14 mL of a mixture of equal volumes of *water R* and *cadmium- and lead-free nitric acid R*, boil for 1 min, cool and dilute to 100.0 mL with *water R*.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using *cadmium standard solution (0.1 per cent Cd) R* and diluting with a 3.5 per cent V/V solution of *cadmium- and lead-free nitric acid R*.

Source: cadmium hollow-cathode lamp.

Wavelength: 228.8 nm.

Atomisation device: air-acetylene or air-propane flame.

Iron (2.4.9): maximum 200 ppm.

Dissolve 50 mg in 1 mL of *dilute hydrochloric acid R* and dilute to 10 mL with *water R*. Use in this test 0.5 mL of *thioglycollic acid R*.

Lead: maximum 50 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, *Method II*).

Test solution. Dissolve 5.0 g in 24 mL of a mixture of equal volumes of *water R* and *cadmium- and lead-free nitric acid R*, boil for 1 min, cool and dilute to 100.0 mL with *water R*.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using *lead standard solution (0.1 per cent Pb) R* and diluting with a 3.5 per cent V/V solution of *cadmium- and lead-free nitric acid R*.

<p>Iron (2.4.9) Maximum 200 ppm. Dissolve 50 mg in 1 ml of <i>dilute hydrochloric acid R</i> and dilute to 10 ml with <i>water R</i>. Use in this test 0.5 ml of <i>thioglycollic acid R</i>.</p> <p>Lead Maximum 50.0 ppm. Atomic absorption spectrometry (2.2.23, <i>Method II</i>). <i>Test solution</i> Dissolve 5.0 g in 24 ml of a mixture of equal volumes of <i>water R</i> and <i>cadmium and lead-free nitric acid R</i>, boil for 1 min, cool and dilute to 100.0 ml with <i>water R</i>. <i>Reference solutions</i> Prepare the reference solutions using <i>lead standard solution (0.1 per cent Pb) R</i> and diluting with a 3.5 per cent V/V solution of <i>cadmium- and lead-free nitric acid R</i>. <i>Source</i> Lead hollow-cathode lamp. <i>Wavelength</i> 283.3 nm; 217.0 nm may be used depending on the apparatus. <i>Atomisation device</i> Air-acetylene flame.</p> <p>Loss on ignition Maximum 1.0 per cent, determined on 1.00 g by ignition to constant mass at 500 ± 50 °C.</p> <p>ASSAY Dissolve 0.150 g in 10 ml of <i>dilute acetic acid R</i>. Carry out the complexometric titration of zinc (2.5.11). 1 ml of 0.1 M <i>sodium edetate</i> is equivalent to 8.14 mg of ZnO.</p>		<p><i>Source</i>: lead hollow-cathode lamp. <i>Wavelength</i>: 283.3 nm; 217.0 nm may be used depending on the apparatus. <i>Atomisation device</i>: air-acetylene flame.</p> <p>Loss on ignition: maximum 1.0 per cent, determined on 1.00 g by ignition to constant mass at 500 ± 50 °C.</p> <p>ASSAY Dissolve 0.150 g in 10 mL of <i>dilute acetic acid R</i>. Carry out the complexometric titration of zinc (2.5.11). 1 mL of 0.1 M <i>sodium edetate</i> is equivalent to 8.14 mg of ZnO.</p>
---	--	--

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Лекарственные формы

ОФС.1.4.1.0001.15

Вводится впервые

В настоящей общей фармакопейной статье рассматривается перечень лекарственных форм, приводятся общие требования к их производству, изготовлению, показателям и методам оценки качества.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Лекарственные средства - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), 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. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Лекарственная форма – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Фармацевтическая субстанция - 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.

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

Производство лекарственных средств - деятельность по производству лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств.

Изготовление – деятельность по изготовлению лекарственных средств, осуществляемая аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, по рецептам на лекарственные препараты, по требованиям медицинских организаций, ветеринарных организаций, в соответствии с правилами изготовления и отпуска лекарственных препаратов, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Стабильность - способность лекарственного средства сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определенных границах на протяжении срока годности.

Путь введения - способ доставки лекарственного средства в организм человека или животного.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Все лекарственные формы могут быть иерархически классифицированы: по агрегатному состоянию, типу дисперсной системы, пути введения и типу высвобождения (таблица).

Таблица. Классификация лекарственных форм

Уровень	Классификационный признак			
1	Лекарственные формы по агрегатному состоянию			
	твердые	жидкие	мягкие	газообразные
2	Лекарственные формы по типу дисперсной системы			
	гомогенные	гетерогенные	комбинированные	

3	Лекарственные формы по пути введения			
	для приема внутрь	для наружного применения	для местного применения	для парентерального применения
4	Лекарственные формы по типу высвобождения			
	с обычным высвобождением		с модифицированным высвобождением	

К твердым лекарственным формам относятся таблетки, капсулы, порошки, гранулы, драже, пастилки, лиофилизаты, имплантаты, карандаши, тампоны, сборы, пленки и др.

Жидкие лекарственные формы – растворы, капли, сиропы, суспензии, эмульсии, жидкие экстракты, настойки, эликсиры, концентраты, шампуни, настои, отвары и др.

К мягким лекарственным формам относятся мази, кремы, гели, линименты, пасты, суппозитории, пластыри, жевательные резинки и др.

Газообразные лекарственные формы – газы медицинские, аэрозоли, спреи, ингаляционные лекарственные формы и др.

По типу дисперсной системы лекарственные формы могут быть гомогенными, гетерогенными и комбинированными.

По пути введения различают лекарственные формы для приема внутрь, наружного применения, местного применения и парентеральные лекарственные формы.

По типу высвобождения лекарственные формы могут иметь обычное и модифицированное высвобождение. Модифицированное (нестандартное) высвобождение может быть замедленным, непрерывным, прерывистым (пульсирующим), отсроченным и ускоренным.

Отнесение лекарственной формы к той или иной классификационной подгруппе определяет подходы к оценке ее качества.

В зависимости от пути введения и назначения лекарственной формы в перечень испытаний ее качества включаются испытания, отражающие, при необходимости, особенности данной лекарственной формы.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ И ИЗГОТОВЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Производство лекарственных средств в различных лекарственных формах должно осуществляться в соответствии с Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). Правила GMP распространяются на все виды лекарственных средств и устанавливают общие требования к организации их производства и контроля качества, а также специальные требования к организации производства отдельных видов лекарственных средств.

Изготовление лекарственных средств в различных лекарственных формах должно проводиться в соответствии с действующими требованиями к изготовлению лекарственных средств в аптечных организациях.

Нестерильные лекарственные формы производят и изготавливают с использованием материалов и методов, предотвращающих загрязнение и рост микроорганизмов и обеспечивающих их соответствие требованиям ОФС «Микробиологическая чистота».

Стерильные лекарственные формы (парентеральные, глазные лекарственные формы, а также лекарственные формы, предназначенные для нанесения на поврежденную кожу и слизистые, лекарственные формы для новорожденных) производят и изготавливают с применением материалов и методов, предотвращающих загрязнение и обеспечивающих их стерильность в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Оценку качества лекарственных препаратов в различных лекарственных формах проводят, как правило, по показателям качества, характеризующим конкретную лекарственную форму, а также по показателям качества действующего вещества/веществ и, при необходимости, вспомогательного вещества/веществ данного лекарственного препарата («Подлинность», «Количественное определение» и др.).

К показателям, которые являются обязательными для оценки качества лекарственного препарата независимо от лекарственной формы, относятся «Описание», «Подлинность», «Количественное определение», «Микробиологическая чистота» (для нестерильных лекарственных форм) и «Стерильность» (для стерильных лекарственных форм).

Описание. Приводят сведения, которые наиболее полно характеризуют требования, предъявляемые к внешнему виду и органолептическим характеристикам (цвет, запах) лекарственного препарата в данной лекарственной форме.

Подлинность. Проводимые испытания определяются составом лекарственного препарата: действующими, реже вспомогательными веществами (антимикробными консервантами, антиоксидантами, стабилизаторами и др.), входящими в состав лекарственного препарата. Для оценки подлинности рекомендуется сочетание физико-химических (ВЭЖХ, ГХ, ТСХ и др.) и химических методов анализа.

Количественное определение. Данное испытание, как и определение подлинности, зависит от состава лекарственного препарата: действующих и вспомогательных веществ. Для количественного определения рекомендуется использовать физико-химические (ВЭЖХ, спектрофотометрия) и химические методы анализа (титриметрия), допускается применение других фармакопейных методов анализа.

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, содержание определяемых веществ выражается в мг или ЕД в одной дозе для дозированных лекарственных форм или в 1 г (мл) препарата для недозированных форм.

При введении в состав лекарственных препаратов антимикробных консервантов, метод их определения и критерии оценки их эффективности должны соответствовать требованиям ОФС «Определение эффективности антимикробных консервантов».

Микробиологическая чистота. Контролируется во всех нестерильных лекарственных формах в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Стерильность. Лекарственные препараты, предназначенные для использования на открытых ранах или на поврежденной коже, лекарственные формы для новорожденных, а также парентеральные и глазные лекарственные формы должны быть стерильными и проходить испытание в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

Показатели качества лекарственного препарата могут определяться способом его производства (например, использование органических растворителей) и свойствами действующего вещества (способность к образованию изомеров, продуктов распада и др.).

Содержание *остаточных органических растворителей* в лекарственном препарате оценивают в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

В случае возможного наличия примесей в составе лекарственного препарата (например, в результате накопления примесей (продукты деструкции) в процессе хранения лекарственного препарата) необходимо контролировать их содержание по показателю «Родственные примеси».

Для отдельных лекарственных форм могут быть выделены характерные показатели качества.

Для твердых дозированных форм, трансдермальных пластырей, суппозиториев на липофильной основе, как правило, проводят испытание по показателю «Растворение».

Для таблеток, капсул, суппозиториев и вагинальных таблеток может быть предусмотрена оценка распадаемости.

Порошки оценивают по показателям «Размер частиц», «Потеря в массе при высушивании».

Лекарственные формы для парентерального применения должны выдерживать требования по содержанию бактериальных эндотоксинов и/или пирогенов, видимых и невидимых механических включений.

Капли глазные должны выдерживать требования по содержанию видимых механических включений.

Для ряда лекарственных форм проводят оценку качества по показателям, которые контролируются на производстве. Например, для таблеток – «Истираемость таблеток» и «Прочность таблеток на раздавливание», для стерильных мазей – «Герметичность упаковки», для порошков определяют сыпучесть, угол естественного откоса, насыпной объем и др.

Для жидких лекарственных форм, представленных растворами, в отдельных случаях проводят оценку прозрачности, цветности, рН и осмоляльности.

Аэрозоли и спреи оцениваются по таким показателям, как «Герметичность упаковки», «Выход содержимого упаковки» (для недозированных аэрозолей и спреев), «Однородность массы дозы» (для дозированных аэрозолей и спреев) и др. Для аэрозолей для ингаляций оценивают аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц, респираторную фракцию и др.

Однородность массы. Дозированные лекарственные формы, в том числе в однодозовой индивидуальной упаковке, должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированной лекарственной формы. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Если предусмотрено определение однородности дозирования, определение однородности массы не требуется.

Однородность дозирования. Дозированные лекарственные формы, в том числе в однодозовой индивидуальной упаковке, должны выдерживать испытание однородности дозирования в соответствии с

ОФС «Однородность дозирования», если нет иных указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

Масса (объем) содержимого упаковки. Испытания проводят для недозированных лекарственных форм в соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки», за исключением жидких лекарственных форм для парентерального применения и приема внутрь.

Извлекаемый объем. Испытание проводят для жидких лекарственных форм для приема внутрь в соответствии с требованиями ОФС «Извлекаемый объем». Испытания не проводят для лекарственных форм в однодозовых упаковках, если в фармакопейную статью или нормативную документацию включено испытание на однородность дозирования.

Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения. Испытанию подвергаются лекарственные формы для парентерального применения в соответствии с требованиями ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

УПАКОВКА

Упаковка должна обеспечивать качество лекарственного препарата в течение установленного срока годности в заявленных условиях хранения. Материалы первичной и вторичной упаковки должны быть разрешены для производства данного вида упаковки с учетом пути введения лекарственной формы.

МАРКИРОВКА

Для дозированных лекарственных форм приводят названия действующих веществ и их количества в одной дозе препарата, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации. Для недозированных лекарственных форм приводят названия действующих веществ и их количества в определенном объеме (массе) лекарственного препарата. Для парентеральных лекарственных форм, лекарственных форм для ингаляций, лекарственных форм для наружного и (или) местного применения, глазных лекарственных форм указывают названия действующих веществ, их количества и перечень названий всех вспомогательных веществ. Для лекарственных форм для инфузий приводят названия действующих и вспомогательных веществ и их количества.

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». Условия хранения должны обеспечивать стабильность лекарственного препарата в течение всего установленного срока его годности в заявленном виде упаковки.

СРОК ГОДНОСТИ

Сроки годности лекарственных средств в различных лекарственных формах устанавливают в соответствии с требованиями ОФС «Сроки годности лекарственных средств».

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Таблетки	ОФС.1.4.1.0015.15	Взамен ст. ГФ XI
-----------------	--------------------------	-------------------------

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, чаще всего получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Таблетки обычно представляют собой прямые круглые цилиндры с плоской или двояковыпуклой верхней и нижней поверхностью, цельными краями. Таблетки могут иметь и иную форму, например, овальную, многоугольную и др. Возможно наличие фаски.

Наличие оболочки, скорость и характер высвобождения действующего вещества, способ получения, способ применения таблеток и путь введения определяют классификационное деление таблеток на группы.

Различают таблетки без оболочки (таблетки) и таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки, покрытые оболочкой – таблетки, покрытые одним или несколькими слоями смеси различных веществ, предназначенные для приема внутрь. В зависимости от состава и способа нанесения различают дражированное, пленочное и прессованное покрытия.

Если оболочка представляет собой тонкое полимерное покрытие массой до 10 %, используют термин «таблетки, покрытые пленочной оболочкой».

По скорости и характеру высвобождения выделяют таблетки с обычным и модифицированным высвобождением.

Оболочка может быть защитной или обеспечивать разрушение таблетки в определенном отделе желудочно-кишечного тракта, или регулировать время высвобождения действующих веществ.

Таблетки кишечнорастворимые – таблетки, устойчивые к воздействию желудочного сока и высвобождающие действующее вещество (вещества) в кишечном соке. Получают путем покрытия таблеток кишечнорастворимой оболочкой (в этом случае таблетки называют «покрытыми кишечнорастворимой оболочкой») или прессованием гранул или частиц, предварительно покрытых устойчивой к желудочному соку оболочкой.

Таблетки с модифицированным высвобождением – таблетки, покрытые оболочкой и без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества и/или полученные по особой технологии, которые позволяют регулировать скорость и/или время и/или место высвобождения действующего вещества.

Модифицированное (нестандартное) высвобождение может быть замедленным непрерывным, прерывистым (пульсирующим), отсроченным и ускоренным.

Таблетки с пролонгированным высвобождением – таблетки, покрытые оболочкой или без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет обеспечивать замедленное непрерывное высвобождение действующих веществ. Пролонгация высвобождения может быть достигнута при использовании:

- специального покрытия таблеток;
- технологии создания многослойных таблеток;
- технологии создания таблеток с нерастворимым каркасом;
- иных способов иммобилизации действующих веществ на инертном

носителе.

Таблетки с пульсирующим высвобождением – таблетки с периодическим высвобождением действующего вещества. В названии лекарственной формы используют термин «таблетки с пульсирующим высвобождением».

Таблетки с ускоренным высвобождением – таблетки, содержащие специальные вспомогательные вещества и/или полученные по особой технологии, что позволяет обеспечивать увеличение скорости высвобождения действующего вещества.

По способу применения разделяют:

- таблетки, которые проглатывают целыми;
- таблетки жевательные;
- таблетки, применяемые после предварительного приготовления на их основе жидких лекарственных форм. В этом случае различают таблетки растворимые, диспергируемые, шипучие;

— таблетки для применения в полости рта (таблетки подъязычные (суб-лингвальные), защечные (трансбуккальные), для рассасывания); — таблетки, диспергируемые в полости рта; — таблетки вагинальные.

Таблетки жевательные – таблетки без оболочки, которые необходимо разжевать.

Таблетки растворимые – таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, которые растворяют в подходящем растворителе перед применением; полученный раствор может быть слабо опалесцирующим.

Таблетки шипучие – таблетки без оболочки, содержащие вещества кислого и основного характера (карбонаты или гидрокарбонаты), которые быстро реагируют в воде с выделением углерода диоксида; они предназначены для растворения или диспергирования в воде непосредственно перед применением.

Таблетки диспергируемые – таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, диспергируемые в соответствующем растворителе перед применением с образованием суспензии.

Также различают таблетки для приготовления растворов, суспензий и паст для парентерального/местного/наружного применения.

Таблетки для применения в полости рта – обычно таблетки без оболочки, полученные по специальной технологии с целью высвобождения действующего вещества или веществ в полости рта и обеспечения местного или системного действия (таблетки подъязычные, защечные, для рассасывания).

Таблетки подъязычные (сублингвальные) – таблетки, помещаемые под язык с целью получения системного действия.

Таблетки защечные (трансбуккальные) – таблетки, помещаемые в щечный карман с целью получения системного действия.

Таблетки для рассасывания – таблетки, помещаемые в полость рта для последующего рассасывания обычно для получения местного действия. Состав таблеток обеспечивает медленное высвобождение действующих веществ.

Таблетки, диспергируемые в полости рта – таблетки, которые помещают в полость рта, где они быстро диспергируются до проглатывания.

Таблетки вагинальные – таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, предназначенные для вагинального применения, обычно для оказания местного действия.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Наиболее распространенным методом производства таблеток является метод прессования (прямое прессование или с применением влажного или сухого гранулирования), реже используется формование и лиофилизация. Формованные таблетки производят под низким давлением из увлажненной порошковой массы путем ее втирания в специальные формы или формовки расплавленной массы. Лيوфилизированные таблетки (относятся к лекарственной форме «лиофилизаты») производят путем лиофилизации жидкостей или гелей, содержащих действующие вещества. Таблетки, полученные способом лиофилизации, быстро растворяются, будучи помещенными в полость рта, или их растворяют в воде перед применением.

В зависимости от технологии производства, способа применения таблеток, физико-химических свойств действующих веществ, их дозировки, скорости и характера высвобождения применяют различные вспомогательные вещества в соответствии с их назначением.

Разбавители используют для обеспечения необходимой массы таблетки, если в состав входит малое количество действующего вещества (или веществ). К этой группе относятся глюкоза (декстроза), крахмал, кальция гидрофосфат, кальция карбонат, лактозы моногидрат, магния карбонат, сорбит (сорбитол), микрокристаллическая целлюлоза, маннит (маннитол) и др.

Разрыхлители (дезинтегранты) включают в состав таблеток с целью обеспечения их распадаемости. К ним относятся набухающие разрыхлители: поперечно-сшитый повидон, алгиновая кислота и ее натриевая и калиевая соли, крахмал (в том числе химически модифицированный), метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), кроскармеллоза, кросповидон, мальтоза, микрокристаллическая целлюлоза; газообразующие разрыхлители: твердые органические кислоты в сочетании с карбонатами или гидрокарбонатами и смачивающие – поверхностно активные вещества.

Связующие вещества вводят для обеспечения прочности гранул и таблеток. С этой целью используют крахмальный клейстер, желатин, сахарозу, натрия алгинат, гели алгиновой кислоты, природные камеди, макрогол, производные целлюлозы, повидон, повидон-винилацетат (коповидон) и др.

Вещества, способствующие скольжению, препятствуют прилипанию к пресс-инструменту, оказывают смазывающее действие, улучшают текучесть таблетлируемых смесей. К ним относятся крахмал, тальк, аэросил (кремния диоксид коллоидный), каолин, обезжиренный молочный порошок, макрогол, полисорбат, стеариновая кислота и ее кальциевая и магниевая соли, полисорбат-80, натрия лаурилсульфат и др. Они замедляют скорость распадаемости таблетки и растворения действующего вещества, поэтому не рекомендуется превышать содержание полисорбата-80, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата более чем на 1 %, талька – на 3 %, аэросила – на 10 % от массы таблетки.

В состав жевательных таблеток в качестве вспомогательных веществ обычно входят маннит (маннитол), сорбит (сорбитол), сахароза и др.

Для нанесения оболочек могут быть использованы различные вспомогательные вещества, условно подразделяющиеся на следующие группы: адгезивные вещества, обеспечивающие прилипание материалов покрытия оболочки к ядру таблетки — сахарный сироп, магния оксид; вещества, создающие каркасы — сахароза, тальк, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат), этилцеллюлоза; пластификаторы, которые придают покрытиям свойства пластичности — растительные масла, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза), полисорбат и др.; вещества, придающие покрытиям свойства влагостойкости — аэросил (кремния диоксид коллоидный), шеллак, полиакриловые смолы и др.; красители и корригенты вкуса и запаха.

Корригенты вкуса, ароматизаторы и красители используют для улучшения внешнего вида таблеток и придания им необходимого вкуса и запаха, маркировки дозы, а также идентификации препарата.

При нанесении оболочки методом наращивания используют гуммиарабик (акация камедь), желатин, сахарный сироп, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат), крахмал, метилцеллюлозу, муку пшеничную, кальция стеарат, кальция карбонат, натрия алгинат, тальк, магния оксид и др.

В состав пленочных оболочек входят такие вещества, как гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза), карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза), ацетилфталилцеллюлоза (целлацефат), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), сополимеры метакриловой кислоты и ее эфиров, макрогол, повидон, желатин и др.

Для получения прессованных покрытий используют сахарозу, лактозу, крахмал, муку пшеничную, стеариновую кислоту и др.

Технология производства таблеток должна обеспечивать необходимую устойчивость таблеток к истиранию и механическую прочность.

При производстве, упаковке и хранении таблеток должны быть предприняты меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

ИСПЫТАНИЯ

Описание. Оценку внешнего вида таблеток осуществляют при осмотре невооруженным глазом 20 таблеток.

Приводят описание формы и цвета таблеток. Поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной, если не обосновано иное. На поверхности таблетки могут быть нанесены штрихи, риски для деления, надписи и другие обозначения. Для таблеток диаметром 9 мм и более рекомендуется наличие риски.

Однородность массы. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Если предусмотрено испытание на однородность дозирования, то контроль однородности массы не требуется.

Прочность на истирание. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Прочность таблеток на истирание» в рамках контроля технологического процесса производства таблеток.

Распадаемость

Таблетки без оболочки должны выдерживать испытание на распадаемость в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». При отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации в качестве жидкой среды используют воду. Таблетки должны распадаться в течение 15 мин, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации.

Таблетки, покрытые оболочкой, должны выдерживать испытание на распадаемость в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». При отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации в качестве жидкой среды используют воду. Таблетки должны распадаться в течение 30 мин, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации.

Для *кишечнорастворимых таблеток (покрытых оболочкой)*, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, проводят испытание на распадаемость в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул» со следующими изменениями. Испытание проводят в два этапа. В качестве жидкой среды на первом этапе используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М. Время устойчивости таблеток в кислой среде может зависеть от их состава, но не должно быть менее 1 ч и более 3 ч. Таблетки не должны распадаться и обнаруживать признаки растрескивания и размягчения. На втором этапе кислоту заменяют фосфатным буферным раствором с pH 6,8. Если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации, то в буферном растворе таблетки должны распадаться в течение 1 ч.

Таблетки диспергируемые и таблетки растворимые должны распадаться в течение 3 мин. Испытание проводят по ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». В качестве жидкой среды используют воду с температурой от 15 до 25 °C.

Таблетки, полученные способом лиофилизации. Одну таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл воды при температуре от 15 до 25 °С. Время распадаемости не должно превышать 3 мин, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации. Тест повторяют на 5 других таблетках. Таблетки удовлетворяют требованиям, если все 6 таблеток распались.

Таблетки для применения в полости рта (таблетки подъязычные, защечные, для рассасывания). Проводят испытание в соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». Время распадаемости приводят в фармакопейной статье или нормативной документации. В ряде случаев дополнительно нормируют время, в течение которого таблетка не должна распадаться.

Таблетки вагинальные. За исключением таблеток пролонгированного действия, испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость суппозиториев и вагинальных таблеток». Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, время распадаемости таблеток не должно превышать 30 мин.

Таблетки шипучие должны распадаться или растворяться в течение 5 мин. Одну таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл воды при температуре от 15 до 25 °С, при этом начинают выделяться пузырьки газа. Таблетка считается распавшейся или растворившейся, если после прекращения выделения пузырьков газа вокруг нее или ее фрагментов, таблетка или растворилась, или диспергировалась в воде, и агломераты частиц отсутствуют.

Тест повторяют на 5 других таблетках.

Растворение. Испытание проводят для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ одним из способов, описанных в ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Если в фармакопейной статье или нормативной документации предусмотрено определение растворения, испытание на распадаемость таблеток не является обязательным.

Для таблеток пролонгированного действия проводят испытание, подтверждающее замедленное высвобождение действующего вещества.

Для кишечнорастворимых таблеток, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации, проводят испытание, подтверждающее отсроченное высвобождение необходимого количества действующего вещества в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Дисперсность. Испытание проводят для диспергируемых таблеток. Две таблетки помещают в колбу, содержащую 100 мл воды, и перемешивают до полного диспергирования. Должна образоваться однородная суспензия, проходящая через сито с номинальным размером отверстий 710 мкм.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Раздел вводят в тех случаях, когда содержание воды может влиять на свойства действующего вещества, стабильность препарата и т.д. Испытание обязательно для таблеток, полученных способом лиофилизации. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании» или ОФС «Определение воды».

Остаточные органические растворители. При использовании в технологическом процессе производства таблеток органических растворителей должен быть предусмотрен контроль их остаточного содержания в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители». Норму содержания органического растворителя приводят в мкг/таблетку, исходя из предельно допустимой суточной дозы растворителя и из максимальной суточной дозы препарата.

Определение вспомогательных веществ (талька, аэросила, кальция, магния стеарата и др.), содержание которых нормируется в фармакопейных статьях или нормативной документации, проводят по следующей методике.

Около 1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой воды, жидкость отфильтровывают через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают водой. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой водой (по 10 мл) до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Если таблетки содержат несгораемые или нерастворимые в теплой воде вещества, то навеску таблеток после сжигания и прокаливания обрабатывают при нагревании 30 мл хлористоводородной кислоты разведенной 10 %, раствор фильтруют и остаток на фильтре промывают горячей водой до отсутствия в промывной воде реакции на хлориды. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Однородность дозирования. Таблетки должны выдерживать требования ОФС «Однородность дозирования», если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

Количественное определение. Для анализа берут навеску растертых таблеток (не менее 20 шт.). Если измельчение таблетки может повлечь за собой разложение действующего вещества или затруднено

получение однородно измельченного порошка, проводят испытание на целой таблетке или таблетках. В этом случае рекомендуется использовать не менее 10 таблеток.

За результат количественного определения может быть принято среднее значение, полученное в испытании на однородность дозирования.

УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы».

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». На упаковке растворимых, шипучих и диспергируемых таблеток должна быть предупредительная надпись о необходимости предварительного растворения таблеток перед применением.

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°C, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Капсулы ОФС.1.4.1.0005.17

Взамен ОФС.1.4.1.0005.15

Капсулы – твердая дозированная лекарственная форма, содержащая одно или несколько действующих веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку различного размера и вместимости.

Содержимое капсул может представлять собой действующее вещество (вещества) различной консистенции (твердой, жидкой, мягкой) с добавлением или без добавления вспомогательных веществ.

В зависимости от типа оболочки различают капсулы твердые и мягкие.

Твердые капсулы – капсулы цилиндрической формы с полусферическими концами, состоящие из двух частей – корпуса и крышечки, которые входят одна в другую, не образуя зазоров. Корпус и крышечка могут иметь специальные канавки и выступы для обеспечения «замка».

В зависимости от вместимости твердые капсулы могут быть восьми размеров (таблица).

Таблица – Размеры твердых капсул в зависимости от их вместимости

Размер	000	00	0	1	2	3	4	5
Вместимость, мл	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Допускается использовать капсулы размера 0el (вместимость 0,78 мл), представляющие собой удлиненные капсулы размера 0 («el» – сокращение от англ. «elongated» – удлиненный).

Мягкие капсулы – цельные капсулы различной формы: сферической, цилиндрической, яйцевидной (ректальные или вагинальные), продолговатой или цилиндрической с полусферическими концами, со швом или без шва. Мягкие капсулы имеют более толстую оболочку, чем твердые. Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью до 1,5 мл. Эластичность оболочки мягких капсул зависит от содержания пластификаторов.

В зависимости от пути введения и способа применения различают капсулы жевательные, подъязычные, вагинальные, внутриматочные, ректальные, капсулы с порошком для ингаляций.

Термин «*капсулы*» используют для капсул, предназначенных для приема внутрь.

Капсулы жевательные – мягкие капсулы, предназначенные для разжевывания с целью высвобождения содержимого в полость рта и оказания местного или системного действия после всасывания действующего вещества через слизистую оболочку полости рта или в желудочно-кишечном тракте после проглатывания.

Капсулы подъязычные – капсулы, предназначенные для помещения под язык с целью оказания системного действия.

Капсулы вагинальные – капсулы, предназначенные для введения во влагалище с целью оказания местного действия.

Капсулы внутриматочные – мягкие капсулы, предназначенные для введения в полость матки, высвобождающие содержимое в течение продолжительного периода времени.

Капсулы ректальные – мягкие капсулы вытянутой формы с жидким или мягким содержимым, предназначенные для введения в прямую кишку с целью оказания местного действия.

Капсулы с порошком для ингаляций – капсулы, содержащие порошок, предназначенный для ингаляционного введения с помощью соответствующего ингалятора в дыхательную систему, с целью оказания местного или системного действия в нижних дыхательных путях и легких.

По типу высвобождения действующего вещества различают капсулы с обычным и модифицированным высвобождением.

Капсулы кишечнорастворимые – капсулы для приема внутрь с отсроченным высвобождением, полученные путем заполнения гастрорезистентными гранулами или частицами или путем использования специальной технологии, которые обеспечивают устойчивость в желудочном соке (гастрорезистентность) и обычное высвобождение действующих веществ в кишечном соке.

Капсулы с пролонгированным высвобождением – капсулы для приема внутрь, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по специальной технологии, для замедленного непрерывного высвобождения действующего вещества (действующих веществ) лекарственного препарата.

Капсулы кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением – капсулы кишечнорастворимые, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по специальной технологии, для замедленного непрерывного высвобождения действующих веществ.

Капсулы с модифицированным высвобождением – капсулы для приема внутрь, полученные по

специальной технологии, или в состав оболочки и/или содержимого которых входят специальные вспомогательные вещества, для изменения скорости и/или времени и/или места высвобождения действующего вещества. Использование термина «модифицированное высвобождение» возможно лишь в тех случаях, когда неприменимы термины «кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением», «с пролонгированным высвобождением» или «кишечнорастворимые».

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ. В качестве вспомогательных веществ, входящих в состав содержимого капсул, могут быть использованы растворители, разбавители, эмульгаторы, смазывающие, разрыхляющие и другие вещества. Для получения капсульной оболочки используют желатин, другие полимерные структурообразователи и вспомогательные вещества: непрозрачные наполнители, поверхностно-активные вещества, консерванты, красители, корригенты вкуса, ароматизаторы и другие вещества, разрешенные к медицинскому применению. *Твердые капсулы* получают внесением содержимого капсулы (преимущественно в твердой форме, например, порошок или гранулы) в корпус капсулы. *Мягкие капсулы* формуют, наполняют и запаивают в ходе одной технологической операции. Содержимое мягких капсул может быть жидким или мягким. Твердые вещества, вводимые в мягкие капсулы, обычно растворяют/диспергируют в соответствующем растворителе, разрешенном к медицинскому применению.

Содержимое капсул не должно разрушать капсульную оболочку. Оболочка должна разрушаться в месте оказания действия с высвобождением действующего вещества (веществ).

При производстве, упаковке, хранении и транспортировании капсул должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

ИСПЫТАНИЯ

Капсулы должны соответствовать общим требованиям ОФС «Лекарственные формы» и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Капсулы с порошком для ингаляций должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

Описание. Приводят описание формы и цвета капсул. Оболочка капсулы должна иметь гладкую поверхность и не должна содержать воздушных пузырьков или механических повреждений. На поверхность капсул может быть нанесена маркировка. Приводят описание содержимого капсул.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание на однородность дозирования для всех действующих веществ.

Распадаемость. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». *Капсулы (твердые и мягкие).* Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, капсулы должны распадаться в воде в течение 30 мин. В качестве жидкой среды допускается использовать хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М или желудочный искусственный сок. Если капсулы плавают на поверхности жидкости, следует использовать диски.

Капсулы кишечнорастворимые Испытание проводят в два этапа со следующими изменениями. В качестве жидкой среды на первом этапе используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М и не используют диски. Капсулы должны оставаться неповрежденными в кислой среде в течение времени, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации, но не менее 1 ч и не более 2 ч. Повреждением капсулы считается любое нарушение целостности оболочки капсулы, позволяющее содержимому капсулы выйти в окружающую среду. На втором этапе кислоту заменяют фосфатным буферным раствором с pH 6,8. Если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации, то в буферном растворе капсулы должны распадаться в течение 1 ч, используя диски.

Растворение. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» согласно указаниям фармакопейной статьи или нормативной документации. Если в фармакопейной статье или нормативной документации предусмотрено испытание по показателю «Растворение», то допускается не проводить испытание по показателю «Распадаемость».

Микробиологическая чистота. Капсулы должны выдерживать требования ОФС «Микробиологическая чистота».

Однородность дозирования. Капсулы должны выдерживать требования ОФС «Однородность дозирования», если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

УПАКОВКА. В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

МАРКИРОВКА. В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

ХРАНЕНИЕ .В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Лекарственные формы для
парентерального применения**

ОФС.1.4.1.0007.15

Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на иммунобиологические лекарственные препараты, препараты крови человека и радиофармацевтические препараты, предназначенные для парентерального применения.

Растворы для инъекций гомеопатические должны дополнительно выдерживать требования ОФС «Растворы для инъекций гомеопатические».

Лекарственные формы для парентерального применения представляют собой стерильные лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт).

К лекарственным формам для парентерального применения относятся:

- инъекционные и инфузионные лекарственные формы (раствор для инъекций, эмульсия для инъекций, суспензия для инъекций, раствор для инфузий, эмульсия для инфузий);
- концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм;
- твердые лекарственные формы, предназначенные для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм (порошок; лиофилизат, в том числе «лиофилизированный порошок»);
- лекарственные формы для имплантации (имплантат, таблетка для имплантации и т.д.).

Раствор для инъекций (в том числе «гель для инъекций») – водный или неводный раствор лекарственного вещества/веществ в соответствующем растворителе, предназначенный для инъекционного введения.

Эмульсия для инъекций – эмульсия типа «масло в воде» или «вода в масле», предназначенная для инъекционного введения.

Суспензия для инъекций – суспензия, предназначенная для инъекционного введения.

В зависимости от способа введения инъекционные лекарственные формы подразделяются на подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутрисуставные, внутрисердечные, внутриполостные, субконъюнктивальные и др.

Раствор для инфузий – водный раствор для внутрисосудистого введения объемом 100 мл и более.

Эмульсия для инфузий – эмульсия для внутрисосудистого введения типа «масло в воде» объемом 100 мл и более.

Концентрат для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм – жидкая лекарственная форма, из которой путем разведения соответствующим растворителем получают инъекционную или инфузионную лекарственную форму.

Порошок для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм – твердая дозированная лекарственная форма с добавлением или без вспомогательных веществ, обладающая свойством сыпучести, предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.

Лиофилизат (в т.ч. «лиофилизированный порошок») для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм – твердая дозированная лекарственная форма, полученная методом лиофилизации, предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.

Лекарственные формы для имплантации – лекарственные формы, предназначенные для имплантации и высвобождающие лекарственное вещество (вещества) в течение определенного (длительного) периода времени.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Лекарственные формы для парентерального применения подвергают стерилизации в соответствии с требованиями ОФС «Стерилизация» и указаниями фармакопейных статей.

Растворители

Вода, используемая при производстве лекарственных форм для парентерального применения, должна соответствовать требованиям ФС «Вода для инъекций».

В качестве водных растворителей, кроме воды для инъекций, можно использовать изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор глюкозы 5 % и др., неводных – жирные растительные масла или другие органические растворители.

Если не указано иначе в фармакопейной статье, растительные масла, предназначенные для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, должны соответствовать следующим

требованиям: быть прозрачными при температуре 10 °С, без запаха или почти без запаха и не иметь запаха прогорклости. Кислотное число должно быть не более 0,56, число омыления должно быть от 185 до 200, йодное число от 79 до 141. Могут использоваться также жидкие синтетические моно- и диглицериды жирных кислот, которые должны быть прозрачны при охлаждении до 10 °С и иметь йодное число не превышающее 140.

В составе комплексных растворителей могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и другие.

Растворители, используемые для получения лекарственных форм для парентерального применения, должны отвечать требованиям фармакопейных статей по показателям «Бактериальные эндотоксины» или «Пирогенность».

Вспомогательные вещества

В состав лекарственных форм для парентерального применения могут быть добавлены антимикробные консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы и другие вспомогательные вещества, указанные в фармакопейных статьях.

В качестве вспомогательных веществ, повышающих стабильность действующих веществ, используют аскорбиновую, хлористоводородную, винную, лимонную, уксусную кислоты, натрия карбонат и гидрокарбонат, натрия гидроксид, калия или натрия сульфит, натрия гидросульфит или метабисульфит, натрия тиосульфат, динатрия эдетат, натрия цитрат, натрия фосфат одно- или двухзамещенные, антимикробные консерванты — метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, хлорбутанол, крезол, фенол и другие.

Количество используемых вспомогательных веществ, если нет других указаний в фармакопейной статье, не должно превышать следующих концентраций: для веществ, содержащих ртуть и катионные поверхностно-активные вещества — 0,01 %; для веществ, подобных хлорбутанолу, крезолу и фенолу — 0,5 %; для сернистого ангидрида или эквивалентных количеств сульфита, бисульфита и метабисульфита калия или натрия — 0,2 %.

В многодозовые лекарственные формы для парентерального применения консерванты добавляют независимо от способа стерилизации, за исключением тех случаев, когда само лекарственное вещество обладает антимикробной активностью.

Лекарственные формы для парентерального применения при разовой дозе, превышающей 15 мл, за исключением специальных случаев, а также лекарственные формы для внутримышечных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, не должны содержать антимикробных консервантов.

Инфузионные лекарственные формы обычно должны быть изотоничны по отношению к крови человека и не должны содержать антимикробных консервантов.

ИСПЫТАНИЯ

Все лекарственные формы для парентерального применения должны выдерживать испытание на стерильность в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

Лекарственные формы для парентерального применения, а также фармацевтические субстанции, используемые для их приготовления, подвергают испытанию на бактериальные эндотоксины или пирогены. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины» или ОФС «Пирогенность».

Для лекарственных форм для парентерального применения, приготовленных из сырья природного происхождения, для инъекционных и инфузионных лекарственных форм в упаковках из полимерных материалов и в других случаях, если это указано в фармакопейной статье, проводят испытание на аномальную токсичность в соответствии с требованиями ОФС «Аномальная токсичность».

Лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для внутрисосудистого введения и полученные из фармацевтических субстанций, которые могут обладать депрессорным действием (субстанции микробиологического или животного происхождения), подвергаются испытаниям на гистамин и/или депрессорное действие в соответствии с ОФС «Испытание на гистамин» и «Испытание на депрессорные вещества».

В жидких лекарственных формах для парентерального применения контролируют показатель «рН» в соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия».

В лекарственных формах для парентерального применения, содержащих антимикробные консерванты и антиоксиданты, необходимо проводить определение их подлинности и количественное определение с обязательным указанием верхнего и нижнего пределов содержания.

Лекарственные формы для парентерального применения должны выдерживать испытания по показателю «Механические включения», контролируемые в соответствии с требованиями ОФС «Видимые механические включения» и ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Растворы для инъекций (в том числе «гели для инъекций») дополнительно проверяют по показателям: «Прозрачность», «Цветность».

Растворы для инъекций должны быть прозрачными (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»). Цветность растворов для инъекций определяют путем сравнения с эталонами в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей» или в соответствии с указаниями фармакопейных статей.

Вязкие растворы для инъекций и растворы ВМС (в том числе «гели для инъекций») дополнительно контролируют по показателю «Вязкость».

Масляные растворы для инъекций дополнительно контролируют по показателю «Плотность».

Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков фазового расслоения, должны представлять собой эмульсии типа «масло в воде» и соответствовать требованиям ОФС «Эмульсии». Кроме того, эмульсии для внутрисосудистого введения дополнительно контролируют по показателю «Размер частиц». Если не указано иначе в фармакопейной статье, размер частиц не должен превышать 5 мкм.

Суспензии для инъекций должны отвечать требованиям ОФС «Суспензии».

Суспензии для инъекций дополнительно контролируют по показателям «Размер частиц», «Проходимость через иглу», «Седиментационная устойчивость».

ИНФУЗИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Инфузионные лекарственные формы должны отвечать требованиям, предъявляемым к растворам или эмульсиям для инъекций.

На этикетках инфузионных лекарственных препаратов приводят значение теоретической осмолярности. В случае, если теоретическая осмолярность не может быть рассчитана, указывают среднее значение осмолярности в соответствии с ОФС «Осмолярность».

Если не указано иначе в фармакопейной статье, для инфузионных лекарственных форм проводят испытание на наличие бактериальных эндотоксинов в соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины».

КОНЦЕНТРАТЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ ИЛИ ИНФУЗИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Концентраты перед применением разводят до указанного объема соответствующим стерильным растворителем. После разведения полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным или инфузионным лекарственным формам.

Испытания по показателям «Прозрачность», «Цветность» и «рН» для концентратов проводят на разведенном растворе в том растворителе и в той концентрации, которые указаны в инструкции по применению, если нет других указаний в фармакопейной статье.

ПОРОШКИ И ЛИОФИЛИЗАТЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ ИЛИ ИНФУЗИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм содержимое упаковки с лекарственным препаратом растворяют или диспергируют в подходящем стерильном растворителе непосредственно перед введением. Полученные растворы или суспензии должны соответствовать всем требованиям, предъявляемым к растворам для инъекций или суспензиям для инъекций.

Испытания по показателям «Прозрачность», «Цветность», «рН» и «Механические включения» проводят с использованием раствора, полученного при растворении лекарственной формы в том растворителе и в той концентрации, которые указаны в инструкции по применению, если нет других указаний в фармакопейной статье.

При использовании в производстве порошков или лиофилизатов органических растворителей необходимо контролировать их остаточное содержание в соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Порошки и лиофилизаты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм должны отвечать требованиям ОФС «Порошки».

ИМПЛАНТАТЫ

Имплантаты контролируют на соответствие требованиям ОФС «Однородность дозирования» и ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Кроме того, необходимо определять размер имплантатов и проводить испытание на высвобождение действующего вещества (веществ).

При наличии испытания на однородность дозирования испытание на однородность массы является не обязательным.

УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». Лекарственные формы для парентерального применения выпускают во флаконах, ампулах, шприцах, картриджах или полимерной упаковке. Упаковки должны быть изготовлены из достаточно прозрачных материалов, позволяющих проводить визуальный контроль содержимого, за исключением упаковки для имплантатов и других случаев, описанных в фармакопейных статьях.

Марка стекла и укупорочных средств должны быть указаны в фармакопейной статье. Материалы, которые используются при производстве упаковок и укупорочных средств, не должны обладать токсическим действием.

Упаковка и укупорочные средства должны обеспечивать герметичность лекарственных форм для парентерального применения, быть химически и физически индифферентными по отношению к лекарственному средству, сохранять его терапевтическую активность, качество и чистоту в процессе приготовления, хранения, транспортирования, реализации и использования.

Пластиковые материалы или эластомеры, используемые при производстве укупорочных средств, должны быть достаточно плотными и эластичными, чтобы при прохождении иглы сохранялась целостность пробки и обеспечивалась герметичность упаковки после удаления иглы.

Лекарственные формы для парентерального применения могут выпускаться в однодозовых упаковках (ампулы, картриджи или заполненные шприцы) или в многодозовых, содержащих несколько доз действующего вещества.

Объем лекарственной формы для парентерального применения в однодозовой упаковке должен быть достаточным для однократного введения, но не должен превышать 1 л. Лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для орошения, гемофильтрации, диализа или парентерального питания, освобождаются от указанного ограничения по объему.

Лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для внутримышечных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, должны выпускаться только в однодозовых упаковках.

Имплантаты и таблетки для имплантации упаковывают в индивидуальные стерильные упаковки.

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». На упаковке лекарственных форм для парентерального применения указывают название действующих веществ и их количества, перечень названий всех вспомогательных веществ, для инфузионных растворов – дополнительно количества вспомогательных веществ. При использовании антимикробных консервантов для всех лекарственных форм для парентерального применения указывают концентрацию каждого антимикробного консерванта. Для инфузионных растворов указывают осмолярность, при указании в фармакопейной статье □ дополнительно ионный состав в ммоль/л.

Если к порошку, порошку лиофилизированному или лиофилизату, предназначенному для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм прилагается упаковка с растворителем, на этикетке упаковки должен быть указан состав растворителя.

На упаковке концентратов для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм дополнительно должно быть указано, что раствор разводят перед использованием в соответствии с инструкцией по применению.

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Хранение лекарственных средств». В стерильной упаковке, обеспечивающей стабильность лекарственной формы для парентерального применения в течение указанного срока годности, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ
ОФС.1.4.1.0008.15 Мази

Мази – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки.

По типу дисперсных систем различают мази гомогенные (сплавы, растворы), гетерогенные (суспензионные, эмульсионные) и комбинированные.

По консистенции мази подразделяются на собственно мази, кремы, гели, пасты, линименты.

Мази – собственно мази — мягкая лекарственная форма, состоящая из основы и равномерно распределенных в ней действующих веществ.

Кремы – мази мягкой консистенции, приготовленные на эмульсионной основе типа масло/вода или вода/масло, или множественные эмульсии.

Гели – мази, в которых для получения основы используются гелеобразователи природного и синтетического происхождения. Обладают упругопластичной консистенцией и способны сохранять свою форму.

Пасты – мази плотной консистенции суспензионного или комбинированного типа, содержание порошкообразных веществ в которых превышает 25 %.

Линименты – это жидкие мази.

В зависимости от назначения различают мази дерматологические, глазные, назальные, ушные, ректальные, вагинальные, уретральные и др.

В зависимости от основы выделяют мази на:

- гидрофобной основе;
- гидрофильной основе;
- эмульсионной основе;
- многофазной основе.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Технология мазей должна обеспечивать максимальное диспергирование и равномерное распределение действующих веществ в основе. Консистенция мази должна обеспечивать легкость нанесения и равномерное распределение на коже или слизистой оболочке. Стабильность мази должна гарантировать неизменность ее состава при хранении и применении.

Основу для мазей следует выбирать с учетом назначения лекарственного средства, эффективности, безопасности и биодоступности действующих веществ, совместимости компонентов лекарственного средства, реологических свойств, стабильности в течение срока годности.

Основы, используемые при производстве мазей, подразделяются на:

— *гидрофобные*: жировые (липофильные) (природные жиры, растительные масла, гидрогенизированные жиры и их сплав с растительными маслами и жироподобными веществами и др.), углеводородные (вазелин, вазелиновое масло, петролат, парафин, церезин и другие сплавы углеводородов), силиконовые (эсилон-аэросильная основа и др.) и пр.;

— *гидрофильные*: гели высокомолекулярных углеводов (эфиры целлюлозы, крахмала, агара) и белков (желатина, коллагена и др.), гели неорганических веществ (бентонита), гели синтетических высокомолекулярных соединений (полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, полиакриламида) и др.;

— *дифильные*: абсорбционные основы – безводные сплавы гидрофобных основ (сплав вазелина с эмульгатором Т₁, Т₂ или другими эмульгаторами), эмульсионные основы типа вода/масло (композиция воды, гидрофобной основы и соответствующего эмульгатора, консистентная эмульсия вода/вазелин и др.), реже — масло/вода (композиция липофильных компонентов, эмульгаторов и воды, в качестве эмульгаторов используют натриевые, калиевые, триэтаноламиновые соли жирных кислот, полисорбат-80) и др.

В качестве вспомогательных веществ для мазей используют эмульгаторы типа масло/вода и вода/масло, гелеобразователи, антимикробные консерванты, антиоксиданты, солюбилизаторы, вещества, повышающие температуру плавления и вязкость, гидрофобные растворители, воду и гидрофильные растворители, отдушки и дезодорирующие средства, регуляторы pH, красители, ароматизаторы и др.

Мази на гидрофобной основе приготовлены, как правило, на углеводородных основах и могут содержать другие гидрофобные вспомогательные вещества (растительные масла, жиры животного происхождения, воски, синтетические глицериды и жидкие полиалкилсилоксаны). В их состав может быть введено только незначительное количество воды или водных растворов.

Мази на эмульсионной основе могут абсорбировать большое количество воды и образуют эмульсии типа вода/масло или масло/вода в зависимости от природы эмульгатора. Эмульсии вода/масло образуются при использовании таких эмульгаторов, как спирты шерстного воска, сложные эфиры, моноглицериды и жирные спирты. Эмульсии масло/вода образуются при использовании таких эмульгаторов, как жирные спирты, полисорбаты, цетостеариловый эфир макрогола, сложные эфиры жирных кислот с макроголами.

Мази на гидрофильной основе смешиваются с водой и обычно состоят из смесей жидких и твердых полиэтиленгликолей. В состав таких основ могут быть введены липофильные вещества и эмульгаторы типа масло/вода.

Кремы на гидрофобной эмульсионной основе приготовлены на основе эмульсии вода/масло или масло/вода/масло, стабилизированной подходящими эмульгаторами.

Кремы на гидрофильной эмульсионной основе приготовлены на основе эмульсии масло/вода или вода/масло/вода, стабилизированной подходящими эмульгаторами. К ним также относят коллоидные дисперсные системы, которые состоят из диспергированных в воде или в смешанных водно-гликолевых растворителях высших жирных спиртов или кислот, которые стабилизированы гидрофильными ПАВ.

Олеогели – гели, приготовленные на основах, состоящих из гидрофобного растворителя (вазелиновое или растительное масло и др.) и липофильного гелеобразователя (полиэтилен низкомолекулярный, кремния диоксид коллоидный, алюминиевое или цинковое мыло и др.).

Гидрогели – гели, приготовленные на основах, состоящих из воды, гидрофильного смешанного или неводного растворителя (глицерин, пропиленгликоль, этанол, изопропанол) и гидрофильного гелеобразователя (карбомеры, производные целлюлозы, трагакант и др.)

ИСПЫТАНИЯ

Описание

В фармакопейной статье или нормативной документации описывают внешний вид и характерные органолептические свойства. Мази должны быть однородными и не должны иметь прогорклого запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегации частиц, фазового расслоения, коагуляции).

Размер частиц

В мазях, содержащих компоненты в виде твердой дисперсной фазы (гетерогенных системах), контролируют размер частиц.

Размер частиц в мазях определяют методом оптической микроскопии (ОФС «Оптическая микроскопия») по следующей методике.

Прибор. Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, используют биологический микроскоп, снабженный окулярным микрометром при увеличении окуляра 15× и объектива 8×. Цену деления окулярного микрометра выверяют по объект-микрометру для проходящего света.

Используют предметные стекла, обработанные с одной стороны следующим образом: по середине стекла алмазом или каким-либо другим абразивным материалом наносят квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями. Линии окрашивают с помощью карандаша по стеклу.

Методика. Отбирают пробу мази массой не менее 5 г. Если концентрация действующих веществ в мазях превышает 10 %, то их разбавляют соответствующей основой до содержания около 10 % и перемешивают. При отборе проб следует избегать измельчения частиц.

Из пробы мази берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Предметное стекло помещают на водяную баню до расплавления основы, прибавляют каплю 0,1 % раствора метиленового синего для гидрофильных и эмульсионных основ типа масло/вода и перемешивают. Пробу накрывают покровным стеклом (24×24 мм), фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают в 4 полях зрения сегментов, образованных диагоналями квадрата. Для одного препарата проводят 5 определений средней пробы. В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает нормы, указанные в фармакопейной статье или нормативной документации.

Возможно использование метода лазерной дифракции света (ОФС «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света»).

При отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации размер частиц не должен превышать 100 мкм.

Методика определения и требования к размеру частиц в глазных мазях приведены в ОФС «Глазные лекарственные формы».

Глазные мази, упакованные в металлические тубы, дополнительно контролируют по показателю «Металлические частицы» в соответствии с ОФС «Глазные лекарственные формы».

Герметичность упаковки

Для стерильных и, при необходимости, для нестерильных мазей, упакованных в тубы, проводят определение герметичности упаковки. Данный показатель контролируют в процессе производства.

Отбирают 10 туб лекарственного средства и тщательно вытирают их наружные поверхности фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре (60±3) °С в течение 8 ч.

На фильтровальной бумаге не должно быть подтеков ни из одной тубы. Если подтеки наблюдаются только из одной тубы, испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если подтеки наблюдаются более чем из одной тубы, результаты испытания считают неудовлетворительными.

Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдается подтеков из первых 10 туб или наблюдались подтеки только для одной из 30 туб.

pH

Испытание проводят в зависимости от типа основы и состава лекарственного средства. Определяют pH водной вытяжки из мази или pH самой мази. Требования, предъявляемые к pH, и методики определения приводят в фармакопейной статье или нормативной документации.

Кислотное число и перекисное число

Контролируют, при необходимости, в мазях, в состав которых входят вещества, способные к гидролизу и окислению, в соответствии с требованиями ОФС «Кислотное число» и «Перекисное число». Нормативные требования и методики определения приводят в фармакопейной статье или нормативной документации.

Упаковка

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». При использовании туб предпочтительно использование металлических туб с внутренним лаковым покрытием или туб из полимерных материалов с защитной мембраной и латексным кольцом.

Упаковка стерильных мазей должна быть герметичной и иметь приспособление для контроля первого вскрытия, например, защитную мембрану.

Упаковка назальных, ушных, глазных, ректальных и вагинальных мазей обычно укомплектована соответствующими аппликаторами.

Маркировка

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». Для стерильных мазей обязательно указание о стерильности. При необходимости на упаковке указывают срок хранения после первого вскрытия.

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°C, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации. Для стерильных мазей необходимо устанавливать срок хранения после первого вскрытия.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Плетенева, Т.В. Контроль качества лекарственных средств: учебник / Т.В. Плетенёва, Е.В. Успенская; под ред. Т.В. Плетенёвой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 544 с.
2. Коноплева, Е. В. Фармакология: учебник и практикум для среднего профессионального образования / Е. В. Коноплева. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Издательство Юрайт, 2022. – 433 с. – (Профессиональное образование). – ISBN 978-5-534-12313-5. – Текст: электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/489796>
3. Контроль качества лекарственных средств : учебное пособие для СПО / Г. Б. Слепченко, В. И. Дерябина, Т. М. Гиндуллина [и др.]. — Саратов : Профобразование, 2017. — 197 с. — ISBN 978-5-4488-0017-7. — Текст : электронный // Электронный ресурс цифровой образовательной среды СПО PROФобразование : [сайт]. — URL: <https://profspo.ru/books/66389>
4. Сливкин, А. И. Контроль качества лекарственных средств. Лабораторный практикум: учебно-методическое пособие для спо / А. И. Сливкин, О. В. Тринеева. — 5-е изд., стер. — Санкт-Петербург: Лань, 2021. — 80 с. — ISBN 978-5-8114-7434-9. — Текст : электронный // Лань: электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/159527>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XV издание [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://femb.ru>. – Загл. с экрана. – (дата обращения 05.04.2023).
2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20

"Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».

3. Приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Москва: Новая волна, 2019. – 1216 с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, ИСПОЛЬЗОВАННОЙ АВТОРАМИ

1. Арзамасцев, А.П. Валидация аналитических методов / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Ю.Я. Харитонов // Фармация. -2006.-№4. – С.8-12.

2. Абрамова, Е. Аттестация/ квалификация (валидация) оборудования и аналитических методов в фармацевтическом производстве / Е. Абрамова, Н. Алексеева, А. Егоров // Аналитика.- 2012. - № 1. – С. 60-62.

3. Береговых, В.В. Валидация в производстве лекарственных средств / В.В. Береговых, Ж.И. Аладышева, И.А. Самылина // Фармация. -2008.-№3. – С.10-12.

4. Государственная фармакопея РФ XIV издание [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [http: // femb.ru](http://femb.ru). – Загл. с экрана. – (дата обращения 05.01.2019).

5. ГОСТ Р. ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения. Введ. 23.04.02. М., 2002. 32 с.

6. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств /под редакцией Н.В. Юргеля [и др.]. – Москва, 2007.- 192с.

7. Российская Федерация. Законы. «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]: Федеральный закон №61 от 24 сентября 2010 года. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru>.
8. Решение Евразийской экономической комиссии «О правилах регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения» от 3 ноября 2016 г №78. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru>.
9. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний ЛС» от 17.07.2018 №113. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru>.
10. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству ЛП» от 07.09.2018 №151. - – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru>.
10. Российская Федерация. Приказы. «Об утверждении административного регламента МЗ РФ по предоставлению государственной услуги по регистрации ЛС, предназначенных для обращения на общем рынке ЛС в рамках Евразийского экономического союза, в соответствии с правилами регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения, утвержденными решением Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016г №78» [Электронный ресурс]: Приказ МЗ РФ №23 от 25 января 2019г. – Справочно-правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru>.
11. British Pharmacopoeia. - London: H.M. Stationary Office, 2009.-10952c
12. European Pharmacopoeia. E. 8. - Strassbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) - Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2013. - Vol.1., Vol.2.

13. The International Pharmacopoeia, Ninth Edition [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://apps.who.int/phint/en/p/docf/>. – Загл. с экрана. – (дата обращения 05.05.2020).
14. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition, 2016 [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0009.html> – Загл. с экрана. – (дата обращения 10.05.2020).
15. USP32-NF27. Rockville. Retrieved from http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/products/usp39-nf34-index-supplement1.pdf.