

Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопеясы туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2020 жылғы 11 тамыздағы № 100 шешімі

2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30 және 56-баптарына, Санитариялық, ветеринариялық-санитариялық және карантиндік фитосанитариялық шараларды қолдану туралы хаттаманың (2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шартқа № 12 қосымша) 14-тармағына, Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 5-бабының 3-тармағына және Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2015 жылғы 22 қыркүйектегі № 119 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің фармакопеясын үйлестіру тұжырымдамасына сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы **шешті**:

1. Қоса беріліп отырған Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопеясы бекітілсін және ол 2021 жылғы 1 наурыздан бастап қолданысқа енгізілсін.

2. 2026 жылғы 1 қаңтардан бастап медицинада қолдануға арналған дәрілік заттардың және ветеринариялық дәрілік заттардың тіркеу дерекнамалары осы Шешіммен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ Фармакопеясының талаптарына сәйкес келтірілуге тиіс деп белгіленсін.

3. Осы Шешім ресми жарияланған күнінен бастап күнтізбелік 180 күн өткен соң күшіне енеді.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасының Төрағасы*

М. Мясникович

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2020 жылғы 11 тамыздағы
№ 100 шешімімен
БЕКІТІЛГЕН

Еуразиялық экономикалық одақтың ФАРМАКОПЕЯСЫ

1. ЖАЛПЫ МӘЛІМЕТТЕР

101000000-2019

1.1. Жалпы ережелер

1. *Жалпы мәліметтер* бөлімінің ережелері Еуразиялық экономикалық одақ фармакопеясының бүкіл мәтініне қолданылады.

Еуразиялық экономикалық одақтың фармакопеясы Еуразиялық эконмоикалық одақтың фармацевтикалық нарығындағы дәрілік заттар сапасының шекіт жол берілетін деңгейін белгілейтін өңірлік талаптар мен ережелердің жиынтығын білдіреді. Фармакопеяның мәтіндерінде оның қысқартылған атауы келтіріледі — Одақ фармакопеясы. Бірқатар жағдайларда Одақ фармакопеясын білдіретін "фармакопея" деген сөз пайдаланылуы мүмкін.

Одақ фармакопеясының мәтіндері жалпы мәліметтерді, жалпы бөлімдерді, фармакопеялық мақалаларды және қосымшаларды қамтиды, олар орыс тілінде жарияланады әрі ресми болып табылады.

Фармакопеялық мақала (фармакопеялық монография) фармакопеяның дәрілік заттарға, қосалқы заттар мен материалдарға, сондай-ақ сынақтарға және оларды жүргізу әдістеріне қойылатын талаптары мен ережелерін белгілейтін мақала (монография) болып табылады.

Фармакопеялық мақалалар жалпы және жеке болуы мүмкін.

Жалпы фармакопеялық мақала (жалпы фармакопеялық монография) дәрілік заттардың, қосалқы заттар мен материалдардың сапасы мен қауіпсіздігіне, сондай-ақ сынақтарға және оларды жүргізу әдістері мен пайдаланылатын реактивтерге қойылатын талаптар мен ережелерді белгілейтін *фармакопеялық мақала (фармакопеялық монография)* болып табылады.

Жеке фармакопеялық мақала (жеке фармакопеялық монография) нақты дәрілік заттардың, қосалқы заттар мен материалдардың сапасына қойылатын арнайы талаптарды белгілейтін *фармакопеялық мақала (фармакопеялық монография)* болып табылады.

Фармакопея материалдарындағы *фармакопеялық мақалаға* және (немесе) оның бөліміне сілтеме дәрілік заттар, қосалқы заттар мен материалдар аталған *фармакопеялық мақаланың* талаптарына сәйкес келеді дегенді білдіреді. Сілтеме келтірілетін *фармакопеялық мақаланың* атауы және оның нөмірі курсивпен беріледі.

Фармакопеяның дәрілік препараттарға талаптары олар сақталатын бүкіл мерзім бойы орындалуға тиіс. Фармакопеялық мақала ашылған қаптама үшін дәрілік препаратты сақтау мерзімін және (немесе) оның ерекшелігін регламенттемейді, бұлар уәкілетті органмен келісілуге тиіс. Фармакопеялық мақалалардың кез келген басқа материалдарға (белсенді фармацевтикалық субстанция, қосалқы зат және т.б.) талаптары олар пайдаланылатын бүкіл кезең бойы орындалуға тиіс. Сақтау мерзімі және сақтау мерзімі есептеле бастайтын уақыт тұрақтылықты зерттеудің эксперименттік нәтижелерінің негізінде уәкілетті органмен келісілуге тиіс.

Фармакопеялық мақалалардың талаптары міндетті, ұсынымдық және ақпараттық сипатта болуы мүмкін. 1. *Жалпы мәліметтерде* немесе жалпы фармакопеялық мақалаларда жазылған басқа нұсқаулар болмаса, жеке фармакопеялық мақалалардың талаптары міндетті болып табылады. Егер жеке фармакопеялық мақалада жалпы

фармакопоялық мақалаларға сілтеме келтірілсе, олар міндетті болады, бұған сілтеме ақпараттық немесе ұсынымдық сипатта болатын жағдайлар кірмейді.

Көрсетілген салалардың біреуінде ғана пайдалану туралы ерекше нұсқау болмаса, фармакопоялық мақалаларда сипатталатын белсенді фармацевтикалық субстанциялар, қосалқы заттар, дәрілік препараттар мен басқа да материалдар медицинада да, ветеринарияда да қолдануға арналады.

Сапа жүйелері. Қаралатын дәрілік заттар, қосалқы заттар мен материалдар тиісті сапа жүйесінің шеңберінде шығарылуы шартымен ғана оларға фармакопоялық мақалаларда белгіленген сапа стандарттары қолданылады. Сапа жүйесі дәрілік заттардың, қосалқы заттар мен материалдардың фармакопоялық стандарттар талаптарына ұдайы сәйкес болуын қамтамасыз етуге тиіс.

Балама әдістемелер. Фармакопояда келтірілген барлық сынақтар мен әдістемелер ресми болып табылады және фармакопоялық сапа стандарттарының негізін құрайды.

Дәрілік заттардың сапасын бақылау кезінде уәкілетті органмен келісу бойынша балама әдістемелер пайдаланылуы мүмкін. Өндірушінің сапа ерекшелігіне және (немесе) сапа жөніндегі нормативтік құжаттарға қосылатын балама әдістемелер ресми әдістемелер пайдаланылған кездегідей дәрілік заттың фармакопоялық мақала талаптарына сәйкестігі туралы бір мәнді шешім қабылдау мүмкіндігін қамтамасыз етуге тиіс. Ұсынылған әдістемелердің баламалы болуы фармакопоялық әдістемелердегідей валидациялық сипаттамалар бойынша валидация жүргізу жолымен расталады. Талдамалық әдістемелердің валидациясы жалпы фармакопоялық *Талдамалық әдістемелердің валидациясы* мақаласының талаптарына сәйкес жүргізілуіне тиіс. Күмән туындағанда және келіспеушіліктер болған жағдайда талдаудың фармакопоялық әдістемелері ғана негіз қалаушы болып табылады.

Фармакопоя талаптарына сәйкестікті растау. (1) Дәрілік зат, қосалқы зат және материал жеке фармакопоялық мақаланың барлық талаптарына сәйкес болса ғана, ол фармакопоялық сападағы зат болып табылады. Бұл шарт дәрілік зат айналысқа шығарылғанға дейін фармакопояға сәйкестігін бағалау кезінде өндіруші жеке фармакопоялық мақалада сипатталған сынақтардың бәрін орындауы қажет дегенді білдірмейді. Дәрілік затты бақылау стратегиясымен және мысалы, өндірістік процесс валидациясы кезінде алынған деректермен бірге жүретін өзінің әзірлемесі деректерінің негізінде өндіруші дәрілік заттың фармакопоялық сапасына сенімді болуы мүмкін.

(2) Сапаны бақылаудың жақсартылған тәсілі нақты уақыт режимінде шығарған кезде (өндірістік процесс параметрлері бойынша шығаруды қоса алғанда) процестік-талдамалық технологияларды және/немесе сынау стратегияларын дайын өнімді сынаудың бірден-бір баламасы ретінде көздеуі мүмкін может. Осылайша, нақты уақыт режимінде шығарған кезде уәкілетті орган қолайлы деп таныған шарттарда сынау фармакопоялық талаптарға сәйкес болу қажеттігін жоққа шығармайды.

(3)Жануарларда сынауды қысқарту: фармакопеяда жануарлар пайдаланылатын сынақтардан Эксперименттік және басқа да ғылыми мақсаттарда пайдаланылатын омыртқалы жануарларды қорғау жөніндегі еуропалық конвенцияның ережелеріне сәйкес сынақтарды алмастыру, қысқарту, жетілдіру жолымен біртіндеп бас тарту көзделеді. Фармакопея талаптарына сәйкестікті растау үшін жоғарыда (1) көрсетілгендей өндірушілер өндірістің тұрақтылығын бақылаудың қосымша жүйелерін орната алады. Уәкілетті органмен келісу бойынша фармакопея талаптарына сәйкестікті бағалау үшін жануарларда сынауды қамтитын сынақтарды таңдау оларды пайдалануды барынша азайтатындай түрде жүзеге асырылады.

Материалдарды жіктеу. Қойылатын талаптарды жеке фармакопеялық мақалаларда келтіруге болатын кейбір материалдар атауларына қарай әртүрлі сапада шығарылуы мүмкін. Жеке фармакопеялық мақалада басқа нұсқаулар болмаса, оның талаптары материалдардың барлық сыныптарына (санаттарына, нысандарына, маркаларына, сыныптарына) қолданылады. Кейбір жеке фармакопеялық мақалаларда, мысалы қосалқы заттарға арналған, қосымша ақпарат ретінде затты пайдалану үшін маңызды функциялық сипаттамаларының тізбесі келтірілуі мүмкін. Бұдан басқа, жеке фармакопеялық мақалада ақпарат үшін осындай бір немесе бірнеше сипаттаманы айқындау әдістемелері келтірілуі мүмкін. Қосалқы заттарға арналған мәліметтердің ақпараттық немесе ұсынымдық сипаты *Қосалқы заттардың функциялық сипаттамалары* жалпы фармакопеялық мақаласында көрсетілген.

Фармакопеялық әдістемелердің валидациясы. Жалпы және жеке фармакопеялық мақалаларда келтірілген сынау әдістемелері жалпы қабылданған ғылыми практикаға және талдамалық әдістемелердің валидациясы жөніндегі заманауи ұсынымдарға сәйкес валидацияланған. Жалпы және жеке фармакопеялық мақалаларда басқа нұсқаулар болмаса, талдамалық әдістеменің валидациясы талап етілмейді.

Фармакопеялық әдістемелерді орындау. Фармакопеялық әдістемелерді орындау кезінде орындаушы әдістеменің шынайы пайдалану жағдайларына келетін-келмейтінін және жеке және жалпы фармакопеялық мақалалардың, сондай-ақ сапа жүйелерінің талаптарына сәйкестікті растау үшін қаншалықты жарамды екенін бағалауға (верификациялауға) тиіс. Фармакопеялық әдістеменің жарамдылығы мен оның жарамдылық дәрежесін бағалау *Фармакопеялық әдістемелердің верификациясы* жалпы фармакопеялық мақаласының талаптарына сәйкес жүргізілуі тиіс.

Қабылданған терминология. "Уәкілетті орган (ұйым)" термині дәрілік заттардың айналысы мәселелері бойынша шешім қабылдау құқығы берілген органды (ұйымды) білдіреді.

"Басқа негіз және уәкілетті органның рұқсаты болмаса" деген тіркес фармакопеялық мақаланың талаптары орындалуға тиіс дегенді білдіреді, бірақ уәкілетті органның рұқсаты бойынша бұл талаптарға белгілі бір жағдай үшін негізді өзгерістер немесе алып тастаулар енгізілмеуі шарт.

Кейбір фармакопоялық мақалаларда немесе басқа мәтіндерде реактивті, микроағзаны, сынау әдістемесін және т.б. сипаттаған кезде "келетін" немесе "жарамды" деген терминдер пайдаланылады. Егер бұл ретте олардың жарамдылық критерийлері фармакопоялық мақалада сипатталмаса, жарамдылық уәкілетті органның алдында расталуы мүмкін.

Фармакопояда мынадай негізгі терминдер мен олардың анықтамалары пайдаланылады.

Дәрілік зат — адам ағзасымен қатынасқа түсетін, фармакологиялық, иммунологиялық немесе метаболиттік әсер ету арқылы адамның ауруларын емдеуге, алдын алуға немесе оның физиологиялық функцияларын қалпына келтіруге, түзетуге немесе өзгертуге немесе адамның ауруы мен жағдайын диагностикалауға арналған зат немесе заттар комбинациясын білдіретін немесе құрамында солар бар зат.

Дәрілік препарат — дәрілік нысан түріндегі дәрілік зат.

Дәрілік нысан — дәрілік препараттың оны енгізу және қолдану тәсілдеріне сәйкес келетін және қажетті әсерге қол жеткізуді қамтамасыз ететін күйі.

Фармацевтикада қолдануға арналған субстанция — дәрілік препараттарды өндіруге және жасауға арналған субстанция.

Белсенді фармацевтикалық субстанция (фармацевтикалық субстанция) — фармацевтикада қолдануға арналған, құрамында химиялық түрде, өсімдіктен, жануардан және адамнан алынған әрекет ететін зат (заттар) бар субстанция.

Қосалқы зат — осы дәрілік препарат үшін *белсенді фармацевтикалық субстанция* болып табылмайтын және белгілі бір қасиеттері бар дәрілік нысанды жасауға арналған субстанция.

Реттеушілік құжаттарға сілтемелер. Жалпы және жеке фармакопоялық мақалаларда Одақтың нормативтік құқықтық актілеріне сілтемелер қамтылуы мүмкін. Бұл сілтемелер фармакопояны пайдаланушыларға ақпарат үшін берілген. Мұндай сілтеменің енгізілуі көрсетілген құжаттың міндетті немесе ұсынымдық сипатта болуы мүмкін мәртебесін өзгертпейді.

102000000-2019

1.2. Жалпы және жеке фармакопоялық мақалаларға қолданылатын өзге ережелер

Заттың саны. Сандық берілген шектері бар сынақтарда немесе сандық анықтау әдістемелерінде сыналатын сынаманың жақын саны көрсетіледі. Фармакопоялық мақалада көрсетілген мөлшерден 10%-дан аспайтын шекте ауытқуы мүмкін заттың мөлшері дәл таразыланады немесе өлшенеді және барлық есептеулер алынған нақты санды пайдалана отырып жүргізіледі. Егер сынақтағы шектер санмен берілмей, сол жағдайларда стандартты үлгімен салыстыру арқылы анықталса, сынақтарда фармакопоялық мақалада қатаң көрсетілген талданатын сынама саны пайдаланылады. Реактивтер әрқашан көрсетілген сандарда қолданылады.

Заттың саны көрсетілген дәлдік деңгейіне сәйкес таразыланады немесе өлшенеді. Таразылау дәлдігі фармакопоялық мақалада көрсетілген соңғы цифрдан кейін ± 5 бірлікті құрауы тиіс (мысалы, 0,25 г өлшеп алу 0,245 г-дан 0,255 г-ға дейінгі шекте алынуы тиіс). Көлемдер мынадай түрде өлшенеді. Егер ондық үтірден кейін 0 немесе 0-мен аяқталатын сан болса (мысалы, 10,0 мл немесе 0,50 мл), қажетті көлем тамшуыр, өлшеуіш колба немесе бюретка көмегімен өлшенеді. Қалған жағдайларда межелеген өлшеуін цилиндрді немесе межелеген тамшуырды пайдалануға болады. Микролиттерде көрсетілген сұйықтық көлемі микротамшуыр немесе микрошприц көмегімен өлшенеді.

Алайда, кейбір жағдайларда заттың саны көрсетілетін дәлдік берілген сандық шектерде көрсетілген маңызды сандардың санына сәйкес келмеуі мүмкін. Бұл жағдайларда таразылау және өлшеу неғұрлым жоғары дәлдікпен жүргізілуі тиіс.

Жабдықтар және талдамалық операциялар. Өлшегіш ыдыс Халықаралық стандарттау ұйымының (ISO) тиісті стандартының А сыныбының талаптарына сай келуі тиіс. А сыныбының өлшеу ыдысын 1-сыныптың өлшеу ыдысына ауыстыру сынақ нәтижесінің кеңейтілген белгісіздігінің мәнін арттырмайтындығы расталған жағдайда, Одаққа мүше мемлекеттің тиісті стандартының 1-сыныпты өлшеу ыдысын пайдалануға жол беріледі.

Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде талдамалық операциялар 15 °С-ден 25 °С-ге дейінгі температурада жүргізіледі.

Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде салыстырмалы сынақтар жалпақ негізі және ішкі диаметрі 16 мм болатын түссіз мөлдір бейтарап шыныдан жасалған ұқсас пробиркаларды пайдалана отырып орындалады, өйткені көрсетілген сұйықтық көлемі осы диаметр үшін есептелген; үлкен ішкі диаметрі бар пробиркалар пайдаланылатын сұйықтық көлемін түзету шартымен қолданылуы мүмкін (2.1.1.5-жалпы фармакопоялық мақала). Сұйықтықтардың тең көлемін салыстыруды ақ немесе қажет болған жағдайда қара фонда түтіктердің тік осі бойымен төмен бағытта орындайды. Сынақ шашыраңқы жарықта өткізіледі.

Егер сынақ немесе сандық анықтау жүргізу үшін онда ерітілген индикаторы бар еріткішті пайдалану талап етілсе және бұл ретте бақылау тәжірибесі көзделмесе, еріткішті осы индикатор бойынша алдын ала бейтараптандырады.

Су моншасы. "Су моншасы" термині судың басқа температурасының жеке фармакопоялық бабында нұсқаулар болмаған кезде қайнаған суы бар моншаны білдіреді.

Егер температура 100 °С-ге жақын, бірақ одан жоғары болмайтын немесе басқа көрсетілген температура қамтамасыз етілсе, қыздырудың басқа тәсілдерін қолдануға рұқсат етіледі.

Тұрақты массаға дейін кептіру және қыздыру. "Тұрақты массаға дейін кептіру" немесе "тұрақты массаға дейін қыздыру" деген терминдер қатарынан екі өлшеудің

нәтижелері 0,5 мг-ден аспауы керек дегенді білдіреді; екінші өлшеудің алдында қосымша кептіру немесе қыздыру ұзақтығы кептірілетін немесе қыздырылатын қалдықтың қасиеттерімен және санымен анықталады.

Эксикаторда немесе вакуумда кептіру талап етілетін жағдайларда кептіру жалпы фармакопеялық мақалада сипатталған шарттарға сәйкес жүзеге асырылады. *Кептіру кезінде салмақ жоғалту.*

Реактивтер. Фармакопеяда сипатталған талдамалық операциялардың тиісінше орындалуы және алынатын нәтижелердің анықтығы, атап айтқанда, қолданылатын реактивтердің сапасына байланысты. Реактивтерге арналған ерекшеліктер *Реактивтер* бөлімінің жалпы фармакопеялық мақалаларында келтірілген. Сынақтарды жүргізу кезінде "тазалықтың талдамалық дәрежесі" деген біліктіліктегі реактивтерді пайдалану болжанып отыр, кейбір реактивтер үшін жарамдылықты анықтау үшін ерекшелікте сынақты қамтиды.

Еріткіштер. Егер фармакопеялық мақалада еріткіштің атауы көрсетілмесе, "ерітінді" термині сулы ерітіндіні білдіреді.

"Су" термині тазартылған суды білдіреді. Фармакопеяда сипатталған талдамалық операцияларды жүргізу немесе реактивтер дайындау үшін бактериалдық эндотоксиндердің (*Тазартылған су буып-түйілмеген өнім*) және микробиологиялық тазалықтың (*Орамадағы тазартылған су*) құрамына қойылатын талаптарды қоспағанда, *Тазартылған су* жеке фармакопеялық бабының талаптарына сәйкес келетін су пайдаланылады. "Дистилденген су" термині дистилляция әдісімен алынған тазартылған суды білдіреді.

Біліктілігі көрсетілмеген "этанол" термині сусыз этанолды білдіреді. Біліктілігі көрсетілмеген "спирт" термині 96 % (*айн/айн*) этанолды білдіреді. Араластырудың басқа дәрежелері көлемдік пайыздарда этанолдың (C₂H₆O) құрамын көрсете отырып, "этанол" немесе "спирт" терминімен белгіленеді.

Құрамын білдіру тәсілдері. Құрамды анықтау кезінде "пайыз" мәні үш мәннің біріндегі шарттарға байланысты қолданылады:

- дайын өнімнің 100 граммындағы заттың грамм санын білдіретін массалық пайыз (м/м);

- дайын өнімнің 100 миллилитріндегі заттың миллилитр мөлшерін білдіретін көлемдік пайыз (*айн/айн*);

- дайын өнімнің 100 миллилитріндегі заттың грамм санын білдіретін масса-көлемдік пайыз (*м/айн*).

Миллиондық үлесті немесе миллионға бөлікті (немесе ppm) және миллиардтық үлесті немесе миллиардқа бөлікті (немесе ppb) белгілеу жеке фармакопеялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде массалық арақатынасты білдіреді.

Қоспаларды дайындау кезінде қолданылатын сұйық заттар мен ерітінділердің мөлшері көлемі (*айн/айн*) бойынша арақатынас түрінде көрсетілуі мүмкін.

Температура. Егер талдамалық әдістемелерде температура мәндері көрсетілмесе, мынадай жалпы терминдер қолданылады:

Мұздатқыш камерада -15 °С төмен

Тоңазытқышта 2 °С-ден 8 °С-ге дейін

Суық жерде 8 °С-ден 15 °С-ге дейін

Жылы 40 °С-ден 50 °С-ге дейін

Ыстық 80 °С-ден 90 °С-ге дейін

"Ыстық монша" температурасында 98 °С-ден 100 °С-ге дейін

"Мұздай монша" температурасында 0 °С

103000000-2019

1.3. Жалпы бөлімдер (тараулар) және жалпы фармакопеялық мақалалар

Жалпы бөлімдердің (тараулардың) және жалпы фармакопеялық мақалалардың атаулары орыс тілінде беріледі. Бірқатар жағдайларда (мысалы, дәрілік формаларға арналған жалпы фармакопеялық мақалаларда) латын тіліндегі атауларды қосымша көрсетуге жол беріледі.

Жалпы бөлімдер (тараулар). Фармакопеяның жалпы бөлімдері (тараулары) фармакопеялық стандарттау объектілерінің типтері, сынақтардың түрлері және оларды жүргізу әдістері, талаптардың сипаты және т. б. бойынша біріктірілген бірнеше жалпы фармакопеялық мақалаларды қамтуы мүмкін. Мысалы, жалпы бөлімдерде (тарауларда) физикалық және физикалық-химиялық сынақ әдістеріне, биологиялық сынақ әдістеріне, орамаға және орама материалдарына, реактивтерге және т. б. жалпы фармакопеялық мақалалар болуы мүмкін.

Жалпы фармакопеялық мақалалар. Жеке фармакопеялық мақалаларда сипатталған фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялар, дәрілік препараттар және басқа да материалдар да тиісті жалпы фармакопеялық мақаланың талаптарына жауап беруі тиіс.

Жалпы фармакопеялық мақалалар осы қолдану жеке фармакопеялық мақалалардағы немесе жалпы фармакопеялық мақаланың кіріспе бөлігіндегі нұсқаулармен шектелген жағдайларды қоспағанда, фармацевтикалық қолдануға арналған барлық субстанцияларға және осы жалпы мақалаларды қолдану саласына сәйкес дәрілік препараттарға, мысалы, жеке фармакопеялық мақалада сипатталған фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялар мен дәрілік препараттар үшін ғана қолданылады.

Қандай да бір дәрілік нысанға арналған жалпы фармакопеялық мақала осы дәрілік нысанда өндірілген барлық дәрілік препараттарға қолданылады. Нақты дәрілік

препарат үшін тиісті жалпы фармакопоялық мақаланың талаптары толық болуы міндетті емес және уәкілетті органмен келісім бойынша толықтырылуы мүмкін.

Жалпы және жеке фармакопоялық мақалалар бір-бірін өзара толықтырады. Егер жалпы фармакопоялық мақаланың талаптары белгілі бір дәрілік препаратқа қолданылмайтын болса, бұл туралы жеке фармакопоялық мақалада көрсетіледі.

Орама. Орама үшін қолданылатын материалдар *Одақ Фармакопоясының* жалпы бөлімінде сипатталған. Ораманы, әсіресе полимерлі материалдарды өндіру үшін қолданылатын материалдар үшін жалпы атаулар қолданылады, олардың әрқайсысы негізгі компоненттің қасиеттерімен де, қолданылатын қоспалармен де ерекшеленетін бірқатар материалдарды қамтиды. Сынақ әдістері мен сапа көрсеткіштерінің рұқсат етілген шектері материалдың нақты құрамына байланысты және осылайша құрамы оның сипаттамасының кіріспе бөлігіне сәйкес келетін материалдарға ғана қолданылады. Басқа құрамы бар материалдарды, сынақ әдістемелерін және олардың сапа көрсеткіштерінің жол берілетін шектерін пайдалану уәкілетті органмен келісілуге тиіс.

Одақ Фармакопоясының жалпы бөліміне енгізілген орамаға арналған ерекшеліктер барлық көрсетілген санаттардың орамалары үшін әзірленген. Алайда, қолда бар орамалардың алуан түрлілігін және жаңа орамалардың пайда болу ықтималдығын ескере отырып, уәкілетті органмен келісу кезінде басқа ерекшеліктерге сәйкес келетін орамаларды пайдалану мүмкіндігі жоққа шығарылмайды.

Фармакопоялық мақалаларда Орама бөлімінде қамтылған орамалардың анықтамалары мен ерекшеліктеріне сілтемелер келтірілуі мүмкін. Дәрілік нысандарға жалпы фармакопоялық мақалаларды Анықтама және Өндіріс бөлімдерінде ораманың белгілі бір типін пайдалану талабы болуы мүмкін. Кейбір фармакопоялық мақалаларды Сақтау бөлімінде ұсынылатын ораманың типі көрсетілуі мүмкін.

104000000-2019

1.4. Жеке фармакопоялық мақалалар

Жеке фармакопоялық мақала мынадай бөлімдерді қамтуы мүмкін.

АТАУЛАРЫ

Жеке фармакопоялық мақалалардың атаулары орыс тілінде, сондай-ақ латын және ағылшын тілдерінде беріледі.

Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардағы жеке фармакопоялық мақалалардың атауларында халықаралық патенттелмеген атауы (ХПА), ал ол болмаған кезде әсер етуші заттың жалпыға бірдей қабылданған атауы көрсетіледі. Қажет болса, ол анионның немесе катионның атауымен және ылғалдану дәрежесімен толықтырылады.

Дәрілік препараттарға арналған жеке фармакопоялық мақалалардың атауларында дәрілік нысанның түрі қосымша көрсетіледі.

САЛЫСТЫРМАЛЫ АТОМДЫҚ

ЖӘНЕ МОЛЕКУЛАЛЫҚ МАССАЛАР

Салыстырмалы атомдық массалар мен салыстырмалы молекулалық массалар фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардағы жеке фармакопоялық мақалаларда көрсетіледі.

Салыстырмалы атомдық масса (A_r) немесе салыстырмалы молекулалық масса (M_r) қолайлы болған жағдайда жеке фармакопоялық мақаланың басында көрсетіледі. Салыстырмалы атомдық және салыстырмалы молекулалық массалар, молекулалық және графикалық формулалар ақпараттық мақсаттар үшін беріледі.

ХИМИЯЛЫҚ РЕФЕРАТИВТІК

ҚЫЗМЕТТІҢ ТІРКЕУ НӨМІРЛЕРІ

Химиялық реферативтік қызметтің (CAS) тіркеу нөмірлері қолданылған жағдайда қолданушыларға оған ыңғайлы қол жеткізуді ұсыну мақсатында ақпарат үшін фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардағы жеке фармакопоялық мақалаларға енгізіледі. CAS тіркеу нөмірлері Американдық химиялық қоғамның тіркелген сауда белгісі болып табылады.

АНЫҚТАМА

Жеке фармакопоялық мақаланың *Анықтама* бөлімінде көрсетілген ережелер фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияның, дәрілік препараттың немесе жеке фармакопоялық мақаланың мәні болып табылатын басқа да материалдың ресми анықтамасын білдіреді.

Құрам шегі. Жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген құрам шектері *Сандық анықтама* бөлімінде келтірілген әдістемені пайдалана отырып алынған шектерді білдіреді.

Дәрілік өсімдік шикізаты. Дәрілік өсімдік шикізатына арналған жеке фармакопоялық мақалаларда *Анықтама* бөлімінде мақаланың мәні, мысалы, тұтас шикізат немесе ұнтақталып ұсақталған шикізат көрсетіледі. Егер жеке фармакопоялық мақала Дәрілік өсімдік шикізатына бірнеше жай-күйде, мысалы, бүтін немесе ұнтаққа ұсақталған шикізатқа қолданылса, онда бұл анықтамада көрсетіледі.

ӨНДІРІС

Жеке фармакопоялық мақаланың *Өндіріс* бөлімінде келтірілген ережелер өндіріс процесінің кейбір маңызды аспектілерін бөліп көрсетуге арналған және толық болуы міндетті емес. Бөлімде басқа нұсқаулар болмаған кезде өндірушіге қойылатын міндетті талаптар қамтылады. Олар, мысалы, бастапқы материалдарға, технологиялық процеске, оны валидациялау мен бақылауға, өндірісішілік бақылауға, сондай-ақ өндіруші шығарар алдында әр серияда немесе дайын өнімнің таңдалған сериясында өткізуі тиіс сынақтарға қатысты болуы мүмкін. Бұл талаптар дайын өнім үлгілерін тәуелсіз

бақылау кезінде расталуы міндетті емес. Уәкілетті орган талаптардың орындалуын, мысалы, өндірушіден алынған деректерді тексеру арқылы немесе өндірісті инспекциялау немесе тиісті үлгілерді сынақ кезінде белгілеуі мүмкін.

Жеке фармакопаялық мақалада *Өндіріс* бөлімінің болмауы өндіріс процестеріне қойылатын талаптар, мысалы, жоғарыда көрсетілгендер орындалмауы тиіс дегенді білдірмейді.

Вакциналық штамды таңдау. Вакцинаның құрамын таңдау. Жеке фармакопаялық мақаланың *Өндіріс* бөлімінде вакцинаға вакциналық штамның сипаттамалары немесе оның құрамы көрсетілуі мүмкін. Басқа нұсқаулар болмаған кезде осы сипаттамаларды растау үшін бөлімде сипатталатын сынақ әдістемелері қолайлы әдістемелердің мысалы ретінде ақпарат үшін келтіріледі. Уәкілетті органның рұқсаты бойынша валидация жүргізбестен, оларды жеке фармакопаялық мақалада сипатталған әдістемелермен салыстыру шартымен сынақтардың басқа да әдістемелері пайдаланылуы мүмкін.

ЫҚТИМАЛ БҰРМАЛАУ

Дәрілік заттарды бұрмалау жағдайлары санының көбеюіне және осындай қызметті жандандыруға байланысты фармакопаяны пайдаланушылар үшін жалған материалдарды (яғни, белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосымша заттарды, аралық өнімді, өлшеп-оралмаған өнімді және дайын өнімді) табуға жәрдемдесу мақсатында кез келген ақпарат қолжетімді болуы тиіс.

Осы мақсатта ықтимал жалғандықтарды анықтау әдістемесі және мазмұнның тиісті шектері шикізат пен материалдарды өндіру мен жеткізудің барлық сатылары тиісті сапа жүйелерінің нысанасы болып табылатынын көрсете отырып, әдейі контаминация қаупі орын алған немесе бар фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардағы жеке фармакопаялық мақалалардың осы бөліміне енгізілуі мүмкін. Өндірушілер немесе пайдаланушылар (мысалы, тиісінше аралық өнімді, буып-түйілмеген өнімді және дайын өнімді өндірушілер) жүргізетін сынақтардың жиілігі жеткізілімдердің толық тізбегі және өңірлік талаптар туралы мәліметтердің деңгейін ескеретін тәуекелдерді бағалауға байланысты болады.

Бұл бөлім өндірушілерден пайдаланушыларға дейін жеткізудің толық тізбегі үшін талаптарды белгілейді (мысалы, тиісінше аралық өнімді, буып-түйілмеген өнімді және дайын өнімді өндірушілер). Жеке фармакопаялық мақалада осы бөлімнің болмауы, мысалы, жоғарыда көрсетілген талаптар орындалмауы тиіс дегенді білдірмейді.

ҚАСИЕТТЕРІ

Қасиеттері бөлімі фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияларға жеке фармакопаялық мақалаларда келтіріледі.

Жеке фармакопаялық мақаланың осы бөлімінде келтірілген мәліметтер, әдетте, міндетті нұсқаулар ретінде қаралмауы мүмкін және ақпараттық сипатта болады.

СӘЙКЕСТЕНДІРУ

Сәйкестендіру бөлімі фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияларға да, дәрілік препараттарға да жеке фармакопоялық мақалаларда келтіріледі.

Қолданылу саласы. Жеке фармакопоялық мақаланың осы бөлімінде келтірілген сынақтар дәрілік заттың немесе қосалқы материалдың химиялық құрылымын немесе құрамын толық растауды қамтамасыз етпейді. Олар дәрілік заттың, қосымша заттың немесе материалдың заттаңбада келтірілген ақпаратқа сәйкес келетіндігінің қолайлы сенімділік дәрежесімен растауға арналған.

Бірінші және екінші сәйкестендіру. Кейбір жеке фармакопоялық мақалаларда *Бірінші сәйкестендіру және Екінші сәйкестендіру* кіші бөлімдері бар. Барлық жағдайларда *Бірінші сәйкестендіру* кіші бөлімінде келтірілген сынақ(тар) қолданылуы мүмкін. *Екінші сәйкестендіру* кіші бөліміне енгізілген сынақ(тар) фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияның немесе жеке фармакопоялық мақаланың барлық басқа талаптарына сәйкестігіне сертификатталған сериядағы дәрілік препараттың толық тиістілігінің дәлелдемесі болған кезде дәріханаларда пайдаланылуы мүмкін.

Кейбір жеке фармакопоялық мақалаларда бір-бірін алмастыратын және бір-біріне тәуелсіз қолдануға болатын алғашқы сәйкестендіруге арналған екі және бірнеше сынақтар бар. Әдетте, осындай сынақтардың біреуі немесе бірнешеуі жеке фармакопоялық мақаланың *Сынақ* бөлімінде көрсетілген сынаққа айқас сілтемені қамтиды. Бұл сәйкестендіруді және көрсетілген сынақтарды орындайтын талдаушының жұмысын жеңілдету үшін пайдаланылуы мүмкін. Мысалы, бір түпнұсқалық сынақта энантиомерлік тазалық сынағына сілтеме бар, ал екіншісі үлестік оптикалық айналымның анықтамасын білдіреді, бұл ретте екі сынақтың да мақсаты бірдей: тиісті энантио өлшемінің болуын растау.

Ұнтаққа ұсақталған дәрілік өсімдік шикізаты. Дәрілік өсімдік шикізатына арналған жеке фармакопоялық мақалаларда ұнтаққа ұсақталған дәрілік өсімдік шикізатының диагностикалық анатомиялық белгілерінің схемалық бейнесі (суреттер, микрофотографиялар) болуы мүмкін. Мұндай суреттер тиісті түпнұсқалық сынақта келтірілген сипаттаманы толықтырады.

СЫНАҚТАР ЖӘНЕ САНДЫҚ АНЫҚТАМА

Сынақтар және Сандық анықтама бөлімдері жеке фармакопоялық мақалаларда фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияларда да, дәрілік препараттарда да келтіріледі.

Қолданылу саласы. Жеке фармакопоялық мақалада қамтылған талаптар барлық ықтимал қоспаларды бағалауға арналмаған. Атап айтқанда, егер қоспа жеке фармакопоялық мақалада келтірілген сынақтардың көмегімен анықталмаса, ал практикалық орындылық пен тиісті фармацевтикалық практика оның болуына жол бермесе, мұндай қоспаны рұқсат етілген деп санауға болмайды (сондай-ақ төмендегі *Қоспалар* бөлімін қараңыз).

Есептеулер. Егер сынақтардың түпкілікті нәтижесін немесе сандық анықтаманы алу үшін құрғақ немесе сусыз субстанцияға немесе қандай да бір басқа жағдайға қайта есептеуді орындау талап етілсе, кептіру кезінде массадағы жоғалтуды, судың құрамын немесе өзге көрсеткішті жеке фармакопоялық мақалада сипатталған сынақ әдістемесі бойынша айқындайды. Егер қалдық еріткіштерді сандық анықтау жүргізілсе, бірақ кептіру кезінде массадағы шығынды анықтау жүргізілмесе, қалдық еріткіштердің құрамы негізгі заттың сандық құрамын, меншікті оптикалық айналууды және сіңірудің үлестік көрсеткішін есептеу кезінде ескеріледі.

Шектер. Жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген шектер талдамалық эксперименттің қателіктері, өндіріс пен дайындау кезінде жол берілген шашыраңқылық, сондай-ақ сапаның сақтау кезінде қолайлы дәрежеде нашарлауы ескерілген кезде әдеттегі талдамалық практика шеңберінде алынған нәтижелерге негізделген. Дәрілік заттың, қосалқы заттың және материалдың жеке фармакопоялық мақаланың талаптарына сәйкестігін айқындау кезінде көрсетілген шектерге ешқандай қосымша рұқсат қосылмауға тиіс.

Шектің сандық мәніне сәйкестігін белгілеу кезінде сынақ немесе сандық анықтама кезінде алынған нәтижелерді жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде шекте көрсетілген маңызды сандар санына дейін дөңгелектейді. Шектер, олардың пайызбен немесе абсолютті шамада берілуіне қарамастан, соңғы белгіге дейін маңызды болып саналады (мысалы, 140 санында үш маңызды цифр бар). Бұл ретте нәтиженің соңғы цифры, егер дөңгелектеу кезінде тасталған цифр бестен үлкен немесе оған тең болса, бірлікке көбейтіледі; егер дөңгелектеу кезінде алынып тасталған цифр бесеуден аз болса, онда соңғы цифр өзгеріссіз қалады.

Қоспалар құрамының шектерін нормалау. Жеке фармакопоялық мақалаларда туыстық қоспалар құрамының қолайлылығы критерийлері шындар аудандарын салыстыру (салыстырмалы сынақтар) жолымен не сандық мәндер түрінде көрсетіледі. Салыстырмалы сынақтар кезінде қоспаның немесе қоспалар сомасының шамамен рұқсат етілген құрамы жақшада тек ақпарат үшін көрсетілуі мүмкін. Материалдың немесе дәрілік препараттың сапасы туралы шешімді жеке фармакопоялық сынақ бабында келтірілген талаптарға сәйкестігі немесе сәйкес келмеуі негізінде қабылдайды. Егер осы қоспа үшін стандартты үлгіні пайдалану көзделмесе, оның құрамы жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген салыстыру ерітіндісін дайындау үшін пайдаланылатын заттың номиналды концентрациясына сүйене отырып, басқа нұсқаулар болмаған кезде көрсетілуі мүмкін.

Дәрілік өсімдік шикізаты. Дәрілік өсімдік шикізаты үшін сульфат күлі, жалпы күл, суда еритін қоспалар, спиртте еритін қоспалар, судың құрамы, эфир майларының құрамы және белсенді заттардың құрамы жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде арнайы кептірілмеген дәрілік шикізатқа есептегенде есептеледі.

Баламалары. Жеке фармакопоялық мақалаларда келтірілген эквиваленттердің мәндері осы фармакопоялық мақалада талап етілетін маңызды цифрлар санымен көрсетілген.

Қоректік орталар. Жалпы және жеке фармакопоялық мақалаларда сипатталған қоректік ортаны таңдау олардың болжамды қолданылуына негізделген. Алайда, қоршаған ортаның компоненттері, әсіресе биологиялық шығу тегі, әртүрлі сапада болуы мүмкін, сондықтан сынақты жақсы орындау үшін кейбір ингредиенттердің, атап айтқанда:

- пептондардың, сондай-ақ олардың қоректік қасиеттерін ескере отырып, ет немесе ашытқы сығындыларының;
- буферлік заттардың;
- өт тұздарының, өт сығындысының, де - зоксихолаттың, селективті қасиеттеріне қарай бояғыш заттардың;
- белсенділігіне қарай антибиотиктердің концентрациясын өзгерту қажет болуы мүмкін.

САҚТАУ

Жеке фармакопоялық мақаланың *Сақтау* бөлімінде келтірілген ақпарат пен ұсынымдар міндетті болып табылмайды, алайда уәкілетті органмен келісу бойынша орындауға міндетті сақтаудың нақты шарттары көрсетілуі мүмкін.

Фармакопояда сипатталған дәрілік заттар, қосымша заттар мен материалдар олардың ластануын және мүмкіндігінше сапасының нашарлауын болдырмайтындай етіп сақталады. Егер ораманың типін (*Жалпы бөлімдер* мен *Жалпы фармакопоялық мақалаларды* қараңыз) және температуралық шектерді қоса алғанда, сақтаудың ерекше шарттары ұсынылса, олар жеке фармакопоялық мақалада көрсетіледі.

Төменде Жеке фармакопоялық мақалаларда *Сақтау* бөлімінде қолданылатын терминдердің мағыналары келтірілген.

"*Ауа өткізбейтін орамада*" деген талап дәрілік заттар, қосымша заттар мен материалдар ауа өткізбейтін орамада сақталуға тиіс дегенді білдіреді. Ораманы ылғалды атмосферада ашқан кезде сақ болу керек. Қажет болса, ылғалдың төмен мөлшерін, егер олардың ораманың ішіндегі затпен тікелей байланысы болмаса, құрғататын заттардың көмегімен сақтауға болады.

"*Жарықтан қорғалған жерде*" деген талап үш шарттың бірін білдіреді:

- дәрілік зат, қосалқы зат және материал актиникалық жарықты жеткілікті дәрежеде сіңіретін материалдан жасалған орамада сақталуы тиіс;
- дәрілік зат, қосалқы зат және материалы бар орама актиникалық жарықтың әсерінен қорғауды қамтамасыз ететін сыртқы орамаға салынуы тиіс;
- дәрілік зат, қосымша зат және материал актиникалық жарықтың түсу мүмкіндігін болдырмайтын орында сақталуы тиіс.

ТАҢБАЛАУ

Фармакопеяның таңбалауға қойылатын талаптары жалпыны қамтитын болып табылмайды, оның үстіне фармакопеялық мақсаттар үшін дәрілік препараттың жеке фармакопеялық мақаланың талаптарына сәйкестігін немесе сәйкес еместігін растау үшін қажетті ережелер ғана міндетті болып табылады. Барлық басқа ережелер ұсынымдық сипатта болады. Фармакопеяда "затбелгі" термині пайдаланылатын жағдайларда, уәкілетті органның шешімі бойынша тиісті ақпарат орамада, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта, дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында (қосымша парақта) немесе дәрілік затқа, қосалқы зат пен материалға ілесіп жүретін талдау сертификатында келтірілуі мүмкін.

САҚТАНДЫРУЛАР

Фармакопеяда сипатталатын материалдар мен реактивтер, егер қажетті абайсыздық шаралары қабылданбаса, денсаулыққа қауіпті болуы мүмкін. Барлық жағдайларда сапаны бақылауда тиісті зертханалық практика принциптерін, сондай-ақ тиісті қауіпсіздік техникасы қағидаларын сақтау қажет. Кейбір жеке фармакопеялық мақалаларға қажетті сақтық шаралары туралы арнайы нұсқаулар енгізіледі. Бірақ мұндай нұсқаулардың болмауы ешқандай қауіптің болмауы ретінде қарастырылмауы керек.

ҚОСПАЛАР

Қоспалар бөлімі фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияларға жеке фармакопеялық мақалаларда келтіріледі.

Жеке фармакопеялық мақалада осы фармакопеялық мақалада сипатталған сынақтардың көмегімен анықталуы мүмкін барлық белгілі және ықтимал қоспалардың тізімі келтірілуі мүмкін (сондай-ақ *Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардағы қоспаларды бақылау* жалпы фармакопеялық мақаласын қараңыз). Қоспалар латын әліпбиінің әріптерімен белгіленеді. Егер әріп жоқ болса, бұл осы әріпке сәйкес келетін қоспа жеке фармакопеялық мақаланы әзірлеу немесе қайта қарау кезінде қоспалар тізбесінен алынып тасталғанын білдіреді.

ҚОСЫМША ЗАТТАРДЫҢ

ФУНКЦИЯЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

Қосымша заттарға арналған жеке фармакопеялық мақалаларға функционалдық сипаттамаларды сипаттайтын бөлім енгізілуі мүмкін. Осы бөлімде сипатталған сипаттамалар, оларды анықтау үшін сынақ әдістемелері және ауытқудың жол берілетін нормалары міндетті талаптар болып табылмайды. Алайда, олар көмекші заттарды қолдану кезінде маңызды болуы мүмкін және ақпарат үшін беріледі (сондай-ақ *1.1. Жалпы ережелерді* қараңыз).

СТАНДАРТТЫ ҮЛГІЛЕР

Кейбір жеке фармакопеялық мақалалар стандартты үлгілерді қолдануды талап етеді, оған химиялық заттардың стандартты үлгілері, өсімдіктердің стандартты үлгілері,

биологиялық препараттардың стандартты үлгілері, стандартты спектрлер кіреді (сондай-ақ *Стандартты үлгілер* жалпы фармакопеялық мақаласын қараңыз).

Одақ Фармакопеясының стандартты үлгілері ретінде Одаққа мүше мемлекеттер фармакопеяларының және Одақ Фармакопеясы үйлестірілген негізгі фармакопеялардың стандартты үлгілері қабылданады.

1050000000-2019

1.5. Қысқартулар мен белгіленімдер

A	Сіңіру (оптикалық тығыздық)
$A_{1\text{cm}}^{1\%}$	Сіңірудің үлес көрсеткіші
A_r	Салыстырмалы атомдық масса
$[\alpha]_D^{20}$	Үлестік оптикалық айналу
BRP	Биологиялық препараттың стандартты үлгісі
CRS	Химиялық заттың стандартты үлгісі
d_{20}^{20}	Салыстырмалы тығыздық
л	Толқын ұзындығы
HRS	Өсімдіктің стандартты үлгісі
M	Молярлық концентрация
ME	Биологиялық белсенділіктің халықаралық бірлігі
M_r	Салыстырмалы молекулалық массасы
nD20	Сыну көрсеткіші
Ph. Eur. U.	Еуропалық фармакопея бірлігі
ppb	Миллиардтық үлес немесе миллиардқа бөлік (бір килограмға микрограмм)
ppm	Миллиондық үлес немесе миллионға бөлік (бір килограмға миллиграмм)
P	Реактивтер бөлімінде көрсетілген зат немесе ерітінді
RF	Баяулау коэффициенті (2.1.2.36-жалпы фармакопеялық мақала)
Rst	Хроматографияда қолданылатын зат өткен қашықтықтың стандартты үлгі өткен қашықтыққа қатынасы
PO	Көлемдік талдауда бастапқы стандартты үлгі ретінде пайдаланылатын зат (2.2.2.1-фармакопеялық мақала)
$T_{\text{кай}}$	Қайнау температурасы
$T_{\text{бал}}$	Балқу температурасы

МАҚАЛАЛАРДА ПАЙДАЛАНЫЛАТЫН ИММУНОГЛОБУЛИНДЕРГЕ, САРЫСУЛАРҒА ЖӘНЕ ВАКЦИНАЛАРҒА АРНАЛҒАН ҚЫСҚАРТУЛАР

KOE LD ₅₀	Колония құрушы бірліктер Статистикалық анықталған субстанция саны, ол көрсетілген енгізу жолы кезінде белгілі бір уақыт кезеңі ішінде сыналатын жануарлардың 50%-ының қырылуына әкеп соқтыруы мүмкін
MLD	Минималды өлім дозасы
L +/- 10 дозасы	Уыттың ең аз мөлшері, ол 0,1 МЕ антитоксинмен қоспада көрсетілген енгізу жолы кезінде сынақ жағдайында белгілі бір уақыт кезеңі ішінде сыналатын жануарлардың қырылуын туындатады
L+ дозасы	Уыттың ең аз мөлшері, ол 1 МЕ антитоксинмен қоспада көрсетілген енгізу жолы кезінде сынақ жағдайында белгілі бір уақыт кезеңі ішінде сыналатын жануарлардың қырылуын туындатады
Iг/100 дозасы	Уыттың ең аз мөлшері, ол 0,01 МЕ антитоксин қоспасында тері ішіне енгізу кезінде сынақ жағдайында сыналатын жануарларда белгілі бір уақыт кезеңі ішінде енгізу орнында сипатты реакциялар туғызады
Lp/10 дозасы	Уыттың ең аз мөлшері, ол 0,1 МЕ антитоксинмен қоспада көрсетілген енгізу жолы кезінде сынақ жағдайларында сыналатын жануарларда белгілі бір уақыт кезеңі ішінде сал ауруын тудырады
Lo/10 дозасы	Уыттың ең аз мөлшері, ол 0,1 МЕ антитоксинмен қоспада көрсетілген енгізу жолы кезінде сыналатын жағдайларда белгілі бір уақыт кезеңі ішінде сыналатын жануарларда уытты реакция тудырмайды
Lf дозасы	Ең қысқа мерзімде 1 МЕ антитоксинді байланыстыруға қабілетті уыттың немесе анатоксин мөлшері
CCID ₅₀	Жасушы дақылына енгізу кезінде енгізілген жасушалардың 50%-ын жұқтыруға қабілетті вирустық бөлшектердің статистикалық анықталған саны
EID ₅₀	Тауық эмбриондарына енгізу кезінде енгізілген эмбриондардың 50%-ын жұқтыруға қабілетті вирустық бөлшектердің статистикалық анықталған саны
ID ₅₀	Жануарлардың организміне енгізу кезінде енгізілген дарактардың 50%-ын инфекциялауға қабілетті вирустық бөлшектердің статистикалық анықталған саны
PD ₅₀	Сынақ жағдайында жануарлардың 50 %-ын осы вакцина белсенді болатын микроорганизмдердің немесе уыттың инфекцияланған дозасынан қорғауға қабілетті вакцинаның статистикалық анықталған дозасы

ED ₅₀	Сынақ жағдайында жануарлардың 50 %-ында вакцинаның тиісті антигендеріне ерекше антиденелер шығаруын индукциялауға қабілетті вакцинаның статистикалық анықталған дозасы
PFU	Шешек түзетін бірліктер немесе түйін түзетін бірліктер
SPF	Ерекше патогенді микрофлорадан бос

МИКРООРГАНИЗМДЕР КОЛЛЕКЦИЯЛАРЫ МЕН ДЕПОЗИТАРИЙЛЕРІ

ATCC	Американдық типтік мәдениеттер жинағы American Type Culture Collection 10801 University Boulevard Manassas, Virginia 20110 - 2209, USA
C. I. P.	Пастер институтының коллекциясы (бактериялардың штамдары) Collection de Bacteries de l'Institut Pasteur, B. P. 52, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France
IMI	Халықаралық микология институты International Mycological Institute Bakeham Lane Surrey TW20 9TY, Great Britain
I. P.	Микроорганизмдер дақылдарының ұлттық коллекциясы Collection Nationale de Culture de Microorganismes (C. N. M. C.) Institut Pasteur 25, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15, France
NCIMB	Өнеркәсіптік және теңіз бактерияларының ұлттық жиынтығы National Collection of Industrial and Marine Bacteria Ltd 23 St Machar Drive Aberdeen AB2 1 RY, Great Britain
NCPF	Патогендік саңырауқұлақтардың ұлттық коллекциясы National Collection of Pathogenic Fungi London School of Hygiene and Tropical Medicine Keppel Street London WC1E 7HT, Great Britain
NCTC	Типті дақылдардың ұлттық жиынтығы National Collection of Type Cultures Central Public Health Laboratory, Colindale Avenue London NW9 5HT, Great Britain
	Ұлттық ашытқы коллекциясы

NCYC National Collection of Yeast Cultures AFRC Food
Research Institute Colney Lane
Norwich NR4 7UA, Great Britain

NITE Биологиялық ресурстар орталығы
Биотехнология департаменті
Ұлттық технология және сараптама институты
Biological Resource Center
Department of Biotechnology
National Institute of Technology and Evaluation
2-5-8 Kazusakamatari, Kisarazu-shi, Chiba, 292-0818,
Japan

S. S. I. Мемлекеттік сарысу институты
StatensSerumInstitut
80 Amager Boulevard, Copenhagen, Denmark

БЕЛАРУСЬ РЕСПУБЛИКАСЫ

БЕМК Адамдар үшін патогенді Вирустар мен
бактериялардың мамандандырылған коллекциясы:
Беларусь Республикасы Денсаулық сақтау
министрлігінің "Эпидемиология және
микробиология республикалық
ғылыми-практикалық орталығы" ММ

БМИ Белоруссия патогендік емес микроорганизмдер
коллекциясы:
Беларусь Республикасы Ұлттық ғылым
академиясының "Микробиология институты" МҰУ

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

АҚИҚК Аса қауіпті инфекциялар қоздырғыштарының
коллекциясы:
Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау
министрлігінің
"М. Айқымбаев атындағы Қазақ карантиндік және
зооноздық инфекциялар ғылыми орталығы" ШЖҚ
РМК

ӨМК Қазақстан Республикасы Ауыл шаруашылығы
министрлігінің "Ветеринария бойынша ұлттық
референттік орталық" ШЖҚ РМК

ӨМК Өнеркәсіптік микроорганизмдер коллекциясы:

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің "Ұлттық биотехнология орталығы" ШЖҚ РМК

АҚИҚД

Аса қауіпті инфекциялар қоздырғыштарының депозитарийі:

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің "М. Айқымбаев атындағы Қазақ карантиндік және зооноздық инфекциялар ғылыми орталығы" ШЖҚ РМК

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің "Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты" ШЖҚ РМК;

Қазақстан Республикасы Ауыл шаруашылығы министрлігінің "Ветеринария бойынша ұлттық референттік орталық" ШЖҚ РМК

РЕСЕЙ ФЕДЕРАЦИЯСЫ

ПММК

Патогендік микроорганизмдердің мемлекеттік коллекциясы:

Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің "Медицинада қолданылатын құралдарды ғылыми сараптау орталығы" федералдық мемлекеттік бюджеттік мекемесі ("МҚҚҒСО" ФМБМ);

"Микроб" ("Микроб") Ресей обаға қарсы ғылыми-зерттеу институты

ӨМБК

Өнеркәсіптік микроорганизмдердің бүкілресейлік коллекциясы:

Өнеркәсіптік микроорганизмдердің генетикасы мен селекциясының мемлекеттік ғылыми-зерттеу институты.

ПЕМБК

Патогендік емес микроорганизмдердің бүкілресейлік коллекциясы:

Г.К. Скрыбин атындағы Микроорганизмдер биохимиясы және физиологиясы институты. РФА;

Қолданбалы микробиология және биотехнология мемлекеттік ғылыми орталығы (ҚМБ МҒО).

РПСК

Ресейлік патогендік саңырауқұлақтар коллекциясы:

Санкт-Петербург медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім академиясы;

П.Н. Кашкин атындағы Медициналық микология ғылыми-зерттеу институты.

ГМОБЖ

Қауіпті, аса қауіпті, оның ішінде зооантропонозды және елдің аумағында кездеспейтін жануарлар аурулары микроорганизмдерінің мемлекеттік коллекциясы:

"Вирусология және микробиология федералдық зерттеу орталығы" федералды мемлекеттік бюджеттік ғылыми мекеме ("ВМФЗО" ФМБҒМ)

ПжВШБК

Жануарлардың жұқпалы ауруларын қоздыратын микроорганизмдердің патогендік және вакциналық штамдарының бүкілресейлік коллекциясы:

Я.Р. Коваленко атындағы Бүкілресейлік эксперименттік ветеринария ғылыми-зерттеу институты ФМБҒМ

АМПЕМК

Ауыл шаруашылығы мақсатындағы патогендік емес микроорганизмдер коллекциясы:

Бүкілресейлік ауылшаруашылық микробиология ғылыми-зерттеу институты (БАМҒЗИ)

ВГКШМВЖ

Ветеринарияда және мал шаруашылығында пайдаланылатын микроорганизмдер штамдарының бүкілресейлік мемлекеттік коллекциясы:

"Жануарлар мен жемге арналған дәрілік заттардың сапасы мен стандарттаудың бүкілресейлік мемлекеттік орталығы" федералдық мемлекеттік бюджеттік мекемесі ("ЖЖБМО" ФМБМ).

Вирустардың мемлекеттік коллекциясы:

Д.И. Ивановский атындағы Вирусология институтының бөлімшесі

Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің

Н.Ф. Гамалеи атындағы ЭМҰЗО. Бруцеллалар ұлттық дақылдай музейі; Legionella және Listeria тектес бактериялар дақылдарының коллекциясы; Патогенді және сапрофитті лептос-пир эталондық штамдарының халықаралық коллекциясы; Микоплазмалар коллекциясы;

ВМК

Borrelia тектес бактериялар коллекциясы;
 francisellatularensis дақылдар коллекциясы;
 Бүкілресейлік риккетсиоздық дақылдар музейі:
 Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау
 министрлігінің
 "Н.Ф. Гамалеи атындағы Эпидемиология және
 микробиология ғылыми-зерттеу орталығы"
 федералды мемлекеттік бюджеттік мекемесі " ЭМҰЗО" ФМБМ).

КО

Коллекциялық орталық:

Волгоград обаға қарсы ғылыми-зерттеу институты (ВолгОҚҒЗИ).

ТДМ

Тірі дақылдар музейі (патогендігі I-IV топтағы
 бактериялардың жұмыс коллекциясы – әртүрлі
 вибриондар мен иерсиниялар):

Ростов обаға қарсы ғылыми-зерттеу институты.

1060000000-2019

1.6. Одақтың Фармакопеясында пайдаланылатын халықаралық жүйенің (СИ) бірліктері және олардың басқа бірліктерге сәйкестігі

БІРЛІКТЕРДІҢ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ЖҮЙЕСІ

Халықаралық бірліктер жүйесі (СИ бірліктердің үш сыныбын қамтиды: негізгі бірліктер, туынды бірліктер және қосымша бірліктер. Негізгі бірліктер және олардың анықтамалары 1.6.-1-кестеде келтірілген.

Туынды бірліктер тиісті сандарды байланыстыратын алгебралық қатынастарға сәйкес негізгі бірліктердің тіркесімі арқылы құрылуы мүмкін. Осындай туынды бірліктердің кейбірінің өз атаулары мен белгілері бар. Одақтың Фармакопеясында пайдаланылатын СИ бірліктері 1.6.-2-кестеде келтірілген.

1.6.-1-кесте – Халықаралық бірліктер жүйесінің негізгі бірліктері

Шамасы Атауы Белгіленуі		Бірлік Атауы Белгіленуі		Анықтама
Ұзындығы	l	метр	м	Бір метр секундтың 1/299 792 458 бөлігі үшін вакуумдағы жарық жолының ұзындығын білдіреді
Массасы	m	кило-грамм	кг	Бір килограмм халықаралық прототип

				килограммының массасына тең
Уақыт	1	секунд	с	Бір секунд цезий-133 атомының негізгі жай-күйінің екі өте жұқа деңгейі арасындағы ауысуға сәйкес келетін 9 192 631 770 сәулелену кезеңінің реакцияларына тең уақытты білдіреді
Электр тоғының күші	I	ампер	A	Бір ампер – бұл тұрақты ток күшін білдіреді, ол шексіз ұзындықтағы және вакуумда 1 метр қашықтықта орналасқан екі қатаң параллель өткізгіштен өтіп, осы өткізгіштер арасында әр метр ұзындыққа $2 \cdot 10^{-7}$ Ньютонға тең өзара әрекеттесу күшін тудырады
Термо-динамикалық температура	T	кельвин	K	Бір Кельвин үштік су нүктесінің термодинамикалық температурасының 1/273, 16 бөлігін құрайды
Заттың саны	n	моль	моль	Бір моль – бұл 0,012 килограмм көміртегі-12 қанша құрылымдық бірлік (атомдар, молекулалар, иондар, электрондар және басқа бөлшектер), қанша атом болса сонша зат мөлшерін білдіреді
Жарық күші	I_v	канделла	кд	Бір кандела – жиілігі $540 \cdot 10^{12}$ герц және бір стерadianға 1/683 ватт болатын монохроматикалық сәулеленудің

1.6.-2-кесте. — Одақтың Фармакопегясында пайдаланылатын Бірліктердің Халықаралық Жүйесінің бірліктері және олардың басқа бірліктерге сәйкестігі

Шама		Бірлік				
Атауы	Белгіленуі	Атауы	Белгіленуі	Негізгі СИ бірліктеріндегі мәні	Басқа СИ бірліктеріндегі мәні	СИ бірліктерінің басқа бірліктерінде
Толқынды сан	n	1 метрге бірлік	1/м	м ⁻¹		
Толқын-ның ұзын-дығы	л	микрометр нанометр	мкм нм	10 ⁻⁶ м 10 ⁻⁹ м		
Алаңы	A, S	шаршы метр	м ²	м ⁻²		
Көлемі	V	текше метр	м ³	м ⁻³		1 мл = 1 см ³ = 10 ⁻⁶ м ³
Жиілігі	n	герц	Гц	с ⁻¹		
Тығыздығы	с	шаршы метрге килограмм	кг/м ³	кг·м ⁻³		1 г/мл = 1 г/см ³ = 10 ³ кг·м ⁻³
Жыл-дамдығы	n	секундына 1 метр	м/с	м·с ⁻¹		
Күші	F	ньютон	Н	м·кг·с ⁻²		1 дин = 1 г·см·с ⁻² = 10 ⁻⁵ Н 1 кгс = 9,806 65 Н
Қысымы	p	паскаль	Па	м ⁻¹ ·кг·с ⁻²	Нм ⁻²	1 дин/см ² = 10 ⁻¹ Па = 10 ⁻¹ Н·м ⁻² 1 атм = 101 325 Па = 101,325 кПа 1 бар = 10 ⁵ Па = 0,1 МПа 1 мм рт.ст. = 133,322 387 Па 1 Торр = 133,322 368 Па 1 psi = 6,894 757 кПа

1.6.-2-кесте – (соңы)

Шама		Бірлік				
Атауы	Белгіленуі	Атауы	Белгіленуі			СИ бірліктерінің

				Негізгі СИ бірліктеріндегі мәні	Басқа СИ бірліктеріндегі мәні	басқа бірліктерінде
Серпінді	Z	паскаль-секунда	Пас	$\text{м}^{-1} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-1}$	$\text{Н} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^{-2}$	$1 \text{ П} = 10^{-1} \text{ Па} \cdot \text{с}$ $= 10^{-1} \text{ Н} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^{-2}$ $1 \text{ сП} = 1 \text{ мПа} \cdot \text{с}$
Кинематикалық тұтқырлық	η	секундына шаршы метр	$\text{м}^2/\text{с}$	$\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$	$\text{Па} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^3 \cdot \text{кг}^{-1}$ $\text{Н} \cdot \text{м} \cdot \text{с} \cdot \text{кг}^{-1}$	$1 \text{ Ст} = 1 \text{ см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ $= 10^{-4} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$
Энергия	W	джоуль	Дж	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$	$\text{Н} \cdot \text{м}$	$1 \text{ эрг} = 1 \text{ см}^2 \cdot \text{г} \cdot \text{с}^{-2}$ $= 1 \text{ дин} \cdot \text{см}$ $1 \text{ кал} = 4,1868 \text{ Дж}$
Электромагниттік сәулелену ағыны	P	ватт	Вт	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3}$	$\text{Н} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-1}$ Дж·с ⁻¹	$1 \text{ эрг}/\text{с} = 1 \text{ дин} \cdot \text{см} \cdot \text{с}^{-1}$ $= 10^{-7} \text{ Вт}$ $1 \text{ Вт} = 10^7 \text{ Дж} \cdot \text{с}^{-1}$
Иондаушы сәулеленудің жұту дозасы	D	грей	Гр	$\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-2}$	Дж·кг ⁻¹	$1 \text{ рад} = 10^{-2} \text{ Гр}$
Электрлік әлеуеті, электр қозғалтқыш күш	U	вольт	В	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \text{ А}^{-1}$	$\text{ВТ} \cdot \text{А}^{-1}$	
Электрлік қарсы тұру Электр саны	R Q	ом кулон	Ом Кл	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \text{ А}^2$ $\text{А} \cdot \text{с}$	$\text{В} \cdot \text{А}^{-1}$	
Заттың радиоактивтілігі	A	беккерель	Бк	с^{-1}		$1 \text{ Ки} = 37 \cdot 10^9$ $\text{Бк} = 37 \cdot 10^9 \text{ с}^{-1}$
Молярлық концентрация	c, C	текше метрге моль	моль/м ³	моль·м ⁻³		$1 \text{ моль}/\text{л} = 1 \text{ М}$ $= 1 \text{ моль}/\text{дм}^3$ $= 10^3 \text{ моль} \cdot \text{м}^{-3}$
Массалық концентрация	c	текше метрге килограмм	кг/м ³	кг·м ⁻³		$1 \text{ г}/\text{л} = 1 \text{ г}/\text{дм}^3$ $= 1 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$

СИ-ге кірмейтін кейбір маңызды және кеңінен қолданылатын қондырғылар 1.6.-3-кестеде келтірілген.

Ондық еселік және үлестік бірліктерді құруға арналған көбейткіштер мен приставкалар 1.6.-4-кестеде келтірілген.

1.6.-3-кесте – Бірліктердің халықаралық жүйесінің бірліктерімен қатар пайдаланылатын бірліктер

Бірлік

Шама СО бірліктеріндегі мәні

Атауы Белгіленуі

Уақыт	минут	мин	1 мин = 60 с
	сағат	сағ	1 сағ = 60 мин = 3600 с
	тәулік	тәулік	1 тәулік = 24 ч = 86 400 с
Жазықтықтағы қыры	градус	°	1° = (p/180) рад
Көлемі	литр	л	1 л = 1 дм ³ = 10 ⁻³ м ³
Массасы	тонна	т	1 т = 10 ³ кг
Айналу жиілігі	минутына айналым	айн/мин	1 айн/мин = (1/60) с ⁻¹

1.6.4-кесте — Ondық еселік және үлестік бірліктерді құруға арналған көбейткіштер мен приставкалар						
Көбейткіш ль		Приставка	Белгіленуі Көбейткіш		Приставка	Белгіленуі
10 ¹⁸	экса	Е	10 ⁻¹	деци	д	д
10 ¹⁵	пета	Р	10 ⁻²	сантис	с	с
10 ¹²	тера	Т	10 ⁻³	милли	м	м
10 ⁹	гига	Г	10 ⁻⁶	микро	мк	мк
10 ⁶	мега	М	10 ⁻⁹	нано	н	н
10 ³	кило	к	10 ⁻¹²	пико	п	п
10 ²	гекто	г	10 ⁻¹⁵	фемто	ф	ф
10 ¹	дека	да	10 ⁻¹⁸	атто	а	а

ЕСКЕРТПЕЛЕР

1. Одақ Фармакопөясында температура Цельсий шкаласы бойынша көрсетіледі (t белгісі). Цельсий температурасы мына теңдеумен анықталады:

$$t = T - T_0,$$

мұндағы $T_0 = 273,15$ К. Цельсий шкаласы бойынша температура Цельсий градусымен көрсетіледі (°С белгісі). Бір Цельсий градусы бір кельвинге тең.

1. Фармакопөяда қолданылатын концентрациялар үшін практикалық өрнектер 1. Жалпы мәліметтер жалпы бөлімінде анықталған.

2. Радиан шеңбердің екі радиусы арасындағы жазықтықтағы, доғаның шеңберіне кесіліп, радиустың ұзындығына тең бұрышты білдіреді.

3. Одақтың Фармакопөясында Центрифугалау шарттары еркін құлауды жеделдетуге қатысты ортадан тепкіш үдеумен анықталады (g):

$$g = 9,80665 \text{ м-с}^{-2}.$$

1. Одақтың Фармакопеясында кейбір шамалар өлшем бірліктерін көрсетпей қолданылады, мысалы, салыстырмалы тығыздық (2.1.2.S), сіңіру (2.1.2.24), сіңірудің үлестік көрсеткіші және сыну көрсеткіші (2.1.2.6).

2. Микрокатал – бұл ферментативті белсенділіктің бірлігін білдіреді, ол көрсетілген жағдайларда трансформацияға әкеледі (мысалы, гидролизге) секундына 1 микромоль субстрат.

2. ЖАЛПЫ ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ МАҚАЛАЛАР

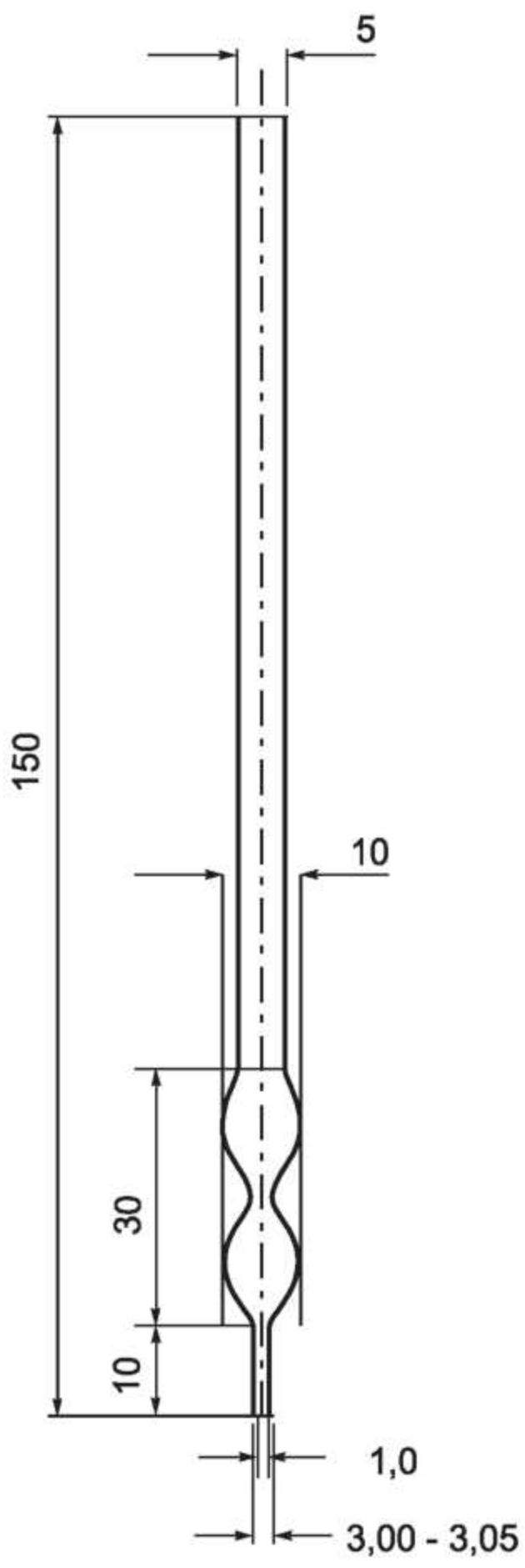
2.1. ТАЛДАУ ӘДІСТЕРІ

2.1.1. ЖАБДЫҚ

201010001-2019

2.1.1.1. Тамшы өлшегіш

"Тамшылар" термині стандартты тамшы өлшегіштен еркін ағатын тамшыларды білдіреді (2.1.1.1.-1-сурет). Стандартты тамшы өлшегіштер түссіз әйнектен жасалады. Төменгі ұшында оське перпендикуляр жазықтықта орналасқан дөңгелек тесік болады.



2.1.1.1.-1-сурет – Стандартты тамшы өлшегіш. Мөлшерлері миллиметрлермен берілген

Басқа тамшы өлшегіштерді, егер олар мынадай тесттің талаптарына сай келсе, қолдануға болады.

20 ± 1 °С температурадағы секундына бір тамшы жылдамдықпен тігінен қалыпта ұсталатын тамшы өлшегіштен (тамшуырдан) еркін ағатын Р жиырма су тамшысында массасы 1000 ± 50 мг болуы тиіс.

Тамшы өлшегішті қолданар алдында мұқият жуу керек. Әр тамшы өлшегіш үшін үш өлшем жасалады. Нәтижелердің бірде-біреуі үш өлшемнің орташа мәнінен 5% артық ауытқымауы тиіс.

201010002-2019

2.1.1.2. Шыны сүзгілердің кеуектілігі

Шектері шамамен алынған сүзгілерді қолдану салалары (микромметрлердегі диаметр):

- ≤2,5 — бактериалдық сүзгілеу;

2.1.1.2.-1-кесте - Шыны сүзгілердің кеуектілігі

Сүзгінің кеуектілігі ¹⁾	Кеуектің ең жоғары диаметрі, мкм	Германия	Франция	Ұлыбритания
1.6	1,6 кем	5f	—	—
—	1-2,5	5	—	5
4	1,6-4	—	—	—
—	4-6	—	5	—
10	4-10	4f	—	4
16	10 16	4	4	—
40	16 40	3	3	3
—	40-50	—	—	2
100	40 100	2	2	—
—	100-120	—	—	1
160	100-160	1	1	—
—	150-200	0	0	—
250	160-250	—	—	—
—	200 - 500	—	00	—

(1) Халықаралық стандарттау ұйымы (ISO) ұсынған және Еуропалық Фармакопея мақұлдаған (Ph. Eur.) жүйе

- 4-10 – ультра жұқа сүзу, үлкен диаметрлі микроорганизмдерді бөлу;
- 10-40 – талдамалық сүзу, өте жұқа сынапты сүзу, өте жұқа газды тарату;
- 40-100 – жұқа сүзу, сынапты сүзу, газды жұқа диспергациялау;

- 100-160 – ірі түйіршікті материалдарды сүзу, газдарды шашырату және жуу, басқа сүзгі материалдары үшін төсеніш ретінде пайдалану;

- 160-500 – өте ірі түйіршікті материалдарды сүзу, газдарды диспергациялау және жуу.

201010003-2019

2.1.1.3. Талдамалық мақсаттарға арналған ультракүлгін сәулелі шамдар

Кварц шамдарында ультракүлгін сәуле көзі ретінде сынап буы қолданылады. Шам шығаратын спектрдің көрінетін бөлігін жою үшін қолайлы сүзгіні қолдануға болады. Егер Фармакопея 254 нм немесе 365 нм ультракүлгін шамды қолдануды тағайындаса, құрамында сынап буы бар шамнан және максималды қарқындылығы шамамен 254 нм немесе 365 нм болатын сәулелену спектрін беретін сүзгіден тұратын құрылғы қолданылады. Пайдаланылатын шам диаметрі шамамен 5 мм натрий салицилатының стандартты дақтарын *G P силикагель* қабаты бар пластинада біркелкі анықтауға мүмкіндік беруі керек, ал дақ шамның сәулеленуіне перпендикуляр жерде зерттелуі тиіс.

Осы мақсат үшін максималды сәулеленуі 254 нм шамдарға 0,4 г/л *натрий салицилаты* Р 5 мкл ерітіндісін *96% спирте Р* (спирт флуоресценттенбеуі тиіс) және максималды сәулеленуі 365 нм шамдарға Р 2 г/л натрий салицилаты Р 5 мкл ерітіндісін пайдаланады. Жеке фармакопеялық мақалада көрсетілген шам мен хроматографиялық пластина арасындағы қашықтық жоғарыда көрсетілген сынақты жүргізу кезіндегі қашықтықтан аспауы тиіс.

201010004-2019

2.1.1.4. Електер

Шаршы тесіктері бар електі тиісті материалдардан жасайды. Талдамалық емес рәсімдер үшін диаметрі тиісті нөмірдегі електің шаршы саңылауының бүйірінен 1,25 есе үлкен дөңгелек тесіктері бар елек пайдаланылуы мүмкін. Електен жасалған материал мен електен өткізілген зат арасында өзара әрекеттесу болмауы тиіс. Жеке фармакопеялық мақалада ұнтақтау дәрежесі заттың атауынан кейін жақшада келтірілген микрометрдегі саңылау жағының номиналды мөлшеріне сәйкес келетін Елек нөмірін қолдана отырып көрсетіледі (2.1.1.4.-1-кесте).

Тесіктің мөлшері үшін ең жоғары рұқсат (+X): мөлшері номиналды мөлшерден X шамаға асатын тесіктер болмауы тиіс:

$$X = \frac{2(\omega^{0.75})}{3} + 4(\omega^{0.25}),$$

мұндағы:

Ω

– тесіктің номиналды мөлшері.

Тесік мөлшерінің орташа мәні үшін рұқсат ($\pm Y$): тесіктің орташа мөлшері номиналды мөлшерден $\pm Y$ шамаға артық ауытқымауы тиіс

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

Аралық рұқсат ($+Z$): тесіктердің жалпы санының 6%-дан аспайтынында " номиналды+X" және "номиналды +Z" арасында мөлшері болуы мүмкін:

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

Рамкаға салынған металл сым матасын тоқу үшін қолданылатын d сымның диаметрі 2.1.1.4.-1-кестеде келтірілген. Сым диаметрінің номиналды мөлшері d_{\max} және d_{\min} шегінде көрсетілген d мәндерінен ауытқуы мүмкін. Шектер ұсынылған номиналды мөлшердің $\pm 15\%$ рұқсат етілген диапазонында белгіленген. Сымның диаметрі бүкіл електе бірдей болуы тиіс.

2.1.1.4.-1-кесте — *Електің сипаттамасы*

Тесікке арналған рұқсат, мкм Сымның диаметрі, мкм

Електің нөмірі тесіктің номиналды мөлшері, мкм)	Тесікке арналған ең жоғары рұқсат	Тесіктің мөлшерінің орташа мәні үшін рұқсат	Аралық рұқсат	Ұсынылған номиналды диаметр	Рұқсат етілген шек	
					d_{\max}	d_{\min}
	+X	$\pm Y$	+Z	d	d_{\max}	d_{\min}
11 200	770	350	560	2500	2900	2100
8000	600	250	430	2000	2300	1700
5600	470	180	320	1600	1900	1300
4000	370	130	250	1400	1700	1200
2800	290	90	190	1120	1300	950
2000	230	70	150	900	1040	770
1400	180	50	110	710	820	600
1000	140	30	90	560	640	480
710	112	25	69	450	520	380
500	89	18	54	315	360	270
355	72	13	43	224	260	190

250	58	9,9	34	160	190	130
180	47	7,6	27	125	150	106
125	38	5,8	22	90	104	77
90	32	4,6	18	63	72	54
63	26	3,7	15	45	52	38
45	22	3,1	13	32	37	27
38	—	—	—	30	35	24

201010005-2019

2.1.1.5. Салыстырмалы сынақтарға арналған түтіктер

Салыстырмалы сынақтар үшін қолданылатын түтіктер – бұл ішкі диаметрі бірдей және түбі мөлдір жалпақ түссіз әйнектен жасалған арнайы таңдалған түтіктер.

Сұйықтық қабатын ақ немесе қажет болған жағдайда қара фонда түтіктің жоғарыдан төмен қарай осі бойымен зерттейді. Сынақ шашыраңқы жарықта жүргізіледі.

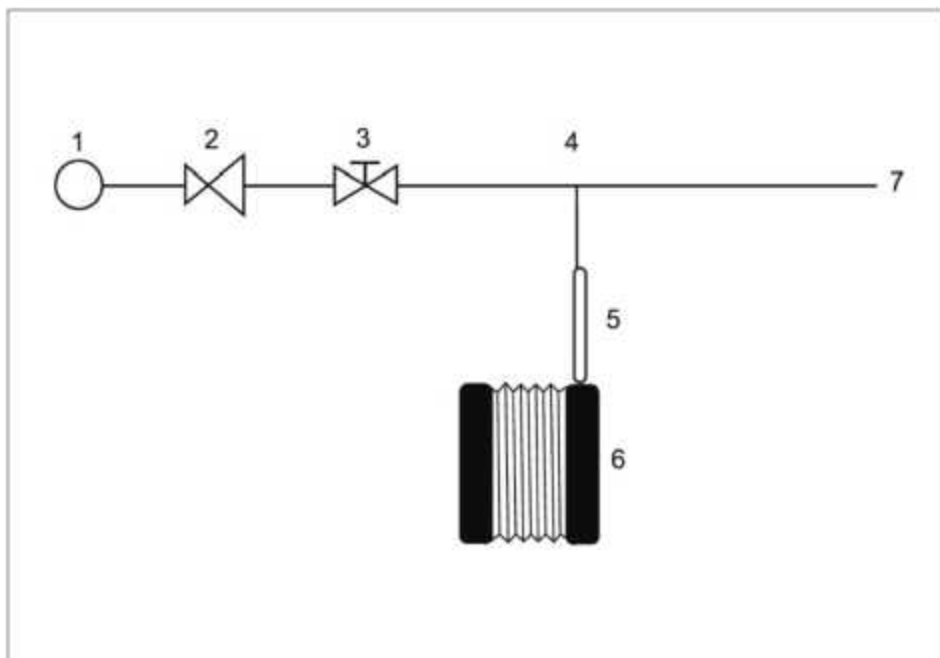
Ішкі диаметрі 16 мм түтіктерді пайдаланған жөн. Ішкі диаметрі үлкен түтіктер сыналатын сұйықтықтың көлемі түтіктердегі сұйықтықтың биіктігі ішкі диаметрі 16 мм түтіктердегі сұйықтық пайдаланылатын ұқсас сынақ кезіндегіден төмен болмайтындай етіп ұлғайған жағдайда жоғарыда аталғандардың орнына пайдаланылуы мүмкін.

201010006-2019

2.1.1.6. Индикаторлық түтікшелер

Индикаторлық түтікшелер – инертті мөлдір материалдан тұратын және олар арқылы газдың өту мүмкіндігін ескере отырып құрастырылған герметикалық цилиндрлік түтіктер. Олардың құрамында анықталатын затты визуализациялауға жарамды, инертті жеткізгіште адсорбцияланған және қажет болған жағдайда заттарды кетіруге арналған қосымша жоғарғы қабаттар және/немесе адсорбцияланатын сүзгілер анықталатын затпен өзара әрекет етуі мүмкін бар реагент бар. Индикатор қабатында белгілі бір затты анықтауға мүмкіндік беретін бір реагент не бірнеше заттарды (бір қабатты және көп қабатты түтіктер) анықтауға арналған бірнеше реагент бар.

Сынақтар индикаторлық түтікше арқылы қажетті газ көлемі өткізіліп жүргізіледі. Боялған қабаттың ұзындығы немесе градуустау шкаласындағы түс өзгерісінің қарқындылығы анықталатын құрамдастың массалық концентрациясының функциясы мен шамасы болып табылады.



2.1.1.6.-1-сурет – Индикатор түтіктеріне арналған құрылғы. 1. Газ беру; 2. Қысым реттегіш; 3. Инелі клапан; 4. Т-тәрізді учаске; 5. Индикаторлық түтікше; 6. Индикаторлық түтікшеге арналған сорғы; 7. Газдың атмосфераға шығуы үшін ашық ұшы. Индикаторлық түтікшелерді тексеру жасаушының нұсқаулықтарына сәйкес жүргізіледі.

Өлшеуге дайындық. Ол жасаушының нұсқауларына сәйкес немесе мынадай түрде жүргізіледі.

Газ беру құрылғысы қысым реттегішіне инелі клапанмен қосылады. Түтікшенің иілгіш шлангісін клапанның Т-тәрізді учаскесіне қосады және жүйені үрлейді (2.1.1.6.-1-сурет). Индикаторлық түтікшенің ашық ұшын шлангінің қысқа ұшына жалғайды және сорғымен түтікше арқылы өтетін талданатын газдың көлемін реттейді. Градустау шкаласында боялған қабаттың ұзындығына немесе түс қарқындылығына сәйкес келетін мәндерді жазады. Талдаудың теріс нәтижесі кезінде индикаторлық түтікше тиісті қоспасы бар калибрлеу газының көмегімен тексерілуі тиіс.

Әртүрлі компрессорлық майларды кеңінен қолдануды ескере отырып, май түтікшесінің қолданылатын майға реакциясын тексеру қажет. Әртүрлі майларға арналған реакциялық қабілеттілік туралы ақпарат түтікшеге қоса берілген ілеспе парақта келтіріледі. Егер пайдаланылған май ілеспе парақта көрсетілмесе, түтікше жасаушы реакциялық қабілеттілікті тексеруге және қажет болған жағдайда құрылғыны осы майға арналған арнайы түтікшемен қамтамасыз етуі тиіс.

Көміртегі диоксидіне арналған индикаторлық түтікше. Сіңіргіш сүзгілер мен гидразин және кристалды күлгін индикаторлары үшін қолайлы жеткізгіштер бар герметикалық шыны түтікше. Ең аз анықталатын концентрация – $\pm 15\%$ салыстырмалы стандартты ауытқумен 100 ppm.

Күкірт диоксидіне арналған индикаторлық түтікше. Сіңіргіш сүзгілер мен йод және крахмал индикаторлары үшін қолайлы жеткізгіштер бар герметикалық шыны түтікше. Ең аз анықталатын концентрация – $\pm 15\%$ салыстырмалы стандартты ауытқумен 0,5 ppm.

Майларға арналған индикатор түтігі. Сіңіргіш сүзгілер мен күкірт қышқылы индикаторы үшін қолайлы жеткізгіштер бар герметикалық шыны түтікше. Ең аз анықталатын концентрация – $\pm 30\%$ салыстырмалы стандартты ауытқумен 0,1 мг/м³.

Азот монооксиді мен азот диоксидіне арналған индикаторлық түтікше. Сіңіргіш сүзгілер мен тотығу қабатына (CR (VI) тұзы) және дифенил бензидин индикаторына қолайлы жеткізгіштер бар герметикалық шыны түтікше. Ең аз анықталатын концентрация – $\pm 15\%$ салыстырмалы стандартты ауытқумен 0,5 ppm.

Көміртек монооксидіне арналған индикаторлық түтікше. Сіңіргіш сүзгілер мен йод (V) оксиді, селен диоксиді және түтінді күкірт қышқылы индикаторларына қолайлы жеткізгіштер бар герметикалық шыны түтікше. Ең аз анықталатын концентрация – $\pm 15\%$ салыстырмалы стандартты ауытқумен 5 ppm немесе одан кем.

Күкіртсутекке арналған индикаторлық түтікше. Сіңіргіш сүзгілер мен қорғасын тұздары индикаторына қолайлы жеткізгіштер бар герметикалық шыны түтікше. Ең төменгі анықталатын концентрация – $\pm 10\%$ салыстырмалы стандартты ауытқумен 1 ppm немесе одан кем.

Су буына арналған индикаторлық түтікше. Сіңіргіш сүзгілер мен магний перхлораты индикаторына қолайлы жеткізгіштер бар герметикалық шыны түтікше. Ең төменгі анықталатын концентрация – $\pm 20\%$ салыстырмалы стандартты ауытқумен 67 ppm немесе одан кем.

2.2.2. ФИЗИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ФИЗИКАЛЫҚ-ХИМИЯЛЫҚ ТАЛДАУ ӘДІСТЕРІ

201020001-2019

2.1.2.1. Сұйықтардың мөлдірлігі және опалесценция дәрежесі

КӨЗБЕН ШОЛУ ӘДІСІ

Сұйықтықтардың мөлдірлігі мен лайлылық дәрежесін анықтау үшін ішкі диаметрі 15 мм-ден 25 мм-ге дейін жалпақ түбі бар түссіз, мөлдір және нейтральды шыныдан жасалған бірдей түтіктер қолданылады; сыналатын сұйықтық қабатының биіктігі 40 мм. Сұйықтықты объектілерді қара фондағы түтіктердің пробиркалардың тік осі бойымен қарап, салыстыру суспензиясын дайындағаннан кейін 5 минуттан кейін шашыраңқы күндізгі жарықта салыстырудың жаңадан дайындалған суспензиясымен (қабаттың биіктігі

40 мм) салыстырады. Шашыраңқы жарық I салыстыру суспензиясы судан P оңай ерекшеленетіндей, ал II салыстыру суспензиясы I салыстыру суспензиясынан оңай ерекшеленетіндей болуы тиіс.

Мөлдірлігі бойынша судан P ерекшеленбейтін немесе жоғарыда сипатталған жағдайларда ерітіндіні дайындау кезінде пайдаланылатын немесе қарқындылығы бойынша I салыстыру суспензиясының бұлыңғырлығынан аспайтын сұйықтықтар мөлдір болып саналады.

Гидразин сульфатының ерітіндісі. 1,0 г P гидразин сульфатын P суда ерітеді және сумен P 100,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Ерітінді 4-6 сағат ішінде ұсталады.

Гексаметилентетрамин ерітіндісі. 2,5 г P гексаметилентетрамин 100 мл P суда сыйымдылығы 100 мл. кептелген тығыны бар колбада ерітеді.

Бастапқы опалесцирлеуші суспензия (формазин суспензиясы). Гидразин сульфатының 25,0 мл ерітіндісін дайындалған гексаметилентетрамин ерітіндісіне қосады, араластырып, 24 сағат бойы ұстайды. Суспензия әйнек ыдыста сақтаған кезде 2 ай бойы тұрақты болады, оның бетінде ақаулар болмайды. Суспензия бөлшектері әйнекке жабысып қалуы мүмкін, сондықтан қолданар алдында суспензияны мұқият шайқайды.

Опалесценция стандарты. 15,0 мл бастапқы опалесцирлеуші суспензияны P сумен 1000,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Опалесценция стандартының жарамдылық мерзімі 24 сағаттан аспайды.

Салыстыру суспензиясы. Салыстыру суспензияларын дайындау 2.1.2.1.-1-кестеге сәйкес жүргізіледі. Опалесценция стандарты мен суын P араластырады және тікелей қолданар алдында шайқайды.

Лайлану стандарты. Гидразин сульфаты ерітіндісі мен гексаметилентетрамин ерітіндісінің тең көлемін араластыру арқылы дайындалған формазин суспензиясы 4000 NTU (Nephelometric Turbidity Units — нефелометриялық лайлану бірліктері) салыстырудың бастапқы суспензиясы болып табылады. I, II, III және IV салыстырудың суспензиялары сәйкесінше 3 NTU, 6 NTU, 18 NTU және 30 NTU мәндеріне ие. Тұрақты сұйылтылған лайлану стандарттарын дайындауға жарамды формазиннің тұрақтандырылған суспензиялары коммерциялық тұрғыдан қол жетімді және жоғарыда көрсетілгендей дайындалған стандарттармен салыстыруға төтеп берген жағдайда пайдаланылуы мүмкін.

Формазиннің лайлылықты анықтау үшін стандарт ретінде кеңінен қолданылуын анықтайтын бірқатар сипаттамалары бар. Оны алдын-ала талданған реактивтерден жаңғыртып дайындауға болады. Физикалық сипаттамалары оны жарық шашырауын калибрлеу үшін стандарт ретінде пайдалануға мүмкіндік береді. Формазин полимері кездейсоқ конфигурациялар болатын әртүрлі ұзындықтағы тізбектерден тұрады. Бұл сынақ үлгілерінде орналасқан басқа ықтимал мөлшерлермен және нысандармен бөлшектерге талдамалы түрде сәйкес келетін нысандар мен мөлшерлердің кең спектрі

бар бөлшектердің пайда болуына әкеледі. Формазиннің трассалануы, жаңғыртылуы және жарықты шашырату қасиеттерінің арқасында аспаптық калибрлеу алгоритмдері мен орындау критерийлері осы стандартқа негізделген.

2.1.2.1.-1-кесте – Салыстыру суспензияларын дайындау

	I	II	III	IV
Опалесценция	5,0	10,0	30,0	50,0
стандарты, мл				
P су, мл	95,0	90,0	70,0	50,0

ҚҰРАЛДЫҚ ӘДІСТЕР

КІРІСПЕ

Ерітіндінің лайлану дәрежесі опалесцирлеуші ерітінділер мен суспензиялардың оптикалық тығыздығының субмикроскопиялық біртекті болмауы есебінен жарықтың сіңуін немесе шашырауын аспаптық өлшеу арқылы анықталуы мүмкін. Практикада 2 әдіс қолданылады: нефелометрия және турбидиметрия. Боялған сынақ үлгілерінің лайлылығын өлшеу үшін таңдалған сигналдардың қатынасына негізделген салыстырмалы турбидиметрия және нефелометрия әдістері қолданылады.

Суспензияланған бөлшектермен жарықтың шашырау әсерін не өтпелі жарықтың (турбидиметрия) не шашыраңқы жарықтың (нефелометрия) көмегімен өлшеуге болады. Салыстырмалы турбидиметрия нефелометрия мен турбидиметрияның да принциптерін біріктіреді. Турбидиметрия мен нефелометрияны аздап опалесцирлеуші суспензиялар болған жағдайда қолдануға болады. Тек нақты белгіленген жағдайларда дайындалған салыстыру суспензиялары қолданылуы тиіс. Сандық анықтамалар үшін калибрлеу графигін құру қажет болып табылады, өйткені суспензияның оптикалық қасиеттері мен диспергирленген фазаның концентрациясы арасындағы байланыс ең жақсы жағдайда жартылай эмпирикалық болып табылады.

Боялған сұйықтықтардың опалесценциясын анықтау таңдалған сигналдардың қатынасына негізделген салыстырмалы турбидиметрия немесе нефелометрия әдісімен жүргізіледі, өйткені бояу теріс әсер етеді, құлаған және шашыраңқы жарықты әлсіретіп, лайлану мәнін азайтады. Әсері соншалықты үлкен, тіпті орташа боялған үлгілер жағдайында да қарапайым нефелометрлерді қолдануға болмайды.

Ашықтық пен опалесценцияны аспаптық бағалау – бұл аналитиктің көру өткірлігіне тәуелді емес неғұрлым селективті әдіс. Сандық нәтижелер сапаны мониторингтеу және процесті бақылау үшін, әсіресе сақтау кезінде тұрақтылықты тексеру үшін неғұрлым көрнекі болып табылады. Мысалы, тұрақтылық бойынша алдын ала сандық деректер дәрілік препараттың немесе фармацевтикалық субстанцияның осы партиясының сақтау мерзімі аяқталғанға дейін жарамдылық мерзімі үшін шекті мәннен асып кету мүмкіндігін айқындау үшін пайдаланылуы мүмкін.

НЕФЕЛОМЕТРИЯ

Суспензияны жарық түсетін бағытқа белгілі бір бұрышпен қараған кезде жүйе суспензия бөлшектерінен жарықтың шағылысуы салдарынан бұлыңғыр болып көрінеді (Тиндаль әсері). Лайланған сұйықтыққа түсетін жарық сәулесінің белгілі бір бөлігі ол арқылы өтеді, екінші бөлігі сіңеді, ал қалған бөлігі тоқтатылған бөлшектермен таралады. Егер өлшеу түсетін жарық сәулесіне 90° бұрышпен жүргізілсе, суспендирленген бөлшектермен шашыраңқы жарық бөлшектердің шашырауға әсер ететін саны мен мөлшері тұрақты болып қалған жағдайда, олардың концентрациясын анықтау үшін қолданылуы мүмкін. Салыстыру суспензиясының тұрақты лайлану дәрежесі болуға тиіс, ал сынақ үлгісі мен салыстыру суспензиялары бірдей жағдайларда дайындалуға тиіс. Тиндаль әсері бөлшектердің санына және олардың мөлшеріне байланысты. Нефелометриялық деректер нефелометриялық лайлылық бірлігі (*NTU*) мәні мен детектордың сигналына қатысты мәндер арасында сызықтық байланыс байқалған кезде суспензиялардың төмен лайлылығы кезінде анағұрлым сенімді. Лайлылық дәрежесі жоғарылаған кезде түсетін жарық барлық бөлшектерге түспейді, ал басқа бөлшектердің шашыраңқы сәулеленуі детекторға барар жолда сіңеді. Дұрыс өлшеу жүргізілуі мүмкін максималды нефелометриялық мән 1750-2000 *NTU* диапазонында болады. Сызықтықты растау үшін кемінде төрт концентрация бойынша калибрлеу графигін құру қажет.

ТУРБИДИМЕТРИЯ

Лайлылық – бұл жарық пен сұйықтықта суспензияланған бөлшектердің өзара әрекеттесуі кезінде пайда болатын оптикалық қасиет. Бұл оптикалық қасиеттің анықтамасы, ол түсетін жарық сыналатын үлгі арқылы түзу сызықтан өтетіннен гөрі, көп мөлшерде шашырайтындығына немесе сіңуіне негізделеді. Суспензиядағы қатты бөлшектердің санын өткен жарықтың қарқындылығын өлшеу арқылы анықтауға болады. Лайлылық пен концентрация арасындағы сызықтық байланыс суспензиядағы бөлшектердің мөлшерінің біртектілігі мен гомогендігі жағдайында байқалады. Бұл кішкентай бөлшектері бар өте сұйылтылған суспензияларға ғана қатысты. Сызықтықты растау үшін кем дегенде төрт концентрацияда калибрлеу графигін құру қажет.

САЛЫСТЫРМАЛЫ ТУРБИДИМЕТРИЯ

Салыстырмалы турбидиметрияда өткен жарықтың қарқындылығының 90° бұрышпен таралған жарықтың қарқындылығына қатынасы анықталады. Мұндай сынақты өткізу сыналатын үлгіні бояудың әсерін өтейді. Бұл әсерге толқын ұзындығы 860 нм болатын инфрақызыл диодты жарық көзі ретінде пайдалану арқылы қол жеткізуге болады. Құрылғының фотодиодты детекторлары шашыраған жарықтың қарқындылығын, сондай-ақ сыналатын үлгі алдындағы тікелей бағыттағы шашырау қарқындылығын (шағылысқан жарық) және тікелей сыналатын үлгі арқылы өтетін жарық қарқындылығын 90° бұрышпен алады және өлшейді. *NTU* бірліктеріндегі өлшенген нәтижелер (қатынас) 90° бұрышпен шашыраңқы жарықтың қарқындылығының тікелей бағыттағы шашыраңқы қарқындылық пен өткен жарықтың

қарқындылығы сомасына қатынасы ретінде есептеледі. Салыстырмалы турбидиметрияда бөгде жарықтың әсері шамалы болады. Нефелометрлер түссіз сұйықтықтардың лайлану дәрежесін өлшеу үшін қолданылады.

2.1.2.1.-2-кесте - Формазиннің әртүрлі суспензиялары үшін опалесценция мәндері

Формазиннің суспензиясы	Опалесценция мәндері (NTU)
Салыстыру суспензиясы I	3
Салыстыру суспензиясы II	6
Салыстыру суспензиясы III	18
Салыстыру суспензиясы IV	30
Опалесценция стандарты	60
Бастапқы опалесценциялаушы суспензия	4000

Салыстырмалы турбидиметрия көмегімен I – IV салыстыру суспензияларының лайлылық дәрежесін анықтау концентрациялар мен өлшенген мәндер арасындағы байланысты көрсетті. *NTU сызықтық (2.1.2.1.-2-кестені қараңыз). I – IV салыстыру суспензияларын құрылғыны калибрлеу үшін қолдануға болады.*

ОПАЛЕСЦЕНЦИЯНЫ ҚҰРАЛДЫҚ АНЫҚТАУ

Жеке фармакопоялық мақалаларда келтірілген талаптар лайлылық дәрежесін салыстырудың нақты суспензиясымен салыстырғанда көзбен шолып анықтауға арналған терминдерде көрсетілген. Жеке фармакопоялық мақалаларда келтірілген талаптарға сәйкестікті растау үшін аспап төменде көрсетілген талаптарға сәйкес келген жағдайда және егер калибрлеу I – IV салыстыру суспензиясы мен су Р немесе пайдаланылатын еріткішті пайдалана отырып жүргізілген жағдайда лайлылық дәрежесін анықтаудың аспаптық әдістері де пайдаланылуы мүмкін.

Аспап. Таңдалған дабылдардың арақатынасын пайдаланатын салыстырмалы турбидиметрияға арналған аспаптарда немесе нефелометрлерде жарық көздері ретінде 2700 К температурада жұмыс істейтін, шамамен 550 нм спектральдық сезімталдығы бар вольфрам шамын немесе 60 нм спектральдық өткізу өрісі бар 860 нм ең көп өткізетін инфрақызыл жарық шығаратын диодты пайдаланады. Басқа қолайлы жарық көздерін пайдалануға да болады. Сынақ үлгісімен жарықты шашыратуда немесе өткізуде өзгерістерді жазатын детекторлар ретінде әдетте кремний фотодиодтары мен фото көбейткіштер қолданылады. $(90 \pm 2,5)^\circ$ бұрышындағы шашыраңқы жарық бастапқы детектормен тіркеледі. Қалған детекторлар тікелей және кері бағытта шашыраудың қарқындылығын, сондай-ақ өтетін жарықтың қарқындылығын тіркейді. Қолданылатын аспаптар белгілі бір лайлылық дәрежесі бар стандарттарды пайдалана отырып калибрленеді; бұдан басқа, аспаптар лайлылық дәрежесін автоматты түрде анықтауға қабілетті болуы тиіс. NTU-да көрсетілген сынақ нәтижелері тікелей аспап дисплейінен оқылады және жеке фармакопоялық мақалада келтірілген ерекшелікпен салыстырылады.

Аспап мынадай техникалық шарттарға сәйкес келсе жарамды деп саналады.

- Өлшем бірліктері: NTU. NTU формазиннің бастапқы стандартты үлгісінің лайлылығына негізделген. Сондай-ақ FTU (formazin Turbidity Units — формазин бойынша лайлылық бірліктері) немесе FNU (Formazin Nephelometry Units – формазинді нефелометриялық бірліктер) пайдаланылуы мүмкін, олар төмен мәндерде (40 NTU-ға дейін) NTU-ға тең. Бұл бірліктер барлық үш аспаптық әдістерде қолданылады (нефелометрия, турбидиметрия және салыстырмалы турбидиметрия).

- Өлшеу диапазоны: 0,01 NTU-дан 1100 NTU-ға дейін.

- Рұқсат: 0,01 NTU диапазонында (0-10) NTU; 0,1 NTU диапазонында (10-100) NTU; 1 NTU диапазонында 100 NTU астам. Аспапты формазинді салыстыру суспензиясын қолдану арқылы калибрлейді және бақылайды.

- Дәлдік: (0-10) диапазонда NTU: \pm (кұрал көрсеткішінің 2% + 0,01) NTU; (10-1000) диапазонда NTU: \pm 5 %.

- Қайталануы: 1-10 NTU диапазонында: \pm 0,01 NTU; (10-1000) NTU диапазонында: өлшенген мәннен \pm 2%.

- Калибрлеу: қызығушылық білдірілген диапазонда формазинді салыстырудың 4 суспензиясын қолданады. Жоғарыда сипатталған салыстыру суспензиялары немесе бастапқы салыстыру суспензиялары бойынша калибрленген қолайлы стандартты үлгілер қолданылуы мүмкін.

- Бөгде жарық: бөгде жарық турбидиметриялық өлшеулердің төмен мәндеріндегі кателіктердің маңызды көзі болып табылады; бөгде жарық детектордың оптикалық жүйесіне түседі, бірақ сыналатын үлгіден келмейді; (0-10) NTU диапазонында 0,15 NTU-дан аз, (10-1000) NTU диапазонында 0,5 NTU-дан аз.

Жоғарыда көрсетілген талаптарға жауап беретін және "Көзбен шолу әдісі" бөлімінде сипатталған салыстыру суспензияларын пайдалана отырып тексерілген аспаптар көзбен шолып анықтаудың орнына жеке фармакопоялық мақаланың талаптарына сәйкестігін растау үшін пайдаланылуы мүмкін.

Толық валидацияланған және болжамды пайдалану үшін жарамды болған жағдайда жоғарыда көрсетілгендерден ерекшеленетін сипаттамалары (өлшеу диапазоны, ажыратымдылығы, дәлдігі, қайталануы) бар аспаптар пайдаланылуы мүмкін. Жекелеген сыналатын фармацевтикалық субстанциялар/дәрілік препараттар үшін пайдалану мүмкіндігін растау үшін сынақ әдістемесі валидациялануы тиіс. Аспап пен әдістеме сыналатын үлгінің қасиеттеріне қайшы келмеуі тиіс.

201020002-2019

2.1.2.1. Сұйықтықтардың түсі және түсінің қанықтығы

Қоңыр-сары-қызыл қатардағы сұйықтықтар мен ерітінділердің боялу дәрежесін анықтау жеке фармакопоялық мақалада көрсетілгендей, төменде сипатталған екі әдістің

бірімен салыстырудың тиісті ерітінділерімен салыстыру арқылы көзбен шолып жүргізіледі.

Сұйықтықтардың түсі мен бояу қарқындылығын анықтау үшін аспаптық фармакопоялық әдістерді пайдалануға тиісті валидация болған кезде жол беріледі.

Ерітінді, егер ол Р сумен немесе еріткішпен салыстыруға шыдаса немесе В9 салыстыру ерітіндісінен аса қарқынды боялмаса, түссіз болып саналады.

I ӘДІС

2,0 мл сыналатын сұйықтықты сыртқы диаметрі 12 мм болатын түссіз, мөлдір, бейтарап әйнектен жасалған бірдей түтіктерді қолдана отырып, жеке мақалада көрсетілген 2,0 мл Р сумен, еріткішпен немесе салыстыру ерітіндісімен (салыстыру ерітінділерінің кестесін қараңыз) салыстырады. Түстерді салыстыру объектілерді ақ күңгірт фонда көлденеңінен (түтіктердің осіне перпендикуляр) қарау арқылы күндізгі жарықта шашыраңқы шағылысқан жарықта жүргізіледі.

II ӘДІС

Қабатының биіктігі 40 мм болатын сыналатын сұйықтық ішкі диаметрі 15 мм-ден 25 мм-ге дейінгі жалпақ түбі бар түссіз, мөлдір, бейтарап әйнектің бірдей түтіктерін қолдана отырып, жеке мақалада көрсетілген 40 мм Р су, еріткіш немесе салыстыру ерітіндісінің қабатымен салыстырылады (салыстыру ерітінділерінің кестесін қараңыз).

РЕАКТИВТЕР

БАСТАПҚЫ ЕРІТІНДІЛЕР

Сары ерітінді. 46 г Р темір (III) хлоридін — Р хлорлы-сутекті қышқыл – Р су (25:975 , айн/айн) 900 мл қоспада ерітіліп, 1000,0 мл көлеміне дейін сол еріткішпен жеткізіледі. Алынған ерітіндінің концентрациясын анықтайды және ерітіндіні 1 мл-дегі $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ О мөлшері 45,0 мг теңескенше сол еріткіш араластырады.

Ерітіндіні жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Концентрацияны анықтау. Алынған ерітіндінің 10,0 мл конустық колбуска сыйымдылығы 250 мл тығынмен салады, 15 мл Р су, 5 мл Р хлорлы-сутекті қышқыл және 4 г Р калий йодидін қосады, колбаны жабады және қараңғы жерде 15 минут ұстайды. 100 мл Р су қосады және бөлінген йодты 0,1 м натрий тиосульфатының ерітіндісімен титрлейді, титрлеудің соңында индикатор ретінде 0,5 мл крахмал ерітіндісін қосады.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфатының ерітіндісі 27,03 мг $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ сәйкес келеді.

Қызыл ерітінді. 60 г Р кобальт хлоридін 900 мл Р хлорлы-сутекті қышқыл – Р су (25 :975, айн/айн) қоспасында ерітіп, сол еріткішпен 1000,0 мл көлеміне жеткізеді.

Алынған ерітіндінің концентрациясын анықтайды және ерітіндіні 1 мл-дегі $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ мөлшері 59,5 мг теңесуі үшін сол еріткішпен сұйылтады.

Концентрацияны анықтау. 5,0 мл алынған ерітіндіні сыйымдылығы 250 мл кептелген тығыны бар конустық колбаға салады, 5 мл сұйылтылған *P* пероксидінің сутегі ерітіндісін және 10 мл 300 г/л *P* натрий гидроксиді ерітіндісі қосады, 10 минут мұқият қайнатады, салқындатылады және 60 мл сұйылтылған *P* күкірт қышқылын және 2 г *P* калий йодидін қосады. Шығарылған йодты 0,1 м натрий тиосульфатының ерітіндісімен титрлейді, титрлеудің соңында индикатор ретінде 0,5 мл крахмал ерітіндісін қосып, бозғылт қызғылт дақ пайда болғанға дейін титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 23,79 мг $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ сәйкес келеді.

Көк ерітінді. 63 г *P* мыс(II) пентагидрат сульфатын *P* хлорлы-сутекті қышқыл – *P* су (25:975, айн/айн) 900 мл қоспасында ерітіп, сол еріткішпен 1000,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің концентрациясын анықтайды және ерітіндіні сол еріткішпен 1 мл-дегі $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ құрамы 62,4 мг-ға тең болатындай етіп араластырады.

Концентрацияны анықтау. 10,0 мл алынған ерітіндіні конустық колбұсқа сыйымдылығы 250 мл тығынмен салынады, 50 мл *P* су, 12 мл *P* араластырылған сірке қышқылын және 3 г *P* калий йодидін қосады. Шығарылған йодты 0,1 м натрий тиосульфатының ерітіндісімен титрлейді, титрлеудің соңында индикатор ретінде 0,5 мл *P* крахмал ерітіндісін қосып, бозғылт қоңыр түс пайда болғанға дейін титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 24,97 мг $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ сәйкес келеді.

СТАНДАРТТЫ ЕРІТІНДІЛЕР

Бес стандартты ерітіндіні 2.1.2.2.-1-кестеде көрсетілгендей үш бастапқы ерітіндіні қолдана отырып дайындайды.

Стандартты ерітінділер

I және II әдістер үшін салыстыру ерітінділері.

Салыстыру ерітінділері 2.1.2.2.-2 – 2.1.2.2.-6-кестелерде көрсетілгендей бес стандартты ерітінділерді қолдана отырып дайындалады.

Сақтау

I әдіс бойынша сұйықтықтардың түс қарқындылығын анықтауға арналған салыстыру ерітінділері сыртқы диаметрі 12 мм болатын түссіз, мөлдір, бейтарап әйнектен жасалған дәнекерленген түтіктерде жарықтан қорғалған жерде сақталуы мүмкін.

II әдіс бойынша сұйықтықтардың түс қарқындылығын анықтау үшін салыстыру ерітінділері тікелей қолданар алдында стандартты ерітінділерден дайындалады.

2.1.2.2.-1-кесте.

Стандартты ерітінді	Көлемі, мл			Хлорлы-сутекті қышқыл (10 г/л)
	Сары ерітінді	Қызыл ерітінді	Көк ерітінді	
В (қоңыр)	3,0	3,0	2,4	1,6
ВУ (қоңыр-сары)	2,4	1,0	0,4	6,2
У (сары)	2,4	0,6	0,0	7,0
ГУ (жасыл-сары)	9,6	0,2	0,2	0,0
Р (қызыл)	1,0	2,0	0,0	7,0

2.1.2.2.-2-кесте – Салыстыру ерітінділері В

Көлемі, мл

Салыстыру ерітіндісі	Стандартты ерітінді В	Хлорлы-сутекті қышқыл (10 г/л HCl)
В ₁	75,0	25,0
В ₂	50,0	50,0
В ₃	37,5	62,5
В ₄	25,0	75,0
В ₅	12,5	87,5
В ₆	5,0	95,0
В ₇	2,5	97,5
В ₈	1,5	98,5
В ₉	1,0	99,0

2.1.2.2.-3-кесте – Салыстыру ерітінділері ВУ

Салыстыру ерітіндісі	Көлемі, мл	
	Стандартты ерітінді ВУ	Хлорлы-сутекті қышқыл (10 г/л HCl)
ВУ ₁	100,0	0,0
ВУ ₂	75,0	25,0
ВУ ₃	50,0	50,0
ВУ ₄	25,0	75,0
ВУ ₅	12,5	87,5
ВУ ₆	5,0	95,0
ВУ ₇	2,5	97,5

2.1.2.2.-4-кесте – Салыстыру ерітінділері У

Салыстыру ерітіндісі	Көлемі, мл	
	Стандартты ерітінді У	Хлорлы-сутекті қышқыл (10 г/л HCl)

У ₁	100,0	0,0
У ₂	75,0	25,0
У ₃	50,0	50,0
У ₄	25,0	75,0
У ₅	12,5	87,5
У ₆	5,0	95,0
У ₇	2,5	97,5

2.1.2.2.-5-кесте – Салыстыру ерітінділері GY

Көлемі, мл

Салыстыру ерітіндісі	Стандартты ерітінді ОУ	Хлорлы-сутекті қышқыл (10 г/л HCl)
GY 1	25,0	75,0
GY 2	15,0	85,0
GY 3	8,5	91,5
GY 4	5,0	95,0
GY 5	3,0	97,0
GY 6	1,5	98,5
GY 7	0,75	99,25

2.1.2.2.-6-кесте – Салыстыру ерітінділері R

Көлемі, мл

Объем, мл

Салыстыру ерітіндісі	Стандартты	Хлорлы-
	ерітінді R	сутекті қышқыл (10 г/л HCl)
R1	100,0	0,0
R2	75,0	25,0
R3	50,0	50,0
R4	37,5	62,5
R5	25,0	75,0
R6	12,5	87,5
R7	5,0	95,0

201020003-2019

2.1.2.3. рН потенциометриялық анықтау

Су ерітіндісінің рН мәні – бұл ерітіндідегі сутегі иондарының концентрациясын шартты түрде білдіретін ондағы сутегі иондарының белсенділігінің теріс логарифмі. Практикада бұл мән эксперименталды түрде анықталады.

Сыналатын ерітіндінің рН мәні салыстыру ерітіндісінің рН мәніне (рН_с) мынадай теңдеумен байланысты:

$$pH = pH_s - \frac{E - E_s}{k},$$

мұндағы: E – вольтпен көрсетілген сыналатын ерітіндісі бар ұяшықтың электр қозғаушы күші;

E_s – вольтпен көрсетілген белгілі рН (pH_s)-мен салыстыру ерітіндісі бар ұяшықтың электр қозғаушы күші;

k – вольтпен көрсетілген көлбеу коэффициенті (рН мәні бір бірлікке өзгерген кезде потенциалдың өзгеруі және Нернст тендеуі бойынша есептелген) (2.1.2.3-1-кестені қараңыз).

2.1.2.3.-1-кесте – Әртүрлі температурадағы k мәндері

Температура, °С	k , В
15	0,0572
20	0,05820
25	0,5920
30	0,6010
35	0,0611

рН потенциометриялық анықтау талданатын ерітіндіге батырылған екі қолайлы электродтан тұратын гальваникалық элементтің электр қозғаушы күшін (ЭҚК) өлшеу арқылы жүргізеді; электродтардың бірі сутегі иондарына сезімтал (әдетте ол шыны электрод), екіншісі салыстыру электроды (мысалы, хлор-күміс электрод). Көбінесе температура датчигімен бірге олар бір ықшам электродқа біріктіріледі.

Аспап. Өлшеу құралы – кіріс кедергісі бар вольтметр, пайдаланылатын электродтардың кедергісі кемінде 100 есе көп. Аспап әдетте рН бірліктерінде градусталған және кемінде 0,05 рН бірлігі немесе 0,003 В дәлдікпен өлшеу жүргізуге мүмкіндік беретін сезімталдығы бар.

Қазіргі заманғы рН-метрлері микропроцессорлық болып табылады және берілген нұсқаулықтарға сәйкес микробағдарламаның немесе аспап жасаушының бағдарламалық қамтымының көмегімен басқарылады.

Электродтармен жұмыс. Электродтар тиісті түрде және өндірушінің ұсыныстарына сәйкес сақталады (мысалы, электролит ерітіндісінде немесе сақтауға жарамды ерітіндіде). Өлшеу алдында электродтар көзбен шолып тексеріледі. Толтырылатын электродтар үшін шыны шарда ауа көпіршіктері болмауын тексеріп, ішкі электролит ерітіндісінің жеткілікті деңгейіне көз жеткізеді. Өлшеу кезінде толтыру саңылауы ашық күйінде қалуы тиіс. Сондай-ақ, салыстыру электродының диафрагмасын тексеру ұсынылады. Электродты бірінші рет қолданар алдында немесе егер электрод электролит ерітіндісі болмаған жағдайда сақталса, әдетте өндірушінің ұсыныстарына сәйкес электродты кондициялауды жүргізу қажет. рН мәнінің тым баяу тұрақтануы (

яғни, ұзақ жауап беру уақыты) немесе нөлдік нүктенің жылжуы, көлбеудің азаюы немесе калибрлеу кезінде байқалатын кез келген басқа проблемалар электродты тазарту немесе ауыстыру қажеттілігін көрсетеді. Тазалау үлгінің типіне қарай және өндірушінің нұсқамасына сәйкес жүргізіледі. Тазалауды үнемі жүргізу ұсынылады.

Калибрлеу және өлшеу шарттары. Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде барлық өлшеулер калибрлеу жүргізілген температурада ($\pm 2,5$ °C), әдетте 20 °C-тан 25 °C-қа дейінгі температурада жүргізіледі, 2.1.2.3.-2-кестеде калибрлеу үшін қолданылатын әртүрлі салыстыру буферлік ерітінділері үшін рН мәнінің температураға тәуелділігі көрсетілген. Өндірушінің нұсқауларына сәйкес температуралық түзетулерді қолданыңыз.

Калибрлеу көлбеу анықтаудан (мысалы, 95 – 105 %) және өлшеу жүйесінің ығысуынан тұрады. Коммерциялық қол жетімді рН-метрлерінің көпшілігі қосылған кезде өзін-өзі диагностикалауға немесе диагноз қоюға мүмкіндік береді, бұл ретте, мысалы, тексерілетін көлбеу және потенциалдың асимметриясы өндірушінің сипаттамасымен салыстырылады. Аспап сыналатын ерітіндінің рН күтілетін мәні буферлік ерітінділердің рН мәндерінің арасында жататындай етіп кемінде екі таңдалған буферлік ерітіндіні пайдалана отырып калибрленеді. Диапазон кемінде екі рН болуы тиіс. Аралық рН мәні бар буферлік ерітіндіге арналған аспаптың көрсеткіші осы ерітіндіге сәйкес келетін рН мәнінен рН 0,05 бірлікке аспауы тиіс.

Коммерциялық сертификатталған буферлік салыстыру ерітінділерін қолданған жөн.

Балама ретінде буферлік ерітінділер 2.1.2.3.-2-кестеге сәйкес дайындалуы мүмкін. Бұл ерітінділер бастапқы стандарттарға дейін бақылануы керек.

Калибрлеу жүйелі түрде, күн сайын қолданар алдында немесе әр өлшеу сериясы алдында жүргізілуі тиіс.

Электродтар сыналатын ерітіндіге орналастырылады және көрсеткіштерді салыстырудың буферлік ерітінділерін пайдалану жағдайындағыдай жағдайда оқиды.

Егер жоғарыда көрсетілгендей калибрленген жүйе суспензиялардағы, эмульсиялардағы немесе сулы емес немесе ішінара сулы үлгілерде рН өлшеу үшін пайдаланылса, рН көрсеткіштерін тек шын мәнін жуықтау деп санауға болады. Мұндай қоспалардың рН-ын өлшеу үшін қолайлы электродтар қолданылуы керек.

САЛЫСТЫРУДЫҢ БУФЕРЛІК

ЕРІТІНДІЛЕРІН ДАЙЫНДАУ

Калий тетраоксалатының 0,05 м ерітіндісі.

12,61 г $C_4H_3KO_8 \cdot 2H_2O$ көміртек диоксидінен *P* таза *P* суда ерітеді және ерітінді көлемін осы еріткішпен 1000,0 мл-ге дейін жеткізеді.

25 °C температурада қаныққан калий гидротартраты ерітіндісі. Артық $C_4H_5KO_6$ 25 °C температурада 30 мин бойы көміртек диоксидінен *P* таза *P* сумен қатты сілкиді.

Тұнба үстіндегі сұйықтықты сүзгіден өткізеді немесе құяды. Ерітінді қолданар алдында бірден дайындалады.

Калий дигидроцитратының 0,05 м ерітіндісі. 11,41 г $C_6H_7K0_7$ көміртек диоксидінен *P таза P суда* ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000,0 мл-ге дейін жеткізеді. Ерітінді қолданар алдында бірден дайындалады.

Калий гидроталатының 0,05 м ерітіндісі.

1 сағат бойы (110 ± 2) °C температурада алдын ала кептірілген 10,13 г $C_8H_5K0_4$ көміртек диоксидінен *P таза P суда* ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Калий дигидрофосфатының 0,025 М ерітіндісі + динатрийгидрофосфатының 0,025 м ерітіндісі. 3,39 г KH_2P0_4 және 3,53 г Na_2HP0_4 , 2 сағат бойы (120 ± 2) °C температурада алдын ала кептірілген, *P суда* ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Калий дигидрофосфатының 0,0087 М ерітіндісі + динатрийгидрофосфатының 0,0303 м ерітіндісі. 1,18 г KH_2P0_4 және 4,30 г Na_2HP0_4 , 2 сағат ішінде (120 ± 2) °C температурада алдын ала кептірілген, көміртек диоксидінен *P таза P суда* ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Натрий тетраборатының 0,01 м ерітіндісі. 3,80 г $Na_2B_40_7 \cdot 10H_20$ көміртек диоксидінен *P таза P суда* ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000,0 мл дейін жеткізеді. Атмосфералық көміртек диоксидінен қорғалған жерде сақталады.

Натрий карбонатының 1000,0 0,025 М ерітіндісі + натрий гидрокарбонатының 0,025 М ерітіндісі. 2,64 г Na_2C0_3 және 2,09 г $NaHCO_3$ көміртек диоксидінен *P таза P суда* ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

2.1.2.3.-2-кесте — Әртүрлі температурадағы салыстыру буферлік ерітінділерінің рН мәні

Температура, °C	0,05 М калий тетраоксалатының ерітіндісі	25 °C кезінде қаныққан калий ерітіндісі	0,05 М калий дигидроцитратының ерітіндісі	0,05 М калий гидроталатының ерітіндісі	0,025 М калий дигидрофосфатының ерітіндісі + 0,025 М динатрийгидрофосфатының ерітіндісі	0,0087 М калий дигидрофосфатының ерітіндісі + 0,0303 М динатрийгидрофосфатының ерітіндісі	0,01 М натрий тетраборатының ерітіндісі	0,025 М натрий карбонатының ерітіндісі + 0,025 М натрий гидрокарбонатының ерітіндісі	25 °C кальций гидроксидінің ерітіндісі мен қаныққан
	$C_4H_3K_0_8$	$C_4H_5K_0_6$	$C_6H_7K_0_7$		$KH_2P_0_4$ +	$KH_2P_0_4$ +	$Na_2B_40_7$	$Na_2C_0_3$ +	$Ca(OH)_2$

	·2H ₂ O			C ₈ H ₅ KO 4	+ Na 2HP04	+ Na 2HP04	·10H ₂ O	+	NaHCO ₃
15	1,67		3,80	4,00	6,90	7,45	9,28	10,12	12,81
20	1,68		3,79	4,00	6,88	7,43	9,23	10,06	12,63
25	1,68	3,56	3,78	4,01	6,87	7,41	9,18	10,01	12,45
30	1,68	3,55	3,77	4,02	6,85	7,40	9,14	9,97	12,29
35	1,69	3,55	3,76	4,02	6,84	7,39	9,10	9,93	12,13
$\frac{\Delta pH^{(1)}}{\Delta t}$	+0,001	-0,0014	-0,0022	+0,0012	-0,0028	-0,0028	-0,0082	-0,0096	-0,034

(1) температура Цельсий бойынша 1 градусқа өзгерген кезде рН өзгеруі

25 °С температурада қаныққан кальций гидроксиді ерітіндісі. Артық кальций гидроксидін р көміртек диоксидінен Р таза Р суда шайқайды және тұнба үстіндегі сұйықтықты 25 °С температурада ағызады. Атмосфералық көміртек диоксидінен қорғалған жерде сақтайды.

БУФЕРЛІК ЕРІТІНДІЛЕРДІ САҚТАУ

Буферлік ерітінділер I сыныпты шыны контейнер немесе сулы ерітінділерге арналған полимерлі контейнерлер сияқты қолайлы химиялық төзімді тығыз жабылатын контейнерлерде сақталады.

201020004-2019

2.1.2.4. рН жуық мәнін анықтау

рН жуық мәнін рН анықтауға арналған индикаторлық жолақтардың көмегімен анықтайды. Бұдан басқа, 2.1.2.4.-1-кестеде көрсетілген рН анықтауға арналған индикаторлар пайдаланылуы мүмкін.

2.1.2.4.-1-кесте – рН анықтауға арналған индикаторлар

Ерітіндінің реакциясы	рН	Индикатор
Сілтілі	>8	Қызыл лакмус қағазы Р
Сілтісі аз	8-10	Фенофталеин ерітінді Р Тимолды көк ерітінді Р
Сілтісі көп	>10	Фенолфталеин қағаз Р Тимолды көк ерітінді Р
Бейтарап	6-8	Метил қызыл ерітінді Р Фенол қызыл ерітінді Р
Қышқыл	<6	Метил қызыл ерітінді Р Бромтимо л көк ерітінді Р
Қышқылы аз	4-6	Метил қызыл ерітінді Р Бромкрезол жасыл ерітінді Р
Қышқылы	<4	Конго қызыл

201020005-2019

2.1.2.5. Салыстырмалы тығыздық

Салыстырмалы тығыздық

 $d_{t_2}^{t_1}$

температурадағы заттың белгілі бір көлемі массасының t_2 температурада оған тең су көлемінің массасына t_2 қатынасын білдіреді.

Егер жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаса, салыстырмалы тығыздық

 d_{20}^{20}

қолданылады. Салыстырмалы тығыздық көбінесе

 d_4^{20}

түрінде беріледі. 20 °С температурада зат көлемі бірлігінің массасы ретінде айқындалатын және текше метрге килограммен немесе текше сантиметрге граммен (1 кг/м³ = 0,001 г/см³) айқындалатын ρ_{20} тығыздығын пайдалануға болады. Бұл шамалар мынадай теңдеулермен өзара байланысты, оларда тығыздық текше сантиметрге грамммен көрсетілген:

$$\rho_{20} = 0,998203 \cdot d_{20}^{20} \text{ или } d_{20}^{20} = 1,00180 \cdot \rho_{20},$$

$$\rho_{20} = 0,999972 \cdot d_4^{20} \text{ или } d_4^{20} = 1,00003 \cdot \rho_{20},$$

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

Салыстырмалы тығыздықты немесе тығыздықты пикнометрді (қатты заттар мен сұйықтықтар үшін), гидростатикалық таразыларды (қатты заттар үшін), ареометрді (сұйықтықтар үшін) немесе тербелгіш датчигі бар (сұйықтықтар мен газдар үшін) цифрлық денсиметрді (тығыздық өлшегішті) пайдалана отырып, жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген ондық белгілерге дейінгі дәлдікпен айқындайды. Өлшеуді қолданатын анықтамалардағы атмосфералық қысым ескерілмейді, өйткені онымен байланысты қате үшінші ондық белгідегі бірліктен аспайды. Ауа қысымы денсиметрді пайдалану арқылы анықтауға әсер етпейді.

Тербелгіш датчигі бар денсиметр. Құрылғы мынадай негізгі құрауыштардан тұрады :

- U-тәрізді түтікше, әдетте боросиликатты әйнектен жасалған, оған сыналатын сұйықтық орналастырылады;

- сыналатын сұйықтықтың тығыздығына байланысты сипаттамалық жиілігі бар U-тәрізді түтікшені тербеліске мәжбүрлейтін магнитоэлектрлік немесе пьезоэлектрлік қоздыру генераторы;

- аспап тікелей тығыздыққа айналдыруы не төменде көрсетілгендей A және B тұрақты мәндерін пайдалана отырып, тығыздықты есептеу үшін пайдаланылуы мүмкін тербеліс кезеңін (T) анықтайтын өлшеу аппараты.

Резонанстық жиілік (f) жүйенің серпімділік константасының (C) және массасының (m) функциясы:

$$f^2 = \frac{1}{T^2} = \frac{c}{m} \cdot \frac{1}{4\pi^2}$$

Бұдан:

$$T^2 = \left(\frac{M}{c} + \frac{\rho \cdot V}{c} \right) \cdot 4\pi^2,$$

мұндағы: M – түтікшенің массасы;

V – түтікшенің ішкі көлемі.

Екі тұрақты

$$A = c / (4\pi^2 \cdot V)$$

және $B = M / V$ енгізу теңдікті тербелгіш датчик үшін классикалық түрге әкеледі:

$$\rho = A \cdot T^2 - B.$$

Тұрақты A және B U-тәрізді түтікшені тығыздығы белгілі екі түрлі үлгімен, мысалы , газсыздандырылған P сумен және ауамен толтырып, нақты құрылғы үшін анықталады . Газсыздандырудың мынадай әдісін қолдануға болады: суды мұқият араластырып шамамен 41 °С температураға дейін қыздырады, кеуек мөлшері 0,45 мкм немесе одан аз сүзгі арқылы вакуум астында қарқынды түрде араластырып, дереу сүзеді және вакуум астында шамамен 5 минут бойы араластыруды жалғастырады. Сондай-ақ ерітілген газдарды өзге де валидацияланған жою әдісі пайдаланылуы мүмкін.

Алынған деректерді тексеру күн сайын газсыздандырылған P суды пайдалана отырып жүргізіледі. Газсыздандырылған P суды пайдалана отырып тексеру кезінде алынған нәтижелер стандартты мәндерден

$$(\rho_{20} = 0,998203 \text{ г/см}^3, d_{20}^{20} = 1,000000)$$

ерекшелікте көрсетілген өлшеу қателігіне артық ерекшеленбеуі тиіс. Мысалы, өлшеу қателігі $\pm 0,0001 \text{ г/см}^3$ дейінгі аспап, егер $0,9982 \pm 0,0001 \text{ г/см}^3$ мәнін берсе, одан әрі

өлшеу үшін жарамды болып саналады. Әйтпесе, қайта орнату қажет. Сертификатталған стандартты үлгілерді қолдана отырып, калибрлеу үнемі жүргізілуі тиіс. Өлшеулер калибрлеу сияқты жағдайларда жүргізілуі керек. Сыналатын сұйықтықты түтікшеге салмас бұрын қажет болған жағдайда газ көпіршіктерінің пайда болуын болдырмау және өлшеуге қажетті уақытты азайту үшін 20°C температурада термостатталады.

Өлшеу дәлдігіне әсер ететін факторлар:

- түтікшенің барлық көлеміндегі температураның біркелкі еместігі;
- өлшенетін тығыздық мәні диапазонында сызықтық болмауы;
- кедергі келтіретін резонанстық әсерлер;
- тұтқырлық, нәтижесінде калибрлеу жүргізілген ерітіндіге қарағанда тұтқырлығы жоғары ерітінділер тығыздықты шындыққа қарағанда едәуір жоғары көрсетеді.

Сызықтық және тұтқырлық болмауының әсеріне байланысты проблемаларды калибрлеуге арналған тығыздығы мен тұтқырлық мәні сыналатын сұйықтық үшін жақын заттарды пайдалану кезінде шешуге болады (тығыздық үшін $\pm 5\%$ және тұтқырлық үшін $\pm 50\%$). Денсиметрде тұтқырлықты автоматты түрде түзету және сызықтықтың болмауына және температураның өзгеруіне байланысты қателерді түзету функциясы болуы мүмкін.

Дәлдік – бұл ұяшық көлемінің, массасының және серпімділік константасына байланысты тербелгіш датчик жиілігінің жаңғыртылуы мен тұрақтылығының функциясы болып табылады.

Денсиметрлер $1 \cdot 10^{-3}$ г/см³-ден $1 \cdot 10^{-5}$ г/см³-ге дейінгі дәлдікпен және 110^{-4} г/см³-ден 110^{-6} г/см³-ге дейінгі қайталанумен өлшеулер жүргізуге қабілетті.

Тығыздықты пикнометрдің көмегімен анықтауды 1 және 2-әдістерде көрсетілгендей, ареометрдің көмегімен 3-әдісте көрсетілгендей, жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде жүргізеді.

1-әдіс. Сұйықтықтардың тығыздығын $0,001$ г/см³ дейінгі дәлдікпен анықтаған жағдайда қолданылады.

Таза құрғақ пикнометрді $0,0002$ г дейінгі дәлдікпен өлшейді, құрғақ құйғыштың көмегімен *P* сумен таңбадан сәл жоғары толтырады, тығынмен жабады және 20 минут бойы $(20 \pm 0,1)$ °C температурада термостаттайды. Бұл температурада пикнометрдегі су деңгейі белгіге дейін жеткізіліп, артық суды тамшуырмен немесе түтікшеге оралған сүзгі қағазының жолағымен тез алады. Пикнометр қайтадан тығынмен жабылады және тағы 10 минут термостатталады, менискустың белгіге қатысты орнын тексереді. Содан кейін пикнометрді термостаттан шығарады, сүзгі қағазымен пикнометр мойнының ішкі бетін, сондай-ақ барлық пикнометрді сыртынан сүртеді, таразы әйнегінің астына 10 минут ұстайды және жоғарыда көрсетілген дәлдікпен өлшейді.

Пикнометр судан босатылады, кептіріледі, *96% P* спиртімен және *P* эфирімен рет-ретімен шайылады (пикнометрді қыздыру жолымен кептіруге жол берілмейді),

ауаны үрлеп, эфир қалдығын шығарады, пикнометрді сыналатын сұйықтықпен толтырады, содан кейін *сумен P* жасалатын операцияларды жүргізеді.

ρ_{20}

(г/см³) тығыздығы мына формуламен есептеледі:

$$\frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012,$$

мұндағы: m – бос пикнометрдің массасы, г;

m_1 - *P* сумен пикнометрдің массасы, г;

m_2 - сыналатын сұйықтық бар пикнометрдің массасы, г;

0,99703 – 20 ° C кезіндегі су тығыздығының мәні, г/см³ (ауа тығыздығын ескере отырып);

0,0012 – 20 °C, г/см³ және барометрлік қысым кезінде 101,3 кПа (760 мм сын.бағ.) ауа тығыздығының мәні.

2-әдіс. Қатты майлар мен балауыздың тығыздығын 0,001 г/см³ дейінгі дәлдікпен анықтау үшін қолданылады.

Бос пикнометрді өлшейді, содан кейін *сумен P* толтырылған сол пикнометрді өлшейді. Содан кейін су алынып, пикнометр кептіріледі. Барлық операциялар 1-әдісте көрсетілген шарттарды сақтай отырып жүргізіледі.

Пикнометрге тамшуырдың немесе ұсақ ұшы бар кішкене воронканың көмегімен пикнометр көлемінің 1/3-тен 1/2-ге дейін болатындай мөлшерде балқытылған май немесе балауыз құяды. Пикнометрді ыстық суда тығынсыз 1 сағат бойы ұстайды, содан кейін 20 °C температураға дейін салқындатады, өлшейді, 20 °C температурада *P сумен* белгіге дейін жеткізеді, құрғатып сүртеді және қайтадан өлшейді. Екі фазада да, олардың бөлімінің жоғары бөлігінде ауа көпіршіктері болмауы тиіс.

Тығыздығы

ρ_{20}

(г/см³) мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{(m_1 + m_2) - (m + m_3)} + 0,0012,$$

мұндағы: m – бос пикнометрдің массасы, г;

m_1 – су *P* бар пикнометрдің массасы, г;

m_2 – сыналатын үлгісі бар пикнометрдің массасы, г;

m_3 – сыналатын үлгісі және су P бар пикнометрдің массасы, г.

3-әдіс. Сұйықтықтардың тығыздығын $0,01 \text{ г/см}^3$ дейінгі дәлдікпен анықтаған жағдайда қолданылады.

Сыналатын сұйықтықты цилиндрге салып, $20 \text{ }^\circ\text{C}$ сұйықтық температурасында таза құрғақ ареометрге мұқият түсіріледі, оның шкаласы күтілетін тығыздық шамасын анықтауға мүмкіндік береді. Ареометрді оның жүзетіні анық болғанға дейін қолдан босатылмайды; бұл ретте ареометр цилиндрдің қабырғалары мен түбіне тиіп кетпеуін қадағалау қажет. Тығыздықты есептеу сұйықтықтың төменгі менискусына сәйкес келетін шкала бойынша ареометрді батырғаннан кейін 3-4 минуттан кейін жүзеге асырылады (қара түсті сұйықтықтарды анықтаған жағдайда, жоғарғы менискус бойынша есептеледі). Санау кезінде көз менискус деңгейінде болуы тиіс. Қатты ұшатын заттардың тығыздығын гидрометрмен анықтауға жол берілмейді.

201020006-2019

2.1.2.6. Сыну көрсеткіші (рефракция индексі)

Ауаға қатысты ортаның сыну көрсеткіші ауадағы жарық сәулесінің түсу бұрышы синусының осы ортадағы жарық сәулесінің түсу бұрышының синусына қатынасына тең болады.

Жеке фармакопепялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде сыну көрсеткішін анықтау натрий спектрінің D сызығының толқын ұзындығы ($\lambda = 589,3 \text{ нм}$) кезінде ($20 \pm 0,5$) $^\circ\text{C}$ температурада жүргізіледі; мұндай жағдайда анықталған сыну көрсеткіші символмен белгіленеді.

Рефрактометрлер әдетте сындарлы бұрышты анықтайды. Мұндай аспапта негізгі бөлігі сыналатын сұйықтықпен байланысатын белгілі сыну көрсеткіші бар призма болып табылады.

Аспапты калибрлеу үшін сертификатталған стандартты үлгілер қолданылады.

Ақ жарықты пайдалану кезінде рефрактометрлер компенсациялық жүйемен жабдықталуы тиіс. Аспап кем дегенде үшінші ондық белгіге дейінгі дәлдікпен көрсеткіштер беруі және берілген температура кезінде операциялар жүргізу мүмкіндігін қамтамасыз етуі тиіс. Термометрдің бөліну бағасы $0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ -тан аспауы тиіс.

201020007-2019

2.1.2.7. Оптикалық айналу

Оптикалық айналу дегеніміз – бұл заттың поляризацияланған жарықтың поляризация жазықтығын айналдыру қасиеті.

Оптикалық айналу оңынан айналатын заттар үшін оң (+) (яғни поляризация жазықтығын сағат тілімен бұратындар) және солға айналатын заттар үшін теріс (–) болып саналады.

Радианмен (рад) көрсетілген үлестік оптикалық айналу

$$[\alpha_m]_{\lambda}^t$$

t температурасында l толқын ұзындығымен поляриланған жарық ол арқылы өткен кезде оптикалық белсенді заттың 1 кг/м^3 болатын қалыңдығы 1 м сұйықтық немесе ерітінді қабатын шығаратын оптикалық айналу. ($\text{мрад} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{кг}^{-1}$).

Фармакопеяда мынадай жалпыға бірдей қабылданған анықтамалар қолданылады.

Сұйық заттардың *оптикалық айналу бұрышы* 20°C температурада өлшенген натрий спектрінің D сызығының толқын ұзындығы ($\lambda = 589,3 \text{ нм}$) градуспен ($^\circ$) көрсетілген поляризация жазықтығының α айналу бұрышын білдіреді. Ерітінділер үшін дайындау тәсілі жеке фармакопеялық мақалада көрсетіледі.

$$n_D^{20}$$

s ұйықтықтың *үлестік оптикалық айналуы* 20°C температурада өлшенген, сыналатын заттың 1 дм қабатының қалыңдығы үшін есептелген және текше сантиметрге грамммен көрсетілген тығыздыққа бөлінген натрий спектрінің D сызығының толқын ұзындығы ($\lambda = 589,3 \text{ нм}$) градуспен ($^\circ$) көрсетілген поляризация жазықтығының оптикалық α айналу бұрышын білдіреді.

Ерітіндідегі заттың *үлестік оптикалық айналуы*

$$[\alpha]_D^{20}$$

натрий спектрінің D сызығының толқын ұзындығымен ($\lambda = 589,3 \text{ нм}$) градуспен ($^\circ$) көрсетілген, сыналатын заттың ерітіндісінде 20°C температурада өлшенген және ерітіндідегі 1 г/мл заттың құрамына қайта есептегенде 1 дм қабаты үшін есептелген поляризация жазықтығының оптикалық α айналу бұрышын білдіреді. Ерітіндідегі заттың нақты айналуы үшін қолданылатын еріткіш пен ерітіндінің концентрациясы әрдайым көрсетіледі.

Фармакопеяда үлестік оптикалық айналу өлшемсіз көрсетіледі; нақты өлшем дециметр граммына градус-миллилитр [$^\circ \cdot \text{мл} \cdot \text{дм}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$] түрінде көрсетіледі.

Халықаралық жүйе бойынша бірліктердегі үлестік айналымды Фармакопея пайдаланатын бірліктерге қайта есептеу мынадай формула бойынша жүргізіледі:

$$[\alpha_m]_{\lambda}^t = [\alpha]_{\lambda}^t \cdot 0,1745.$$

Жеке фармакопеялық мақалада көрсетілген жекелеген жағдайларда айналу бұрышы 20°C -тан басқа температурада және басқа толқын ұзындығында өлшенуі мүмкін.

Пайдаланылатын поляриметр өлшеу дәлдігін $0,01^\circ$ дейін қамтамасыз етуі тиіс. Шкаланы әдетте сертификатталған кварц тақталарымен тексереді. Шкаланың сызықтығын сахароза ерітінділерінің көмегімен тексеруге болады.

Әдістеме. $(20 \pm 0,5)$ °C температурада натрий спектрінің D сызығының ($\lambda = 589,3$ нм) толқын ұзындығы кезінде поляризация жазықтығының нөлдік поляриметрін және оптикалық айналу бұрышын анықтайды. Оптикалық айналымды өлшеу басқа температуралар кезінде, егер жеке фармакопоялық мақалада температураны есепке алу тәсілі көрсетілген жағдайларда ғана жүргізілуі мүмкін. Аспаптың нтыныш уақытжабық түтікшемен анықталады; сұйықтықтар үшін – бос түтікшемен; қатты заттардың ерітінділері үшін – тиісті еріткішпен толтырылған түтікшемен.

Үлестік оптикалық айналу мынадай формулалармен есептеледі.

Сұйықтықтар үшін:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho_{20}}$$

Ерітіндідегі заттар үшін:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot c}$$

мұндағы: c – ерітіндідегі заттың концентрациясы, г/л.

Еріген заттың c (г/л) немесе c' (% (м/м)) құрамы мынадай формулалармен есептеледі:

$$c = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20}}, \quad c' = \frac{100 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20} \cdot \rho_{20}}$$

мұндағы: α – $(20 \pm 0,5)$ °C температурада өлшенген оптикалық айналу бұрышы, градуспен;

l – поляриметриялық түтікшенің ұзындығы, дециметрмен;

ρ_{20} – 20 °C температурадағы тығыздығы, текше сантиметрге граммен.

Фармакопоялық талдауда тығыздық салыстырмалы тығыздықпен ауыстырылады.

201020008-2019

2.1.2.8. Тұтқырлық

Динамикалық тұтқырлық немесе тұтқырлық коэффициенті η – бұл үстіңгі бірлікке әсер ететін тангенциалды күш, оны паскальдарда (Па) көрсетілген ығысу кернеуі t деп те атайды, оны алаңы 1 м^2 сұйықтық қабатын секундына 1 метр ($\text{м} \cdot \text{с}^{-1}$) (v) жылдамдықпен, сырғанау бетіне параллель басқа қабатқа қатысты 1 м (x) қашықтыққа жылжыту үшін қолдану керек.

dv/dx шамасы жылдамдық градиентін білдіреді және кері секундтарда көрсетілген ығысу жылдамдығын D анықтайды (c^{-1}). Осылайша, $\eta = t / D$.

Динамикалық тұтқырлық бірлігі паскаль-секунд ($Па \cdot c$). Ең жиі қолданылатын үлестік бірлік — миллипаскаль-секунд ($мПа \cdot c$).

Секундына шаршы метрмен ($м^2 \cdot c^{-1}$) көрсетілген кинематикалық тұтқырлық ν динамикалық тұтқырлық η шамасының бір температурада өлшенген текше метрге килограммен ($кг \cdot м^3$) көрсетілген сұйықтығының ρ тығыздығына қатынасы ретінде қарастырылады: және $\nu = \eta / \rho$. Кинематикалық тұтқырлық әдетте секундына шаршы миллиметрмен көрсетіледі ($мм^2 \cdot c^{-1}$).

Ньютондық сұйықтықтардың тұтқырлығын анықтау үшін капиллярлық вискозиметрді қолдануға болады; ньютондық және ньютондық емес сұйықтықтардың тұтқырлығын анықтау үшін айналмалы вискозиметрді қолдануға болады. Өлшеулердің дұрыстығы мен дәлдігі осы бапта көрсетілген вискозиметрлерден кем болмайтындығын ескере отырып, вискозиметрлердің басқа да түрлерін пайдалануға жол беріледі.

201020009-2019

2.1.2.9. Капиллярлық вискозиметрия әдісі

Тұтқырлықты анықтау жеке фармакопепялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде ($20 \pm 0,1$) °C температурада қолайлы капиллярлық вискозиметрді қолдану арқылы жүргізіледі. Вискозиметрдің бір белгісінен екіншісіне дейінгі ағу уақыты секундомермен секундтың бестен біріне дейінгі дәлдікпен өлшенеді. Алынған деректер қатарынан екі өлшемнің нәтижелері 1 %-дан аспайтын жағдайда дұрыс деп есептеледі.

Сыналатын сұйықтықтың ағу уақытын кемінде үш өлшемнің ортасы ретінде анықтайды.

Миллипаскаль-секундтарда ($мПа \cdot c$) көрсетілген динамикалық тұтқырлық η (2.1.2.8) мынадай формула бойынша есептеледі:

$$\eta = krt,$$

мұндағы: k – вискозиметрдің секундына шаршы миллиметрмен ($мм^2 \cdot c^{-2}$) өлшенетін тұрақты мәні,

r – сыналатын сұйықтықтың тығыздығы, салыстырмалы тығыздықты

d_{20}^{20} .

0,9982-ге көбейтіп алынған текше миллиметрге миллиграммен ($мг \cdot мм^{-3}$);

t – сыналатын сұйықтықтың ағу уақыты, секундпен (c).

Тұрақты k вискозиметрлерді калибрлеу үшін тиісті сұйықтықты қолдану арқылы анықталады.

Секундына шаршы миллиметрмен ($мм^2 \cdot c^{-1}$) көрсетілген кинематикалық тұтқырлықты мынадай формула бойынша есептейді:

$$u = kt.$$

Тұтқырлықты анықтау 2.1.2.9.-1-суретте және 2.1.2.9.-1-кестеде берілген аспаптың көмегімен жүргізілуі мүмкін (Стандарттау жөніндегі халықаралық ұйым ұсынған).

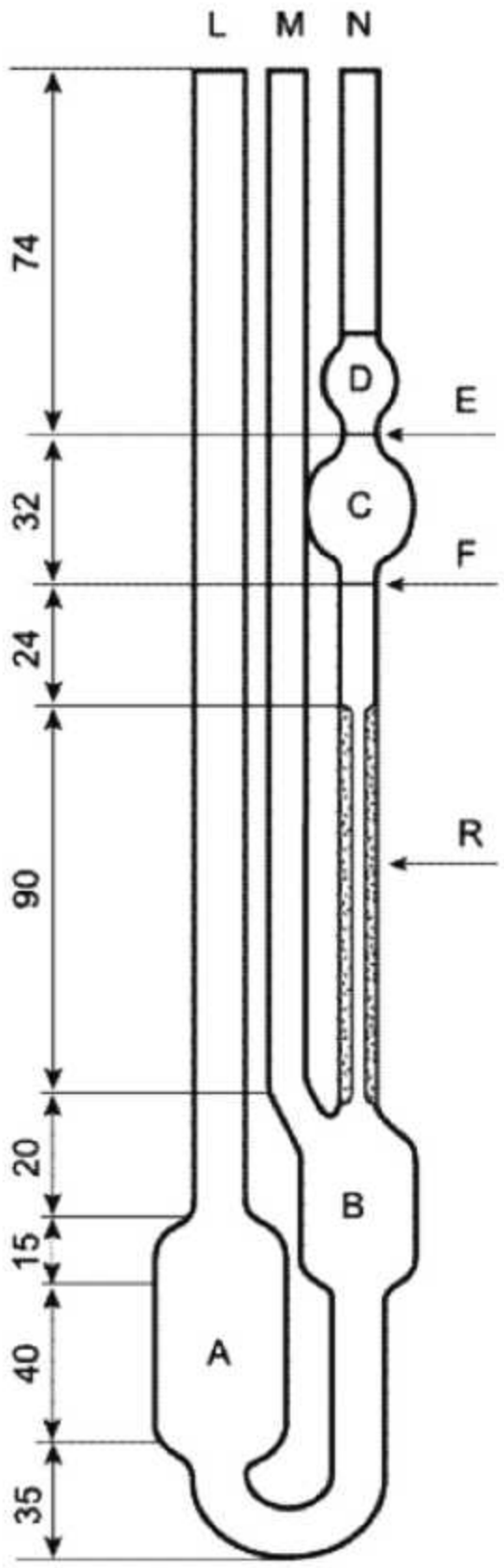
2.1.2.9.-1-кесте – Вискозиметрдің аспалы деңгеймен сипаттамалары

Мөлшері	Номиналды тұрақты вискозиметр	Кинематикалық тұтқырлықтың диапазоны	R түтікшенің ішкі диаметрі	Кеңею көлемі C	Түтікшенің ішкі диаметрі N
	мм ² ·с ⁻²	мм ² ·с ⁻¹	мм (±2 %)	мл (±5 %)	мм
1	0,01	3,5-тен 10-ға дейін	0,64	5,6	2,8-ден 3,2-ге дейін
1A	0,03	6-дан 30-ға дейін	0,84	5,6	2,8-ден 3,2-ге дейін
2	0,1	от 20 100-ге дейін	1,15	5,6	2,8-ден 3,2-ге дейін
2A	0,3	60-тан 300-ге дейін	1,51	5,6	2,8-ден 3,2-ге дейін
3	1,0	200-ден 1000-ға дейін	2,06	5,6	3,7-ден 4,3-ке дейін
3A	3,0	600-ден 3000-ға дейін	2,74	5,6	4,6-дан 5,4-ке дейін
4	10	2000-нан 10 000-ға дейін	3,70	5,6	4,6-дан 5,4-ке дейін
4A	30	6000-нан 30 000-ға дейін	4,07	5,6	5,6-дан 6,4-ке дейін
5	100	20 000-нан 100 000-ға дейін	6,76	5,6	6,8-ден 7,5-ке дейін

Ең аз ағып кету уақыты 1 өлшем үшін 350 с және қалған өлшемдер үшін 200 с болуы тиіс.

Әдістеме. 20 °С температурадағы сыналатын сұйықтықты жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде вискозиметрге түтікше (L) арқылы кеңейтуді (A) толтыратындай мөлшерде толтырады, бірақ бұл ретте кеңейтудегі (B) сұйықтық деңгейі желдеткіш түтікшеге (M) шығу жолынан төмен болып қалуы тиіс. Егер жеке фармакопоялық мақалада өзгеше температура көрсетілмесе, вискозиметрді температуралық тепе-теңдік орнату үшін тік жағдайда кемінде 30 минут ұстап тұрып, осы қалыпта (20 ± 0,1) °С температурада су моншасына батырады. Түтікшені (M) жабады және түтікшедегі сұйықтық деңгейін (N) белгіден (E) шамамен 8 мм жоғары болатындай етіп арттырады. Түтікшені (N) жауып, түтікшені (M) ашып, сұйықтықты осы деңгейде ұстап тұрады. Содан кейін түтікшені (N) ашып, және сұйықтық деңгейі белгіден (E) белгіге (F) дейін секундомермен секундтың бестен бір бөлігіне дейін төмендейтін уақытты өлшейді.

Жоғарыда сипатталған аспаппен жұмыс істеу параметрлері 2.1.2.9.-1- суретте келтірілгенге ұқсас аспалы деңгейі бар капиллярлық әйнектің вискозиметрлерін (мысалы, ВПЖ-1 типті капиллярлық шыны вискозиметрлер) пайдалануға жол береді. Тұтқырлық вискозиметрді қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес өлшенеді.



2.1.2.9-1-сурет — Аспалы деңгейі бар вискозиметр. Мөлшері миллиметрмен келтірілген

Сұйықтықтың салыстырмалы тұтқырлығын анықтау үшін өлшеу η қат. жүргізілетін сұйықтықтың вискозиметрінің жоғарғы және төменгі белгісі арасындағы ағып кету уақыты $t_{0(ср)}$ өлшенеді. Содан кейін, сол таза және құрғақ вискозиметрде, сол жағдайларда, сыналатын сұйықтықтың ағып кету уақыты $t_{0(ср)}$ анықталады.

Сонымен бірге зерттелетін сұйықтықтардың тығыздығын пикнометрмен (ρ_0 және ρ) тұтқырлық анықталатын температурада өлшейді және салыстырмалы тұтқырлықты мынадай формула бойынша есептейді:

$$\eta_{\text{кат.}} = \frac{t_{\text{ср}} \cdot \rho}{t_{0\text{ср}} \cdot \rho_0}$$

Сипаттамалық тұтқырлықты анықтау үшін әр түрлі концентрациядағы кемінде бес сынақ ерітіндісі дайындалады. Бұл ретте келтірілген тұтқырлықты нөлдік концентрацияға сызықтық экстраполяциялау мүмкіндігінің шарты толық болуы тиіс, яғни өлшеу әдісінің сезімталдығы мен дәлдігі шегінде ерітіндінің минималды концентрациясын таңдау керек. Ерітіндінің әр концентрациясы үшін $t_{\text{ср}}$ анықтайды және келтірілген тұтқырлықты есептейді. Содан кейін $\eta_{\text{прив}}$ с концентрациясына тәуелділігін құрады және ең аз квадраттардың графикалық немесе сызықтық әдісімен келтірілген тұтқырлықты нөлдік концентрацияға экстраполяциялайды, яғни сипаттамалық тұтқырлықты табады.

201020010 2019

2.1.2.10. Ротациялық вискозиметрия әдісі

Әдістің принципі сұйықтықтағы тұрақты бұрыштық жылдамдықпен (айналу жылдамдығы) айналу кезінде роторға (айналмалы кез) әсер ететін күшті өлшеу болып табылады. Ротациялық вискозиметрлер ньютондық сұйықтықтардың (тұтқырлық ығысу кернеуіне тәуелді емес) және ньютондық емес сұйықтықтардың (тұтқырлық ығысу кернеуіне байланысты, көрінетін тұтқырлық) тұтқырлығын өлшеу үшін қолданылады. Ротациялық вискозиметрлерді екі топқа бөлуге болады, атап айтқанда: абсолютті вискозиметрлер және салыстырмалы вискозиметрлер. Абсолютті вискозиметрлерде қолданылатын геометриядағы ағып кету уақыты жақсы белгілі. Өлшеу нәтижелері кез келген басқа абсолютті мәндермен салыстыруға болатын абсолютті тұтқырлық бірліктерінде ұсынылады. Салыстырмалы вискозиметрлерде қолданылатын геометрияда ағып кету уақыты анықталмаған. Өлшеу нәтижелері салыстырмалы тұтқырлық бірліктерінде ұсынылады, оларды абсолютті тұтқырлық

мәндерімен немесе сол аспапта алынбаған салыстырмалы тұтқырлық мәндерімен байланыстыруға болмайды.

Бұл тұтқырлық диапазоны үшін және әртүрлі айналу жылдамдығы үшін әртүрлі өлшеу жүйелері қол жетімді.

АСПАП

Аспаптардың мынадай типтері неғұрлым қарапайым болып табылады.

КОНЦЕНТРЛІК ЦИЛИНДРЛІК ВИСКОЗИМЕТРЛЕР (АБСОЛЮТТИ ВИСКОЗИМЕТРЛЕР)

Концентрлік цилиндрлік вискозиметрлерде (коаксиалды қос цилиндрлік вискозиметр немесе жай коаксиалды вискозиметр) тұтқырлық сыналатын сұйықтықты ішкі және сыртқы цилиндрлер арасындағы саңылауға қою арқылы анықталады. Өлшеу кезінде тиісінше 2.1.2.10.-1 және 2.1.2.10.-2-суреттерде көрсетілгендей не ішкі цилиндрді (Сирл типті вискозиметр (*Searle*)) немесе сыртқы цилиндрді (Куэтта типті вискозиметр (*Couette*)) айналдырады. Ламинарлық ағын үшін паскаль-секундтарда (Па·с) көрсетілген η тұтқырлығы (немесе көрінер тұтқырлық) мынадай формула бойынша есептеледі:

$$\eta = \frac{1}{\omega} \left(\frac{M}{4\pi h} \right) \left(\frac{1}{R_i^2} - \frac{1}{R_0^2} \right) = k \frac{M}{\omega},$$

мұндағы: M – цилиндр бетіне әсер ететін айналатын кез, ньютон-метрмен;

ω

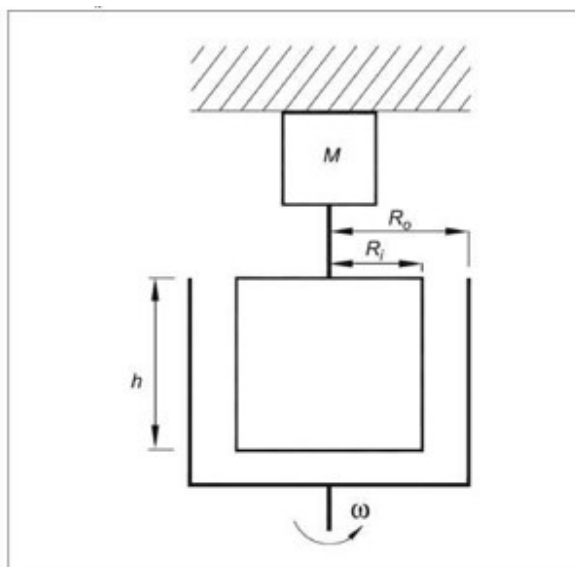
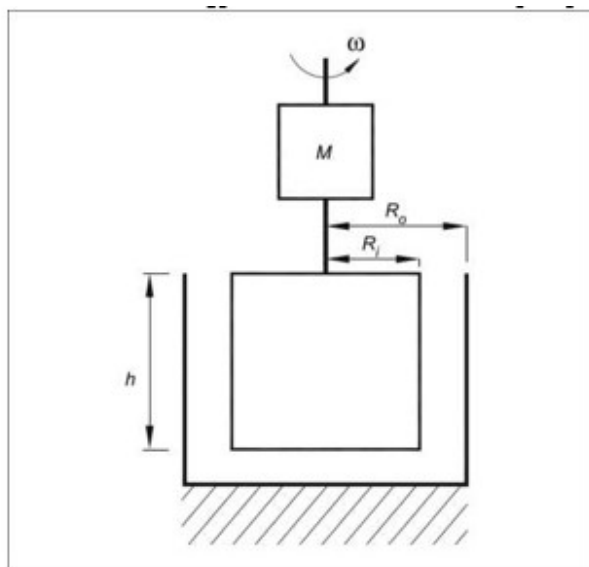
– бұрыштағы жылдамдық, секундына радианмен;

h – ішкі цилиндрдің сұйық ортаға бату тереңдігі, метрмен;

R_i – ішкі цилиндрдің радиусы, метрмен;

R_0 – сыртқы цилиндрдің радиусы, метрмен;

k – аспаптың тұрақты мәні, текше метрге радианмен.



2.1.2.10.-1-сурет 2.1.2.10.-2-сурет

Ньютондық емес сұйықтықтар үшін тұтқырлық өлшенетін ығысу кезіндегі кернеуді (t) немесе ығысу жылдамдығын (g) көрсету қажет. Талаптар интервалы жақын болған кезде (абсолютті вискозиметрлер үшін қолайлы) M және t , сондай-ақ w және g арасында пропорционалды байланыс байқалады:

$$t = AM; g = Bw,$$

мұндағы: A және B – тұрақты аспаптар, олар мынадай формулалар бойынша есептеледі:

- концентрлік үстіңгі қабат үшін:

$$A = \frac{1R_i^2 + R_0^2}{4\pi h R_i^2 R_0^2}; B = \frac{R_i^2 + R_0^2}{R_0^2 - R_i^2},$$

- конус-плита құрылғысы үшін:

$$A = \frac{3}{2\pi R^3}; B = \frac{1}{\alpha},$$

мұндағы: M – конустық немесе цилиндрлік үстіңгі қабатқа әсер ететін айналу кезі, ньютон-метрмен;

w – бұрыштағы жылдамдық, секундына радианда;

R_i – ішкі цилиндрдің радиусы, метрмен;

R_0 – сыртқы цилиндрдің радиусы, метрмен;

R – конустың радиусы, метрмен;

h – ішкі цилиндрдің сұйық ортаға бату тереңдігі, метрмен;

α – жалпақ диск пен конус арасындағы бұрыш, радианда;

t – ығысу кернеуі, паскальмен (Па);

g – ығысу жылдамдығы, кері секундтарда (c^{-1}).

ВИСКОЗИМЕТРЛЕР КОНУС-ПЛИТА

(АБСОЛЮТТИ ВИСКОЗИМЕТРЛЕР)

Конус-плита түріндегі вискозиметрлерде сұйықтық жалпақ диск пен белгілі бір бұрышы бар конус арасындағы аралыққа орналастырылады. Тұтқырлықты анықтау тиісінше 2.1.2.10.-3 немесе 2.1.2.10.-4-суреттерде көрсетілгендей конусты немесе жалпақ дискіні айналдыру арқылы жүргізіледі. Паскаль-секундтарда (Па·с) көрсетілген тұтқырлық (немесе көрінер тұтқырлық) η ламинарлық ағын үшін мынадай формула бойынша есептеледі:

$$\eta = \left(\frac{M}{\omega} \right) \left(\frac{3\alpha}{2\pi R^3} \right) = k \frac{M}{\omega},$$

мұндағы: M – конустық үстіңгі қабатқа немесе жапақ дискінің үстіңгі қабатына әсер ететін айналу кезі, ньютон-метрмен;

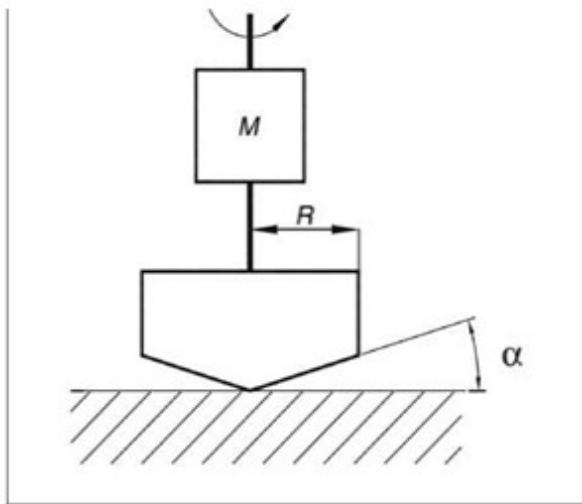
ω – бұрыштағы жылдамдық, секундына радианда;

α — жалпақ диск пен конус арасындағы бұрыш, радианда;

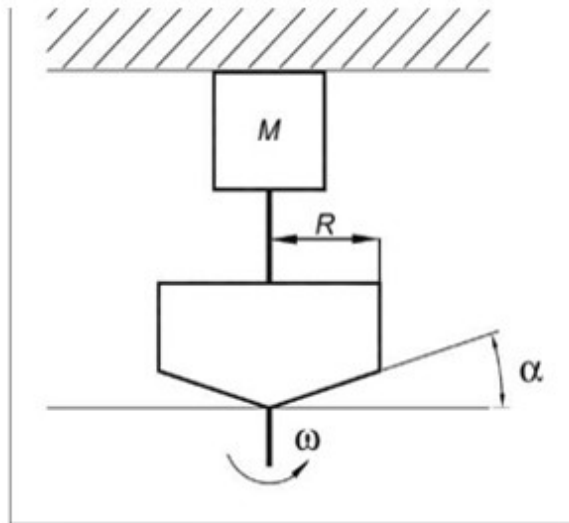
R — конустың радиусы, метрмен;

k – аспаптың тұрақты мәні, текше метрге радианмен.

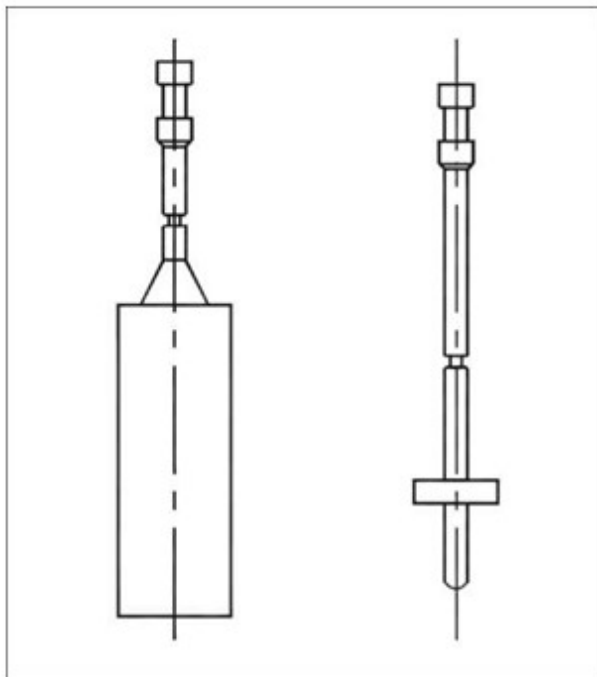
Аспаптың тұрақты A және B центрлік цилиндрлік вискозиметрлер үшін де дәл осылай анықтайды.



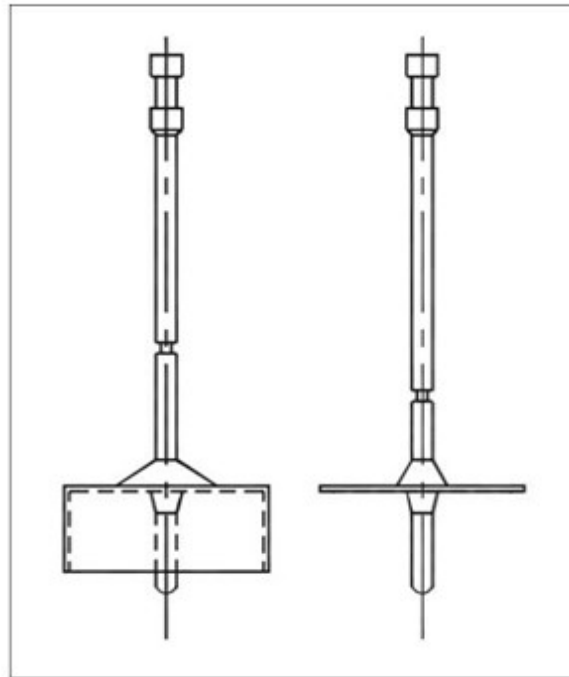
2.1.2.10.-3-сурет



2.1.2.10.-4-сурет



2.1.2.10.-5-сурет



2.1.2.10.-6-сурет

ШПИНДЕЛЬДІ ВИСКОЗИМЕТРЛЕР (САЛЫСТЫРМАЛЫ ВИСКОЗИМЕТРЛЕР)

Шпиндельді вискозиметрде тұтқырлық сұйықтыққа орналастырылған айналмалы шпиндельдің көмегімен анықталады (мысалы, тиісінше 2.1.2.10.-5 және 2.1.2.10.-6-суреттерде көрсетілгендей цилиндр немесе диск тәрізді). Тұтқырлықтың (немесе көрінер тұтқырлықтың) салыстырмалы мәндері берілген айналу жылдамдығы кезіндегі аспаптың көрсеткіштері негізінде қайта есептеу коэффициенттерін пайдалана отырып тікелей есептелуі мүмкін.

Жалпы жағдайда аспаптың тұрақты мәнін k вискозиметрді калибрлеу үшін сертифициталған сұйықтықты қолдана отырып, әртүрлі айналу жылдамдығы үшін анықтауға болады. Осыдан кейін тұтқырлық η мынадай формула бойынша есептеледі:

$$\eta = k \frac{M}{\omega}$$

ӘДІСТЕМЕ

Тұтқырлықты (немесе көрінер тұтқырлықты) ротациялық вискозиметр өндірушісінің нұсқаулықтарына сәйкес өлшейді. Тұтқырлық өлшенетін температура жеке фармакопоялық мақалада көрсетіледі. Ньютондық емес жүйелер үшін жеке фармакопоялық мақалада қолданылатын вискозиметрдің типі және егер абсолютті вискозиметрлер қолданылса, өлшеу жүргізілетін бұрыш жылдамдығы немесе ығысу жылдамдығы көрсетіледі. Егер қажетті ығысу жылдамдығын дәл алу мүмкін болмаса, ығысу жылдамдығының мәндерін қажеттіліктен жоғары және төмен қолданады және интерполяциялайды.

Салыстырмалы вискозиметрлер жағдайында ығысу жылдамдығы үлгінің бүкіл көлемінде тұрақты болмайды және, осылайша, оны анықтау мүмкін емес. Мұндай жағдайларда жоғарыда келтірілген формула бойынша анықталған ньютондық емес сұйықтықтардың тұтқырлығы салыстырмалы сипатқа ие, ол шпиндельдің типіне, бұрыш жылдамдығына, сондай-ақ үлгілерге арналған контейнердің мөлшеріне ($\emptyset =$ кемінде 80 мм) және шпиндельді батыру тереңдігіне байланысты болады. Алынатын нәтижелер қатаң бірдей эксперимент шарттарын сақтаған жағдайда ғана салыстырылады.

201020011-2019

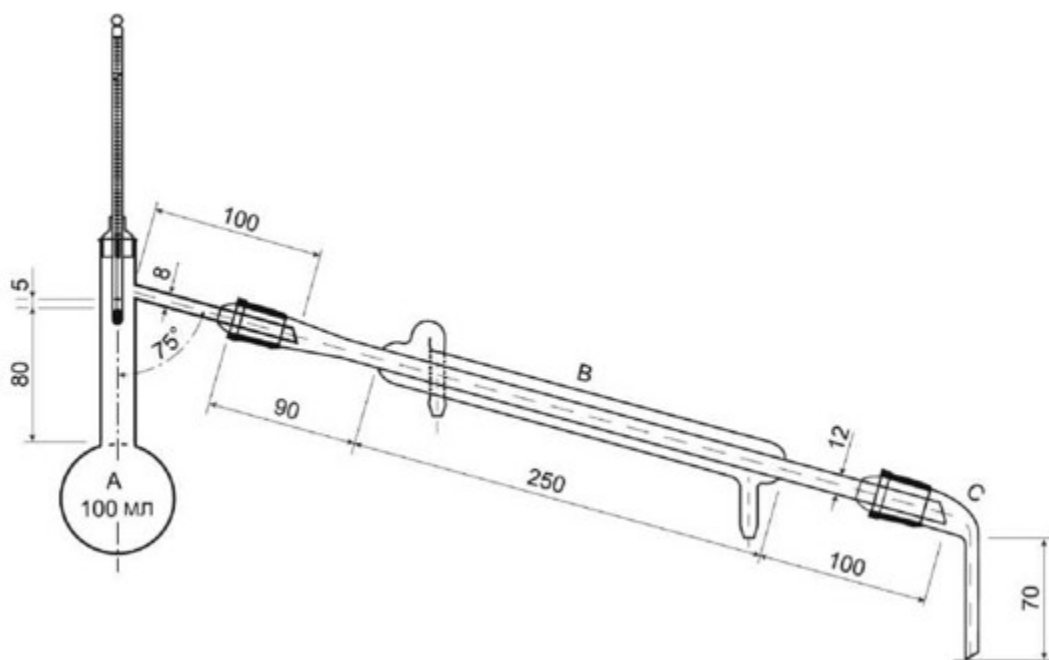
2.1.2.11. Айдаудың температуралық шектері

Айдаудың температуралық шектері – бұл 101,3 кПа (760 мм сын.бағ.) қысымына әкелген температура аралығын білдіреді, оның шегінде сұйықтық немесе оның кейбір фракциясы мынадай жағдайларда айдалады.

Аспап. Аспап (2.1.2.11.-1-сурет) айдау колбасынан (А), айдау колбасының бұру түтікшесіне қосылған тік тоңазытқыштан (В) және тоңазытқыштың соңына қосылған алмалы-салмалы түтікшеден (аллонж) (С) тұрады. Балама ретінде, аллонжды болдырмау үшін тоңазытқыштың төменгі ұшы бүгілуі мүмкін. Термометр айдау колбасының мойнына термометр шарының жоғары ұшы айдау колбасының бұру түтікшесінің төменгі шетінен 5 мм төмен болатындай етіп орналастырылады. Шкала диапазоны кемінде 50 °С және бөлу бағасы 0,2 °С болатын термометр қолданылады.

Сынақ кезінде колба, оның ішінде мойны, қолайлы экранмен салқындатудан қорғалады

- Айдаудың температуралық шегін анықтауға арналған аспап. Өлшемдері миллиметрмен көрсетілген.



2.1.2.11.-1-сурет.

2.1.2.11.-1-кесте – Қалыпты қысымға келтіруге арналған түзету коэффициенті

Айдау температурасы	Түзету коэффициенті k
100 °C-ге дейін	0,30
100 °C артық 140 °C дейін	0,34
140 °C артық до 190 °C дейін	0,38
190 °C артық 240 °C дейін	0,41
240 °C артық	0,45

Әдістеме. 50,0 мл сыналатын сұйықтық және кеуекті керамикалық материалдың бірнеше кесегі колбаға (А) салынады. Айдауды жинау үшін сыйымдылығы 50 мл цилиндрді 1 мл бөлу бағасымен қолданады. 150 °C-тан төмен температурада қайнап жатқан сұйықтықтар үшін айналмалы сумен салқындату қолданылады. Колбаны тез қайнатуға болатындай етіп қыздырады және цилиндрге айдаудың алғашқы тамшысы түсетін температураны белгілейді. Минутына 2-ден 3 мл-ге дейін айдау жылдамдығын қамтамасыз ететін қыздыруды орнатады және барлық сұйықтық немесе оның кейбір фракциясы, көлемі 20 °C температурада өлшенетін температураны белгілейді.

Мынадай формула бойынша қалыпты қысымға келтіру үшін байқалатын температураға түзету енгізеді:

$$t_1 - t_2 + k (101,3 - b),$$

мұндағы: t_1 – түзетілген температура;

t_2 – атмосфералық қысым b кезінде байқалатын температура;

k – 2.1.2.11.-1-кестеге сәйкес түзету коэффициенті, егер басқаша көрсетілмесе;

b – айдау кезіндегі барометрлік қысым, килопаскальдарда.

201020012-2019

2.1.2.12. Қайнау температурасы

Қайнау температурасы деп сұйықтықтың бу қысымы 101,3 кПа тең болатын түзетілген температураны атайды.

Аспап. Бұл жағдайда термометр шаригінің төменгі ұшы айдау колбасының төменгі ұшының деңгейінде болатындай және колбаның өзі диаметрі 35 мм болатын өтпелі саңылауы бар окшаулағыш материалдан жасалған тақтайшада орналасатындай етіп термометрді колбаның мойнына енгізуді қоспағанда, айдау шегін анықтау үшін бірдей аспапты қолданады (2.1.2.11.).

Әдістеме. 20 мл сыналатын сұйықтық және бірнеше кеуекті материал колбаға (А) орналастырылады. Колбаны тез қайнатуға болатындай етіп қыздырады және сұйықтық ағызу түтігінен тоңазытқышқа ағып кететін температураны белгілейді.

Мынадай формула бойынша қалыпты қысымға келтіру үшін байқалатын температураға түзету енгізеді:

$$t_1 - t_2 + k (101,3 - b),$$

мұндағы: t_1 – түзетілген температура;

t_2 – атмосфералық қысым b кезінде байқалатын температура;

k – 2.1.2.11.-1-кестеге сәйкес түзету коэффициенті;

b – айдау кезіндегі барометрлік қысым, килопаскальдарда.

201020013-2019

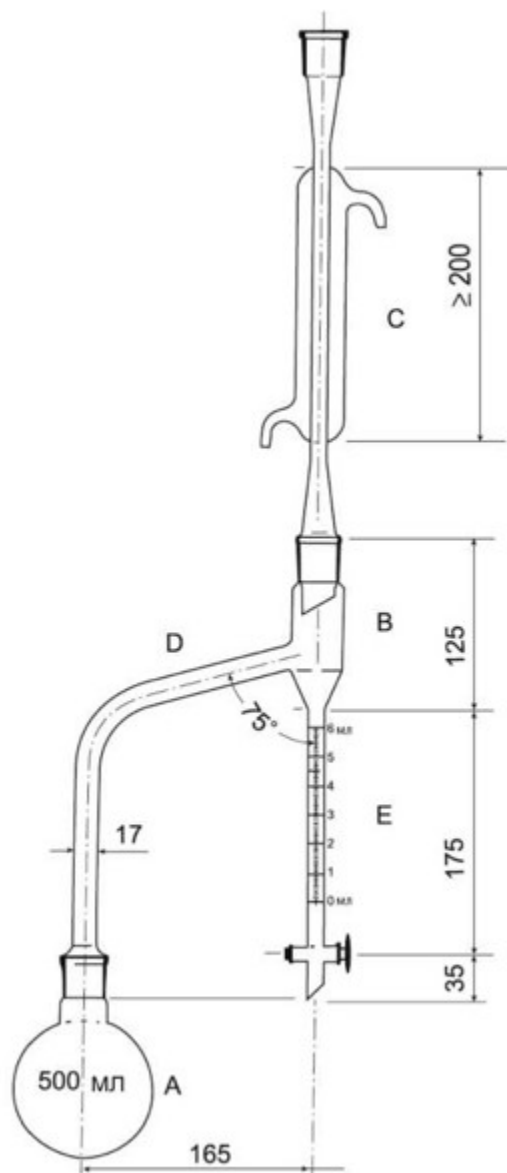
2.1.2.13. Айдау әдісімен суды анықтау

Аспап (2.1.2.13.-1-сурет) градусталған қабылдағышпен (Е) және кері тоңазытқышпен (С) жабдықталған цилиндрлік түтікше (В) бар түтікшемен (D) жалғанған түбі дөңгелек шыны колбадан (А) тұрады. Қабылдағышты бөлу бағасы (Е) 0,1 мл. Тиісті қыздыру үшін реостат немесе май моншасы бар электр жылытқышын қолданған жөн. Колбаның жоғары бөлігі мен байланыстырушы түтікше жылуоқшаулағышпен жабылуы мүмкін.

Әдістеме. Аспаптың қабылдағышы мен тоңазытқышы тазаланады, сумен жуылады және кептіріледі.

200 мл толуол Р және шамамен 2 мл су Р құрғақ колбаға салып, 2 сағат бойы айдайды. Колбаны 30 минут бойы салқындатады және су көлемін 0,05 мл дейінгі

дәлдікпен жазып алады. Колбаға шамамен 2-ден 3 мл су бар 1%-ға дейінгі дәлдікпен өлшенген заттың мөлшері орналастырылады. Егер зат паста тәрізді консистенцияда болса, оны металл фольганың кесегімен өлшейді. Колбаға кеуекті материалдың бірнеше кесегін салып, 15 минут ішінде мұқият қыздырады. Толуол қайнай бастаған кезде, судың көп бөлігі айдалғанша секундына шамамен екі тамшы жылдамдықпен айдайды, содан кейін айдау жылдамдығын секундына төрт тамшыға дейін арттырады.



2.1.2.13.-1-сурет – Айдау әдісімен суды анықтайтын аспап. Мөлшері миллиметрмен берілген.

Су толығымен айдалған кезде тоңазытқыштың ішкі түтікшесі толуолмен жуылады. Қыздыруды тағы 5 минут жалғастырады, содан кейін қыздырғыш алынып тасталады, қабылдағыш бөлме температурасына дейін салқындатылып, қабылдағыштың қабырғаларындағы барлық су тамшылары шайқалады. Су мен толуол

толық бөлінгеннен кейін судың көлемі жазылады және оның құрамы бір килограмға миллилитрмен мынадай формула бойынша анықталады:

$$\frac{1000(n_2 - n_1)}{m},$$

мұндағы: m – сыналатын үлгінің массасы, граммен;

n_1 – бірінші айдау кезінде анықталған су көлемі, миллилитрмен;

n_2 – екі айдау кезінде анықталған айдалған судың жалпы көлемі, миллилитрмен.

201020014-2019

2.1.2.14. Балқу температурасы – капиллярлық әдіс

Капиллярлық әдіспен анықталған балқу температурасы – бұл капиллярлық түтіктегі заттың тығыздалған бағанының соңғы қатты бөлігі сұйық фазаға өтетін температураның білдіреді.

Егер жеке фармакопоялық мақалада нұсқама болса, сол аспап пен әдістеме балқу кезіндегі заттың әрекетін сипаттайтын менискустың пайда болуы немесе балқу диапазоны сияқты басқа көрсеткіштерді анықтау үшін қолданылады.

Аспап. Аспаптың құрамдас бөліктері:

- монша ретінде пайдаланылатын және тиісті қыздыру құрылғысымен жабдықталған сұйықтық (мысалы, су, вазелин немесе силикон майы) бар қолайлы шыны ыдыс;

- монша ішінде біркелкі температураны қамтамасыз ететін араластыруға арналған құрылғы;

- батыру белгісі бар және бөлу бағасы 0,5 °С-ден аспайтын термометр, Өлшенетін температура саласындағы термометрдің жоғары және төменгі бөліктері арасындағы айырмашылық 100 °С-ден аспайды;

- бір ұшымен дәнекерленген диаметрі 0,9 мм-ден 1,1 мм-ге дейін және қабырғасының қалыңдығы 0,10 мм-ден 0,15 мм-ге дейін сілтілі емес берік шыныдан жасалған капиллярлық түтікшелер.

Әдістеме. Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде ұсақ ұнтақталған зат сусыз Р силикагелінің үстіндегі вакуумда 24 сағат бойы кептіріледі. Заттың жеткілікті мөлшері биіктігі 4 мм-ден 6 мм-ге дейін тығыздалған баған алынғанға дейін капиллярлық түтікшеге орналастырылады.

Олар ваннаның температурасын болжанған балқу температурасынан шамамен 10 °С температураға дейін көтереді, содан кейін шамамен 1 °С/мин жылдамдықпен қыздыруды жалғастырады. Температура болжанған балқу температурасынан 5 °С-ге төмен болған кезде, капиллярлық түтікше затпен бірге аспапқа орналастырылады.

Жоғарыда сипатталған аспап үшін капиллярлық түтікше оның дәнекерленген ұшы термометр шаригінің ортасына жақын болатындай етіп орналастырылады, оның батыру белгісі сұйықтық бетінің деңгейінде болады. Соңғы қатты бөлшек сұйық фазаға өтетін температураны белгілейді.

Аспапты калибрлеу. Аспапты калибрлеу үшін осы мақсаттарға жарамды қолайлы заттар қолданылады.

Егер өлшеулердің дәлдігі мен дұрыстығы жоғарыда сипатталған аспапты қолданған жағдайдан гөрі нашар болмайтындығы көрсетілсе, капиллярлық әдісті қолданатын басқа аспаптарды қолдануға жол беріледі (мысалы, 2.1.2.42-мақалада көрсетілгендей).

201020015-2019

2.1.2.15. Балку температурасы – ашық капиллярлық әдіс

Бұл әдіс кейбір заттардың балку температурасын (ығысу немесе көтеру температурасы не сұйылту температурасы деп те белгілі) анықтау үшін қолданылады.

Екі ұшынан ашық, ұзындығы шамамен 80 мм, сыртқы диаметрі 1,4 мм-ден 1,5 мм-ге дейін және ішкі диаметрі 1,0 мм-ден 1,2 мм-ге дейін шыны капиллярлық түтікше қолданылады.

Алдын ала өңделген зат, жеке фармакопоялық мақалада көрсетілгендей, бес капиллярлық түтікшенің әрқайсысына әрбір түтікшеде биіктігі шамамен 10 мм болатын бағанды қалыптастыру үшін жеткілікті мөлшерде орналастырылады. Түтікшелер жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген температурада белгілі бір уақытқа төтеп береді.

Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған жағдайда, балауыз тәріздес консистенциясы бар заттар капиллярлық түтікшелерді толтырмас бұрын су моншасында мұқият толығымен ериді. Түтікшелер 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада 2 сағат бойы ұсталады.

Капиллярлық түтікшелердің бірін бөлу бағасы 0,5 °С термометрге зат термометр шаригіне тікелей жақын болатындай етіп бекітеді. Бекітілген капиллярлық түтікшесі бар термометр стақанның түбі мен термометр шаригінің төменгі бөлігі арасындағы қашықтық 1 см болатындай етіп стаканға орналастырылады. Стакан қабаттың биіктігі 5 см болатындай етіп сумен толтырылады. Судың температурасын 1 °С/мин жылдамдықпен көтереді.

Балку температурасы деп зат капиллярлық түтікше арқылы көтеріле бастайтын температура түсініледі.

Бұл операцияны басқа төрт капиллярлық түтікшемен қайталайды және нәтижені бес көрсеткіштің орташа мәні ретінде есептейді.

201020016-2019

2.1.2.16. Балку температурасы – шапшаң балқыту әдісі

Шапшаң балқыту әдісімен балқу температурасы мынадай формула бойынша есептеледі:

$$\frac{t_1 + t_2}{2},$$

мұндағы: t_1 – төменде келтірілген шарттарда анықталатын бірінші температура;
 t_2 – төменде келтірілген шарттарда анықталатын екінші температура.

Аспап. Құрылғы жоғары жылу өткізгіштігі бар және сыналатын, мысалы, жезден жасалған затпен өзара әрекет етпейтін материалдан жасалған металл блоктан тұрады. Блоктың үстіңгі беті тегіс және мұқият жылтыратылған болуы тиіс. Блок бүкіл массасының бойымен микрореттеуі бар газ қыздырғышымен немесе жұқа реттелетін электр қыздырғышымен біркелкі қызады. Блокта термометрді орналастыру үшін жеткілікті кең цилиндрлік қуыс бар, ол калибрлеуде де, сыналатын заттың балқу температурасын анықтауда да бірдей күйде болуы тиіс. Цилиндрлік қуыс блоктың жылтыратылған жоғарғы бетіне параллель және одан шамамен 3 мм қашықтықта орналасқан. Аспап белгілі балқу температурасы бар қолайлы заттарды қолдана отырып калибрленеді.

Әдістеме. Блок болжанған балқу температурасынан 10 °С төмен температураға дейін тез қыздырылады, содан кейін қыздыру жылдамдығы шамамен 1 °С/мин. *Сусыз Р силикагельдің* үстіндегі вакуумда кептірілген жұқалап ұсақталған заттың бірнеше бөлшегін әр сынақтан кейін бетін тазартып, 24 сағат ішінде термометр шаригіне тікелей жақын блок бетіне тең уақыт аралығында лақтырылады. t_1 температурасын жазады, онда зат металмен үйкеліске түскен кезде бірден балқиды. Қызуды тоқтатады. Салқындату кезінде блоктың үстіңгі бетін әрбір сынақтан кейін тазарта отырып, заттың бірнеше бөлшектерін блоктың үстіңгі бетіне тең уақыт аралығында лақтырады. t_2 температурасын жазады, онда зат металмен үйкеліске түскен кезде бірден балқуды тоқтатады.

Аспапты калибрлеу. Аспапты калибрлеу үшін осы мақсаттарға жарамды қолайлы заттар қолданылады.

201020017-2019

2.1.2.17. Қатаю температурасы

Қатаю температурасы – бұл асыра суытылған сұйықтықтың қатаюы болатын ең жоғары температураны білдіреді.

Аспап. Аспап (2.1.2.17.-1-сурет) диаметрі шамамен 40 мм және ұзындығы шамамен 160 мм болатын басқа түтіктің ішіне орналастырылған, диаметрі шамамен 25 мм және ұзындығы шамамен 150 мм болатын анықтау жүргізуге арналған түтіктен тұрады. Ішкі

толығымен ерігенше шамамен белгілі бір температурадан 5 °С жоғары температурада су моншасына орналастырылады. Содан кейін ыдысты сумен немесе натрий хлоридінің қаныққан ерітіндісімен 5 °С температурада күтілетін қатаю температурасынан төмен толтырады. Ішкі пробирканы сыртқысымен бірге ыдысқа орналастырады, кристалдану орталықтарының бар-жоғына көз жеткізеді және сыналатын үлгіні қатаю кезінде мұқият араластырады. Қатаю кезінде байқалатын ең жоғары температураны белгілейді.

201020018-2019

2.1.2.18. Амперометрлік титрлеу

Амперометриялық титрлеу – бұл сандық талдау әдісі болып табылады, онда титрлеудің соңғы нүктесі қосылатын титранттың мөлшеріне байланысты талданатын ерітіндіге батырылған электродтар арасындағы токтың өзгеруімен анықталады. Электродтардың бірі – индикатор, екіншісі – тұрақты әлеуеті бар салыстыру электроды. Электродтарға қолданылатын кернеу индикаторлық электродтың әлеуеті титриметриялық реакцияға қатысатын электрохимиялық белсенді қосылыстардың разрядына негізделген шекті диффузиялық токты қамтамасыз ететіндей болуы тиіс.

Әдістің бір түрі – ерітіндіде тотығу-қалпына келтіру буы болған кезде катодты және анодты процестердің жүруіне жеткілікті кернеулі шағын беттік (әдетте платина немесе алтын) бірдей индикатор электродтарының жұбын қолдану болып табылады. Титрлеудің бұл түрі йодометриялық және нитритометриялық анықтамада, сондай-ақ К.Фишер әдісімен суды анықтау кезінде ұсынылады.

Жабдықтар. Амперометриялық титрлеуге арналған аспап реттелетін кернеуі бар тұрақты ток көзінен, микроамперметрден және электрод жұбынан тұрады. Индикаторлық электрод ретінде инертті электродтар қолданылады – платина, алтын, сынап тамшылары, графит немесе шыны көміртегі, сондай-ақ осы материалдардан жасалған айналмалы дискілі электродтар. Салыстыру электроды ретінде әдетте каломель немесе хлор күміс электроды қолданылады.

Үлкен кедергісі бар ортада титрлеу кезінде үш электрод схемасы қолданылуы мүмкін. Кернеу индикаторлық және қосалқы электродтарға қолданылады, ал индикаторлық электродтың қажетті әлеуеті салыстыру электродына қатысты орнатылады.

Әдістеме. Амперометрлік титрлеу кезінде электрохимиялық реакцияның жүруін қамтамасыз ететін индикаторлық электродтың әлеуеті орнатылады және қосылған титрант мөлшеріне байланысты ток шамасы тіркеледі. Титрлеу болжамды эквиваленттік нүктеге жеткеннен кейін жалғасады. Эквиваленттік нүктенің екі жағындағы кем дегенде үш нүкте түзу сызықта жатуы тиіс. Титрлеудің соңғы нүктесі екі түзу сызықтың қиылысу нүктесі болып табылады.

Екі индикаторлық электродпен амперометриялық титрлеу кезінде титрлеудің барлық қисығы тіркеледі және титрлеудің соңғы нүктесін анықтау үшін қолданылады.

Жеке фармакопоялық мақалаларда көрсетілетін параметрлердің тізбесі. Нақты параметрлер – индикаторлық электродтың типі, индикаторлық электродтың әлеуеті (немесе екі индикаторлық электродтың әлеуетінің әртүрлілігі), салыстыру электроды, талданатын заттың массасы, титранттың типі мен концентрациясы жеке фармакопоялық мақалаларда көрсетіледі.

201020019-2019

2.1.2.19. Потенциометриялық титрлеу

Потенциометриялық титрлеу кезінде (соңғы нүктені потенциалометриялық анықтаумен көлемді титрлеу) соңғы нүкте титранттың қосылған көлемінің функциясы ретінде сыналатын ерітіндіге батырылған 2 электрод (немесе 1 индикаторлық электрод және 1 салыстыру электроды немесе аралас электрод) арасындағы әлеуеттің өзгеруін тіркеу арқылы анықталады.

Аспап. Аспап милливольтметрді білдіреді. Титрлеудің сипатталған типі үшін ұсынылатын электродтарды қолдана отырып, өндіруші зауыттардың нұсқаулықтарына сәйкес пайдаланылатын коммерциялық қол жетімді автоматты титраторларды қолдануға болады.

Анықталатын заттың табиғатына байланысты шыны немесе металл болуы мүмкін (мысалы, платина, алтын немесе күміс) қолайлы индикатор электроды таңдалады.

Қышқыл-негізді титрлеу үшін әдетте аралас шыны электродтар қолданылады.

Әдіс. Үлгі ерітіндісін жеке фармакопоялық мақалада көрсетілгендей дайындайды. Қосу жылдамдығы мен соңғы нүктеге жақын қадамның шамасына ерекше назар аудара отырып, титранттың қолайлы аликвоттарын қосады. Титрлеуді оны нақты анықтау үшін болжанған соңғы нүктеден асырып жалғастырады.

Титрлеудің соңғы нүктесі әлеует мәнінің титрант көлеміне тәуелділігі графигіндегі әлеуеттің барынша өзгеруіне сәйкес келеді және титранттың тиісті көлемі ретінде көрінеді. Бірінші немесе екінші туындыны тіркеу соңғы нүктені анықтауға ықпал етуі мүмкін.

Әлсіз қышқылды немесе негізді сулы емес еріткіштерді пайдалана отырып потенциалометриялық титрлеу кезінде қажет болған жағдайда не бақылау тәжірибесін жүргізеді, не еріткіштердің қоспасын алдын ала бейтараптандырады. Егер осы мақсаттар үшін потенциалометриялық детекторлау орынды болмаса, еріткіштердің қоспасын тиісті индикаторды қолдана отырып титрлеу арқылы алдын-ала бейтараптандыруға болады. Кейбір мысалдар 2.1.2.19.-1-кестеде келтірілген.

2.1.2.19.-1-кесте – Еріткіштер қоспасын бейтараптандыруға қолайлы индикаторлар

Титрант	Индикатор
Хлор қышқылы	Кристалл күлгін ерітінді Р
Тетрабутиламмония	3 г/л тимол ерітіндісі
гидроксид	метанолдағы Р көк Р

201020020-2019

2.1.2.20. Флуориметрия

Флуориметрия - сыналатын зат сәуле тарататын флуоресценцияның қарқындылығын стандартты үлгі сәуле тарататын флуоресценцияға біршама өлшеуге негізделген талдау әдісі.

Әдіс. Жеке фармакопоялық бөлімде аталған еріткіште немесе еріткіштер қоспасында сыналатын затты ерітеді. Алынған ерітіндіні астаушаға немесе флуориметр камерасына салады және жеке фармакопоялық бөлімде аталған толқын ұзындығы кезінде мүмкіндігінше көп біртүстілігі бар қоздыратын жарықпен сәулелендіреді.

Шығатын сәуленің қарқындылығын ең жоғары флуоресценция толқынының ұзындығымен таңдамалы сәуле өткізетін сүзгі арқылы өткеннен кейін қоздыратын сәулеге қатысты 90° бұрышта өлшейді. Егер ұқсас нәтиже алынатын болса аспаптардың басқа да түрлері қолданылуы мүмкін.

Сандық анықтаулар жүргізген кезде аспапқа сыналатын затты ерітуге қолданылатын еріткішті немесе еріткіштер қоспасын салады және аспаптың тіркейтін құрылғысын нөлдік мағынаға орнатады. Сосын стандартты ерітіндіні салады және аспаптың сезімталдығын көрсеткіштер үні 50-ден жоғары болатындай етіп орнатады. Егер басқа реттеу саңылау енін өзгерте отырып жүргізілген болса тіркейтін құрылғыны қайтадан нөлдік мағынаға орнатады және тағы да стандартты ерітіндінің флуоресценция қарқындылығын өлшейді. Сосын аспапқа белгісіз концентрациялы болатын сыналатын затты салады және аспаптың көрсеткіштерін тіркейді. Ерітіндідегі сыналатын заттың концентрациясын (c_x) мына формула арқылы есептейді:

$$c_x = \frac{I_x c_s}{I_s},$$

мұндағы: c_x — сыналатын ерітіндінің концентрациясы;

c_s — стандартты ерітіндінің концентрациясы;

I_x — сыналатын ерітіндінің флуоресценция қарқындылығы;

I_s — стандартты ерітіндінің флуоресценция қарқындылығы.

Егер флуоресценция қарқындылығының мағынасы ерітінділер концентрациясының мағынасына аса дәлме-дәл пропорционалды болмаса өлшеулер дәлме-дәлдеу кестесін қолдана отырып жүргізілуі мүмкін.

Кейбір жағдайларда өлшеулер бекітілген стандартты қолдана отырып жүргізілуі мүмкін (мысалы, флуоресценттеуші шыныны немесе флуоресценттеуші сұйықтықтың

ерітіндісін). Мұндай жағдайларда сыналатын заттың концентрациясы тура сондай жағдайларда құрылған дәлме-дәлдеу кестесін қолдана отырып анықталуы мүмкін.

201020021-2019

2.1.2.21. Атомдық-эмиссиялық спектрометрия

НЕГІЗГІ ПРИНЦИП

Атомдық эмиссия - қозған атомдармен немесе иондармен электромагниттік сәуле шығару процесі. **Сыналатын үлгі атомдық-эмиссиялық спектрометрияда сыналатын үлгі сыналатын үлгінің атомдарын қоздыруға және ионизациялануға апаратын атомдарға ыдыратуды да, елеулі соқтығысуларды да шақыратын жеткілікті жоғары температураның әсеріне түседі.** Қоздырылған жағдайда болатын атомдар және иондар жылулық немесе сәуле шығаратын энергияны бере отырып және электромагниттік сәулені шығара (эмиссиялай) отырып негізгі энергетикалық жағдайға қайта келуге қабілетті. Элементтің эмиссиялық спектрі тиісті абсорбциялық спектрге қарағанда біршама көп сызықтардан тұрады.

Атомдық-эмиссиялық спектрометрия – элементтің атомдық буының эмиссиялық сызықтарының бірінің қарқындылығын өлшеу арқылы сыналатын үлгіде химиялық элементтің құрамын анықтау әдісі. Анықтауды таңдалған эмиссиялық сызыққа сәйкес келетін толқын ұзындығы кезінде анықтайды.

Осы жалпы фармакопоялық бөлімде тек қана жалынды атомдану қаралады. Плазмамен индуктивті байланысқан **атомдық-эмиссиялық спектрометрия** әдісі (ПИБ-АЭС) басқа жалпы фармакопоялық бөлімде сипатталған.

АСПАП

Аспаптың басты құрамдас бөліктері мыналар болып табылады:

- үлгіні енгізу және шашырату жүйесі;
- атомдық будың жалынды генераторы;
- монохроматор;
- детектор;
- деректерді жинау блогы.

Жалынды алу үшін оттегімен немесе ауамен үйлестіре отырып сутегі, ацетилен, пропан немесе бутан қолданылуы мүмкін. Атомдық будың генераторын таңдау күрделі кезеңі болып табылады, себебі ол атомдарды қоздыру және шашырату үшін жеткілікті энергиямен қамтамасыз етуі қажет. Атомдық будың жалынды генераторын қолдана отырып алынған атомдық спектрлердің басқа типті атомдық будың генераторларын қолдана отырып алынған спектрлермен салыстырғанда қарапайымдау болғандықтан артықшылықтары бар, бірақ оны қолдануды негізгі лимиттейтін фактор болып көптеген элементтердің атомдарын қоздыру үшін қуаттылығының жеткіліксіздігі табылады. Сыналатын ерітінділерді және салыстыру ерітінділерін дайындау үшін қолайлы еріткіш қышқылтылған су болып табылады, бірақ егер олар жалынның

тұрақтылығына әсер етпейтіні дәлелденген болса, органикалық еріткіштер де қолданылуы мүмкін.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Спектрлік интерференцияны спектрдің қолайлы сызығын өлшеу немесе тесіктің енін іріктеу үшін таңдау жолымен азайтады немесе алып тастайды. Физикалық интерференцияны сыналатын үлгінің ерітіндісін араластыру, қалыпты іріктеу немесе стандартты қосындылар әдісін қолдану арқылы түзетіледі. Химиялық интерференцияны химиялық түрлендіргіштерді немесе иондаушы буферлерді қолдана отырып азайтады.

ЖАДЫ ӘСЕРІ

Аспаптағы анықталатын элементті тұндырумен шартталған жады әсерінің ықпалы сынақтар арасында аспапты мұқият жуу, егер мүмкін болса, осылайша тұздың құрамын төмендету үшін өлшенетін ерітінділерді араластыру және мүмкіндігінше тезірек ерітінділерді бүркіп енгізу арқылы төмендетілуі мүмкін.

ӘДІС

Анықтау анықталатын элементтің белгілі концентрациясы бар стандартты ерітінділермен салыстыру жолы арқылы калибрлеу графигі әдісімен (I әдіс) немесе стандартты қосындылар әдісімен (II әдіс) өткізеді.

Атомдық-эмиссиялық спектрометрді өндіруші-зауыттың нұсқаулығына сәйкес режимге әкеледі және толқынның қажетті ұзындығын орнатады. Үлгінің қалыбын ескере отырып талданатын элементті анықтау үшін қажетті (жалын температурасы, шілтерді күйге келтіру, иондық буферді қолдану, ерітінділер концентрациясы) тәжірибе параметрлерін орнатады. Атомдық бу генераторына бақылау ерітіндісін енгізеді және тіркейтін құрылғыны нөлдік мағынаға немесе бақылау тәжірибесінің мағынасына келтіреді. Ең жоғары концентрациясы бар анықталатын элементтің салыстыру ерітіндісін енгізеді және өлшеулердің оңтайлы диапазонында тіркелетін дабыл алуға болатындай етіп аспапты күйге келтіреді.

Ерітінділер концентрациясы калибрлеу графигінің сызықтық бөлігінде орналастырылғаны қолайлырақ. Егер бұл мүмкін болмаса, ыңғайлы бағдарламалық қамтамасыз етуді қолдана отырып қисық сызықты калибрлеу кестелері қолданылуы мүмкін.

Тәжірибені жүргізудің барлық кезеңдерінде мүмкіндігінше полимерлік зертханалық ыдысты қолдану ұсынылады.

I ӘДІС - КАЛИБРЛЕУ ГРАФИГІ ӘДІСІ

Әдетте өлшеулер үшін анықталатын элементтің үш салыстыру ерітіндісін және бақылау ерітіндісін дайындайды және қолданады.

Сыналатын үлгінің ерітіндісін (сыналатын ерітінді) жеке фармакопоялық бөлімде көрсетілгендей дайындайды. Анықталатын элементтің кем дегенде үш

салыстыру ерітінділерін сыналатын ерітіндіде бұл ерітінділер концентрациясының диапазоны анықталатын элементтің концентрациясының күтілетін мағынасын қосатындай болып дайындайды. Сандық талдау үшін калибрлеудің оңтайлы мағыналары анықталатын элементтің күтілетін құрамынан немесе жеке фармакопоялық бөлімде көрсетілген шектен 0,7-ден 1,3-ке дейінгі диапазонда орналасуы қажет. Құрамында қоспалардың болуын талдау үшін калибрлеудің оңтайлы мағыналары анықталатын элемент үшін табу шегінен шекті мәннен 1,2-ге дейін диапазонда орналасуы қажет. Сыналатын ерітіндіні дайындаған кезде қолданылатын кез-келген реактивтерді бақылау ерітінділеріне және салыстыру ерітінділеріне сыналатын ерітіндіге қосатындай мөлшерде қосады.

Тұрақты нәтижелерді алу үшін бірдей қайталаулар санын қолдана отырып ерітінділерді енгізеді.

Есептеу. Салыстыру ерітінділерінің эмиссиясының орташа мағыналы тәуелділік калибрлеу қисығын ол бойынша сыналатын ерітіндіде элементтің концентрациясын анықтайтын концентрациядан құрады.

II ӘДІС - СТАНДАРТТЫ ҚОСПАЛАР ӘДІСІ

Сыналатын үлгінің ерітіндісін (сыналатын ерітінді) жеке фармакопоялық бөлімде көрсетілгендей дайындайды. Сыналатын ерітіндінің бірдей көлемін үштен кем емес бірдей көлемді шыны сауыттарға салады. Біреуінен басқа барлық колбаларға оның эмиссиясының мағынасы, егер бұл мүмкін болса, калибрлеу графигінің сызықтық аймағында орналасатын элементтің тұрақты ұлғаятын концентрациясынан тұратын ерітінділер сериясын ала отырып анықталатын элементтің белгілі концентрациясы бар салыстыру ерітіндісінің бара-бар ұлғаятын көлемін қосады. Әрбір шыны сауыттың ішіндегісін еріткішпен белгіге дейін жеткізеді.

Тұрақты нәтижелерді алу үшін бірдей қайталаулар санын қолдана отырып ерітінділерді енгізеді.

Есептеу. Ең кішкентай шаршылар әдісімен кестенің сызықтық теңдігін және ол арқылы сыналатын ерітіндіде анықталатын элементтің концентрациясын есептейді.

ӘДІСТЕМЕНІҢ ВАЛИДАЦИЯСЫ

Жеке фармакопоялық бөлімде суреттелген белгілі бір уақыт аралықтарынан кейін әдістеменің қанағаттанарлықтай орындалғанын верификациялайды.

ЖЕЛІЛІК

Концентрациясы калибрлеу диапазонының шегінде болатын кемінде төрт салыстыру ерітінділерін және бақылау ерітіндісін дайындайды және талдайды. Кемінде бес өлшеу жүргізеді.

Барлық алынған деректерді қолдана отырып ең кіші шаршылар әдісімен калибрлеу қисығын есептейді. Регрессия қисығын орташа мағыналарды, өлшенген мағыналарды және калибрлеу графигінің сенімді аралығын белгілей отырып құрады. Мынадай талаптарды сақтаған жағдайда әдіс жарамды болып табылады:

өзара байланыстылық корреляциясы 0,99-дан кем болмау керек;

калибрлеу графигінде әрбір калибрлеу деңгейінің қателіктері кездейсоқ тәсілмен бөлінуі қажет.

Ең кіші және ең үлкен калибрлеу деңгейі үшін орташа мағынаны және салыстырмалы стандартты ауытқуды есептейді.

Егер ең кіші және ең үлкен калибрлеу деңгейінің есептелген стандартты ауытқуының қатынасы 0,5-тен кем немесе 2,0-ден артық болса, онда калибрлеу графигінің ең дәл бағалауы өлшенген сызықтық регрессияны қолдана отырып алынуы мүмкін. Сызықтық және квадраттық салмақ функциялары алынған деректерге салмақ функциясын қолдану үшін ең қолайлысын табу үшін қолданылады. Егер орташа мағыналар калибрлеу графигімен салыстырған кезде сызықтылықтан ауытқулар көрсетсе, екі өлшеуішті сызықтық регрессияны қолданады.

ДҰРЫСТЫҒЫ

Дұрыстылығын сертификатталған стандартты үлгілерді қолдана отырып верификациялаған қолайлы. Егер бұл мүмкін емес болса ашылатындығын тексереді.

Ашылуы. Сандық анықтау әдістемелері жағдайында ашылатындығы 90 %-дан 110 %-ға дейін болуы қажет. Басқа анықтаулар үшін, мысалы элементтің іздік санын анықтау үшін ашылатындығы теориялық мағынадан 80 %-дан 120 %-ға дейін болуы қажет. Ашылатындығы анықталатын элементтің белгілі бір мөлшерінен (калибрлеу графигінің орташа концентрациясы) тұратын қолайлы салыстыру ерітіндісін (қалыптық ерітінді) қолдана отырып анықталуы мүмкін.

ҚАЙТАЛАНУЫ

Қайталану сандық анықтау үшін 3 %-дан аспауға және қоспалардың бар-жоғын сынау үшін 5 %-дан сапауға тиіс.

САНДЫҚ АНЫҚТАУ ШЕГІ

Сандық анықтау шегі (мысалы, 10а шамаласты қолдана отырып анықталған) өлшенетін мағынадан төмен екеніне көз жеткізеді.

201020022-2019

2.1.2.22. Атомдық-абсорбциялық спектрометрия

НЕГІЗГІ ПРИНЦИП

Атомдық абсорбция — толқынның ерекше ұзындығының электромагниттік сәуле шығаруын атомның негізгі жағдайдан қозу жағдайына ауыса отырып жұту процесі. Атомдар негізгі жағдайында энергияны резонанстық жиілікпен жұтады және мұндай резонанстық жұту салдарынан электромагниттік сәуле шығарулар әлсірейді. Жұтылған энергия іс жүзінде бар атомдардың санына тікелей бара-бар.

Осы жалпы фармакопоялық бөлім жалпы ақпаратты ұсынады және элементтерді **атомдық-абсорбциялық спектрометрия** арқылы немесе жалынды қолдана отырып атомдау, графиттік пеште электротермиялық буландыру арқылы немесе сынапты анықтау үшін суық бу тәсілімен анықтау кезінде іс-қимылдар тәртібін анықтайды.

Атомдық-**абсорбциялық** спектрометрия — сыналатын үлгінің элементінің атомдық буымен электромагниттік сәуле шығаруды жұтуын өлшеу жолымен сыналатын үлгідегі элементтің концентрациясын анықтау әдісі. Анықталатын элементтің жұту сызықтарының бірінің (резонанстық сызықтар) толқынының ұзындығы кезінде сынақты өткізеді. Жұтылған сәуленің саны, Бугер-Ламберт-Бер заңына сәйкес, элементтің концентрациясына бара-бар.

АСПАП

Аспаптың басты құрамдас бөліктері мыналар болып табылады:

- сәуле шығару көзі;
- үлгіні енгізу және шашырату жүйесі;
- атомизатор;
- монохроматор немесе полихроматор;
- детектор;
- деректерді жинау блогы.

Аспапты әдетте фонды түзету жүйесімен жабдықтайды. Сәуле шығару көзі ретінде қуыс катоды бар шамдарды (ҚКШ, *HCL* — *hollow-cathodelamp*) және электродсыз газразрядтық шамдарды (ЭГШ, *EDL* — *electrodeless- dischargelamp*) қолданады. Мұндай шамдардың сәулесінде шамамен 0,002 нм жартыені бар өте тар сызықтардан тұратын анықталатын элементтің спектрі бар.

Атомизаторлардың үш түрі бар:

Жалынды әдіс

Жалынды атомизатор аэрозоль алуға арналған пневматикалық құрылғысы бар тозандату жүйесінен, газ реттеушісінен және шілтерден тұрады. 2000 К-дан 3000 К-ға дейін температураны алу үшін жанатын газдың (пропан, сутегі және ацетилен) және тотықтырғыштың (ауа және азот оксиді) әртүрлі қоспаларын қолданады. Шілтердің конфигурациясын қолданылатын газға бейімдеуге болады, газды жіберу жылдамдығы реттеледі. Сыналатын ерітінділерді және салыстыру ерітінділерін дайындауға арналған қолайлы еріткіш ретінде қышқылдандырылған суды қолдана отырып үлгілерді тозандатады. Егер жалынның тұрақтылығына әсер етпейтіні кепілдендірілген болса, органикалық еріткіштер де қолданылуы мүмкін.

Электртермиялық атомдау әдісі

Электртермиялық атомизатордың негізгі құраушысы болып графитті түтікшелі пеш және электр энергиясының көзі табылады. Графитті түтікшелі пешті қолданған кезде үлгінің толық атомдануы болады және атомдық бу ұзақ уақыт ішінде сәуле шығару жолында ұсталып тұрады, бұл анықтау пегін жақсартады. Үлгілерді (сұйықтықтар және қатты заттар) графитті түтікшелі пешке тікелей енгізеді, ол алдымен үлгіні кептіріп, сосын күйдіру жолымен матрикстің негізгі құрамдауыштарын алып тастап, содан кейін барлық анықталатын элементті атомдандырып берілген бағдарлама бойынша біртіндеп қызады, ол алдымен үлгіні кептіреді, сосын күйдіру жолымен матрикстің негізгі құрамдауыштарын алып тастайды, содан кейін барлық анықталатын элементті атомдандырады. Пешті атомдандыру температурасына қарағанда оны жоғарырақ температураға дейін қыздыра отырып тазартады. Күйдіру кезінде графитті пешті инертті газбен үрлеу атомдану процесінің сапалырақ болуына әкеледі.

Суық бу әдісі және гибридік тәсіл

Атомдық бу спектрометрден тыс та алынуы мүмкін. Атомдық буды алудың мұндай әдісін сынапты анықтаған кезде немесе күшала, сүрме, висмут, селен және қалайы сияқты гидридтер түзетін элементтерді анықтау үшін суық бу тәсілінде қолданады. Сынапты анықтаған жағдайда хлоридтің қалайысы немесе натрийдің натрийі көмегімен атомдар химиялық қалпына келтіру арқылы өндіріледі, содан кейін шам шығаратын сәуленің жолында орналасқан суық кварцты астаушаға инертті газдың көмегімен атомдық буды тез ауыстырады. Мұндай жолмен өндірілген гидридтер инертті газдың көмегімен ыстық астаушаға ауыстырылады, онда олар атомдарға ыдырайды.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Атомдық абсорбцияны өлшеулер кезінде химиялық, физикалық, иондаушы және спектрлік интерференциялар орын алуы мүмкін. Матрикстің немесе босатып жіберетін агенттердің модификаторларын қолдана отырып немесе азот оксиді – ацетиленнің жалынының жоғары температураларын қолдана отырып химиялық интерференцияның орнын толтырады. Арнайы иондаушы буферлерді (мысалы, лантандық немесе цезийлік) қолдана отырып иондаушы интерференцияның орнын толтырады. Тұздың жоғары құрамымен немесе тұтқырлығымен шартталған физикалық интерференцияны стандартты қоспалар тәсілі немесе матриксті іріктеу арқылы үлгіні араластыруды қолдана отырып орнын толтырады. Спектрлік интерференция резонанстық сызықтарды қалқалау кезінде орын алады, және оны болдырмау үшін басқа резонанстық сызықты қолданады. Зеeman фонын түзетуді қолдану да спектрлік интерференцияның және молекулалардың шығарылған сәулелерді, әсіресе электртермиялық атомдау әдісін қолданған кезде, жұтуымен байланысты орнын толтырады. Сонымен қатар спектрлік интерференцияға қуысты катоды бар көп элементті шамдарды қолдану да әкелуі

мүмкін. Спецификалық немесе спецификалық емес сәулені жұтуды монохроматор тесігінің таңдап алынған енімен (0,2 - 2 нм) анықталатын спектрлік диапазонында өлшейді.

ФОНДЫ ТҮЗЕТУ

Шашырату және фон жалынмен атомдау кезінде немесе электртермиялық атомдау кезінде өлшенетін жұтудың мағынасын ұлғайтады. Фонмен жұту толқындардың ұзындығының кең диапазонын қамти тұра, атомдар 0,005 – 0,02 нм қатарындағы өте тар диапазондарында жұтады. Анықталатын элементті ескермегенде, тура үлгінің ерітіндісінің құрамындай бақылау ерітіндісін қолдана отырып фонмен жұтуды түзетеді, бұны бірақ көбінесе жүзеге асыру мүмкін емес. Электртермиялық атомдау кезінде күйдіру температурасы фондық сіңірілуге әкелетін матрикстің шіру өнімдерін алып тастайтындай етіп таңдалуы қажет. Фонды түзету әртүрлі екі энергия көздерін қолдана отырып та өткізілуі мүмкін: қуысты катоды бар шамдардың көмегімен жалпы жұтуды өлшейді (элемент + фон) және үздіксіз эмиссиясы бар дейтерий шамдарының көмегімен фондық сіңірілуді өлшейді. Фонды түзету үшін дейтерий шамынан алынған дабылды қуысты катоды бар шамнан алынған дабылдан алып тастайды. Бұл әдіс дейтерий шамының спектрлік диапазонымен (190 нм-дан 400 нм-ға дейін) шектелген. Фондық сіңірілу толқынның екі ұзындықтары кезінде: резонанстық сызықта және резонанстыққа жақын, бірақ онда үлгінің сіңіруі бақыланбайтын болған кезде, толқынның ұзындығында сіңірілуді өлшеу жолымен табылуы да мүмкін және кейіннен жұтудан толқынның екінші ұзындығының сіңірілуінің резонанстық сызығының сіңірілуін алып тастайды.

Фонды түзетудің тағы бір әдісі – Зеeman әсері (магниттік алаңда сіңірілуі сызығының Zeeman бөлшектенуіне негізделген). Бұл әдіс егер фонның құрылымы жұқа болған жағдайда әсіресе пайдалы, сонымен қатар 185 нм-дан 900 нм-ға дейін диапазонында фонды түзетуге елеулі мүмкіндік береді.

СЫНАУДЫ ӨТКІЗУ ШАРТТАРЫН ТАҢДАУ

Анықталатын элемент үшін қолайлы толқынның ұзындығын және тесіктің енін таңдағаннан кейін келесі кезеңдерді қарастырады:

спецификалық емес фондық сіңіруді түзету;

үлгіге, сондай-ақ бақылау ерітіндісіне және салыстыру ерітінділеріне химиялық модификаторларды немесе иондаушы буферлерді қосу қажеттілігі;

үлгіні араластыру (мысалы, физикалық интерференцияны барынша азайту үшін);

температуралық бағдарламаның бөлшектері, алдын-ала қыздыру, кептіру, күйдіру, атомдау, сызықтық өсіп кету уақытымен және ұстап тұру уақытымен постатомдану;

инертті газдың шығыны;

электртермиялық атомдау (пеш) үшін матрикстің модификаторлары;

суық буы бар астаушаның температурасымен немесе қыздырылатын астаушаның температурасымен бірге сынапты немесе басқа гидрид түзгіш элементтерді анықтау үшін химиялық қалпына келтіретін реагенттер;

- пешті орындау бойынша техникалық талаптар (камера, Львов платформасы және басқалар).

ӘДІС

Анықтауды анықталатын элементтің белгілі концентрациясы бар стандартты ерітінділермен салыстыру жолы арқылы калибрлеу графигі әдісімен (I әдіс) немесе стандартты қосындылар әдісімен (II әдіс) өткізеді.

Атомдық-абсорбциялық спектрометрді өндіруші-зауыттың нұсқаулығына сәйкес режимге әкеледі және толқынның қажетті ұзындығын орнатады. Атомдық бу генераторына бақылау ерітіндісін енгізеді және тіркейтін құрылғыны максималды өткізуге келтіреді. Бақылау ерітіндісіне арналған мағына аспаптың нөлдік мағынаға орнату үшін еріткішті қолдану жолымен анықталуы мүмкін. Ең жоғары концентрациясы бар анықталатын элементтің салыстыру ерітіндісін енгізеді және максималды тіркелетін дабылды алуға болатындай етіп аспапты күйге келтіреді. Ластанудың және жады әсерінің ықпалының алдын алу мақсатында аспапты мұқият жуады. Талдауды аяқтағаннан кейін аспапты *P сумен* немесе қышқылдандырылған сумен жуады.

Егер қатты үлгілерді енгізу техникасын қолданған жағдайда сынауды өткізудің барлық шарттарын жеке фармакопоялық бөлімде сипаттайды.

Ерітінділер концентрациясы калибрлеу графигінің сызықтық бөлігінде орналастырылғаны қолайлырақ. Егер бұл мүмкін болмаса, ыңғайлы бағдарламалық қамтамасыз етуді қолдана отырып қисық сызықты калибрлеу кестелері қолданылуы мүмкін.

Тәжірибені жүргізудің барлық кезеңдерінде мүмкіндігінше полимерлік зертханалық ыдысты қолдану ұсынылады. Үлгінің матриксін тазарту үшін және/немесе құрамында көміртегі бар заттарды алып тастау үшін үлгіні дайындау үшін еріту, шіріту (әдетте, микротолқынды пеште) күлдену немесе осы аталған операциялардың барлығын үйлестіру қажет болуы мүмкін. Жеке фармакопоялық бөлімде басқа нұсқаулар көрсетілмеген жағдайда, егер үрдіс ашық жүйеде өткізілсе кейбір металлдардың ұшқыштығына байланысты қыздыру температурасы 600 °C-тан аспауы қажет.

I ӘДІС — КАЛИБРЛЕУ ГРАФИГИ ӘДІСІ

Әдетте өлшеулер үшін анықталатын элементтің үш салыстыру ерітіндісін және бақылау ерітіндісін дайындайды және қолданады.

Сыналатын ерітіндіні жеке фармакопоялық бөлімде көрсетілгендей дайындайды. Анықталатын элементтің кем дегенде үш салыстыру ерітінділерін сыналатын ерітіндіде бұл ерітінділер концентрациясының диапазоны анықталатын элементтің концентрациясының күтілетін мағынасын қосатындай болып дайындайды. Сандық

талдау үшін калибрлеудің оңтайлы мағыналары анықталатын элементтің күтілетін құрамынан немесе жеке фармакопоялық бөлімде көрсетілген шектен 0,7-ден 1,3-ке дейінгі диапазонда орналасуы қажет. Құрамында қоспалардың болуын талдау үшін калибрлеудің оңтайлы мағыналары анықталатын элемент үшін табу шегінен шекті мәннен 1,2-ге дейін диапазонда орналасуы қажет. Сыналатын ерітіндіні дайындаған кезде қолданылатын кез-келген реактивтерді бақылау ерітінділеріне және салыстыру ерітінділеріне сыналатын ерітіндіге қосатындай мөлшерде қосады.

Тұрақты нәтижелерді алу үшін бірдей қайталаулар санын қолдана отырып ерітінділерді енгізеді.

Есептеу. Салыстыру ерітінділері сіңірілуінің орташа мағыналы тәуелділік калибрлеу қисығын ол бойынша сыналатын ерітіндіде элементтің концентрациясын анықтайтын концентрациядан құрады.

II ӘДІС - СТАНДАРТТЫ ҚОСПАЛАР ӘДІСІ

Сыналатын ерітіндіні жеке фармакопоялық бөлімде көрсетілгендей дайындайды. Сыналатын ерітіндінің бірдей көлемін үштен кем емес бірдей көлемді шыны сауыттарға салады. Біреуінен басқа барлық колбаларға оның мағынасын, егер бұл мүмкін болса, сызықтық аймағында орналасатын анықталатын элементтің тұрақты ұлғаятын концентрациясынан тұратын ерітінділер сериясын ала отырып анықталатын элементтің белгілі концентрациясы бар салыстыру ерітіндісінің бара-бар ұлғаятын көлемін қосады. Әрбір шыны сауыттың ішіндегісін еріткішпен белгіге дейін жеткізеді.

Тұрақты нәтижелерді алу үшін бірдей қайталаулар санын қолдана отырып ерітінділерді енгізеді.

Есептеу. Ең кішкентай шаршылар әдісімен графиктің сызықтық теңдігін және ол арқылы сыналатын ерітіндіде анықталатын элементтің концентрациясын есептейді.

ӘДІСТЕМЕНІҢ ВАЛИДАЦИЯСЫ

Жеке фармакопоялық бөлімде суреттелген белгілі бір уақыт аралықтарынан кейін әдістеменің қанағаттанарлықтай орындалғанын верификациялайды.

ЖЕЛІЛІК

Олардың концентрациясы калибрлеу диапазонының шегінде болатын төрттен кем емес салыстыру ерітінділерін және бақылау ерітіндісін дайындайды және талдайды. Бестен кем емес өлшеулер жүргізеді.

Барлық алынған деректерді қолдана отырып ең кіші шаршылар әдісімен калибрлеу қисығын есептейді. Регрессия қисығын орташа мағыналарды, өлшенген мағыналарды және калибрлеу графигінің сенімді аралығын белгілей отырып құрады. Мынадай талаптарды сақтаған жағдайда әдіс жарамды болып табылады:

өзара байланыстылық корреляциясы 0,99-дан кем болмау керек;

калибрлеу графигінде әрбір калибрлеу деңгейінің қателіктері кездейсоқ тәсілмен бөлінуі қажет.

Ең кіші және ең үлкен калибрлеу деңгейі үшін орташа мағынаны және салыстырмалы стандартты ауытқуды есептейді.

Егер ең кіші және ең үлкен калибрлеу деңгейінің есептелген стандартты ауытқуының қатынасы 0,5-тен кем немесе 2,0-ден артық болса, онда калибрлеу графигінің ең дәл бағалауы өлшенген сызықтық регрессияны қолдана отырып алынуы мүмкін. Сызықтық та, квадраттық та салмақ функциялары алынған деректерге салмақ функциясын қолдану үшін ең қолайлысын табу үшін қолданылады. Егер орташа мағыналар калибрлеу графигімен салыстырған кезде сызықтылықтан ауытқулар көрсетсе, екі өлшеуішті сызықтық регрессияны қолданады.

ДҰРЫСТЫҒЫ

Дұрыстылығын сертификатталған стандартты үлгілерді қолдана отырып верификациялаған қолайлы. Егер бұл мүмкін емес болса ашылатындығын тексереді.

Ашылуы. Сандық анықтау әдістемелері жағдайында ашылатындығы 90 %-дан 110 %-ға дейін болуы қажет. Басқа анықтаулар үшін, мысалы элементтің іздік санын анықтау үшін ашылатындығы теориялық мағынадан 80 %-дан 120 %-ға дейін болуы қажет. Ашылатындығы анықталатын элементтің белгілі бір мөлшерінен (калибрлеу графигінің орташа концентрациясы) тұратын қолайлы салыстыру ерітіндісін (қалыптық ерітінді) қолдана отырып анықталуы мүмкін

ҚАЙТАЛАНУЫ

Қайталану сандық анықтау үшін 3 %-дан артық және қоспалар құрамына сынау үшін 5 %-дан артық болмауы қажет.

САНДЫҚ АНЫҚТАУ ШЕГІ

Сандық анықтау шегі (мысалы, 10а шамаласты қолдана отырып анықталған) өлшенетін мағынадан төмен екеніне көз жеткізеді.

201020023-2019

2.1.2.23. Инфрақызыл саладағы абсорбциялық спектрофотометрия

Инфрақызыл спектрофотометрлер 4000 см^{-1} - 650 см^{-1} (2,5 мкм 15,4 мкм дейін) аралығындағы, ал кейбір жағдайларда 200 см^{-1} (50 мкм дейін) дейінгі саладағы спектрлерді жазу үшін қолданады.

АСПАП

Спектрлерді жазуға арналған спектрофотометрлер тиісті сәуленің шығу көзінен, монохроматордан немесе интерферометрден және детектордан тұрады.

Фурье-түрлендіруі бар спектрофотометрлерде полихроматикалық сәуле шығару қолданылып, бастапқы деректерді Фурье-түрлендіру арқылы берілген жиіліктер саласындағы спектр есептеледі. Сондай-ақ өлшенетін саладағы монохроматикалық сәуле шығару қабілеті бар оптикалық жүйемен жабдықталған спектрофотометрлер пайдаланыла алады. Әдетте спектр өткізу функциясы, яғни өткен сәулеленуден үлгіге

түсетін сәуле шығару қарқындылығының арақатынасы ретінде беріледі. Дегенмен де сіңіру функциясы ретінде де берілуі мүмкін.

Оптикалық тығыздық (A) кері өткізу шамасының (T) ондық логарифмі ретінде айқындалады:

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right),$$

мұнда

$$T = \frac{I}{I_0};$$

I_0 – затқа түсетін сәулелердің таралу қарқыны;

I – зат арқылы өткен сәулелердің таралу қарқыны.

ҮЛГІНІ ДАЙЫНДАУ

ӨТКІЗУ НЕМЕСЕ СІҢІРУ СПЕКТРЛЕРІН

ШЫҒАРУ ҮШІН

Сынақтан өткізілетін үлгіні мынадай әдістемелердің біреуі бойынша дайындайды.

Сұйықтықтар. Сұйықтықтар инфрақызыл сәулелендіру үшін мөлдір екі пластина арасында орналасқан қабыршақ түрінде немесе инфрақызыл сәулелендіру үшін мөлдір болып табылатын тиісті қабат қалыңдығы бар кюветте зерттеледі.

Сұйықтықтар немесе ерітіндідегі қатты заттар. Сынақтан өткізілетін үлгінің ерітіндісі тиісті еріткіште дайындалады. Қанағаттанарлық спектрге қол жеткізуге мүмкіндік беретін заттың шоғырлануы мен кювет қабатының қалыңдығы таңдалады. Әдетте жақсы нәтижелерге 10 г/л – 100 г/л шоғырлануында және 0,5 мм – 0,1 мм-ге дейінгі қабат қалыңдығында қол жеткізіледі. Еріткіштің сіңірілуін салыстыру арнасына таңдалған еріткіш салынған ұқсас кюветті орналастыру арқылы өтейді. Фурье-түрлендіруі бар аспапты қолданған кезде кезек кезекпен еріткіш спектрі мен үлгі спектрін жазып, өтеу коэффициентін ескере отырып, еріткіштің сіңіруін шегереді.

Қатты заттар. Қатты заттар лайықты сұйықтықты бөлшектеу жолымен алынған суспензиялар түрінде немесе қатты күйінде (галогенидтенден тұратын дискілер) зерттеледі. Жеке фармакопепялық мақалада көрсетілсе, инфрақызыл сәулелендіру үшін мөлдір екі пластина арасындағы балқытылған массадан қабыршақ қалыптастырылады.

а) Суспензия. Сынақтан өткізілетін заттың шағын мөлшері вазелин майының Р немесе басқа да жарамды сұйықтықтың ең аз көлемімен ұнтақталады; әдетте сынақтан өткізілетін заттың 5 мг-нан 10 мг-на дейінгі көлемі вазелин майының Р бір тамшысын қолдану арқылы жарамды суспензия алу үшін жеткілікті болады. Алынған суспензия инфрақызыл сәулелендіру үшін мөлдір екі пластина арасында сығылады.

б) Дискілер. Сынақтан өткізілетін заттың 1 мг-нан 2 мг-на дейін, жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, мұқият ұнтақталған және кептірілген калий бромидінің Р немесе калий хлоридінің Р 300 – 400 мг ұнтақталады. Әдетте бұл мөлшерлер диаметрі 10 – 15 мм дискіні және тиісті қарқындағы спектрді шығару үшін жеткілікті болады. Егер зат гидрохлорид болып табылса, калий хлоридін Р қолдану ұсынылады. Қоспа әбден ұнтақталып, біркелкі етіп пуансонға орналастырылады және 800 МПа (8 т·см²) жуық қысымда престеледі. Қалыпты атмосфералық жағдайларда тұрақсыз немесе ылғал тартқыш заттардан тұратын дискілер вакуумда престеледі. Жеткіліксіз немесе аса ұнтақтау, ылғалдық немесе дисперсиялық ортадағы өзге де қоспалар және бөлшектердің жеткіліксіз ұсақталуы секілді факторлар сапасыз дискілердің түзілу себебі болуы мүмкін. Егер көзбен тексергенде, олар мөлдірлігі бойынша біркелкі емес болса немесе 2000 см⁻¹ (5 мкм) өткізгіштігі затты сіңірудің арнайы жолағы болмағанда, өтеусіз 60 %-дан кем болса, диск сынақтан өткізуге жарамсыз болып табылады.

Газдар. Газдар инфрақызыл сәуле шығару үшін мөлдір, оптикалық жолының ұзындығы шамамен алғанда 100 мм болатын кюветте зерттеледі. Кюветтен ауа айдап шығарылады да кран арқылы немесе кювет пен сынақтан өткізуге арналған зат салынған контейнер арасындағы тиісті газ желісі арқылы ине ұшты клапанның көмегімен талап етілетін қысымға дейін қажетті газбен толтырылады.

Қажет болғанда, кюветтегі қысым инфрақызыл сәуле шығару үшін мөлдір газды (мәселен, азотты Р немесе аргонды Р) қолдана отырып, атмосфералық қысымға дейін жеткізіледі. Суды, көміртегі диоксидін немесе басқа да атмосфералық газдарды сіңірудің бөгет жасайтын ықпалы салыстыру арнасына вакуумделген не болмаса инфрақызыл сәуле шығару үшін мөлдір газбен толтырылған ұқсас кюветті орналастыру жолымен жоққа шығарылады.

ДИФФУЗИЯЛЫҚ ШАҒЫЛЫСУ СПЕКТРЛЕРІН ШЫҒАРУ ҮШІН

Қатты заттар. Сынақтан өткізілетін заттың ұсақ ұнтақталған және кептірілген калий бромидімен Р немесе калий хлоридімен Р қоспасы ұнтақ болып үгіледі. Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, құрамында шамамен 5 % зат қамтылған қоспа дайындалады. Қоспа ұнтақталып, үлгіге арналған ыдысқа салынады және шағылысу спектрі жазып алынады.

Кубелка-Мунк функциясы бойынша жазып алынған спектрді математикалық өңдегеннен кейін затты сіңіру спектрі шығарылуы мүмкін.

БҰЗЫЛҒАН ТОЛЫҚ ІШКІ ШАҒЫЛЫСУ СПЕКТРЛЕРІН ШЫҒАРУ ҮШІН

Бұзылған толық шағылысу (көп ретті шағылысуды қоса алғанда) әдетте өткізуші ортамен көп рет ішкі шағылысқан жарыққа қатысты болады. Бір ғана шағылысу орын

алатын аспаптар бар. Сынақтан өткізілетін зат, мәселен алмаздан, германийден, мырыш селенидінен, талий бромидінен – талий йодидінен (*KRS-5*) немесе жоғары сыну көрсеткіші бар басқа тиісті заттан тұратын ішкі шағылыстыратын элементке (*BOЭ, IRE*) орналастырылады және қысым арқылы немесе затты осыған жарайтын еріткіште ерітіп және алынған ерітіндіні ішкі шағылыстыру элементінде кептіріп, ішкі шағылыстыру элементі кристалының бүкіл үстіңгі бетімен тығыз және біркелкі жанасуына қол жеткізеді. Бұзылған толық ішкі шағылысу спектрін (*БТШ, АTR*) қарап шығады.

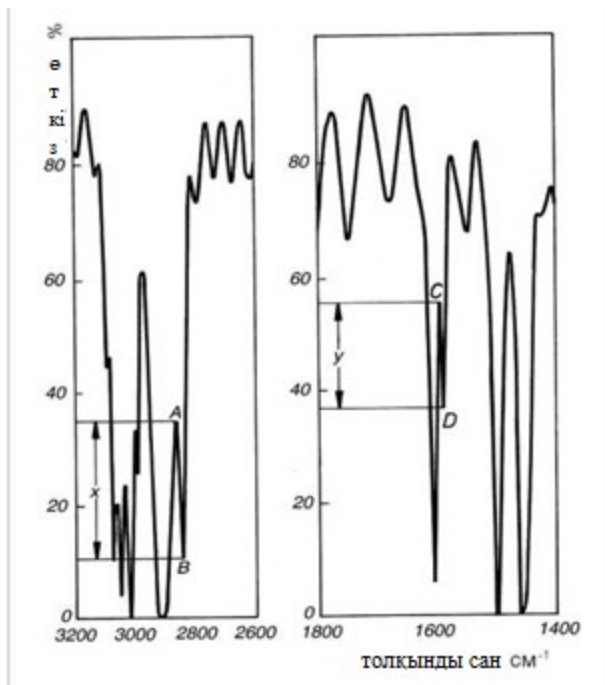
СТАНДАРТТЫ ҮЛГІЛЕРДІ ҚОЛДАНА ОТЫРЫП СӘЙКЕСТЕНДІРУ

Сынақтан өткізілетін зат пен стандартты үлгі түрлері бірдей әдістеме бойынша дайындалып, бірдей жағдайларда $4000\text{ см}^{-1} - 650\text{ см}^{-1}$ аралығындағы (2,5 мкм-нен 15,4 мкм-ге дейін) спектрлер жазып алынады. Сынақтан өткізілетін зат спектрлеріндегі өткізу минимумдері (сіңіру максимумдары) ережесі және салыстырмалы шамасы бойынша стандартты үлгі спектріндегі осыларға сәйкес болуы тиіс.

Қатты күйінде шығарылған спектрлер өткізу минимумдарының (сіңіру максимумдарының) ережесі бойынша өзгешеленсе, онда сынақтан өткізілетін зат пен стандартты үлгі олар кристалданатындай немесе бірдей пішінде болып шығатындай етіп бірдей тәсілмен өңделеді немесе жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген тәсілмен өңделеді, одан кейін спектрлері шығарылады.

СТАНДАРТТЫ СПЕКТРЛЕРДІ ҚОЛДАНА ОТЫРЫП СӘЙКЕСТЕНДІРУ

Айыру қабілетін бақылау. Монохроматорлары бар аспаптар жағдайында, қалыңдығы 35 мкм жуық полистирол қабыршағының спектрі жазып алынады. 2870 см^{-1} (3,48 мкм) болғандағы А өткізу максимумы мен $2849,5\text{ см}^{-1}$ (3,51 мкм) болғандағы В өткізу минимумындағы өткізу пайызы арасындағы x айырмасы (2.1.2.23.-1-суретті қараңыз) 18-ден жоғары болуы тиіс. 1589 см^{-1} (6,29 мкм) болғандағы С өткізу максимумы мен 1583 см^{-1} (6,32 мкм) болғандағы D өткізу минимумындағы өткізу пайызы арасындағы y айырмасы 10-нан жоғары болуы тиіс.



2.1.2.23.-1-сурет.

Фурье-түрлендіруі бар аспаптар жағдайында өндіруші ұсынатын тиісті аподизациясы бар тиісті айыру орнатылады. Айыру қабілетін бақылау үшін жарамды әдістер қолданылады, мысалы қалыңдығы 35 мкм жуық полистирол қабыршағының спектрі жазып алынады. 2870 см^{-1} болғандағы өткізу минимумындағы және $2849,5\text{ см}^{-1}$ болғандағы өткізу максимумындағы сіңіру арасындағы айырма 0,33-ден жоғары болуы тиіс. 1589 см^{-1} болғандағы өткізу минимумындағы және 1583 см^{-1} болғандағы өткізу максимумындағы сіңіру арасындағы айырма 0,08-ден жоғары болуы тиіс.

Айыру қабілетін тексеру үшін пайдаланылатын полистиролдың үлгі спектрі.

Толқындық сандар шкаласын тексеру. Толқындық сандар шкаласы 2.1.2.23.-1-кестеде келтірілген толқындық сандардағы (см^{-1}) өткізу минимумы (сіңіру максимумы) бар полистирол қабыршағы пайдаланыла отырып, тексеріле алады.

Әдістеме. Сынақтан өткізілетін зат сынаққа стандартты спектрге/стандартты үлгіге қоса берілген нұсқаулыққа сәйкес дайындалады. Айыру қабілетін тексеру жүргізілген және стандартты спектр шығарылған жағдайларды пайдалана отырып, сынақтан өткізіліп жатқан заттың спектрі жазып алынады.

Сынақтан өткізілетін заттың спектрі мен стандартты спектрдегі ережелер мен жолақтардың салыстырмалы шамалары өзара келісілуі тиіс.

Су буларының және атмосфералық көміртегі диоксидінің ықпалын өтеу. Фурье-түрлендіруі бар аспаптар пайдаланылған кезде су буларынан және көміртегі диоксидінен болатын спектралды интерференция өндірушінің нұсқаулығына сәйкес

жарамды алгоритмдерді қолдану арқылы өтеледі. Сонымен қатар спектрлер тиісті тәсілмен тазартылған аспаптарда не болмаса бірсәулелі фон спектрі мен үлгі спектрін жазудың әбден ұқсас жағдайларында шығарыла алады.

ГАЗДАРДАҒЫ ҚОСПАЛАР

Қоспаларды талдау үшін инфрақызыл сәуле шығару үшін мөлдір және оптикалық жолының тиісті ұзындығы (мәселен, 1 м-ден 20 м-ге дейін) бар кювет пайдаланылады. Кювет "Газдар" бөлімінде көрсетілгендей толтырылады. Қоспаларды айқындау және мөлшерлік бағалау үшін жеке фармакопоялық мақалаларда көрсетілген әдістемелер қолданылады.

2.1.2.23.-1-кесте – Полистирол қабыршағына арналған өткізу минимумдері мен рұқсат етілетін ауытқулар

Өткізу минимумы (см ⁻¹)	Рұқсат етілетін ауытқулар (см)	
	Монохроматоры бар аспап	Фурье-түрлендіруі бар аспап
3060,0	±1,5	±1,0
2849,5	±2,0	±1,0
1942,9	±1,5	±1,0
1601,2	±1,0	±1,0
1583,0	±1,0	±1,0
1154,5	±1,0	±1,0
1028,3	±1,0	±1,0

201020024-2019

2.1.2.24. Ультракүлгін және көзге көрінетін салалардағы абсорбциялық спектрофотометрия
Оптикалық тығыздықты айқындау.

Ерітіндінің оптикалық тығыздығы (A) біртүсті сәуле шығару үшін кері өткізу шамасының ондық логарифмі (T) болып табылады және мына арақатынаспен көрініс табады:

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right)$$

мұндағы:

$$T = \frac{I}{I_0};$$

I_0 — түсетін біртүсті сәулелену қарқындылығы;

I — өткен біртүсті сәулелену қарқындылығы.

Басқа физикалық-химиялық факторлар болмағанда, өлшенген оптикалық тығыздық (A) сәулелену өтетін жол ұзындығына (b) және келесі теңдеуге сәйкес ерітіндідегі заттың шоғырлануына (c) пропорционалды болып келеді:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot b,$$

мұндағы: ε — мольдік сіңіру коэффициенті;

b — оптикалық жол ұзындығы, сантиметрлерде;

c — ерітіндідегі заттың шоғырлануы; литрге моль.

$$A_{1\text{ см}}^{1\%}$$

шамасы үлестік сіңіру көрсеткішін, яғни қабатының қалыңдығы 1 см болатын кюветтегі 10 г/л шоғырлануымен зат ерітіндісінің оптикалық тығыздығын білдіреді:

$$A_{1\text{ см}}^{1\%} = \frac{10 \cdot \varepsilon}{M.M.}$$

Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, оптикалық тығыздықты өлшеуді 1 см кюветін пайдаланып, көрсетілген толқын ұзындығымен өткізеді. Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, өлшемді зат ерітілген дәл еріткішпен немесе еріткіштер қоспасымен салыстыра отырып жүргізеді. Көрсетілген толқын ұзындығындағы ауаға қарсы өлшенген еріткіштің оптикалық тығыздығы 0,4 аспауы тиіс және оның 0,2-ден төмен болғаны дұрыс. Сіңіру спектрін оптикалық тығыздық немесе оның белгілі бір функциясы ординаталар осі бойынша, ал толқын ұзындығы мен толқын ұзындығынан белгілі бір функция – абсциссалар осі бойынша өткізілетіндей тәсілмен көрсетеді.

Егер жеке фармакопоялық мақалада сіңіру максимумының ережесі үшін бір ғана мән берілсе, онда ол максимумның шығарылған мәні көрсетілгеннен ± 2 нм артық өзгеше болмауы тиіс екендігін білдіреді.

Аспап. Спектрдің ультракүлгін және көзге көрінетін салаларындағы өлшемдерге арналған спектрофотометрлер 200 нм-нен 800 нм-ге дейінгі салада біртүсті сәуле шығаратын оптикалық жүйеден және оптикалық тығыздықты өлшеуге арналған құрылғыдан тұрады.

Толқындар ұзындығы шкаласын тексеру. Толқындар ұзындықтарының шкаласын тексеру үшін сутегі немесе дейтерий қуатсыздану шамының сызықтары немесе сынап буларының сызықтары, сондай-ақ 2.2.2.24.-1-кестеде берілген *гольмий перхлорат*

ерітіндісінің *P* сіңіру максимумдары пайдаланылады. Жол берілетін ауытқу ультракүлгін диапазон үшін ± 1 нм және көзге көрінетін диапазон үшін ± 3 нм құрайды. Сондай-ақ басқа да сертификатталған стандартты үлгілер пайдаланыла алады.

Оптикалық тығыздық шкаласын тексеру. Жарайтын сүзгілерді немесе 2.1.2.24.-2-кестеде көрсетілген толқындар ұзындықтарында *калий дихромат ерітіндісі P* қолданыла отырып, оптикалық тығыздықтардың мәндері тексеріледі. 2.1.2.24.-2-кестеде үлестік сіңіру көрсеткішінің дәл мәндері мен толқындардың әрбір ұзындығы үшін жол берілетін шектері келтірілген. Кестенің деректері сіңіруді өлшегенде, $\pm 0,01$ рұқсат етілетін қателігіне негізделген.

2.1.2.24.-1-кесте. Толқындар ұзындықтарының шкаласын тексеруге арналған сіңіру (немесе шығару) максимумдары

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

Оптикалық тығыздықтар шкаласын тексеру үшін *калий дихроматы P* ерітінділері пайдаланылады, олар алдын ала 130 °С температурасында тұрақты массаға дейін кептіріледі. 235 нм, 257 нм, 313 нм және 350 нм толқындар ұзындықтарындағы оптикалық тығыздықтар шкаласын тексеру үшін *калий дихроматының P (57,0-63,0) мг күкірт қышқылының 0,005 M ерітіндісінде* ерітіп, дәл осы еріткішпен 1000,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. 430 нм толқын ұзындығындағы оптикалық тығыздықтар шкаласын тексеру үшін *калий дихроматының P (57,0-63,0) мг күкірт қышқылының 0,005 M ерітіндісінде* ерітіп, дәл осы еріткішпен 100,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Сондай-ақ басқа да сертификатталған стандартты үлгілер пайдаланыла алады.

Шашыраңқы жарықтың шекті деңгейі. Шашыраңқы жарық тиісті сүзгілерді немесе ерітінділерді қолдану арқылы берілген толқын ұзындығында айқындала алады. Мәселен, қабат қалыңдығы 1 см болатын кюветте *калий хлоридінің P 12 г.л* ерітіндісінің оптикалық тығыздығы 220 нм мен 200 нм арасында күрт өсіп, суды өтемдік ерітінді ретінде пайдаланған кезде 198 нм-де 2,0 артық мәнге ие болады. Сондай-ақ басқа да сертификатталған стандартты үлгілер пайдаланыла алады.

Айыру қабілеті (сапалы талдау үшін). Егер жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген болса, спектрофотометрдің айыру қабілеті мынадай тәсілмен айқындалады. *Гександағы P толуюл P* ерітіндісінің 0,02 % (айналым/айналым) спектрі жазып алынады. 266 нм болғандағы сіңіру минимумындағы оптикалық тығыздыққа 269 нм болғандағы сіңіру максимумындағы оптикалық тығыздық қатынасының ең аз жол берілетін мәні

жеке фармакопоялық мақалада көрсетіледі. Сондай-ақ басқа да сертификатталған стандартты үлгілер пайдаланыла алады.

2.1.2.24.-2-кесте. Үлестік сіңіру көрсеткішінің мәндері және оның жол берілетін шектері

Толқын ұзындығы, нм	Үлестік сіңіру көрсеткіші, А 1 %	Жол берілетін шектері А 1 %/1 см
235	124,5	122,9-дан 126,2 дейін
257	144,5	142,8-ден 146,2 дейін
313	48,6	47,0-ден 50,3 дейін
350	107,3	105,6-дан 109,0 дейін
430	15,9	15,7-ден 16,1 дейін

Спектрлік саңылау ені (сандық талдау үшін). Тандалған толқын ұзындығында спектрлік саңылауының ені өзгеріп отыратын спектрофотометрді пайдаланған жағдайда, осы саңылаудың енімен байланысты қателіктер болуы мүмкін. Оларды болдырмау үшін спектрлік саңылау ені сіңіру жолағының жарты енімен салыстырғанда аз болуы және сонымен қатар I_0 жоғары деңгейін шығару үшін барынша көп болуы керек. Осылайша, саңылау ені оның әрі қарай азаюы өлшенетін оптикалық тығыздықтың шамасын өзгертпейтіндей болуы тиіс.

Кюветтер. Пайдаланылатын кюветтер қабатының қалыңдығындағы жол берілетін вариациялар $\pm 0,005$ см аспауы керек. Сынақтан өткізіліп жатқан және өтеуші ерітінділерге арналған кюветтер бірдей еріткішпен толтырылғанда, олар бірдей өткізуі (немесе оптикалық тығыздығы бірдей болуы) керек.

Кюветтерді тазалау және оларды пайдалану тиянақты болуы керек.

ТУЫНДЫ

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ

Туынды спектрофотометрияда бастапқы сіңіру спектрінің (нөлдік реттілік) бірінші, екінші және одан жоғары реттіліктегі спектрлердің туындыларына түрленуі пайдаланылады.

Бірінші реттіліктегі туынды спектр сіңіру қисығы градиентінің (оптикалық тығыздықтың толқын ұзындығымен өзгеру жылдамдығы, dA/dl) толқын ұзындығынан тәуелділік кестесін білдіреді.

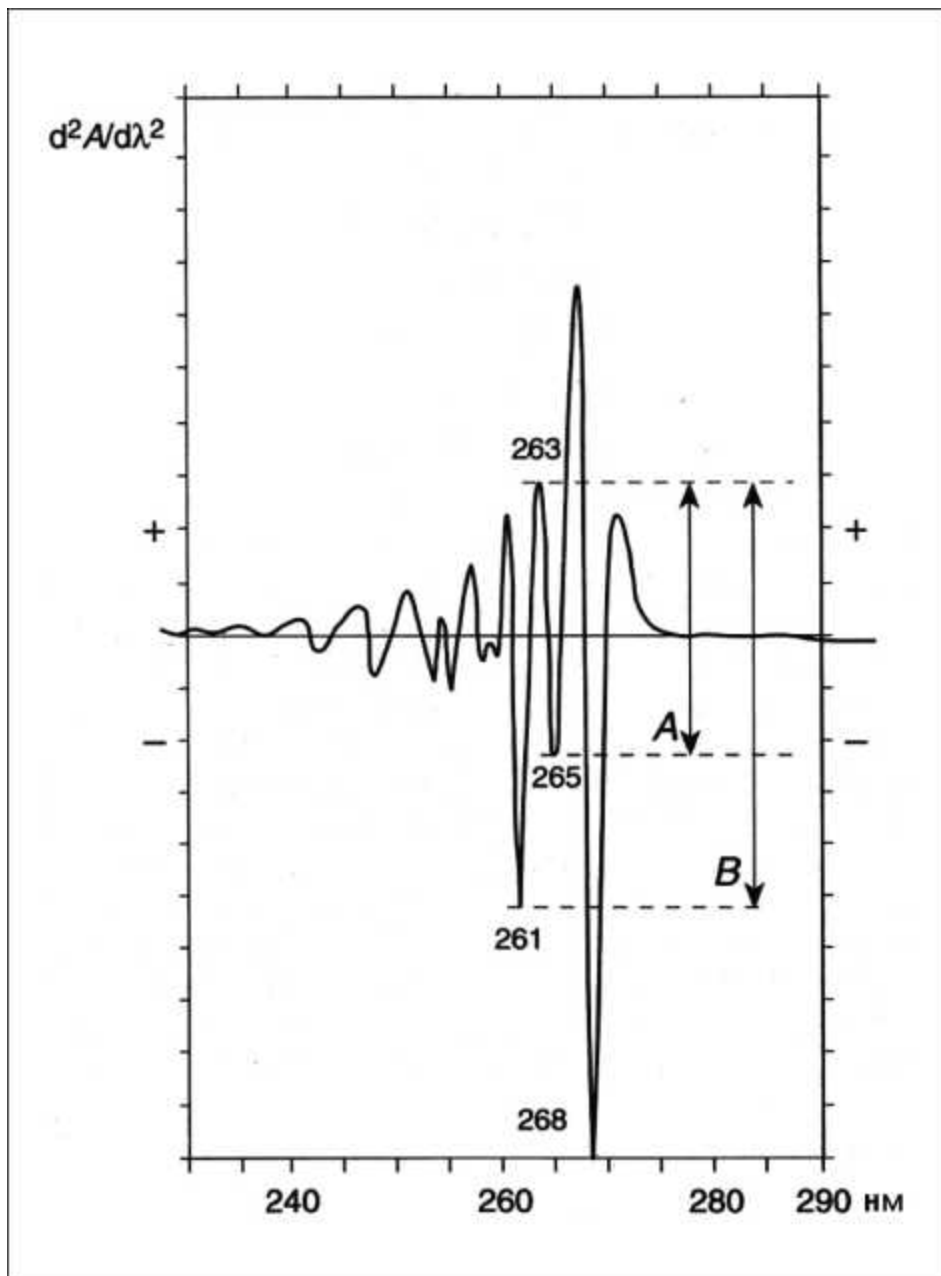
Екінші реттіліктегі туынды спектр сіңіру спектрі қисығының толқын ұзындығынан тәуелділік кестесін (d^2A/dl^2) білдіреді. Екінші туынды толқынның кез келген X ұзындығында шоғырлануымен мынадай арақатынаста байланысты:

$$d^2A/dl^2 = d^2A \cdot 1\% \cdot 1 \text{ см} / dl^2 \cdot c' \cdot b / 10 = d^2A \epsilon / dl^2 \cdot c b / 10$$

мұндағы: c' — сіңіруші ерітіндінің шоғырлануы, литрге шаққанда граммдарда.

Аспап. Жоғарыда көрсетілген талаптарға сай келетін және аналогтық резистент сыйымды саралаушы модульмен, цифрлық саралағышпен немесе туынды спектрлерді шығарудың басқа да құралдарымен жарақтандырылған спектрофотометр

пайдаланылады. Екінші реттіліктегі туынды спектрлерді шығарудың кейбір әдістері оларды нөлдік реттіліктегі спектрге қатысты ығыстырады, осыны қолданылған жағдайда ескеру керек.



2.1.2.24.-1-сурет. Метанолдағы Р 0,02 % толуол Р ерітіндісінің (айналым/айналым) екінші тәртіптегі туынды спектрі

Айыру қабілеті. Егер жеке фармакопаялық мақалада көрсетілген болса, метанолды Р өтеуші ерітінді ретінде пайдаланып, метанолдағы Р 0,02 % толуол Р ерітіндісі (айналым/айналым) үшін екінші тәртіптегі туынды спектрді жазып алады. Спектрде 261 нм мен 268 нм болғандағы екі үлкен теріс экстремум арасында, яғни 2.1.2.24.-1-суретте

көрсетілгендей шағын теріс экстремум орналасуы тиіс. Жеке фармакопаялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, А/В арақатынасы (2.1.2.24.-1-суретті қараңыз) 0,2 кем болмауы тиіс.

Әдістеме. Сынақтан өткізілетін заттың ерітіндісін дайындап, аспапқа берілген нұсқаулыққа сәйкес түрлі құрал-жабдық сипаттамалары орнатылады және жеке фармакопаялық мақалада көрсетілгендей айқындалатын заттың мөлшері есептеп шығарылады.

201020025-2019

2.1.2.25. Қағаз хроматография

Қағаз хроматография жылжымалы фазаның капиллярлар мен сүзгілеуші қағаздың үстіңгі беті бойынша жылжуына негізделген бөлу әдісін білдіреді.

Қағаз немесе оның талшықтарына алдын ала жағылған заттар жылжымайтын фаза болып табылады. Қағаздағы хроматография тегігі үлестіруші немесе адсорбциялық болуы мүмкін. Жылжымалы фазаның орын ауыстыруы не капилляр күштерінің (жоғарылаушы қағаз хроматографиясы) әсерінен, не болмаса капилляр күштерінің және ауырлық күшінің (бәсеңдеуші қағаз хроматографиясы) әсерінен жүзеге асады.

Хроматографиялау кезінде айқындалатын заттар қағаз бетінде жағу тәсіліне орай (нүктесіне немесе жолақпен) дөңгелек немесе сопақ дақтар немесе жолақтар түріндегі адсорбциялау аймақтарын түзеді.

Хроматографиялау кезіндегі заттың жылжымалылығы баяулау коэффициентімен (R_f) сипатталады (2.2.2.36. *Хроматографиялық бөлу әдістері* жалпы фармакопаялық мақаласы).

Қағаз хроматографиясы сәйкестендіру, тазалығын сынақтан өткізу және сандық анықтама үшін қолданыла алады.

ЖОҒАРЫЛАУШЫ ҚАҒАЗ ХРОМАТОГРАФИЯСЫ

Жабдық. Жабдық тығыз жонып тегістелген қақпағы бар, көлемі бойынша пайдаланылатын хроматографиялық қағазға сәйкес келетін шыны камерадан тұрады. Камераның жоғарғы бөлігінде хроматографиялық қағазды ілулі күйінде ұстап тұратын және оны камера жабық болғанда, түсіру қабілеті бар арнайы құрылғы болады. Камераның түбіне жылжымалы фазасы бар қайықшаны орналастырып, оған қағаздың шетін салады. Жарамды сүзгілеуші қағазды білдіретін хроматографиялық қағаз бітімінің бағыты бойынша ұзындығы жеткілікті және ені кем дегенде 2,5 см болатын жолақтарға қиып кесіледі.

Әдістеме. Қайықшаны тереңдігі 2,5 см қабат түзілгенге дейін жылжымалы фазамен толтырады. Жеке фармакопаялық мақала көрсетілгенде, камера мен қайықша қабырғаларының арасына хроматографиялық қағаз орналастырылады. Қанықтыру үшін камераны қақпақпен жауып, әдетте 20 °С-тан 25 °С-қа дейінгі температурада 24 сағат бойы ұстайды. Камераны осы температурада бүкіл сынақтан өткізу кезеңі бойынша

термостаттайды. Шетінен 3 см бос жер қалдырып, хроматографиялық қағазда қарындашпен көлденең сызық сызады (старт сызығы), оның үстіне шағын тамшуырмен жеке фармакопоялық мақаладағы сипаттамаға сәйкес ерітіндінің мөлшерін тамызады. Дақ диаметрі 10 мм аспауы тиіс болғандықтан, ерітіндінің үлкен мөлшерін бірнеше рет жағады, келесі жағудың алдында әрбір порцияның кебуіне уақыт беріледі. Бірнеше ерітіндіні бірлесіп хроматографиялаған кезде старт желісіндегі дақтар арасындағы арақашықтық 3 см кем болмауы тиіс. Қағазды камераға орналастырып, оны қақпақпен жабады да 1 сағат 30 минут бойы ұстап тұрады. Жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген уақыт бойы немесе арақашықтыққа дейін хроматографиялайды. Хроматограмманы камерадан алып шығып, ауада кептіреді. Хроматографиялық қағазды бүкіл бөлу процесі бойы жарық сәуледен қорғайды.

ТӨМЕНДЕУШІ ҚАҒАЗ ХРОМАТОГРАФИЯСЫ

Жабдық. Жабдық тығыз жонып тегістелген қақпағы бар, көлемі бойынша пайдаланылатын хроматографиялық қағазға сәйкес келетін шыны камерадан тұрады. Қақпағының ортасында ауыр шыны пластинамен немесе тығынмен жабылған диаметрі 1,5 см-ге жуық тесік болуы керек. Камераның жоғары бөлігіне жылжымалы фазаға арналған қайықша ілінеді. Қайықшаның әрбір жағында параллельді түрде және оның үстіңгі шеттерінен сәл жоғарырақ қағазды камераның қабырғаларына жанаспайтындай ұстап тұратын екі шыны реттеуші өзек орнатылады. Жарамды сүзгілеуші қағазды білдіретін хроматографиялық қағаз бітімінің бағыты бойынша ұзындығы жеткілікті және ені кем дегенде 2,5 см болатын жолақтарға қиып кесіледі.

Әдістеме. Камераның түбіне тереңдігі 2,5 см қабат түзілгенге дейін жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген жылжымалы фазаны орналастырады, қақпақпен жауып, 20 °С-тан 25 °С-қа дейінгі температурада 24 сағат бойы ұстайды. Камераны осы температурада бүкіл сынақтан өткізу кезеңі бойынша термостаттайды. Қағаздың шетінен сызық реттеуші өзектен бірнеше сантиметрге жоғары және қағаздың ұшын қайықшада бекіткеннен кейін оған параллельді болатындай арақашықтыққа бос орын қалдырып, оның бір шетінде қарындашпен старт желісін салады. Қағаз парақтың қалған бөлігі реттеуші өзектің үстінен еркін салбырап тұруы тиіс. Старт сызығына шағын тамшуырмен жекеше монографияда көрсетілген ерітінді мөлшері жағылады. Дақ диаметрі 10 мм аспауы тиіс болғандықтан, ерітіндінің үлкен мөлшерін бірнеше рет жағады, келесі жағудың алдында әрбір порцияның кебуіне уақыт беріледі. Бірнеше ерітіндіні бірлесіп хроматографиялаған кезде старт желісіндегі дақтар арасындағы арақашықтық 3 см кем болмауы тиіс.

Хроматограмманы камераға орналастырып, оны қақпақпен жабады да 1 сағат 30 минут бойы ұстап тұрады. Одан кейін қақпағындағы тесік арқылы қайықшаны жылжымалы фазамен толтырып, тесікті жабады да жеке фармакопоялық мақалада

көрсетілген уақыт бойы немесе арақашықтыққа дейін хроматографиялайды. Хроматограмманы камерадан алып шығып, ауада кептіреді. Бөлу процесінде хроматографиялық қағазды жарық сәуледен қорғайды.

201020026-2019

2.1.2.26. Жұқа қабатты хроматография

Жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) адсорбциялау, бөлу, иондық алмасу процестеріне немесе олардың комбинациясына негізделген бөлу әдісін білдіреді және жұқа қабатта (жылжымайтын фазада) ерітіндіде немесе ерітінділердің тиісті қоспасында (жылжымалы фазада) ерітілген айқындалатын заттардың (аналиттердің) орын ауыстыру арқылы жүзеге асырылады. Жылжымайтын фаза жұқа қабат түрінде жағылған және шыныдан, металдан немесе полимерден жасалған төсеніште (пластинада) бекітілген тиісті материалдан тұрады. Хроматографиялау алдында айқындалатын заттардың ерітінділері пластинаға жағылады.

Неғұрлым ұсақ көлемдегі сіңіргіш бөлшектері бар арнайы пластиналарды қолдану есебінен сезімталдық пен бөлу тиімділігінің барынша жақсы көрсеткіштеріне қол жеткізуге мүмкіндік беретін жетілдірілген әдіс жоғары тиімді жұқа қабатты хроматография (ЖТЖҚХ) деп аталады.

ЖАБДЫҚ

Пластиналар. Хроматографиялау 2.2.1.1. *Реактивтер* деген жалпы фармакопепялық мақаладағы нұсқауларға сәйкес алынған пластиналарды пайдалана отырып жүзеге асырылады. Сынақтарды сипаттаған кезде силикагель бөлшектерінің көлемі оның атауынан кейін көрсетіледі.

Пластиналарды алдын ала дайындау. Қажет болғанда, пластиналар қолданар алдында не жарамды ерітіндіде хроматографиялау арқылы жуып тазартылады не элюирлеу, батыру немесе бүрку арқылы ылғалдандырылады не болмаса қажет болған кезде 120 °С температурасында 20 мин бойы кептіру шкафында қыздырылып активтендіріледі.

Тік элюирлеуге арналған **хроматографиялық камера** тығыз қиюластырылған қақпағы және тегіс түбі немесе көлемі бойынша пайдаланылатын пластиналарға сай келетін инертті мөлдір материалдан жасалған екі астаушасымен түбі бар сыйымдылықты білдіреді. Көлденең элюирлеу үшін хроматографиялық камераның жылжымалы фазаға арналған астаушасы болады және қосымша жылжымалы фазаны жылжымайтын фазаға беруге арналған құрылғысы болады.

Шағын тамшуырлар, шағын шприцтер, калибрленген капиллярлар немесе ерітінділерді жағуға жарамды басқа да құрылғылар.

Сәулеленуін анықтауға арналған құрылғы. Тікелей сәулеленуді өлшеу немесе сәулеленуді сөндіруді анықтау үшін.

Айқындаушы құрылғылар мен реактивтер. Бөлінген заттарды айқындау үшін реактивтерді пластинаға жағуға (бүрку, батыру немесе булармен өңдеу арқылы) және, қолданыла алатын жағдайда, қыздыруға жарамды тиісті құрылғылар пайдаланылады.

Құжаттау. Көрнекіленген хроматограммаларды тіркеуді, мәселен, фотоға түсіруді немесе компьютерлік файлды жасауды қамтамасыз ететін құрылғыларды пайдалануға жол беріледі.

ӘДС

Жағу. Пластинаның төменгі шетіне параллель сызыққа оның төменгі шеті мен жақтарынан тиісті арақашықтықта көрсетілген ерітінділер мөлшерлері жағылады; дөңгелек дақтардың орталары арасындағы арақашықтық кемінде 10 мм (ЖТЖҚХ арналған пластиналар үшін 5 мм), жолақтардың шеттері арасындағы арақашықтық – кемінде 5 мм (ЖТЖҚХ арналған пластиналар үшін 2 мм) құрауы тиіс. Ерітінділер диаметрі 2 – 5 мм (ЖТЖҚХ арналған пластиналар үшін 1 – 2 мм) дақтарды немесе ұзындығы 10 – 20 мм (ЖТЖҚХ арналған пластиналар үшін 5 – 10 мм) және ені 1 – 2 мм жолақтарды жасау үшін ең аз порциялармен жағылады.

Егер жеке фармакопоялық мақалада қалыпты пластиналармен қатар ЖТЖҚХ арналған пластиналарды қолдану көзделген болса, жоғары тиімді жұқа қабатты хроматография үшін жұмыс шарттары қалыпты пластиналарға арналған шарттарды көрсеткеннен кейін төрт бұрышты жақшаларда [] көрсетіледі.

Тік хроматографиялау. Хроматографиялық камераның қабырғаларына сүзгілеуші қағаз төселеді. Жылжымалы фаза сүзгілеуші қағазды сулағаннан кейін камераның түбін хроматографиялауға қажетті сұйықтық қабатымен жабу үшін жететіндей мөлшерде құйылады. Қанықтыру үшін жылжымалы фазалы хроматографиялық камераны қақпақпен жауып, 20 °С-тан 25 °С-қа дейінгі температурада 1 сағат бойы ұстап тұрады. Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, хроматографиялау қанықтырылған камерада өткізіледі. Ерітінділердің көрсетілген мөлшерлерін жоғарыда сипатталғандай жағады. Жағылған сынамалардан ерітінділер буланғаннан кейін пластинаны хроматографиялық камераға дақтары немесе жолақтары жылжымалы фазаның үстіңгі бетінен жоғары болуын қадағалап, барынша тік орналастырады. Камераны жауып, оны тікелей күн сәулелерінің түсуінен қорғалған жерде 20 °С-тан 25 °С-қа дейінгі температурада қалдырады. Жылжымалы фаза жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген арақашықтықтан өткеннен кейін пластинаны алып шығып, кептіреді және жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген тәсілмен дақтарды анықтайды.

Екі өлшемді хроматография жағдайында бірінші хроматографиялаудан кейін пластинаны кептіріп, екінші хроматографиялауды біріншіге перпендикуляр бағытта орындайды.

Көлденең хроматографиялау. Ерітінділердің көрсетілген мөлшерлерін жоғарыда сипатталғандай жағады. Жағылған сынамалардан ерітінділер буланып шыққаннан

кейін хроматографиялық камераның астаушасына шприцтің немесе тамшуардың көмегімен жылжымалы фазаның жеткілікті мөлшерін енгізіп, оның көлденең орналасқанына және өндірушінің нұсқаулықтарына сәйкес жылжымалы фазаны беруге арналған құрылғыға жалғанғанына көз жеткізіп, пластинаны салады. Егер жеке фармакопаялық мақалада көрсетілген болса, пластинаны екі ұшынан бірден бастап элюирлейді. Камераны жауып, 20 °С-тан 25 °С-қа дейінгі температурада хроматографиялауды жүргізеді. Жылжымалы фаза жеке фармакопаялық мақалада көрсетілген арақашықтықтан өткеннен кейін пластинаны алып шығып, кептіреді және көрсетілген тәсілмен дақтарды анықтайды.

Екі өлшемді хроматография жағдайында бірінші хроматографиялаудан кейін пластинаны кептіріп, екінші хроматографиялауды біріншіге перпендикуляр бағытта орындайды.

Сатылы хроматографиялау. Ерітінділердің көрсетілген мөлшерлерін жоғарыда сипатталғандай жағады. Хроматографиялау процесінде жылжымалы фазаның құрамын немесе хроматографиялаудың өзге де шарттарын сатылы түрде өзгертеді. Мәселен, түрлі жылжымалы фазалармен сатылы хроматографиялауды талданатын қоспаны бөлу үшін бір ғана жылжымалы фазаны пайдалана отырып, хроматографиялау жеткіліксіз болған жағдайда қолданады.

КӨЗБЕН ШОЛЫП БАҒАЛАУ

Сәйкестендіру. Сынақтан өткізіліп жатқан ерітінді хроматограммасындағы негізгі дақтың түсін, көлемі мен баяулау коэффициентін (R_F) немесе R_{st} негізгі коэффициентін салыстыру ерітіндісіндегі хроматограммадағы тиісті дақпен көзбен шолып салыстырады.

Баяулау коэффициенті сынама жағылған нүктеден дақтың ортасына дейінгі арақашықтық пен ерітінді мөлшерінің сынама жағылған нүктеден бастап өткен арақашықтықтың арақатынасы ретінде айқындалады (2.1.2.36. жалпы фармакопаялық мақаласын қараңыз).

Сәйкестендіру үшін жылжымайтын фазаның бөлу қасиетін тексеру. Әдетте жарамдылығын бағалау үшін 2.2.1.1. *Реактивтер* жалпы фармакопаялық мақаласында сипатталған жылжымайтын фазаның жарамдылығына өткізілетін сынақ жеткілікті. Ерекше жағдайларда қосымша талаптар жеке фармакопаялық мақалада көрсетіледі.

Тектес қоспаларға сынақтан өткізу. Сынақтан өткізіліп жатқан ерітінді хроматограммасындағы қосымша дақты (тарды) қоспасы (қоспалары) бар салыстыру ерітіндісі не болмаса сынақтан өткізілетін ерітіндіні айыру жолымен дайындалған салыстыру ерітіндісі хроматограммасындағы тиісті дақпен (тармен) салыстырады.

Бөлу қасиетін тексеру. Бөлу қасиетін тексеруге қойылатын талаптар тиісті жеке фармакопаялық мақалада келтіріледі.

Сезімталдығын тексеру. Неғұрлым айырылған салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында дақ немесе жолақ айқын анықталса, сезімталдығы қанағаттанарлық болып есептеледі.

САНДЫҚ ӨЛШЕМДЕР

Рұқсат ету мен бөлуге қойылатын талаптар тиісті жеке фармакопоялық мақалаларда келтіріледі.

Жұқа қабатты хроматография әдісімен бөлінетін заттар ультракүлгін немесе көзге көрінетін жарықта сіңіретін немесе сәулелендіретін жағдайда, оларды сандық түрде тиісті жабдықты қолданып, тікелей пластинада айқындауға болады. Ол үшін пластинаны немесе өлшеуші құрылғыны жылжытып отырып, түсетін жарықтың шағылысуын немесе өткізуін өлшейді. Осыған ұқсас тәсілмен жарамды оптикалық жабдықты пайдаланып, флуоресценцияны өлшеуге болады. Құрамында радионуклидтер бар заттарды сандық түрде үш тәсілмен айқындауға болады:

тікелей пластина үстінде – пластиналарды тиісті радиобелсенділік есептегіші бойымен немесе радиобелсенділік есептегішін тілім бойымен жылжыту арқылы (*Радиофармацевтикалық препараттар жалпы фармакопоялық мақаласын қараңыз*);

пластиналарды жолақтарға қиып кесу және тиісті радиобелсенділік есептегішін пайдаланып, әрбір жолақтағы радиобелсенділікті өлшеу арқылы;

жылжымайтын фазаны қырып алу, оны тиісті сцинтилляциялық коктейльде еріту және сұйықтық сцинтилляциялық есептегішті пайдалана отырып, радиобелсенділігін өлшеу арқылы.

Жабдық. Тікелей пластинада өлшемдер жасауға арналған жабдық мыналарды қамтиды:

пластинаның белгілі бір жерінде заттың қажетті мөлшерін дәл жағуға арналған құрылғы;

X немесе Y осьтері бойынша пластинаны немесе өлшеу құрылғысын жылжытуға арналған механикалық құрылғы;

тіркеуші құрылғы және интегратор немесе компьютер;

ультракүлгін немесе көзге көрінетін жарықта сіңіретін немесе сәулелендіретін заттар үшін: шағылысуын немесе өткізуін өлшеу үшін жарық көзі бар фотометр, монохроматты жарықты өндіретін оптикалық құрылғы және тиісті сезімталдықтағы фотоэлемент пайдаланылады; флуоресценция өлшенген жағдайда, сәулелендіретін жарықтың тиісті спектрлік саласын таңдау үшін қосымша монохроматты сүзгі талап етіледі;

құрамында радионуклидтері бар заттар үшін: жарамды радиобелсенділік есептегіші; ол үшін диапазонның сызықтығын тексеру керек.

Әдістеме. Жеке фармакопоялық мақаладағы нұсқаулықтарға сәйкес сынақтан өткізілетін үлгі ерітіндісін (сынақтан өткізілетін ерітіндіні), қажет болғанда, сынақтан өткізілетін ерітіндіні дайындауға арналған дәл сол ерітіндіні қолдана отырып,

талданатын заттардың стандартты үлгілерінің ерітінділерін (салыстыру ерітінділерін) дайындайды. Пластинаға әрбір ерітіндінің бірдей мөлшерлерін жағып, хроматографиялайды.

Ультакүлгін немесе көзге көрінетін жарықта сіңіретін немесе сәулелендіретін заттар. Шоғырлануы сынақтан өткізілетін ерітінді шоғырлануының болжамды мәнін (осы шоғырланудан 80 %, 100 % және 120 %-ға жуық) қамтитын кемінде үш салыстыру ерітіндісі дайындалып жағылады. Қажет болғанда, көрсетілген реактивпен өңдеп, сынақтан өткізілетін ерітінді мен салыстыру ерітінділерінің хроматограммаларындағы шағылысу, өткізу немесе флуоресценция тіркейді. Алынған деректер бойынша сынақтан өткізілетін ерітіндідегі заттың мөлшері есептеп шығарылады.

Құрамында радионуклидтері бар заттар. Шоғырланудың болжамды мәнінің 100 %-ға жуығын қамтитын сынақтан өткізілетін ерітіндіні дайындап жағады. Радиобелсенділігін жол ұзындығының функциясы ретінде өлшеп, жиынтық радиобелсенділіктен әрбір қол жеткізілген үдемелі кездің радиобелсенділік мәнін пайыздарда жазып алады.

Жүйенің жарамдылығын бағалау критерийлері *2.1.2.36. Хроматографиялық бөлу әдістері* жалпы фармакопепялық мақаласында көрсетілген. Аталған құжатта жарамдылық критерийлеріне сәйкес болу үшін хроматографиялық жүйенің параметрлері түзетіле алатын шектер келтірілген.

201020027-2019

2.1.2.27. Газды хроматография

Газды хроматография (ГХ) жылжымалы фаза болып табылатын тасымалдаушы газ бағанда орналасқан жылжымайтын фаза арқылы өтетін екі жылжымайтын фазалар арасында заттарды түрлі бөлуге негізделген хроматографиялық бөлу әдісін білдіреді. Әдіс ұшпалы немесе қыздырған кезде ұшпалы болатын заттарға не болмаса олардың туындыларына қатысты қолданыла алады.

Газды хроматография адсорбциялау, салмақтары немесе көлемдері бойынша бөлу тетіктеріне негізделген.

АСПАП

Аспап сынамаларды енгізу блогынан (инжектордан), жылу тұрақтандырғыштың ішіне орналастырылған хроматографиялау бағанынан, детектор мен тіркеуші құрылғыдан (арнайы бағдарламалық қамтылымы бар интегралдаушы құрылғы немесе өзіжазғыш) тұрады. Тасымалдаушы газ берілген жылдамдықпен немесе қысыммен баған арқылы, одан кейін детектор арқылы өтеді.

Айқындау бағанның тұрақты температурасында немесе берілген температуралық бағдарламаға сәйкес жүргізіледі.

СЫНАМАЛАРДЫ ЕНГІЗУ БЛОГЫ (ИНЖЕКТОР)

Жеке фармакопепялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, ерітінділерді тікелей енгізу сынамаларды енгізудің қалыпты тәсілі болып табылады. Сынамаларды енгізу шприцті немесе инжекторлық клапанды қолдана отырып, баған басына тікелей не болмаса ағынды бөлгішпен жарақтандырылуы мүмкін буландырғышқа жүзеге асырыла алады.

Бу фазасын енгізу статикалық немесе динамикалық қосфазалы енгізу жүйесін пайдалану арқылы жүзеге асырыла алады.

Динамикалық қосфазалы енгізу жүйесі (үрлеп тазарту және тұту) барботажа құрылғысын қамтиды, оның көмегімен ерітіндідегі ұшпалы заттар жоғары емес температурада сіңіргіш түтікше арқылы үрленіп тазартылады. Одан кейін ұсталып қалатын заттар сіңіргіш түтікшені тез қыздырған кезде жылжымалы фазаға десорбцияланады.

Статикалық қосфазалы енгізу жүйесі үлгілерге арналған жылу тұрақтандырғыш қыздырушы камераны қамтиды, оған үлгінің ұшпалы құрамдас бөліктеріне газды емес және газды фазалар арасында тепе-теңдікке қол жеткізуге мүмкіндік беретін қатты немесе сұйық үлгілер бар жабық құтылар тіркелген уақыт кезеңіне орналастырылған. Тепе-теңдікке қол жеткізілгеннен кейін бу фазасының берілген көлемі құтылардан газды хроматографқа енгізіледі.

ЖЫЛЖЫМАЙТЫН ФАЗА

Жылжымайтын фазалармен толтырылған бағандар түрлері:

ішкі қабырғалары жылжымайтын фазамен бүркелген капиллярлы, әдетте, кварцты бағандар;

жылжымайтын фаза ерітіндісі сіңірілген инертті бөлшектермен толтырылған толтырмалы бағандар;

қатты жылжымайтын фазамен толтырылған толтырмалы бағандар.

Капиллярлы бағандардың ішкі диаметрі, әдетте, 0,1 мм – 0,53 мм аралығында және ұзындығы 5 м – 60 м аралығында болады. Ішкі бетімен химиялық түрде байланысып тұруы ықтимал сұйықтық немесе жылжымайтын фаза қалыңдығы 0,1 мкм – 5,0 мкм бола алатын қабыршақты білдіреді.

Шыныдан немесе металдан дайындалған толтырмалы бағандардың әдетте ұзындығы 1 м – 3 м аралығында және ішкі диаметрі 2 мм – 4 мм аралығында болады. Әдетте жылжымайтын фаза кеуекті полимерлерден немесе сұйық фаза ерітіндісі сіңірілген қатты тасымалдағыштардан тұрады. Артқы көлемі созылған ("құйрығы бар") үдемелі кездердің түзілуіне жол бермеу үшін сыйымдылығы төмен және полярлығы төмен жылжымайтын фазалармен толтырылған бағалардағы поляр қоспаларды айқындаған кезде инертті тасымалдағыштарды пайдаланған жөн.

Тасымалдағыштардың реакциялық қасиеті сұйық фазаны жағудың алдында болатын силанизация жолымен төмендетіле алады. Әдетте қышқылмен өңделген және қатты қыздырылған диатомит пайдаланылады. Бөлшектер көлемі әртүрлі болуы мүмкін

, алайда неғұрлым жиі 150 мкм – 180 мкм және 125 мкм – 150 мкм аралығындағы көлемдегі бөлшектер қолданылады.

ЖЫЛЖЫМАЛЫ ФАЗА

Тасымалдағыш газ ағынының жылдамдығы ұстап тұру уақытына және үдемелі кез сипаттамаларына әсер етеді; ұстап тұру уақыты баған ұзындығына тура пропорционал, ал рұқсат ету баған ұзындығының шаршы түбіріне пропорционал болып келеді. Толтырмалы бағандар үшін тасымалдағыш газ ағынының жылдамдығы әдетте атмосфералық қысым мен бөлме температурасындағы бір минуттағы миллилитрлерде көрсетіледі. Ағын жылдамдығы калибрленген механикалық құрылғының немесе көбікті өлшеуіштің көмегімен детектордың шығаберісіндегі бағанның жұмыс температурасында өлшенеді. Толтырмалы баған арқылы өтетін тасымалдағыш газдың сызықтық жылдамдығы берілген ағын көлемі үшін бағанның ішкі диаметрінің шаршы түбіріне кері пропорционал болып келеді. Бағанның ішкі диаметрі 4 мм болғандағы 60 мл/мин және ішкі диаметрі 2 мм болғандағы 15 мл/мин ағын жылдамдықтары ұқсас сызықтық жылдамдықтар, яғни тиісінше жақын ұстап тұру уақыттарын береді.

Толтырмалы бағандар үшін тасымалдағыш газдар ретінде әдетте гелий немесе азот, капиллярлы бағандар үшін – азот, гелий және сутек қолданылады.

ДЕТЕКТОРЛАР

Әдетте алаулы-ионизациялық детекторлар пайдаланылады; сонымен қатар талдау мақсатына орай детекторлардың мынадай үлгілері қолданыла алады: электрондық кармау, азотты-фосфорлық, масс-спектрометрлік, термокондуктометрлік, Фурье-түрлендіруі бар ИК-спектрофотометрлік және тағы да басқа.

ӘДІС

Бағанды, сынамананы енгізу блогы мен детекторды жеке фармакопаялық мақалада көрсетілген газ тасымалдағыштың температурасы мен жылдамдығында теңдейді. Сынақтан өткізілетін ерітіндіні (ділерді) және салыстыру ерітіндісін (ділерін) жеке фармакопаялық мақалада көрсетілгендей дайындайды. Ерітінділердің құрамында қатты бөлшектер болмауы тиіс.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын бағалау критерийлері 2.1.2.36. *Хроматографиялық бөлу әдістері* деген жалпы фармакопаялық мақалада сипатталған. Аталған құжатта сондай-ақ хроматографиялық жүйенің жарамдылық критерийлеріне сәйкес болу үшін оның көрсеткіштері түзетіле алатын шектер де келтірілген.

Статикалық қосфазалы газды хроматография

Статикалық қосфазалы газды хроматография қатты немесе сұйық үлгілерде бар ұшпалы қоспаларды бөлу және айқындау үшін неғұрлым оңтайлы болатын әдіс болып табылады.

АСПАП

Аспап қысым мен температураны автоматты бақылау модулімен байланысты болуы ықтимал сынақтан өткізілетін үлгіні енгізуге арналған блокпен жабдықталған газды

хроматографтан тұрады. Қажет болғанда, ерітінділерді жоюға арналған құрылғы пайдаланылады.

Сынақтан өткізілетін үлгі тиісті тығынмен және тасымалдағыш газдың өтуін реттейтін клапанды жүйемен жарактандырылған құтыға енгізіледі. Құты сынақтан өткізілетін үлгінің қасиеттеріне сәйкес орнатылатын температурасы бар жылу ұстағыш камераға орналастырылады. Құты берілген температурада қатты немесе сұйық фаза мен бу фазасы арасындағы тепе-теңдікті орнату үшін жеткілікті уақыт бойы ұсталады.

Құтыға тасымалдағыш газды енгізеді және көрсетілген уақыт өткеннен кейін газ өзімен бірге бу фазасына өткен құрамдас бөліктерді тасымалдай отырып, хроматографиялық бағанға келіп түсуі үшін клапанды ашады.

Хроматографтың сынамаларын енгізу үшін арнайы жарактандырылған блоктың орнына газды шприцтер мен қалыпты хроматографты пайдалануға болады. Мұндай жағдайда теңдестіру жеке камерада жүргізіледі, ал бу фазасы тепе-тең жүйедегі кез келген өзгерістерді болдырмау үшін қажетті сақтандыру шаралары сақтала отырып, бағанға енгізіледі.

ӘДС

Дайындалған салыстыру үлгілерін пайдалана отырып, қажетті сигналды алуға арналған аспапты теңшейді.

ТІКЕЛЕЙ КАЛИБРЛЕУ ӘДІСІ

Бірдей құтыларға жеке фармакопоялық мақалада көрсетілгендей дайындалған сынақтан өткізілетін үлгі пен салыстыру үлгілерінің әрбіреуін сынамаларды енгізу блогы мен үлгілердің жанасуын болдырмай жеке орналастырады.

Құтылар ауа өткізбейтіндей жабылады да жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген температурасы мен қысымы бар жылу ұстап тұратын камераға орналастырылады. Тепе-теңдігі орнатылғаннан кейін бу фазасын көрсетілген жағдайларда хроматографиялайды.

СТАНДАРТТЫ ҚОСПАЛАР ӘДІСІ

Сынақтан өткізілетін үлгінің тең көлемдері бірдей тиісті құтыларға орналастырылады. Бір құтыдан басқа барлық құтыларға осы заттың біркелкі ұлғайып келе жатқан шоғырлануы бар үлгілер қатарын шығару үшін салыстыру ерітіндісінің көрсетілген мөлшері қосылады.

Құтылар ауа өткізбейтіндей жабылады да жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген температурасы мен қысымы бар жылу ұстап тұратын камераға орналастырылады. Тепе-теңдігі орнатылғаннан кейін хроматографиялау көрсетілген жағдайларда өткізіледі.

Сызықтық тәуелділік теңдеуін ең кіші квадраттар әдісімен есептеп шығарады. Шығарылған теңдеу бойынша сынақтан өткізіліп жатқан үлгідегі айқындалатын заттың шоғырлануын айқындайды.

Графикалық әдісті пайдалану арқылы шоғырлануын айқындауға жол беріледі. Ол үшін ординаталар осі бойынша шығарылған нәтижелердің орташа мәндері, ал абсцисса осі бойынша – айқындалатын заттың стандартты қоспаларының шоғырлануы көрсетіледі. Алынған нүктелер арқылы өтетін сызық абсцисса осімен қиылысқанға дейін экстраполяцияланады. Осы нүкте мен координаталар басы арасындағы арақашықтық сынақтан өткізіліп жатқан үлгідегі айқындалатын заттың шоғырлануын білдіреді.

ТІЗБЕКТІК ТАҢДАУЛАР

ӘДІСІ (КӨП РЕТТІК

ҚОСФАЗАЛЫ ЭКСТРАКЦИЯ)

Егер көп реттік қосфазалы экстракция қолданылса, бұл әдіс жеке фармакопепялық мақалада толық сипатталуы тиіс.

201010028-2019

2.1.2.28. Жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография

Жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография (ЖТСХ) екі араласпайтын фазалар арасындағы заттарды түрлі бөлуге негізделген бөлу әдісі болып табылады, онда жылжымалы фаза болып табылатын сұйықтық гидравликалық кедергісі жоғары бағанға орналастырылған жылжымайтын фаза арқылы өтеді. Бөлшектердің кішірейтілген көлемі (мәселен, 2 мкм кіші) бар бағандар пайдаланылатын сұйықтықтық хроматография аса жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография (АЖТСХ) деп аталады.

Соңғы жағдайда мыналармен сипатталатын жабдықтар талап етіледі: жоғары қысымдарды пайдалану мүмкіндігі (әдетте 100 МПа дейін, яғни 15 000 psi жуық); үдемелі кездерді бағандардан тыс азайтылған кеңейту, градиентті араластырудың жақсартылған көрсеткіштері және детекторлау жүйесінің ұлғайтылған деректерді алу жылдамдығы.

Сұйықтықтық хроматография заттарды бөлу тетігіне орай негізгі көрініс табатын молекулааралық өзара әрекеттесулер сипатына сәйкес адсорбциялау, бөлу, иондар алмастыру, эксклюзиялық, хиралдық және т.б. болуы мүмкін. Егер хроматографияны жасау үшін бағандағы жоғары қысымы бар хроматографиялау режимі қолданылса, осы түрлердің әрқайсысы жоғары тиімді болуы мүмкін.

АСПАП

Аспап әдетте газсыздандыру жүйесі бар жылжымалы фазаны дайындау торабынан, сорғы жүйесінен, жылжымалы фазаны араластырғыштан (қажет болғанда), сынаманы енгізу блогынан (инжектордан), хроматографиялық бағандан (баған температурасын бақылау құрылғысы қолданыла алады), детектордан және деректерді жинау және өңдеу жүйесінен (интегралдаушы құрылғы немесе өзіжазғыш) тұрады. Сонымен қатар хроматографтың құрамына мыналар кіруі мүмкін: сынаманы дайындау жүйесі мен баған алдындағы реактор, бағандарды ауыстырып қосу жүйесі, бағандан кейінгі

реактор және басқа да жабдықтар. Жылжымалы фаза бір немесе бірнеше сыйымдылықтан әдетте тұрақты жылдамдықпен баған арқылы, ал одан кейін детектор арқылы ағып өтеді.

СОРҒЫ ЖҮЙЕСІ

Сорғы жүйесі жылжымалы фазаны берудің бақыланатын жылдамдығын ұстап тұру үшін қажет. Қысым ауытқулары барынша азайтылуы тиіс, мәселен, қысымдағы жылжымалы фазаны толостату құрылғысы арқылы өткізу жолымен. Өткізуші капиллярлар жүйесі мен жалғаушы тораптар сорғы жүйесі жұмыс жасаған кезде дамитын қысымды көтеруі керек. Жоғары тиімді сұйықтықтық хроматографияда пайдаланылатын сорғы жүйелері газсыздандырғыштармен жарақтандырылуы мүмкін.

Микропроцессормен бақыланатын жылжымалы фазаны беру жүйелері белгіленген бағдарламаға сәйкес тұрақты (изократикалық элюирлеу) немесе ауыспалы (градиенттік элюирлеу) құрамдағы жылжымалы фазаның дәл берілуін қамтамасыз етуі тиіс. Градиенті элюирлеу жағдайында араласуы сорғылар жасайтын төмен не болмаса жоғары қысымдарда жүзеге асатын бірнеше резервуардан еріткішті (еріткіштерді) беретін сорғы жүйелері қолданылады.

СЫНАМАЛАРДЫ ЕНГІЗУ БЛОГЫ (ИНЖЕКТОР)

Сынақтан өткізіліп жатқан үлгі ерітіндісі жоғары қысымда жұмыс жасап тұрған сынамаларды енгізу блогының көмегімен бағанға келіп түсетін жылжымалы фаза ағынына енгізіледі. Сынаманы енгізу үшін белгіленген көлемдегі ілмектік мөлшерлеуіштер немесе қолмен не болмаса автоматты түрде басқарыла алатын реттелетін көлемді құрылғылар пайдаланылады. Ілмектік мөлшерлеуішті қолдан ішінара толтыру енгізілетін сынама көлемінің дәлдігін төмендетеді.

ЖЫЛЖЫМАЙТЫН ФАЗА

Жоғары тиімді сұйықтықтық хроматографияда мынадай үлгілердегі жылжымайтын фазалар қолданылады:

силикагель, алюминий тотығы немесе қалыпты фазалық хроматографияда қолданылатын кеуекті графит, онда бөліну сіңірудегі және/немесе салмақты бөлудегі айырмаға негізделген (үлестіру хроматографиясы);

қалыпты фазалық (адсорбциялық хроматография) және қайтарымды фазалық хроматографияда қолданылатын полимерлерден, силикагельден немесе кеуекті графиттен дайындалған химиялық түрлендірілген тасымалдағыштардың үлкен мөлшері, онда бөліну жылжымалы және жылжымайтын фазалар арасындағы молекулалардың бөлінуіне негізделген;

иондарды алмастыру хроматографиясында қолданылатын қышқылды немесе негізгі топтармен түрлендірілген шайырлар немесе полимерлер, онда бөліну бөлінетін иондар мен жылжымалы фазаның иондары арасындағы бәсекелестік өзара әрекеттесуге негізделген;

кеуекті силикагель немесе эксклюзиялық хроматографияда қолданылатын полимерлер, онда бөліну стерикалық эксклюзияға сәйкес келетін молекулалар көлемдеріндегі айырмаға негізделген;

арнайы химиялық түрлендірілген жылжымайтын фазалар, мәселен, целлюлоза мен амилоза туындылары, ақуыздар және пептидтер, энантиомерлерді бөлу үшін қолданылатын циклодестриндер және т.с.с. (хиралдық жылжымайтын фазалардағы хроматография);

сұйықтықтық хроматографияның түрлі үлгілеріндегі жоғары тиімді модификацияларында қолданылатын басқа да жылжымайтын фазалар.

Бөлінулердің басым бөлігі жылжымайтын фаза ретінде қолданылатын химиялық түрлендірілген силикагель мен жылжымалы фаза ретінде қолданылатын поляр ерітінділер арасындағы бөліну тетігіне негізделген. Тасымалдағыштың үстіңгі беті, мәселен, силикагельдің силанольді топтары тасымалдағыштың үстіңгі бетіндегі белсенді топтардың түрлі санын қамтитын коваленттік байланысты силильді туындыларды түзе отырып, түрлі силанды реагенттермен реакцияға түседі. Ұластырылған фазаның табиғаты хроматографиялық жүйенің бөлу қасиеттерін айқындайтын маңызды сипаттама болып табылады.

Төменде неғұрлым жиі қолданылатын ұластырылған фазалар ұсынылған:

Октильді	Si – [CH ₂] ⁷ – CH ₃	C ₈
Октадецильді	Si – [CH ₂] ¹⁷ – CH ₃	C ₁₈
Фенилді	Si – [CH ₂] ⁿ – C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
Цианопропильді	Si – [CH ₂] ³ – CN	CN
Аминопропильді	Si – [CH ₂] ³ – NH ₂	NH ₂
Диольді	Si – [CH ₂] ³ – O – CH(OH)-CH ₂ – OH	

Өндірушінің басқа нұсқаулары болмағанда, бағандар ішіндегі силикагель негізіндегі қайтарымды фазалық жылжымайтын фаза 2,0-ден 8,0-ге дейінгі диапазонда рН мәндерінде жылжымалы фазаларды тұрақты болып саналады. Құрамында кеуекті графит немесе полимерлік материалдар, мәселен, дивинилбензолы бар стирол сополимері бөлшектері бар бағандар рН мәндерінің неғұрлым кең диапазонында тұрақты болып табылады.

Кейбір жағдайларда талдау үшін жылжымайтын фаза ретінде түрлендірілмеген силикагельді, кеуекті графитті немесе поляр топтарымен химиялық түрлендірілген силикагельді (мәселен, цианопропильді немесе диольді) пайдалана отырып, қалыпты фазалық хроматографияны қолданады.

Пайдаланылатын жылжымайтын фазалардың көпшілігі үшін бөлшектердің көлемі 2 мкм-нен 10 мкм-ге дейін құрайды. Бөлшектердің сфералық немесе дұрыс емес пішіні, түрлі кеуектілігі және үстіңгі бетінің меншікті ауданы болуы мүмкін. Аталған параметрлер нақты жылжымайтын фазалардың хроматографиялық жүріс-тұрысын

айқындайды. Қайтарымды фазалық хроматографияда жылжымайтын фаза табиғаты, көміртек құрамымен көрсетілетін байланыстыру деңгейі және эндкепирлеу (яғни қалған силанольді топтардың силилирленуі) қосымша айқындаушы факторлар болып табылады. Қалдық силанольді топтар үдемелі кездің артқы көлемінің шайылуының, әсіресе негізгі сипаттағы заттар үшін, себебі болуы мүмкін.

Кеуекті бөлшектерден басқа үстіңгі беті кеуекті немесе монолитті материалдар пайдаланыла алады.

Жеке фармакопепялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде талдау хроматографиясында түрлі ұзындықтағы және ішкі диаметрдегі тот баспайтын болаттан жасалған бағандар қолданылады. Ішкі диаметрі 2 мм кем бағандар жиі шағын бағандарға жатқызылады. Жылжымалы фаза мен бағанның температурасы талдау уақыты бойы тұрақты болуы тиіс. Талдаулардың көбі бөлме температурасында өткізіледі, алайда бағанның оңтайлы жұмыс істеуін қамтамасыз ету үшін басқа да температураларды қолдану талап етілуі мүмкін.

ЖЫЛЖЫМАЛЫ ФАЗА

Қалыпты фазалық хроматографияда әдетте жылжымалы фазаның элюирлеуші күшін реттейтін полярлы органикалық қоспалар аз қосылған төмен полярлы органикалық еріткіштер (гексан, циклогексан, гептан және т.б.) қолданылады. Қалыпты фазалық хроматографияда ұдайы қалпына келтірілетін нәтижелерге қол жеткізу үшін жылжымалы фазада қолданылатын еріткіштердегі судың құрамын қатаң бақылау керек.

Қайтарымды фазалық хроматографияда әдетте құрамында органикалық еріткіштер бар немесе жоқ сулы жылжымалы фазалар қолданылады. Органикалық қоспалар ретінде әдетте полярлы органикалық еріткіштер (ацетонитрил және метанол) қызмет етеді. Бөлінуді оңтайландыру үшін белгілі бір рН мәні бар су ерітінділері, атап айтқанда, буферлік ерітінділер, сондай-ақ жылжымалы фазаға кез келген қоспалар қолданыла алады: қышқылды сипаттағы қоспаларды бөлу кезінде фосфорлық және сірке су қышқылдары; негізгі сипаттағы қоспаларды бөлген кезде аммиак және майлы аминдер және басқа да түрлендіргіштер.

Жылжымалы фазаның құрамдас бөліктерін әдетте көлемі 0,45 мкм (егер жылжымайтын фаза 2 мкм кіші бөлшектерден тұрса, сондай-ақ егер арнайы детекторлар, мәселен, жарықты сейілту детекторы қолданылса) үлкен бөлшектерді жою үшін сүзгіден өткізеді. Көп компонентті жылжымалы фазаларды дайындаған кезде жеке құрамдас бөліктердің өлшеулі мөлшерлерін (егер салмақтары көрсетілмеген болса) араластырады. Сонымен қатар еріткіштер мөлшерлеуіш клапандары бар жеке сорғылармен беріле алады, олардың көмегімен еріткіштерді қажетті пропорцияларда араластыруды жүзеге асырады. Газ көпіршіктерінің пайда болуы мен олардың детектордың ұяшығына түсуін болдырмау үшін еріткіштерді әдетте олар арқылы гелий өткізу, ультрадыбыспен өңдеу және/немесе "on-line" режимінде жұмыс жасайтын мембраналық-вакуумдық модельдерді пайдалану жолымен газсыздандырады.

Жылжымалы фазаларды дайындауға арналған еріткіштердің құрамында әдетте тұрақтандырғыштар болмайды, ал ультракүлгін детекторларды пайдаланған кезде детекторлау толқынының ұзындығында мөлдір болуы тиіс. Еріткіштер мен жылжымалы фазаның басқа құрамдас бөліктері тиісті сапада болуы керек. Қажет болғанда, жылжымалы фазаның қоспаларын емес, су құрамдас бөлігін ғана пайдаланып, рН мәнін түзетеді. Буферлік немесе тұзды ерітінділерді пайдаланған кезде тұздардың кристалдануына жол бермеу үшін хроматографиялауды аяқтағаннан кейін жүйе су мен жылжымалы фазаның органикалық бөлігінің шағын мөлшерінің (5 % (айн/айн)) қоспасымен жуып шаяды.

Жылжымалы фазалардың басқа да құрамдас бөліктері болуы мүмкін, мәселен ионды-булы хроматография үшін контр-иондар немесе ахиралды жылжымайтын фазаларды қолданатын хроматография үшін хиралдық селекторлар.

ДЕТЕКТОРЛАР

Детекторлар ретінде неғұрлым жиі ультракүлгін/көзге көрінетін салаларда жұмыс істейтін спектрофотометрлер қолданылады. Спектофотометрлік детектордың жұмыс диапазонындағы (әдетте, 190 – 600 нм) кез келген толқын ұзындығында детекторлауды жүргізуге мүмкіндік береді. Сондай-ақ толқындардың бірнеше ұзындығында бір уақытта детекторлауды жүргізуге мүмкіндік беретін көп толқынды детекторлар, толқындар ұзындықтарының бүкіл жұмыс диапазонында (әдетте, 190 – 950 нм) оптикалық тығыздықты бір уақытта тіркеуге болатын иодиодты матрицалық детекторлар қолданылады. Бұл детектор ұяшығы арқылы өтетін құрамдас бөліктердің сіңіру спектрлерін тіркеуге мүмкіндік береді. Одан басқа, арнайы детекторлар қолданыла алады. Флуоресцентті детектор флуоресцентті қоспаларды немесе олардың флуоресцентті туындылары түріндегі флуоресцентті емес қоспаларды айқындау үшін қолданылып, аса жоғары сезімділік пен талғамдылыққа ие болады. Спектрдің ультракүлгін және көзге көрінетін салаларында нашар сіңіретін қоспаларды (мәселен, көмірсуларды) айқындау үшін рефрактометрлік детекторлар (рефрактометрлер) пайдаланылады. Аталған детекторлардың кемшіліктері – олардың біршама төмен сезімталдығы мен сигнал қарқындылығының айтарлықтай температуралық тәуелдігі (детекторды белгілі температурада ұстау қажет), сондай-ақ оларды градиенттік элюирлеу режимінде пайдаланудың мүмкін еместігі. Сонымен қатар, электробелсенді қоспалар үшін электрохимиялық (амперометрлік, кондуктометрлік) детекторлар, жарық сейілтуші детекторлар, зарядталған аэрозольдер детекторлары, аса жоғары сезімталдық пен талғамдылыққа ие масса-спектрометрлік детекторлар, Фурье-ИК-детекторлар, радиобелсенділік детекторлары және басқалар қолданыла алады.

ДЕРЕКТЕРДІ ЖИНАУ ЖӘНЕ ӨНДЕУ ЖҮЙЕСІ

Заманауи деректерді өңдеу жүйесі хроматографпен түйіндес хроматограмманы тіркеп өңдеуге, сондай-ақ хроматографтың жұмысын басқаруға және

хроматографиялық жүйенің негізгі көрсеткіштерін қадағалауға мүмкіндік беретін орнатылған бағдарламалық қамтамасыз етуі бар дербес компьютерді білдіреді.

ӘДС

Бағанды тұрақты базалық желіні шығарғанға дейін жылжымалы фазаның көрсетілген құрамы мен жылдамдығында, сондай-ақ бөлме температурасында немесе жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген температурада теңдестіреді. Сынақтан өткізілетін ерітіндіні (лерді) және салыстыру ерітіндісін (лерін) жеке фармакопоялық мақаладағы нұсқауларға сәйкес дайындайды. Ерітінділердің қатты бөлшектері болмауы тиіс. Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын бағалау критерийлері *2.1.2.36. Хроматографиялық бөлу әдістері* деген жалпы фармакопоялық мақалада сипатталған. Аталған құжатта сондай-ақ хроматографиялық жүйенің жарамдылық критерийлеріне сәйкес болу үшін әдістемені түбегейлі өзгертпей, оның көрсеткіштерін түзетуге болатын шектер келтірілген.

201020029-2019

2.1.2.29. Эксклюзиялық хроматография

Эксклюзиялық хроматография молекулалардың көлемдеріне сәйкес оларды ерітіндіде бөлудің хроматографиялық әдісін білдіреді. Органикалық жылжымалы фаза қолданылған кезде әдіс *гель өтімді хроматография*, ал сулы жылжымалы фаза қолданылған кезде – *гель сүзуші хроматография* деп аталады. Сынама гельмен немесе толтырғыштың кеуекті бөлшектерімен толтырылған бағанға енгізіліп, жылжымалы фазамен баған арқылы жылжытылады. Көлемдеріне сәйкес бөліну жылжымалы фазаның молекулалары мен баған толтырылған материал кеуектерінің (жылжымайтын фаза) арасында бар дәл сол еріткіштің арасындағы ерітілген зат молекулаларының дүркін-дүркін алмасуы есебінен жүзеге асады.

Мейлінше ұсақ молекулалар толтырғыш материалының барлық кеуектеріне өтіп, бағанның толық өтімді көлемінде (V_1) элюирленеді. Баған материалының барлық кеуектерінің көлемінен асып түсетін көлемді молекулалар толтырғышпен ұсталып қалмай, оның бөлшектерінің арасындағы кеңістік арқылы орнын ауыстырады және бағанның бос көлемінде немесе *эксклюзия көлемінде* (V_0 , бос қуыстардың көлемі) элюирленеді. Молекулалар көлемдерінің сәйкес бөлінуі эксклюзия көлемі мен бағаның толық өтімді көлемі арасында жүзеге асады; барынша тиімді бөліну аталған диапазонның алғашқы үштен екі бөлігінде орындалады.

АСПАП

Аспаптың негізгі бөлігі қажетті диапазонда молекулалардың көлемдері бойынша бөлінуін қамтамасыз ететін түрлі ұзындықтағы және ішкі диаметрдегі хроматографиялық баған болып табылады. Қажет болғанда, баған белгілі температурада ұсталады. Тұрақты жылдамдығы бар баған арқылы элюент өткізіледі.

Бағанның бір шетіне әдетте сынамаларды енгізуге арналған блок, мәселен, ағын үзгіші бар инжектор, ағынды тоқтатпай, сынамаларды енгізуге арналған мембранасы бар шприцты инжектор немесе ағынды тоқтататын клапаны бар ілмекті инжектор қосылады. Бағанның дәл осы шетіне сондай-ақ жылдамдығы бақыланатын элюентті беруге арналған тиісті сорғы жалғануы мүмкін. Сонымен қатар сынама тікелей баған материалының құрғақ үстіңгі бетіне жағылуы мүмкін не болмаса егер сынаманың тығыздығы элюент тығыздығынан жоғары болса, элюенттің астына баған материалының үстіңгі бетіне қабатталып жағыла алады. Бағаның басқа шеті әдетте сынаманың бөлінген құрамдас бөліктерінің салыстырмалы шоғырлануларын бақылауды қамтамасыз ететін автоматты тіркеуші құрылғысы бар тиісті детекторға жалғанады. Әдетте фотометрлік, рефрактометрлік немесе люминисцентті детекторлар қолданылады. Қажет болғанда, фракциялардың автоматты коллекторы қосыла алады.

Жылжымайтын фаза ретінде жұмсақ тасымалдаушы, мәселен, ісінген гель немесе қатты тасымалдаушы – кеуекті шыны, силикагель немесе осы еріткішке жарайтын көлденең тігілген органикалық полимер пайдаланыла алады. Қатты тасымалдаушылар пайдаланылған кезде әдетте қысымдағы жылжымалы фазаны беру талап етіледі, бұл бөлінуді тездетеді. Жылжымалы фаза сынама, толтырғыш және детекторлау әдісінің табиғатына негізделіп таңдалады. Бөлінуді өткізу алдында жылжымайтын фазаны өңдеп, бағанды жеке фармакопаялық мақаладағы нұсқауларға немесе өндірушінің нұсқаулығына сәйкес толтырады.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын бағалау критерийлері *2.1.2.36. Хроматографиялық бөлу әдістері* деген жалпы фармакопаялық мақалада сипатталған. Аталған құжатта сондай-ақ хроматографиялық жүйенің жарамдылық критерийлеріне сәйкес болу үшін оның көрсеткіштері түзетіле алатын шектер келтірілген.

ҚОСПАЛАРДЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ КОМПОНЕНТТІК ҚҰРАМЫН АЙҚЫНДАУ

Бөліну жеке фармакопаялық мақаладағы нұсқауларға сәйкес өткізіледі. Мүмкіндігінше компоненттердің элюирленуін тұрақты бақылайды және тиісті үдемелік кездердің алаңдарын өлшейді. Егер сынаманы бақылау барлық қалатын компоненттер бірдей талдамалық сигналдар (мәселен, бірдей үлестік оптикалық сіңіру) беретін физикалық-химиялық қабілеті бойынша жүргізілсе, әрбір компоненттің салыстырмалы құрамы тиісті компоненттің үдемелі кез ауданының барлық компоненттердің үдемелі кездерінің аудандары жиынтығының арақатынасы ретінде есептеліп шығарылады. Егер компоненттердің талдамалық сигналдары детекторланатын қасиеті бойынша өзгешеленсе, әрбір компоненттің құрамы жеке фармакопаялық мақалада көрсетілгендей тиісті стандартты үлгілерді пайдалану арқылы шығарылған калибрлеу кестелері бойынша есептеледі.

МОЛЕКУЛАЛЫҚ МАССАЛАРДЫ АЙҚЫНДАУ

Эксклюзиялық хроматография жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген калибрлеуге арналған тиісті стандартты үлгілермен салыстыру арқылы заттардың молекулалық массаларын айқындау үшін пайдаланыла алады. Стандартты үлгілер үшін заттардың молекулалық массаларының логарифмінен оларды ұстап тұру көлемінің тәуелділік кестесі сызылады. Эксклюзия көлемі мен толық өткізу көлемінің мәндерімен шектелген шеңберде сызылған график әдетте берілген эксперименталдық жағдайларда осы бағанға арналған түзу сызыққа жақындайды. Аталған график бойынша молекулалық массалардың мәндерін есептеуге болады. Молекулалық-массалық бөліну үшін калибрлеу графигі әдісін пайдалану сипатталған эксперименталдық жағдайларда жоғары молекулалық зат/еріткіш жүйелерінің меншікті жағдайлары үшін ғана шынайы нәтижелер шығаруға мүмкіндік береді.

ПОЛИМЕРЛЕРДІҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-МАССАЛЫҚ БӨЛІНУІН АЙҚЫНДАУ

Эксклюзиялық хроматография полимерлердің молекулалық-массалық бөлінуін айқындау үшін пайдаланыла алады. Дегенмен де бірдей эксперименттік жағдайларда шығарылған нәтижелерді ғана өзара салыстыруға болады. Калибрлеу үшін қолданылатын стандартты үлгілер мен полимерлердің молекулалық-массалық бөлінуін айқындау әдістері жеке фармакопоялық мақалаларда келтіріледі.

201020030-2019

2.1.2.30. Электрофорез

1. ЖАЛПЫ ПРИНЦИП

Электр өрісінің әсерінен электролит ерітіндісінде ерітілген немесе көпіршіктенген зарядталған бөлшектер қарама-қарсы полярлықтағы электрод бағытында қозғалады. Гельдегі электрофорез кезінде бөлшектер қозғалысы молекулалық елек ретінде әсер ететін айналадағы гель-матрицамен өзара әрекеттесу арқылы баяулайды. Электр тогы мен молекулалық електің қарама-қарсы өзара әрекеттесулері олардың көлемдеріне, пішіндері мен зарядтарына байланысты бөлшектер миграциясындағы жылдамдықтың айырмашылығына әкеліп соғады. Физикалық-химиялық қасиеттерінің айырмашылықтары салдарынан қоспадағы түрлі макромолекулалар электрофорез кезінде түрлі жылдамдықпен қозғалады және осылайша дискретті фракцияларға бөлшектенеді. Электрофоретикалық бөліну тіреуіш фазалары жоқ жүйелерде (мәселен, капиллярлы электрофорезде еркін ерітіндіні бөлшектеу) және жұқа қабатты тілімдер, қабыршақтар немесе гельдер секілді тұрақтандырылған орталарда өткізілуі мүмкін.

2. ЕРКІН ЕРІТІНДІДЕГІ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ НЕМЕСЕ ФРОНТАЛДЫ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

Аталған әдіс негізінен заттардың экспериментті түрде тікелей өлшенетін және қалпына келтірілетін сипаттамасы болып табылатын электрофоретикалық қозғалмалылығын айқындау үшін қолданылады. Әдіс әдетте диффузияға қабілеті аз болып келетін салыстырмалы жоғары молекулалық массасы бар заттар үшін

қолданылады. Айқындауды бастар алдында шектердің орналасқан жерін физикалық әдістермен, мәселен, рефрактометриямен немесе кондуктометриямен белгілейді. Белгілі бір электр өрісі қабаттасқаннан кейін дәл өлшенген уақыт ішінде жаңа шектер мен олардың салыстырмалы орналасуы айқындалады. Сынақтан өткізу жағдайлары сынақтан өткізіліп жатқан үлгіде қанша зат болса, сонша шектерді айқындауға болатындай таңдалады.

3. ТАСЫМАЛДАУШЫ ФАЗАСЫ ПАЙДАЛАНЫЛАТЫН АЙМАҚТЫҚ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

Осы сынақты өткізу үшін сынақтан өткізілетін үлгінің шағын ғана мөлшері қажет етіледі.

Тасымалдаушы табиғаты, мәселен, қағаз, агарозды гель, целлюлоза ацетаты, крахмал, агароза, полиакриламид, аралас гель, олардың қозғалмалығына әсер ететін қосымша факторлар қатарының себебі болып табылады:

а) тасымалдаушы фазасындағы капиллярлық әсерлердің салдарынан өткен болып көрінетін арақашықтық нақты өткен арақашықтықтан аз болады;

б) тасымалдаушының кейбір фазалары электр тұрғысынан бейтарап болып табылмайды. Тасымалдаушылар жылжымайтын фаза болып табылатындықтан, бұл кейде айтарлықтай электроэндоосмотикалық ағынға әкеліп соғуы ықтимал;

в) Джоуль эффектісінің нәтижесіндегі кез келген қыздыру тасымалдаушы фазасынан сұйықтықтың белгілі бір булануына әкелуі мүмкін, ал бұл капиллярлы әсердің салдарынан ерітіндінің шеттен ортасына қарай қозғалуына әкеліп соғады. Бұл жағдайда иондық күш өседі.

Тиісінше жылжу жылдамдығы басты төрт факторға тәуелді болып табылады: зарядталған бөлшектің қозғалмалылығы, электроэндоосмос ағынының жылдамдығы, сұйықтықтың тасымалдаушы фазасынан булануы, өріс кернеулілігі. Сондықтан сынақты қатаң айқындалған эксперименттік жағдайларда өткізіп, мүмкіндігінше, стандартты заттарды қолдану қажет.

Электрофорезге арналған аспаптың негізгі құраушылары мыналар болып табылады:

Кернеуін бақылауға және мүмкіндігінше тұрақтандыруға болатын *тұрақты ток көзі*.

Электрофоретикалық камера. Әдетте бұл шыныдан немесе қатты полимерден жасалған, электролит ерітіндісі бар анодты және катодты екі жеке резервуардан тұратын камера болып табылады. Камераның, мәселен, платинадан немесе графиттен жасалған әрбір резервуарға электрод батырып салынады. Олар оқшауланған сызба арқылы қоректендіру көзінің тиісті шығаберісіне жалғанып, анод пен катодты құрайды. Сифонданудың алдын алу үшін камераның екі резервуарындағы сұйықтық деңгейі бірдей болып тұрады.

Электрофоретикалық камера ауа өткізбейтін қақпақпен жабдықталған, ол сынақты өткізу бойы қаныққан ылғалдылық атмосферасын ұстап тұрады және еріткіштің

булануын азайтады. Қақпағын алған кезде ток сақтандырғышпен сөндіріледі. Жолақтан көлденең өлшенген ток қуаты 10 Вт асса, камераны суытқан жөн.

Тасымалдаушыны орнату құралы:

Жолақшалардағы электрофорез. Алдын ала дәл сол электролитпен суланған тасымалдаушы жолақтың әрбір ұшы электродты камераға батырылып салынады, бекітіледі және электролиттің диффузиясына жол бермеу үшін тиісті ұстағышпен тіркеледі. Ондай ұстағыштар көлденең жақтау, аударылған V тәрізді тіреуіш немесе белгілі бір интервалдар арқылы жанасу нүктелері бар біркелкі үстіңгі бет болуы мүмкін.

Гель-электрофорез. Құрылғы негізінен үстіңгі бетіне қалыңдығы бірдей жақсы бекітілген гель қабаты жағылған шыны пластинасынан (мәселен, төсеніш шыны) тұрады. Гельдің электролитпен қосылуы қолданылатын аспап үлгісіне тәуелді түрлі тәсілдермен жүзеге асырылады. Су конденсациясының немесе қатты қабат кебуінің алдын алу үшін шаралар қабылдау қажет.

Өлшеуіш құрылғы немесе детектор.

Әдістеме. Электролит ерітіндісі электродты бөлімдерге орналастырылады. Электролит ерітіндісі сіңірілген тасымалдаушы пайдаланылатын аспапқа арналған нұсқаулыққа сәйкес камераға орналастырылады. Старт сызығын белгілеп, үлгіні жағады. Көрсетілген уақыт ішінде электр тогын береді. Токты ажыратқаннан кейін тасымалдаушыны камерадан алып шығып, кептіреді және айқындайды.

4. ПОЛИАКРИЛАМИДТІ ГЕЛЬ БАР БАҒАНДАРДАҒЫ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

Полиакриламидті гель бар бағандардағы электрофорез кезінде стационарлық фаза акриламид пен N,N' -метиленбисакриламид қоспасынан дайындалған гель болып табылады. Гелі бар бағандар ұзындығы 4,5 см және ішкі диаметрі 0,5 см түтікшелерді пайдалану арқылы дайындалады, түтікшелердің барлығында бірдей ерітінді пайдаланылуы керек.

Аспап. Аспап буферлік ерітіндіге арналған, жарамды материалдан, мәселен, поли(метилметакрилаттан) жасалған бірінің үстіне бірі тік орнатылған екі резервуардан тұрады. Әрбір резервуар платина электродымен жарактандырылған. Электродтар ток көзіне жалғанған, бұл сынақты не тұрақты токта, не болмаса тұрақты кернеуде өткізуге мүмкіндік береді. Жоғарғы резервуардың негізінде электродтан бірдей қашықтықтағы ұстағыштар қатары болады.

Әдістеме. Әдетте ерітінділерді полимерлеуді бастағанға дейін газсыздандырады, гелдерді бірден дайындалғаннан кейін қолданады. Компоненттердің тағайындалған қоспасын дайындап, оны астында жабылған тиісті шыны түтікшелерге бірдей деңгейге дейін, жоғарғы шетіне шамамен алғанда 1 см жеткізбей, ауа көпіршіктерінің түтікшелерге түсуіне жол бермей құяды. Ауамен жанасуды болдырмау үшін қоспаға су Р қабатын қабаттастырып, полимерленуі үшін қалдырады. Гельдің түзілуі әдетте шамамен алғанда 30 минутты алып, гелдің үстіңгі қабатын су қабатынан айқын

бөлетін шек пайда болғанда аяқталады. Су қабатын алып тастайды. Төменгі резервуарды тағайындалған буферлік ерітіндімен толтырады. Шыны түтікшелерді ашып (төменгі шетіндегі қалпақшаларды алады), жоғары резервуардың ұстағыштарына түтікшелердің түбі төменгі резервуардың буферлік ерітіндісіне батырылатындай қондырады. Бағандарды тағайындалған буферлік ерітіндімен абайлап толтырады. Сынақтан өткізілетін және құрамында тағайындалған индикаторлық бояғыш бар бақылау үлгілерін дайындап, олардың ішінде, мәселен, *сахарозаны Р* еріту арқылы тығыздайды.

Дайындалған үлгілерді гельдің үстіңгі бетіне қабаттастырып жағады, әрбір үлгі үшін жеке түтікшені пайдаланады. Жоғарғы резервуарды дәл сол буферлік ерітіндімен толтырады. Электродтарды ток көзіне қосып, берілген температурада және берілген тұрақты кернеуді немесе токты пайдаланып, электрофорез процесін өткізеді.

Индикаторлық бояғыш төменгі резервуарға толығымен ауысты деген кезде ток көзін ажыратады. Әрбір түтікшені бірден аспаптан суырып алады да сығу арқылы гельді шығарады. Тағайындалғандай электрофореграммадағы жолақтардың орналасқан жерін айқындайды.

5. ҚҰРАМЫНДА НАТРИЙ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТЫ (ДСН-ПААГ) БАР ПОЛИАКРИЛАМИДТІ ГЕЛЬДЕГІ АҚУЫЗДАР ЭЛЕКТРОФОРЕЗИ

5-1. ДСН-ПААГ — КОНЦЕНТРАЦИЯСЫ БІРКЕЛКІ ГЕЛЬДЕР

Қолданылу саласы. Полиакриламид геліндегі электрофорез биологиялық препараттардағы ақуыздарды сапалы сәйкестендіру, олардың тазалығын бақылау және мөлшерлік айқындау үшін қолданылады.

Мақсаты. Талдамалы электрофорез гелі – дәрі-дәрмек заттарындағы ақуыздардың біртектілігін сәйкестендіруге және бағалауға мүмкіндік беретін әдіс. Әдіс әдетте ақуыз суббірліктерінің молекулалық массалары мен тазартылған ақуыздардың суббірлікті құрамын айқындау үшін пайдаланылады.

Дайын гельдер мен реактивтер нарықта кеңінен қолжетімді болып табылады және олар баламалы нәтижелер беріп, төменде келтірілген "Сынақты валидациялау" бөлімінің талаптарына сай келеді деген шартпен осы фармакопеялық мақалада сипатталғандардың орнына пайдаланылуы мүмкін.

5-1-1. ПОЛИАКРИЛАМИДТІ ГЕЛЬДЕРДІҢ ҚАСИЕТТЕРІ

Полиакриламидті гельдердің (ПААГ) бөлу функциялары көршілес полиакриламидті тізбектер арасындағы қос функционалды бис-акриламидті көлденең байланыстардың арқасында түзілетін талшықтар мен бос қуыстарының үшөлшемді желісіне негізделген. Полимеризация процесі персульфат аммонийден және N,N, N', N' -тетраметилэтилендиаминнен (*ТЕМЭД*) тұратын бос радикалдарды өндіруші жүйемен шапшаңдатылады.

Акриламид концентрациясы ұлғайған кезде гельдегі бос қуыстардың тиімді көлемі азаяды. Гельдің бос қуыстарының тиімді көлемі оның елеуіш қасиеттерімен, яғни макромолекулалардың миграциясына беретін кедергімен функционалды түрде айқындалады. Пайдаланылуы мүмкін акриламид шоғырлануларына шектеулер бар. Акриламид шоғырланулары жоғары болған кезде гелдер неғұрлым сынғыш болып, оларды пайдалану қиынға соғады. Гельдің бос қуыстарының көлемі азайған сайын ақуыздың гель арқылы қозғалу жылдамдығы төмендейді. Бос қуыстарының көлемі мен акриламид шоғырлануын реттей отырып, нақты талданатын ақуыз өнімі үшін әдістің айыру қабілетін оңтайландыруға болады. Осылайша, нақты гелдің қасиеттері оның ішіндегі акриламид пен бисакриламидтің пайыздық құрамымен айқындалады.

Гельдің құрамымен қатар электрофоретикалық қозғалмалылықтың маңызды құрамдас бөлігі талданатын ақуыздың жай-күйі болып табылады. Ақуыздың электрофоретикалық қозғалмалылығы рК зарядталған топтардың мәні мен молекула көлеміне тәуелді болады. Қозғалмалылығына буферлік ерітіндінің түрі, шоғырлануы мен рН, электр өрісінің температурасы мен кернеуі, сондай-ақ тасымалдаушы материалының табиғаты әсер етеді.

5-1-2. ПОЛИАКРИЛАМИДТІ ГЕЛЬДЕГІ ДЕНАТУРАЦИЯЛАУШЫ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

Бұл әдіс молекулалық массасы 14 000-нан 100 000 дальтонға дейінгі полипептидтердің мономерлерін талдауға мүмкіндік береді. Түрлі әдістемелерді (мәселен, градиентті гелдерді, белгілі бір буферлік жүйелерді қолдану арқылы) пайдалана отырып, молекулалық массалардың шектерін кеңейтуге болады. Мәселен, электрофорезге арналған бөлүші буферлік ерітіндіде артта қалушы ион ретінде құрамында трицин (жоғарыда сипатталған әдісте секілді глициннің орнына) бар трицин-ПААГ 10 000-нан 15 000 дальтоннан кем аса ұсақ ақуыздар мен пептидтерді бөлуге мүмкіндік береді.

Натрий додецилсульфаты қолданылған полиакриламидті гельдегі (ДСН-ПААГ) денатурациялаушы электрофорез фармацевтикалық өнімдердегі ақуыздардың сапасын бағалау үшін пайдаланылатын барынша жалпымен қолданылатын электрофорез әдісі болып табылады және төменде келтірілген әдістің мысалы ретінде сипатталған. Әдетте, ақуыздардың талдамалық электрофорезін полиакриламидті гелдерде олардың жеке полипептидті суббірліктерге бөлшектеніп ыдырауын қамтамасыз ететін және агрегациялауды барынша азайтатын жағдайларда өткізеді. Гельге жағардың алдында аса жиі ақуыздар күшті анионды детергент – натрий додецилсульфатымен (ДСН) қыздыра отырып, бөлшектеніп ыдырауға ұшырайды. Денатурацияланған полипептидтер ақуыз түріне қарамастан массаның зарядқа деген тұрақты арақатынасы бар теріс зарядталған бөлшектерге айналып, ДСН-мен байланысады. Байланысқан ДСН көлемі

үнемі полипептидтің молекулалық массасына пропорционал болып, оның кезектілігіне тәуелді емес болғандықтан, ДСН-полипептидті кешендер поакриламидті геледе полипептид көлеміне байланысты жылдамдықпен миграциялайды.

Шығарылған детергент-полипептидті кешендердің электрофоретикалық қозғалмалылығы олардың молекулалық массаларымен функционалдық өзара байланыста болады. ДСН-кешендерінің миграциясы анодқа қарай бағытта жүзеге асады, бұл ретте молекулалық массалары төмен кешендер молекулалық массалары үлкендерге қарағанда тезірек қозғалады. Тиісінше ақуыздың молекулалық массасы калибрленген ДСН-ПААГ оның салыстырмалы қозғалмалылығы бойынша айқындала алады, ал геледе жалғыз-жарым жолақтың бар болуы ақуыз тазалығының критерийі болып табылады.

Полипептидті тізбек түрленімдері, мәселен, *N*- или *O*-байланыстырылған гликозилірлеу ақуыздың солай болып көрінетін орташа молекулалық массасына айтарлықтай әсер етуге әкеліп соғады, өйткені ДСН полипептидті құрамдас бөлікпен секілді көмірсулы құрамдас бөлікпен де байланыспайды.

Гликозилірлеу және басқа да трансляциялаудан кейінгі түрленімдер деңгейіне байланысты ақуыздардың орташа молекулалық массасы полипептидті тізбек массасының ақиқат көрінісі бола алмайды.

Қалпына келтіруші жағдайлар. Полипептидті суббірліктер мен ақуыздардың үшөлшемді құрылымына қос сульфитті байланыстар болуының арқасында жиі қолдау көрсетіледі. Қалпына келтіруші жағдайларда ДСН-ПААГ талдаудың мақсаты ақуыздар құрылымын қос сульфатты ақуыздарды ажырату арқылу бұзу болып табылады. 2-меркаптоэтанолмен немесе дитиотреитолмен (ДТТ) өңдеу арқылы ақуыздарды толық денатурациялау және бөлшектеп ыдырату полипептидті тізбекті жаюға және кейіннен ДСН-мен кешен түзуге әкеледі. Осындай жағдайларда полипептидті суббірліктердің молекулалық массасын сызықтық регрессия әдісімен (неғұрлым дәл нәтиже шығару үшін – сызықтық емес регрессия әдісімен) молекулалық массалардың жарамды стандарттарын пайдаланған кезде есептеп шығаруға болады.

Қалпына келтірілмейтін жағдайлар. Бірқатар сынақтар үшін ақуыздың полипептидті суббірліктерге толық бөлшектеніп ыдырауы қажетсіз. 2-меркаптоэтанол немесе ДТТ секілді қалпына келтіруші агенттермен өңдеу болмаған кезде қос сульфитті ковалентті байланыстар зақымданбаған болып қалады және полипептидті суббірліктерге бөліну орын алмайды. Олигомерлі ДСН-ақуызды кешендер олардың ДСН-полипептидті суббірліктеріне қарағанда баяу миграциялайды. Сонымен қатар қалпына келтірілмеген ақуыздар тұтас ДСН-мен қанағаттана алмайды және тиісінше тұрақты массалық қатынаста детергентті байланыстыра алмайды. Тізбек ішіндегі қос сульфитті байланыстар әдетте молекуланың гидродинамикалық радиусын азайту және осылайша солай болып көрінетін орташа молекулалық массаны кеміту арқылы полипептид құрылысын нығайтады. Осыған байланысты ДСН-ПААГ пайдалану

арқылы осы молекулалардың молекулалық массасын айқындау толығымен денатурацияланған полипептидтерді талдауға қарағанда кем стандартталған болып табылады, өйткені сенімді салыстыру үшін стандарттардың да, талданатын ақуыздардың да конфигурациялары бірдей болуы қажет.

5-1-3. ҮЗІЛМЕЛІ БУФЕРЛІК ЖҮЙЕСІ БАР ГЕЛЬДЕГІ ЭЛЕКТРОФОРЕЗДІҢ СИПАТТАМАСЫ (ДИСК-ЭЛЕКТРОФОРЕЗ)

Күрделі ақуыз қоспаларын зерттеудің неғұрлым кең қолданылатын электрофоретикалық әдісі екі жақын, бірақ әртүрлі гельді: айырушы немесе бөлуші (төменгі) гель мен шоғырландырушы (жоғарғы) гельді қамтитын үзілмелі буферлік жүйені пайдаланады. Аталған екі гель бос қуыстар мөлшерлерімен, рН және иондық ортамен өзгешеленеді. Одан басқа, гель мен электродты буферлік желілерде қозғалмалығы бойынша түрлі иондар қолданылады. Буферлік жүйенің үзілмелі болуының арқасында шоғырландырушы геледе талданатын үлгінің неғұрлым үлкен көлемдерінің шоғырлануы жүзеге асады, бұл оны ең жақсы айыруды қамтамасыз етеді. Ток көзін қосқаннан кейін кернеу айырымы ақуыздардың шоғырландырушы гелге өтіп кетуіне әкеліп соғады. Электродты буферлік ерітіндідегі глицинат-иондар ақуыздардың артынан шоғырландырушы гелдің ішіне қарай жылжиды. Алдыңғы шетінде тез қозғалатын хлорид-иондар мен артқы шетінде салыстырмалы түрде баяу глицинат-иондары бар жылжымалы шек саласы тез пайда болады. ДСН-ақуызды кешендерді жұқа аймақтар (дискілерді) қалыптастыруға және хлорид пен глицинат фазаларының арасында миграциялауға мәжбүрлей отырып, жетектеуші және артта қалушы иондардың шептері арасында оқшауланған жоғары вольтты градиент түзіледі.

Кең шектерде жағылған үлгінің биіктігіне қарамастан барлық ДСН-ақуыздар өте тар салаға шоғырланып, ақуыздың тығыздығы жоғары анық айқындалған жұқа аймақ түріндегі айырушы гелге қарай бағытта қозғалады. Ірі кеуекті шоғырландырушы гел ақуыздардың көбінің миграциясын тежемейді және негізінен антиконвекциялық орта болып қызмет етеді. Шоғырландырушы және айырушы гелдердің бөліну шегінде айырушы гелдің бос қуыстарының шектелген көлеміне және буферлік ерітіндінің үзілмелі болуына байланысты ақуыздарды тежеу эффектісі күрт өседі, бұл да ақуыздардың жинастырылуына ықпал етеді. Бір уақытта айырушы гелдегі ақуыздардың қозғалысы матрицаның электік (бөлуші) қасиеттерінің салдарынан баяулауды жалғастырады. Глицинат-иондар трис(гидроксиметил)аминометанмен және глицинмен түзілген тұрақты рН бар кеңістікте әрі қарай қозғалатын ақуыздарды қуып жетеді. Фазаның молекулалық-електік қасиеттері ДСН-полипептидтік кешендердің олардың молекулалық массаларына сәйкес бөлінуіне алып келеді.

5-1-4. ТІК ҮЗІЛМЕЛІ-БУФЕРЛІК ДСН-ПОЛИАКРИЛАМИДТІ ГЕЛЬДЕРДІ ДАЙЫНДАУ

Осы бөлім арнайы құрал-жабдықтарды пайдалану арқылы гелдердің дайындалуын сипаттайды. Бұл құрамалы гелдерге жатпайды. Алдын ала дайындалған немесе кез

келген басқа да коммерциялық қолжетімді гельдер мен өзге де жабдықтарды пайдаланған жағдайда, өндірушінің нұсқаулықтарын басшылыққа алу қажет. Ерітіндіде тазартылған коммерциялық қолжетімді реактивтерді пайдалану ұсынылады. Өзге жағдайда, сондай-ақ жеткілікті тазартылмаған реактивтерді пайдаланған кезде алдын ала өңдеу жүргізіледі. Мәселен, сүзгілеуді қажет ететін ластану деңгейі бар ерітінді акрилді қышқыл мен басқа да зарядталған ыдырау өнімдерін жою үшін аралас үлгідегі ион алмастырушы (катион алмастырушы/анион алмастырушы) шайырды пайдалану арқылы ионсыздандырылуы тиіс. Акриламид/бисакриламид ерітінділері және қатты күйдегі персульфат ұсынымдарға сәйкес сақталған жағдайда ұзақ кезең бойы тұрақты болып қала береді.

Гельді қалыптастыратын кассеталарды жинау. Екі шыны пластинаны (мәселен, көлемі 10 см x 8 см), политетрафторэтиленді тарақты, екі төсем пен силиконды түтікшелер (мәселен, диаметрі 0,6 мм және ұзындығы 35 см) жұмсақ жуу құралдарын пайдалана отырып, жуады және сумен, одан кейін сусыз этанолмен мұқият шайып тазартады және бөлме температурасында кептіреді. Төсемдер мен түтікшелерді силиконды емес маймен майлайды. Төсемдерді шеттерінен 2 мм және гелдің түбі болып табылатын ұзын жағынан 2 мм қашықтығында шыны пластиналардың екі қысқа жақтарының бойымен төсейді. Бір төсемді негіз ретінде пайдаланып, түтікшені сала бастайды. Түтікшені төсемнің төменгі жағына қарай абайлап бүгеді және шыны пластинаның ұзын жағы бойымен тартады. Түтікшені пластинаның ұзын жағы бойымен жібермей ұстап тұрып, түтікшені қайта бүгеді де төсемді бағыттаушы ретінде пайдаланып, оны шыны пластинаның қысқа жағы бойынша тартады. Кассетаны қолдармен нықтап басып, басқа шыны пластинамен жабады. Кассетаның екі қысқа жағына екі қысқыштан орнатады. Кассетаның түбін қалыптастырып, гель кассетасының ұзын жағына төрт қысқышты абайлап орнатады. Түтікшенің шыны пластинасының шетімен өтетініне және қысқыштарды орналастырған кезде еш жерде жаншып шығып кетпеуіне көз жеткізу қажет.

Гельді дайындау. Үзілмелі буферлік ДСН-полиакриламидті гельді дайындаған жағдайда, алдымен бөлуші гельді құю, оның полимерленуін күту, ал одан кейін шоғырландырушы гельді құю ұсынылады, өйткені гельдер акриламид-бисакриламид құрамымен, буферлік ерітіндімен және рН өзгешеленеді.

Бөлуші гельді дайындау. Конусты шыны сауытта 2.1.2.30.-1-кестеде келтірілген нұсқауларды пайдаланып, айырушы гельді қалыптастыру үшін акриламидтің қажетті шоғырлануымен ерітіндінің тиісті көлемін дайындайды. Компоненттерді көрсетілген кезектілікпен араластырады. Қажет болғанда, аммоний персульфаты мен ТЕМЭД ерітіндісін қосудың алдында ерітіндіні ацетатцеллюлозалы мембрана (бос қуыстарының диаметрі 0,45 мкм) арқылы вакуум астында сүзгіден өткізеді; сүзгілеуші құрылғыны ерітіндіде көпіршіктердің пайда болуының аяғына дейін шайқап, вакуум астында ұстап тұрады. Одан кейін 2.1.2.30.-1-кестеде көрсетілгендей аммоний

персульфаты мен ТЕМЭД ерітіндісінің тиісті мөлшерін қосып, шайқайды және бірден кассетаның екі пластинасы арасындағы кеңістікке құяды. Шоғырландырушы гель үшін қажетті орын (тарақ тісшелерінің ұзындығы 1 см) қалдырады. Үшкірленген шыны тамшуырды қолданып, суға қаныққан изобутанол ерітіндісін абайлап қабаттастырып жағады. Гельді бөлме температурасында тік күйінде гель полимерленге дейін ұстайды.

Шоғырландырушы гельді дайындау. Полимерлеуді аяқтағаннан кейін (30 мин жуық) изобутанолды қотарып, жағылған изобутанолды және полимерленбеген акриламидтің артылған қалдықтарын жою үшін гельдің үстіңгі бетін бірнеше рет сумен жуып шаяды. Мүмкіндігінше гельдің үстіңгі бетінен суды төгіп, одан кейін су қалдықтарын қағаз майлығы ұшының көмегімен кетіреді.

Конусты шыны сауытта 2.1.2.30.-2-кестеде келтірілген мәндерді қолданып, гельді қалыптастыру үшін акриламидтің қажетті шоғырлануымен ерітіндінің тиісті көлемін дайындайды. Компоненттерді көрсетілген кезектілікпен араластырады. Қажет болғанда , аммоний персульфаты мен ТЕМЭД ерітіндісін қосудың алдында ерітіндіні ацетатцеллюлозалы мембрана (бос қуыстарының диаметрі 0,45 мкм) арқылы вакуум астында сүзгіден өткізеді; сүзгілеуші құрылғыны ерітіндіде көпіршіктердің пайда болуының аяғына дейін шайқап, вакуум астында ұстап тұрады. Одан кейін 2.1.2.30.-2-кестеде көрсетілгендей аммоний персульфаты мен ТЕМЭД ерітіндісінің тиісті мөлшерін қосып, шайқайды және бірден кассетаның екі пластинасы арасындағы кеңістікке тікелей осыдан бұрын полимерленген бөлуші гельдің үстіңгі бетіне құяды. Ауа көпіршіктерінің пайда болуына жол бермеу үшін шоғырландырушы гель ерітіндісіне бірден таза политетрафторэтиленді тарақты қондырады. Тарақ пен бөлуші гель арасындағы кеңістікті толық толтырғанға дейін шоғырландырушы гельдің ерітіндісін тағы қосады. Гельді бөлме температурасында тік күйінде гель полимерленге дейін ұстайды.

2.1.2.30.-1-кесте — Бөлуші гельді дайындау

Ерітінді компоненттері	Мынадай сыйымдылықтағы гельдің 1 кассетасына шаққандағы компонент көлемі							
	5 мл	10 мл	15 мл	20 мл	25 мл	30 мл	40 мл	50 мл
	6 % акриламид							
Су P	2,6	5,3	7,9	10,6	13,2	15,9	21,2	26,5
Акриламид ерітіндісі ⁽¹⁾	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	10,0
1,5 МТрис (рН 8,8) ⁽²⁾	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
100 г/л ДСН ерітіндісі ⁽³⁾	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5

100 г/л А П С ерігіндісі (4)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД ⁽⁵⁾	0,004	0,008	0,012	0,016	0,02	0,024	0,032	0,04
8 % акриламид								
Су Р	2,3	4,6	6,9	9,3	11,5	13,9	18,5	23,2
Акрилами д ерігіндісі (1)	1,3	2,7	4,0	5,3	6,7	8,0	10,7	13,3
1,5 МТрис (рН 8,8) ⁽²⁾	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
100 г/л Д С Н ерігіндісі (3)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
Раствор 100 г/л АПС ⁽⁴⁾	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД ⁽⁵⁾	0,003	0,006	0,009	0,012	0,015	0,018	0,024	0,03
10 % акриламид								
Су Р	1,9	4,0	5,9	7,9	9,9	11,9	15,9	19,8
Акрилами д ерігіндісі (1)	1,7	3,3	5,0	6,7	8,3	10,0	13,3	16,7
1,5 МТрис (рН 8,8) ⁽²⁾	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
100 г/л Д С Н ерігіндісі (3)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
100 г/л А П С ерігіндісі (4)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД ⁽⁵⁾	0,002	0,004	0,006	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02
12 % акриламид								
Су Р	1,6	3,3	4,9	6,6	8,2	9,9	13,2	16,5
Акрилами д ерігіндісі (1)	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	16,0	20,0
1,5 МТрис (рН 8,8) ⁽²⁾	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5

100 г/л ДСН ерітіндісі (3)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
100 г/л АПС ерітіндісі (4)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД ⁽⁵⁾	0,002	0,004	0,006	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02
14 % акриламид								
Су Р	1,4	2,7	3,9	5,3	6,6	8,0	10,6	13,8
Акрилами д ерітіндісі (1)	2,3	4,6	7,0	9,3	11,6	13,9	18,6	23,2
1,5 МТрис (рН 8,8) ⁽²⁾	1,2	2,5	3,6	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
100 г/л ДСН ерітіндісі (3)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
100 г/л АПС ерітіндісі (4)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД ⁽⁵⁾	0,002	0,004	0,006	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02
15 % акриламид								
Су Р	1,1	2,3	3,4	4,6	5,7	6,9	9,2	11,5
Акрилами д ерітіндісі (1)	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	20,0	25,0
1,5 МТрис (рН 8,8) ⁽²⁾	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
100 г/л ДСН ерітіндісі (3)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
100 г/л АПС ерітіндісі (4)	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД ⁽⁵⁾	0,002	0,004	0,006	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02

(1) Акриламид ерітіндісі: 30 % акриламид-бисакриламид ерітіндісі (29:1) Р.

(2) 1,5 МТрис (рН 8,8): 1,5 М трис-гидрохлоридтің буферлік ерітіндісі рН 8,8 Р.

(3) 100 г/л ДСН ерітіндісі: 100 г/л *натрий додецилсульфат ерітіндісі Р*.

(4) 100 г/л АПС ерітіндісі: 100 г/л *аммоний персульфат ерітіндісі Р*. Аммоний персульфаттың арқасында акриламид пен бисакриламидтің полимерленуін тездететін бос радикалдар пайда болады. Аммоний персульфатының ерітіндісі тез ыдырайтындықтан, жаңа ерітінділерді күн сайын дайындау қажет.

(5) *ТЕМЭД*: тетраметилэтилендиамин Р.

Үлгілерді дайындау. Егер өзгесі жеке фармакопоялық мақалада көрсетілмесе, үлгілер төменде келтірілген тәсілдермен дайындала алады.

Үлгілерді дайындау (қалпына келтірмейтін жағдайлар). Су Р мен сынақтан өткізілетін препараттан немесе салыстыру препаратынан тұратын қоспаның және *натрий додецилсульфаты Р* болғанда полиакриламидті геледегі электрофорезде үлгілерді дайындауға арналған шоғырландырылған буферлік ерітіндінің тең көлемдерін араластырады.

Үлгілерді дайындау (қалпына келтіруші жағдайлар). Су Р мен сынақтан өткізілетін препараттан немесе салыстыру препаратынан тұратын қоспаның және құрамында қалпына келтіруші күйінде 2-меркаптоэтанол (немесе дитиотреитол) бар *натрий додецилсульфаты Р* болғанда полиакриламидті геледегі электрофорезде қалпына келтіруші жағдайларда үлгілерді дайындауға арналған шоғырландырылған буферлік ерітіндінің тең көлемдерін араластырады.

Жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген шоғырлану ақуыз бен бояу тәсіліне орай құбыла алады.

Үлгіні өңдеу: үлгіні қайнап жатқан су моншасында 5 мин бойы немесе 100 °С температурасында қыздыру блогында ұстап, кейіннен суытады. Жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген температура мен уақыт ыстықпен өндеген кезде орын алуы мүмкін ақуыздың ықтимал бұзылуына байланысты құбылуы мүмкін.

Электрофорезге арналған аспапта гельді орналастыру және электрофоретикалық бөлу. Полимерлеу аяқталғаннан кейін (30 мин жуық) политетрафторэтиленді тарақты абайлап алып тастайды. Пайда болған шұңқыршаларды сумен немесе полимерленбеген акриламидті жою үшін *натрий додецилсульфатының Р* бар болғанда полиакриламидті геледегі электрофорез үшін буферлік жұмыс ерітіндісімен бірден жуып шаяды. Қажет болғанда, шприцке бекітілген тері астына дәрі құюға арналған доғал иненің көмегімен шоғырландырушы гельдің арақабырғаларын тегістейді. Бір қысқа жақтан қысқыштарды алып, түтікшені ақырын тартады және қысқыштарды орнына қайтарады. Аталған операцияларды басқа қысқа жағынан қайталайды. Түтікшені гельдің түбінен алып шығады. Гельді электрофорезге арналған аспап ішіне орналастырады. Үстіңгі және төменгі резервуарларды электрофорезге арналған буферлік ерітіндімен толтырады. Гельдің түбінде екі шыны пластинаның арасында пайда болатын барлық көпіршіктерді жояды. Осы мақсаттар үшін шприцке бекітілген қисық инені пайдалану

жөн болады. Бастапқы электрофорезді үлгілерді жаққанға дейін өткізуге болмайды, өйткені бұл буферлік жүйе үзілмелілігінің бұзылуына әкеліп соғады. Үлгілерді жағар алдында әрбір шұңқыршаны *натрий додецилсульфаты Р* болғанда полиакриламидті геледегі электрофорезге арналған жұмыс ерітіндісімен шайып тазалайды. Үлгілер үшін ұсынылған буферлік ерітіндіде сынақтан өткізілетін және бақылау үлгілерін дайындап, жеке фармакопоялық мақалада көрсетілгендей өңдейді. Әрбір ерітіндінің қажетті мөлшерін шоғырландырушы геледің шұңқыршаларына енгізеді.

2.1.2.30.-2-кесте — Шоғырландырушы геледі дайындау

Мынадай сыйымдылықтағы геледің 1 кассетасына шаққандағы компонент көлемі
Ерітінді компоненттері

	1 мл	2 мл	3 мл	4 мл	5 мл	6 мл	8 мл	10 мл
Су Р	0,68	1,4	2,1	2,7	3,4	4,1	5,5	6,8
Акрилами д ерітіндісі 1'	0,17	0,33	0,5	0,67	0,83	1,0	1,3	1,7
1,0 МТрис (рН 6,8)(2)	0,13	0,25	0,38	0,5	0,63	0,75	1,0	1,25
100 г/л ДСН ерітіндісі (3)	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1
100 г/л АПС ерітіндісі (4)	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1
ТЕМЭД®	0,001	0,002	0,003	0,004	0,005	0,006	0,008	0,01

(1) Акриламид ерітіндісі: 30 % акриламид-бисакриламид ерітіндісі (29:1) Р.

(2) 1,5 МТрис (рН 8,8): 1,5 М трис-гидрохлоридтің буферлік ерітіндісі рН 6,8 Р.

(3) 100 г/л ДСН ерітіндісі: 100 г/л натрий додецилсульфат ерітіндісі Р.

(4) 100 г/л АПС ерітіндісі: 100 г/л аммоний персульфат ерітіндісі Р. Аммоний персульфаттың арқасында акриламид пен бисакриламидтің полимерленуін тездететін бос радикалдар пайда болады. Аммоний персульфатының ерітіндісі тез ыдырайтындықтан, жаңа ерітінділерді күн сайын дайындау қажет.

(5) ТЕМЭД: тетраметилэтилендиамин Р.

Электрофорез жабдықты өндіруші ұсынған жағдайларда өткізеді. ДСН-ПААГ үшін жабдықтарды өндірушілер түрлі аудандағы және қалыңдықтағы геледерді ұсына алады. Электрофорезді өткізу уақыты мен ток/кернеу көрсеткіштері оңтайлы бөлінуге жеткен кезде құбылуы мүмкін. Бояғыш мөлшері бөлуші геледің ішіне жылжып бара

жатқанына көз жеткізу керек. Гелі бар кассетаны аспаптан алып шығып, шыны пластиналарды абайлап бөледі. Төсемдерді алып тастап, шоғырландырушы гельді кесіп алып лақтырады және қалған гельді дереу бояуды бастайды.

2.1.2.30.-3-кесте — Шоғырлану градиенті бар гельдердің бөліну қасиеті.

Акриламид (%)	Ақуыздың молекулалық массаларының диапазоны (кДа)
5-15	20-250
5-20	10-200
10-20	10-150
8-20	8-150

5-2. ДСН-ПААГ ГРАДИЕНТТІК КОНТРАЦИОНДЫҚ ГЕЛЬДЕР

Градиенттік гельдерді (бөлуші гельдерді) акриламид шоғырлануын жоғарыдан төменге қарай бағытта дайындайды. Градиенттік гельдерді дайындау үшін градиентті қалыптастыруға арналған құрылғы талап етіледі. Дайын градиенттік гельдер ұсынылған хаттамаларды пайдалану арқылы сатылымда қолжетімді болып келеді.

Градиенттік гельдердің кейбір артықшылықтары бар, өйткені олар бекітілген акриламид шоғырлануы бар гельдерде бірлесіп миграциялайтын ақуыздарды бөлуге мүмкіндік береді. Электрофорез кезінде ақуыздар бос қуыстарының көлемі олардың әрі қарай жылжуына кедергі жасамайтын кезге дейін миграциялайды, сондықтан неғұрлым айқын жолақтардың пайда болуына әкелетін төсеу әсері пайда болады. 2.1.2.30.-3-кестеде көрсетілгендей, градиенттік гельдер сондай-ақ тіркелген шоғырлануы бар гельдермен салыстырғанда молекулалық массаларының диапазоны неғұрлым кең ақуыздарды бөлуге мүмкіндік береді.

Кестеде акриламид шоғырлануларының диапазоны ақуыздың молекулалық массаларының тиісті диапазондарымен салыстырыла отырып, сызықтық градиенттің ұсынылған құрамдары келтірілген. Арнайы қолдану үшін градиенттің басқа да пішіндері (мәселен, ойыс) дайындалуы мүмкін екендігін ескеру қажет.

Градиенттік гельдер сондай-ақ ақуыздардың молекулалық массасы мен тазалық деңгейін айқындау үшін қолданылады.

5-3. ГЕЛЬДЕРДЕ АҚУЫЗДАРДЫ АНЫҚТАУ

Төменде ақуыздарды Кумасси бояғышымен және күміспен бояудың неғұрлым кең қолданылатын әдістері егжей-тегжейлі сипатталған. Сондай-ақ басқа да бояғыштар, анықтау әдістері мен жиынтықтар коммерциялық тұрғыдан қолжетімді. Мәселен, флуоресцентті бояғыштар кескіндемелерді жасауға арналған флуоресцентті құрылғымен бірлесіп пайдаланылады және жиі ақуыз шоғырлануларының кең диапазонындағы талдамалы сигналдың сызықтық тәуелділігін ақуыздың табиғатына орай жиі бірнеше реттіліктер шегінде қамтамасыз етеді.

Кумасси бояғышымен бояу бір жолақта ақуыздардың 1 мкг-нан 10 мкг-на дейін айқындауға мүмкіндік береді. Күміспен бояу – ақуыздарды бояудың неғұрлым сезімтал

әдісі, бұл ретте құрамында 10 нг-дан 00 нг-ға дейінгі ақуыздар бар жолақтар анықталуы мүмкін. Бұл цифрлар гельдердің аталған бояуы үшін шынайы қол жеткізуге болатын болып есептеледі. Кейде әдебиетте 1 немесе 2 реттілікте жоғары күміспен бояу сезімталдығы көрсетіледі.

Кумасси бояғышымен бояу күміспен бояуға қарағанда неғұрлым сызықтық сигналды қамтамасыз етеді; дегенмен де сигнал мен диапазон ақуыз табиғатына және электрофоретикалық бөлуді өткізу уақытына тәуелді болады. Кумасси бояғышымен және күміспен бояған кездегі жаңғыртылу егер бояу субъективті ұғымдарға байланысты тоқтатылса, яғни ол жеткілікті болып көрінетін сәтте азаюы мүмкін. Стандартты ақуыздардың серпінді диапазондарын пайдалану аса маңызды, өйткені олар сынақты өткізген кезде сезімталдық пен сызықтықты бағалауға көмектеседі. Гельмен бояудың барлық сатылары бір рет пайдаланылатын қолғаптарда, бөлме температурасында, абайлап араластыру (мәселен, орбиталық шейкер тұғырнамасында) және кез келген ыңғайлы контейнерді пайдалану арқылы орындалады.

Кумасси бояғышымен бояу. Гельді *Кумасси бояғыш ерітіндісінің P* үлкен мөлшеріне батырып енгізеді, кем дегенде 1 сағат бойы ұстап тұрады. Одан кейін бояушы ерітіндіні төгіп тастайды.

Гельдің жуып шаятын ерітіндінің *P* үлкен мөлшерімен түссіздендіреді Жуып шаятын ерітінді мөлдір фонда ақуызды жолақтар анық көрінгенге дейін бірнеше рет ауыстырылады. Гельді неғұрлым мұқият жуып шайса, осы әдіспен ақуыздардың соғұрлым аз мөлшерін табуға болады. Түссіздендіруді *жуып шаятын ерітіндіге P* анион алмастырушы шайырдың бірнеше грамын немесе кеуекті материалдың кішкентай кесегін қосу арқылы тездетуге болады.

ЕСКЕРТПЕ. Көрсетілген әдістемеде пайдаланылатын қышқылды-спирттық ерітінділер геледегі ақуыздарды толық тіркеуге мүмкіндік бермейді. Бұл жұқа гельдерді бояу және түссіздендіру процесінде кейбір төмен молекулалық ақуыздарды жоғалтуға әкеліп соғуы ықтимал. Толық тіркеу геледі үш хлорлы сірке су қышқылы *P* – метанол *P* – су *P* (1:4:5, айналым/айналым/айналым) қоспасында геледі *Кумасси бояғыш ерітіндісіне* батырудың алдында 1 сағат бойы ұстаған кезде мүмкін.

Күміспен бояу. Гельді *тіркеуші ерітіндінің P* үлкен мөлшеріне батырып, 1 сағат бойы ұстайды. Тіркеуші ерітіндіні төгіп тастап, тіркеуші ерітіндінің жаңа порциясын қосады, кем дегенде 1 сағат бойы немесе, егер мүмкіндік болса, түні бойы ұстайды. Одан кейін тіркеуші геледі төгіп тастап, геледі 1 сағат бойы *судың P* үлкен мөлшерімен жуып шаяды. Бұдан әрі геледі 15 мин бойы *1 % глутарлы альдегид ерітіндісінде P* (айналым/айналым) ұстайды, екі рет *судың P* көп мөлшерімен жуып шаяды, әрбір ретте 15 мин бойы жаңадан дайындалған *нитрат күмісі реактивіне P* орналастырып, 15 мин бойы қараңғы жерде ұстайды. Одан кейін әрбір ретте 5 мин бойы үш рет *судың P* көп

мөлшерімен жуып шаяды. Гель жеткілікті боялғанға дейін шамамен алғанда 1 мин бойы *айқындаушы ерітіндіде Р* ұсталады. Гельді 15 минутке *бұғаттаушы ерітіндіге Р* орналастырып, айқындауды тоқтатады. Гельді *сумен Р* шайып жуады.

5-4. НӘТИЖЕЛЕРДІ РЕСІМДЕУ

Гельдерді олар әлі ылғалды болып тұрғанда немесе тиісті кептіру рәсімінен кейін фотоға түсіреді және сканерлейді. Қазіргі уақытта деректерді талдауға арналған және дымқыл гельдерді дереу фотоға түсіріп, талдауға мүмкіндік беретін бағдарламалық қамтамасыз етумен жарактандырылған гельдерді сканерлеу жүйелері қолжетімді.

Гельдер қолданылған бояу әдісіне байланысты өңделеді. Кумасси бояғышымен боялған гельдерді түссіздендіру сатысынан кейін кемінде 2 сағат бойы (түн бойы инкубациялауға болады) 100 г/л *глицерин Р* ерітіндісінде ұстайды. Күміспен бояған кезде жуып шаюдың соңғы сатысында гельдерді 5 мин бойы 20 г/л *глицерин Р* ерітіндісінде ұстайды.

Боялған ДСН-полиакриламидті гельдерді кептіру ұзақ мерзімді құжаттау үшін қолданылатын әдістердің бірі болып табылады. Бұл әдіс жиі гельді целлюлоза қабыршақтары арасында кептірген кезде оның жарылуына әкеліп соғады.

Кеуекті целлюлоза қабыршағының екі парағын *суға Р* батырады және 5-10 мин бойы ұстап тұрады. Қабыршақ парағының біреуін кептіруге арналған жақтауда тартып созады, тартылған целлюлоза қабыршағына ерітінді сіңірген гельді абайлап орналастырып, кездейсоқ түсіп қалған барлық ауа көпіршіктерін жояды, гель шектерінің айналасында бірнеше миллилитр *су Р* құйып, қабыршақтың екінші парағын үстінен орналастырады және барлық ауа көпіршіктерін қайта жояды, гельді кептіруге арналған жақтауды жинақтауды аяқтап, оны кептіру шкафына орналастырады немесе бөлме температурасында гель толық кепкенге дейін қалдырады.

5-5. МОЛЕКУЛАЛЫҚ МАССАСЫН АЙҚЫНДАУ

Ақуыздардың молекулалық массаларын олардың қозғалмалылығын молекулалық массасы белгілі бірнеше маркерлік ақуыздың қозғалмалылығымен салыстырып, айқындайды. Гельдерді калибрлеу үшін біркелкі боялу үшін араластырылған, молекулалық массалары дәл белгілі болған алдын ала боялған және боялмаған ақуыздардың қоспалары қолжетімді болып табылады. Молекулалық массалардың түрлі диапазондарына арналған қоспалар шығарылған. Молекулалық массалары белгілі ақуыздардың шоғырландырылған ерітінділері үлгінің тиісті буферімен сұйылтылады және сынақтан өткізілетін үлгі секілді дәл сол гелге жағылады.

Бірден электрофорезді өткізгеннен кейін электрофоретикалық ионды көлемінің алдыңғы жиегіне сәйкес келетін көк бромфенолды бояғыш жолағының орналасқан жерін белгілеп қояды. Мұны гелдің шетін кесу немесе боялған гель аймағында гелді кара сүрмеге немесе басқа да жарамды қарама-қарсы бояғышқа алдын ала малынған инемен тесу жолымен жасауға болады. Гельді бояғаннан кейін айырушы гелдің үстіңгі шыңынан бастап ақуыздың (маркерлердің немесе сынақтан өткізілетін үлгінің) әрбір

жолағы үшін аралық өлшенеді. Әрбір ақуыз аралық арақашықтығының бояғыш өткен аралықтың арақашықтығына арақатынасын есептеп шығарады. Осындай тәсілмен есептеп шығарылған аралықтың қалыптандырылған қашықтықтары ақуыздардың салыстырмалы қозғалмалылықтары (бояғыш фронтына қатысты) деп аталады және R_F болып белгіленеді. Шығарылған R_F мәндерінен ақуызды стандартты үлгілердің салыстырмалы молекулалық массалары (M_m) логарифмінің тәуелділік графигі сызылады. Белгісіз молекулалық массаларды сызықтық регрессия әдісінің (неғұрлым дәл нәтиже шығару үшін – сызықтық емес регрессия әдісімен) көмегімен немесе, егер сынақтан өткізілетін үлгілер үшін шығарылған мәндер кестенің сызықтық бөлігінде орналасса, $M_r \log R_F$ -тен тәуелділігі қисықтарының интерполяциясы арқылы айқындайды.

5-6. СЫНАҚТЫ ВАЛИДАЦИЯЛАУ

Егер гельді айырудың талап етілетін диапазоны молекулалық массалары белгілі маркерлік ақуыздардың, мәселен, гель ұзындығының 80 %-ы бойы таралуымен расталса, сынақтан өткізу нәтижелері шынайы деп танылады. Маркерлік ақуыздар үшін шығарылған бөліну молекулалық масса логарифмінің R_F -тен сызықтық тәуелділігін көрсетуі тиіс. Егер график сигмовидті пішінде болса, онда есептеулерде қисықтың сызықтық саласы учаскесінің деректері ғана пайдаланыла алады. Жеке фармакопоялық мақалада сынақтан өткізілетін үлгіге қатысты валидацияға қойылатын қосымша талаптар көрсетілген.

Сезімталдығы да валидациядан өтуі керек. Жүйенің жарамдылығын тексеру үшін сынақтан өткізілетін үлгілермен қатар талданатын, қажетті шекке сәйкес келетін шоғырлануы бар ақуыздың стандартты үлгісі қолданылуы мүмкін.

5-7. ҚОСПАЛАРДЫ МӨЛШЕРЛІК АЙҚЫНДАУ

ДСН-ПААГ қоспалардың шекті құрамына сынақтар өткізілген кезде жиі қолданылады. Егер қоспалардың құрамы қалыптандыру әдісімен айқындалған және денситометрлік интегралдауды қолдану немесе кескіндемелерді талдау арқылы негізгі жолаққа қатысты белгіленген жағдайда, сигнал сызықтығы валидациялануы қажет. Анықтау әдісіне байланысты сызықтық диапазоны құбылуы ықтимал екендігін ескеру қажет, дегенмен де ол шоғырланулардың тиісті диапазонында ақуыздары бар бақыланатын бір немесе одан көп үлгілерді пайдалану арқылы әрбір сынақ кезінде айқындалуы тиіс.

Қоспалардың шекті құрамы жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген жағдайларда сынақта қоспа құрамының осы деңгейіне сәйкес келетін, сынақтан өткізілетін ерітіндіні сұйылту арқылы дайындалған салыстыру ерітіндісін пайдалану қажет. Мәселен, егер қоспалардың шекті құрамы 5 %-ды құраса, сынақтан өткізілетін

ерітіндіні 1:20 арақатынасында сұйылту жолымен салыстыру ерітіндісін дайындау қажет. Сынақтан өткізілетін ерітіндімен жасалған электрофореграммада негізгіден басқа бірде-бір жолақ салыстыру ерітіндісімен алынған жолақтан айқын болмауы тиіс.

Валидацияланатын әдістеме үшін қоспалардың құрамы интегралдаушы денситометрді қолдану немесе кескіндемелерді талдау арқылы негізгі жолаққа қатысты ішкі қалыптандыру әдісімен мөлшерлік түрде айқындала алады. Әдістемені валидациялаған кезде сызықтығы расталуы тиіс.

201020031-2019

2.1.2.31. Кептірген кезде масса жоғалту

Кептірген кезде масса жоғалтуды айқындау берілген тәсілдердің бірі арқылы өткізіліп, пайыздармен (*м/м*) көрсетіледі.

Әдістеме. Жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген сынақтан өткізілетін үлгінің мөлшері сынақтан өткізілетін үлгі үшін сипатталған жағдайларда алдын ала кептірілген өлшенген бюкске орналастырылады. Үлгі қақпағы ашық бюксте тұрақты массаға дейін төменде келтірілген тәсілдердің бірімен кептіріледі, қажет болған кезде эксикаторда суытылады да бюкстің қақпағын жауып, салмағы өлшенеді. Егер температуралық интервалы көрсетілмеген болса, онда кептіру көрсетілген ± 2 °С температурасында жүргізіледі.

1-тәсіл. Сынаманы кептіру шкафында кептіреді, оның жарамдылығын тексеруді сапа жүйесінің белгіленген рәсімдеріне сәйкес, мәселен, лайықты сертификатталған стандартты үлгілерді қолдану арқылы өткізеді. Егер жеке фармакопоялық мақалада өзгеше көрсетілмесе, кептіруді 2 сағат бойы 105 °С-та өткізеді, одан кейін ашық бюксті қақпағымен бірге суыту үшін 50 минутқа эксикаторға орналастырады, осыдан кейін қақпағын жауып, салмағын өлшейді. Кейінгі салмағын өлшеулер тұрақты массаға қол жеткізгенге дейін одан әрі кептірудің әрбір сағаты сайын өткізіледі.

2-тәсіл. Кептіруді мынадай тәсілдердің біреуімен *P фосфор (V) оксидімен* өткізеді:

- эксикаторда атмосфералық қысым мен бөлме температурасында;
- вакуумда 1,5 кПа - 2,5 кПа аралығындағы қысымда және бөлме температурасында немесе жеке фармакопоялық мақалада немесе сапа жөніндегі нормативтік құжатта көрсетілген температурада;

- "жоғары вакуумда": 0,1 кПа аспайтын қысымда және жеке фармакопоялық мақалада немесе нормативтік құжатта көрсетілген температурада.

Өзге жағдайларды қолданған кезде пайдаланылатын әдістеме толық жеке фармакопоялық мақалада сипатталады.

201020032-2019

2.1.2.32. Осмостық

Осмостық – ерітілген түрлі заттардың ерітіндінің осмотикалық қысымына жиынтық үлесін бағалауға мүмкіндік беретін көрсеткіш.

Сулы ерітінді осмостығының x_m жуық есебін мынадай формула бойынша жүргізеді:

$$x_m = um\Phi,$$

мұндағы: u - бөлшектеніп ыдырау салдарынан ерітілген заттың бір молекуласынан түзілетін иондардың жиынтық саны. Егер ерітілген зат иондар бөлшектеніп ыдырайтын жағдайда, $u = 1$;

t - ерітіндінің моляльдығы, яғни ерітіндінің килограммына шаққандағы ерітілген заттың моль саны;

Φ - ерітіндідегі қарама-қарсы белгінің иондары арасындағы өзара әрекеттесуді есепке алатын және t шамасына тәуелді моляльды осмотикалық коэффициент. Ерітіндінің құрамы күрделенген сайын Φ шамасын айқындау да күрделене түседі.

Осмоляльдық бірлігі килограмға шаққандағы осмоль (осмоль/кг) болып табылады, алайда іс жүзінде әдетте килограмға шаққандағы миллиосмоль (мосмоль/кг) бірлігі қолданылады.

Жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде осмостық ерітіндінің қату температурасының төмендеуі бойынша айқындалады. Осмостық пен қату температурасының төмендеуі арасындағы тәуелділік ΔT мынадай арақатынаспен көрсетіледі:

$$x_m = \Delta T / 1,86 \cdot 1000 \text{ мосмоль/кг.}$$

Аспап. Аспаптың (осмометрдің) құрамдас бөліктері мыналар болып табылады:

- өлшеуіш ұяшығы бар ыдысты салқындатуға арналған құрылғы;
- токты немесе потенциалдар айырмасын өлшеуге арналған тиісті құрылғысы бар температураға сезімтал кедергіден (термистор) тұратын температураны өлшеуге арналған құрал. Өлшеу құралы температураның төмендеуі градустарында немесе тікелей осмостық бірліктерінде калибрленуі мүмкін;
- әдетте, үлгіні араластыруға арналған құрал.

2.1.2.32.-1-кесте — Осмометрді калибрлеуге арналған стандартты ерітінділер

Натрий хлорид P массасы, судың P килограммына шаққандағы грамдарда	Нақты осмостық (мосмоль/кг)	Мінсіз ерітіндінің теориялық осмостығы (мосмоль/кг)	Молялды осмотикалық коэффициент	Температураның криоскопиялық төмендеуі (°C)
3,087	100	105,67	0,9463	0,186
6,260	200	214,20	0,9337	0,372
9,463	300	323,83	0,9264	0,558
12,684	400	434,07	0,9215	0,744
15,916	500	544,66	0,9180	0,930
19,147	600	655,24	0,9157	1,116

22,380	700	765,86	0,9140	1,302
--------	-----	--------	--------	-------

Әдістеме. 2.1.2.32.-1-кестеге сәйкес стандартты ерітінділер дайындалады. Суды Р қолданып, аспап шкаласында нөлдік мәнді қояды. Стандартты ерітінділерді пайдаланып, аспапты калибрлеуді жүргізеді: стандартты ерітіндінің тиісті көлемдерін өлшеуіш ұяшыққа орналастырып, жүйені салқындатуды бастайды. Артық салқындатудың алдын алу үшін өлшеуіш құрылғыны, әдетте, температураның күтілетін криоскопиялық төмендеуіне қарағанда, неғұрлым төмен температураларда жұмыс жасауға бағдарламалайды. Лайықты құрылғы тепе-теңдікке қол жеткізілгендігін көрсетеді. Әрбір өлшеудің алдында өлшеуіш ұяшықты тиісті стандартты ерітіндімен шайып тазалайды.

Дәл осы операцияларды сынақтан өткізілетін ерітіндімен өткізеді. Бұл ретте әрбір өлшеудің алдында өлшеуіш ұяшықты сынақтан өткізілетін ерітіндімен шайып тазалайды. Нәтижелерді не аспап шкаласы бойынша тікелей айқындайды, не қату температурасының өлшенген төмендеуі бойынша есептеп шығарады. Егер сынақтан өткізілетін ерітінді осмостығының шығарылған мәні калибрлеу үшін пайдаланылған екі стандартты ерітінді осмостығы мәндерінің шектерінен шығып кетпесе, нәтижелер сенімді болып есептеледі.

201020033-2019

2.1.2.33. Электрөткізгіштік

Өткізгіш арқылы ағып өтетін ток күші I (амперлерде) қолданылған электр қозғаушы күшке E (вольттарда) тура пропорционалды және өткізгіш кедергісіне R (омдарда) кері пропорционалды.

$$I = E / R.$$

Ерітіндінің электр өткізгіштігі (бұрын меншікті электрөткізгіштік деп аталатын) (k) анықтамасы бойынша кедергіге (r) кері шама болып табылады. Кедергіні электр өрісі кернеулілігінің ток тығыздығына арақатынасы ретінде айқындайды. Қима ауданы S (см²) мен ұзындығы L (см) бар өткізгіш кедергісі R (Ом) мынадай формула бойынша есептеледі:

$$R = r L / S.$$

Осылайша:

$$R = 1 / k \cdot L / S$$

немесе

$$k = 1 / R \cdot L / S,$$

мұнда L/S мінсіз ұяшық константасына сәйкес келеді.

СИ жүйесінде электр өткізгіштігі бірлігі метрге шаққандағы сименс (См · м⁻¹) болып табылады. Іс жүзінде ерітіндінің электр өткізгіштігін сантиметрге шаққандағы сименс (См · м⁻¹) немесе сантиметрге шаққандағы микросименс (мкСм · м⁻¹) ретінде білдіреді.

СИ жүйесінде кедергі бірлігі ом-метр (Ом·м) болып табылады. Іс жүзінде ерітіндінің кедергісін ом-сантиметр Ом·см) ретінде білдіреді. Жеке фармакопоялық мақалада өзгеше көрсетілмесе, электр өткізгіштігінің немесе кедергінің мәндері 25 °С стандартты температурасы үшін беріледі.

Аспаптың сипаттамасы мен төменде көрсетілген сынақты өткізу тәртібі мәндері 10 мкСм·см⁻¹ жоғары болатын электр өткізгіштігін зертханалық өлшеу үшін жарамды. Судың электр өткізгіштігін өлшеуді тиісті жеке фармакопоялық мақалаларда сипатталғандай түрде өткізеді.

АСПАП

Қолданылатын аспаптың (кондуктометрдің немесе омметрдің) жұмыс принципі батырылған өлшеуіш құрылғының (кондуктометрлік ұяшық) электродтары арасындағы сұйықтық бағанының кедергісін өлшеуге негізделген. Электродтардың полярлануын болдырмау үшін аспап ауыспалы токқа қосылады. Аспап сондай-ақ температура датчигімен және температуралық компенсатормен жарақтандырылған.

Кондуктометрлік ұяшықтың құрамында әрқайсысының үстіңгі бетінің S ауданы бар екі платина электроды бар, олар бір-біріне L қашықтығында параллельді орналастырылған және қаралтымдалған платинамен бүркелген. Әдетте электродтың екеуі де шыны түтікшемен қорғалған болады. Басқа да ұяшықтар түрлерін пайдалануға жол беріледі.

СЫНАҚТЫ ӨТКІЗУ ТӘРТІБІ

Ұяшық константасын айқындау

Сынақтан өткізіліп жатқан ерітіндінің қасиеттері мен электр өткізгішке сәйкес келетін кондуктометрлік ұяшық таңдалады. Болжамды электр өткізгіштігі неғұрлым жоғары болса, ұяшық константасының шамасы (төменгі r) соғұрлым үлкен болуы тиіс. Әдетте 0,1 см⁻¹, 1 см⁻¹ және 10 см⁻¹ маңайындағы константалары бар кондуктометрлік ұяшықтар қолданылады. Өлшеуді өткізу үшін сертификатталған стандартты үлгіні, мәселен, өлшеу үшін қолайлы калий хлорид ерітіндісін пайдаланады. Сертификатталған стандартты үлгінің электр өткізгіштігінің мәні сынақтан өткізіліп жатқан ерітіндінің электр өткізгіштігінің болжамды мәніне жақын болуы тиіс. Басқа да сертификатталған стандартты үлгілерді, әсіресе 0,1 см⁻¹ маңайындағы константасы бар ұяшықтар үшін қолдануға болады. Ұяшықты бірнеше рет *тазартылған сумен P* және кондуктометрлік ұяшықтың константасын айқындау үшін пайдаланылатын сертификатталған стандартты үлгімен кем дегенде екі рет тазартып жуады. Сертификатталған стандартты үлгіні 25 ± 1 °С температурасында пайдаланып, кондуктометрлік ұяшықтың кедергісін өлшейді. Ұяшық константасы $K_{\text{ұяшық}}$ (см⁻¹) кондуктометрлік ұяшықтың геометриялық пішініне тәуелді болады және мынадай формула бойынша есептеледі:

$$K_{\text{ұяшық}} = R_{\text{ССО}} \cdot K_{\text{ССО}}$$

мұндағы: $R_{\text{ССО}}$ — мегаомдардағы өлшенген кедергі;

$K_{\text{ССО}}$ - сантиметрге шаққандағы микросименстардағы сертификатталған стандартты үлгінің электр өткізгіштігі.

Кондуктометрлік ұяшық константасының $K_{\text{ұяшық}}$ өлшенген мәні көрсетілген мәннен 5 %-дан аса өзгеше болмауы керек.

Егер кондуктометрлік ұяшықтың константасын айқындау сертификатталған стандартты материал үшін көрсетілген температурадан басқаша температурада өткізілсе, электр өткізгіштігінің мәндері мынадай формула бойынша есептеледі:

$$k_T = k_{T_{\text{ССО}}} \cdot [1 + \alpha(T - T_{\text{ССО}})],$$

мұндағы: k_T — басқа температурадағы электр өткізгіштігінің мәні;

$k_{T_{\text{ССО}}}$ — сертификатталған стандартты үлгінің электр өткізгіштігінің мәні;

T — калибрлеу үшін орнатылған температура;

$T_{\text{ССО}}$ — сертификатталған стандартты үлгі үшін көрсетілген температура;

α — сертификатталған стандартты үлгінің электр өткізгіштігінің мәні үшін температуралық коэффициент; калий хлорид үшін $\alpha = 0,021$.

Сынақтан өткізіліп жатқан ерітіндінің меншікті электр өткізгіштігін айқындау

Сертификатталған стандартты үлгі ерітіндісін пайдалана отырып, аспапты калибрлегеннен кейін кондуктометрлік ұяшықты бірнеше рет *тазартылған сумен P* және сынақтан өткізіліп жатқан сулы ерітіндімен кемінде екі рет тазартып жуады. Кейінгі өлшемдер жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

201020034-2019

2.1.2.34. Жақын инфрақызыл саладағы спектроскопия

Жақын инфрақызыл (ЖИК) саладағы спектроскопия – фармацевттік талдауда кең және әртүрлі қолданылатын әдіс. Жақын инфрақызыл спектрлік сала 780 нм – 2500 нм аралығындағы толқындар ұзындықтарының диапазонын (толқынды сандар диапазоны $12\,800\text{ см}^{-1}$ – 4000 см^{-1}) қамтиды. ЖИК саласындағы спектрлерде негізінен С-Н, N-H, O-H және S-H тербелістерінің обертондары мен орташа инфрақызыл сала тербелістерінің негізгі түрлерінің комбинациялары көрініс тапқан. Олар күрделі химиялық және физикалық ақпаратты алып жүреді, ол көбінесе деректерді математикалық өңдеу жолымен шығарылған. ЖИК саласындағы жолақтар өздері туындайтын орташа ИҚ саласындағы негізгі тербелістердің жолақтарына қарағанда,

әлдеқайда әлсіз болып табылады. ЖИҚ саласындағы сiңiрушiлiк қасиеттер аз болғандықтан, сәуле шығару материалға (қатты заттарды қоса алғанда) бiрнеше миллиметрге өтуге қабiлеттi. Сонымен қатар, шыны секiлдi көптеген заттар аталған толқындар ұзындықтарында бiршама мөлдiр болып табылады.

Сынамаларды iрiктеу мен сынақтарды өткiзудiң стандартты рәсiмдерiне қосымша ретiнде өлшемдер *in situ* үлгiлерiнде өткiзiле алады. ЖИҚ саласындағы өлшемдер өндiрiстiк-талдамалық технологиялар (РАТ) үшiн автономды режимде (*off-line*) де, сол сияқты ағынды режимде (*at-line, in-line, on-line*) де өткiзiлуi мүмкiн. Сәйкестендiру мақсаттары үшiн лайықты хемометриялық әдiстердi пайдалану талап етiлуi ықтимал. Дегенмен де сапалы әдiс үшiн өзгешелiк критерийлерiн сақтаған кезде қатты заттарды химиялық сәйкестендiру немесе сипаттау сынақтан өткiзiлiп жатқан химиялық үлгiнiң өңделмеген немесе алдын ала өңделген спектрлерiн стандартты үлгiнiң спектримен тiкелей салыстыру арқылы мүмкiн болады.

ЖИҚ спектроскопияның химиялық, физикалық және процестiк талдау үшiн кең қолданылу саласы бар, мәселен:

Химиялық талдау:

- белсендi субстанцияларды, қосалқы заттарды, дайын дәрi-дәрмек нысандарын, өндiрiстiң аралық өнiмдерiн, химиялық шикiзатты және қаптау материалдарын сәйкестендiру;

- серияларды спектрлiк салыстыруды және өнiм жеткiзушiнiң ауыстырылуын бағалауды қоса алғанда, белсендi субстанциялардың, қосалқы заттардың, дайын дәрi-дәрмек нысандарының, өндiрiстiң аралық өнiмдердiң, химиялық шикiзаттың және қаптау материалдарының жiктелуi;

- үлгi матрицасындағы белсендi субстанциялардың құрамын сандық анықтама, гидроксильдi сан секiлдi химиялық сандарды айқындау, судың абсолюттi құрамын айқындау, гидроксилірлеу деңгейiн айқындау, ерiткiштер құрамын бақылау.

Физикалық талдау:

- кристалды пiшiнi мен кристалдығы, полиморфизм, сольваттар, бөлшектердiң көлемi;

- ыдырағыштығы, қаттылығы;

- қабыршақтардың қасиеттерi.

Өндiрiстiк талдау:

- өндiрiстiк процестi бақылау мақсатында өндiрiстiк операцияларды, мәселен, синтездi, араластыруды, кептiрудi, түйiршектеудi және қабықшамен жабуды мониторингтеу;

- соңғы нүктелердi бақылау және айқындау.

ЖИҚ саласындағы өлшемдерге төменде сипатталған көптеген химиялық және физикалық факторлар әсер етедi; нәтижелердiң жаңғыртылуы мен релеванттығы осы

факторларды бақылауға тәуелді болады; өлшемдер әдетте нақты калибрлеу моделі үшін ғана дұрыс болып табылады.

АСПАП

ЖИҚ саласындағы барлық өлшеулер жарық сәуле таратудың үлгі арқылы немесе оның тереңдігіне қарай өтуге және сәуленің (өткен немесе шағылысқан) қарқындылығын өлшеуге негізделген. ЖИҚ саласындағы өлшемдерге арналған спектрометрлердің жарамды жарық көзі (тұрақтылығы жоғары кварцты-вольфрамды шам секілді), монохроматоры немесе интерферометрі және детекторы болады. Қалыпты монохроматорлар акустооптикалық қайта құрылатын сүзгіні (АОЛФ), дифракциялық торларды немесе призмаларды білдіреді. Дәстүрлі түрде көптеген ЖИҚ спектрометрлердің бір сәулелі құрылысы болады, алайда аспаптардың кейбір процестері ішкі салыстыруды пайдаланады және осылайша қос сәулелі (мәселен, диодтық матрицасы бар аспаптар) болуы мүмкін. Детектор материалдарының мысалдары кремний, қорғасын сульфиді және индий-галлий арсенид болып табылады. Үлгілерді кейбір ұстағыштардың мысалдары кюветтерді қалыпты ұстағыштар, оптикалық-талшықтық зондтар, өткізуге арналған батырмалы ұяшықтар, бейтарап боросиликатты құтылар мен үлгінің айналмалы немесе қозғалмалы ұстағыштары болып табылады. Аспапты таңдау оны болжалды қолданылуына байланысты болады, талданатын үлгілердің тиісті түрі үшін үлгілерді ұстағыштардың жарамдылығына ерекше көңіл бөлінеді. Деректерді өңдеу және оларды бағалау жөніндегі тиісті блоктар (мәселен, бағдарламалық қамтамасыз ету және компьютер) әдетте жүйенің бір бөлігі болып табылады.

Өлшеу тәсіліне және аспапқа байланысты әдетте толқын ұзындығын (l) нанометрлерде (нм) немесе толқындық санды (n) кері сантиметрлерде (см⁻¹) білдіреді. Нанометрлер мен кері сантиметрлер арасындағы қайта есептеуді мынадай формула бойынша жүргізеді:

$$\nu_{\text{см}^{-1}} = 10^7 \cdot \frac{1}{\lambda_{\text{нм}}}$$

ӨЛШЕУ ӘДІСТЕРІ

Өткізу режимі. Өткізу (T) сәулеленудің үлгі арқылы өткен кезегі берілген толқындар ұзындықтарындағы сәулелену қарқындылығын төмендету шарасы болып табылады. Үлгіні көз бен детектор арасындағы оптикалық сәулеге орналастырады. Осындай орналасу көптеген дәстүрлі спектрофотометрлерде қолданылады. Шығарылған спектр тікелей өткізудің (T) және/немесе сіңірудің (A) толқын ұзындығынан немесе толқындық саннан (x осі) тәуелділігінің кестесі түрінде ұсынылуы мүмкін.

$$T = \frac{I}{I_0},$$

мұндағы: I — түсетін сәулелену қарқындылығы;

I_0 — өткен сәулелену қарқындылығы.

$$A = -\log_{10} T = \log_{10} (1/T) = \log_{10} (I_0 / I).$$

Диффуздық шағылысу режимі. Диффуздық шағылысу режимі шағылысуды (R) – үлгіден шағылысқан жарық қарқындылығының (I) фоннан немесе стандартты шағылыстырушы үстіңгі беттен шағылысқан жарық қарқындылығына (I_T) деген арақатынасын өлшеуге негізделген. Үлгінің химиялық құрамы мен физикалық сипаттамаларына тәуелді ЖИҚ сәулелендіру үлгінің түбіне қарай азды-көпті өтіп кете алады, онда үлгінің ішінде бар аналиттің тербелістік комбинацияларымен және обертондарымен сіңірілуі мүмкін. Сіңірілмеген сәулелену үлгіден детекторға шағылысады. Шағылысудың ЖИҚ спектрін әдетте есептеу және толқын ұзындығынан немесе толқындық саннан (x осі) тәуелділік кестесін $\log_{10} (1/R)$ (y осі) құру жолымен шығарады.

$$R = I / I_T,$$

мұндағы: I – үлгіден диффузиялық түрде шағылысқан сәулелендіру қарқындылығы;

I_T – фоннан шағылысқан немесе салыстырудың үстіңгі бетінен шағылысқан сәулелендіру қарқындылығы.

$$A_R = \log_{10} (1/R) = \log_{10} (I_T/I).$$

Өткізу-шағылыстыру режимі. Бұл режим өткізу мен шағылыстыру комбинациясы болып табылады. Өткізу-шағылыстыруды (T^*) өлшеген кезде үлгі арқылы екі рет өткен сәулеленуді шағылыстыру үшін айна немесе диффуздық шағылыстырудың үстіңгі беті қолданылады, осылайша оптикалық жолы екі есе ұзартылады. Сіңірілмеген сәулелену үлгіден детекторға шағылысады.

$$T^* = I / I_T,$$

мұндағы: I_T – үлгісіз өткен және шағылысқан сәулелену қарқындылығы;

I – үлгімен бірге өлшенген өткен және шағылысқан сәулелену қарқындылығы.

$$A^* = \log_{10} (1/T^*) = \log_{10} (I_T/I).$$

ҮЛГІНІ ДАЙЫНДАУ/БЕРУ

Үлгіні дайындау және беру өлшеу режиміне тәуелді құбылуы мүмкін. Мынадай талаптар сынаманы дайындаудың барлық әдістемелері үшін міндетті болып табылады:

- сигнал/шу қатынасын оңтайландыру үшін өлшеу уақыты мен сканерлеу саны оңтайландырады;

- болжамды қолдану үшін неғұрлым лайықты өлшеу режимін табады (өткізу, диффуздық шағылысу, өткізу-шағылысу);

- үлгінің ең жақсы бағдарлануын табады (мәселен, таблеткаларда бар бедерлердің әсерін барынша азайту үшін);

- неғұрлым лайықты құрылғыны табады (мәселен, өткізу ұяшығы немесе батырмалы зонд);

- өткізу және өткізу-шағылыстыру режимдеріндегі жол ұзындығын оңтайландырады;

- лайықты спектроскопиялық фондық стандартты үлгіні табады:

- фондық стандартты үлгі уақыт бойы өзгермейтіндігін, ал фон көрсеткіштері уақыт өте келе жаңғыртылатын және тұрақты болатынын растайды;

- қозғалатын материалдарды немесе үлгілерді өлшеген кезде (өндірістік процестерге қатысы бар өлшеулер үшін) репрезентативтік спектрді шығару (мәселен, өлшеу уақытын, сканерлеу санын түзету, жеке спектрлерді қосу немесе сәуленің көлемін ұлғайту көмегімен) маңызды болып табылады;

- сенсорды ықтимал ластануына, мәселен, жабысқан материалдан немесе ластардан, тексереді;

- үлгінің ең аз көлеміне қатысты өлшеуді өткізу шарттары (өлшеу уақыты, сәуле көлемі) негізделген болуы тиіс.

Өндіріс процесін бақылаған кезде кейбір жағдайларда салыстырмалы фоннан алынатын анықтамалық деректерді жинау үшін датчикті алып шығу мүмкін емес болып табылады; бұл ретте ішкі салыстыруды, екінші детекторды пайдалана отырып, салыстырмалы фонды өлшеуді және басқаларды қоса алғанда, түрлі нұсқаларды қарастыру қажет. Спектрлерді тікелей салыстыру ұқсас оптикалық қасиеттері бар фонға қатысты спектрлер шығарылған жағдайда ғана жүргізіле алады.

Өткізу режимі. Өлшеу және өткізу режимі (T) фондық өткізуден тәуелді болады. Фондық өткізуді айқындау үшін әдетте ауа, полимерлік диск, бос кювета, қолданылатын еріткіш немесе арнайы жағдайларда стандартты үлгі пайдаланылады. Әдіс негізінен сұйылтылған және сұйылтылмаған сұйықтықтарды, дисперсиялық жүйелерді, ерітінділер мен қатты үлгілерді (таблеткалар мен капсулаларды қоса алғанда) зерттеу үшін қолданылады. Қатты үлгілердің өткізуін өлшеу үшін үлгілер үшін жарамды құрылғыларды пайдалану қажет. Сұйық үлгілер лайықты ұзындықтағы (әдетте 0,5 мм-ден 4 мм-ге дейін), ЖИҚ саласында мөлдір кюветтерде не болмаса жарамды конфигурациядағы оптикалық-талшықтық зондты батыру жолымен зерттеледі.

Диффуздық шағылысу режимі. Бұл режим әдетте қатты денелер үшін қолданылады. Үлгілер тікелей не болмаса жарамды құрылғының (мәселен, үлгіні ұстағыштың) көмегімен не болмаса оптикалық-талшықты зондпен тікелей жанасу арқылы зерттеледі. Өндіріс процесін бақылау кезінде материалдар жылтыратылған (мәселен, жақұтты)

әйнек арқылы немесе оптикалық-талшықты зондты қолдану арқылы бақылана алады. Үлгіден үлгіге спектрлерді өлшеу шарттарының жаңғыртылуын қамтамасыз ету үшін шаралар қабылдануы тиіс. Базалық желіні жасау үшін фонның шағылысқан сәулеленуі сканерленеді, одан кейін зерттелетін бір немесе бірнеше үлгінің шағылысуы өлшенеді. Стандартты шағылыстырушы үстіңгі бет ретінде әдетте камера, термопластикалық шайырлар және алтын пайдаланылады. Басқа да жарайтын материалдар қолданыла алады.

Өткізу-шағылыстыру режимі. Аталған режим әдетте сұйықтықтар, суспензиялар мен мөлдір полиметрлік материалдар үшін қолданылады. Шағылыстырушы үлгінің артында оптикалық жолды екі есе арттыратындай етіп орналастырылады. Осындай конфигурация шағылыстырушысы бар жүйе және сәулелендіру көзі мен детектор үлгінің бір жағында орналасқанда, оптикалық-талшықты зонды бар жүйе үшін аспаптың сол бір геометриясын бірлесіп пайдалануға бейімделген болуы керек. Үлгі айнасы немесе металдан, не болмаса ЖИҚ саласында сіңірмейтін инертті материалдан (мәселен, кептірілген титан диоксидінен) жасалған лайықты диффуздық шағылыстырушысы бар кюветте зерттеледі. Сұйықтықтар сондай-ақ *in-line* өткізу-шағылыстыру зондтарын қолдана отырып, өлшене алады.

СПЕКТРЛІК ЖАУАПҚА ӘСЕР ЕТУШІ ФАКТОРЛАР

Қоршаған орта. Сынақтарды өткізген кезде қоршаған ортаның температурасы мен ылғалдылығы ескерілуі тиіс.

Үлгінің жанасу саласы. Үлгінің жанасу саласы немесе зондтың ұшы өлшеуді жүргізу алдында тазартылуы керек. Сол секілді үлгімен жанасудың *in-line* немесе *on-line* саласында өнімнің немесе өлшеуге әсер етуі ықтимал ластанулардың айтарлықтай жабысқандары болмау керек.

Үлгі температурасы. Аталған параметр сулы ерітінділерді және көптеген сұйықтықтарды зерттеген кезде маңызды болады, онда бірнеше градуустағы айырмашылық спектрдің айтарлықтай өзгерістеріне әкеліп соғуы мүмкін, ал олар талдауға біршама әсер ете алады. Сонымен қатар, температура құрамында су бар қатты үлгілерді және ұнтақтарды зерттеген кезде маңызды рөл атқарады.

Ылғалдылық және қалдық еріткіштер. Үлгі құрамында бар ылғалдылық және қалдық еріткіштер ЖИҚ саласындағы айтарлықтай сіңіру жолақтарына әкеліп соғады.

Үлгінің қалыңдығы. Үлгінің қалыңдығы спектрлік өзгергіштіктің белгілі көзі болып табылады және әсіресе өткізу режимінде таблеткалар мен капсулаларды талдаған кезде ескерілуі және/немесе бақылануы тиіс. Престелген ұнтақтарды өлшеу үшін шексіз қалыңдыққа әдетте үлгінің 5 мм артық тереңдігінде (мәселен, құты ішінде) қол жеткізіледі.

Үлгінің оптикалық қасиеттері. Қатты материалдар үшін үлгінің үстіңгі бетінің де, сол сияқты үйілген массасының да сейілтуші қасиеттері ескерілуі керек. Үлгінің репрезентативті спектрін шығару үшін физикалық, химиялық немесе оптикалық

біртекті емес үлгілердің спектрлерін жазу үшін сәулелендіру шоғын ұлғайту, үлгілердің көп санын зерттеу немесе үлгіні айналдыру қажет болуы мүмкін. Тығыздану деңгейі немесе ұнтақ бөлшектерінің көлемі секілді белгілі бір факторлар, сондай-ақ үстіңгі бетінің сипаты біршама спектрлік өзгерістерді туындатуы ықтимал.

Қатты күй пішіндері. Тербелгіш спектрлерге қатты күй пішіндеріндегі (полиморфты пішіндер, гидраттар, сольваттар және аморфты пішіндер) айырмашылықтар әсер етеді. Тиісінше түрлі кристалдық пішіндерді, сондай-ақ қатты денелердің аморфты пішіндерін олардың ЖИҚ спектрлерінің негізінде бір-бірінен айыруға болады. Түрлі кристалдық пішіндер болған жағдайда калибрлеуші стандартты үлгілердің де болжамды қолдану үшін жарайтын пішіндер бөлінуінің бар болуын қамтамасыз ету қажет.

Үлгінің жасы. Уақыт өте келе үлгілердің физикалық, химиялық немесе оптикалық қасиеттері өзгеруі мүмкін. Сақтау жағдайларына байланысты қатты үлгілер суды сіңіруі немесе жоғалтуы, ал аморфты заттың бөліктері кристалдануы мүмкін. ЖИҚ калибрлеу үшін қолданылатын материалдар болашақ үлгілерге және олардың матрицасының құбылмалылығына қатысты репрезентативті болуы тиіс.

ЖИҚ СПЕКТРЛЕРДІҢ ДЕРЕКТЕРІН АЛДЫН АЛА ӨНДЕУ

Жіктелімді немесе калибрлеу моделін әзірлеудің алдында көптеген жағдайларда және, атап айтқанда, шағылысу режимінде шығарылатын спектрлер үшін спектрді алдын ала математикалық өңдеудің белгілі бір нысаны қажет болуы мүмкін. Бұл, мәселен, базалық желінің құбылмалылығын азайту, кейінгі математикалық модельдерге ықпал ететін белгілі кедергілердің әсер етуін азайту немесе деректерді пайдаланар алдында оңайлату мақсатында жасалуы ықтимал. Кейбір жағдайларда спектрлер сондай-ақ қалыптандырылуы мүмкін немесе, мәселен, қалыпты үлестірілуі бар кездейсоқ шаманың стандартты ауытқуын түрлендіруді пайдалану арқылы оның шашырауы түзетілуі ықтимал. Алдын ала спектралдық өңдеу, мәселен, кадрлеуді, шуды төмендетуді және бірінші немесе екінші реттіліктегі спектр туындыларының сандық есебін қамти алады. Одан жоғары реттіліктегі туындыларды ұлғая түсетін спектрлік шуға байланысты қолдану ұсынылмайды.

АСПАП ПАРАМЕТРЛЕРІН БАҚЫЛАУ

Аспап өндірушінің нұсқаулығына сәйкес қолданылады және аспапты қолдануға және пайдалануға сәйкес тағайындалған тексерістер тұрақты түрде өткізіліп тұрады. Ағынды режимдерде (*on-line* және *in-line*) қолданылатын аспаптың жарамдылығын тексерудің баламалы тәсілдерін пайдалану ғылыми негізделген болуы тиіс. Мәселен, аспаптың тиісті жұмыс істеуін растау (қолайлылығын тексеру) үшін аспап ішіне немесе жеке арнаға/зондқа кіріктірілген стандартты үлгілерді пайдалану.

2.1.2.34.-1-кесте – Аспаптың жарамдылығын тексеру

Өлшеу режимі	Шағылысу	Өткізу-шағылысу	Өткізу
	Стандартты мәндерге сәйкестікті растау үшін үлгілік ауытқулар:		

<p>Толқындар ұзындықтары шкаласын тексеру (сүзгімен жарақтандырылған аспаптан басқа)</p>	<p>780 нм-да $\pm 1,0$ нм ($12\ 800\ \text{см}^{-1}$-де $\pm 16\ \text{см}^{-1}$) 1200 нм-да $\pm 1,0$ нм ($8300\ \text{см}^{-1}$-де $\pm 8\ \text{см}^{-1}$) 1600 нм-да $\pm 1,0$ нм ($6250\ \text{см}^{-1}$-де $\pm 6\ \text{см}^{-1}$) 2000 нм-да $\pm 1,5$ нм ($5000\ \text{см}^{-1}$-де $\pm 4\ \text{см}^{-1}$) 2500 нм-да $\pm 1,5$ нм ($4000\ \text{см}^{-1}$-де $\pm 2\ \text{см}^{-1}$)</p> <p>Пайдаланылатын стандартты үлгі үшін әрбір үдемелі кез үшін толқынның ең жақын ұзындығының немесе толқындық санының ауытқулары қолданылады. Диодты матрицалы аспаптар үшін спектрлік айыру тиісті болуы үшін пиксельді айыру бейімделуі керек. Үдемелі кездерді табу алгоритмдері толқындар ұзындықтарын белгілеу дәлдігі үшін шекті болып табылады. Іс жүзінде үдемелі кез толқыны ұзындығының дәлдігі ± 2 нм осындай аспаптарды қолданған кезде қолайлы болып табылады. Балама ретінде аспап өндірушінің спецификацияларын пайдалануға жол беріледі.</p>		
<p>Стендтік/жылжымалы аспаптар</p>	<p>Лайықты органы немесе оптикалық-талшықтық зондты қолдану арқылы талькті Р өлшейді. Тальктің Р калибрлеу үшін жарамды 948 нм, 1391 нм және 2113 нм кезіндегі сипаттамалық үдемелі кездері болады. Баламалы түрде әдістеменің жұмыс диапазонында толқын ұзындығының дәлдігін қамтамасыз ететін басқа да жарамды стандартты үлгі қолданыла алады. Мәселен, егер полистирол кіріктірілген болса, оның ішкі стандарты өлшенеді немесе NIST стандартты үлгісі немесе басқа қадағаланатын материал өлшенеді және калибрлеу үшін толқындар ұзындықтары диапазонының шегінде үш үдемелі кез бағаланады.</p>	<p>Шамамен алғанда 4 мл метиленхлоридтегі құрғақ титан диоксидінің Р 1,2 г суспензиясы тікелей кювета немесе зонд үшін қолданылады. Титан диоксиді ЖИҚ саласында сіңірмейді. Спектрлер 2500 нм-де 10 нм ($4000\ \text{см}^{-1}$-де $16\ \text{см}^{-1}$) өткізу жолағының ең үлкен атаулы енімен жазылады. Метиленхлоридтің 1155 нм, 1366 нм, 1417 нм, 1690 нм, 1838 нм, 1894 нм, 2068 нм және 2245 нм кезінде сипатты өткір жолақтары болады. Калибрлеу үшін толқындар ұзындықтары диапазонының шегінде үш үдемелі кез таңдап алынады. Сондай-ақ титан диоксидімен немесе кез келген басқа шағылыстырушы ортамен қоспадағы өткізу-шағылысудың сұйық стандартты үлгісі секілді басқа да лайықты стандартты үлгі қолданыла алады.</p>	<p>1155 нм, 1366 нм, 1417 нм, 1690 нм, 1838 нм, 1894 нм, 2068 нм және 2245 нм кезінде сипатты өткір жолақтары бар метиленхлорид Р қолданыла алады. Калибрлеу үшін толқындар ұзындықтары диапазонының шегінде үш үдемелі кез таңдалады. Сондай-ақ басқа да лайықты стандартты үлгі пайдаланыла алады.</p>
<p>Өндірістік процеске арналған аспаптар</p>	<p>Егер іс жүзінде үлгіні өлшеу нүктесінде қадағаланатын стандартты үлгіні өлшеу мүмкін емес болса, полистирол, шыны талшық немесе еріткіш және/немесе су буы секілді ішкі стандартты материалдар қолданылады. Баламалы түрде екінші сыртқы арна/зонд орнатылады. Фурье-түрлендіруі бар аспаптар үшін толқындық сандар шкаласын калибрлеу су буының тар оқшауланған</p>		

	сызығын, мәселен, 7306,74 см ⁻¹ немесе 7299,45 см ⁻¹ немесе 7299,81 см ⁻¹ сызықтарын не болмаса сертификатталған стандартты үлгінің тар сызығын пайдалана отырып, өткізіле алады.
<i>Толқындар ұзындықтарының жинақылығын тексеру (сүзгімен жаратқандырылған аспаптан басқа)</i>	Толқын ұзындығының стандартты ауытқуы аспап өндірушісінің спецификацияларымен салыстыруға келетіндей немесе ғылыми тұрғыдан негізделген болуы тиіс.

2.1.2.34.-1-кесте – (жалғасы)

Өлшеу режимі	Шағылысу	Өткізу-шағылысу	Өткізу
Стендтік/жылжымалы аспаптар	Лайықты сыртқы немесе ішкі стандартты үлгіні қолдана отырып, толқындар ұзындықтарының жинақылығы тексеріледі.		
Өндірістік процеске арналған аспаптар	Лайықты сыртқы немесе ішкі стандартты үлгіні қолдана отырып, толқындар ұзындықтарының жинақылығы тексеріледі.		
<i>Жауаптың фотометрлік сызықтығы мен тұрақтылығын тексеру⁽¹⁾</i>	Әдістеменің сiңiрудiң жұмыс диапазоны шегiнде 4 фотометрлiк стандартты үлгi өлшенедi.		
Стендтік/жылжымалы аспаптар	4 стандартты шағылысу үлгісі, мәселен, 10 %, 20 %, 40 % және 80 %-ды қоса алғанда, (10-99) % диапазонында талданады. Кейбір жағдайларда 2 % мәні қолданыла алады. Қадағаланатын сiңiру мiндерi стандартты мiндерге қатысты, мәселен, сызықтық регрессия арқылы бағаланады. Аспаптың фотометрлiк сызықтығын бiрiншi тексеруге көлбеу үшiн 1,00 ± 0,05 және кесiп тасталатын бөлiк үшiн 0,00 ± 0,05 ауытқуларына жол берiледi. Фотометрлiк сызықтықты кейiнгi тексерулер кезiнде стандартты сiңiру көрсеткiштерi ретiнде бiрiншi тексеру кезiнде шығарылған көрсеткiштер қолданыла алады.	Өткізу-шағылысу өлшемдері кезінде лайықты стандартты шағылысу және өткізу үлгілері мен бағалау критерийлері қолданыла алады.	Модельденетін деректерді сiңiрудiң бүкiл жұмыс диапазонында 4 стандартты өткізу үлгiсi талданады. Қадағаланатын сiңiру мiндерi стандартты мiндерге қатысты, мәселен, сызықтық регрессия арқылы бағаланады. Аспаптың фотометрлiк сызықтығын бiрiншi тексеруге көлбеу үшiн 1,00 ± 0,05 және кесiп тасталатын бөлiк үшiн 0,00 ± 0,05 ауытқуларына жол берiледi. Фотометрлiк сызықтықты кейiнгi тексерулер кезiнде стандартты сiңiру көрсеткiштерi ретiнде бiрiншi тексеру кезiнде шығарылған көрсеткiштер қолданыла алады.
Өндірістік процеске арналған аспаптар	Егер үлгіні өлшеу нүктесінде шағылысудың немесе өткізудің фотометрлік стандартты үлгісін өлшеу мүмкін емес болған жағдайда, аспапқа кіріктірілген фотометрлік стандартты үлгілер қолданылады. Өндірістік процеске арналған		

	аспаптар үшін фотометрлік сызықтығын тексеру үшін ішкі фотометрлік стандартты үлгілер қолданыла алады. Ондай жағдайларда аспап өндірушісінен алынған тексерілген рұқсаттар басшылыққа алынады.	
Фотометрлік шуды тексеру ⁽¹⁾	Спектрдің тиісті фотометрлік саласындағы фотометрлік шу шағылысудың жарамды стандартты үлгілері, мәселен, ақ керамика тактайшаларының немесе көміртеппен қоспаланған полиметрлердің стандарттары қолданыла отырып, айқындалады. Аспап өндірушісінің әдіснамасы мен спецификациялары пайдаланылады.	
Стендтік/жылжымалы аспаптар	Төменгі ағынды шағылыстырудың стандартты үлгісі (мәселен, 5 % немесе 10 %, көміртеппен қоспаланған полимердің стандартты үлгісі) спектрофотометрді өндірушінің ұсынымдарына сәйкес толқындар ұзындықтарының лайықты диапазонында сканерленіп, сигналдың үдемелі кезі/ базалық желінің үдемелі кезі арақатынасы ретінде фотометрлік шу есептеліп шығарылады.	Жоғарғы ағынды шағылыстырудың стандартты үлгісі (мәселен, 90 % немесе 99 %, көміртеппен қоспаланған полимердің стандартты үлгісі) спектрофотометрді өндірушінің ұсынымдарына сәйкес толқындар ұзындықтарының/ толқындық сандардың лайықты диапазонында сканерленіп, сигналдың үдемелі кезі/базалық желінің үдемелі кезі арақатынасы ретінде фотометрлік шу есептеліп шығарылады.

2.1.2.34.-1-кесте – (соңы)

Өлшеу режимі	Шағылысу	Өткізу-шағылысу	Өткізу
Өндірістік процеске арналған аспаптар	Жоғарыда сипатталғандай, немесе ондай практикалық мүмкіндік болмағанда, шу мен ерекшеленген сипаттамаларды тексеру үшін аспапқа кіріктірілген стандартты үлгі қолданылады.		Жоғарыда сипатталғандай, немесе ондай практикалық мүмкіндік болмағанда, шу мен ерекшеленген сипаттамаларды тексеру үшін аспапқа кіріктірілген стандартты үлгі қолданылады.

(-) *Фотометрлік сызықтығын тексеру және Фотометрлік шуды тексеру* фотометрлік сіңіру модельдеу стратегиясының бір бөлігі ретінде қолданылмайтын (мәселен, сіңіруші толқындар ұзындықтары бар қарапайым корреляция) дәлдігін тексеруге арналған қарапайым сынақтар үшін пайдаланылатын аспаптарға талап етілмейді.

Үлгіні сканерлеу алдында жүйенің жарамдылығын сынақтан өткізу қажет болуы мүмкін, сондай-ақ өлшеу нәтижесіне ықтимал есер ететін аспап сипаттамалары (әдетте фотометрлік шу мен толқындар ұзындықтары қондырғысының дәлдігі) тексерілуі тиіс. Аспаптың жұмысқа қабілеттілігін әрбір тексеруді өткізу жиілігі аспап үлгісі мен оны қоршаған ортаның жағдайларын ескере отырып, тәуекелдерді бағалауға негізделуі

керек. Мәселен, температурасы мен ылғалдығының ауытқулары бар қоршаған ортаның қолайсыз жағдайларында пайдаланылатын аспаптар үшін жұмысқа қабілеттілігін жиі тексеру талап етілуі мүмкін. Сондай-ақ өлшеу жүйесі алына алмайтын жағдайларды, мәселен *in-line* зонд немесе ағынды кюветаларды ескеру қажет.

Аспаптың кейбір элементтері жеке тапсырыс бойынша орындалуы мүмкін, ондай жағдайда жұмысқа қабілеттілігін дәлме-дәл тексеру қажет.

Толқындар ұзындықтары немесе толқындық сандар шкаласын (сүзгімен жарақтандырылған аспаптан басқа) тексеру және калибрлеу. Әдетте 780 нм және 2500 нм аралығында ($12\ 800\ \text{см}^{-1}$ -нен $4000\ \text{см}^{-1}$ -ге дейін) немесе талап етілетін спектрлік салада пайдаланылатын толқындар ұзындықтарының шкаласын пайдаланылатын толқындар ұзындықтарының диапазонында сипаттамалық максимумдары немесе минимумдары бар толқындардың ұзындықтарын айқындауға арналған бір немесе одан артық жарамды стандартты үлгілердің көмегімен тексереді. Жарамды стандартты үлгілер, мәселен *метиленхлорид P, тальк P*, референстік толқындар ұзындықтары бар шамдар немесе сирек жер металдар оксидтерінің қоспасы болып табылады. Басқа да жарамды стандартты үлгілер пайдаланылуы мүмкін. Жұмыс диапазонында орналасқан кемінде 3 үдемелі кездің спектрін түсіріп, қалыптарын өлшейді. Сирек жер металдар оксидтерінің жарамды стандартты үлгілері Ұлттық Стандарттар және Технологиялар Институтынан (*NIST*) қолжетімді. Фурье-түрлендіруі бар аспаптардың сызықтық жиіліктер диапазоны бар, сондықтан толқын ұзындығын бір жиілікте сертификаттау жеткілікті болады.

Фотометрлік сызықтықты тексеру және калибрлеу. Фотометрлік сызықтықты тексеру өткізу немесе шағылысудың пайыздық көрсеткіштері белгілі өткізу немесе шағылысудың стандартты үлгілерінің көмегімен өткізіледі. Шағылысуын өлшеу үшін көміртекпен қоспаланған полимерлердің стандарттары қолжетімді. Пайдаланылатын материалдарды сіңіру әдістеменің болжамды сызықтық жұмыс диапазоны үшін жарамды екендігіне көз жеткізеді. Бастапқы сіңіру мәндері фотометрлік сызықтықты кейінгі тексерулер үшін стандартты мәндер ретінде қызмет ете алады. Сызықтық емес калибрлеу модельдері, тиісінше сызықтық емес жауаптар пайдаланушы осы процесті түсінушілікті көрсеткен кезде қолжетімді болып табылады.

Шағылысу мен өткізудің стандартты үлгілерінің спектрлері олардың зауыттық калибрленуі өткізілген эксперименттік жағдайлар айырмашылықтарының және олар одан кейін пайдаланылған жағдайлардың салдарынан құбылмалы болуы мүмкін. Сондықтан калибрлеуші стандартты үлгілер жиынтығымен бірге ұсынылатын шағылысу коэффициенттерінің пайыздық мәндері нақты аспаптың "абсолютті" калибрлеуін шығару үшін қолданылуға келмеуі мүмкін. Дегенмен де стандартты үлгілердің физикалық немесе химиялық қасиеттерінің өзгерісі болмаған және сертификатталған мәндерді алған кездегі секілді фондық салыстыру материалдарын

пайдалану шартымен аталған стандартты үлгілерді кейінгі өлшеулер сынамааның дәл орналасуын қоса алғандағы бірдей шарттарда фотометрлік жауаптың тұрақтылығын сақтау кезеңін бағалау үшін қолданылады. Сіңіру мәнінен $\pm 2\%$ ауытқу ұзақ тұрақтылық үшін қолайлы болып табылады; аталған тексеру спектрлерді алдын ала өңдемей пайдаланған кезде ғана қажет.

2.1.2.34.-1-кестеде түрлі өлшеу режимдері үшін аспаптың жарамдылығын тексеру үшін ұсынылған жағдайлар келтірілген.

САПАЛЫ ТАЛДАУ (СӘЙКЕСТЕНДІРУ ЖӘНЕ СИПАТТАУ)

Стандартты спектрлер кітапханасын жасау. Қасиеттері қадағаланатын және үлгілік өзгергіштігі (мәселен, қатты дене пішіні, бөлшектер көлемі бойынша және т.с.с.) бар белгілі заттың репрезентативті үлгілерінің тиісті санының спектрлері алынады. Кітапханалар қоршаған ортаның лайықты жағдайларындағы репрезентативті үлгілерді пайдалану арқылы жасалады. Шығарылған спектрлер жиынтығы талданатын үлгіні сәйкестендіру үшін қолданыла алады.

Кітапханадағы спектрлер топтамасы сәйкестендіру үшін қолданылатын математикалық әдіспен айқындалатын түрлі тәсілдермен ұсыныла алады. Ондай тәсілдер мыналар болуы мүмкін:

- затты білдіретін барлық жеке спектрлер;
- әрбір химиялық зат үшін өлшенген сериялардың орташа спектрі;
- қажет болғанда, зат спектрлеріндегі өзгергіштігінің сипаттамасы.

Кітапханадағы заттар спектрлерінің саны оның спецификалық қолданылуына байланысты. Қолданылатын кітапханадағы барлық спектрлердің:

- спектрлік диапазоны және бастапқы нүктелер саны;
- өлшеу техникасы;
- деректерді алдын ала өңдеуі бірдей болуы тиіс.

Егер кіші топтар (кіші кітапханалар) жасалатын болса, онда әрбір топ үшін тәуелсіз жоғарыда аталған критерийлерін қолданылады. Кіші кітапханаларды жеке валидациялайды. Спектерлер кітапханасын дайындауға арналған бастапқы спектрлік деректер мұрағатталуы тиіс. Кез келген математикалық түрлендіру кезінде абай болу керек, өйткені деректерге жасанды деректер енгізілуі мүмкін не болмаса маңызды ақпарат (жіктелім әдістері үшін қажет) жоғалуы мүмкін. Пайдаланылатын алгоритмнің жарамдылығы әдістеменің сәтті валидациясымен расталуы қажет және барлық жағдайларда математикалық түрлендіруді қолданудың оңтайлы негіздемесі берілуі тиіс.

Сынақтан өткізіліп жатқан зат пен стандартты үлгі спектрлерін тура салыстыру. Егер спецификациясы мүмкіндік берсе, сапалы химиялық немесе физикалық сәйкестендіру мақсаттары үшін спектрлік салыстыру кітапханасын пайдалану талап етілмеуі ықтимал.

Деректерді бағалау. Сынақтан өткізіліп жатқан заттың спектрін дерекқордағы барлық заттардың жеке немесе орташа стандартты спектрімен оларды математикалық корреляциялау немесе басқа да тиісті алгоритмдер негізінде тура салыстыру жүргізіледі. Сәйкестендіру мақсаттары үшін қолданылатын алгоритмде белгілі орташа стандартты спектрлердің және осы орташа спектрлердің өзгергіштігі пайдаланылуы мүмкін; сонымен қатар, егер спецификациясы бар болса, спектрлік деректерді қабаттастыру жолымен көзбен шолып салыстыруға қол жеткізуге болады. Басты компоненттерді талдау, кластерлік талдау, сыныптарға ұқсас жұмсақ тәуелсіз модельдеу секілді түрлі алгоритмдер бар. Нақты қолдану үшін таңдалған әдістеменің сенімділігі валидациялануы керек.

Модельді валидациялау. Спектрлерді тура салыстыруды қолдану арқылы сәйкестендіру әдістемелері сәйкестендіру әдістемесін валидациялау рәсімдеріне сәйкес валидациялануы қажет. Сапалы әдістемелер үшін робастылық және өзгешелік валидациялық сипаттамалар болып табылады.

ШЕКТІ ҚҰРАМЫН ТАЛДАУ

Спектрлерді салыстырмалы талдау. Аналит сіңіретін, спектрлерді салыстыру орын алатын максималды немесе минималды оптикалық тығыздық секілді шекті құрамын талдау мақсаттары үшін калибрлеу талап етілмейді. Сонымен қатар, кептірудің соңғы нүктесін бақылау, сіңіру толқындарының спецификалық ұзындықтары шегінде сапалы талдауда секілді тәсіл қолданыла алады. Спектрлік диапазон мен деректерді алдын ала өңдеудің (ол қолданылған кезде) көзделген мақсаттарға жарамдылығын көрсету қажет.

Ерекшелігі. Шекті сынақтан өткізу үшін салыстырмалы айрықша қабілеті көрсетілуі тиіс. Спецификациялығын айқындау жөніндегі сынақтар көлемі қолданылуына және бақыланатын тәуекелдерге тәуелді болады. Жұмыс диапазоны шегіндегі матрикс шоғырлануларындағы өзгергіштік өлшеуге ықпал етпеуі керек.

ТРЕНДТЕРДІ ТАЛДАУ

Спектрлерді салыстырмалы талдау. Орташа, медиандық және стандартты ауытқу секілді статистикалық параметрлерді есептеп шығаруға арналған жылжымалы блок тәсілі іспетті трендтерді талдау мақсатында спектрлерді салыстырған кезде калибрлеу міндетті емес. Мәселен, ЖИҚ спектроскопияны пайдалану арқылы қоспаның біртектілігін бақылау үшін осындай деректерді талдау әдісі қабылданған. Трендтерді талдау үшін жарамды спектрлік диапазондар мен алгоритмдер қолданылуы тиіс.

Ерекшелігі. Трендтерді талдаудың салыстырмалы айрықша қасиеті көрсетілуі тиіс. Спецификациялығын айқындау жөніндегі сынақтар көлемі қолданылуына және бақыланатын тәуекелдерге тәуелді болады. Жұмыс диапазоны шегіндегі матрикс шоғырлануларындағы өзгергіштік трендтерді талдауға ықпал етпеуі керек.

САНДЫҚ ТАЛДАУ

Калибрлеуші модель үшін салыстыру спектрлерінің кітапханасын жасау. Калибрлеу – үлгіні талдайтын аспаппен сканерлеген кезде шығарылған жауапты үлгілер

қасиеттерімен байланыстыратын математикалық модельді құру процесі. Дәл математикалық өрнекпен анық сипатталып, тиісті нәтижелерге қол жеткізуді қамтамасыз ететін кез келген калибрлеу моделі пайдаланыла алады. Бүкіл өлшенетін диапазон бойынша белгілі немесе кейіннен белгіленетін көрсеткіш мәндері (мәселен, судың құрамы) бар репрезентативті үлгілердің тиісті санының спектрлері тіркеледі. Калибрлеуге арналған үлгілердің саны үлгі матрицасының күрделілігіне және жасалатын әсерлерге (мәселен, температура, бөлшектердің көлемі және т.с.с.) тәуелді болады. Барлық үлгілер әдістеменің көзделген белгіленуіне сәйкес айқындалған калибрлеу аралығының шегінде сандық нәтижелер беруі тиіс. Әдетте көп еселік сызықтық регрессия моделі, басты компоненттердің регрессиясы және меншікті ең аз квадраттар әдісі қолданылады. Басты компоненттердің регрессиясы әдісімен және меншікті ең аз квадраттар әдісімен жасалған калибрлеуші модельдер үшін регрессия коэффициенттері және/немесе салмақ коэффициенттері бойынша ең көп коэффициенттер немесе салмақ коэффициенттер кестесі мен салаларын жасап, аналит спектрмен салыстыруға болады. Квадраттар қосындысының есептік қалдық қатесінің диаграммалары басты компоненттердің регрессиясы әдісі мен меншікті ең аз квадраттар әдісі факторларының санын оңтайландыруға ықпал етеді.

Деректерді алдын ала өңдеу. Толқын ұзындығын таңдау немесе толқындар ұзындықтарының кейбір диапазондарын алып тастау калибрлеуші модельдердің дұрыстығы мен робастылығын ұлғайта алады. Деректерге толқындар ұзындықтарын сығу (толқындар ұзындықтарын орталандыру) қолданылуы мүмкін.

Модельді валидациялау параметрлері. ЖИҚ саласындағы спектроскопия негізіндегі әдістемелердің валидациялық сипаттамалары кез келген басқа талдау әдістемесінің валидациялау параметрлеріне ұқсас болып келеді. Әрбір валидациялау параметрі үшін қолайлы болудың спецификалық критерийлері әдістеменің көзделетін белгіленуіне сәйкес болуы керек. Сандық әдістемелер үшін дұрыстық, сызықтық, дәлдік (жинақтылығы және зертхана ішіндегі дәлдігі), робастылық және өзгешелік валидациялық сипаттамалар болып табылады.

МОДЕЛЬДІ КЕЙІНГІ БАҒАЛАУ

ЖИҚ қолдану үшін валидацияланған модельдер жарамдылығын кейіннен тұрақты бағалауға және валидациялау параметрінің мониторингіне жатады.

ДЕРЕКҚОРЛАРДЫ АУЫСТЫРУ

Дерекқорларды басқа аспапқа ауыстырған кезде спектрлік диапазон, эксперименттік нүктелер саны, спектрлік айыру және басқа да параметрлер ескерілуі тиіс. Модельдің жаңа дерекқор немесе жаңа аспап үшін жарамды болып қалатынын көрсету үшін рәсімдер көзделуі және тиісті критерийлер белгіленуі керек.

201020035-2019

2.1.2.35. Фармацевтік қолдануға арналған судағы жалпы органикалық көміртек

Жалпы органикалық көміртектің (ЖОК) құрамын айқындау фармацевтік қолдануға арналған судағы органикалық заттардың құрамын айқындаудың жанама әдісі болып табылады. ЖОК құрамын айқындау сондай-ақ дәрі-дәрмектерді өндіру кезіндегі түрлі операциялардың орындалуын бақылау кезінде пайдаланыла алады.

ЖОК құрамын айқындау үшін түрлі әдістемелер қолданыла алатындықтан, осы жалпы фармакопепялық мақалада әдістемелердің сипаттамалары емес, олардың жіктелуі мен шекті сынақтардағы нәтижелерін интерпретациялау берілген. Салыстыру ерітіндісінің сынақтарын өлшемдер жиілігіне байланысты белгілі бір уақыт аралықтарынан кейін өткізеді; ерітінді аспаптың сигналы ЖОК құрамының өлшенетін шегіне сәйкес болатындай шоғырланумен оңай тотығатын субстанцияны (мәселен, сахарозаны) пайдалана отырып дайындалады. Жүйенің жарамдылығын қиын тотығатын субстанцияны (мәселен, 1,4-бензохинонды) пайдалана отырып тексереді.

Фармацевтік қолдануға арналған судағы ЖОК айқындауға арналған аспаптардың түрлі үлгілері, әдетте, су үлгісіндегі органикалық молекулаларды одан кейін судағы көміртек шоғырлануын есептеу үшін пайдаланылатын кейіннен оның мөлшерін өлшей отырып, көміртек диоксидіне дейін толық тотықтыруға арналған.

Қолданылатын аспап жұмыс барысында органикалық көміртек пен карбонаттар түрінде болатын бейорганикалық көміртекті айыра алуы қажет. Бұл бейорганикалық көміртек мөлшерін айқындау және оны жалпы көміртектің мөлшерінен шегеру немесе тотықтырудың алдында үрлеу арқылы үлгіден бейорганикалық көміртекті жою жолымен қамтамасыз етілуі мүмкін. Үрлеу процесінде сынақтан өткізілетін үлгіден органикалық молекулалар жойылуы ықтимал, алайда фармацевтік қолдануға арналған судағы онымен байланысты көміртек бөлігі мардымсыз болып табылады.

Аспап. "On-line" немесе "off-line" режимінде орнатылып, калибрленген аспап пайдаланылады. Жүйенің жарамдылығы белгілі бір уақыт аралығынан кейін төменде сипатталғандай тексеріледі. Аспап өндірушісінің паспортына сәйкес аспаптың 0,05 мг/л немесе одан кем көміртекті анықтау шегі болуы тиіс.

ЖОК құрамын айқындауға арналған су. Мынадай талаптарға сәйкес келетін аса тазартылған су қолданылады:

- 25 °С температурасында $1,0 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ аспайтын электр өткізгіштік;
- жалпы органикалық көміртектің құрамы: кемінде 0,1 мг/л.

Пайдаланылатын аспап үлгісіне байланысты сондай-ақ судың құрамында ауыр металдар немесе мыстың болуы да шекті параметр болып табылады, ол туралы аспап өндірушісінің нұсқаулығында көрсетілуі тиіс.

Ыдысты дайындау. Органикалық заттарды жоюға мүмкіндік беретін әдістің көмегімен мұқият жуып тазартылған ыдыс пайдаланылады. Соңғы рет жуып тазарту үшін ЖОК құрамын айқындауға арналған су пайдаланылады.

Салыстыру ерітіндісі. 3 сағат бойы 105 °С температурасында алдын ала кептірілген сахарозаны Р ЖОК құрамын айқындауға арналған суда ерітіп, құрамында 1,19 мг/л сахароза (0,50 мг/л көміртек) бар ерітінді жасайды.

Сынақтан өткізілетін ерітінді. Сынақтан өткізілетін суды ең аз ауа кеңістігін болдырмай, ластануын болдырмау үшін барлық мүмкін шараларды қабылдап, ауа өткізбейтін контейнерге жинайды. Сынақты судың контейнерден және оны тығындау материалынан болуы ықтимал ластануын азайту мақсатында уақыт бойынша ең аз кідірумен өткізеді.

Жүйенің жарамдылығын тексеруге арналған ерітінді. ЖОК құрамын айқындауға арналған суда 0,75 мг/л 1,4-бензохинон Р ерітіндісін (0,50 мг/л көміртек) дайындайды.

ЖОК құрамын айқындауға арналған бақылау суы. Салыстыру ерітіндісін және жүйенің жарамдылығын тексеруге арналған ерітіндіні дайындауға арналған сумен бір уақытта алынған ЖОК құрамын айқындауға арналған су пайдаланылады.

Бақылау ерітінділері. ЖОК құрамын айқындауға арналған судан басқа соған жарайтын бақылау ерітінділері немесе базалық желіні қалпына келтіруге немесе аспап өндірушісінің нұсқаулығына сәйкес калибрлеуді түзетуге қажетті басқа да ерітінділер дайындалады; бақылау ерітінділерін пайдаланып, аспапты нөлге орнатады.

Жүйенің жарамдылығын тексеру. Көрсетілген ерітінділерді сынақтан өткізіп, аспап сигналдарын жазады: ЖОК құрамын айқындауға арналған су, салыстыру ерітіндісі, жүйенің жарамдылығын тексеруге арналған ерітінді. Сигналдардың пайыздардағы тиімділігі мынадай формула бойынша есептеледі:

$$\frac{r_{ss} - r_w}{r_s - r_w} \cdot 100,$$

мұндағы: r_w — ЖОК құрамын айқындауға арналған суға арналған аспаптың сигналы;

r_s — салыстыру ерітіндісіне арналған аспаптың сигналы;

r_{ss} — жүйенің жарамдылығын тексеруге арналған ерітіндіге арналған аспаптың сигналы.

Егер аспап сигналының тиімділігі кемінде 85 %-ын құраса және теориялық сигналдың 115 %-нан аспаса, жарамды болып есептеледі.

Әдістеме. Сынақтан өткізіліп жатқан ерітінді үшін сигналы (r_u) жазылады. Егер r_u мәні $r_s - r_w$ мәнінен асып түспесе, сынақтан өткізіліп жатқан ерітінді сынақты көтереді.

Аталған әдістеме тиісті түрде калибрленген және жүйенің жарамдылығы талаптарына сәйкес келетін аспапта "on-line" режимінде орындала алады. Аспаптың

орналастырудың таңдалған жері пайдаланылатын суға қатысты аспап көрсеткіштерінің репрезентативтілігін қамтамасыз етуі тиіс.

201020036-2019

2.1.2.36. Хроматографиялық бөлу әдістері

Үлгінің компоненттері екі фаза (жылжымайтын және жылжымалы) арасында бөлінетін көп сатылы бөлу әдістері хроматографиялық деп аталады. Жылжымайтын фаза қатты зат, қатты тасымалдаушыға жағылған сұйықтық немесе гель болуы ықтимал. Жылжымайтын фаза бағанға енгізілуі, жұқа қабат немесе қабыршақ және т.с.с. түрінде жағылуы мүмкін. Жылжымалы фаза газ, сұйықтық немесе шектен асқан газ (флюид) бала алады. Бөліну адсорбцияға, массалардың таратылуына (бөлінуіне), иондық алмасуға және т.б. немесе көлемі, массасы, мөлшері және т.б. сияқты молекулалардың физикалық химиялық қасиеттеріндегі айырмаларға негізделі алады.

Бұл бөлімде жалпы параметрлердің және барлық хроматографиялық әдістерге қолданыла алатын, жүйенің жарамдылығына қойылатын талаптардың анықтамалары мен есептері қамтылған. Бөлу принциптері, аспаптар мен әдістемелердің сипаттамалары мынадай жалпы мақалаларда беріледі:

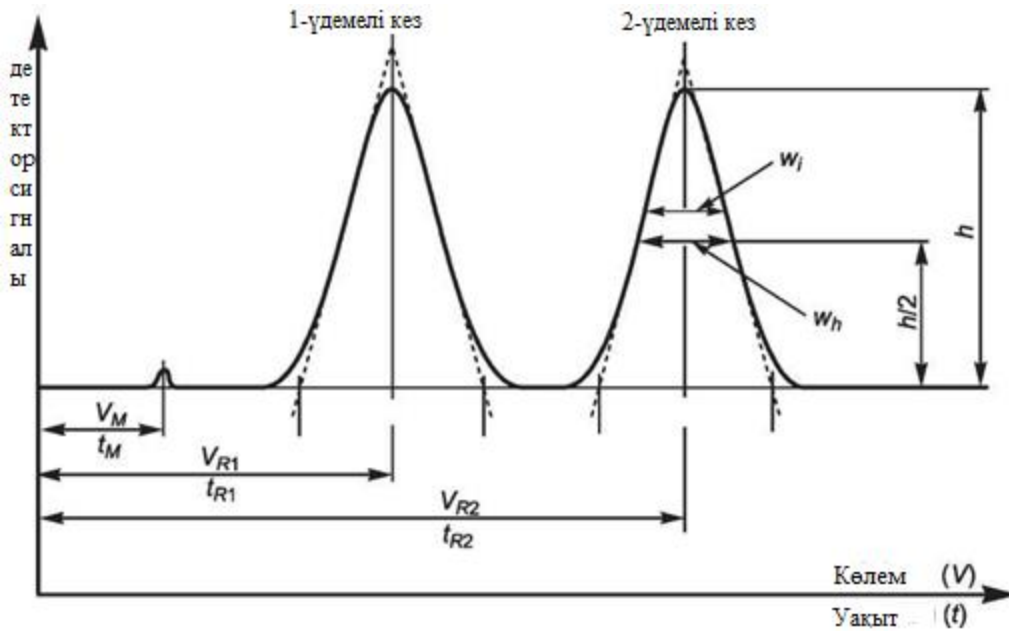
- Қағаз хроматография (2.1.2.25);
- Жұқа қабатты хроматография (2.1.2.26);
- Газды хроматография (2.1.2.27);
- Жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография (2.1.2.28);
- Эксклюзиялық хроматография (2.1.2.29);
- Шектен асқан флюидті хроматография.

АНЫҚТАМАЛАР

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын белгілеу және қолайлылық критерийлерін есептеп шығару үшін жеке фармакопоялық мақалаларда төменде келтірілген анықтамалар пайдаланылған. Бірқатар параметрлерді (мәселен, сигнал/шу және айыру арақатынасы) қолданылатын жабдықтың өндірушісі ұсынатын бағдарламалық қамтылымның көмегімен есептеуге болады. Бағдарламалық қамтамасыз етуде қолданылатын есептеу тәсілдерінің Фармакопоя талаптарына сәйкес болуын қамтамасыз ету және олар сәйкес болмаған жағдайда, қажетті түзетулерді енгізу пайдаланушының жауапкершілігіне кіреді.

Хроматограмма — (детектор сигналының, аймақтардың түсі мен қарқындылығын, элюаттағы заттардың шоғырлануын немесе элюаттағы заттардың шоғырлануын өлшеу үшін пайдаланылатын басқа да мөлшерлік шаманың уақыттан, көлемнен немесе қашықтықтан тәуелділігін графикалық немесе өзге түрде ұсыну. Ең жақсысы хроматограммалар базалық сызықта орналасқан гаустық үдемелі кездердің кезектілігін білдіреді (2.1.2.36.-1-сурет).

Үдемелі кез – бір компоненттің (немесе екі не одан артық бөлінбеген компоненттің) бағанынан элюирлеген кезде детектордың сигналы жазылған хроматограмманың бір бөлігі.



2.1.2.36-1-сурет. – Хроматограмманың схемалық кескіндемесі.

Үдемелі кез үдемелі кез ауданымен немесе үдемелі кез биіктігімен (h) және биіктіктің жартысындағы үдемелі кездің енімен (w_h) немесе үдемелі кездің биіктігімен (h) және бүгілген жерінің нүктелері арасындағы үдемелі кездің енімен (w_i) сипаттала алады. Гаустық үдемелі кездер үшін (2.1.2.36.-1-суреті) мынадай арақатынасы орындалады:

$$w_h = 1,18 w_i.$$

Адсорбция аймағы – адсорбталған айқындалушы зат қамтылған және дақ (дөңгелек немесе эллипс тәрізді) немесе жолақ түрінде көзге көрінетін хроматографиялық қабыршақтың бір бөлігі.

Ұстап тұру уақыты (t_R) – компонентті элюирлеуге қажетті уақыт (2.1.2.36.-1-сурет, базалық сызықтың минуттардағы шкаласы).

Ұстап тұру көлемі (V_R) – компонентті элюирлеуге қажетті жылжымалы фазаның көлемі. Ұстап тұру көлемін ұстап тұру уақыты мен жылжымалы фазаның жылдамдығы бойынша (F) (минутқа шаққандағы миллилитрлерде) мынадай формула бойынша есептеуге болады:

$$V_R = t_R \times F.$$

"Тыныштық" уақыты (t_M) ұсталмайтын компонентті элюирлеуге қажетті уақыт (2.1.2.36.-1-сурет, базалық сызықтың минуттардағы шкаласы). Эксклюзиялық хроматографияда t_0 символы қолданылады (төменде қараңыз).

"Тыныштық" көлемі (V_M) – ұсталмайтын компонентті элюирлеуге қажетті жылжымалы фазаның көлемі. "Тыныштық" көлемін "тыныштық" уақыты мен жылжымалы фазаның жылдамдығы бойынша (F) (минутқа шаққандағы миллилитрлерде) мынадай формула бойынша есептеуге болады:

$$V_M = t_M \times F.$$

Эксклюзиялық хроматографияда символ V_0 қолданылады (төменде қараңыз).

Ұстап тұру коэффициенті (k) – мынадай формула бойынша есептелетін сипаттама.

$k = \text{жылжымайтын фазадағы зат мөлшері} / \text{жылжымалы фазадағы зат мөлшері} = K_C$

$$V_S / V_M,$$

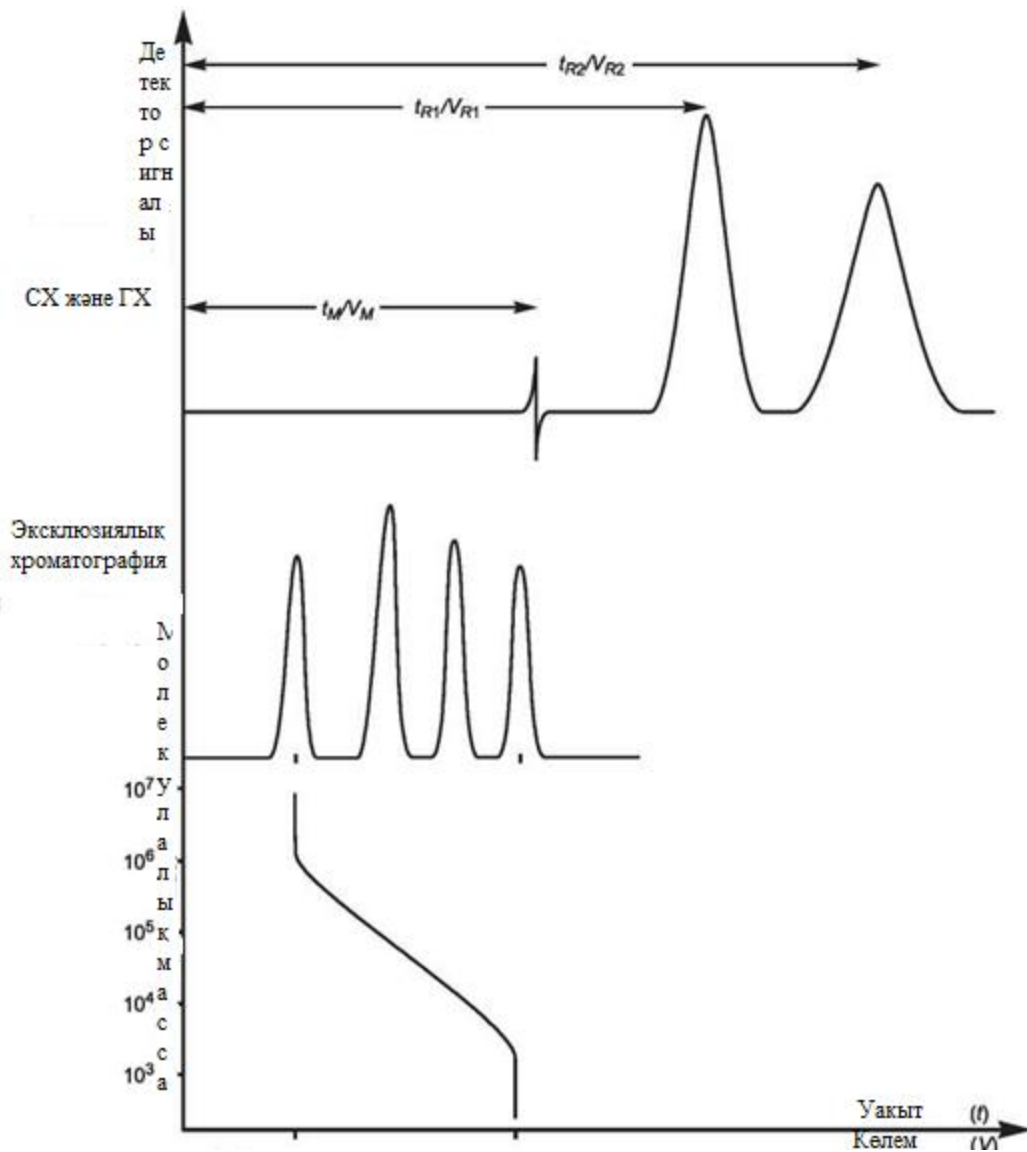
мұндағы: K_C – үлестіру константасы (тепе-тең үлестіру коэффициенті ретінде те белгілі);

V_S – жылжымайтын фаза көлемі;

V_M – жылжымалы фаза көлемі.

Компонентті ұстап тұру коэффициенті хроматограммадан мынадай формула бойынша айқындала алады:

$$k = t_R - t_M / t_M.$$



2.1.2.36.-2-сурет. – Хроматограммалардың уақыт/көлем көрсеткіштері.

Жылжымалы фазаның жалпы уақыты (t_t) – молекулалары эксклюзиялық хроматографиядағы гельдің ең кішкентай бос қуысының көлемінен аз болатын компонентті ұстап тұру уақыты (2.1.2.36.-2-сурет).

Эксклюзияның толық көлемі (V_t) – молекулалары эксклюзиялық хроматографиядағы гельдің ең кішкентай бос қуысының көлемінен аз болатын компонентті ұстап тұру көлемі. Эксклюзияның толық көлемін жылжымалы фазаның жалпы уақыты мен жылжымалы фазаның жылдамдығы (F) (минутқа шаққандағы миллилитрлерде) бойынша мынадай формула бойынша есептеуге болады:

$$V_t = t_t \times F.$$

Ұсталмайтын компонентті ұстап тұру уақыты (t_0) – молекулалары эксклюзиялық хроматографиядағы гельдің ең үлкен бос қуысының көлемінен үлкен болатын компонентті ұстап тұру уақыты (2.1.2.36.-2-суреті)

Ұсталмайтын компонентті ұстап тұру көлемі (V_0) – молекулалары эксклюзиялық хроматографиядағы гельдің ең үлкен бос қуысының көлемінен үлкен болатын компонентті ұстап тұру көлемі. Ұсталмайтын компонентті ұстап тұру көлемін ұсталмайтын компонентті ұстап тұру уақыты мен жылжымалы фазаның жылдамдығы (F) (минутқа шаққандағы миллилитрлерде) бойынша мынадай формула бойынша есептеуге болады:

$$V_0 = t_0 \times F.$$

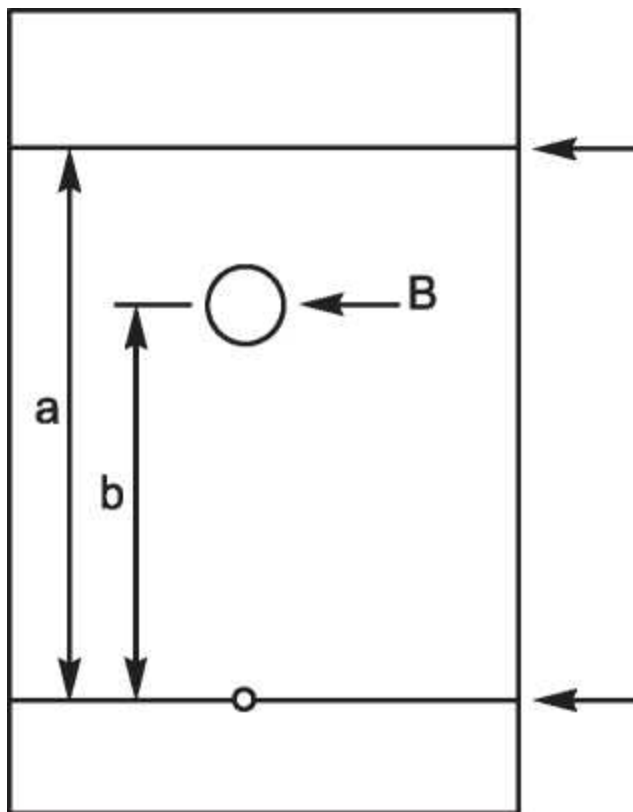
Үлестіру константасы (K_0) – эксклюзионды хроматографиядағы белгілі бір бағандағы компоненттің элюентті қасиеттерінің сипаттамасы, мынадай формула бойынша есептеледі:

$$K_0 = t_R - t_0 / t_t - t_0.$$

Баяулату коэффициенті (R_F) – компоненттің жұқа қабатта орын ауыстыруының салыстырмалы жылдамдығының сипаттамасы (сондай-ақ жазықтық хроматографияда ұстап тұру коэффициенті (R_f) ретінде белгілі). Баяулату коэффициенті сынаманы жағу нүктесінен адсорбция аймағының ортасына дейінгі қашықтықтың және еріткіш фронтының сынаманы жағу нүктесінен өткен қашықтығының арақатынасына тең (2.1.2.36.-3-сурет):

$$R_F = b / a,$$

мұнда: b – компонент өткен қашықтық;
 a – еріткіш фронты өткен қашықтық.



2.1.2.36.-3-сурет - Жұқа қабатты хроматограмманың схемалық кескіндемесі. А - жылжымалы фаза аймағы; В - дақ; С - сынама жағу сызығы (бастау сызығы).

Бағанның теориялық тәрелкелерінің саны (N) – баған тиімділігінің (көрінер тиімділігінің) сипаттамасы. Теориялық тәрелкелер санын t_R және w_h шамалары бірдей бірліктерде берілуі тиісті формула бойынша изотермиялық немесе изократиялық режимдердегі, сол сияқты тұрақты тығыздық режиміндегі әдістемеге байланысты алынған деректер бойынша есептеуге болады:

$$N = 5,54 (t_R / w_h)^2,$$

мұндағы: t_R – компоненттің үдемелі кезін ұстап тұру уақыты;

w_h – үдемелі кез биіктігінің жартысындағы ені.

Теориялық тәрелкелер саны құрам бөлікке, сол сияқты қолданылып отырған баған мен оның температурасына, сондай-ақ жылжымалы фаза мен ұстап тұру уақытына тәуелді болып табылады.

Кідірту көлемі (D) – элюенттердің араласуын орын алатын нүкте мен баған кіреберісі арасындағы көлем (сондай-ақ градиенттің кідіру көлемі ретінде де белгілі). Кідірту көлемі төменде келтірілген хроматографиялау жағдайларында айқындала алады.

Баған: хроматографиялық бағанды соған жарайтын капилляр түтікшесімен (мәселен , ұзындығы 1 м және ішкі диаметрі 0,12 мм) алмастырады.

Жылжымалы фаза:

- жылжымалы фаза А: су Р;

- жылжымалы фаза В: 0,1 % (айналым/айналым) ацетон Р ерітіндісі;

Уақыт (мин)	Жылжымалы фаза А (% айналым/айналым)	Жылжымалы фаза А (% айналым/айналым)
0 – 20	100 → 0	0 → 100
20 – 30	0	100

Жылжымалы фаза жылдамдығы: жеткілікті кері қысымға дейін орнатады (мәселен 2 мл/мин);

Детекторлау: спектрофотометр, 265 нм толқын ұзындығында.

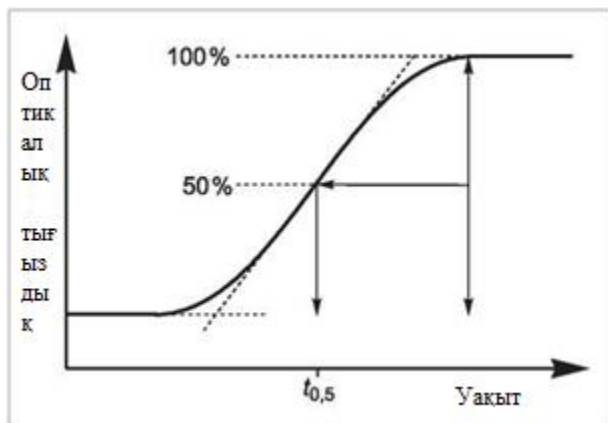
Оптикалық тығыздық 50 %-ға дейін артатын уақыт ($t_{0,5}$) (минуттарда) айқындалады (2.1.2.36.-4-сурет).

$$D = t_D \times F,$$

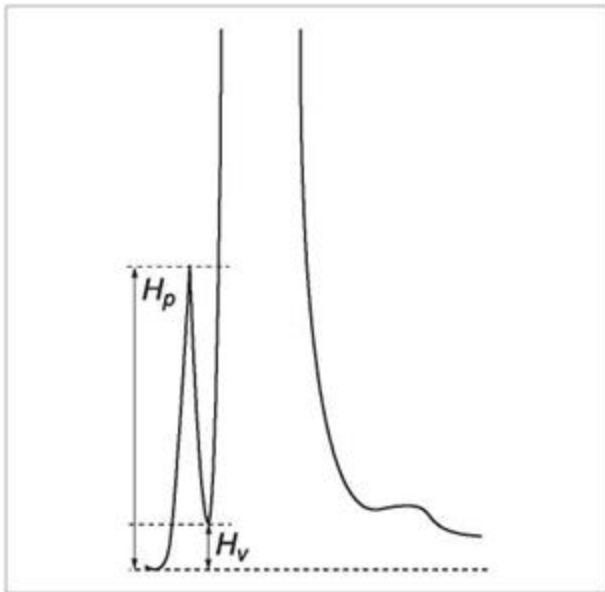
мұндағы: t_D — $t_{0,5} - 0,5t_G$ (минуттарда);

t_D — градиенттің алдын ала орнатылған уақыты (20 мин тең);

F — жылжымалы фаза жылдамдығы (минутқа шаққанда миллилитрлерде).



2.1.2.36.-4-сурет – Градиенттік кідіру көлемін айқындау.



2.1.2.36.-5-сурет – Артқы аймағы созылған үдемелі кездің схемалық кескіндемесі.

Симметрия коэффициенті (A_s) — үдемелі кез симметриялылығының сипаттамасы (2.1.2.36.-5-суреті), мынадай формула бойынша есептеледі:

$$A_s = w_{0,05} / 2d,$$

мұндағы: $w_{0,05}$ — үдемелі кез биіктігінің жиырмадан бір бөлігіндегі ені;

d — үдемелі кездің максимумына түсірілген перпендикуляр мен үдемелі кез биіктігінің жиырмадан бір бөлігінің алдыңғы шегі арасындағы арақашықтық.

1,0-ге тең A_s мәні толық симметрияны білдіреді. Егер $A_s > 1,0$ болса, үдемелі кездің артқы аймағы ("құйрығы бар") созылыңқы болады; егер $A_s < 1,0$ болса, үдемелі кездің алдыңғы аймағы созылыңқы болады.

Айыру (R_s) — екі компоненттің үдемелі кездерінің арасында бөліну деңгейінің сипаттамасын (2.1.2.36.-1-сурет) мынадай формула бойынша есептеуге болады:

$$R_s = 1,18 (t_{R2} - t_{R1}) / w_{h1} + w_{h2},$$

мұндағы: $t_{R2} > t_{R1}$

t_{R1} және t_{R2} — үдемелі кездерді ұстап қалу уақыттары;

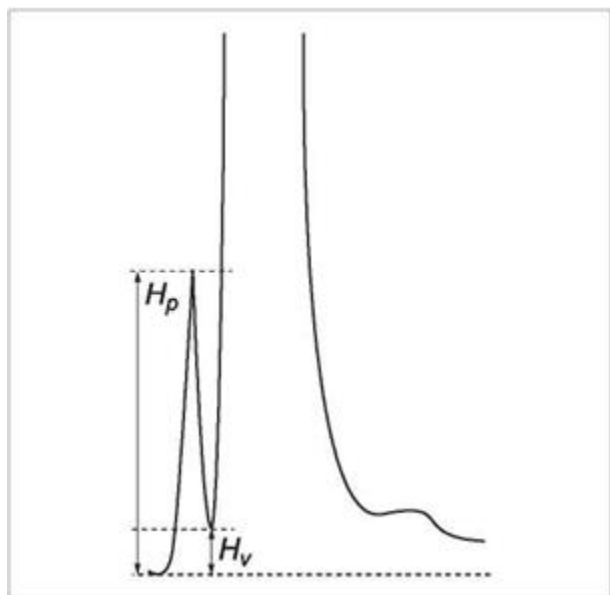
w_{h1} және w_{h2} — үдемелі кездердің биіктігінің жартысындағы ені.

Денситометрия қолданылатын сандық жазықтық хроматографияда ұстап тұру уақыттарының орнына өткен арақашықтықтары пайдаланылып, екі компоненттің үдемелі кездері арасындағы айырма мынадай формула бойынша есептеледі:

$$R_s = 1,18a (R_{F2} - R_{F1}) / w_{h1} + w_{h2},$$

мұндағы: R_{F1} және R_{F2} — үдемелі кездерді баяулату коэффициенттері;

w_{h1} және w_{h2} – үдемелі кездердің биіктігінің жартысындағы ені;
 a – еріткіш фронты өткен арақашықтық.



2.1.2.36.-6-сурет – Бөлінбеген үдемелі кездердің схемалық кескіндемесі

Үдемелі кез/ойыс арақатынасы (p/v) — базалық сызыққа дейін екі үдемелі кездің бөлінуіне қол жеткізілмеген кезде туыстас қоспаларға сынақтан өткізуде хроматографиялық жүйенің жарамдылығы критерийі ретінде қолданылатын сипаттама (2.1.2.36.-6-сурет). Үдемелі кез/ойыс арақатынасы мынадай формула бойынша есептеледі:

$$p/v = H_p / H_v,$$

мұндағы: H_p — экстраполяцияланған базалық сызыққа қатысты ең аз үдемелі кездің биіктігі;

H_v – ең аз және ең үлкен үдемелі кездерді бөлетін қисық сызықтың неғұрлым төмен нүктесінің экстраполяцияланған базалық сызығының үстіндегі биіктігі.

Салыстырмалы ұстап тұру (r) (мынадай формула бойынша есептелетін сипаттама:

$$r = t_{Ri} - t_M / t_{Rst} - t_M,$$

мұндағы: t_{Ri} – айқындалатын компоненттің үдемелі кезін ұстап тұру уақыты;

t_{Rst} – салыстырудың үдемелі кезін ұстап тұру уақыты (әдетте сынақтан өткізіліп жатқан заттың үдемелі кезі);

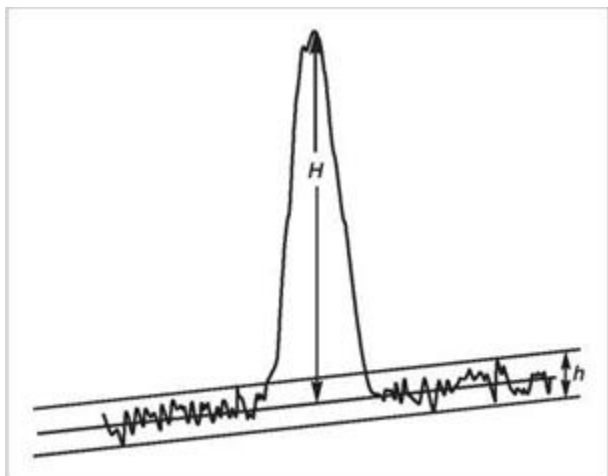
t_M – "тыныштық" уақыты.

Түзетілмеген салыстырмалы ұстап тұру (r_G) мынадай формула бойынша есептеледі:

$$r_G = t_{Ri} - t_{Rst}$$

Басқа нұсқаулар болмаған кезде жеке фармакопоялық мақалаларда көрсетілген салыстырмалы ұстап тұру мәндері түзетілмеген салыстырмалы ұстап тұруға сәйкес келеді.

Жазықтық хроматографиясында t_{Rst} және t_{Ri} орнына R_{Fst} и R_{Fi} баяулату коэффициенттері қолданылады.



2.1.2.36.-7-сурет – Сигнал/шу арақатынасын есептеуге арналған параметрлердің схемалық кескіндемесі.

Сигнал/шу арақатынасы (S/N) – қысқа мерзімді шудың сандық анықтаманың жоғары дәлдігіне әсерінің сипаттамасы. Сигнал/шу арақатынасы мынадай формула бойынша есептеледі:

$$S/N = 2H / h,$$

мұндағы: H - көрсетілген салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы қаралып отырған компоненттің үдемелі кезінің биіктігі (2.1.2.36.-7-сурет); биіктігін үдемелі кездің максимумынан бастап, кемінде үдемелі кез биіктігінің жартысындағы бес есе еніне тең болатын арақашықтықта байқалатын сигналдың экстраполяцияланған базалық сызығына дейін өлшейді;

h - көрсетілген салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында кемінде үдемелі кез биіктігінің жартысындағы бес есе еніне тең болатын арақашықтықта байқалатын және мүмкіндігінше үдемелі кезді ықтимал анықтау орнынан екі тең жағына орналастырылған, бақылау ерітіндісін енгізген немесе жаққан кезде шығарылған хроматограммадағы фондық шу саласы.

Жүйенің қайталануы – салыстыру ерітіндісін кемінде үш енгізуге немесе жағуға жасалған өлшемдердің дәйекті серияларының пайыздарда ($s_r(\%)$) есептеп шығарылған салыстырмалы стандартты ауытқу түрінде білдірілетін және мынадай формула бойынша есептелетін сигнал сипаттамасы:

$$(s_r(\%)) = 100 / y \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2 / n - 1},$$

мұндағы: y_i – үдемелі кез ауданының, үдемелі кез биіктігінің жеке мәндері немесе ішкі стандарт әдісіндегі аудандардың арақатынасы;

? – жеке мәндердің орташасы;

n – жеке мәндердің саны.

Есепке алынбайтын шек – оның кезінде немесе одан төмен үдемелі кездер есепке алынбайтын шек.

ХРОМАТОГРАФИЯЛЫҚ ЖҮЙЕНІҢ ЖАРАМДЫЛЫҒЫ

Қолданылатын жабдықтың түрлі бөліктеріне баға беріліп, олар сынақты өткізу немесе сандық анықтама үшін қажетті жұмыс істеу деңгейіне қол жеткізуге жарамды болуы керек.

Жүйенің жарамдылығын сынау әдістеменің ажырамас бөлігі болып табылады және хроматографиялық жүйенің тиісінше жұмыс жасауын қамтамасыз ету үшін пайдаланылады. Бағанның жұмысын бағалау үшін, әдетте, мынадай параметрлер қолданылады: көрінетін тиімділігі, ұстап тұру коэффициенті (салмақтарды бөлу коэффициенті), айыру және симметрия коэффициенті.

Хроматографиялық қолданылуына мынадай факторлар әсер ете алады:

- жылжымалы фазаның құрамы, иондық күші, температурасы мен көрінетін рН;
- жылжымалы фазаның жылдамдығы, баған көлемдері, баған температурасы мен қысымы;

- жылжымайтын фазаның сипаттамасы, оның ішінде хроматографиялық тасымалдаушы үлгісі (бөлшектерден тұратын немесе монолитті), бөлшектердің немесе макротесіктердің көлемі, кеуектілігі, үстіңгі бетінің меншікті ауданы;

- жылжымайтын фазаның үстіңгі бетінің химиялық түрленуі (кері фазалық және басқа да түрленімдері), химиялық түрлену деңгейі (шеткі топтарды бұғаттау, яғни эндкепирлеу), көміртектің пайыздардағы құрамы және т.б.).

Басқа нұсқаулар болмаған кезде мынадай талаптар мен жеке фармакопоялық мақалада келтірілген кез келген басқа қосымша талаптар орындалуы тиіс:

- тектес қоспаларға сынаған және сандық айқындаған кезде сандық есептер үшін қолданылатын салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында шығарылған үдемелі кез симметриясы коэффициентінің шамасы басқа нұсқаулар болмаған кезде 0,8-ден 1,5-ға дейінгі шектерде болуы тиіс;

- таза зат үшін 100 % мәнінде қолданыстағы затты сандық айқындаған кезде берілген шектер үшін максималды жол берілетін салыстырмалы стандартты ауытқу (s_r (%)) салыстыру ерітіндісін енгізу серияларынан мынадай формула бойынша есептеп шығарады:

$$(s_r(\%))_{\max} = KB \sqrt{n} / t_{90\%, n-1}$$

мұндағы: $K - K = 0,6 / \sqrt{2} \cdot t_{90\%,5} / \sqrt{2}$ теңдеуінен шығарылған константа (0,349), ондағы $0,6 / \sqrt{2} B = 1,0$ үшін сынаманы алты рет қайта енгізген кездегі салыстырмалы стандартты ауытқу мәніне (пайыздарда) сәйкес келеді;

B - жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген сандық құрамының жоғарғы шегі, минус 100 %;

n - салыстыру ерітіндісін қайта енгізу саны ($3 \leq n \leq 6$);

$t_{90\%, n-1}$ – еркіндік деңгейлерінің саны $n - 1$ болған кездегі екіжақты аралықты 90 % сенімгерлік ықтималдылық кезіндегі t Стьюдент коэффициенті.

Басқа нұсқаулар болмаған кезде максималды жол берілетін стандартты ауытқу 2.1.2.36.-1-кестеде берілген тиісті мәндерден асып түспеуі тиіс. Бұл талап тектес қоспаларға жасалатын сынақтарға қатысты қолданылмайды.

2.1.2.36.-1-кесте — Қайталануға қойылатын талаптар

Сынаманы жеке енгізу саны				
B (%)				
	3	4	5	6
Ең көп жол берілетін стандартты салыстырмалы ауытқу				
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06
3,0	0,62	0,89	1,10	1,27

- тектес қоспаларға сынақтан өткізген кезде сандық құрам шегі (10-ға тең сигнал/шу арақатынасына сәйкес келетін) есепке алынбайтын шекке тең немесе одан кем болуы керек.

Жүйенің жарамдылығы талаптарына сәйкес болу бүкіл хроматографиялау процесі бойы қолданылып тұруы керек. Әдістемені қолдану жиілігі, хроматографиялық жүйемен жұмыс жасау тәжірибесі секілді түрлі факторларға байланысты талдаушы осы сәйкестікті бақылау үшін тиісті тексеру схемасын іріктеп таңдап алады.

ХРОМАТОГРАФИЯЛАУ ЖАҒДАЙЛАРЫН РЕТТЕУ

Төменде әдістемені түбегейлі өзгертпей, хроматографиялық жүйенің жарамдылығы критерийлеріне сәйкес болуға арналған хроматографиялық сынақтардың түрлі параметрлері түзетіле алатын шектер келтірілген.

Градиенттік элюирленуі бар хроматографиялау жағдайларын реттеу изократикалық элюирленуі бар жағдайларға қарағанда неғұрлым сыни болып табылады, өйткені градиенттің түрлі деңгейлерінде үдемелі кездердің ығысуына және осылайша үдемелі кездердің бұрыс орнатылуына, үдемелі кездердің бүркемеленуіне немесе элюирлену көрсетілген элюирлеу уақытының шегінен тыс жүзеге асатындай олардың ығысуына әкеліп соғуы мүмкін.

Көрсетілгендерден өзгеше өзгерістер әдістемені қайта валидациялауды талап етеді. Сипатталған хроматографиялау жағдайлары жеке фармакопоялық мақалада әзірлеген кезде валидациялануы қажет.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеруді сынақты немесе сандық айқындауды тиісті өткізу үшін қажет бөліну деңгейіне қол жеткізілгенін растау мақсатында қосады. Дегенмен де жылжымайтын фазалар жалпы түрде сипатталғандықтан және сатылымда қолжетімді, хроматографиялық қолданылуы өзгеше болатын фазалардың кең ауқымы бар болғандықтан, жүйе жарамдылығының көрсетілген талаптарын орындау үшін хроматографиялау жағдайларын шамалы түзету талап етілуі мүмкін. Атап айтқанда, кері фазалық хроматография әдістемелерінде түрлі параметрлерді түзету қанағаттанарлық бөлінуге үнемі әкеле бермейді. Мұндай жағдайда бағанды талап етілетін хроматографиялық қолданылуды көрсететін басқа ұқсас үлгідегі бағанмен (мәселен, октадецилсилильді силикагель) ауыстыру қажет болуы ықтимал.

Жүйенің жарамдылығын қамтамасыз етуге арналған шекті параметрлерді түзету жеке фармакопоялық мақалада анық көрсетіледі.

Жұқа қабатты және қағаз хроматография

Жылжымалы фазаның құрамы: аздау мөлшерде бар болған еріткіш компоненттің құрамы олардың қайсысы көбірек болуына байланысты $\pm 30\%$ (салыстырмалы құрамы) немесе $\pm 2\%$ (абсолютті құрамы) шектерінде түзетіле алады. Мәселен, жылжымалы фазаның 10% -ын құрайтын құрамы аздау болатын компонент үшін салыстырмалы құрамды 30% -ға түзетуде 7% -дан 13% -ға дейінгі шекті мәндерге жол беріледі, ал абсолютті құрамды 2% -ға түзетуде 8% -дан 12% -ға дейінгі шекті мәндерге жол беріледі, яғни салыстырмалы құрам бойынша түзету көбірек болады. Жылжымалы фазаның 5% -ын құрайтын құрамы бойынша аздау компонент үшін салыстырмалы құрамды 30% -ға түзетуде $3,5\%$ -дан $6,5\%$ -ға дейінгі шекті мәндерге жол беріледі, ал абсолютті құрамды 2% -ға түзетуде 3% -дан 7% -ға дейінгі шекті мәндерге жол беріледі, яғни бұл жағдайда абсолютті құрам бойынша түзету көбірек болады. Басқа компоненттердің абсолютті құрамы 10% -дан астамға өзгертіле алмайды.

Жылжымалы фазаның су компонентінің рН: жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, $\pm 0,2$ рН немесе иондалмаған заттарды сынақтан өткізген жағдайда $\pm 1,0$ рН.

Жылжымалы фазаның буферлік компонентіндегі тұздардың шоғырлануы: $\pm 10\%$.

Сынаманың жағылатын көлемі: бөлшектердің кішірек көлемі бар пластиналарды пайдаланған кезде көрсетілген көлемнен 10% -дан 20% -ға дейін.

Сұйықтықтық хроматография:

изократикалық элюирлеу

Жылжымалы фазаның құрамы: аздау мөлшердегі еріткіш компонентінің құрамы олардың қайсысы көбірек болуына байланысты $\pm 30\%$ (салыстырмалы құрамы) немесе $\pm 2\%$ (абсолютті құрамы) шектерінде түзетіле алады (жоғарыдағы мысалды қараңыз). Басқа компоненттердің абсолютті құрамы 10% -дан астамға өзгертіле алмайды.

Жылжымалы фазаның су компонентінің рН. Жеке фармакопаялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, $\pm 0,2$ рН немесе иондалмаған заттарды сынақтан өткізген жағдайда $\pm 1,0$ рН.

Жылжымалы фазаның буферлік компонентіндегі тұздардың шоғырлануы: ± 10 %.

Жылжымалы фазаның жылдамдығы: ± 50 %; баған көлемдері өзгерген кезде көбірек түзетуге жол беріледі (төмендегі формуланы қараңыз).

Бағанның сипаттамалары:

Жылжымайтын фаза:

- жылжымайтын фаза алмастырғыштарын өзгертуге жол берілмейді (яғни C_{18} -ді C_8 -ге ауыстыруға жол берілмейді);

- бөлшектердің көлемі: көлемін максималды 50 %-ға азайтуға жол беріледі, арттыруға жол берілмейді.

Бағанның көлемі:

- ұзындығы: ± 70 %;

- ішкі диаметрі: ± 25 %.

Баған көлемі өзгерген кезде жылжымалы фазаның жылдамдығы қажет болғанда мынадай формула бойынша түзетіле алады:

$$F_2 = F_1 \cdot l_2 \cdot d_2^2 / l_1 \cdot d_1^2,$$

мұндағы: F_1 – жеке фармакопаялық мақалада минутқа шаққанда миллилитрлерде көрсетілген жылжымалы фаза жылдамдығы;

F_2 – минутқа шаққанда миллилитрлерде көрсетілген жылжымалы фазаның түзетілген жылдамдығы;

l_1 – жеке фармакопаялық мақалада миллиметрлерде көрсетілген баған ұзындығы;

l_2 – пайдаланылатын бағанның миллиметрлердегі ұзындығы;

d_1 – жеке фармакопаялық мақалада миллиметрлерде көрсетілген бағанның ішкі диаметрі;

d_2 – пайдаланылатын бағанның миллиметрлердегі ішкі диаметрі.

Температурасы: жеке фармакопаялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, бақыланатын жұмыс температурасы кезінде ± 10 °С.

Детектор толқынының ұзындығы: түзетуге жол берілмейді.

Енгізілетін сынаманың көлемі: қолданылатын детекторлау және үдемелі кездің (кездердің) қайталанушылығы қанағаттанарлық болып қалады деген шартпен азайтыла алады; арттыруға жол берілмейді.

Сұйықтықтық хроматография:

градиенттік элюирлеу

градиенттік элюирлеу кезінде хроматографиялау жағдайларын реттеу изократиялық элюирлеуге қарағанда көбірек абай болуды талап етеді.

Жылжымалы фазаның/градиенттік элюирлеудің құрамы: мынадай жағдайларда жылжымалы фазаның құрамы мен градиент жүйесін шамалы түзетуге жол беріледі:

- хроматографиялық жүйенің жарамдылығы талаптары орындалады;
- негізгі үдемелі кез (кездер) көрсетілген ұстап тұру уақытынан (уақыттарынан) $\pm 15\%$ шектерінде элюирленеді;
- жылжымалы фазаның соңғы құрамының элюирлеуші қасиеті жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген құрамнан төмен болмауы тиіс.

Егер хроматографиялық жүйенің жарамдылық талаптарына сәйкес болуға қол жеткізу мүмкіндігі болмаса, жиі кідіру көлемін бағалау немесе хроматографиялық бағанды ауыстыру жиі артық болып көрінеді.

Кідіру көлемі. Пайдаланылатын жабдықтар конфигурациясы әдістемеді сипатталған айыруды, ұстап тұру уақыты мен салыстырмалы ұстап тұруды біршама өзгертуі мүмкін, бұл аса кідіру мөлшеріне байланысты орын алуы ықтимал. Жеке фармакопоялық мақалаларда әдетте жеке фармакопоялық мақаланы әзірлеген кезде пайдаланылған жүйе мен нақты пайдаланылатын жүйе арасындағы кідіру мөлшеріндегі айырманы ескере отырып, градиенттің уақытша нүктелеріне бейімделуді қамтамасыз ету арқылы градиенттік элюирлеу бағдарламасы басталғанға дейін изократиялық саты қосылады. Изократиялық сатының ұзақтығын бейімдеу пайдаланылатын талдау жабдығына тәуелді пайдаланушының жауапкершілігіне кіреді. Егер жеке фармакопоялық мақалада оны әзірлеген кезде белгіленген кідіру көлемі келтірілген болса, градиент кестесінде көрсетілген уақыт нүктелері (t , мин) төмендегі формула бойынша есептелген бейімделген уақыт нүктелеріне (t_c , мин) алмастырыла алады:

$$t_c = t - (D - D_0) / F,$$

мұндағы: D – миллилитрлердегі кідіру көлемі;

D_0 – әдістемені әзірлеген кезде пайдаланылған миллилитрлердегі кідіру көлемі;

F – минутқа шаққандағы миллилитрлердегі жылжымалы фаза жылдамдығы.

Осы мақсатпен қосылған изократиялық саты көрсетілген сатысыз қолданылатын әдістемені валидациялау бойынша деректер болған кезде алынып тасталуы мүмкін.

Жылжымалы фазаның су компонентінің рН: түзетуге жол берілмейді.

Жылжымалы фазаның буферлік компонентіндегі тұздардың шоғырлануы: түзетуге жол берілмейді.

Жылжымалы фазаның жылдамдығы: баған көлемдері өзгерген кезде көбірек түзетуге жол беріледі (төмендегі формуланы қараңыз).

Бағанның сипаттамалары:

Жылжымайтын фаза:

- жылжымайтын фаза алмастырғыштарын өзгертуге жол берілмейді (яғни C₁₈-ді C₈-ге ауыстыруға жол берілмейді);

- бөлшектердің көлемі: түзетуге жол берілмейді.

Бағанның көлемі:

- ұзындығы: $\pm 70 \%$;

- ішкі диаметрі: $\pm 25 \%$.

Баған көлемі өзгерген кезде жылжымалы фазаның жылдамдығы қажет болғанда мынадай формула бойынша түзетіле алады:

$$F_2 = F_1 \cdot l_2 \cdot d_2^2 / l_1 \cdot d_1^2,$$

мұндағы: F_1 – жеке фармакопоялық мақалада минутқа шаққанда миллилитрлерде көрсетілген жылжымалы фаза жылдамдығы;

F_2 – минутқа шаққанда миллилитрлерде көрсетілген жылжымалы фазаның түзетілген жылдамдығы;

l_1 – жеке фармакопоялық мақалада миллиметрлерде көрсетілген баған ұзындығы;

l_2 – пайдаланылатын бағанның миллиметрлердегі ұзындығы;

d_1 – жеке фармакопоялық мақалада миллиметрлерде көрсетілген бағанның ішкі диаметрі;

d_2 – пайдаланылатын бағанның миллиметрлердегі ішкі диаметрі.

Температурасы: жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмағанда, бақыланатын жұмыс температурасы кезінде $\pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$.

Детектор толқынының ұзындығы: түзетуге жол берілмейді.

Енгізілетін сынаманың көлемі: қолданылатын детекторлау және үдемелі кездің (кездердің) қайталанушылығы қанағаттанарлық болып қалады деген шартпен азайтыла алады; арттыруға жол берілмейді.

Газды хроматография

Бағанның сипаттамалары:

Жылжымайтын фаза:

- бөлшектердің көлемі: көлемін максималды 50 %-ға азайтуға жол беріледі, арттыруға жол берілмейді (толтырмалы бағандар);

- қабаттың қалыңдығы: -50 %-дан $\pm 100 \%$ -ға дейін (капиллярлы бағандар).

Бағанның көлемі:

- ұзындығы: $\pm 70 \%$;

- ішкі диаметрі: $\pm 50 \%$.

Ағын жылдамдығы: $\pm 50 \%$.

Температурасы: $\pm 10 \%$.

Енгізілетін сынаманың көлемі: қолданылатын детекторлау және қайталанушылығы қанағаттанарлық болып қалады деген шартпен өзгертуге болады.

Шектен асқан флюидті хроматография

Жылжымалы фазаның құрамы: толтырмалы бағандар үшін аздау мөлшердегі еріткіш компонентінің құрамын олардың қайсысы көбірек болуына байланысты $\pm 30\%$ (салыстырмалы құрамы) немесе $\pm 2\%$ (абсолютті құрамы) шектерінде түзетуге болады. Капиллярлы бағандар үшін өзгерістерге жол берілмейді.

Детектор толқынының ұзындығы: түзетуге жол берілмейді.

Бағанның сипаттамалары:

Жылжымайтын фаза:

- бөлшектердің көлемі: көлемін максималды 50% -ға азайтуға жол беріледі, арттыруға жол берілмейді (толтырмалы бағандар).

Бағанның көлемі:

- ұзындығы: $\pm 70\%$;

- ішкі диаметрі:

$\pm 25\%$ (толтырмалы бағандар);

$\pm 50\%$ (капиллярлы бағандар).

Ағын жылдамдығы: $\pm 50\%$.

Температурасы: бақыланатын жұмыс температурасы кезінде $\pm 5\%$.

Енгізілетін сынаманың көлемі: қолданылатын детекторлау және қайталанушылығы қанағаттанарлық болып қалады деген шартпен азайтуға болады; арттыруға жол берілмейді.

САНДЫҚ АНЫҚТАМА

Сандық анықтама кезінде еріткіштер мен реактивтердің үдемелі кездері, сондай-ақ сынақтан өткізіліп жатқан үлгінің жылжымалы фазасы мен матрицасының үдемелі кездері ескерілмейді.

- *Детектор сезімталдығы.* Детектор сезімталдығы детектор құрамына кіретін жылжымалы фазадағы заттың шоғырлану бірлігіне немесе салмағының бірлігіне шаққанда шығаберісіндегі сигналды білдіреді. Әдетте сезімталдық коэффициенті деп аталатын детектордың салыстырмалы сезімталдығы коэффициенті детектордың осы затқа стандартты затқа қатысты сезімталдығын көрсетеді. *Түзету коэффициенті* сезімталдық коэффициентіне кері пропорционал болып келеді.

- *Сыртқы стандарт әдісі.* Айқындалатын компонент (тер) шоғырлануын сынақтан өткізіліп жатқан ерітінді үшін шығарылған үдемелі кез (дер) детекторының сигналы (дары) мен салыстыру ерітіндісі үшін шығарылған үдемелі кез (дер) детекторының сигналын (дарын) салыстыру арқылы табады.

- *Ішкі стандарт әдісі.* Сынақтан өткізілетін ерітінді мен салыстыру ерітіндісіне компоненттің (ішкі стандарттың) тең мөлшерлерін енгізіп, оны зерттеліп жатқан затпен айырады. Ішкі стандарт зерттеліп жатқан затпен өзара әрекеттеспеуі керек, тұрақты

болуы тиіс және құрамында зерттеліп жатқан затпен сәйкес келетін ұстап тұру уақытымен қоспалары болмауы керек. Зерттеліп жатқан заттың шоғырлануын зерттеліп жатқан затқа және сынақтан өткізіліп жатқан ерітіндідегі ішкі стандартқа сәйкес келетін үдемелі кездер аудандарының немесе биіктіктерінің арақатынасын және зерттеліп жатқан затқа және салыстыру ерітіндісіндегі ішкі стандартқа сәйкес келетін үдемелі кездер аудандарының немесе биіктіктерінің арақатынасын салыстыру жолымен айқындайды.

- *Ішкі қалыптандыру әдісі.* Зерттеліп жатқан зат компонентінің пайыздардағы құрамын еріткіштер мен реактивтердің үдемелі кездерін немесе жылжымалы фаза компоненттеріне немесе сынақтан өткізіліп жатқан үлгі матрицасына негізделген үдемелі кездерді, сондай-ақ ауданы есепке алынбайтын шекке тең немесе одан кем заттардың үдемелі кездерін қоспағанда, барлық үдемелі кездердің жалпы ауданынан пайыздарда көрсетілген бөлігі ретінде тиісті үдемелі кездің ауданын айқындау жолымен есептеп шығарады.

- *Калибрлеу функциясы әдісі.* Зерттеліп жатқан заттың өлшенген немесе есептелген сигналы (y) мен мөлшері (шоғырлануы, салмағы және т.б.) (x) арасындағы тәуелділікті айқындап, калибрлеу функциясының теңдеуін есептеп шығарады. Сынақтан өткізу нәтижелері кері функцияның көмегімен зерттеліп жатқан заттың өлшенген немесе есептелген сигналына негізделіп айқындалады.

Салыстыру ерітіндісі ретінде сұйытылған сынақтан өткізілетін ерітіндіні пайдалану арқылы сыртқы стандарт әдісімен, сол сияқты ішкі қалыпқа келтіру әдісімен тектес қоспаларға жасалатын сынақтарда жеке фармакопоялық мақалада келтірілген түзету коэффициенттері (яғни сезімталдық коэффициенті 0,8-ден 1,2-ге дейінгі шектерден шығып кеткен кез) қолданылады.

Егер тектес қоспаларға жасалатын сынақта қоспалар қосындысы айқындалса немесе қоспаны сандық анықтама өткізілсе, тиісті шекті мәндерді және үдемелі кездер аудандарын интеграциялау үшін лайықты шарттарды іріктеп таңдау маңызды. Ондай сынақтарда *есепке алынбайтын шек* әдетте 0,05 %-ды құрайды. Негізгі үдемелі кезбен толық бөлінбейтін кез келген қоспаның үдемелі кезінің ауданын интеграциялау көбінесе үдемелі кездің төменгі нүктелері бойынша (жанама бойынша) экстраполяциялау арқылы өткізіледі.

201020037-2019

2.1.2.37. Капиллярлық электрофорез

ЖАЛПЫ ПРИНЦИПТЕР

Капиллярлық электрофорез анықталатын заттардың зарядталған, тұрақты электр алаңының әсерімен электролит ерітіндісінде еріген бөлшектерінің капиллярының ішіндегі көші-қонға негізделген физикалық талдау әдісін білдіреді.

Анықталатын заттың бөлшектерінің E кернеулі электр өрісінің әсерінен көші-қон жылдамдығы капилляр ішіндегі буферлік ерітіндінің электрофоретикалық қозғалғыштығымен және электроосмотикалық қозғалғыштығымен анықталады. Еріген заттың электрофоретикалық қозғалғыштығы (μ_{ep})

) оның көші-қон процесі (электролиттің түрі мен иондық күші, рН мәні, тұтқырлық және қоспалардың болуы) жүретін қасиеттеріне (электр заряды, молекулалардың мөлшері мен формасы) және буферлік ерітіндінің қасиеттеріне байланысты. Бөлшектер сфералық деп қабылданатын ерітіндінің электрофоретикалық жылдамдығы (v_{ep}) теңдеумен сипатталады:

$$v_{ep} = \mu_{ep} \cdot E = \left(\frac{q}{6\pi \cdot r \cdot \eta} \right) \cdot \left(\frac{V}{L} \right),$$

мұндағы: q – заттың тиімді заряды;

r – зат бөлшектерінің Стоксов радиусы;

η – электролит ерітіндісінің тұтқырлығы;

V – қоса берілген кернеу;

L – капиллярдың жалпы ұзындығы.

Буферлік ерітіндімен толтырылған капиллярды капилляр ішіндегі электр өрісіне орналастырған кезде электроосмотикалық ағын деп аталатын еріткіштің қозғалысы басталады. Электроосмотикалық ағынның жылдамдығы электроосмотикалық қозғалғыштыққа (μ_{eo})

) байланысты, ол өз кезегінде капиллярдың ішкі қабырғасындағы зарядтың тығыздығына және буферлік ерітіндінің қасиеттеріне байланысты. Электроосмотикалық жылдамдық (v_{eo}) теңдеумен сипатталады:

$$v_{eo} = \mu_{eo} \cdot E = \left(\frac{\varepsilon \cdot \zeta}{\eta} \right) \cdot \left(\frac{V}{L} \right),$$

мұндағы: ε – буферлік ерітіндінің диэлектрлік тұрақтысы;

ζ – капилляр бетінің дзета-потенциалы

Заттың жылдамдығы (v) былай анықталады:

$$v = v_{ep} + v_{eo}$$

Зат бөлшектерінің зарядына байланысты оның электрофоретикалық қозғалғыштығы мен электроосмотикалық қозғалғыштығы бірдей немесе қарама-қарсы бағытта болуы мүмкін. Қалыпты капиллярлық электрофорез жағдайында аниондар электроосмотикалық ағынның бағытына қарама-қарсы бағытта қозғалады, ал олардың жылдамдығы электроосмотикалық жылдамдықтан аз болады. Катиондар электроосмотикалық ағынның бағытына сәйкес келетін бағытта қозғалады, ал олардың жылдамдығы электроосмотикалық жылдамдықтан асады. Электроосмотикалық жылдамдық электрофоретикалық жылдамдықтан асып кеткен жағдайда катиондар мен аниондарды бір талдау кезінде бөлуге болады.

Зат енгізілетін капиллярдың ұшынан детекция нүктесіне (капиллярдың тиімді ұзындығы) дейінгі қашықтыққа (l) көшу үшін затқа қажетті уақыт (t) теңдеумен анықталады:

$$t = \frac{l}{v_{ep} + v_{eo}} = \frac{l \cdot V}{(\mu_{ep} + \mu_{eo}) \cdot V}$$

Жалпы алғанда, рН 3-тен жоғары болған кезде, балқытылған кварцтан жасалған беті түрлендірілмеген капиллярлар капиллярдың ішкі қабырғасында орналасқан силанол топтарының иондануына байланысты теріс зарядқа ие болады. Тиісінше, электроосмотикалық ағын анодтан катодқа бағытталған. Еріген заттардың талдаудан талдауға көшу жылдамдығының тиісті туындауына қол жеткізу үшін электроосмотикалық ағын тұрақты болып қалуы тиіс. Кейбір жағдайларда капиллярдың ішкі қабырғасын түрлендіру немесе буферлік ерітіндінің концентрациясын, құрамын және/немесе рН-ын өзгерту арқылы электроосмотикалық ағынды азайту немесе жою талап етіледі.

Сыналатын үлгіні капиллярға енгізгеннен кейін сынама құрамына кіретін анықталатын заттың әрбір ионы өзінің электрофоретикалық қозғалғыштығына сәйкес тәуелсіз аймақ ретінде фондық электролит ортасында көшеді. Әр заттың жолағын кеңейту болып табылатын аймақтың дисперсиясы әртүрлі құбылыстардың салдары болып табылады. Идеалды жағдайда зат аймағын кеңейту процесіне тек капилляр бойымен заттың молекулалық диффузиясы (бойлық диффузия) ғана ықпал етеді. Мұндай идеалды жағдайда теориялық табақшалардың (N) санымен көрінетін аймақтың тиімділігі былай анықталады:

$$N = \frac{(\mu_{ep} + \mu_{eo}) \cdot V \cdot I}{2 \cdot D \cdot L},$$

мұндағы: D – буферлік ерітіндідегі заттың молекулалық диффузиясының коэффициенті.

Практикада жылу конвекциясы, капилляр қабырғаларында үлгіні адсорбциялау процестері, сондай-ақ үлгі мен буферлік ерітінді арасындағы біркелкі емес өткізгіштік, сынаманы енгізуге арналған құрылғының ұзындығы, детектор ұяшығының мөлшері және буферлік ерітінділері бар сыйымдылықтардың әртүрлі деңгейлерде орналасуы жолақ дисперсиясына айтарлықтай үлес қосады.

Екі жолақты бөлуге (ажыратымдылық ретінде көрсетілген, R_s) анықталатын заттар бөлшектерінің электрофоретикалық қозғалғыштығы мен электроосмотикалық қозғалғыштығы өзгерген кезде, сондай-ақ теңдеуге сәйкес әр анықталатын зат үшін жолақтың тиімділігі артқан кезде қол жеткізуге болады:

$$R_s = \frac{\sqrt{N}(\mu_{epb} - \mu_{epa})}{4(\bar{\mu}_{ep} + \mu_{eo})},$$

мұндағы:

μ_{epa}

және

μ_{epb}

— екі бөлінетін заттың электрофоретикалық қозғалғыштығы;

$\bar{\mu}_{ep}$

- екі анықталатын заттың орташа электрофоретикалық қозғалғыштығы

$$\bar{\mu}_{ep} = \frac{1}{2}(\mu_{epb} + \mu_{epa}).$$

АСПАП

Капиллярлық электрофорезге арналған аспап мыналардан тұрады:

- тұрақты токтың реттелетін жоғары вольтты көзі;
 - бір деңгейде орналасқан және құрамында көрсетілген анодты және катодты ерітінділер бар буферлі ерітінділері бар екі резервуар;
 - буферлік ерітінділері бар резервуарларға батырылған және қоректендіру көзіне қосылған екі электрод (катод және анод);
 - бөліну жүретін капилляр (әдетте балқытылған кварцтан жасалған); детекторлардың кейбір типтерін қолданған кезде капиллярда детектор деңгейінде орналасқан оптикалық терезе бар; капиллярдың ұштары буферлік ерітінділері бар резервуарларға орналастырылған; капилляр жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген ерітіндімен толтырылады;
- тиісті сынама енгізу жүйесі;

- белгілі бір уақыт ішінде капиллярдың бөлгіш сегменті арқылы өтетін анықталатын заттардың мөлшерін бақылауға қабілетті детектор; детекторлау әдетте абсорбциялық спектрофотометрияға (ультракүлгін және көрінетін жерлерде) немесе флюориметрияға негізделген, кейбір жағдайларда кондуктометриялық, амперометриялық немесе масс-спектрометриялық детекторлауды да қолдануға болады; ультрафиолет сәулесін сіңірмейтін және флуоресценттемейтін заттарды детекторлаудың балама әдісі жанама детекторлау болып табылады;

- туынды бөлу нәтижелерін алу үшін капилляр ішіндегі тұрақты температураны ұстап тұруға қабілетті термостат;

- тіркеу құрылғысы және ұқсас интегратор немесе компьютер.

Дәл сандық талдау үшін сыни факторлар – бұл сынаманы енгізу процесін анықтау және оны автоматтандыру болып табылады. Сынаманы енгізу ауырлық күшін, қысымды, вакуумды және электрокинетикалық күштерді пайдалануға негізделуі мүмкін. Электрокинетикалық әдіспен енгізілген үлгінің әр компонентінің мөлшері оның электрофоретикалық қозғалғыштығына байланысты, бұл сынаманы енгізудің осы режимін қолданған кезде әртүрлі заттар үшін мүмкін болатын тең емес жағдайларға әкеледі.

Сыналатын үлгі үшін жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген капиллярды, буферлік ерітінділерді, алдын ала дайындауды, сынама ерітіндісін және көші-қон жағдайларын пайдаланады. Қолданылатын электролит ерітіндісі қатты бөлшектерді алып тастау үшін сүзіледі және бөліну процесінде детектордың жұмысына және капиллярда электр байланысының пайда болуына кедергі келтіретін көпіршіктердің пайда болуын болдырмау үшін газсыздандырылады. Заттардың көші-қон уақытының туынды мәндерін қамтамасыз ету үшін әрбір талдау әдістемесі үшін жүйені мұқият жуу әдістемесі әзірленуі тиіс.

КАПИЛЛЯРЛЫҚ АЙМАҚТЫҚ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

ПРИНЦИП

Капиллярлық аймақтық электрофорезде анықталатын заттар қандай да бір қарама-қарсы ағысты ортасы жоқ текбуферлік ерітінді бар капиллярда бөлінеді. Бұл әдісте бөлу үлгінің әртүрлі құрамдастарының жеке жолақтар түрінде әр түрлі жылдамдықпен көші-қонына байланысты. Әр жолақтың қозғалу жылдамдығы еріген зат бөлшектерінің электрофоретикалық қозғалғыштығына және капиллярдағы электроосмотикалық ағынға байланысты (Жалпы принциптерді қараңыз). Кварц бетіне сіңірілетін заттардың бөлінуін жақсарту үшін модификацияланған беті бар капиллярларды қолдануға болады.

Капиллярлық электрофорездің осы түрін пайдалану кезінде кіші ($M_r < 2000$), сол сияқты үлкен молекулаларға ($2000 < M_r < 100\ 000$) талдау жүргізуге болады. Капиллярлық аймақтық электрофорездің жоғары тиімділігіне байланысты зарядтың

массаға қатынасы шамаларында өте аз айырмашылықтары бар молекулаларды бөлуге болады. Бөлінетін буферлік ерітіндіге хиральды селекторлар қосылған кезде хиральды қосылыстарды бөлуге болады.

ОҢТАЙЛАНДЫРУ

Бөлуді оңтайландыру – бұл бірнеше бөлу параметрлері негізгі рөл атқара алатын кешенді процесс болып табылады. Бөлу әдістемелерін жасау кезінде ескерілуі керек негізгі факторлар аспаптық параметрлер, сондай-ақ электролит ерітіндісінің параметрлері болып табылады.

Құралдық параметрлер

Кернеу. Берілген кернеу мен капилляр температурасын оңтайландыру үшін Джоуль қыздыру трафигі пайдалы. Бөлу уақыты қоса берілген кернеуге кері пропорционалды. Алайда, кернеудің жоғарылауы шамадан тыс жылу шығаруға, температураның жоғарылауына және нәтижесінде капиллярдағы буферлік ерітіндіде тұтқырлық градиенттерінің пайда болуына әкелуі мүмкін. Бұл әсер жолақтың кеңеюіне және ажыратымдылықтың төмендеуіне әкеледі.

Полярлығы. Электродтардың полярлығы қалыпты болуы мүмкін (кірістегі анод және шығудағы катод), бұл ретте электроосмотикалық ағын катодқа қарай жылжиды. Электродтардың кері полярлығы жағдайында электромотикалық ағын капиллярдан шығуға бағытталған және электрофоретикалық ағынның мөлшерінен асатын электрофоретикалық қозғалғыштығы бар зарядталған анықталған заттар ғана шығысқа түседі.

Температура. Температура негізінен тұтқырлық пен электр өткізгіштікке, нәтижесінде көші-қон жылдамдығына әсер етеді. Кейбір жағдайларда капилляр температурасының жоғарылауы ақуыз молекулаларында конформациялық өзгерістерге әкелуі мүмкін, бұл олардың көші-қон уақытын және бөліну тиімділігін өзгертеді.

Капилляр. Капиллярдың өлшемдері (ұзындығы мен ішкі диаметрі) талдау уақытына, бөлудің тиімділігіне және жүктеме сыйымдылығына әсер етеді. Капиллярдың тиімді және жалпы ұзындығының артуы электр өрісін әлсіретуі мүмкін (тұрақты кернеуде жұмыс істеген жағдайда), бұл көші-қон уақытының артуына әкеледі. Белгілі бір буферлік ерітінді мен электр өрісі үшін жылу конвекциясы және, демек, үлгінің жолақтарын кеңейту капиллярдың ішкі диаметрінің мөлшеріне байланысты болады. Бұдан басқа, капиллярдың ішкі диаметрінің мөлшері енгізілген сынаманың көлеміне және қолданылатын детекторға байланысты анықтау шегіне әсер етеді.

Үлгі құрамдастарының капилляр қабырғасына адсорбциясы тиімділікті шектейтіндіктен, бөлу әдістемесін жасау кезінде мұндай өзара әрекеттесудің алдын алу жолдарын қарастырған жөн. Ақуыздар жағдайында олардың адсорбциясын болдырмау үшін бірнеше әдіс жасалды. Ақуыздардың адсорбциясының алдын алу үшін осы әдістердің кейбіреулері (рН экстремалды мәндерін қолдану және оң зарядталған буферлік қоспалардың адсорбциясы) буферлік қоспаның құрамын өзгертуді ғана қажет

етеді. Басқа әдістерде капиллярдың ішкі қабырғасы бетіне ковалентті байланысқан полимермен жабылады, бұл ақуыздар мен теріс зарядталған кварц бетінің өзара әрекеттесуіне жол бермейді. Осы мақсаттар үшін бейтарап гидрофильді, катионды немесе анионды полимерлерден тұратын жабындары бар қолдануға дайын капиллярлар шығарылады.

Электролит ерітіндісінің параметрлері

Буферлік ерітіндінің типі мен концентрациясы. Капиллярлық электрофорезге сәйкес келетін буферлік ерітінділер таңдалған рН диапазонында тиісті буферлік сыйымдылыққа ие және токтың пайда болуын азайту үшін төмен қозғалғыштыққа ие.

Буферлік ионның барлық ықтимал жағдайларында еріген заттың қозғалғыштығына сәйкес келетін таңдау жолақтың бұрмалануын азайту үшін маңызды. Анықталған затты еріту үшін қолданылатын еріткіштің типі заттың бағанға шоғырлануына қол жеткізу үшін де маңызды, бұл бөлу тиімділігін арттырады және детекторлауды жақсартады.

Буферлік ерітінді концентрациясының жоғарылауы (берілген рН мәні үшін) электроосмотикалық ағынды және еріген заттың көші-қон жылдамдығын төмендетеді.

Буферлік ерітіндінің рН мәні. Буферлік ерітіндінің рН мәні анықталатын заттың немесе қоспалардың зарядының өзгеруіне, сондай-ақ электроосмотикалық ағынға байланысты бөлінуге әсер етуі мүмкін. Ақуыздар мен пептидтердің бөлінуі кезінде буферлік ерітіндінің рН изоэлектрлік нүктеден (рI) асатын мәннен одан аз мәнге өзгеруі заттың жиынтық теріс зарядын оңға өзгертеді. Буферлік ерітіндінің рН жоғарылауы әдетте электроосмотикалық ағынды арттырады.

Органикалық еріткіштер. Заттардың немесе басқа қоспалардың ерігіштігін арттыру және/немесе үлгі құрамдастарының иондану дәрежесіне әсер ету үшін су буферлік ерітінділерге органикалық модификаторлар (метанол, ацетонитрил және т.б.) қосылуы мүмкін. Буферлік ерітіндіге мұндай органикалық модификаторларды қосу, әдетте, электроосмотикалық ағынның азаюына әкеледі.

Хиральды бөліністерге арналған қоспалар. Оптикалық изомерлерді бөлу үшін бөлінетін буферлік ерітіндіге хиральды селекторды қосады. Ең жиі қолданылатын хиральды селекторлар циклодекстриндер болып табылады, бірақ бұдан басқа краун эфирлері, полисахаридтер және ақуыздар қолданылуы мүмкін. Хиральды тану хиральды селектор мен энантиомерлердің әрқайсысы арасындағы әртүрлі өзара әрекеттесулермен басқарылатындықтан, хиральды қосылыстарға қол жеткізілетін шешім негізінен қолданылатын хиральды селектордың типіне байланысты болады. Осыған байланысты осы бөлу әдістемелерін әзірлеу кезінде қуыстардың әртүрлі мөлшері бар (а-, b- немесе g-циклодекстрин немесе бейтарап (метил-, этил-, тидроксиалкил- және басқалары) немесе иондауға қабілетті (аминометил-, карбоксиметил-, сульфобутилді эфирлер және басқалары) топтары бар түрленген циклодекстриндермен сынау пайдалы болуы мүмкін. Түрленген циклодекстриндерді пайдалану кезінде осы заттардың әртүрлі партиялары арасындағы алмастыру

дәрежесіндегі айырмашылықтарды назарға алу керек, өйткені бұл селективтілікке әсер етуі мүмкін. Хиральды бөлінудегі ажыратымдылықты бақылайтын басқа факторлар – хиральды селектордың концентрациясы, буферлік ерітіндінің құрамы мен рН мәні, сондай-ақ температура болып табылады. Қол жеткізілген ажыратымдылық шамасы метанол немесе несепнәр сияқты органикалық қоспаларды қолдануды өзгерте алады.

КАПИЛЛЯРЛЫҚ ГЕЛЬ – ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

ПРИНЦИП

Капиллярлық гель – электрофорезде бөліну молекулалық елек ретінде әрекет ететін гельмен толтырылған капилляр ішінде жүреді. Кішкентай мөлшердегі молекулалар гель құрылымына оңай еніп, үлкендерге қарағанда тезірек қоныс аударатындықтан, молекулалардың зарядтың массаға қатынасының жақын шамаларымен бөлінуі олардың мөлшеріне сәйкес жүреді. Осылайша, капиллярлық гель – электрофорез әдісі молекулалық массалардың шамалары бойынша жиі зарядтың массаға қатынасына жақын шамада әртүрлі биологиялық макромолекулалар бөлінуі мүмкін (мысалы, ақуыздар мен ДНҚ фрагменттері).

ГЕЛЬДІҢ СИПАТТАМАЛАРЫ

Капиллярлық электрофорезде гельдің екі түрі қолданылады: химиялық түрлендірілген және серпінді түрлендірілген. Химиялық түрлендірілген гелдер, мысалы, көлденең тігілген полиакриламид, капилляр ішіндегі мономерлерді полимерлеу арқылы алынады. Олар әдетте балқытылған кварцтың бетімен химиялық байланысты және капиллярды бұзбай алып тастауға болмайды. Егер гелдер ақуыздарды талдау үшін пайдаланылса, бөлгіш буферлік ерітіндіде әдетте натрий додецил сульфаты болады және сынама енгізер алдында натрий додецилсульфаты мен 2-меркаптоэтанол немесе дитиотреитол қоспасында қыздыру арқылы денатуратталады. Қалпына келтірмейтін жағдайларды қолданған кезде (мысалы, бүлінбеген антиденені талдау) 2-меркаптоэтанол және дитиотреитол қолданылмайды. Көлденең тігілген гелдердегі бөліну бөлінетін буферлік ерітіндінің өзгеруімен (капиллярлық аймақтық электрофорезге арналған бөлімдегі нұсқауларға сәйкес) және оны алу кезінде дененің кеуектілігін бақылау арқылы оңтайландырылуы мүмкін. Көлденең тігілген полиакриламидті гелдердің кеуектілігін акриламид концентрациясын және/немесе тігілетін реагенттің пропорциясын өзгерту арқылы түрлендіруге болады. Әдетте, гельдің кеуектілігінің төмендеуі бөлінетін заттардың қозғалғыштығының төмендеуіне әкеледі. Осындай гелдердің қаттылығының салдарынан ғана сынаманы электрокинетикалық іске қосу пайдаланылуы мүмкін. Динамикалық түрлендірілген гелдер – бұл сызықтық полиакриламид, целлюлоза туындылары, декстран және басқалары сияқты гидрофильді полимерлер, олар су бөлетін буферлік ерітінділерде ериді және молекулалық елек ретінде әрекет ететін бөлу ортасын құрайды. Мұндай бөлу орталарын көлденең тігілген полимерлерге қарағанда оңай алуға болады. Оларды түтікте дайындауға және қысыммен түрлендірілген беті бар капиллярға салуға болады (

электроосмотикалық ағынсыз). Сынаманы әрбір енгізер алдында гельді ауыстыру, әдетте, бөлінудің туындауын жақсартады. Гельдердің кеуектілігі жоғары молекулалық массасы бар полимерлерді қолданған кезде (полимердің белгілі бір концентрациясында) немесе полимердің концентрациясын төмендету арқылы (полимердің белгілі бір молекулалық массасында) артуы мүмкін. Гельдің кеуектілігінің төмендеуі сол буферлік ерітінді үшін заттың сіңімділігінің төмендеуіне әкеледі. Мұндай полимерлер буферлік ерітіндіде еріген кезде тұтқырлығы төмен ерітінділер пайда болғандықтан, сынаманы гидродинамикалық және электрокинетикалық енгізуді қолдануға болады.

КАПИЛЛЯРЛЫҚ ИЗОЭЛЕКТРЛІК ФОКУСТАУ

ПРИНЦИП

Изоэлектрлік фокустау кезінде молекулалар буферлік ерітіндіде ерітілген P_i (полиаминокарбон қышқылдары) мәндерінің кең диапазонына ие амфолиттер шығаратын рН градиентінде зарядталғанға дейін электр өрісінің әсерінен қозғалады. Изоэлектрлік фокустаудың үш негізгі кезеңі фокустау, жүктеу және жұмылдыру болып табылады.

Жүктеу кезеңі. Екі әдіс пайдаланылуы мүмкін:

- бір сатылы жүктеу: сынама амфолитпен араласады және қысыммен немесе вакуумның көмегімен капиллярға енгізіледі;

- дәйекті жүктеу: алдымен капиллярға жетекші буферлік ерітінді, содан кейін амфолиттер, содан кейін амфолиттермен араласқан сынама енгізіледі, содан кейін қайтадан амфолиттер мен соңында буферлік ерітінді енгізіледі. Сынама көлемі рН градиентінің шамасына әсер етпеу үшін аз болуы тиіс.

Фокустау кезеңі. Кернеу қолданылған кезде амфолиттер, олардың жиынтық зарядына байланысты, катод немесе анод бағытына ауысады, осылайша анодтан (рН-ның неғұрлым төмен мәні) катодқа (рН-ның неғұрлым жоғары мәні) градиент жасайды. Бұл кезеңде бөлінетін құрамдастар олардың изоэлектрлік нүктесіне (рI) сәйкес келетін рН мәніне жеткенше және ток өте төмен мәндерге дейін төмендегенше көшеді.

Жұмылдыру кезеңі. Егер детекторлау үшін жұмылдыру қажет болса, мынадай тәсілдердің бірін қолданады:

- бірінші тәсілде жұмылдыру электроосмотикалық ағынның әсерінен фокустау сатысында жүзеге асырылады; электроосмотикалық ағын құрамдастарды фокустауды жүргізуге мүмкіндік беретіндей жеткілікті аз болуы тиіс;

- екінші тәсілде жұмылдыру фокустау сатысынан кейін оң қысымды қолдану арқылы жүзеге асырылады;

- үшінші тәсілде жұмылдыру фокустау сатысынан кейін кернеу қолданылған кезде капиллярдағы рН-ны өзгерту үшін тұздарды катодты немесе анодты (жұмылдыру үшін таңдалған бағытқа байланысты) резервуарға қосу арқылы жүзеге асырылады. рН өзгертіндіктен ақуыздар мен электролиттер қосылған тұздары бар резервуарға қарай жылжиды және детектор арқылы өтеді.

ΔpI ретінде берілген қол жеткізілетін бөліну рН градиентіне (dpH/dx), pI әртүрлі шамалары бар амфолиттердің санына, молекулалық диффузия коэффициентіне (D), электр өрісінің кернеуіне (E) және рН өзгерген кезде анықталатын заттың электрофоретикалық қозғалғыштығының өзгеруіне байланысты ($-d\mu/dpH$):

$$\Delta pI = 3 \cdot \sqrt{\frac{D \cdot (dpH/dx)}{E \cdot (-d\mu/dpH)}}$$

ОҢТАЙЛАНДЫРУ

Бөлу әдістемелерін жасау кезінде ескерілетін негізгі параметрлер мыналар болып табылады.

Кернеу. Капиллярлық изоэлектрлік фокустауда фокустау сатысында өте жоғары кернеулі электр өрісі қолданылады – 300 В/см-ден 1000 В/см-ге дейін.

Капилляр. Жұмылдыру тәсіліне байланысты (жоғарыдан қараңыз) электроосмотикалық ағын азайтылуы немесе басылуы тиіс. Беті түрлендірілген капиллярлар, әдетте, электроосмотикалық ағынды азайтады.

Ерітінділер. Анодты буферлік ерітіндісі бар резервуарды рН мәні қышқыл амфолиттердің көпшілігінің pI мәнінен аз ерітіндімен, ал катодты резервуарды рН мәні негізгі амфолиттердің көпшілігінің pI мәнінен үлкен ерітіндімен толтырады. Анодты буферлік ерітінділер үшін фосфор қышқылы жиі қолданылады, ал катодты ерітінділер үшін натрий гидроксиді қолданылады.

Метилцеллюлоза сияқты полимерді амфолит ерітіндісіне қосу тұтқырлықтың жоғарылауына байланысты конвективті күштердің (егер бар болса) және электроосмотикалық ағынның басылуына әкеледі. Сатылатын амфолиттер рН-ның көптеген диапазондарын қамтиды, ал қажет болған жағдайда рН-ның кең ауқымын алу үшін оларды араластыруға болады. рН кең диапазондары изоэлектрлік нүктенің шамасын бағалау үшін қолданылады, ал тар диапазондар талдаудың дәлдігін жақсарту үшін қолданылады. Калибрлеу үшін ақуыз маркерлерінің сериясы үшін көші-қон уақыты мен изоэлектрлік нүкте арасындағы байланысты қолдануға болады. Қажет болса, фокустау сатысында изоэлектрлік нүктеде ақуыздардың тұндырылуына буферлік ерітіндіге глицерин, беттік белсенді заттар, несепнәр немесе цвиттер-иондық буферлік ерітінділер қосу арқылы жол берілмейді. Несепнәр концентрацияға байланысты ақуыздарды денатурациялайтынын есте ұстаған жөн.

МИЦЕЛЛЯРЛЫҚ ЭЛЕКТРОКИНЕТИКАЛЫҚ ХРОМАТОГРАФИЯ

ПРИНЦИП

Мицеллярлық электрокинетикалық хроматографияда (МЭКХ, МЕКС) бөліну электролит ерітіндісінде жүреді, оның құрамында мицелла түзілуінің шектік шоғырлануынан (МШШ) асатын концентрациядағы үстіңгі белсенді зат бар. Еріген заттың молекулалары су буферлік ерітінді мен мицеллалар түзетін жалған қозғалатын

фаза арасында олардың таралу коэффициентіне сәйкес бөлінеді. Осылайша, бұл әдісті электрофорез және хроматография буданы ретінде қарастыруға болады. Ол сонымен қатар капиллярлық электрофорезге тән тиімділікті, жылдамдықты, сондай-ақ жабдықты, сақтай отырып, зарядталған және бейтарап ерітінділерді бөлу үшін пайдаланылуы мүмкін. МЭХХ-де кеңінен қолданылатын үстіңгі белсенді заттардың бірі – анионды үстіңгі белсенді натрий додецилсульфаты болып табылады. Басқа үстіңгі белсенді заттар да қолданылады, мысалы, цетилтриметиламмоний тұздары сияқты катионды үстіңгі белсенді заттар.

Бөлу механизмі мынадан тұрады. Бейтарап немесе сілтілі ортада күшті электроосмотикалық ағын пайда болады, ол бөлінетін буферлік ерітіндінің иондарын катодқа қарай жылжытады. Егер натрий додецилсульфаты үстіңгі белсенді зат ретінде пайдаланылса, анионды мицеллалардың электрофоретикалық көші-қоны қарама-қарсы бағытта, яғни анодқа қарай жүреді. Нәтижесінде мицеллалардың жалпы көші-қон жылдамдығы электролит ерітіндісінің ағын жылдамдығымен салыстырғанда төмендейді. Бейтарап бөлінетін заттар жағдайында анықталатын заттың көші-қон жылдамдығы оның мицелла мен су буферлік ерітінді арасындағы таралу коэффициентінің шамасына ғана байланысты болады, өйткені анықталатын зат мицелла мен су буферлік ерітіндісі арасында бөлінуге қабілетті болғандықтан, электрофоретикалық қозғалғыштығы болмайды. Электрофореграммада бөлінетін зарядталмаған еріген заттардың әрқайсысына сәйкес келетін шыңдар әрдайым электроосмотикалық ағын маркерінің шыңы мен мицелла шыңы арасында болады (осы екі шыңның арасындағы уақыт бөлу терезесі деп аталады). Зарядталған еріген заттар үшін көші-қон жылдамдығы мицелла мен су буферлік ерітіндісі арасындағы заттың таралу коэффициентіне де, мицелла болмаған кезде заттың электрофоретикалық қозғалғыштығына да байланысты.

Бейтарап және әлсіз иондалған еріген заттардың МЭХХ-тегі бөліну тетігі негізінен хроматографиялық болғандықтан, еріген заттың көші-қоны мен ажыратымдылық бөлудің концентрациялық коэффициенті (D_m) деп те аталатын заттардың кідірту коэффициентінің (k') көмегімен сипатталуы мүмкін, ол, мицелладағы еріген заттың моль мөлшерінің осы заттың жылжымалы фазадағы моль мөлшеріне қатынасын білдіреді.

Бейтарап қосылыстар үшін k' былайша анықталады:

$$k' = \frac{t_R t_0}{t_0 \cdot (1 - \frac{t_R}{t_{mc}})}$$

мұндағы: t_R – еріген заттың көші-қон уақыты;

t_0 – кідірмейтін еріген затты талдау уақыты (мицеллаға кірмейтін электросмотикалық ток маркерінің көмегімен анықталады, мысалы, метанол);

t_{mc} – мицелланың көші-қон уақыты (мицеллада толықтай бола тұра, көшіп қонып жүретін Судан III сияқты мицелла маркерінің көмегімен өлшенеді);

K – еріген затты бөлу коэффициенті;

V_S – мицеллярлық фазаның көлемі; V_M – жылжымалы фазаның көлемі.

Осыған ұқсас екі жақын көшіп-қонатын заттардың шыңы арасындағы ажыратымдылық (R_S) мынау ретінде анықталады:

$$R_S = \frac{\sqrt{N}}{4} \cdot \frac{\alpha - 1}{\alpha} \cdot \frac{k'_b}{k'_b + 1} \cdot \frac{1 - \left(\frac{t_0}{t_{mc}}\right)}{1 + k'_a \cdot \left(\frac{t_0}{t_{mc}}\right)},$$

мұндағы: N – заттардың біріне арналған теориялық тарелкалар саны;

a – селективтілік;

$k'a$ және $k'b$ – тиісінше екі зат үшін де кідірту коэффициенттері ($k'b > k'a$).

K және R_S мәндері үшін ұқсас, бірақ бірдей емес теңдеулер зарядталған заттарды бөлу кезінде де қолданылады

ОҢТАЙЛАНДЫРУ

МЭКХ-де бөлу әдістемелерін жасау кезінде ескерілуі керек негізгі параметрлер құралдық, сонымен қатар электролит ерітіндісінің параметрлері болып табылады.

Құралдық параметрлер

Кернеу. Бөлу уақыты қоса берілген кернеуге кері пропорционалды. Алайда, кернеудің жоғарылауы шамадан тыс жылу шығаруға, температураның жоғарылауына және нәтижесінде капиллярдағы буферлік ерітіндіде температура мен тұтқырлық градиенттерінің пайда болуына әкелуі мүмкін. Бұл әсер әсіресе жоғары электр өткізгіштігі бар және құрамында мицелла бар буферлік ерітінділерге тән. Қанағаттанарлықсыз жылу конвекциясы жолақтың кеңеюіне әкеледі және ажыратымдылықты азайтады.

Температура. Капилляр температурасының өзгеруі заттың буферлік ерітінді мен мицелла арасындағы таралу коэффициентіне, мицелла түзілуінің шектік шоғырлануына және буферлік ерітіндінің тұтқырлығына әсер етеді. Бұл параметрлер еріген заттың көші-қон уақытының шамасына үлес қосады. Тиісті салқындату жүйесін пайдалану еріген заттардың көші-қон уақытының жаңғыртылуын жақсартады.

Капилляр. Капиллярлық аймақтық электрофорез сияқты, капилляр мөлшері (ұзындығы мен ішкі диаметрі) талдаудың ұзақтығына және бөлудің тиімділігіне әсер етеді. Капиллярдың тиімді және жалпы ұзындығының артуы электр өрісін әлсіретуі (

тұрақты кернеуде жұмыс істеген жағдайда), көші-қон уақытын арттыруы және бөлу тиімділігін жақсартуы мүмкін. Ішкі диаметр жылу конвекциясын (белгілі бір буферлік ерітінді мен электр өрісі үшін) және тиісінше зат жолағының кеңеюін бақылайды.

Электролит ерітіндісінің параметрлері

Үстіңгі белсенді заттың типі мен концентрациясы. Үстіңгі белсенді заттың типі хроматографиядағы қозғалмайтын фаза сияқты ажыратымдылыққа әсер етеді, өйткені ол бөлінудің селективтілігін өзгертеді. Бейтарап қосылыстың мәні Lgk' жылжымалы фазадағы үстіңгі белсенді зат концентрациясы ұлғайған кезде сызықты түрде артады. МЭКХ-тегі ажыратымдылық k' шамасы

$$\sqrt{t_{mc} / t_0},$$

мәніне жақындағанда максимумға жететіндіктен, жылжымалы фазадағы үстіңгі белсенді зат концентрациясының өзгеруі ажыратымдылық шамасын өзгертеді.

Буферлік ерітіндінің рН мәні. рН мәні иондалмаған заттардың бөліну коэффициентін өзгертпесе де, ол беті түрлендірілмеген капиллярлардағы электроосмотикалық ағынды өзгерте алады. Буферлік ерітіндінің рН мәнінің азаюы электроосмотикалық ағынды азайтады және осылайша талдау ұзақтығының артуына байланысты МЭКХ-тегі бейтарап заттардың ажыратымдылығын арттырады.

Органикалық еріткіштер. Гидрофобты қосылыстардың МЭКХ-бөлінуін жақсарту үшін электролит ерітіндісіне органикалық модификаторларды (метанол, пропанол, ацетонитрил және т.б.) қосуға болады. Мұндай модификаторларды қосу, әдетте, көші-қон уақытын және бөлінудің селективтілігін азайтады. Органикалық модификаторлардың қосылуы мицелла түзілуінің шектік шоғырлануының мөлшеріне әсер ететіндіктен, анықталған үстіңгі белсенді зат концентрациясы мицелланың түзілуін тоқтатқанға дейін немесе осы процеске теріс әсер еткенге дейін, мицеллалардың жойылып кетуіне және бөлінудің тоқтатылуына әкелетін органикалық модификатордың белгілі бір пайызында ғана қолданыла алады. Мицеллалардың органикалық еріткіштің көп мөлшері болған кезде ыдырауы әрдайым одан әрі бөлінудің мүмкін еместігін білдірмейді; кейбір жағдайларда иондық беттік белсенді заттың мономері мен бейтарап бөлінетін зат арасындағы гидрофобты өзара әрекеттесу электрофоретикалық жолмен бөлуге болатын сольвофобты кешендердің пайда болуына әкеледі.

Хиральды бөліністерге арналған қоспалар. МЭКХ пайдаланып, көмегімен энантиомерлерді бөлу үшін хиральды селектор мицеллярлық жүйеге қосылады не үстіңгі белсенді затпен ковалентті түрде байланысады не мицеллалар ыдырайтын электролит ерітіндісіне қосылады. Хиральды бөлінуге қабілетті мицеллалар әдетте өзіне *N*-додеканил-*L*-аминқышқылдарының тұздарын, өт қышқылдарының тұздарын және т.б. қамтиды. Хиральды бөлінуді құрамында ахиральды үстіңгі белсенді заттар мицеллалары бар электролиттердің ерітінділеріне қосылған циклодекстриндердің көмегімен де жүргізуге болады.

Басқа қоспалар. Селективтілікті өзгерту үшін буферлік ерітіндіге әртүрлі реагенттерді қосуды болжайтын бірнеше тәсіл бар. Циклодекстриндердің кейбір типтерін буферлік ерітіндіге қосу гидрофобты заттардың мицелламен өзара әрекеттесуін азайту үшін, осылайша қосылыстардың осы типі үшін бөліну селективтілігін арттырып пайдаланылуы мүмкін.

Бөлінетін зат пен мицелла арасындағы өзара әрекеттесуді өзгертуге қабілетті заттарды қосу соңғысына адсорбция салдарынан МЭХХ-де бөлінудің селективтілігін жақсарту үшін қолданылады. Бұл қоспалар екінші үстіңгі белсенді зат (иондық немесе иондық емес) болуы мүмкін, ол мицеллада еритін және бөлінетін заттармен үйлестіру кешендерін құрайтын аралас мицеллалардың немесе металл катиондарының санын көбейтеді.

САНДЫҚ АНЫҚТАМА

Шыңдардың аудандары нәтижесінде өтелуге мүмкіндік беретін түзетілген аумақты алу үшін көші-қонның тиісті уақыттарымен бөлінуі тиіс:

- кідірту уақытын талдаудан талдауға ығыстыру және сол арқылы талдамалық сигнал шамасындағы айырмашылықтарды азайту;

- әртүрлі көші-қон уақыты бар сынама құрамдастарының әртүрлі талдамалық сигналдары.

Ішкі стандартты қолданған кезде сыналатын заттың шыңы ішкі стандарттың шыңымен жабылмайтынына көз жеткізіңіз.

ЕСЕПТЕУЛЕР

Алынған деректер бойынша сыналатын құрамдастың немесе құрамдастардың құрамы есептеледі. Егер көрсетілген болса, еріткіштерге немесе кез келген қосылған реагенттерге сәйкес келетін шыңдарды қоспағанда (қалыпқа келтіру әдісі), барлық шыңдардың түзетілген аудандарының пайыздық бөлігі ретінде шыңның немесе шыңдардың түзетілген ауданын анықтау арқылы үлгінің бір немесе бірнеше құрамдастарының пайыздық мөлшерін есептейді. Автоматтандырылған интеграция жүйесін (интегратор немесе деректерді алу және өңдеу жүйесі) пайдалану ұсынылады.

ЖҮЙЕНІҢ ЖАРАМДЫЛЫҒЫ

Жүйенің жарамдылық параметрлері капиллярлық электрофорез жүйесінің әрекетін тексеру үшін қолданылады. Параметрлерді таңдау капиллярлық электрофорездің қолданылатын түріне байланысты. Оларға мыналар жатады: сыйымдылық коэффициенті (k') (тек мицеллярлық электрокинетикалық хроматография үшін), теориялық тарелкалар саны (N), симметрия коэффициенті (A_s) және ажыратымдылық (R_s). Алдыңғы бөлімдерде N және R_s есептемелеріне арналған теңдеулер сипатталған, төменде электрофореграммалардан осы параметрлерді есептеуге мүмкіндік беретін теңдеулер келтірілген.

ТЕОРИЯЛЫҚ ТАРЕЛКАЛАР САНЫ

Теориялық тарелкалар саны (N) мына формула бойынша есептелуі мүмкін:

$$N = 5,54 \cdot \left(\frac{t_R}{w_h} \right)^2,$$

мұндағы: t_R – көші-қон уақыты немесе базалық желі бойынша сынаманы енгізу нүктесінен құрамдасқа сәйкес келетін шыңның максимумынан түсірілген перпендикулярға дейінгі қашықтық;

w_h – биіктіктің жартысындағы шыңның ені.

АЖЫРАТЫМДЫЛЫҚ

Шыңдардың биіктігі бойынша жақын екі құрамдастың шыңдарының ажыратымдылығын (R_s) мынадай формула бойынша есептеуге болады:

$$R_s = \frac{1,18 \cdot (t_{R2} - t_{R1})}{w_{h1} + w_{h2}}, \quad t_{R2} > t_{R1},$$

мұндағы: t_{R1} және t_{R2} – қон уақыты немесе базалық желі бойынша сынаманы енгізу нүктесінен екі көрші шыңдардың максимумынан түсірілген перпендикулярға дейінгі қашықтық;

w_{h1} және w_{h2} – биіктіктің жартысындағы шыңдардың ені.

Қажет болған кезде, ажыратымдылық стандартты үлгіде ішінара бөлінген екі шыңның арасындағы ойықтың биіктігін (H_v), кіші шыңның биіктігін (H_p) өлшеу және шыңның/ойықтың қатынасын өлшеу арқылы есептеуге болады:

$$p / v = \frac{H_p}{H_v}.$$

СИММЕТРИЯ КОЭФФИЦИЕНТІ

Шыңның симметрия коэффициенті (A_s) мынадай формула бойынша есептеледі:

$$A_s = \frac{w_{0,05}}{2d},$$

мұндағы: $w_{0,05}$ – шыңның биіктігінің жиырмасыншы бөлігіндегі ені;

d – шыңның максимумынан түсірілген перпендикуляр мен шыңның биіктігінің жиырмасыншы бөлігіндегі алдыңғы шекарасының арасындағы қашықтық.

Аудандардың қайталануына арналған сынақтар (аудандардың стандартты ауытқуы немесе көші-қон ауданы/уақыт қатынасы) және көші-қон уақыты (көші-қон уақытының стандартты ауытқуы) жарамдылық параметрлері ретінде қолданылады. Көші-қон уақытының қайталануы капиллярды жуу рәсімінің жарамдылығын сынауды қамтамасыз етеді. Көші-қон уақытының қайталануының нашарлауын алдын алудың балама тәсілі көші-қон уақытын ішкі стандарттың көші-қон уақытына қатысты пайдалану болып табылады.

Байланысты қоспаларды анықтау үшін стандартты үлгі үшін сигнал/шу қатынасын растау сынағы (немесе сандық анықтау шегін анықтау) пайдалы болуы мүмкін.

СИГНАЛ/ШУ ҚАТЫНАСЫ

Анықтау және сандық анықтау шектері тиісінше 3 және 10 сигнал/шу қатынасына жауап береді. Сигнал/шу қатынасы (S/N) мынадай формула бойынша есептеледі:

$$S/N = \frac{2H}{h},$$

мұндағы: H – қаралып отырған құрамдас шыңның электрофореграммадағы биіктігі; биіктікті шыңның максимумынан қашықтықта байқалатын сигналдың экстраполяцияланған базалық сызығына дейін оның биіктігінің жартысындағы шыңның кемінде жиырма еселенген еніне тең өлшейді;

h – бақылау ерітіндісін енгізу кезінде алынған, шыңның биіктігінің жартысындағы шыңның енінен кемінде жиырма есе тең қашықтықта көрсетілген салыстыру ерітіндісінің электрофореграммасында байқалатын және мүмкіндігінше шыңды табу мүмкін болатын жердің екі жағында орналасқан электрофореграммадағы фондық шу аймағы.

201020039-2019

2.1.2.38. Изоэлектрлік фокустау

ЖАЛПЫ ПРИНЦИПТЕР

Изоэлектрлік фокустау (ИЭФ) – бұл белоктардың изоэлектрлік нүктелеріне сәйкес бөлінуіне негізделген электрофорез әдісін білдіреді. Бөліну амфотерлік электролиттердің (амфолиттердің) қоспасы бар полиакриламидті немесе агарозды гельден жасалған пластинада жүзеге асырылады. Электр өрісінің әсерінен амфолиттер рН градиентін жасап, гелге көшеді. Кейбір жағдайларда әлсіз қышқылдарды немесе негіздерді дайындау кезінде гелдің белгілі бір жерлеріне қосу арқылы алынған рН бекітілген градиенті бар гелдер қолданылады. Жағылған ақуыздар олардың изоэлектрлік нүктесімен (pI) бірдей рН мәні бар гел фракциясына жеткенде, бұл ақуыздардың заряды бейтараптандырылады және көші-қон тоқтайды. Градиенттерді таңдалған амфолит қоспасына байланысты әр түрлі рН диапазонында жасауға болады.

ТЕОРИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕР

Изоэлектрлік нүктеде ақуыз молекуласы зарядталмайды және электр өрісінің әсерінен гель матрицасында қозғалмайды. Оның орын ауыстыруы диффузия нәтижесінде жүруі мүмкін. рН градиенті ақуызды осы затты шоғырландыру арқылы изоэлектрлік күйде қалуға мәжбүр етеді. Мұндай шоғырлану "фокустау" деп аталады. Қоса берілген кернеудің жоғарылауы немесе жағылған зат мөлшерінің азаюы жолақтардың бөлінуін жақсартады. Қоса берілген кернеудің мәні бөлінетін жылумен шектеледі, оны тарату керек. Гельдің жұқа қабаттарын, сондай-ақ термостаттау құрылғысымен басқарылатын тиімді салқындату плиталарын қолдану гелдің жануын болдырмайды және сонымен бірге дәл фокустауды қамтамасыз етеді. Бөліну екі көршілес жолақты бөлу үшін қажет ең аз рІ (ΔrI) айырмашылығымен бағаланады:

$$\Delta rI = 3 \cdot \sqrt{\frac{D(dpH/dx)}{E(-d\mu/dpH)}}$$

мұндағы: D – белок диффузиясының коэффициенті;

$$\frac{dpH}{dx}$$

– градиент рН;

E – электр өрісінің кернеулігі, сантиметр вольтпен;

$$-\frac{d\mu}{dpH}$$

диапазондағы рН өзгерген кезде рН затының қозғалғыштығының өзгеруі, рІ-ге жақын

Себебі D және

$$-\frac{d\mu}{dpH}$$

белгілі бір ақуыз үшін өзгеруі мүмкін емес, рН-ның неғұрлым тар диапазонын қолдану кезінде немесе электр өрісінің кернеулігін арттыру кезінде бөлуді жақсартуға болады.

Жетекші амфолиттері бар ИЭФ гелін қолданған жағдайда ақуыз жолақтары арасындағы ажыратымдылық өте жақсы. Бекітілген рН градиенттерін қолдану кезінде ажыратымдылықты жақсартуға болады, оны жасау үшін гель матрицасымен сополимерленген жетекші электролиттерге ұқсас буферлік заттар қолданылады. Жетекші электролиттері бар гелді қолданған кезде рІ мәні 0,02 рН бірлік шегінде ерекшеленетін ақуыздар бөлінуі мүмкін, ал бекітілген рН градиенттері изоэлектрлік нүктелері шамамен 0,001 рН әртүрлі болатын ақуыздарды бөлуге мүмкіндік береді.

ПРАКТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Үлгінің сипаттамаларына және/немесе дайындауға ерекше назар аудару керек. Үлгіде тұздардың болуы бірқатар проблемаларды тудыруы мүмкін, сондықтан оны дайындаған кезде диализді немесе гель-фильтрацияны қолдана отырып, иондалған суды немесе амфолиттердің 2% ерітіндісін қолданған дұрыс.

Полиакриламидті гельдердің жұқа қабатында фокустауды аяқтауға қажетті уақытты гель бетінің әртүрлі аймақтарына боялған ақуызды (мысалы, гемоглобинді) қолдану және электр өрісін қолдану арқылы анықталады: барлық түсірулер бірдей жолақ үлгісін берген кезде тұрақты күйге қол жеткізіледі. Кейбір жағдайларда фокустың аяқталуы туралы үлгіні қолданғаннан кейін өткен уақыт бойынша бағаланады.

ИЭФ түпнұсқалықты сынау ретінде пайдаланылуы мүмкін. Бұл жағдайда геледегі көшетін сынақ үлгісі тиісті стандартты үлгімен және ИЭФ калибрлеу ақуыздарымен салыстырылады. ИЭФ шекті ұстауға арналған сынақ ретінде пайдаланылуы мүмкін. Бұл ретте, егер өлшеу денситометрдің немесе жолақтағы ақуыздың салыстырмалы концентрациясын анықтауға мүмкіндік беретін ұқсас құрылғының көмегімен жүргізілсе, ИЭФ-тағы жолақтың тығыздығы, тиісінше, стандартты үлгіні пайдалану кезінде пайда болатын ИЭФ-тағы жолақпен салыстырылады. ИЭФ ақуыздардың сандық құрамын сынау кезінде де пайдаланылуы мүмкін.

АСПАП

ИЭФ арналған аспап мыналардан тұрады:

- тұрақты потенциалды, ток пен қуатты құру үшін басқарылатын генератор; шамасы 2500 В потенциалдар қолданылады: олар қолданылатын жұмыс жағдайлары үшін оңтайлы болып саналады; тұрақты қуаты 30 Вт-қа дейінгі ток көзі ұсынылады;

- салқындалатын пластинка немесе геледі жағуға негіз болатын қолайлы материал бар қатты пластикалық ИЭФ камералары;

- анодтық және катодтық электролиттердің ерітінділеріне малынған, ені, ұзындығы мен қалыңдығы бойынша қағаз бітелелердің көмегімен гелемен байланысқан платина электродтары бар полимерлі қақпақ.

ПОЛИАКРИЛАМИДТІ ГЕЛЬДЕРДЕ

ИЗОЭЛЕКТРЛІК ФОКУСТАУ:

ЕГЖЕЙ-ТЕГЖЕЙЛІ ӘДІСТЕМЕ

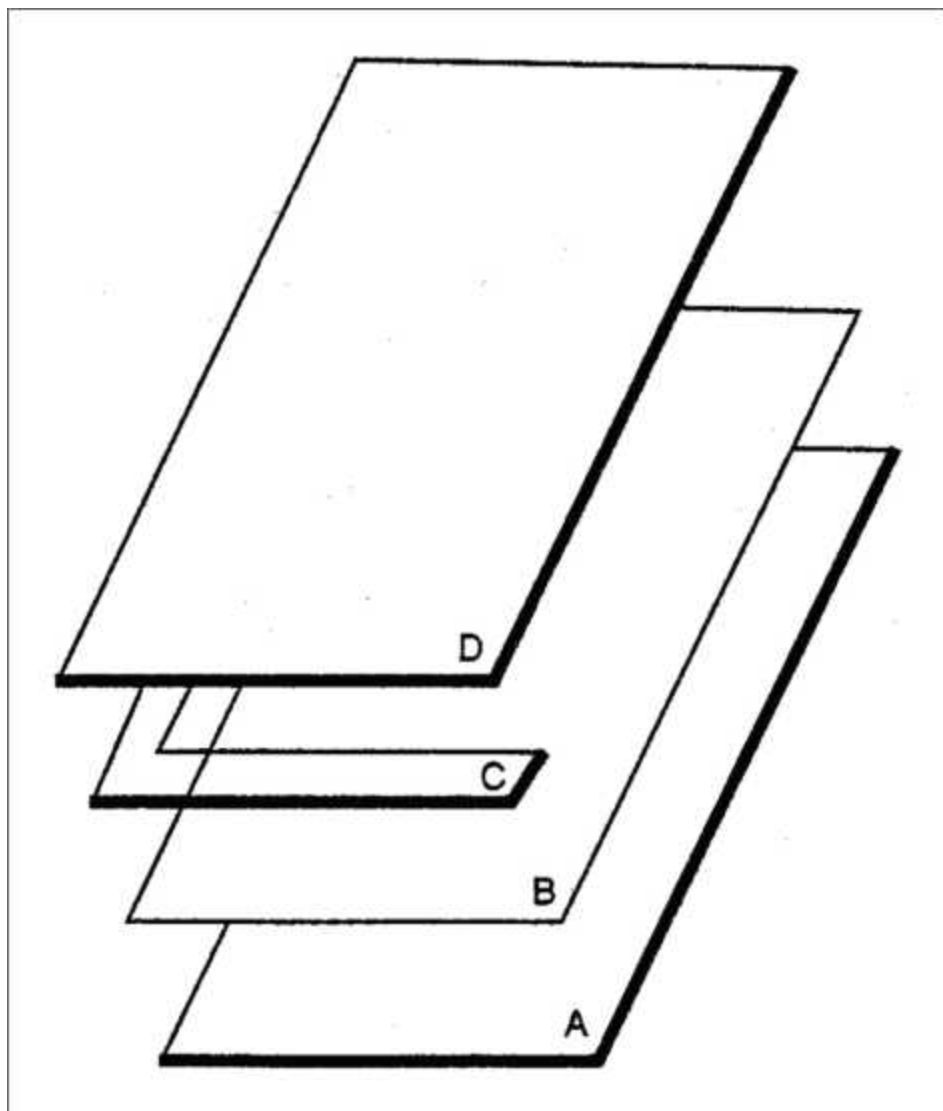
Төменде келтірілген әдістеме жеке фармакопоялық мақалада басқа нұсқаулар болмаған кезде орындалатын полиакриламидті гель пластиналарындағы ИЭФ рәсімінің егжей-тегжейлі сипаттамасын білдіреді.

ГЕЛЬ ДАЙЫНДАУ

Қалыптау матрицасы. Қалыптау матрицасы (2.1.2.38.-1-суретті қараңыз) гелемен жұмысты жеңілдету үшін полиэфирлі пленка (B), бір немесе бірнеше кергіш бөлшектер (C), екінші шыны пластинка (D) және бүкіл құрылымды бекітетін қысқыштар орналастырылған шыны пластинадан (A) тұрады.

7,5% полиакриламидті гелі. 29,1 т акриламид Р және 0,9 т метиленбисакрилмид Р 100 мл суда ерітіледі. Алынған ерітіндінің 2,5 көлеміне жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген амфолиттердің қоспасы қосылады және сумен Р 10 мл көлеміне жеткізіледі. Ерітіндіні мұқият араластырылып, газсыздандырады.

Пішінді дайындау. Полиэфир пленкасы төменгі шыны пластинкаға салынып, аралық бөлік салынып, екінші шыны пластинкаға салынады және құрылымды қысқыштармен бекітеді.



2.1.2.38.-1-сурет – Қалыптау матрицасы

Қолданар алдында ерітінді магниттік араластырғышқа салынып, оған 100 г/л аммоний персульфаты Р ерітіндісінің 0,25 көлемі және тетраметилэтилендиаминнің Р 0,25 көлемі қосылады. Пішіннің шыны пластинкалары арасындағы кеңістікті дереу ерітіндімен толтырады.

ӘДІСТЕМЕ

Пішінді құрамдас бөліктерге бөледі және полиэфир пленкасын қолдана отырып, гельді ауа көпіршіктерінің пайда болуына жол бермей, қолайлы сұйықтықтың бірнеше миллилитрімен суланған салқындатылған төсенішке көшіреді. Жеке фармакопоялық мақаладағы нұсқауларға сәйкес сыналатын ерітінділер мен салыстыру ерітінділерін дайындайды. Үлгіні жағу үшін гель бетіне мөлшері шамамен 10 мм x 5 мм қағаз жолақтары салынып, олардың әрқайсысы сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітіндісінің көрсетілген мөлшерімен сіңіріледі. Сондай-ақ, жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген гельді калибрлеу үшін рН маркерлері ретінде қызмет ететін изоэлектрлік нүктелердің белгілі шамалары бар ақуыз ерітіндісінің мөлшерін жағады. Кейбір хаттамаларда импрегнирленген қағаз жолақтардың орнына үлгі ерітіндісін орналастыруға арналған шұңқырлары бар гель қолданылады. Гельдің ұзындығына сәйкес келетін ұзындықтағы қағаздың 2 жолағын кесіп тастайды және оларды электролиттер: анодқа арналған қышқыл және катодқа арналған сілті (анод пен катод ерітінділерінің құрамы жеке фармакопоялық мақалада келтірілген) ерітінділерімен сіңдіреді. Бұл қағаз білтелерді гелдің әрбір жағына оның шекарасынан бірнеше миллиметр қашықтықта орналастырады. Қақпақты электродтар қағаз жолақтарымен (тиісінше анод және катод өрістері) байланыста болатындай етіп орнатады. Жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген электр өрісінің параметрлерін қолдана отырып, изоэлектрлік фокусты орындайды. Стандартты ақуыздар қоспасының көші-қоны тұрақтанған кезде қуат көзі өшіріледі. Пинцеттің көмегімен үлгіні қолдануға арналған жолақтар мен 2 электрод білтесі алып тасталады. Гельді *полиакриламидті геледе Р изоэлектрлік фокустау үшін бекітетін ерітіндіге* батырады. Бөлме температурасында 30 мин бойы мұқият шайқап, бабына келтіреді. Ерітіндіні төгіп тастайды және 200 мл *түссіздендіретін ерітінді Р* қосады. 1 сағат бойы араластырып, бабына келтіреді. Гельді кептіреді, *Кумасси бояғыш ерітіндісін Р* қосады. 30 минут бойы ұстайды және гель таза фонда жолақтар айқын көрінгенше *түссіз ерітіндісінің Р* пассивті диффузиясы арқылы түссізденеді. Электрофореграммадағы жолақтардың жағдайы мен қарқындылығын жеке фармакопоялық мақаладағы нұсқауларға сәйкес белгілейді.

ТОЛЫҚ ӘДІСТЕМЕНІҢ ӨЗГЕРІСТЕРІ (ВАЛИДАЦИЯ НЫСАНАСЫ)

Изоэлектрлік фокустаудың жалпы әдістемесіне сілтеме жасалған жерде изоэлектрлік фокустаудың әдіснамасындағы немесе әдістемесіндегі өзгерістер валидация нысанасы болуы мүмкін. Олар мыналарды қамтиды:

- сатылымда бар зауыттық гелдерді, сондай-ақ бояғыш және түссіздендіретін жинақтарды пайдалану;
- бекітілген рН градиенттерін пайдалану;
- өзекті гелдерді пайдалану;
- ультра жұқа (0,2 мм) гелдерді қоса алғанда, әртүрлі мөлшердегі гель кассеталарын пайдалану;

- үлгінің әртүрлі көлемдерін немесе қағаздан жасалмаған шаблондарды немесе білтелерді пайдалануды қамтитын үлгіні салу әдістемесіндегі өзгерістер;

- гельдің және жабдықтың мөлшеріне байланысты электр өрісінің өзгеруін қамтитын орын ауыстырудың баламалы шарттарын пайдалану, сондай-ақ жолақ тұрақтылығын субъективті интерпретациялаудың орнына белгіленген көші-қон уақытын пайдалану;

- алдын ала фокустау сатысын қосу;
- автоматтандырылған жабдықты пайдалану;
- агароза гелдерін пайдалану.

ИЗОЭЛЕКТРЛІК ФОКУСТАУ ӘДІСТЕМЕСІНІҢ ВАЛИДАЦИЯСЫ

Сипатталған әдістемеге қатысты баламалы әдістемелерді пайдалану кезінде олар валидациялануы тиіс. Бөлінуді валидациялау үшін мынадай критерийлер пайдаланылуы мүмкін:

- қажетті сипаттамалары бар тұрақты рН градиентінің түзілуі, мысалы, изоэлектрлік нүктелердің белгілі шамалары бар боялған рН маркерлерінің көмегімен бағаланады;
- стандартты үлгіге қоса берілген электрофореграмманы сынақ жүргізу кезінде алынған электрофореграммамен салыстыру;
- жеке фармакопоялық мақалада көрсетілген валидацияның кез келген басқа критерийлері.

ЖАЛПЫ ӘДІСТЕМЕНІҢ ЕРЕКШЕЛЕНДІРІЛГЕН ӨЗГЕРІСТЕРІ

Нақты субстанцияларды талдау кезінде қажетті жалпы әдістеменің өзгерістері жеке фармакопоялық мақалаларда егжей-тегжейлі сипатталуы мүмкін. Олар мыналарды қамтиды:

- гелге несепнәр қосу (әдетте 3 м концентрация ақуызды еріген күйде ұстап тұруға жеткілікті, бірақ 8 м дейін концентрацияны қолдануға болады): изоэлектрлік нүктедегі кейбір ақуыздар тұнбаға түседі, бұл жағдайда ақуыз ерітіндіде қалуы үшін гелге несепнәр енгізіледі; несепнәрді қолданған кезде ақуыздың карбамоилденуіне жол бермеу үшін оның жаңа ерітінділерін ғана қолдану керек;

- бояудың балама әдістерін қолдану;
- неиондық емес детергенттер (мысалы, октилглюкозид) немесе цвиттер-иондық детергенттер (мысалы, *CHAPS* немесе *CHAPSO*) сияқты гел қоспаларын қолдану және ақуыздардың агрегация мен преципитация процестерін болдырмау үшін үлгіге амфолит қосу.

НАЗАРҒА АЛЫНУҒА ТИІС ЕРЕЖЕЛЕР

Үлгілерді гел бетінің кез келген учаскесіне қолдануға болады, бірақ ақуыздарды рН шамадан тыс мәндерінен қорғау үшін үлгілерді электродтарға тікелей жақын жерде жағуға болмайды. Әдістемені әзірлеу кезінде талдаушы ақуызды гелге үш жерде (ортасында және екі ұшында) қолдана алады. Гельдің қарама-қарсы ұштарында қолданылатын ақуыз үлгілері әртүрлі болуы мүмкін.

Гельде тым ұзақ фокустау кезінде катодты дрейф деп аталатын процесс пайда болуы мүмкін, онда уақыт өте келе рН градиенті бұзылады. Бұл құбылыстың себептері толығымен айқын емес, бірақ катод дрейфін тудыратын факторлар электроэндоосмос және көмірқышқыл диоксидінің абсорбциясы болуы мүмкін. Бұл проблеманы зерттеу үшін бекітілген рН градиенттерін қолдануға болады.

Фокустауды жүргізу кезінде гель орналастырылған төсеніштің тиімді салқындауын (шамамен 4 °С) қамтамасыз етке маңызды. Изоэлектрлік фокустау кезінде қолданылатын электр өрісінің жоғары кернеуі қызып кетуіне және фокусталған гелдің сапасына әсер етуі мүмкін.

201020039-2019

2.1.2.38. Пептидтік карта жасау

Пептидтік карта жасау – бұл әсіресе рекомбинантты ДНК арқылы алынатын ақуыздарды сәйкестендіру әдісін білдіреді. Бұл әдіс пептидтік фрагменттер пайда болғанға дейін ақуыздардың химиялық немесе ферментативті бөлінуін, содан кейін оларды бөліп, көбейтілетін әдіспен анықтауды қамтиды. Бұл комплементарлық ДНК (ДНК-ға) транскрипция кезіндегі қателіктер немесе нүктелік мутациялар нәтижесінде пайда болған кез келген жеке аминқышқылын алмастыруды сәйкестендіруге мүмкіндік беретін сенімді сынақ әдісі. Пептидтік карта жасау – бұл салыстыру процедурасын білдіреді, өйткені алынған ақпаратты өңделген ақпаратпен бірдей стандартты үлгімен салыстыру ақуыздың бастапқы құрылымын растауға, мұндайлар бар болған жағдайда бастапқы құрылымның ықтимал өзгерістерін анықтауға, процестің сәйкестігін және генетикалық тұрақтылықты растауға мүмкіндік береді. Әрбір ақуыздың бірегей сипаттамалары бар, олар ғылыми және талдамалық тәсілдер жеткілікті ерекшелікті қамтамасыз ететін пептидтік картаны әзірлеуді валидациялауға мүмкіндік береді.

Бұл бөлімде талданатын ақуыздың сипаттамасын алу, рекомбинантты ДНК өнімдерін алу үшін пайдаланылатын жасушалық экспрессия жүйелерінің тұрақтылығын бағалау және тұтастай алғанда өнімнің тұрақтылығын бағалауға, сондай-ақ ақуыздың сәйкестілігін қамтамасыз етуге қатысты процестің келісілуін бағалау не құрылымдағы өзгерістермен протеиндердің құрамын айқындау мақсатында пептидтік карта жасау әдісін пайдалану және валидациялау аспектілерін егжей-тегжейлі сипаттау қамтылады.

Пептидтік карта жасау – бұл жалпы әдіс емес, бірақ әр жеке ақуыз үшін жеке карталарды құрудан тұрады. Технология қарқынды дамып келе жатса да, жалпыға бірдей танылған бірқатар әдістер бар. Осы әдістермен белгілі бір айырмашылықтар болған кезде олар тиісті жеке фармакопоялық мақалаларда сипатталатын болады.

Пептидтік карталарды жасау ақуыздың "саусақ іздерін" алу әдісі ретінде қарастырылуы мүмкін және бірқатар химиялық процестер нәтижесінде алынған талданатын ақуызды толықтай ашып жазуды білдіреді. Бұл әдіс төрт принципті сатыны

қамтиды: ақуызды оқшаулау және тазарту — егер ақуыз кез келген қоспаның құрамына кірсе; пептидтік байланыстардың таңдаулы ыдырауы; түзілген пептидтік фрагменттердің хроматографиялық бөлінуі; пептидтерді талдау және сәйкестендіру. Талданатын үлгі стандартты үлгіге параллель ыдырауға бөлшектеуге және талдауға ұшырайды. Пептидтік байланыстардың толықтай ыдырауы химиялық гидролиздейтін реагенттердің орнына эннопептидазалар (мысалы, трипсин) сияқты ферменттер пайдаланылғанда анағұрлым ықтимал. Карта ақпарат беруі үшін оның құрамында пептидтердің жеткілікті мөлшері болуы тиіс. Екінші жағынан, егер пептидтік фрагменттер тым көп болса, карта өзінің ерекшелігін жоғалтуы мүмкін, өйткені көптеген ақуыздарда ұқсас профиль болуы мүмкін.

БӨЛІП ШЫҒАРУ ЖӘНЕ ТАЗАРТУ

Бөліп шығару және тазарту бөлшектелмеген дәрілік заттарды немесе талдауға кедергі келтіретін қосымша заттары немесе ақуыз тасымалдаушылары бар дәрілік препараттарды талдау кезінде қажет, бұл туралы қажет болған жағдайда жеке фармакопоялық мақалада көрсетілетін болады. Дәрілік препараттан ақуыздың сандық алынуы валидациялануы тиіс.

ПЕПТИДТІК БАЙЛАНЫСТАРДЫ ТАҢДАП ЫДЫРАТУ

Пептидтік байланыстарды ыдырату үшін қолданылатын тәсілді таңдау талданатын ақуызға байланысты болады. Таңдау рәсімі таңдалған санат шеңберінде ыдырау типін (химиялық немесе ферментативті), сондай-ақ протеолитикалық реагент типін анықтауды қамтиды. 2.1.2.39.-1-кестеде бірқатар протеолитикалық реагенттер мен олардың ерекшелігінің параметрлері берілген. Бұл тізім толық емес және пептидтік байланыстарды ыдыратуға қабілетті басқа реагенттердің анықталуына қарай толықтырылатын болады.

Үлгіні алдын-ала өңдеу. Ақуыздың мөлшеріне немесе конфигурациясына байланысты үлгіні алдын-ала өңдеудің әртүрлі тәсілдері қолданылады. Егер ақуыздың пептидтік байланыстарын 100 000-нан асатын молекулалық массамен ыдырату үшін трипсин қолданылатын болса, лизиннің қалдықтары цитракон немесе малеин ангидридтері бар туындыларды алу арқылы қорғалуы тиіс, өйткені, олай болмағанда тым көп пептидтік фрагменттер пайда болуы мүмкін.

Ыдырату агентін алдын-ала өңдеу. Ыдырайтын агентті, әсіресе ферменттерді алдын-ала өңдеу картаның талап етілетін тазалығы мен туындылығын қамтамасыз ету үшін қажет болуы мүмкін. Мысалы, пептидтік байланыстарды ыдырату үшін реагент ретінде пайдаланылатын трипсинді химотрипсинді инактивациялау мақсатында тозил-L-фенилаланинхлорметилкегонмен өңдеу керек. Басқа әдістер, мысалы, тиімділігі жоғары хроматография сұйықтықтарын (ТЖХС) трипсин әдісімен тазарту немесе ферментті гель тасымалдағышта иммобилизация, әсіресе ақуыз мөлшері шектеулі болған кезде сәтті қолданылады.

2.1.2.39.-1-кесте – Пептидті байланыстарды ыдыратуға арналғани реагенттер үлгілері

Типі	Реагент	Ерекшелік
Ферментативтік	Трипсин (ЕС 3.4.21.4)	С-ұштық аргинин және лизин
	Химотрипсин (ЕС 3.4.21.1)	С-ұштық гидрофилді қалдықтар (мысалы, лейцин метионин аланин, хош иісті амин қышқылдар)
	Пепсин (ЕС 3.4.23.1 и 2)	Ерекше емес реагент
	Лизилэвдопептидаза (Lys-С эндопептидаза) (ЕС3.4.21.50)	С-ұштық лизин
	Глутамилэндопептидаза (из 5. augeus штамм V8) (ЕС 3.4.21.19)	С-ұштық глутамин и аспарагин
	Пептидил - Asp метало-эндопептидаза (эндопротеазаAsp-N)	(А-ұштық аспарагин
	КлострипаинЕС 3.4.22.8)	С-ұштық аргинин
Химиялық	Цианобромид	С-ұштық метионин
	2-Нитро-5-тио-цианобензой қышқылы	А-ұштықцистеин
	О-Иодозобензойная кислота	С-ұштық триптофан әжен тирозин
	Араластырылған қышқыл	Аспарагин және пролин
	BNPS-скатол	Триптофан

Ақуызды алдын-ала өңдеу. Белгілі бір жағдайларда, егер олар карта жасау рәсіміне кедергі келтірсе үлгіні шоғырландыру немесе дайын өнімде қолданылатын көмекші заттар мен тұрақтандырғыштардан ақуызды бөлу қажет болуы мүмкін. Ақуызды алдын-ала дайындау үшін қолданылатын физикалық рәсімдерге ультрафилтрация, колонна хроматографиясы және лиофилизация кіруі мүмкін. Пептидтік карта жасау рәсіміне дейін ақуызды денатурациялауды жүргізу мақсатында хаотропты агенттерді (мысалы, несепнәр) қосу сияқты басқа да дайындау әдістерін пайдалануға болады. Ферменттің байланыс үзілген жерлерге толық қол жетімділігін және ақуыздың ішінара денатурациясын қамтамасыз ету үшін протеолитикалық ыдырау жүргізілгенге дейін жиі дисульфидті байланыстарды қалпына келтіру және алкилдеу қажет. Трипсинді пайдалана отырып пептидтік байланыстардың ыдырауы протеолитикалық ыдырау реакциясымен қатар жүретін жанама реакциялардың бірқатар дәлсіздіктердің пайда болуымен қатар жүруі мүмкін, мысалы, спецификалық емес ыдырау, аминсіздендіру, дисульфидті изомерлеу, метионин қалдықтарының тотығуы, пептидтің N-ұштық жағында глутаминді аминсіздендіру кезінде пироглутаминдік топтардың пайда болуы. Мұның үстіне, трипсиннің автогидролизінде қосымша шыңдар пайда болуы мүмкін. Олардың пайда болу қарқындылығы трипсин құрамының ақуызға қатынасына байланысты. Автогидролизді болғызбау үшін протеаз ерітінділері оңтайлы мәннен

өзгеше рН кезінде дайындалуы мүмкін (мысалы, трипсин үшін рН 5 кезінде), соның арқасында фермент ыдырауды жүргізу кезінде буферлік ерітіндімен сұйылту сәтіне дейін белсенді күйге өтпейді.

Пептидтік байланыстардың ыдырауы үшін оңтайлы жағдайлар жасау. Протеиндердің ыдырауының толықтығына және тиімділігіне бөлінуіне әсер ететін факторлар химиялық және ферментативті реакцияларға әсер ететін факторлар болып табылады.

Реакциялық ортаның рН. Пептидтің ыдырауы жүзеге асырылатын қоспаның рН мәні эмпирикалық түрде анықталады, бұл ыдырайтын реактивтің жай-күйін оңтайландыруды қамтамасыз етеді. Мысалы, бромцианды ыдырататын реагент ретінде қолданған кезде күшті қышқыл ортаны (мысалы, рН 2, құмырсқа қышқылы) құру қажет болып табылады; алайда трипсинді ыдырататын агент ретінде қолданған кезде сілтiсi аз орта (рН 8) оңтайлы болады. Жалпы алғанда, реакциялық ортаның рН мәні ыдырау реакциясы барысында ақуыздың химиялық құрылымын өзгертпеуі тиіс және фрагментация реакциясын жүргізу барысында өзгермеуі тиіс.

Температура. Ыдырау реакцияларының көпшілігі үшін ең қолайлы температура 25 °С-тан 37 °С-қа дейінгі аралық болып табылады. Жасалатын температура кері химиялық реакцияларды азайтуға ықпал етуі тиіс. Сыналатын ақуыздың типі реакциялық орта температурасын таңдауды анықтайды, өйткені температурасы жоғары кейбір ақуыздар денатурацияға бейім. Мысалы, рекомбинантты бұқаның соматропинінің ыдырауы 4 °С температурада жүргізіледі, өйткені неғұрлым жоғары температурада ол ыдырау реакциясын жүргізу барысында тұндырылады.

Уақыты. Егер сыналатын үлгінің жеткілікті саны болған жағдайда, жаңғыртылатын картаны алу үшін оңтайлы болып табылатын және толық ыдыратуды жүргізу үшін жеткілікті болып табылатын уақытты анықтау бойынша сынақ жүргізген жөн. Ыдырау ұзақтығы 2 сағаттан 30 сағатқа дейін өзгереді. Реакция алынған пептидтік картаға әсер етпейтін қышқыл қосылған кезде, не мұздату арқылы тоқтатылады.

Қолданылатын ыдырайтын реагенттің мөлшері. Тез ыдырауды қамтамасыз ету үшін (6 сағаттан 20 сағатқа дейін) ыдырайтын реагенттің артық мөлшері қолданылады; алайда реактивтің пептидтік карта құрылымына реагенттің қосылуын болдырмау үшін оның мөлшерін азайту керек. Әдетте талданатын ақуыз мен реагент 20:1 немесе 200:1 қатынасында алынады. Ыдырау рәсімін оңтайландыру үшін ыдырату агентін екі немесе одан да көп сатыға қосу ұсынылады. Бұл ретте әрекет ететін қоспаның соңғы көлемі пептидтік карта жасаудың келесі кезеңін – бөлуді қамтамасыз ету үшін жеткілікті үлкен болып қалуы тиіс. Ыдыраудың бұрмалаушы өнімдерінің (артефактілердің) кейінгі талдау нәтижелеріне ықтимал әсерін болдырмау үшін талданатын ақуызды қоспағанда, барлық реагенттермен бақылау анықтамасы жүргізіледі.

ХРОМАТОГРАФИЯЛЫҚ БӨЛІНУ

Карта жасау үшін ақуыздарды бөлудің әртүрлі әдістері қолданылады. Әдісті таңдау пептидтік карта жасалатын ақуызға байланысты. 2.1.2.39.-2-кестеде пептидтерді бөлу үшін сәтті қолданылатын әдістер санамаланған. Бұл бөлімде хроматографиялық бөлудің жиі қолданылатын әдістерінің бірі – тиімділігі жоғары сұйық хроматографияның (ТЖСХ) айналымды-фазалық әдісінің сипаттамасы келтірілген.

ТЖСХ бөлінудегі шекті факторлар еріткіштер мен жылжымалы фазаның тазалығы болып табылады. Айналымды-фазалық ТЖСХ жүргізу үшін еріткіштер мен "ТЖСХ үшін" тазалық деңгейіндегі суды пайдалану ұсынылады. Ерітілген газдар градиенттік жүйелер үшін проблема болып табылады, егер еріткіштегі газдың ерігіштігі еріткіштің өзіне қарағанда қоспада аз болуы мүмкін. Газсыздандырудың тиімді тәсілі ретінде вакуумды газсыздандыру және ультрадыбыспен әсер ету пайдаланылуы мүмкін. Егер еріткіштегі қатты заттар хроматографиялық жүйеге енсе, олар сорғы клапандарының тығыздығын бұзуы немесе хроматографиялық бағанның жоғары бөлігін бітеп тастауы мүмкін.

2.1.2.39.-2-кесте – *Пептидті фрагменттерді бөлу үшін қолданылатын әдістер*

Айналымды-фазалық тиімділігі

жоғары сұйық хроматография

Ион алмасу хроматографиясы

Гидрофобты өзара әрекеттесу хроматографиясы

Полиакриламидті геледегі

денатураттайтын электрофорез

Натрий додецилсульфаты бар полиакриламидті

геледегі электрофорез

Капиллярлық электрофорез

Қағаз түріндегі электр-хроматография

Қағаздағы жоғары вольтты электрофорез

Осыған байланысты сорғыға дейін және одан кейін сүзу ұсынылады.

Хроматографиялық баған. Әр ақуыз үшін бағанды таңдау эмпирикалық түрде жүзеге асырылады. Силикагель негізіндегі сорбентпен толтырылған кеуек мөлшері 10 нм-ден 30 нм-ге дейінгі бағандар оңтайлы бөлуді қамтамасыз ете алады. Шағын пептидтер үшін қозғалмайтын фазалар хроматография үшін октилсилилді силикагель Р (3 – 10 мкм) және хроматография үшін октадециллилді силикагель Р (3 – 10 мкм) толтырғыш ретінде бағандар хроматография үшін бутилсиликагеліне Р (5 – 10 мкм) қарағанда анағұрлым тиімді.

Еріткіш. 0,1%-дан аспайтын трифтор сірке суы қышқылы қосылған органикалық модификатор ретінде ацетонитрилі бар су ең жиі қолданылатын еріткіш болып табылады. Қажет болған кезде гидролизат құрамдастарын солюилизациялау үшін оларды қосу құрамдастардың тұтқырлығының шамадан тыс жоғарылауына әкелмейтін жағдайда йда пропанол немесе 2-пропанол қосылады.

Жылжымалы фаза. Фосфат буфері бар жылжымалы фаза рН таңдау мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін қолданылады, өйткені рН-тың 3,0-ден 5,0-ге дейінгі аралықта өзгеруі құрамында қышқыл қалдықтары бар пептидтердің бөлінуін жақсартады (мысалы, глутамин және аспарагин қышқылдары). Натрий немесе калий фосфаттары, аммоний ацетаты, фосфор қышқылы 2 мен 7 арасындағы рН мәні кезінде (немесе полимерлі толтырғышты пайдалану кезінде жоғары) ацетонитрильді градиентпен қолданылады. Трифто сірке суы қышқылы бар ацетонитрил жиі қолданылады.

Градиент. Градиент сызықты, сызықты емес немесе құрамның сатылы өзгеруін қамтуы мүмкін. Күрделі қоспаларды бөлу үшін жайпақ градиент ұсынылады. Градиент сынақтан өту үшін "маркерлік" шыңдарға айналатын 1 немесе 2 шыңдармен нақты шешімге қол жеткізу арқылы оңтайландырылады.

Изократиялық элюирлеу. тұрақты құрамның жылжымалы фазасын қолдана отырып, изократиялық ТЖСХ оның ыңғайлылығына және детектордың жақсарған талдамалық сигналына байланысты қолданылады. Кейбір жағдайларда бұл әр шыңға жақсы ажыратымдылыққа қол жеткізуге мүмкіндік беретін жылжымалы фазаның оңтайлы құрамын таңдау қиын. Изократиялық ТЖСХ жүргізу үшін жылжымалы фазалар пайдаланылмауы тиіс, олар үшін құрамдастардың арақатынасындағы немесе РН мәніндегі мардымсыз өзгеріс пептидтік картада шыңдардың кідіру уақытына айтарлықтай әсер етеді.

Басқа параметрлер. Жақсы репродуктивтілікке қол жеткізу үшін, әдетте, бағанның температурасын бақылау қажет. Жылжымалы фазаның жылдамдығы 0,1 мл/мин-ден 2,0 мл/мин-ге дейін өзгереді, пептидтерді детекторлаудың толқын ұзындығы 200 нм-ден 230 нм-ге дейінгі спектрофотометриялық детектормен жүзеге асырылады. Детекторлаудың басқа әдістері де қолданылады (мысалы, бағаннан кейінгі дериватизациялау), бірақ олар ультракүлгін аймақтағы детекторлау сияқты сенімді және әмбебап емес.

Валидация. Бұл бөлімде қолданылатын әдістің жалпы сипаттамаларын бағалауға арналған эксперименттік құралдар берілген. Жүйенің жарамдылығын бағалау критерийлері деректерді интерпретациялауға және олардың қолайлылығына әсер ететін сынақтың сыни параметрлерін анықтауға байланысты. Сыни параметрлер пептидтердің ыдырауын және оларды талдауды бақылайтын критерийлер да болып табылады. Қажетті ыдыраудың толықтығын бақылау үшін сыналатын ақуыз сияқты әсер етуге ұшыраған стандартты үлгімен салыстыру қолданылады. Стандартты үлгіні сыналатын ақуызбен параллель пайдалану жүйенің жарамдылығын бағалау критерийлерінің мәндерін әзірлеу және белгілеу кезінде өте маңызды. Бұдан басқа, қосымша салыстыру мақсатында стандартты үлгідегі хроматограмманың үлгісі қосылады. Басқа көрсеткіштерге ақуыздың немесе пептидтердің ерігіштігінің көрнекі бақылауы, интактілі ақуыздың болмауы, қиын ыдырайтын пептидтердің реакциясын өлшеу кіруі мүмкін. Пептидтік талдау үшін жүйенің жарамдылығын бағалаудың сыни параметрлері

нақты пайдаланылатын ыдырау және детекторлау әдісіне, сондай-ақ талдау нәтижесінде алынған деректерге қойылатын талаптарға байланысты болады.

Пептидтік карта жасау сәйкестендіру бойынша сынақ ретінде пайдаланылған жағдайда, сәйкестендірілетін пептидтер үшін жүйенің жарамдылығына қойылатын талаптар таңдаулылықты және жаңғыртуды қамтиды. Бұл жағдайда, құрамы бойынша ерекшеленетін ақуыздарды сәйкестендіру жағдайындағыдай, карта жасау кезінде пептидтік фрагменттердің бастапқы құрылымын анықтау белгілі бастапқы құрылымды тексеруді де, құрылымы белгіленген ақуыз үшін стандартты үлгідегі пептидтік картамен салыстыру арқылы ерекшеленетін ақуыздардың құрылымын сәйкестендіруді де қамтамасыз етеді. Пептидтер мен амин қышқылдарының бөлінуін анықтау кезінде ыдырауға ұшыраған стандартты үлгіні пайдалану референттік әдіс болып табылады. Құрамы бойынша ерекшеленетін ақуыздарды талдау үшін құрамы бойынша сипатталған айрықша ақуыз бен стандартты үлгінің қоспасын, әсіресе құрамы бойынша ерекшеленетін ақуыздар пептидтік картадағы ең нашар ажыратымдылық аймағында болса, пайдалануға болады. Ақуыз құрылымын анықтау жүйесін таңдау критерийі негізгі анықталатын пептидтердің саны болуы мүмкін. Ақуыз құрылымын анықтайтын жүйені таңдау критерийлері пептид шыңдарының ажыратымдылығымен жақсы анықталады. Шыңдар арасындағы ажыратымдылық, шыңның негізінен санағандағы ені, шыңның ауданы, шыңның артқы жиегінің шайылу дәрежесі және бағанның тиімділігі сияқты хроматографиялық параметрлер пептидтердің ажыратымдылығын анықтау үшін қолданылуы мүмкін. Сыналатын ақуызға және қолданылатын ыдырау әдісіне байланысты бір немесе бірнеше пептидтерді шешуге қойылатын талаптар белгіленуі мүмкін.

Сыналатын ақуыз үшін стандартты үлгінің ыдырау өнімдерін қайта талдау дәлдік пен ашылудың сандық сипаттамаларын анықтауға мүмкіндік береді. Анықталатын пептидтердің ашылуы жалпы ішкі және сыртқы пептидтік стандарттардың көмегімен анықталады. Дәлдік салыстырмалы стандартты ауытқу ретінде көрінеді. Сәйкестендірілетін протеинді алу мен жаңғыртудағы айырмашылықтарды күту керек; демек, жүйенің жарамдылығын бағалау үшін рұқсат критерийлері сәйкестендіретін пептидтерді алу үшін де, көбейту үшін де белгіленуі тиіс. Рұқсат етудің белгіленген критерийлері осы протеинге тән болып табылады және жеке фармакопоялық мақалада көрсетіледі.

Салыстырмалы кідірту уақыттарын, шыңдардың параметрлерін (шыңның ауданы немесе шыңның биіктігі), шыңдардың санын және жалпы элюирлеу әдісін көзбен шолып салыстыру бастапқыда жасалады. Ол шыңдардың талданатын параметрлерінің және сыналатын үлгінің және салыстыру үлгісінің ыдырау өнімдерінің 1:1 (*айн/айн*) қоспасының хроматографиялық бейінінің арақатынасын математикалық талдаумен

толықтырылады және расталады. Талданатын үлгінің сәйкестігі, егер талданатын ақуыз мен стандартты үлгінің ыдырау өнімдерінің барлық шыңдарында бағаланатын шыңдар параметрлерінің ұстап қалу және арақатынас уақыттары ұқсас болса, расталады.

Егер бастапқыда салыстырмалы кідірту уақыттарымен айтарлықтай ерекшеленген шыңдар, содан кейін 1:1 қоспасында бір шыңмен анықталса, бастапқыда анықталған айырмашылық жүйенің тұрақсыздығының көрсеткіші болып табылады. Алайда, егер 1:1 қоспасында бөлінген шыңдар байқалса, бұл шыңдардың әрқайсысында әртүрлі пептидтердің бар екендігінің дәлелі. Егер 1:1 қоспасындағы шың талданған ақуыз бен стандартты үлгідегі тиісті шыңға қарағанда едәуір кең болса, бұл әртүрлі пептидтердің болуын білдіруі мүмкін. Пептидті карталау деректерін талдау үшін компьютерлік тану бағдарламасын пайдалану ұсынылды, алайда компьютерлік бағдарламаның валидация аспектілері оны жақын арада анықтамалық тест ретінде пайдалануды болдырмайды. Математикалық формулаларды, модельдерді және тану жүйелерін қолдана отырып, өзге автоматтандырылған тәсілдер де қолданылды. Осындай тәсілдердің бірі, мысалы, ИК-спектроскопия әдісімен қосылыстарды автоматты түрде анықтау және пептидтерді сәйкестендіру үшін диодты-матрицалық УК-спектрлік талдауды қолдану болып табылады. Бұл әдістерде жеткіліксіз ажыратымдылыққа, фрагменттерді бір уақытта элюирлеуге, талданатын және стандартты үлгілердің ыдырау өнімдері арасындағы шыңдар параметрлерінің абсолютті мәндеріндегі айырмашылықтарға негізделген шектеулер бар.

Пептидтік картада дұрыс сәйкестендірілген тиісті шыңдардың таңдалған тобы үшін кідіру уақыты мен ауданын немесе шыңдардың биіктігін бірнеше рет салыстыруға болады. Шыңның ауданын біріктіру негізгі өзгергіштікке сезімтал және талдау қатесін тудыруы мүмкін екендігін ескере отырып, шыңдардың ауданын ішкі стандарт ретінде салыстырмалы түрде аз өзгергіштікті көрсететін бір шыңды пайдаланып есептеуге болады. Сыналатын үлгі үшін баламалы нұсқа ретінде барлық шыңдардың биіктігі сомасына қатысты әрбір пептидтің шыңының биіктігі пайызын есептеуге болады. Содан кейін алынған пайыз стандартты үлгінің сәйкес шыңының ұқсас параметрінің мәнімен салыстырылады. Трипсин автогидролизінің мүмкіндігі анықталатын ақуызы жоқ ерітіндіні трипсинмен өңдеу кезінде алынатын пептидтік карта-плацебо жасаудың көмегімен бақыланады.

Пептидтік карта жасау сапасын бағалау үшін ең төменгі талап бақылау ретінде жүйенің жарамдылығын қамтитын тестілеудің қабылданған рәсімі болып табылады. Жалпы, реттеуші процестің бастапқы кезеңінде талданатын ақуыздың пептидтік картасын сапалы талдау жеткілікті болып табылады. Ақуыздарды реттеушілік мақұлдау процесін жетілдіре отырып, сапаны бағалау бойынша қосымша сынақтар әдіс жоспарланғанға сәйкес анықталатын ақуыздың пептидтік картасын әзірлеу кезінде жүргізілетініне кепілдікті қамтамасыз ету үшін талдамалық рәсімнің ішінара валидациясын қамтуы мүмкін.

ПЕПТИДТЕРДІ ТАЛДАУ ЖӘНЕ СӘЙКЕСТЕНДІРУ

Бұл бөлімде дәрілік заттарды тіркеу кезінде жеке фармакопоялық мақалалар мен сапа жөніндегі нормативтік құжаттарды әзірлеу кезінде пептидтік карта жасауды орындау бойынша нұсқаулық келтірілген.

Пептидтік картаны сапалы анықтау құралы ретінде пайдалану жеке пептидтік шыңдардың толық сипаттамасын талап етпейді. Алайда, жеке фармакопоялық мақалаларды және сапа бойынша нормативтік құжаттарды әзірлеу кезінде пептидтік карта жасау әдістемесінің валидациясы пептидтік картаның әрбір жеке шыңының нақты сипаттамасын талап етеді. Жеке шыңдарды сипаттау үшін амин қышқылдарын кейіннен талдай отырып *N*-үштық секвенирлеу әдісі де, масс-спектроскопияны қолдану әдісі қолданылуы мүмкін.

N-үштық секвенирлеу мен амин қышқылын талдауды қолдана отырып, шыңдардың сипаттамасын жасау үшін талдамалық бөлу сатысын масштабтау жүргізіледі. Эмпирикалық деректер негізінде масштабтау салдарынан шыңдар арасындағы ажыратымдылықтың нашарлауына көз жеткізу керек. Ерекше пептидтік шыңдарға сәйкес келетін элюаттарды жинайды, вакуумда шоғырландырады және қажет болған жағдайда қайта хроматографиялайды. Амин қышқылының фрагменттерін талдау пептидтердің мөлшерімен шектелуі мүмкін. Егер *N*-үштық амин қышқылы бұғатталған жағдайда, оны ретке келтіргенге дейін босату қажет болуы мүмкін. Сипаттаманы алу мақсатында карбоксипептидаза комбинациясымен және матрицалық белсендірілген лазерлік десорбция/ионизация әдісімен уақыт өткізу масс-анализатормен бірге ақуыздардың *C*-үштық секвенирлеуін де қолдануға болады.

Пептидтік фрагменттерді сипаттау үшін масс-спектроскопияны пайдалану не бөлінген пептидтерді тікелей енгізу арқылы, не құрылымдық талдау үшін масс-спектрометрі бар ТЖСХ *on-line* жүйесін пайдалану арқылы жүргізіледі. Жалпы алғанда, оған уақыт аралық масс-анализатормен, сондай-ақ жылдам атомдармен бомбалаумен матрицалық активтендірілген лазерлік десорбция/ионизация әдісімен электрлік тоздандану және масс-спектрометрия кіреді. Тандемді масс-спектроскопия түрлендірілген ақуыздардың реттілігін және болған аминқышқылдарының түрленуінің типін анықтау үшін де пайдаланылады. Қалпына келтіруге дейін және кейін гидролиз өнімдерінің масс-спектрлерін салыстыру құрамында сульфгидрил бар түрлі пептидтердегі дисульфидтік байланыстардың орналасуын анықтауды қамтамасыз етеді.

Егер бастапқы құрылымның кейбір бөліктері пептидтік картада жеткілікті түрде анық көрінбесе, қайталама пептидтік карта жасау қажет болуы мүмкін. Пептидтік карта жасау арқылы ақуызды сипаттауға арналған валидацияланған әдістеменің мақсаты ақуыз құрылымының теориялық құрамының кемінде 95%-ын айқындау болып табылады.

2.1.2.38. Аминқышқылды талдау

Аминқышқылды талдау ақуыздардағы, пептидтердегі және дәрі-дәрмектердегі аминқышқылды құрамды немесе аминқышқылдарының сандық құрамын анықтау үшін қолданылатын әдістемеге жатады. Ақуыздар мен пептидтер – бұл сызықтық полимерлерді құрайтын ковалентті байланысқан аминқышқыл қалдықтарынан тұратын макромолекулаларды білдіреді. Аминқышқылдарының ақуыздардағы немесе пептидтердегі тізбегі молекуланың қасиеттерін анықтайды. Ақуыздар – бұл ірі молекулаларды білдіреді, олар әдетте ерекше конформациясы бар күрделі құрылымдар түрінде болады, ал пептидтер кішірек және бірнеше аминқышқылдарынан тұруы мүмкін. Аминқышқылды талдауды ақуыздар мен пептидтерді сандық анықтау, ақуыздарды немесе пептидтерді аминқышқылдарының құрамы негізінде сәйкестендіру, ақуыздар мен пептидтерді құрылымдық талдау, пептидтерді қалдықтардың картасын жасау үшін фрагментация стратегиясын бағалау және ақуыздарда немесе пептидтерде болуы мүмкін атипті аминқышқылдарын анықтау үшін қолдануға болады. Аминқышқылын талдаудан бұрын ақуыздарды/пептидтерді жеке аминқышқылды құрауыштарды алғанға дейін гидролиздеу қажет. Ақуыздар/пептидтер гидролизінен кейін аминқышқылын талдау процесі басқа дәрілік заттардағы бос аминқышқылдары сияқты болуы мүмкін. Сыналатын үлгіні құрайтын аминқышқылдарды талдау алдында әдетте химиялық түрлендіруден (немесе деривациядан) өтеді.

ЖАБДЫҚ

Аминқышқылды талдау үшін қолданылатын әдістер, әдетте, сынақ үлгісінде болатын аминқышқылдарының хроматографиялық бөлінуіне негізделген. Заманауи талдау әдістері талдамалық есептерді шешу үшін автоматтандырылған хроматографиялық аспаптарды пайдалануға негізделген. Аминқышқылды талдауға арналған аспап ретінде әдетте жылжымалы фазамен градиенттік элюирлеу жасауға қабілетті төмен немесе жоғары қысымды сұйық хроматограф қолданылады, ол хроматографиялық бағанда талданатын аминқышқылдарының бөлінуін қамтамасыз етеді. Егер үлгіні талдау баған алдындағы дериватизацияны қолдану арқылы жүзеге асырылмаса, аспапта бағаннан кейінгі дериватизацияға арналған құрылғы болуы тиіс. Детектор ретінде ультракүлгін/көрінетін аймақтағы спектрофотометриялық детектор немесе қолданылатын дериватизация әдісіне байланысты флуоресцентті детектор қолданылады. Тіркеуші құрылғы (мысалы, интетратор) аналогтық сигналды детектордан түрлендіру және сандық есептеулер жүргізу үшін қолданылады. Құрылғыны тек аминқышқылды талдау үшін қолданған жөн.

ЖАЛПЫ САҚТЫҚ ШАРАЛАРЫ

Аминқышқылды талдауды орындау кезінде талдаушы әрдайым фондық ластану мүмкіндігін ескеруі тиіс. Реактивтердің тазалығының жоғары дәрежесі қажет (мысалы, хлорсутек қышқылының төмен тазалығы глициннің ластануына ықпал етуі мүмкін).

Талдамалық реактивтер бірнеше апта сайын үнемі өзгеріп отыруы тиіс, бұл ретте " тиімділігі жоғары сұйық хроматография (ТЖСХ) үшін" сыныпты еріткіштер ғана пайдаланылуы тиіс. Еріткіштерде болуы мүмкін микроорганизмдермен және мұндағы бөлшектермен ықтимал ластану осы еріткіштерді қолданар алдында сүзу, еріткіштерді жабық ыдыстарда сақтау және аминқышқылды талдауға арналған аспапты тікелей күн сәулесінен қорғалған жерге орналастыру арқылы жойылады.

Аминқышқылды талдаудың сапасы зертханалық практикамен анықталады. Аспаптарды персоналдың қозғалысы аз жерлерде орналастырылады. Зертхана таза ұсталады. Тамшуырлар кестеге сәйкес тазаланады және калибрленеді. тамшуыр ұштары жабық күйде сақталады; талдаушыларға оларды қорғалмаған қолмен ұстауға рұқсат етілмейді. Талдаушы ұнтақсыз латекс немесе осыған ұқсас қолғаптарды қолдануы керек. Сыналатын үлгісі бар құтының ашылу және жабылу санын шектейді, өйткені шаң глицин, серин және аланин құрамы бойынша нәтижелерді арттыруға әкелуі мүмкін.

Аминқышқылды талдаудың қанағаттанарлық нәтижелерін алу үшін аспапты тиісті түрде ұстау керек. Егер аспап стандартты бағдарлама бойынша қолданылса, оны ағып кетпеу, детектор мен шамдардың тұрақты жұмыс істеуі және бағанның жеке аминқышқылдарының бөлінуінің қажетті деңгейін ұстап тұру қабілеті күнделікті тексерілуі тиіс. Кестеге сәйкес аспаптың барлық сүзгілерін тазалау немесе ауыстыру және басқа да техникалық қызмет көрсету жүргізіледі.

СТАНДАРТТЫ ҮЛГІЛЕР

Аминқышқылды талдауды жүргізу үшін қажетті аминқышқылдарының стандартты үлгілері коммерциялық түрде қол жетімді және әдетте аминқышқылдарының сумен аралас ерітіндісі болып табылады. Аминқышқылдың құрамын анықтау кезінде сыналатын үлгімен қатар бүкіл процестің толықтығын растау үшін бақылау ретінде пайдаланылатын ақуыздардың немесе пептидтердің стандартты үлгілері талданады. Осы мақсатта ақуыздың стандартты үлгісі ретінде жоғары тазартылған бұқаның сарысу альбумині қолданылады.

АСПАПТЫ КАЛИБРЛЕУ

Аминқышқылды талдау үшін аспапты калибрлеу әдетте әр аминқышқылы үшін сигналдың мөлшері мен жұмыс концентрациясының диапазонын аминқышқылдарының әртүрлі концентрацияларының қоспасы бар стандартты үлгіні қолдана отырып анықтаудан тұрады. Стандартты үлгідегі әрбір амин қышқылының шоғырлануы белгілі. Аминқышқылды талдауды орындау кезіндегі калибрлеу процесінде стандартты үлгіні пайдаланылатын талдамалық әдістемеге сәйкес сызықтық болжанған аймақ шегінде талданатын заттың әртүрлі шоғырлануына дейін сұйылтылады. Содан кейін талданатын заттың әртүрлі шоғырлануы бар ерітінділерді талдайды. Ординат осімен әрбір аминқышқыл шыңының ауданына, ал абсцисс осімен – сұйылтуды ескере отырып, әрбір аминқышқылының тиісті белгілі шоғырлануы

жағылады. Бұл нәтижелер аминқышқылдарының шоғырлану аймағын анықтауға мүмкіндік береді, онда осы аминқышқыл шыңы ауданының оның шоғырлануына тәуелділігі сызықтық функция болып табылады. Аминқышқылды талдауға арналған үлгілердің осы үлгілердегі аминқышқылдарының шоғырлануы нақты және жаңғыртылатын нәтижелер алу мақсатында пайдаланылатын әдістеменің талдамалық аймағы (яғни, жұмысшы сызықтық сала) шегінде болатындай етіп дайындалуы маңызды.

Әрбір аминқышқылы сигналының коэффициентін анықтау үшін стандартты үлгінің 4-тен 6-ға дейінгі шоғырлануы талданады. Сигнал коэффициенті стандартты үлгіде болатын аминқышқылының 1 нмольіне (10^{-9} моль) шың ауданының немесе биіктігінің орташа мәні ретінде есептеледі. Әрбір аминқышқылы сигналының коэффициенттері сынақ үлгісінде ұсынылған әрбір аминқышқылының шоғырлануын есептеу үшін қолданылады. Талданған аминқышқылының зат мөлшері (нмоль) осы аминқышқылына сәйкес келетін шыңның ауданын осы аминқышқылының сигнал коэффициентіне бөлу арқылы есептеледі. Күнделікті талдау үшін бір нүктеде калибрлеу жеткілікті болуы мүмкін; бұл ретте әрбір аминқышқылының сигнал коэффициенттері бойынша калибрлеу жаңартылуға және сенімділікті бақылау үшін тексерілуі тиіс.

ҚАЙТАЛАНУ

Толық аминқышқылды талдау талдамалық зертханадан сандық анықтау нәтижелерінің қайталануын бақылауды талап етеді. Аминқышқылдарының немесе олардың туындыларының хроматографиялық бөлінуі кезінде хроматограммада аминқышқылдарына жататын көптеген шыңдар байқалады. Шыңдардың көп болуы кідірту уақытына негізделген шыңдарды бірнеше рет сәйкестендіруге және сандық есептеулер үшін шың аудандарын біріктіруге қабілетті бағдарламалық қамтамасыз етудің болуын қажет етеді. Қайталануды типтік бағалау аминқышқылдарының стандартты ерітіндісін дайындауды және бір стандартты ерітіндінің бірнеше рет қайталап енгізілуін (мысалы, 6 немесе одан көп рет енгізілгенде) талдауды қамтиды. Әрбір аминқышқылы шыңының кідірту уақыты мәндерінің салыстырмалы стандартты ауытқуы мен біріктірілген ауданы анықталады. Қайталануды бағалау бірнеше күн ішінде әртүрлі талдаушылар жүргізетін бірнеше еселенген сандық анықтамаларды қосумен толықтырылады. Бірнеше сандық анықтамаларға үлгіні манипуляциялау нәтижесінде пайда болатын нәтижелердің айырмашылығын анықтау үшін бастапқы материалдардан стандартты сұйылтуды дайындау кіреді. Қайталануды бағалау кезінде ақуыздың стандартты үлгісінің құрамына аминқышқылды талдау жиі жасалады (мысалы, бұқаның сарысу альбумині). Салыстырмалы стандартты ауытқуларды бағалау негізінде зертхана осы зертханадағы талдаулардың тиісті түрде жүргізілгенін растау үшін талдамалық шектерді есептейді. Ең жақсы нәтижелерге кепілдік беру үшін ауытқулардың ең аз практикалық шегін белгілеген жөн. Аминқышқылды талдау

нәтижелеріндегі ауытқуларды азайтуға назар аудару қажет факторларға үлгіні дайындау, реактивтердің және/немесе зертханалық манипуляциялардың сапасына байланысты жоғары фондық спектральдық кедергілер, аспаптардың жұмысы мен қызмет көрсетуі, деректерді талдау және интерпретациялау, талдаушының кәсіби қасиеттері мен оның жай-күйі жатады. Сөз болып отырған барлық параметрлер валидация жүргізу шеңберінде жан-жақты зерттелуі тиіс.

ҮЛГІНІ ДАЙЫНДАУ

Аминқышқылды талдау нәтижелерінің дәлдігі ақуыздар мен пептидтердің тазартылған үлгілерін қолдануды қажет етеді. Буфер құрамдастары (мысалы, тұздар, несепнәр, детергенттер) аминқышқылдарының талдауына әсер етуі мүмкін және талдаудан бұрын үлгіні алып тасталуы тиіс. Аминқышқылдарының бағандан кейінгі дериватизациясы қолданатын әдістемелерде буфер құрамдастары әдетте баған алдындағы дериватизациямен салыстырғанда айтарлықтай әсер етпейді. Әлеуетті ықтимал фондық ластануды азайту, талданатын заттың ашылуын жақсарту және еңбек шығындарын азайту үшін үлгімен жасалатын операциялардың санын шектеген жөн. Ақуыз үлгілерінен буфер құрамдастарын алып тастау үшін қолданылатын жалпы техникалық тәсілдерге мынадай әдістер кіреді: (1) ТЖХС-тің айналымдық-фазалық жүйесіне ақуыз үлгісін енгізу, органикалық құрамдастың жеткілікті мөлшері бар ұшпа еріткіштің көмегімен ақуызды алып тастау және үлгіні вакуумдық центрифугада кептіру; (2) ұшпа буферлік ерітіндімен немесе сумен диализ; (3) буферді ұшпа буферлік ерітіндімен немесе сумен алмастыру үшін ультрасүзгіш центрифугалау; (4) органикалық еріткішті (мысалы, ацетонды) пайдалана отырып, буферлік ерітіндіден ақуызды тұндыру; (5) гель-сүзу.

ІШКІ СТАНДАРТТАР

Аминқышқылды талдау барысында физикалық және химиялық шығындар мен өзгерістерді бақылау үшін ішкі стандартты қолдану ұсынылады. Гидролизден бұрын ақуыз ерітіндісіне ішкі стандарттың дәл белгілі мөлшерін қосуға болады. Ішкі стандарттың ашылуы ақуыз ерітіндісі аминқышқылдарының жалпы ашылуын көрсетеді. Алайда, бос аминқышқылдары гидролиз кезінде ақуыз аминқышқылдарына қарағанда басқаша әрекет етеді, олардың босату жылдамдығы әрдайым әртүрлі болады. Сондықтан гидролиз барысында шығындарға түзету енгізу үшін ішкі стандартты пайдалану дұрыс нәтиже бермеуі мүмкін, оны оларды таныстыру кезінде ескеру қажет. Ішкі стандарттар үлгі сынамасын енгізудегі айырмашылықтарға, реактивтердің өзгермелі тұрақтылығына және жылжымалы фаза жылдамдығының ауытқуларына түзетулер енгізу үшін гидролизден кейінгі аминқышқылдар қоспасына да қосылуы мүмкін. Ең дұрысы, табиғи аминқышқылдарынан ерекшеленетін коммерциялық қолжетімді аминқышқылы ішкі стандарт ретінде қолданылады. Бұдан басқа, гидролиз барысында ішкі стандарт тұрақты болуы тиіс, оның сигнал коэффициенті концентрацияға сызықтық тәуелді болуы және хроматографиялық бағаннан басқа

аминқышқылдарының шындарын жаппай, тек осы кідірту уақыты стандартына тән шығуы тиіс. Аминқышқылдарының ең көп қолданылатын стандартты үлгілеріне норлейцин, нитротирозин және а-аминді-майлы қышқыл жатады.

АҚУЫЗДАРДЫҢ ГИДРОЛИЗИ

Ақуыздар мен пептидтерді аминқышқылды талдау үшін гидролиз жүргізу қажет. Гидролиз жүргізу үшін қолданылатын зертханалық ыдыс өте таза болуы тиіс. Қолғап ұнтағы, сондай-ақ гидролиз жүргізілетін ыдыстағы саусақ іздері ластануға әкелуі мүмкін. Гидролиз жүргізуге арналған шыны түтіктерді тазарту үшін хлорсутек қышқылының 1 м ерітіндісінде 1 сағат қайнату немесе концентрацияланған азот қышқылына немесе концентрацияланған хлорсутек және азот қышқылдарының тең көлемінің қоспасына салып қою қолданылады. Гидролиз үшін пайдаланылатын таза түтіктерді жоғары тазартылған сумен жуады, содан кейін хроматография үшін метанолмен шаяды, кептіру шкафында түні бойы кептіреді және қолданылғанға дейін жабық күйінде сақтайды. Гидролиз үшін пайдаланылатын түтіктерден ластануды жою үшін таза шыны ыдысты 500 °С температурада 4 сағат бойы қыздыруға болады. Тиісті бірреттік зертханалық керек-жарақтарды пайдалануға рұқсат етіледі.

Қышқыл гидролизі аминқышқылды талдау жасамас бұрын ақуызды ыдыратудың ең көп қолданылатын әдісі болып табылады. Қышқыл гидролиз әдісі кейбір аминқышқылдарының толық немесе ішінара жойылуына байланысты талдау нәтижелерінің ауытқуына әсер етуі мүмкін: триптофан ыдырайды, серин мен треонин ішінара ыдырайды, метионин тотығуға ұшырауы мүмкін, ал цистеин әдетте цистин ретінде анықталады (бірақ цистиннің ашылуы әдетте ішінара бұзылу немесе цистеинге дейін қалпына келу салдарынан төмен). Тиісті вакуумды қолдану (кемінде 200 мкм сынап бағаны немесе 26,7 Па) немесе реакциялық ыдыстың кеңістігіне инертті газды (аргонды) енгізу тотығу деструкциясы дәрежесін азайтуы мүмкін. Изолейцин мен валин түзген пептидтік байланыстарда Иле-Иле, Вал-Вал, Иле-Вал және Вал-Иле амидтік топтары ішінара гидролизденеді; аспарагин және глутамин тиісінше аспарагин және глутамин қышқылдарын түзе отырып, дезамидирленеді. Қышқыл гидролизі кезінде триптофанның, аспарагиннің және глутаминнің жоғалуы сандық анықтауды 17 аминқышқылына дейін шектейді. Қышқылды гидролиздің төменде сипатталған кейбір әдістері осы міндеттерді шешу үшін қолданылады. Гидролиздің кейбір әдістері (мысалы, 4-11-әдістер) басқа аминқышқылдарына ауысуға әкелуі мүмкін. Сондықтан нақты әдістемені қолданудың артықшылықтары оның көмегімен шешілетін тапсырмаларға қатысты бағаланады және әдеттегі қышқыл гидролизінен өзгеше әдістемені таңдау алдында жан-жақты зерделенеді.

Ішінара ыдырайтын немесе баяу ұсақтап жарылатын аминқышқылдарының бастапқы шоғырлануын анықтау үшін уақыт өте келе гидролизді зерттеу жиі қолданылады (24 сағат, 48 сағат және 72 сағат ішінде қышқыл гидролизіндегі аминқышқылды талдау). Лабильді аминқышқылдарының (мысалы, серин және треонин

) табылған шоғырлануының тәуелділік графигін құру арқылы гидролиз уақытынан және координаталардың басына алынған қисықтың экстраполяциясынан осы аминқышқылдардың бастапқы концентрациясы анықталады. Баяу ұсақтап жарылатын аминқышқылдарының қалдық шоғырлануы (мысалы, изолейцин және валин) қалдық шоғырлануының гидролиз уақытына тәуелділігінің алынған графигінде үстірттің биіктігіне тең болады. Егер гидролиз тым ұзақ уақытқа созылса, үлгідегі аминқышқылдарының қалдық шоғырлануы төмендей бастайды, бұл гидролиздің осы жағдайларында олардың жойылуын көрсетеді.

Уақыт өте келе гидролизді зерттеудің қолайлы баламасы – белгілі концентрациялары бар аминқышқылдары стандартының гидролизін сынақ үлгісімен бірдей жағдайларда жүргізу болып табылады. Еркін күйдегі аминқышқылдары пептидтер немесе ақуыздар құрамына кіретін гидролизолабильді аминқышқылдарының жойылу жылдамдығын толық көрсете алмайды. Бұл әсіресе баяу ыдырайтын пептидтік байланыстарға қатысты (мысалы, Иле-Вал байланысы). Алайда, бұл әдіс талдаушыға ыдырайтын аминқышқылдарының бір бөлігін ғана ескеруге мүмкіндік береді. Микротолқынды сәулеленуді қолдана отырып, қышқыл гидролизді қолдануға болады, ол жылдамдығымен ерекшеленеді, бірақ арнайы жабдықты, сондай-ақ арнайы сақтық шараларын қажет етеді. Микротолқынды сәулеленуді қолдана отырып, гидролиздің оңтайлы шарттары әр жеке ақуыз/протеин үлгісі үшін орнатылуы тиіс. Микротолқынды гидролиз әдетте бірнеше минутқа созылады, бірақ тіпті бір минутқа ауытқу қанағаттанарлықсыз нәтижелерге әкелуі мүмкін (мысалы, лабильді аминқышқылдарының толық емес гидролизі немесе бұзылуы). Протеаз қоспасын қолданатын толық протеолиз тым күрделі болуы мүмкін, ол тиісті бақылауды қажет етеді және әдетте ақуыздарға қарағанда пептидтер үшін қолайлы.

Белгісіз құрамдағы ақуызды бастапқы талдау барысында оңтайлы жағдайларды анықтау үшін әртүрлі гидролиз уақыттарымен және әртүрлі температуралық режимдермен эксперименттер жүргізіледі.

1-ӘДІС

Құрамында фенол бар хлоры сутегі қышқылын қолданатын қышқыл гидролизі аминқышқылды талдау кезінде ақуыз/пептид гидролизі үшін қолданылатын ең көп таралған рәсім болып табылады. Фенолды қосу тирозиннің галогендену реакциясының алдын алады.

Гидролиздеуші ерітінді. Құрамында 0,1%-дан 1,0%-ға дейін фенол бар хлорсутек қышқылының 6 М ерітіндісі.

Әдістеме

Сұйық фазалық гидролиз. Ақуыз немесе пептид үлгісі гидролиз үшін ампулаға салынып, кептіріледі (үлгіні су гидролиз үшін пайдаланылатын қышқылды сұйылтпауы үшін кептіріледі). Гидролиздейтін ерітінді 500 мкг лиофилизацияланған ақуызға 200 мкл мөлшерінде қосылады. Ампуладағы үлгіні құрғақ мұз бен ацетон бар моншада

мұздатады және жалынның көмегімен вакуумда дәнекерлейді. Үлгілер әдетте тотығуды болдырмау үшін вакуумда немесе инертті газ атмосферасында 24 сағат ішінде 110 °С температурада гидролизденеді. Егер сыналатын ақуыз толығымен гидролизденбейді деген күдік болса, гидролизді ұзақ уақыт жүргізу мүмкіндігі қарастырылады (мысалы, 48 сағат және 72 сағат).

Парофазалық гидролиз. Бұл қышқыл гидролизінің ең көп таралған әдістерінің бірі. Бұл үлгінің аз ғана мөлшеріне қолжетімді болған кезде микроанализ үшін қолайлы. Бу фазалы гидролизді қолданған кезде үлгінің қышқыл реактивтермен ластануы азайтылады. Кептірілген үлгілері бар құтылар гидролиздейтін ерітіндінің тиісті мөлшері бар ыдысқа орналастырылады. Гидролиздейтін ерітінді сыналатын үлгімен жанаспауы тиіс. Ыдыстың бос кеңістігінде инертті атмосфера немесе вакуум (200 мкм сынап бағанынан аз немесе 26,7 Па) жасалады және гидролиз жүргізу үшін 24 сағат ішінде шамамен 110 °С температурада қыздырылады. Үлгісі бар құтыларда қышқылдың конденсациялану мүмкіндігі барынша азайтылуы тиіс. Гидролизден кейін сыналатын үлгі қышқыл қалдықтары жойылғанға дейін вакуумда кептіріледі.

2-ӘДІС

Меркаптоэтансульфон қышқылын қалпына келтіретін қышқыл ретінде пайдалану гидролиз процесінде триптофанның тотығуын азайтады.

Гидролиздеуші ерітінді. 2,5 м меркаптоэтансульфон қышқылының ерітіндісі.

Парофазалық гидролиз. 1 мкг-ден 100 мкг-ға дейін сыналатын ақуыз/пептид гидролизге арналған ампулада кептіріледі. Ампуланы шамамен 200 мкл гидролиздейтін ерітіндісі бар үлкен ампулаға орналастырады. Үлкен ампула вакуумда герметикалық түрде дәнекерленген (шамамен 50 мкм сынап бағаны немесе 6,7 Па). Гидролизге арналған ампула 170 °С-тан 185 °С-қа дейін 12,5 минут бойы қыздырылады. Гидролизден кейін үлгі бар ампуланы вакуумда қышқыл қалдықтарын кетіргенге дейін 15 минут бойы кептіріледі.

3-ӘДІС

Тиогликоль қышқылын (ТГК) қалпына келтіру қышқылы ретінде пайдалану гидролиз кезінде триптофанның тотығуына жол бермейді.

Гидролиздейтін ерітінді. Құрамында 1% фенол, 10% трифтор сірке суы қышқылы және 20% тиогликоль қышқылы бар хлорсутек қышқылының 7 М ерітіндісі.

Парофазалық гидролиз. 10 мкг-ден 50 мкг-ға дейін сыналатын ақуыз/пептид гидролизге арналған ампулада кептіріледі. Гидролизге арналған ампуланы шамамен 200 мкл гидролиздейтін ерітіндісі бар үлкен ампулаға орналастырады. Үлкен ампула вакуумда герметикалық түрде дәнекерленеді (шамамен 50 мкм сынап бағаны немесе 6,7 Па). Гидролизге арналған ампула 166 °С температураға дейін 15-30 минут қыздырылады. Гидролизден кейін үлгі бар ампуланы вакуумда қышқыл қалдықтарын кетіргенге дейін 15 минут бойы кептіріледі. Бұл әдісте триптофанның ашылуы сыналатын үлгінің мөлшеріне байланысты болады.

4-ӘДІС

Ақуыз гидролизі алдында цистеиннің/цистиннің және метиониннің құмырсқа қышқылымен тотығуын жүргізеді.

Тотықтырғыш ерітінді. 1 көлем 30% пероксид сутегі ерітіндісі мен 9 көлемдегі құмырсқа қышқылын сусыз араластырылып, бөлме температурасында 1 сағат ұсталады. Алынған құмырсқа қышқылын жаңадан дайындалған күйде пайдаланылады.

Әдістеме. Ақуыз/пептид үлгісі 20 мкл құмырсқа қышқылында сусыз ерітіледі, 50 °С температурада 5 минут бойы қыздырылады және 100 мкл тотықтырғыш ерітінді қосады. Қышқылдану процесін 10 – 30 мин бойы жүргізеді. Бұл реакцияда цистеин цистеин қышқылына, ал метионин метионинсульфонға айналады. Артық реактив вакуумдық центрифугалау көмегімен үлгіден шығарылады. Содан кейін тотыққан ақуызды 1-әдіс бойынша немесе 2-әдіс бойынша гидролиздеуге болады. Галогендер болған кезде бұл әдістеме тирозин қалдықтарының өзгеруіне әкелуі мүмкін.

5-ӘДІС

Цистеинді/цистинді тотықтыру натрий азидімен сұйық фазалық гидролиз кезінде жүреді.

Гидролиздейтін ерітінді. Құрамында 0,2% фенол бар хлорсутек қышқылының 6 М ерітіндісіне натрий азиді соңғы концентрациясы 2 г/л алынғанға дейін қосылады. Фенолдың қосылуы тирозиннің галогенденуіне жол бермейді.

Сұйық фазалық гидролиз. Ақуыздың/пептидтің гидролизі 24 сағат ішінде шамамен 110 °С температурада жүзеге асырылады. Гидролиз кезінде үлгідегі цистеин/цистин гидролиз ерітіндісіндегі натрий азидінің әсерінен цистеин қышқылына айналады. Бұл әдіс 4-әдіске қарағанда тирозиннің жақсы ашылуына әкеледі, бірақ метионинді сандық анықтауға жарамайды. Метионин метионин мен оның тотығуының екі өнімі – метионин сульфоксиді мен метионинсульфон қоспасына айналады.

6-ӘДІС

Цистеиннің/цистиннің тотығуы диметилсульфоксидтің (ДМСО) әсерінен болады.

Гидролиздейтін ерітінді. Құрамында 0,1%-дан 1,0%-ға дейін фенол бар хлорсутек қышқылының 6 М ерітіндісіне түпкілікті концентрациясы 2 % (айн/об) ерітінді алғанға дейін ДМСО қосылады.

Парофазалық гидролиз. Ақуыздың/пептидтің гидролизі 24 сағат ішінде шамамен 110 °С температурада жүзеге асырылады. Гидролиз кезінде үлгідегі цистеин/цистин гидролиз ерітіндісіндегі ДМСО әсерінен цистеин қышқылына айналады. Деректердің таралуын шектеу және ішінара жойылуды өтеу мақсатында құрамында 1-8 цистеин қалдықтары бар ақуыздың стандартты үлгісінің тотығу гидролизі кезінде цистеин қышқылының ашылуын бағалау ұсынылады. Ақуыз/пептид гидролизатының сигнал коэффициенті әдетте цистеин қышқылының гидролизденбеген стандартты үлгісіне қарағанда 30% төмен. Гистидин, метионин, тирозин және триптофан да түрленетіндіктен, осы әдістемені қолданған кезде құрамды толық талдау мүмкін емес.

7-ӘДІС

Цистеинді/цистинді қалпына келтіру және алкилдеу бу фазасында пиридилэтилдеу кезінде жүреді.

Қалпына келтіретін ерітінді. 83,3 мкл пиридин, 16,7 мкл 4-винилпиридин, 16,7 мкл трибутилфосфин және 83,3 мкл су қолайлы контейнерге салынып, араластырылады.

Әдістеме. Ақуыз/пептид үлгісі бар гидролизге арналған ампуланы (1 мкг-ден 100 мкг-ға дейін) үлкен ампулаға орналастырады. Қалпына келтіретін ерітінді үлкен ампулаға ауыстырылады, вакуумда герметикалық түрде дәнекерленеді (шамамен 50 мкм сынап бағаны немесе 6,7 Па) және шамамен 100 °С температурада 5 минут бойы қыздырылады. Содан кейін гидролизге арналған ішкі ампуланы вакуумды эксикаторға орналастырып, реактивтердің қалдықтарын кетіру үшін 15 мин бойы кептіледі. Пиридилэтилденген үлгіні кейін бұрын сипатталған әдістемеге сәйкес гидролиздейді. Пиридилэтилцистеиннің ашылуын бағалау үшін құрамында 1-8 цистеин қалдығы бар ақуыздың стандартты үлгісінің пиридилэтилдену реакциясы қатар жүргізіледі. Пиридилэтилдену реакциясы кезіндегі инкубацияның ұзақ уақыты ақуыздағы а-амин топтары мен е-амин топтары лизинінің соңғы түрленуінің себебі болуы мүмкін.

8-ӘДІС

Цистеинді/цистинді қалпына келтіру және алкилдеу сұйық фазада пиридилэтилдеу кезінде жүреді.

Бастапқы ерітінділер. 3 ерітінді дайындалады және сүзіледі: құрамында 0,004 М динарияэдетаты (бастапқы ерітінді А) бар рН 8,5 бар трис-гидрохлоридтің 1 М ерітіндісі; гуанидин гидрохлоридінің 8 М ерітіндісі (бастапқы ерітінді В); 2-меркаптоэтанолдың 10% ерітіндісі (бастапқы ерітінді С).

Қалпына келтіретін ерітінді. гуанидин гидрохлориді ерітіндісінің 6 М буферлік ерітіндісін алу үшін 0,25 м трис-гидрохлорид ерітіндісінде бастапқы ерітіндінің А 1 көлемін және бастапқы ерітіндінің В 3 көлемін араластырады.

Әдістеме. Сыналатын үлгінің шамамен 10 мкг 50 мкл қалпына келтіретін ерітіндіде ерітіп, шамамен 2,5 мкл бастапқы ерітінді С қосады. Бөлме температурасында азот немесе аргон атмосферасында 2 сағат бойы жарықтан қорғалған жерде ұстайды. Пиридинэтилдену реакциясын жүргізу үшін ақуыз ерітіндісіне шамамен 2 мкл 4-винилпиридин қосылады және бөлме температурасында жарықтан қорғалған жерде қосымша 2 сағат ұсталады. Ақуызды/пептидті айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен ақуызды/пептидті фракцияны жинап, тұзсыздандырады. Қышқыл гидролизі алдында жиналған үлгіні вакуумды центрифугалау көмегімен кептіруге болады.

9-ӘДІС

Цистеинді/цистинді қалпына келтіру және алкилдеу сұйық фазада карбоксиметилдеу кезінде жүреді.

Бастапқы ерітінділер. 8-әдісте көрсетілгендей дайындалады.

Карбоксиметилденуге арналған ерітінді. 96% спиртте 100 т/л йодацетамид ерітіндісін дайындайды.

Буферлік ерітінді. 8-әдісте көрсетілгендей дайындалған қалпына келтіруші ерітіндіні пайдаланады.

Әдістеме. Сынақ үлгісі 50 мкл буферлік ерітіндіде ерітіліп, шамамен 2,5 мкл бастапқы ерітінді С қосылады. Бөлме температурасында азот немесе аргон атмосферасындағы жарықтан қорғалған жерде 2 сағат бойы ұсталады. Карбоксиметилденуге арналған ерітінді тиолдардың жалпы теориялық құрамынан 1,5 есе мөлшерде қосылады және бөлме температурасында жарықтан қорғалған жерде қосымша 30 минут ұсталады. Егер ақуыздағы тиол мөлшері белгісіз болса, сыналатын ақуыз үлгісінің әрбір 20 нмоліне 5 мкл 0,1 М йодацетамид ерітіндісі қосылады. Реакцияны тоқтату үшін 2-меркаптоэтанолдың артық мөлшері қосылады. Ақуыз/пептид фракциясын жинай отырып, айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен ақуызды/пептидті тұзсыздандырады. Қышқылды гидролизден бұрын жиналған үлгі вакуумды центрифугалау арқылы кептірілуі мүмкін. Қышқылды гидролиз процесінде алынған S-карбоксиамидометилцистеин 5-карбоксиметилцистеинге айналады.

10-ӘДІС

Дитиогликоль қышқылымен немесе дитиодипропион қышқылымен реакция жасаған цистеин/цистин аралас дисульфид түзеді. Дитиогликоль қышқылын немесе дитиодипропион қышқылын таңдау аминқышқылды талдау әдістемесінің қажетті шешіміне байланысты.

Қалпына келтіретін ерітінді. 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісіндегі 10 т/л дитиогликоль қышқылының (немесе дитиодипропион қышқылының) ерітіндісі.

Әдістеме. Шамамен 20 мкг сынақ үлгісі гидролизге арналған ампулаға салынып, 5 мкл қалпына келтіретін ерітінді қосылады. 10 мкл изопропил спирті қосылады және барлық сұйықтықты үлгіден вакуумды центрифугалау арқылы алып тастайды. Үлгі 1-әдісті қолдана отырып гидролизденеді. Бұл әдістің артықшылығы – басқа аминқышқылдарының қалдықтары жағымсыз реакцияларға қатыспайды, ал үлгіні гидролизден бұрын тұзсыздандырудың қажеті жоқ.

11-ӘДІС

Аспарагин мен глутамин қышқыл гидролизі процесінде тиісінше аспарагин қышқылы мен глутамин қышқылына айналады. Аспарагин мен аспарагин қышқылының қалдықтары Asx, ал глутамин мен глутамин қышқылының қалдықтары Glx деп белгіленеді. Ақуыздар / пептидтер бис(1,1-трифторацетокси)йодбензолмен (БТЙ) әрекеттесіп, гидролиз кезінде аспарагин мен глутамин қалдықтарын тиісінше диаминопропион қышқылы мен диамин майы қышқылының қалдықтарына айналдыра алады. Бұл түрлендірулер аспарагин қышқылы мен глутамин қышқылының қалдықтары болған кезде ақуыз/пептидте аспарагин мен глутаминнің құрамын анықтауға мүмкіндік береді.

Қалпына келтіретін ерітінділер. 3 ерітіндіні дайындайды және сүзеді: 0,01 м трифторацет қышқылының ерітіндісі (А ерітіндісі); 0,01 м трифторацет қышқылы бар гуанидин гидрохлоридінің 5 М ерітіндісі (В ерітіндісі); 36 мг/мл БТЙ (с ерітіндісі) бар диметилформаидтің жаңадан дайындалған ерітіндісі.

Әдістеме. Шамамен 200 мкг сынақ үлгісі гидролизге арналған таза ампулаға салынып, 2 мл А ерітіндісі немесе В ерітіндісі және 2 мл С ерітіндісі қосылады. Гидролизге арналған ампула вакуумда герметикалық түрде дәнекерленеді. Сыналатын үлгіні 60 °С температурада 4 сағат бойы жарықтан қорғалған жерде қыздырады. Содан кейін үлгі артық реагенттерді кетіру үшін сумен диализге ұшырайды. Диализделген үлгіні үш рет бутилацетаттың тең көлемімен экстрагирлейді және лиофилизациялайды. Содан кейін ақуызды бұрын сипатталған әдістемеге сәйкес гидролиздеуге болады. а, в-диаминопропион қышқылының және а, g-диамин майы қышқылының қалдықтары әдетте аминқышқылды талдау кезінде қолданылатын ион алмасу хроматографиясымен лизин қалдықтарынан бөлінбейді. Осылайша, аминқышқылды талдау кезінде бөлу үшін ион алмасуын қолданған кезде аспарагин мен глутаминнің мөлшері дериватизациялаусыз және ВТІ-дериватизациясыз қышқыл гидролизінде алынған аспарагин қышқылы мен глутамин қышқылының сандық құрамы арасындағы айырманы білдіреді. Треониннің, метиониннің, цистеиннің, тирозиннің және гистидиннің сандық құрамы БТЙ-дериватизациялау кезінде өзгеруі мүмкін; осы аминқышқылды ақуыз/пептид қалдықтарын анықтау қажет болған жағдайда БТЙ дериватизациялаусыз гидролиз жүргізу керек.

АМИНҚЫШҚЫЛДЫ ТАЛДАУДЫҢ ӘДІСНАМАСЫ:

ЖАЛПЫ ПРИНЦИПТЕР

Аминқышқылды талдаудың көптеген тәсілдері бар. Белгілі бір тәсілді таңдау көбінесе сандық анықтаманың қажетті сезімталдығымен анықталады. Жалпы алғанда, аминқышқылды талдаудың қолданылатын әдістерінің жартысына жуығы кейіннен бағаннан кейінгі дериватизациялап (мысалы, нингидринмен немесе о-фтал альдегидімен) ион алмасу хроматографиясы арқылы бос аминқышқылдарын бөлуге негізделген. Бағаннан кейінгі дериватизациялау әдістерін буферлік құрамдастары (мысалы, тұздар мен несепнәр) аз мөлшердегі үлгілер үшін қолдануға болады және әдетте бір талдау жасау үшін 5 мкг-ден 10 мкг-ге дейін сыналатын ақуыз үлгісі қажет. Аминоқышқылды талдаудың қалған әдістеріне әдетте кейіннен айналымды-фазалық ТЖХС талдап, бос аминқышқылдардың бағанға дейінгі дериватизациясы жатады (мысалы, фенилизотиоцианат; 6-аминохинолил-*N*-гидроксисукцинимидилкарбамат немесе о-фтал альдегидімен; (диметиламино)азобензолсульфонилхлоридпен; 9-фторенилметилхлорформатпен; 7-фтор-4-нитробензо-2-окса-1,3-диазолмен). Бағанға дейінгі дериватизациялау әдісі жоғары сезімталдықпен ерекшеленеді (әдетте бір талдау жүргізу үшін 0,5 мкг-ден 1,0 мкг-ға дейін сыналатын ақуыз үлгісі қажет), алайда оған сыналатын үлгінің құрамындағы тұз буферінің құрамдастары әсер етуі мүмкін. Бағанға

дейінгі дериватизациялау бір аминқышқылының туындыларының пайда болуына әкелуі мүмкін, бұл нәтижелерді түсіндірудің қиындауына әкеледі.

Аминқышқылдарының сандық талдауы үшін төмендегі әдістерді қолдануға болады. Бұл сынақтарды өткізуге арналған аспаптар мен реагенттер коммерциялық түрде қол жетімді. Бұдан басқа, осы әдістердің көпшілігінде әртүрлі реактивтерді дайындау, химиялық реакцияларды жүргізу, әртүрлі хроматографиялық жүйелер және т.б. бар модификациялар бар. Ерекше параметрлер нақты жабдыққа және талдау жүргізу әдістемесіне байланысты ерекшеленуі мүмкін. Көптеген зертханалар аминқышқылды талдаудың бірнеше әдістемелерін қолданады, өйткені олардың әрқайсысының өзіндік артықшылықтары бар. Осы әдістемелердің әрқайсысында аналогтық сигнал деректерді жинау жүйесін қолдана отырып анықталады, ал шындардың аудандары сандық анықтау үшін қолданылады.

1-ӘДІС. НИНГИДРИНМЕН БАҒАННАН КЕЙІНГІ ДЕРИВАТИЗАЦИЯЛАУ

Нингидринмен бағаннан кейінгі туынды ион алмасу хроматографиясы сандық аминқышқылды талдауға арналған ең көп таралған әдістердің бірі болып табылады. Әдетте, күрделі физиологиялық үлгілердің көпшілігін талдау үшін литий ионына негізделген катион алмасу жүйесі қолайлы болып табылады, ал натрий ионына негізделген жылдам катион алмасу жүйесі ақуыздардың гидролизінен алынған аминқышқылдарының неғұрлым қарапайым қоспалары үшін қолданылады (әдетте 17 аминқышқылы). Аминқышқылдарын ион алмасу бағанына бөлу рН мен иондық күшті таңдау арқылы жүзеге асырылады. Бөлуді жақсарту үшін температура градиенті жиі қолданылады.

Аминқышқылының нингидринмен әрекеттесуі кезінде күлгін немесе сары түске тән өнім пайда болады. Аминқышқылдары, иминқышқылдарын қоспағанда, 570 нм-де максималды сіңуі бар күлгін түсті өнімді құрайды. Пролин сияқты иминқышқылдары максималды сіңуі 440 нм болатын сары түсті өнімді құрайды.

Бағаннан алынған нингидрин мен элюцияланған аминқышқылдары арасындағы бағаннан кейінгі реакция өнімдері толқын ұзындығы 440 нм және 570 нм, ал алынған хроматограмма аминқышқылының құрамын анықтау үшін қолданылады.

Аминқышқылдарының көптеген туындылары үшін анықтау шегі әдетте 10 пмоль құрайды, ал пролин туындылары үшін – 50 пмоль. Сигналдың сызықтығы корреляция коэффициенті 0,999-дан асатын 20-500 пмоль аймағында байқалады. Қанағаттанарлық деректерді алу үшін гидролизден бұрын салмағы 1 мкг-ден асатын ақуыз/пептид үлгілерін пайдалану ұсынылады.

2-ӘДІС. О-ФТАЛЬ АЛЬДЕГИДІМЕН БАҒАННАН КЕЙІНГІ ДЕРИВАТИЗАЦИЯЛАУ

о-Фталь альдегиді (ОФА) тиол қосылыстарының қатысуымен бастапқы аминдермен әрекеттесіп, күшті флуоресценциясы бар изоиндол туындыларын құрайды. Бұл реакция

ион алмасу хроматографиясы әдісімен аминқышқылды талдауда бағаннан кейінгі дериватизациялау үшін қолданылады. Бөлу шарттары 1-әдісте көрсетілгенмен бірдей.

ФФА-мен флуоресцентті туындыларды қалыптастыру үшін қайталама аминдер (пролин сияқты иминқышқылдары) натрий гипохлоритімен немесе т хлораминімен алдын-ала тотықтырылады. Әдістемеде бос аминқышқылдарын натрий гипохлоритімен немесе хлораминімен Т кейіннен бағаннан кейінгі тотығумен және ОФА мен N-ацетил-L-цистеин немесе 2-меркаптоэтанол сияқты тиол қосылыстарын қолдана отырып бағаннан кейінгі дериватизациялаумен бөлу үшін қышқылдылығы жоғары катион алмасу бағандарын қолданады. Натрий гипохлоритіне немесе хлорамин Т-ға ұзақ уақыт әсер ету бастапқы аминқышқылдарының дериватизациясына айтарлықтай әсер етпейді.

Аминқышқылдарының ион алмасу бағанына бөлінуі рН мен иондық күшті таңдау арқылы жүзеге асырылады. БФА-дан элюирленетін аминқышқылдарын бағаннан кейінгі дериватизациялаудан кейін реакция өнімдері флуориметриялық детектор арқылы өтеді. ОФА-туынды аминқышқылдарының флуоресценциясының қарқындылығы қоздырғыш жарықтың толқын ұзындығы 348 нм және шығарылатын жарықтың толқын ұзындығы 450 нм болған кезде өлшенеді.

Көптеген ОФА-туынды амин қышқылдары үшін анықтау шегі әдетте бірнеше ондаған пикомольді құрайды. Сигналдың сызықтығы бірнеше пикомолдан бірнеше ондаған наномольге дейінгі аймақта байқалады. Қанағаттанарлық деректерді алу үшін гидролизден бұрын салмағы 500 нг-ден асатын ақуыз/пептид үлгілерін пайдалану ұсынылады.

3-ӘДІС. ФЕНИЛИЗОТИОЦИАНАТ ПЕН БАҒАН АЛДЫНДА ДЕРИВАТИЗАЦИЯЛАУ

Фенилизотиоцианат (ФИТЦ) аминқышқылдарымен әрекеттесіп, фенилтиокарбамилді туындыларды (ФТК-туындылары) түзеді, оларды толқын ұзындығы 254 нм жоғары сезімталдықпен анықтауға болады. аминқышқылдарын баған алдында ФИТЦ-пен дериватизациялау аминқышқылды қоспаларды УК-спектрофотометриялық детекторлаумен бірге айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен бөлу алдында жүргізіледі.

Вакуумдағы реактивті алып тастағаннан кейін, құрғақ мұздатылған аминқышқылдарының туындыларын бірнеше апта бойы елеулі бұзбай сақтауға болады. Енгізуге арналған сынама ерітіндісі суық жерде 3 күн бойы хроматографиялық сигналдың елеулі өзгерістерсіз сақталуы мүмкін.

Октадецилсилиль силикагелімен толтырылған бағандағы айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен аминқышқылдарының ФТК туындыларын бөлуге ацетонитрил концентрациясын және буферлік ерітіндінің иондық күшін таңдау арқылы қол жеткізіледі. Бағаннан элюирленетін ФТК-аминқышқылдарының туындылары толқын ұзындығы 254 нм болғанда анықталады.

Көптеген аминқышқылдарының ФТК туындыларының анықталу шегі әдетте 1 пмоль құрайды. Сигналдың сызықтығы корреляция коэффициенті 0,999-дан асатын 20-500 пмоль аймағында байқалады. Қанағаттанарлық деректерді алу үшін гидролизден бұрын салмағы 500 нг-ден асатын ақуыз/пептид үлгілерін пайдалану ұсынылады.

4-ӘДІС. 6-АМИНОХИНОЛИЛ-N-ГИДРОКСИСУКЦИНИМИДИЛКАРБАМАТПЕН БАҒАН АЛДЫНДА ДЕРИВАТИЗАЦИЯЛАУ

6-аминохинолил-N-гидроксисукцинимидилкарбаматпен баған алдында дериватизациялау (АХК) аминқышқылдарының қоспасын айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен бөлер алдында жүргізіледі. АХК тұрақты флуоресцентті симметриялы емес несепнәр туындыларын (АХК-аминқышқылдары) құра отырып, аминқышқылдарымен әрекеттеседі, оларды флуорометриялық детекторлаумен айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен оңай талдауға болады.

Аминқышқылдарының АХК туындыларын айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен октадецилилиз силикагелімен толтырылған бағанда бөлу ацетонитрил концентрациясын және буферлік ерітіндінің иондық күшін таңдау арқылы қол жеткізіледі. Қоздырғыш жарықтың толқын ұзындығы 250 нм және сәулеленетін жарықтың толқын ұзындығы 395 нм кезінде туындыларды селективті флуоресцентті анықтау реакция қоспасын негізгі флуоресцентті жанама өнімге – 6-аминохинолинге елеулі түзетулерсіз тікелей енгізуге мүмкіндік береді. Артық реактив ($t_{1/2} < 15$ С) 6-аминохинолин, N-гидроксисукцинимид және көміртегі диоксиді түзіле отырып тез гидролизденеді, ал 1 минуттан кейін одан әрі туындылардың түзілуі болмайды.

АХК-аминқышқылдары үшін шыңдардың ауданы, мәні бойынша, ерітінділерді бөлме температурасында 1 апта бойы сақтау кезінде өзгермейді. Демек, АХК-аминқышқылдары тәулік бойы автоматты хроматографиялық талдау жүргізу үшін жеткілікті тұрақтылыққа ие. Цистеиннен басқа әр аминқышқылы үшін анықтау шегі 40 фмольдан 320 фмольға дейінгі аралықта болады.

Цистеинді анықтау шегі шамамен 800 фмоль құрайды. Сигналдың сызықтығы корреляция коэффициенті 0,999-дан асатын 2,5-500 мкмоль аймағында байқалады. Қанағаттанарлық деректерді алу үшін гидролизден бұрын салмағы 30 нг-ден асатын ақуыз/пептид үлгілерін пайдалану ұсынылады.

5-ӘДІС. О-ФТАЛЬ АЛЬДЕГИДІМЕН БАҒАН АЛДЫНДА ДЕРИВАТИЗАЦИЯЛАУ

О-фталальдегидімен (ОФА) аминқышқылдарының баған алдында дериватизациялау флуориметриялық детекторлаумен айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен аминқышқылдарының қоспасын бөлу алдында жүргізіледі. Әдіс қайталама аминдер (мысалы, пролин) болып табылатын аминқышқылдарын анықтауға мүмкіндік бермейді.

Тиол қосылыстарының қатысуымен ОФА бастапқы амин тобымен әрекеттесіп, күшті флуоресценциясы бар изоиндол туындыларын құрайды. 2-меркаптоэтанол және

3-меркаптопропион қышқылы тиол қосылыстары ретінде пайдаланылуы мүмкін. ОФА флуоресценция болмайды, сондықтан кедергі келтіретін шыңдарды құрмайды. Бұдан басқа, оның су ерітіндісіндегі ерігіштігі мен тұрақтылығы жоғары реакция жылдамдығымен бірге сынақ үлгісі мен реагентті араластыру үшін автодозаторды қолдана отырып, автоматты түрде дериватизация жасауға мүмкіндік береді. ОФА-ның басты кемшілігі – оның қайталама аминқышқылдарымен (мысалы, пролинмен) реакция жасау қабілетінің болмауы болып табылады. Бұл кемшілікті 7 немесе 8-әдістерде сипатталған әдістемелермен біріктіру арқылы өтеуге болады.

ОФА бар аминқышқылдарының баған алдындағы дериватизациясы айналымдық-фазалық ТЖХС алдында сынама дайындау үшін қолданылады. Аминқышқылдарының ОФА туындылары тұрақсыз болғандықтан, ТЖХС әдісімен талдауды және бөлуді деривализациядан кейін дереу жүргізеді. Сұйық хроматографияға арналған хроматограф аминқышқылдарының туындыларын анықтауға арналған флуориметриялық детектормен жабдықталуы тиіс. ОФА-туынды аминқышқылдарының флуоресценциясының қарқындылығы қоздырғыш жарықтың толқын ұзындығы 348 нм және шығарылатын жарықтың толқын ұзындығы 450 нм болған кезде өлшенеді.

Флуориметриялық детекторлау кезінде анықтаудың мәлімделген шегі 50 фмольден төмен емес, алайда практикада анықтау шегі 1 пмоль құрайды.

6-ӘДІС. С (ДИМЕТИЛ - АМИН)-АЗОБЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛХЛОРИДПЕН БАҒАН АЛДЫНДАҒЫ ДЕРИВАТИЗАЦИЯЛАУ

Аминқышқылдарының (диметиламино)азобензолсульфонилхлоридпен (ДАБС) баған алдындағы дериватизациясы спектрдің көрінетін аймағында спектрофотометриялық детекторлаумен, айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен аминқышқылдарының қоспасын бөлу алдында жүргізіледі.

ДАБС хромофорлы реактив болып табылады және аминқышқылдарын таңбалау үшін пайдаланылады. ДАБС (ДАБС-аминқышқылдары) деп таңбаланған аминқышқылдары жоғары тұрақтылыққа ие және 436 нм кезінде максималды сіңуді көрсетеді.

Табиғатта кездесетін барлық туынды аминқышқылдардың ДАБС-аминқышқылдары градиентті элюирлеуді және ацетонитрил мен сулы буферлік қоспадан тұратын жылжымалы фазаны қолдана отырып, айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен октадецилсилиль силикагелімен толтырылған бағанға бөлуге болады. Бағаннан элюирленетін ДАБС-амин қышқылдары толқын ұзындығы 436 нм болғанда анықталады.

Бұл әдіс аминқышқылдары сияқты, иминқышқылдарын (мысалы, пролин) бірдей сезімталдықпен талдауға мүмкіндік береді. ДАБС-пен дериватизациялау әдісі ақуыздың/пептидтің сульфон қышқылдарымен гидролизі кезінде алынған триптофан қалдықтарын (мысалы, меркаптоэтансульфон қышқылы, *n*-толуолсульфон қышқылы

немесе метансульфон қышқылы) "Белоктардың гидролизі" бөлімінде сипатталған 2-әдісте көрсетілгендей сандық анықтауға мүмкіндік береді. Аспарагин және глутамин сияқты аминқышқылдарының басқа лабильді қалдықтарын "Ақуыз гидролизі" бөлімінде сипатталған 11-әдісте көрсетілгендей, оларды диаминопропионды қышқылға және диамино май қышқылына айналдырғаннан кейін алдындағыдай талдауға болады.

Норлейцинді бұл әдіс үшін ішкі стандарт ретінде қолдануға болмайды, өйткені ол хроматограмма аймағында бастапқы аминқышқылдарының шыңдарының жиналуымен элюирленеді. Ішкі стандарт ретінде хроматограмманың шыңдарсыз аймағында элюирленетін нитротирозин пайдаланылуы мүмкін.

ДАБС аминқышқылдарын анықтау шегі әдетте 1 пмоль құрайды. ДАБС-аминқышқылдарын анықтау шегі - 2 – 5 пмоль. Қанағаттанарлық деректерді алу үшін бір талдау үшін ақуыз гидролизатының 10-30 нг ДАБС туындыларын пайдалану ұсынылады.

7-ӘДІС. 9-ФТОРЕНИЛМЕТИЛХЛОРФОРМАТПЕН БАҒАН АЛДЫНДАҒЫ ДЕРИВАТИЗАЦИЯЛАУ

Аминқышқылдарының 9-фторенилметилхлорформатпен (ФМФ) баған алдындағы дериватизациясы флуориметриялық детекторлаумен айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен аминқышқылдарының қоспасын бөлу алдында жүргізіледі.

ФМФ күшті флуоресценциясы бар туындыларды қалыптастыру үшін бастапқы және қайталама аминқышқылдарымен өзара әрекеттеседі. Реакция жұмсақ жағдайда сулы ерітіндіде 30 с бойы жүреді. Алынған туындылар гистидин туындыларының бұзылуына сезімталдықты қоспағанда, тұрақты болады. ФМФ-ның өзі флуоресценция болатынына қарамастан, артық ФМФ және реакцияның флуоресцентті жанама өнімдері ФМФ-аминқышқылдарын жоғалтпай жойылуы мүмкін.

ФМФ-аминқышқылдарын айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен октадецилсилиль силикагелімен толтырылған бағанға бөлуге болады. Бөлу ацетонитрил - метанол - ацетатты буферлік ерітінді қоспасынан (10:40:50, айн/айн/айн) ацетонитрил - ацетатты буферлік ерітінді қоспасына дейін (50:50, айн/айн) жылжымалы фаза құрамының сызықтық өзгеруімен градиентті элюирлеу бағдарламасы бойынша жүргізіледі. Осындай элюирлеу нәтижесінде 20 туынды аминқышқылдары 20 минут ішінде бөлінеді. Колоннадан элюирленетін аминқышқылдарының туындылары қоздырғыш жарықтың толқын ұзындығы 260 нм және шығарылатын жарықтың толқын ұзындығы 313 нм болған кезде анықталады.

Анықтау шегі төменгі фемтомолярлық диапазонда орналасқан. Көптеген аминқышқылдары үшін сигналдың сызықтығы 0,1 - 50 мкмоль аймағында байқалады.

8-ӘДІС. 7-ФТОР-4-НИТРОБЕНЗО-2-ОКСА-1,3-ДИАЗОЛМЕН БАҒАН АЛДЫНДАҒЫ ДЕРИВАТИЗАЦИЯЛАУ

Аминқышқылдарының 7-фтор-4-нитробензо-2-окса-1,3-диазолмен (НБД) баған алдындағы дериватизациясы флуориметриялық детекторлаумен айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен аминқышқылдарының қоспасын бөлу алдында жүргізіледі.

НБД бастапқы және қайталама аминқышқылдарымен күшті флуоресценциясы бар туындыларды қалыптастыру үшін өзара әрекеттеседі. Аминқышқылдары 5 минут ішінде 60 °С дейін қызған кезде НБД-мен дериватизацияланады.

НБД-аминқышқылдарының туындыларын градиентті элюирлеу бағдарламасын және ацетонитрилден және сулы буферлік қоспадан тұратын жылжымалы фазаны пайдалана отырып, айналымдық-фазалық ТЖХС әдісімен октадецилсилиль силикагелімен толтырылған бағанға бөлуге болады. Осындай элюирлеу нәтижесінде 17 туынды аминқышқылдары 35 минут ішінде бөлінеді. Ішкі стандарт ретінде қ-аминокапрон қышқылы пайдаланылуы мүмкін, ол хроматограмманың шыңдарынан бос аймағында элюирленеді. Бағаннан элюирленген аминқышқылдарының туындылары қоздырғыш жарықтың толқын ұзындығы 480 нм және шығарылатын жарықтың толқын ұзындығы 530 нм болған кезде анықталады.

Бұл әдістің сезімталдығы ОФА-мен реакция жасамайтын пролинді қоспағанда, ОФА-мен (5-әдіс) баған алдындағы дериватизациялаумен бірдей (әдістің НБД-мен басым айырмашылығы). Әр аминқышқылы үшін анықтау шегі шамамен 10 фмоль құрайды. Талдау баған алдындағы реакциялық қоспада 1,5 мг ақуыз гидролизатын қолданып жүргізіледі.

АЛЫНҒАН ДЕРЕКТЕРДІ ЕСЕПТЕУ ЖӘНЕ ТАЛДАУ

Ақуыз/пептид гидролизатындағы аминқышқылдарының құрамын анықтау кезінде қышқыл гидролизінде триптофан мен цистеин ыдырайтынын, серин мен треонин ішінара бұзылатындығын, ал изолейцин мен валин қалдықтарындағы байланыс толығымен ыдырамайтынын ескеру қажет. Қышқыл гидролизі кезінде метионин тотығуға ұшырауы мүмкін, нәтижесінде үлгіні ластайтын бос аминқышқылдары (мысалы, глицин және серин) пайда болады. Вакуумды (200 мкм сынап бағанынан кем немесе 26,7 Па) пайдалану немесе реакциялық ыдыс кеңістігіне инертті газды (аргонды) енгізу тотығу деструкциясының дәрежесін бәсеңдетуі мүмкін. Сондықтан ақуыз/пептид гидролизатынан цистеин, триптофан, треонин, изолейцин, валин, метионин, глицин және серин үшін алынған сандық нәтижелер тұрақты болмауы мүмкін және әрі қарай зерттеу мен талдау үшін негіз бола алады.

Амин қышқылының моль пайызы – бұл ақуыздағы 100 қалдыққа белгілі бір аминқышқылы қалдықтарының мөлшері. Егер зерттелетін ақуыздың молекулалық массасы белгісіз болса, бұл шама аминқышқылды талдау кезінде алынған деректерді бағалауда пайдалы болуы мүмкін. Ақпарат ақуыздың/пептидтің түпнұсқалығын растау үшін немесе басқа мақсаттар үшін де пайдаланылуы мүмкін. Сыналатын үлгідегі әрбір аминқышқылының моль пайызы мынадай формула бойынша есептеледі:

$$\frac{100 \cdot r_U}{r},$$

мұндағы: r_U – біріктірілген сыналатын үлгідегі аминқышқылы

шыңының сигналы, наномольде;

r – біріктірілген сыналатын үлгідегі барлық аминқышқылдар шыңдары сигналдарының сомасы, наномольде.

Сынақта алынған аминқышқылдарының моль пайызын белгілі ақуыздардың деректерімен салыстыру сыналатын ақуыз үлгісінің түпнұсқалығын *анықтауға* немесе растауға көмектеседі.

Белгісіз ақуыздың үлгілері. Есептеудің бұл әдісін аминқышқылды талдау кезінде алынған деректерді қолдана отырып, белгісіз ақуыз үлгісінде ақуыздың түзілуін бағалау үшін қолдануға болады. Әрбір босатылатын аминқышқылының массасы формула бойынша микрограмммен есептеледі:

$$\frac{m \cdot M_r}{1000},$$

мұндағы: m – сынақта анықталған аминқышқылының мөлшері, наномольде;

M_r – бұл амин қышқылының орташа молекулалық массасы, пептидтік байланыс пайда болған кезде алынған су молекуласының массасын ескере отырып реттеледі.

Шығарылған аминқышқылдарының массаларын жинақтай келе, олар ішінара немесе толығымен жойылған аминқышқылдарын ескере отырып, тиісті түзетуден кейін талданған ақуыздың жалпы массасын алады. Егер белгісіз ақуыздың молекулалық массасы белгілі болса (мысалы, натрий додецилсульфатомен полиакриламидті геледегі гель электрофорез әдісімен немесе масс-спектрометрия әдісімен), белгісіз ақуыздың амин қышқылдық құрамын анықтауға болады. Әрбір аминқышқылы қалдықтарының саны мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{m}{\left(\frac{1000 \cdot M}{M_{rt}} \right)},$$

мұндағы: m – сынақта анықталған аминқышқылының мөлшері, наномольмен

M – ақуыздың жалпы массасы, микрограммда

M_{rt} – белгісіз ақуыздың молекулалық массасы.

Белгілі ақуыздың үлгілері. Есептеудің бұл әдісін аминқышқылды құрамды және аминқышқылды талдау кезінде алынған деректерді қолдана отырып, белгілі

молекулалық массасы мен аминқышқыл құрамы бар ақуыз үлгісінде ақуыздың концентрациясын анықтау үшін қолдануға болады. Белгілі ақуыздың құрамын талдау кезінде басқа аминқышқылдарының ашылуы байланыстардың толық немесе ішінара жойылуына (мысалы, триптофан цистеин треонин, серин, метионин), толық емес ыдырауына (мысалы, изолейцин және валин), бос аминқышқылдарымен (мысалы, глицин және серин) контаминациялануына байланысты қиындауы мүмкін болған кезде кейбір аминқышқылдарының жақсы шығарылатындығы ескеріледі.

Ақуыздың сандық құрамын анықтау үшін ашылуы жақсы аминқышқылдар қолданылады. Жақсы ашылатын аминқышқылдары әдетте мыналар болып табылады: аспарат-аспарагин глутамат-глутамин аланин, лейцин, фенилаланин, лизин және аргинин. Бұл тізбе талдау жүргізу бойынша жинақталған тәжірибе негізінде өзгертілуі мүмкін. Әрбір жақсы ашылатын аминқышқыл бойынша ақуыздың сандық құрамын анықтау үшін әрбір жақсы ашылатын аминқышқылдың наномольдегі мөлшерін ақуыздағы осы аминқышқыл қалдықтарының болжамды мөлшеріне бөледі. Ақуыз құрамының орташа мәнін есептеледі. Әрбір жақсы ашылатын аминқышқылдың мөлшері бойынша белгіленген ақуыз құрамының мәні орташа мәнге қатысты біркелкі бөлінуі тиіс. Осы аминқышқылдары бойынша анықталған ақуыз құрамының мәнінде орташа мәннен қолайсыз ауытқулар (әдетте 5%-дан асады) болған жағдайларда олар тасталады. Қалған мәндерді ескере отырып, сынақ үлгісіндегі ақуыздың орташа мөлшері қайта есептеледі. Сыналатын үлгінің аминқышқылдық құрамын анықтау үшін әрбір аминқышқылдың құрамы ақуыз құрамының есептелген орташа мәніне бөлінеді. Аминқышқылдың құрамын анықтаудың салыстырмалы қателігі мына формула бойынша пайызбен есептеледі:

$$\frac{100 \cdot m}{m_s},$$

мұндағы: m – аминқышқылдың қалдығына наномольдегі аминқышқылдарының эксперименталды түрде белгіленген мөлшері;

m_s – бұл аминқышқыл үшін қалдықтардың белгілі мәні.

Аминқышқылдың құрамын анықтаудағы салыстырмалы қатенің орташа мәні – бұл әдетте триптофан мен цистеин бойынша деректерді есептеуден басқа, әрбір аминқышқылдың салыстырмалы қателіктерінің абсолютті шамаларының орташа мәні. Аминқышқылдың құрамын анықтаудағы салыстырмалы қатенің орташа мәні уақыт өте келе талдаудың тұрақтылығы туралы маңызды ақпарат бере алады. Ақуыз үлгісінің табылған аминқышқыл құрамының және белгілі құрамның сәйкестігі сынақ үлгісіндегі ақуыздың шынайылығы мен тазалығын растауы мүмкін.

2.1.2.38. Индуктивті байланысқан плазмамен атомдық-эмиссиялық спектрометрия ЖАЛПЫ ПРИНЦИП

Плазмамен индуктивті байланысқан атомдық-эмиссиялық спектрометрия (ИБП-АЭС) атомды эмиссиялық спектрометрия әдісін білдіреді, онда атомдардың қозу көзі ретінде индуктивті байланысқан плазма (ИБП) қолданылады.

Индуктивті байланысқан плазма – бұл радиожиілік (РЖ) өрісі қолдайтын электрондар мен иондардың саны бірдей жоғары иондалған инертті газды білдіреді (әдетте аргон). Плазмада қол жеткізілген жоғары температура сыналатын үлгінің атомдарын біртіндеп ыдыратады, бұға айналдырады, қоздырады (атом-эмиссиялық спектрометрия (АЭС) әдісімен детекторлау) және иондайды (масс-спектрометрия (МС) әдісімен детекторлау). Анықтау шектері әдетте аз нанограммдан (МС-ИБП) литрге аз микрограммға (ИБП-АЭС) дейін болады.

Плазма "оттық", яғни үш концентрлі кварц түтіктерінен тұратын жүйе арқылы тірек газының тангенциалды ағынымен қалыптасады. Металл катушка (индуктор) оттықтың жоғары ұшын қоршап, радиожиілік (РЖ) генераторына қосылады. Катушкаға қуат беріледі (әдетте 700 – 1500 Вт) және генератор жиілігіне сәйкес келетін жиілікте айнымалы магнит өрісі пайда болады (көп жағдайда 27 МГц, 40 МГц). Плазма тасымалдаушы газ өткізгіш болып, бастапқы электрондар мен иондар пайда болған кезде пайда болады. Индукцияланған магнит өрісінде зарядталған бөлшектер (иондар мен электрондар) тұйықталған сақиналы траектория бойымен қозғалады. Қозғалысқа қарсылықтың болуына байланысты жылыну орын алады, нәтижесінде одан әрі ионизация пайда болады. Процесс дереу жүреді және плазма толық мөлшері мен қуатына дейін дамиды. Катушкаға берілетін қуаттың радиожиілік осцилляциясы оттықтың жоғары жағында радиожиілік электр және магнит өрістерінің пайда болуына әкеледі. Ұшқын (Тесла түтігі не басқа құрылғы шығаратын) оттық арқылы өтетін тасымалдаушы газға әсер еткенде, кейбір электрондар тасымалдаушы газдан шығады. Бұл электрондар магнит өрісі арқылы алынады және жеделдетіледі. Катушканың көмегімен электрондарға энергия беру индуктивті байланыстыру деп аталады. Бұл жоғары энергетикалық электрондар басқа тасымалдаушы газ атомдарымен соқтығысып, көбірек электрондарды қағып кетеді. Тізбекті реакция режимінде болатын соқтығысу кезінде тасымалдаушы газдың иондалуы газдың тасымалдаушы газ атомдарынан, электрондар мен тасымалдаушы газ иондарынан тұратын физикалық плазмаға айналуына әкеледі. Содан кейін плазма оттық пен тұрақты қуат беру катушкасы арасында индуктивті байланыстыру процесі арқылы сақталады.

ИБП алау түрінде қарқынды, өте жарқын плазма түрінде болады. Негізде плазманың тороидальды формасы бар және бұл учаскені индукция аймағы (ИА) деп атайы, яғни индуктивті энергия индуктордан плазмаға берілетін аймақ. Үлгі ИА арқылы плазма орталығына енгізіледі.

АСПАП

Аспаптың басты құрамдас бөліктері мыналар болып табылады:

- бүріккішке тұрақты жылдамдықпен ерітінді беретін перистальтикалық сорғыдан тұратын үлгіні енгізу жүйесі;
- радиожилік (РЖ) генераторы;
- плазмалық оттық;
- плазманың бейнесін спектрометрдің кіріс саңылауына бағыттайтын таратушы оптика; радиалды проекция күрделі матрицаларға (сілтілер, органикалық заттар) көбірек сәйкес келеді, ал осьтік проекция қарапайым матрицалар жағдайында үлкен қарқындылық пен жақсырақ анықтау шегін береді;
- дифракциялық торлардан, призмалардан, сүзгілерден немесе интерферометрлерден тұратын дисперсиялық құрылғылар;
- сәулелену энергиясын электр энергиясына айналдыратын детектор;
- деректерді жинау блогы.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Интерференция деп үлгідегі элементтің талдамалық сигналының бірдей концентрациядағы калибрлеу ерітіндісіндегі элементтің сигналына сәйкес келмеуін тудыратын құбылыс аталады. Жалынды атомдық-абсорбциялық спектрометрияда кездесетін жақсы белгілі химиялық кедергі, әдетте, ИБП-АЭС-те әлсіз көрінеді. Интерференция орын алатын сирек кездесетін жағдайларда, оны жою үшін радиожилік қуатын арттыру немесе ішкі тасымалдаушы газ ағынын азайту қажет болуы мүмкін. ИБП-АЭС-тегі интерференцияның шығу тегі спектральдық болуы мүмкін немесе матрицаның белгілі бір элементтерінің немесе құрамдастарының жоғары концентрациясының нәтижесі болуы мүмкін. Физикалық интерференция (үлгінің ерітіндісі мен калибрлеу ерітіндісінің тұтқырлығы мен беттік керілуінің айырмашылығынан туындайтын) сұйылту, матрицаны таңдау, ішкі стандарттарды қолдану немесе стандартты қоспалар әдісін қолдану арқылы азайтылуы мүмкін.

Кейде ИБП-АЭС-та кездесетін интерференцияның тағы бір түрі "оңай иондалатын элементтердің әсері" деп аталады. Оңай иондалатын элементтер деп, мысалы сілтілік және сілтілі жер металдары сияқты едәуір иондалатын элементтер аталады. Мұндай элементтердің жоғары концентрациясы бар үлгілерде (0,1%-дан астам) эмиссияны басу не ұлғайту орын алуы мүмкін.

Спектральдық интерференция. Бұл басқа сызықтардың болуына немесе базалық сызықтың қарқындылығындағы ығысуларға байланысты болуы мүмкін. Бұл сызықтар аргонға сәйкес келуі мүмкін (мысалы, 300 нм қашықтықта байқалады); ОН сызықтар, судың ыдырауына байланысты пайда болатын сызықтар (шамамен 300 нм); NO сызықтар, қоршаған ортадан алынған азоттың плазмамен әрекеттесуіне байланысты пайда болатын сызықтар (200 нм мен 300 нм арасында); әсіресе үлгіде жоғары концентрацияда орналасатын басқа элементтердің сызықтары болуы мүмкін.

Интерференция төрт түрлі санатқа бөлінеді: базалық сызықтың қарапайым ығысуы; базалық сызықты көлбеу ығысуы; тікелей спектральдық қабаттасу; базалық сызықтың күрделі ығысуы.

Абсорбциялық интерференция. Интерференцияның бұл түрі аналит сигналының бір бөлігі детекторға жеткенге дейін жұтылған кезде пайда болады. Атап айтқанда, бұл әсер күшті эмиссиясы бар элементтің концентрациясы энергиясы неғұрлым төмен осы элементтің атомдары немесе иондары тиісті қоздырылған атомдар немесе иондар шығаратын сәулеленудің едәуір мөлшерін сіңіретіндей жоғары болған кезде анықталады. Өзін-өзі сіңіру деп аталатын бұл әсер эмиссияның берілген толқын ұзындығы үшін жұмыс диапазонының сызықтық бөлігінің жоғары шекарасын анықтайды.

Көп компонентті спектральдық таңдау. Спектрлік интерференциямен проблема болмас үшін әдетте бірнеше эмиссиялық сызықтарды қолданып анықтау жүргізіледі. Спектральдық интерференцияны дәлірек түзету үшін көпқұрамдасты спектральдық таңдаудың көмегімен жетілдірілген детекторлар жүйесін қолдана отырып ақпарат алады. Бұл тәсіл интерференцияны ғана емес, сонымен қатар матрицаның фондық үлесін де ескереді, осылайша түзету формуласын жасайды. Көпқұрамдасты спектральдық таңдау интерференцияны ескере отырып, математикалық модель құра отырып, таза элементті, матрицаны және бақылау ерітіндісін талдауға негізделген бірнеше сызықтық квадраттар моделін қолданады. Бұл детекторлау шектері төмен және дәлдігі жоғары күрделі матрицада элементтің эмиссиясын анықтауға мүмкіндік береді.

ӘДІСТЕМЕ

ҮЛГІНІ ДАЙЫНДАУ ЖӘНЕ ЕНГІЗУ

Үлгіні дайындаудың негізгі мақсаты сұйылтуды қолданғаннан немесе аспапты жұмыс диапазонына шоғырландырғаннан кейін элемент концентрациясының түсуін қамтамасыз ету және қайтадан тозаңдануға қабілетті сыналатын үлгінің ерітіндісін алу болып табылады.

Үлгіні енгізудің кейбір жүйелері қышқылдардың жоғары концентрациясының әрекетіне төзімді, бірақ күкірт және фосфор қышқылдарын пайдалану ИБП спектрлерінде байқалатын фондық сәулеленуге ықпал етуі мүмкін. Азот және хлор сутек қышқылын қолдану неғұрлым дұрысырақ болады. Фторсутек қышқылын оған төзімді (мысалы, перфторалкоксиполимерден) үлгіні енгізу жүйелері мен оттықтар болған кезде қолдануға болады. Үлгіні енгізу әдісін таңдау кезінде сезімталдық, тұрақтылық, жылдамдық, үлгінің мөлшері, коррозияға төзімділік және тығынға төзімділік талаптары ескеріледі. Көптеген жағдайларда бүріккіш камерамен және оттықпен бірге көлденең ағынды бүріккішті қолдану қолайлы. ИБП-АЭС пайдаланылатын перистальтикалық сорғылар әдетте стандартты және сыналатын ерітінділерді 1 мл/мин немесе одан төмен жылдамдықпен береді.

Органикалық еріткіштерді қолданған жағдайда органикалық қабаттардың пайда болуын болдырмау үшін оттегін енгізу қажеттілігін ескеру қажет.

ТАЛДАУ ЖҮРГІЗУ ШАРТТАРЫН ТАҢДАУ

Талдау жүргізу шарттарын таңдағанда аспап өндірушінің ұсынымдарын ескерген жөн. Су ерітінділері мен органикалық еріткіштерді талдау әдетте әртүрлі жағдайларда жүреді. Келесі талдамалық параметрлер тиісті түрде таңдалуы тиіс:

- толқынның ұзындығы;
- тасымалдаушы газ ағындарының жылдамдығы (оттықтың сыртқы, аралық және ішкі түтіктері);
- радиожилік сәулесінің қуаты;
- байқауға арналған ереже (радиалды немесе аксиалды);
- сорғы жылдамдығы;
- детектор үшін жағдайлар (күшейту/кернеу – фотокүшейткіш түтігі бар детектор үшін, басқалары – матрицалық детектор үшін);
- ықпалдастыру уақыты (әрбір толқын ұзындығында эмиссия қарқындылығын өлшеу үшін белгіленген уақыт).

АСПАПТЫҢ ЖҰМЫСҚА ҚАБІЛЕТТІЛІГІН БАҚЫЛАУ

Жүйенің жарамдылығы

ИБП-АЭС аспабының көп элементті ерітіндіні пайдалана отырып, тиісті жұмысын растау үшін мынадай сынақтар жүргізілуі мүмкін:

- энергияны беру (генератор, оттық, плазма); Mg II (280,270 нм)/Mg I (285,213 нм) қатынасын қолдануға болады);
- бүріккіштің тиімділігі мен тұрақтылығын тексеру арқылы үлгіні беру;
- ажыратымдылық (оптикалық жүйе), шыңның енін жарты биіктікте өлшеу арқылы, мысалы, As (189,042 нм), Mn (257,610 нм), Cu (324,745 нм) немесе Ba (455,403 нм);
- толқын ұзындығының осы диапазонында таңдалған элементтерді анықтау шегін есептеу арқылы талдамалық сипаттамалар.

ӘДІС ВАЛИДАЦИЯСЫ

Белгілі бір уақыт аралығында олар жеке фармакопоялық мақалада сипатталған әдістің қанағаттанарлық орындалуын тексереді.

СЫЗЫҚТЫҒЫ

Кемінде төрт салыстыру ерітіндісін дайындайды және талдайды, олардың концентрациясы калибрлеу диапазоны және бақылау ерітіндісі шегінде болады. Кемінде бес қайталама анықтау жүргізеді.

Алынған барлық деректерді қолдана отырып, калибрлеу қисығын ең кіші квадраттардың регрессия әдісімен есептейді. Орташа мәндерді, өлшенген мәндерді және калибрлеу қисығының сенімділік аралығын белгілеу арқылы регрессия қисығын құрады. Мынадай талаптар сақталған жағдайда әдістеме жарамды болып табылады:

- корреляция коэффициенті кемінде 0,99 құрайды;

- калибрлеу графигінде әр калибрлеу деңгейінің қателіктері кездейсоқ түрде таратылуы тиіс.

Ең кіші және ең үлкен калибрлеу деңгейі үшін орташа және салыстырмалы стандартты ауытқуды есептейді.

Егер ең кіші және ең үлкен калибрлеу деңгейінің есептелген стандартты ауытқуының қатынасы 0,5-тен аз немесе 2,0-ден көп болса, онда калибрлеу графигін дәл бағалауды өлшенген сызықтық ретрессияны қолдана отырып алуға болады. Алынған мәліметтерге сызықтық және квадраттық салмақ функциялары салмақ функциясын қолдануға ең қолайлы деп табу үшін қолданылады. Егер калибрлеу қисығымен салыстыру тәсілдері сызықтық ауытқуды анықтаса, екі өлшемді сызықтық ретрессияны қолданады.

ДҰРЫСТЫҚ

Сертификатталған стандартты үлгілерді қолдана отырып, дұрыстығын тексерген жөн. Егер бұл мүмкін болмаса, ашылуды тексереді.

Ашылуы. Сандық анықтау әдістемелері үшін ашылу 90%-дан 110%-ға дейін болуы тиіс. Егер сынақ, мысалы, микроэлементтерді анықтау кезінде жарамсыз деп саналса, ашылу теориялық мәннен 80%-дан 120%-ға дейін шектен шығады. Ашылуды тиісті салыстыру ерітіндісінде (матрицалық ерітіндіде) анықтауға болады, оған талданатын элементтің белгілі мөлшері қосылады (сынақ үлгілеріне сәйкес келетін концентрация диапазонында).

ЖИНАҚТЫЛЫҚ

Жинақтылық сандық анықтау үшін 3%-дан және қоспалардың құрамын сынау үшін 5%-дан аспауы тиіс.

САНДЫҚ АНЫҚТАУ ШЕГІ

Сандық анықтау шегі (мысалы, 10о жуықтауды пайдалана отырып анықталған) төменде өлшенетін мәннен төмен екендігіне көз жеткізіледі.

201020042-2019

2.1.2.38. Балқу температурасы - құралдық әдіс

Жалпы фармакопоялық мақалада балқу температурасын құралдық анықтау әдісін қолдана отырып, капиллярлық әдіспен өлшеу сипатталған.

АСПАП

Автоматты түрде тіркеудің екі тәсілі бар:

- А тәсілі: үлгімен толтырылған жарықтың өтуін капиллярлық түтік арқылы өлшеу;
- В тәсілі: жарықтың капиллярлық түтіктегі үлгіден шағылысуын өлшеу.

Екі тәсілде де капиллярлық түтікті электрмен қыздыратын металл блоктың қуысына орналастырады және металл блоктың басқа қуысына орналастырылған температура датчигінің көмегімен бақыланады. Блоктағы қыздыру элементі берілген температураны $\pm 0,1$ °с дәлдікпен ұстап тұруға, сондай-ақ бастапқы изотермиялық кезеңнен кейін 1 °C/

мин қыздыру жылдамдығымен температураның баяу және тұрақты көтерілуін қамтамасыз етуге қабілетті.

А тәсілінде жарық сәулесі қыздыру блогындағы көлденең қуыстан өтіп, капиллярлық түтікті кесіп өтеді. Датчик сәулені капиллярлық түтіктің артындағы цилиндрлік тесіктің соңына тіркейді.

В тәсілінде жарық сәулесі капиллярлық түтікті алдыңғы жағынан жарықтандырады, ал датчик шағылысқан сигналды жазады.

Аспаптардың кейбір модельдері балқу нүктесін көзбен шолып анықтауды жүргізуге мүмкіндік береді.

Датчик сигналы өзінің бастапқы мәнін бірінші рет өзгертетін температура балқудың басталуы деп саналады, ал датчик сигналы өзінің соңғы мәніне жететін температура — балқудың соңы немесе *балқу температурасы* деп саналады.

Бір ұшы ашық, ұзындығы шамамен 100 мм, сыртқы диаметрі 1,3 - 1,5 мм және ішкі диаметрі 0,8 - 1,3 мм шыны капиллярлық түтіктер пайдаланылады. Капиллярлық түтік қабырғасының қалыңдығы 0,1 – 0,3 мм.

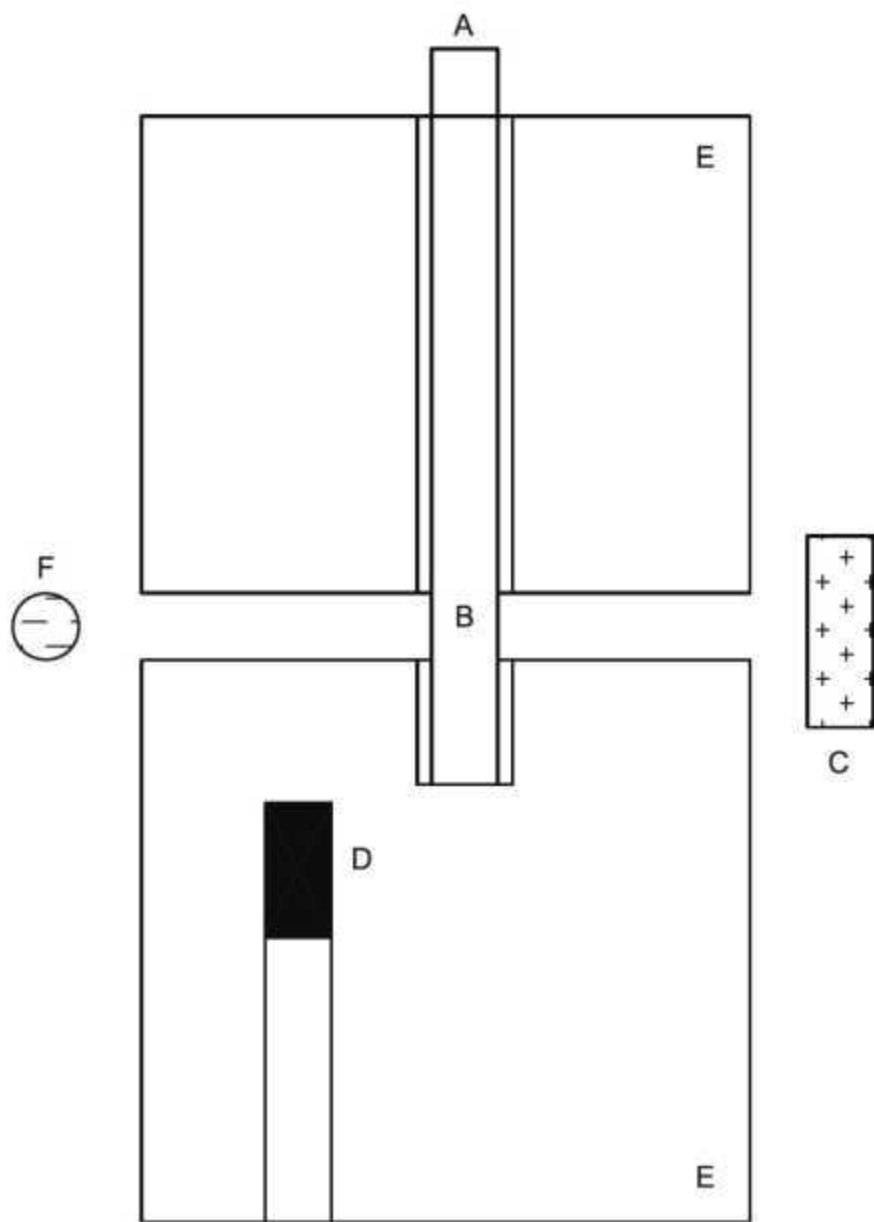
Аспаптардың кейбір модельдері бір капиллярлық түтіктен артық балқу температурасын анықтауға мүмкіндік береді.

ӘДІСТЕМЕ

Жеке фармакопаялық мақаладағы нұсқауларға сәйкес алдын ала өңделген сыналатын үлгіні әрбір капиллярлық түтікте биіктігі шамамен 4 мм тығыз баған қалыптастыру үшін жеткілікті мөлшерде капиллярлық түтікке орналастырады және жеке фармакопаялық мақалада көрсетілген температурада белгілі бір уақыт бойы ұстайды.

Әрі қарай аспап өндірушілерінің нұсқауларына сәйкес немесе келесідей жасайды. Қыздыру блогын күтілетін балқу температурасынан шамамен 5 °С төмен температураға дейін қыздырады. Капиллярлық түтік қыздыру блогына дәнекерленген ұшымен төмен қарай орналастырылады. Температура бағдарламасын қосады. Сынақ үлгісі ери бастағанда, оның капиллярлық түтіктегі сыртқы түрі өзгереді, нәтижесінде жарықтың өтуіне (2.1.2.42.-1-сурет) немесе шағылыстың өзгеруіне (2.1.2.42.-2-сурет) негізделген фотодатчиктің сигналы өзгергеннен кейін қыздыру блогының температурасы автоматты түрде жазылатын болады.

Басқа екі үлгі үшін сынақ жүргізіліп, үш нәтиженің орташа мәні есептеледі.

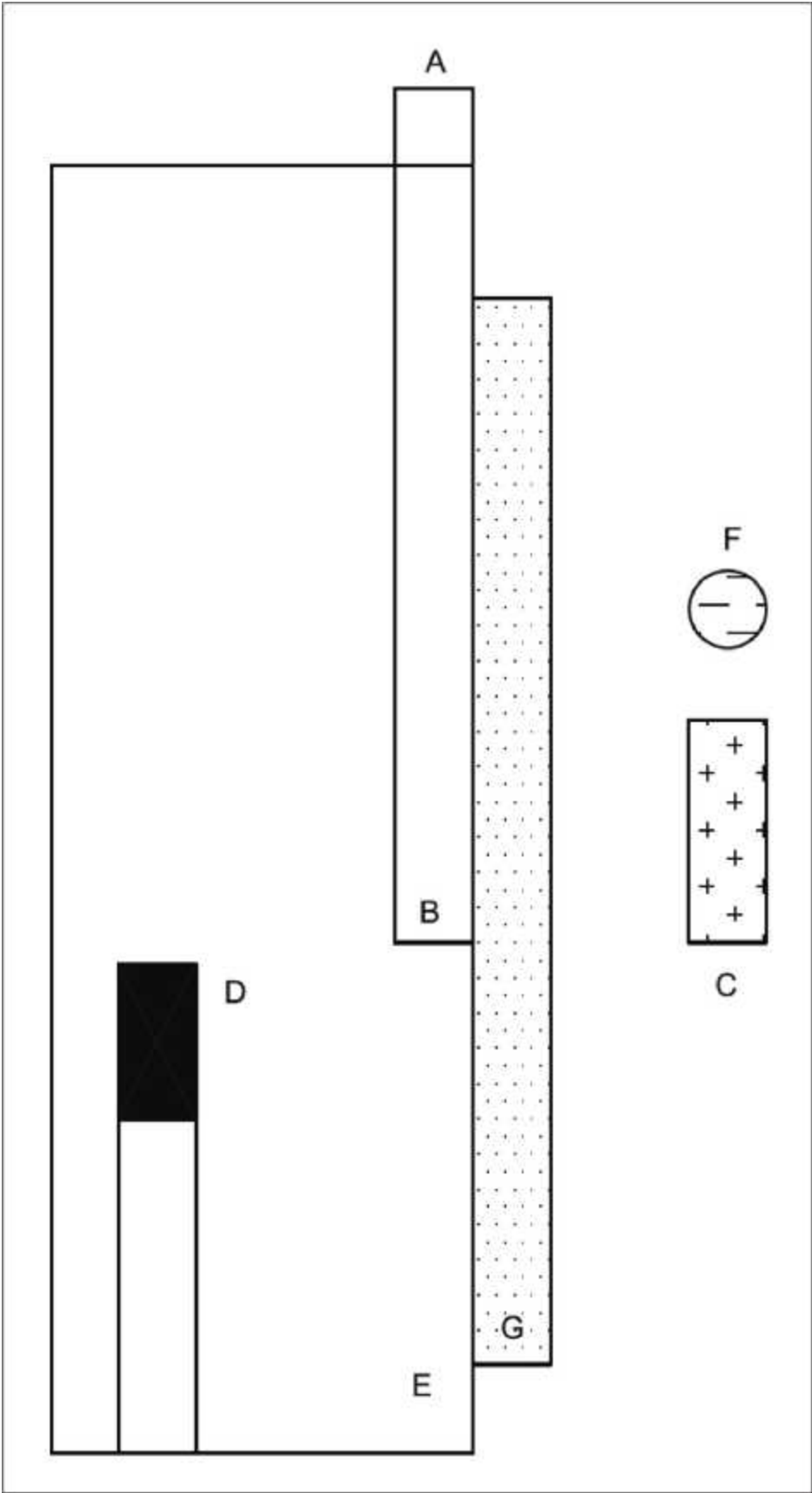


2.1.2.42.-1-сурет. – *A тәсілі – өткізіп жіберу.* А. Шыны капиллярлық түтік; В. Сынақ үлгісі; С. Фотодатчик; D. Температура датчигі; E. Қыздыру блогы; F. Жарық көзі.

КАЛИБРЛЕУ

Аспаптың температуралық шкаласы сертификатталған стандартты үлгілердің балқу температурасын өлшеу арқылы мезгіл-мезгіл тексеріледі. Бұл үшін сыналатын үлгілердің балқу температурасын өлшеу кезіндегідей бірдей мөлшердегі капиллярлық түтіктерді қолданады ("Аспапты" қараңыз).

Кемінде екі сертификатталған стандартты үлгілердің әрқайсысы үшін үш капиллярлық түтік дайындалады. Сынақ жүргізіледі және әрбір стандартты үлгі үшін үш анықтаманың орташа мәнін есептеледі.



2.1.2.42.-2-сурет. – *В тәсілі – шағылысу*. А. Шыны капиллярлық түтік; В. Сынақ үлгісі; С. Датчиктің бейнесі; D. Температура датчигі; E. Қыздыру блогы; F. Жарық көзі; G. Мөлдір пластинка.

ЖҮЙЕНІҢ ЖАРАМДЫЛЫҒЫ

Калибрлеуге қосымша өлшеу алдында заттың балқу температурасының болжамды мәніне жақын балқу температурасы бар сертификатталған стандартты үлгіні қолдана отырып верификациялау жүргізіледі.

Үш капиллярлық түтік дайындалып, сынақ жүргізіліп, үш анықтаманың орташа мәні есептеледі.

Орташа мән сертификатталған стандартты үлгіге қоса берілетін сертификатта көрсетілген рұқсат етілген ауытқулар шегінде болуы тиіс.

201020043-2019

2.1.2.38. Радиоактивтілікті табу және өлшеу

КІРІСПЕ

Фармакопея тұрғысынан "радиоактивтілік" ұғымы радиоактивті ыдырау құбылысын сипаттау және осы құбылыстың физикалық шамасын білдіру үшін қолданылады. Радиофармацевтикалық дәрілік препараттарға (РФДП) жеке фармакопеялық мақалаларда радиоактивтілікті табу және өлшеу әртүрлі мақсаттармен жүргізіледі: сипаттамаларын растау, сәйкестендіру, радионуклидтік және радиохимиялық тазалығын анықтау, сондай-ақ заттың радиоактивтілігін анықтау (сандық анықтау).

Жоғарыда көрсетілгенге сүйене отырып, өлшеу оның радионуклидті сәйкестендіруге немесе оның белсенділігін (ыдырау жылдамдығын) анықтауға бағытталғанына байланысты сапалық, сандық немесе екеуі де болуы мүмкін немесе бір мезгілде екі мақсаты да болуы мүмкін.

Радионуклидтік құрамға сәйкес радиоактивті көздер альфа бөлшектері, электрондар, позитрондар, гамма және рентген сәулелері сияқты сәулеленудің әртүрлі типтерін шығаруы мүмкін.

Әрбір радионуклид энергия мен салыстырмалы қарқындылықтың белгілі бір мәндеріне тән сәулеленуді шығарады. Мұндай сәулеленулер иондаушы қасиеттердің пайда болуы нәтижесінде иондаушы камерада олардың сипаттамаларын одан әрі анықтамай анықталуы мүмкін; олар анықталған және спектрометрді қолдана отырып талданған кезде энергия мәндерінің спектрі алынады. Егжей-тегжейлі спектральдық талдау әдетте үлгідегі радионуклидтерді сәйкестендіру үшін қолданылады. Спектрометрия бір радионуклидтен немесе радионуклидтер қоспасынан тұратын көздердің немесе жеке-жеке бар радионуклидтердің радиоактивтілігін сандық анықтау үшін де қолданылуы мүмкін.

Радиоактивтілікті өлшеу әдетте анықталған ыдырау құбылыстарының (эмиссиялардың) санын есептеу арқылы жүзеге асырылады. Бұл ретте радиоактивтілікті өлшеу процесінде үлгінің геометриясы және анықтау уақыты нәтижеге қатты әсер етеді. Жалпы жағдайда өлшеу геометриясы калибрлеу кезінде геометрияға сәйкес келуі тиіс, ал анықтау уақыты статистикалық сенімді деректерді алу үшін жеткілікті ұзақ болуы керек.

Радиоактивтілікті өлшеу қоспада болатын әртүрлі радиоактивті химиялық нысандардың салыстырмалы үлестерін есептеу үшін дербес (мысалы, иондаушы камераны немесе спектрометрді пайдалана отырып) немесе бөлу әдісімен комбинацияда (мысалы, радиохроматография) жүзеге асырылуы мүмкін.

РАДИОАКТИВТІЛІКТІ ӨЛШЕУ

Егер радионуклидтің ыдырау схемасы белгілі болса, беккерельдегі (Бк) сыналатын үлгінің радиобелсенділігін тікелей анықтау жүргізілуі мүмкін, бірақ іс жүзінде дәл нәтижелер алу үшін көптеген түзетулер енгізу қажет. Осыған байланысты өлшеуді бастапқы стандартты көздің көмегімен немесе иондау камерасы немесе нақты радионуклидтер үшін қолайлы стандарттарды қолдана отырып калибрленген спектрометр сияқты өлшеу құралдарын қолдана отырып жүргізуге рұқсат етіледі.

Спектрометр әрбір радионуклидті оның сәулелері мен энергияның сипаттамалық мәндері бойынша сәйкестендіре отырып, қоспадағы радионуклидтердің радиоактивтілігін өлшеу кезінде қолданылады.

Радиоактивтіліктің барлық өлшемдері детектордың тыныш уақытын, қоршаған ортаға және жабдық тудыратын жалған сигналдарға байланысты фондық сәулеленуді ескере отырып түзетілуі тиіс.

Дәрілік препараттың радиоактивтілігі белгілі бір күнге белгіленеді. Егер радионуклидтің жартылай ыдырау кезеңі 70 тәуліктен аз болса, сондай-ақ нақты уақытша (сағаттық) белдеу үшін уақытты көрсетеді. Уақыттың басқа мәндері үшін радиоактивтілікті экспоненциалды ыдырау теңдеуінен немесе кестелерден есептеуге болады.

Әдетте радиоактивтілікті дұрыс өлшеу келесі позициялардың кейбірін немесе барлығын ескеруді қажет етеді.

Тыныш уақытқа кететін шығындар. Детектор рұқсатының және оған қосылған электрондық жабдықтың шектеулі уақытына (тыныш уақыт) байланысты сәйкес келуі кезінде шығындарға түзетулер енгізу қажет болуы мүмкін. Есептегішті шешу уақыты – есептегішке екі бөлек тіркелген импульсті шешу үшін қажет ең аз уақыт аралығын білдіреді. Неғұрлым қысқа уақыт аралығындағы эпизодтық сәулелену құбылыстары жалпы энергиясы бар жеке құбылыс ретінде табылмауы немесе табылуы мүмкін. Бұл

шығындар кейде "тыныш уақытқа жоғалту" деп аталады. Белгіленген тыныш уақытпен есептеу жүйесі үшін әр шоттан кейін s^{-1} шотының нақты жылдамдығы мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{N_1}{1 - N_1 \cdot \tau},$$

мұндағы: N_1 — секундына байқалатын шот жылдамдығы;

t – секундтағы тыныш уақыт.

Кейбір аспаптар бұл түзетуді автоматты түрде енгізеді. Сәйкестіктерден туындаған шығындарға түзетулер енгізу фондық сәулеленуге түзетулер енгізу алдында жасалуы тиіс.

Өлшеу процесінде болатын ыдырауға түзетулер. Егер жеке өлшеу (t_m) үшін уақыт кезеңі $T_{1/2}$ радионуклидінің жартылай ыдырау кезеңімен салыстырғанда ескерілмейтіндей аз болса, өлшеу процесінде болатын ыдырауды ескеру қажет. Мысалы, өлшеу кезеңі ішінде ыдырау салдарынан болған есептеу кезіндегі жиынтық шығындардың 5% радионуклидтің жартылай шығарылу кезеңінің 15%-ын құрайды.

Фондық сигналдарды және қажет болған кезде электрондық әсерлерден туындаған ысыраптарды ескере отырып түзетілген аспаптың көрсеткіші (есептеу жылдамдығы, иондау тогы және т. б.) жеке өлшеудің басына мынадай формула бойынша есептеледі:

$$\frac{R(\lambda t_m)}{1 - (e^{-\lambda t_m})},$$

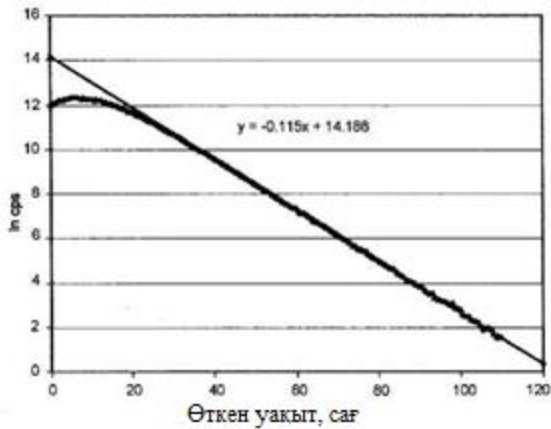
мұндағы: R – ыдырауға түзету енгізер алдындағы, бірақ фондық сигналға және т. б. түзетуден кейін аспаптың көрсеткіші;

λ

- радионуклидтің ыдырау констансасы ($\ln 2/T_{1/2}$);

e – заттай логарифмнің негізі;

t_m – өлшеу ұзақтығы.



2.1.2.43.-1-сурет. – Техникалық-99м бар дереккөзді өлшеу жабдығының сызықтық диапазонынан асатын радиоактивтілік мәндерінің деңгейінен басталатын уақыттан пайдаланған кезде өлшенген және экстраполирленген есептеу жылдамдығын байланысты график (секундына импульстер санының табиғи логарифмі (ln cps))

Радиоактивтілікті өлшеу статистикасы. Радиоактивтілікті анықтау нәтижелеріндегі айырмашылықтар негізінен ядролық қайта құрулардың хаотикалық табиғатынан туындайды. Кез келген шектеулі уақыт кезеңі үшін санау арқылы ядролық қайта құрулардың шынайы жылдамдығын ғана бағалауға болады. Уақыт кезеңіндегі өзгерістер санындағы айырмашылықтарды өтеу үшін импульстердің жеткілікті саны тіркелуі тиіс. Радиоактивтілікті өлшеу жағдайында тіркелген импульстердің стандартты ауытқуы осы импульстердің квадрат түбіріне тең болады. Осылайша, 1%-дан аспайтын салыстырмалы стандартты ауытқуды алу үшін кем дегенде 10 000 импульс қажет.

Сызықтық. Өлшеу құралының сызықтығы нақты радионуклидтің радиоактивтілігі мәндерінің диапазонын білдіреді, оның шегінде оның тиімділігі тұрақты болып қалады.

Радиоактивтілікті жиынтық өлшеу мәндерінің сызықтық диапазоны бекітілген геометрия жағдайында радиоактивтік үлгі үшін қайта есептеу кезінде анықталуы мүмкін, өйткені үлгінің радионуклиді сызықтық диапазоннан асатын белсенділік мәндерінің деңгейінен бастап ыдырайды. Фондық сигналға түзетулер енгізілгеннен кейін олар бірінші өлшеуден кейін өткен уақыттан бастап санау жылдамдығы мәндерінің табиғи логарифміне байланысты график жасайды (2.1.2.43.-1-сурет).

Деректер жиынтығының орталық сызықтық бөлігінің сызықтық регрессиялық талдауы әрбір радионуклидке тән

λ

ыдырау тұрақтысына тең қисықтың көлбеуіне әкеледі:

$$\ln cps = -\lambda t + c$$

мұндағы: c – толығымен сызықты өлшеу аспабы жасаған $t = 0$ кезінде санау жылдамдығының табиғи логарифмі.

Регрессияның қорытынды теңдеуі аспаптың ағымдағы көрсеткіштері тіркелген уақыттың әрбір мәні кезінде есептеудің теориялық жылдамдығын есептеу үшін қолданылады. Өлшеу жабдықтарының сызықтық диапазоны, егер өлшенген есептеу жылдамдығының теориялық жылдамдықтан ауытқуы қолайсыз жоғары болса, асып кетеді.

Екінші жағынан белгілі радиоактивтілігі бар радиоактивті заттың ерітіндісін бірқатар сұйылтуға болады. Содан кейін әрбір сұйылтылған ерітіндінің тең көлемі өлшенеді және стандартталған геометрия мен есептегіш комплектацияны қолдана отырып есептеледі. Әрбір үлгі үшін (фондық сигналдарға түзетілгеннен және ыдырағаннан кейін) Бк-дағы тиісті үлгінің есептелген радиоактивтілігіне шот жылдамдығының қатынасы шоттың тиімділігін білдіреді. Осы қатынас шегінде тұрақты мәні бар диапазон осы радионуклид үшін қолайлы өлшеу жабдығының диапазоны болып табылады.

Радиоактивтілікті өлшеу кезінде пайдаланылатын жабдықтар мен әдістемелер үшін табу шегі және сандық анықтау шегі оларды күнделікті пайдалану алдында белгіленуі тиіс.

Табу шегі. Жеке әдістеменің табу шегі (ТШ) табылуы мүмкін үлгідегі радиоактивтіліктің ең аз құрамын білдіреді, бірақ дәл мән түрінде сандық анықталуы міндетті емес. Практикада бұл үшін фондық сигналды және оның стандартты ауытқуын анықтау керек. БҚ әдетте фондық сигналдың үш есе стандартты ауытқуына тең қабылданады.

Сандық анықтау шегі. Жеке әдістеменің сандық анықтау шегі (САШ) үлгідегі радиоактивтіліктің ең аз мөлшерін білдіреді, ол тиісті дәлдігімен және дұрыстығымен сандық түрде анықталуы мүмкін. САШ, атап айтқанда, қоспаларды және/немесе тозу өнімдерін анықтау үшін қолданылады. Іс жүзінде, САШ әдетте фондық сигналдың 10 еселенген стандартты ауытқуына тең қабылданады.

ИОНДАУШЫ КАМЕРАНЫ ПАЙДАЛАНА ОТЫРЫП, РАДИОАКТИВТІЛІКТІ ӨЛШЕУ

Аспап. Практикалық радиофармацияда радиоактивтілікті өлшеу үшін иондаушы камералар жиі қолданылады (дозаның калибраторларын қоса алғанда). Аспап көп жағдайда бірнеше ондаған кБк-дан жүздеген ГБк-ға дейін радиоактивтілікті өлшей алады және әдетте құдығы бар тығыз жабылған иондаушы камерадан және детектор сигналын радиоактивтілік бірліктеріне айналдыру үшін орнатылған компьютерлік жабдықтан тұрады.

Камераны электр өрісі қолданылатын газбен толтырады. Газ көзі шығаратын сәулеленудің әсерінен ионданғаннан кейін нәтижелі иондаушы ток өлшенеді және иондаушы камерадағы радиоактивтілікпен байланысады. Қолданылатын кернеу,

энергия, сәулелену қарқындылығы, газдың табиғаты мен қысымы иондаушы токқа әсер етеді. Аспаптың қондырғылары (калибрлеу факторы) нақты радионуклидтің сәулеленуі нәтижесінде иондану мен әрбір өлшеу геометриясы үшін алынған радиоактивтілік мәні арасында тікелей байланыс жасау үшін реттелуі мүмкін.

Иондаушы камера камераның ішіндегі иондау қорытындысында пайда болатын нәтижелі токты ғана өлшейді және әртүрлі радионуклидтердің сәулеленуін ажырата алмайды.

Жеке радионуклидтің радиоактивтілігін дәл өлшеу үшін өлшеуге дәрілік препаратта бар радионуклидтер қоспаларының иондаушы тогына салымдарына түзетулер енгізілуі тиіс. Өлшенетін белсенділік деңгейлері қанықтылыққа, күшейткіш диапазонына және камера конструкциясына байланысты. Иондаушы камераның сызықтық диапазонын жоғарыда сипатталғандай "Сызықтық" кіші бөлімінде орнатады.

Иондаушы камера фондық сигналдарды қолайлы деңгейге дейін азайту үшін экрандалуы тиіс.

Әдісі. Үлгіні иондаушы камера құдығының ішіне ұстағышты қолдана отырып, берілген күйде орналастырады. Үлгіні иондау камерасына орналастырғаннан кейін және тұрақты сигналға қол жеткізгеннен кейін белсенділік мәні жазылады. Ең дұрыс нәтиже алу үшін үлгінің белсенділігі мен калибрлеу көзін өлшеу мүлдем бірдей геометрияда жүргізілуі тиіс. Қажет болған жағдайда радиоактивтілігін өлшеу қажет дәрілік препараттың көлемін калибрлеу көзінің көлеміне дейін жеткізеді.

Калибрлеу. Иондаушы камераны бастапқы қаптаманың нысанын, мөлшерін, материалын, ерітіндінің көлемі мен құрамын, өлшенетін радионуклидтің камера ішіндегі орнын ескере отырып калибрлейді. Калибрлеу кезіндегі белгісіздік шектерінің мәндерін мемлекеттік (ұлттық) немесе халықаралық нормативтік құжаттардан табуға болады.

Иондаушы камераны жылына кемінде бір рет мемлекеттік (ұлттық) немесе халықаралық стандарттарға сәйкес келетін радионуклидті көздерді пайдалана отырып, геометрия бойынша қолайлы бастапқы орамада (құты, шприц) калибрлейді. Өлшенетін радионуклидтер үлгілерінің конфигурацияларындағы айырмашылықтарды есепке алу үшін қосымша түзету коэффициенттерін белгілейді және қолданады. Өлшеу үшін осы жабдық қолданылатын энергия мен белсенділік мәндерінің барлық диапазоны шегінде аспап сигналының сызықтық бақылауын орындайды.

Иондаушы камераның калибрленген жай-күйін растау үшін параметрді әрбір орнату үшін және әрбір қолдану алдында (қолдану күніне кемінде бір рет) ұзақ жартылай ыдырау кезеңімен стандартты радионуклидті көздерді пайдалана отырып, иондаушы камераның тұрақтылығына тексеру жүргізіледі.

Калибрлеуді растау үшін иондаушы камера қолданған күні салыстыру көзіне, мысалы, цезий-137 сәйкестігін тексеру орындалуы тиіс.

ҚАТТЫ ДЕНЕЛЕРДІ ДЕТЕКТОРЛАР ҚОЛДАНА ОТЫРЫП РАДИОАКТИВТІЛІКТІ ӨЛШЕУ

Қатты денелі детекторларға полимерлі флуоресцентті және кристалды сцинтилляторлар, сондай-ақ жартылай өткізгіштер жатады. "Спектрометрия" бөлімінде сипатталғандай, оларды спектрометрияда пайдаланудан басқа, радиоактивтілікті өлшеу үшін қатты күйдегі детекторларды қолдануға болады. Атап айтқанда, олардың жоғары сезімталдығына байланысты полимерлік және кристалды сцинтилляциялық детекторлар радиоактивтіліктің төмен деңгейлерін есептеу үшін қолданылады. Тыныш уақытқа кеткен шығындар детекторлардың барлық түрлері үшін мұқият зерттелуі керек. Жартылай өткізгіш детекторлар сәулелену энергиясын неғұрлым дәл өлшеу қажет болған кезде, мысалы, радионуклидтер қоспаларының радиоактивтілігін өлшеу жағдайында немесе егер болжамды қоспалық радионуклидтер сәулелену энергиясының ұқсас мәндеріне ие болса қолданылады.

Аспап. Аспап құрамында күшейткішке және электронды есептеу құрылғыларына қосылған фотокөбейткішке қосылған полимерлі немесе кристалды сцинтиллятор немесе жартылай өткізгіш бар экрандалған детектордан тұрады. Жүйеде қажет болған жағдайда энергия спектрінде диапазонды санау үшін қажетті оператор таңдауы үшін реттелетін қуат терезесі болуы мүмкін. Өлшеу аспаптарында детектордың типіне, оның көлемдік және геометриялық сипаттамаларына байланысты энергия мен анықтау тиімділігі бойынша әртүрлі ажыратымдылық параметрлері бар. Тиімділік неғұрлым аз болса, соғұрлым есеп айырысу уақыты соғұрлым көп болады.

Өлшенетін үлгілер детектордың алдына немесе детектор құдығының ішіне орналастырылуы тиіс. Өлшеу камералары детекторды экрандауға арналған құрылғымен жабылуы мүмкін, ал үлгілерді жеке-жеке енгізу қақпақты немесе өлшеудің дұрыс геометриясын қамтамасыз ету үшін үлгілерді белгілі бір позицияға орналастыруға мүмкіндік беретін басқа жүйелерді пайдаланып жүзеге асырылуы мүмкін.

Сцинтилляциялық детекторды динамикалық режимде радиоактивтілікті өлшеу үшін қолдануға болады, мысалы, сұйық хроматографтан алынған элюат бөлу әдістерімен үйлесімде радиоактивтілікті табу мен өлшеуге арналған бөлімде сипатталғандай детектордың үстіне немесе ол арқылы жіберіледі (радиохимиялық тазалықты анықтау).

Әдіс. Үлгінің радиоактивтілігі жабдықтың сызықтық диапазонында болатынына көз жеткізу керек. Өлшеу барлық қорғаныс экрандары орнында болғаннан кейін немесе құдықтың қақпағы бастапқы қалпына келтірілгеннен кейін басталады және санау уақыты қажетті статистикалық өңдеуді жүргізу үшін жеткілікті импульстер санын алатындай етіп таңдалады.

Калибрлеу. Детекторды калибрлеу мемлекеттік (ұлттық) немесе халықаралық стандарттарға сәйкес келетін радпонуclid көзін пайдалана отырып, оның тиімділігін өлшеумен жүзеге асырылуы тиіс. Тиімділікке негізделген калибрлеу кезінде энергия

мәндерінің қажетті диапазонына сәйкес цезий-137, кобальт-60, барий-133 және басқалары сияқты көздер қолданылады.

СҰЙЫҚ СЦИНТИЛЛЯЦИЯЛЫҚ ДЕТЕКТОРЛАРДЫ ПАЙДАЛАНЫП, РАДИОАКТИВТІЛІКТІ ӨЛШЕУ

Сұйық сцинтиллятор әдетте бета бөлшектерін шығаратын үлгілер үшін, сонымен қатар альфа бөлшектерін шығаратын үлгілер үшін қолданылады. Сұйық сцинтилляциялық детекторларды қолдана отырып радиоактивтілікті табу принциптері "Бета-спектрометрия" бөлімінде сипатталған.

Калибрлеу. Сұйық сцинтилляция есептегішінің сіңуіне байланысты шоттың тиімділігін жоғалтуды есепке алу үшін сыртқы көзді, әдетте барий-133 немесе еуропий-152 қолдана алады, ол Комптонның электрондарын шығару үшін үлгісі бар құтыға жақын жеткізіледі. Алынған спектрдің формасы сіңіруді сипаттайтын параметрді есептеу үшін автоматты түрде талданады. Содан кейін бұл параметр белгілі бір құрамда сіңіргіш болған кезде белсенділігі белгілі санау тиімділігін өлшеу көздеріне қатысты болуы мүмкін. Алынған қисық сіңіру белгілі санау жылдамдығы мен сіңіру параметрінің белгілі мәндерінде белгісіз үлгінің белсенділігін анықтауға мүмкіндік береді.

ЖАРТЫЛАЙ ЫДЫРАУ КЕЗЕҢІНІҢ АНЫҚТАМАСЫ

Жартылай ыдырау кезеңі оны сәйкестендіру үшін қолданылуы мүмкін радионуклидтің сипаттамасы болып табылады. Жартылай ыдырау кезеңі уақыт функциясы ретінде сыналатын үлгінің радиоактивтілігінің өзгеруін өлшеу арқылы есептеледі. Өлшеулер калибрленген өлшеу құралының сызықтық диапазонында орындалады.

Аспап. Жартылай ыдырау кезеңі детектор осы өлшемге тән радиоактивтілік мәндерінің бүкіл диапазоны кезінде сызықтық диапазон шегінде қолданылатын жағдайда, ал геометрия өлшеу процесінде өзгермесе, радиоактивтілікті сандық анықтау үшін детектордың кез келген типін қолдана отырып өлшенуі мүмкін.

Құрамында жартылай ыдырау кезеңі қысқа радионуклид бар дәрілік препараттар үшін жартылай ыдырау кезеңінің шамамен алынған мәнін айқындау, егер бұл жеке фармакопоялық мақалада көрсетілсе, сәйкестендірудің бір бөлігі болып табылады (радионуклид бойынша түпнұсқалығын анықтау).

Әдіс

Жартылай ыдырау кезеңі. Сыналатын дәрілік препарат ол ұсынылған немесе сұйылтылған түрінде қолданылады немесе тиісті сұйылтудан кейін капсулада кептіріледі. Радиоактивті үлгі онымен жұмыс істеу кезінде заттың жоғалуын болдырмайтындай етіп дайындалады. Егер радиоактивті үлгі сұйықтық (ерітінді) болса, ол жабық колбада немесе тығыз жабылған түтікте сақталады. Егер үлгі капсулада кептірілгеннен кейінгі қалдық болса, ол жабысқақ ацетилцеллюлоза қабатынан немесе қандай да бір басқа материалдардан тұратын орамаға орналастырылады.

Үлгінің радиоактивтілігі 3 жартылай ыдырау кезеңінде өлшеу жүргізуді қамтамасыз ету үшін жеткілікті жоғары болуы тиіс, бірақ әр өлшеу үшін ол жабдықтың сызықтық диапазоны шегінде болуы тиіс. Қажет болған жағдайда тыныш уақыттағы шығындарға түзетулер енгізіледі.

Бір көзді өлшеу геометрияның бірдей жағдайларында және әдетте болжамды жартылай ыдырау кезеңінің жартысынан кем емес аралықта орындалады. Әр мән кестеге бастапқы өлшемнен бастап уақыт аралығына қарама-қарсы енгізіледі. Өлшеу процесінде ыдыраудың әсерін болдырмау үшін санау уақыты барлық өлшемдер үшін бірдей болады.

Абсцисса осіне уақыт мәндерін қою арқылы график құрады, ал ординат осіне – аспаптың тиісті көрсеткіштерінің логарифмі (мысалы, санау жылдамдығы). Жартылай ыдырау кезеңі әр өлшемге сәйкес келетін уақыт мәндеріне қатысты өлшенген мәндер қисығының сызықтық бөлігінің көлбеуі бойынша есептеледі.

Жартылай ыдырау кезеңінің шамаланған мәні. Оны анықтау үшін болжамды жартылай ыдырау кезеңінің кемінде $1/4$ ішінде кемінде үш өлшем орындалады.

Сыналатын үлгі мен қолданылатын өлшеу аспабы жоғарыда айтылған талаптарға сәйкес болуы тиіс. Деректерді өңдеу жоғарыда сипатталған тәсілмен жүзеге асырылады.

СПЕКТРОМЕТРИЯ

Радионуклидтер олардың сәулелену спектрі бойынша сәйкестендірілуі мүмкін. Сәулеленудің әр түрінің спекрін алу (мысалы, альфа бөлшектері, бета бөлшектері және электрондар, гамма және рентген сәулелері) белгілі бір жабдықты қажет етеді. Тиісті жұмысты қамтамасыз ету үшін спектрометрлер калибрленуі тиіс. Әр түрлі өлшеу жабдықтарының сипаттамасы және сенімді өлшеу үшін негізгі әдістердің егжей-тегжейлі сипаттамасы келесі бөлімдерде келтірілген.

ГАММА-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Негізгі принциптері. Сцинтилляциялық детекторды қолдана отырып, гамма-спектрометрияда гамма мен рентген сәулелерінің сіңірілуі фотокөбейткіштің көмегімен электр импульсіне айналатын жарықтың пайда болуына әкеледі. Жартылай өткізгіш детекторды қолданатын гамма-спектрометрияда гамма және рентген сәулелерінің сіңуі электр импульсінің тез пайда болуына әкеледі.

Екі жағдайда да импульстің амплитудасы сіңірілген сәулелену энергиясына пропорционалды. Гамма және рентген спектрометриясының ең көп таралған детекторлары-таллий қосылған натрий йодидіне негізделген сцинтилляциялық есептегіштер(NaI (Tl)) және жоғары таза германий (HPGe) негізіндегі жартылай өткізгіш детекторлар.

Гамма-сәулелену спектрі импульстердің жеткілікті санын алу және талдау кезінде құрылуы мүмкін.

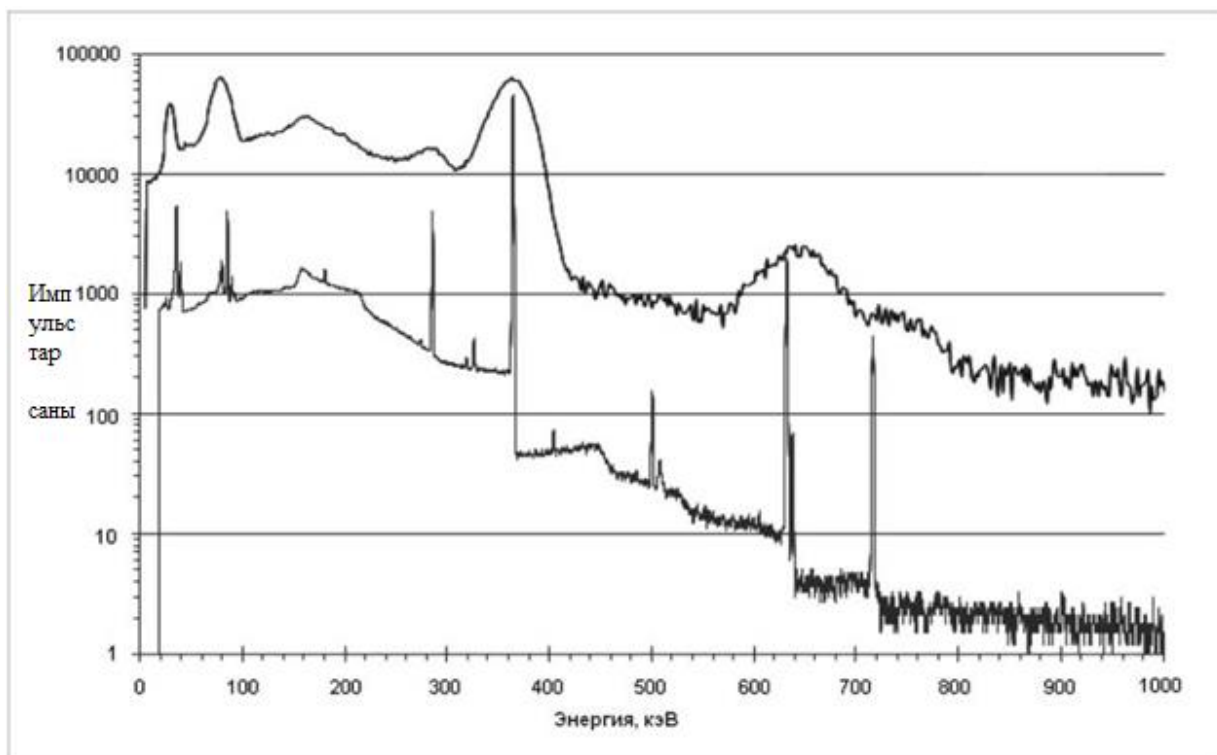
Аспап. Гамма-спектрометрде әдетте үлгіні, детекторды, электр тізбегін және көп арналы талдағышты орналастыратын экрандалған өлшеу камерасы болады.

Камераны экрандау фондық сигналды гамма-сәулеленудің дұрыс спектрін тіркеуді жүзеге асыруға мүмкіндік беретін деңгейге дейін азайтуы тиіс.

Өлшеу камерасында үлгіні орналастыруға мүмкіндік беретін жылжымалы қақпақ немесе тартпа бар. Өлшемдер арасындағы геометрияның туындылығын қамтамасыз ету үшін үлгі ұстағышты қолдануға болады.

Өлшеу ұзақтығы белгілі бір радионуклидтің радиоактивтілігіне байланысты және қажетті санау статистикасына қол жеткізу үшін нәтиже алудың ұзақ кезеңі қажет болуы мүмкін. Детектордың осы типі үшін тыныш уақытқа кететін шығындар мұқият қарастырылуы тиіс.

NaI(Tl) негізіндегі детектордың сезімталдығы бірдей мөлшердегі германий детекторына қарағанда жоғары. Әдетте энергия мәндерінің спектріндегі шыңдар шыңның биіктігінің жартысындағы енінің мәндеріне байланысты белгісіздікпен анықталады. Сцинтилляциялық қатты денелі детектордың энергия ажыратымдылығы жартылай өткізгіш детекторға қарағанда әлдеқайда нашар және сондықтан жартылай өткізгіш детекторды қолдану арқылы алынған шыңдар сцинтилляциялық детекторды қолдануға қарағанда әлдеқайда тар. 2.1.2.43.-2-суретте бір көзден алынған спектрлерді детекторлардың екі түрімен салыстыруды көрсетеді.



2.1.2.43.-2-сурет - Таллиймен активтендіріген (жоғарғы қисық сызық) натрий йидидінің негізіндегі сцинтилляторды және тазалығы жоғары германий (төменгі

қисық сызық) негізіндегі жартылай өткізгіш детекторды пайдалана отырып алынған импульстердің салыстырмалы амплитудалық спектрлері. Бастапқы көз ретінде йод-131 ыдырауының нәтижесінде алынған гамма- және рентген сәулелену пайдалданылған

Nai(Tl) және HPGe негізіндегі детекторлардың әртүрлі сипаттамалары олардың кейбір спектрометриялық талдауларда қолданылуын шектеуі мүмкін.

РФЛП-дағы радионуклидті(лерді) сәйкестендіру және радионуклидтік тазалықты айқындау үшін радионуклид өндірісі процесінің тәуекелін бағалау РФЛП-да болатын радионуклид (тер) үшін де тән диапазондағы ($\pm 10\%$) Фотон энергиясының мәндерімен басқа радионуклидтердің болуы мүмкін екендігін бағалауды қамтуы тиіс.

Мәндер диапазонында энергиясы бар гамма немесе рентген сәулеленуін шығаратын радионуклидті қоспалар болған жағдайда дәрілік препараттың радионуклидімен шығарылатын фотондар үшін де тән шыңды сәйкестендіру үшін шыңның номиналды энергиясына қатысты ± 2 кэВ немесе $\pm 2\%$ (ең жоғары шыңы) мәндерінің ең жоғары аралығы шегіндегі шыңның өлшенген энергиясы жеткілікті болып табылады (*фармакопеяда көрсетілген Радионуклидтердің физикалық сипаттамалары жалпы фармакопеялық мақаланы қараңыз.*)

Егер осындай қоспалардың болуы болжанбаған жағдайда шыңды сәйкестендіру үшін шыңның номиналды энергиясына қатысты ± 10 кэВ немесе $\pm 6\%$ (ең жоғары шыңы) ең жоғары аралық қолайлы болып табылады.

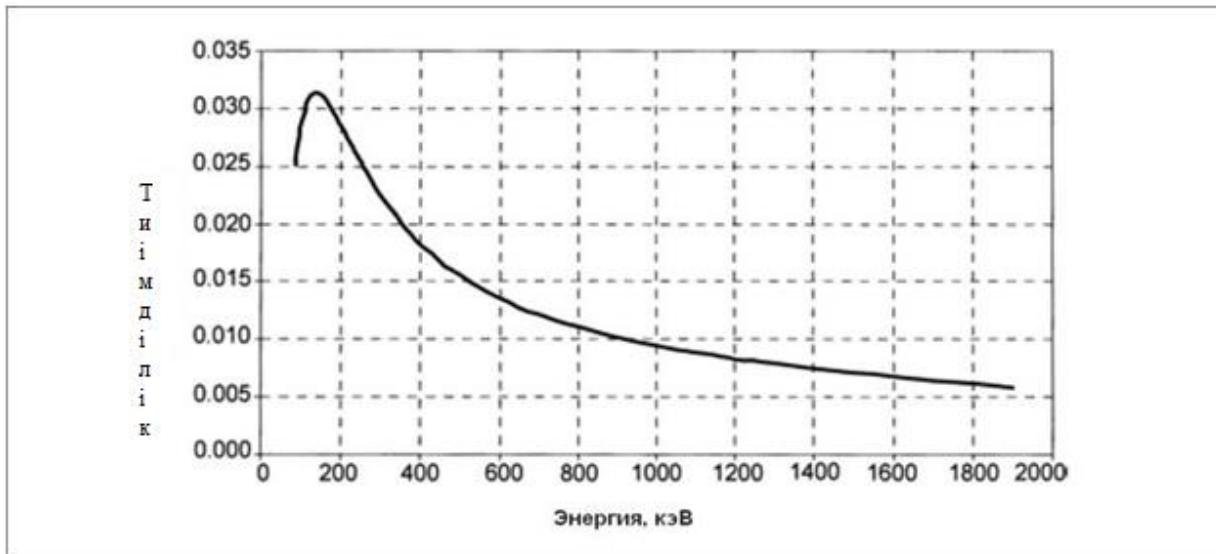
Әдіс. Үлгіні есептеу жылдамдығы жабдықтың сызықтық диапазоны шегінде болуын қамтамасыз ету қажет. Сұйық үлгілер үшін бұған тиісті сұйылту арқылы; қатты үлгілер үшін көз бен детектор арасындағы қашықтықты өзгерту немесе еріткішті қолдану арқылы қол жеткізуге болады. Алғашқы орамадағы сыналатын дәрілік препаратты өлшеу жабдығының камерасына енгізеді және спектрді алады.

Сандық өлшеу үшін қолданылатын контейнердің пішіні, өлшемі, көлемі және материалы бойынша калибрлеу стандарты бар контейнермен бірдей болуын қамтамасыз ету қажет.

Үлгінің радионуклидтік құрамының (энергия бойынша) контейнердегі сәйкестігін және оның өлшеу камерасындағы орнын сандық анықтау үшін калибрлеу стандарты бар контейнермен қамтамасыз ету қажет.

Радионуклидті сәйкестендіру (радионуклид бойынша түпнұсқалықты анықтау). Спектрометрді энергия бойынша калибрлейді. Үлгі үшін табылған шыңдар энергиясының жеке фармакопеялық мақалада көрсетілген энергия мәндеріне сәйкестігін анықтау сынақтағы радионуклидтің түпнұсқалығын растайды.

Радионуклидтік тазалық. Спектрометр тиімділігі мен энергиясы бойынша калибрленеді. Өлшеу жабдықтарының САШ және ажыратымдылығын анықтайды. Алынған мәндер анықталатын радионуклидтердің шекті мәніне сәйкес келуі тиіс. Дәрілік препараттың спектрін алып тастайды.



2.1.2.43.-3-сурет – Детектордың жоғары жағына орналастырылған цилиндр пішінді контейнер үшін алынған HPGe негізінде детектор үшін тиімділіктің типтік қисығы

Сыналатын дәрілік препараттағы радионуклидтерді сәйкестендіреді және олардың радиоактивтілігін *фармакопедияда көрсетілген Радионуклидтердің физикалық сипаттамалары* жалпы фармакопедиялық мақаланы пайдаланып анықтайды. Жалпы радиоактивтіліктің пайызбен көрсетілген радионуклидті қоспалардың құрамы уақыт өте келе өсуі немесе азаюы мүмкін екендігіне байланысты әрбір қоспаның өлшенген белсенділігі дәрілік препараттың жарамдылық мерзімінің басындағы және соңындағы белсенділікке қайта есептелуі тиіс. Барлық радионуклидті қоспалардың белсенділігін дәрілік препараттың жалпы радиоактивтілігін алу үшін (сандық анықтау шегін назарға ала отырып) жинақтау қажет.

Үлгі детекторға жақын немесе ұңғымасы бар детектордың ішіне орналастырылады. Берілген энергия мәндерінің диапазонындағы барлық нәтижелер жылдамдық өлшегішті секундына импульстер саны ретінде жинайды және дисплейге шығарады немесе белгілі бір уақыт аралығында жинақтайды. Радионуклид(тер) шығаратын фотондар энергиясы мәндерінің жеткілікті айырмашылығы болған жағдайда, оның жоғары сезімталдығы анықталған кезде натрий йодиді негізіндегі детектор пайдаланылуы мүмкін. Алайда, энергияның ұқсас мәндерімен сәулеленудің айырмашылығын анықтау қажет болса, HPGe негізіндегі детекторды немесе жартылай өткізгіш детекторды қолдану керек.

Калибрлеу. Энергия бойынша калибрлеу мемлекеттік (ұлттық) немесе халықаралық стандарттарға сәйкес келетін белгілі көздердің шындарын, мысалы, кобальт-57, цезий-137, кобальт-60 және энергияның қажетті диапазоны бар басқа да көздерді пайдалана отырып жүзеге асырылады. Сонымен қатар, энергия мәндерінің спектрін ғана емес, бұдан әрі үлгінің белсенділігі мен радионуклидті қоспалардың мәндерін алу

мақсатында тиімділік бойынша калибрлеу жүргізілуі мүмкін. Тиімділік бойынша калибрлеу энергия спектрінің тиісті диапазоны бар стандартты радионуклидті көзді қолдана отырып орындалуы мүмкін.

Тиімділік қисық сызығын алу үшін детектордың сигналын энергия функциясы ретінде өлшеу белгілі бір үлгі/детектор геометриясында жүргізілуі тиіс. Осыған байланысты стандартты эталондық көздің көмегімен өлшеу жүргізуге болады. Стандартты эталондық көздер жартылай ыдырау кезеңі қысқа радионуклидтер, мысалы ^{22}Na , кейбір позитрон сәулеленулері үшін жарамсыз болуы мүмкін. Өлшеу кезінде үлгі негізінен бастапқы орамада және детекторға қатысты белгілі бір позицияда болуы тиіс. Бұл жағдайда үлгі/детектор геометриясы үлгінің детекторға қатысты орналасуымен және контейнер мен үлгінің сипаттамасымен, мысалы, пішінімен, көлемімен және тығыздығымен анықталады. 2.1.2.43.-3-суретте детектордың жоғары жағына орналастырылған цилиндр пішінді контейнер үшін алынған HPGe негізінде детектор үшін тиімділіктің типтік қисық сызығы көрсетілген.

БЕТА-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Бета сәулелену жағдайында бета-спектрометр энергия бойынша шығарылатын бета бөлшектердің таралуын анықтауы керек. Бұл гамма-спектрометрге ұқсас, бірақ бета бөлшектердің энергиясын жарыққа айналдыру үшін сұйық сцинтиллятор жиі пайдаланылады, оны анықтауға және содан кейін талдауға болады. Бета-спектрометрия негізінен үлгіні сұйық сцинтилляциялық қоспада мөлдір немесе мөлдір (шыны немесе полимер) контейнерлерде ерітумен немесе суспензиялаумен және сәуле шығаратын фотокөбейткіштің көмегімен пайда болған электр импульстарын кейіннен есептеумен байланысты. Импульстің амплитудасы сіңірілген сәулелену энергиясына байланысты. Бета бөлшектерінің спектрін импульстардың жеткілікті саны пайда болған кезде алуға болады. Сұйық сцинтилляциялық қоспа сіңіру, химиллюминесценция, фосфоресценция және т. б. салдарынан санау қателерін азайту үшін таңдалады. Екі немесе одан да көп фотокөбейткіштерді пайдалану кезіндегі сәйкестік есебін фондық сәулелену, электронды әсерлер және т. б. әкелетін импульстар санын азайту үшін де қолданады. Альфа және бета бөлшектері арасындағы айырмашылықты анықтау үшін импульстарды әдетте формада ажыратады.

Радионуклидті сәйкестендіру. Үлгі үшін алынған энергияның энергия спектріндегі орташа және/немесе ең жоғары мәндерінің жеке фармакопоя бабында көрсетілген энергия мәндеріне сәйкестігін белгілеу сынақтағы радионуклидтің түпнұсқалығын растайды.

Калибрлеу. Энергия бойынша калибрлеудің жалпыға бірдей қабылданған әдісі анықталатын радионуклидпен шығарылатын бета-бөлшектер энергиясының ең жоғары мәнін анықтау үшін сіңірмейтін салыстыру үлгісін қолдану болып табылады.

АЛЬФА-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Альфа сәулелендіргіштерін сәйкестендіру және сандық анықтау үшін сұйық сцинтилляциялық детекторды қолдана отырып спектрометрия жиі қолданылады. Принципі бета-спектрометрияға арналған алдыңғы бөлімде көрсетілген.

Альфа сәулелендіргіштердің радионуклидтік тазалығын сәйкестендіру және анықтау үшін кремний диодтарындағы жартылай өткізгіш детекторды пайдалану арқылы спектрометрия қолданылуы мүмкін. Мұндай детекторды қолданған кезде альфа бөлшектерін сіңіру электр импульсінің тез пайда болуына алып келеді. Сәулелену әсерінен пайда болған электронды саңылауы буларының қозғалысы электр зарядын тудырады, ол күшейтеді және өлшейді.

Үлгіні дайындау өте маңызды болып табылады. Анықталатын радионуклидтің химиялық бөлінуінен кейін үлгі өзінің сіңірілуін барынша азайту үшін заттың өте жұқа қабаты түрінде тот баспайтын болаттан жасалған дискіге электролиттік жабын ретінде жағылады. Бүкіл процедураның тиімділігі бөлудің тиімділігін, электролиттік жабынның тиімділігін және есептеудің тиімділігін ескеруі тиісті индикатордың белгілі мөлшерін қосу арқылы экспериментті түрде анықталуы мүмкін.

Детекторлардың екі түрі үшін де импульстің амплитудасы сіңірілген сәулелену энергиясына байланысты. Альфа бөлшектерінің спектрін жеткілікті импульстер пайда болған кезде алуға болады.

Радионуклидті сәйкестендіру. Үлгі үшін табылған шек жағдайларындағы энергиясының жеке фармакопоя бабында көрсетілген энергия мәндеріне сәйкестігін анықтау сынақтағы радионуклидтің түпнұсқалығын растайды.

Калибрлеу. Альфа-спектрометр энергия мен тиімділік бойынша калибрленуі керек. Калибрлеу америциялар-241 және плутоний-242 сияқты энергия мәндерінің қажетті диапазонына ие белгілі көздердің шек мәндерін қолдану арқылы жүзеге асырылады. Шығу көзінен шыққан барлық альфа бөлшектері жүйеде импульс түзе бермейді. Шығарылатын альфа бөлшектерінің детектор материалымен өзара әрекеттесу және импульс қалыптастыру ықтималдығы геометрияға байланысты детектордың тиімділігін сипаттайды.

РАДИОХИМИЯЛЫҚ ТАЗАЛЫҚТЫ АНЫҚТАУ

РФДЗ қажеттідегіден ерекшеленетін әртүрлі химиялық нысандарда радионуклидті қамтуы мүмкін. Сондықтан радионуклидті қамтитын әртүрлі заттарды бөліп, олардың салыстырмалы радиоактивтілігін анықтау керек. Ол үшін радиоактивтілікті анықтауға және өлшеуге арналған құрылғылар бөлудің физика-химиялық әдістерімен бірге үйлесімділікте қолданылады. Негізінде бөлудің кез келген әдісі қолданылуы мүмкін.

РФДЗ-дағы жеке фармакопоя баптары Радиоактивтілікті өлшеу әдісін және қағаздағы хроматография (2.1.2.25), жұқа қабатты хроматография (2.1.2.26), газды хроматография (2.1.2.27), жоғары тиімді сұйық хроматография (2.1.2.28), эксклюзивтік хроматография (2.1.2.29) немесе электрофорез (2.1.2.30) әдістерін бірге қолдануды қамтуы мүмкін.

Барлық жағдайларда әрбір талданатын үлгінің радиоактивтілігін көрсетілген әдіспен жүргізілген бөлінуден кейін өлшейді.

Радиоактивтілікті өлшеу аналитикалық өлшеу аспаптарында басқа детекторлармен қатар орнатылған детекторларды қолдану арқылы, мысалы, сыналатын үлгілердің радиоактивтілігін ағындық ("in-line") анықтауды жүзеге асыра отырып, сұйық хроматографтарды қолдану арқылы немесе дербес ("off-line"), яғни сұйық хроматография көмегімен бөлінгеннен кейін немесе қағаз немесе жұқа қабатты хроматографиядағы жолақтарда (пластиналарда) радиоактивтілік бойынша бөлу түрінде алынған элюат фракцияларының радиоактивтілігін өлшеу жолымен талдамалық бөлу аяқталғаннан кейін орындалуы мүмкін.

СҰЙЫҚ ХРОМАТОГРАФИЯМЕН БІРГЕ РАДИОАКТИВТІЛІКТІ ҮЗДІКСІЗ ("IN-LINE") АНЫҚТАУ ЖӘНЕ ӨЛШЕУ

Аспап. Тиімділігі жоғары сұйықтық хроматографиясы (2.1.2.28) радиофармацевтикалық препараттың негізгі радиоактивті затын радиохимиялық қоспалардан немесе тозу өнімдерінен бөлу үшін қолданылуы мүмкін. Үздіксіз ("in-line") анықтауды әдетте жылдамдық өлшегішпен және тіркеу құрылғысымен қосылған ағынды сцинтилляциялық детектордың көмегімен жүргізеді. Детектордың сцинтилляциялық материалын анықталатын сәулелену түрі негізінде таңдайды, мысалы , бета бөлшектері үшін – полимерлі сцинтиллятор немесе гамма және рентген сәулелері үшін – сцинтилляциялық кристалдар. Радионуклидтер ағынындағы шығарылатын бета бөлшектерін анықтау үшін детектор элюатының алдында сұйық сцинтилляциялық қоспаны қосу да пайдаланылуы мүмкін.

Радиоактивті сәулелену детекторын және ретімен қосылған басқа детекторларды (ультракүлгін, рефрактометриялық, кондуктометриялық және т.б.) бір мезгілде пайдалану затты сәйкестендіру үшін қолданылуы мүмкін, мысалы, қолайлы стандартты үлгіні пайдалана отырып заттың мөлшерін анықтау үшін және осы заттың радиоактивтілігін өлшеу үшін белгілі стандартты ұстап тұру уақыты бойынша қолданылуы мүмкін. Әртүрлі детекторларды ретімен қосу кезінде детекторлар арасындағы уақыттың кідірісін ескере отырып, ұстау уақытының экспериментті алынған мәндерін түзету қажет.

Сұйық хроматографияда кейбір радиохимиялық қоспалар, мысалы, коллоидтық қоспалар бағанда сақталуы мүмкін. Мұндай жағдайларда ұсталған радиохимиялық қоспалардың құрамын анықтау үшін жеке әдіс қажет, ал жалпы радиохимиялық тазалық үшін есептеу формуласы ұсталған радиохимиялық қоспалардың салыстырмалы құрамын ескеруі тиіс.

Әдістемені валидациялау процесінде осындай ұстап қалуды бағалау үшін бағанасы бар және онсыз хроматографиялық жабдықтың көмегімен алынған жалпы радиоактивтілікті өлшеу жолымен бағанадан элюаттың радиоактивтілігінің шығуын анықтауға болады.

Әдіс. Үлгі қажет болған жағдайда сұйылтылады, содан кейін бағанға көрсетілген көлемде және көрсетілген жағдайларда енгізіледі. Бұл жағдайда бағдарламалық қамтылымды, РКО-ны, сондай-ақ өлшенетін белсенділік мәндерінің барлық диапазоны шегіндегі детектордың сызықтығын растау маңызды.

Ағынды детектор. Радиоактивті компоненттері бар элюат қозғалатын түтіктің бір бөлігі детектордың алдына немесе ішіне орналастырылады. Есептеудің тиімділігін түтіктің ұзын бөлігін қолдану арқылы арттыруға болады (мысалы, детектордың алдында немесе оның ішінде бірнеше рет бұрауды жүзеге асыру арқылы); дегенмен, бұл жүйенің радиоактивтілігінің екі жақын орналасқан элюцияланған шек мәндерін бөлу қабілетін төмендетеді.

Радиохимиялық тазалықты сынауда радиохимиялық қоспалардың жалпы құрамын анықтау немесе жеке қоспаның сандық анықтамасы көрсетілген кезде шектердің аудандарын интеграциялау үшін тиісті шекті мәндер мен сәйкес жағдайларды таңдау маңызды. Мұндай сынақтарда ескерілмейтін шек, яғни ол кезде немесе шек одан төмен шегі есепке алынбайтын шек әдістемесіне байланысты болады және сандық анықтау шегіне жатады. Осылайша, деректерді жинау жүйесіндегі шекті мәндер ескерілмеген шектің кем дегенде жартысына сәйкес келеді.

Детектор сигналын уақыт функциясы ретінде тіркейді.

Радиометриялық сигнал (радиохроматограмма) бойынша шектерді сәйкестендіру талданатын үлгілерді ұстап қалу уақыты негізінде жүзеге асырылады. Осы мақсатта басқа детекторлардың көмегімен алынған профильді пайдалануға болады.

Хроматограмма мен радиохроматограмма профильдерінің әртүрлі компоненттерін сандық анықтауды шектердің аудандары негізінде жүргізеді. Шектердің аудандары әдетте коммерциялық қолжетімді бағдарламалық қамсыздандыруды қолдана отырып, детектор сигналын тікелей интеграциялау арқылы алынады.

РАДИОАКТИВТІЛІКТІ АВТОНОМДЫ ("OFF-LINE") АНЫҚТАУ ЖӘНЕ ӨЛШЕУ

Тиімділігі жоғары сұйықтық хроматографиясы (2.1.2.28). Түрлі радиохимиялық заттарды ұстап қалу уақытының ұдайы өндірілетін реттілігі жағдайында радиоактивтілікті автономды (off-line) анықтау үшін сұйықтық хроматографиясында уақыт ішінде шығатын порциялар (фракциялар) түрінде элюатты жинаумен байланысты радиоактивтілікті сандық анықтаудың баламалы әдісі қолданылады. Шектерге сәйкес келетін фракциялардың радиоактивтілігі сандық анықтау шегін ескере отырып, барлық фракциялардың жалпы радиоактивтілігінің пайызымен салыстырмалы бөлік түрінде көрсетілуі мүмкін.

Әдіс. Үлгіні көрсетілген көлемде және көрсетілген жағдайларда бағанға енгізеді. Фракцияларды хроматографияның соңғы сатысында жинайды.

Шектерді ұстап тұру уақытын анықтау үшін пайдаланылатын детектор мен фракцияларды жинау орны арасындағы көлем өлшенеді, ал ұстап қалу факторы элюат ағынының жылдамдығы негізінде есептеледі және жинау орнындағы әр шекке элюция

уақытын есептеу үшін қолданылады. Фракцияларды белгіленген уақыт аралығын ескере отырып немесе кез-келген шектің бір немесе одан да көп фракцияларына жататындай етіп ұстау уақытына сүйене отырып анықталған шығу сәтінде жинайды.

Әр фракцияның радиоактивтілігі калибрленген өлшеу құралын қолдана отырып өлшенеді, мысалы, сандық және сызықтық шегін ескере отырып, доза калибраторы немесе сцинтилляциялық детектор.

Элюция профилі кесте деректерін графикалық өңдеу нәтижесінде алынады, онда бір фракцияға сәйкес келетін импульстар саны элюция уақытына немесе көлеміне қарама-қарсы енгізіледі. Радиохимиялық тазалықты анықтау үшін сол бір шекке жататын фракциялар белсенділігінің мәнін қосады және салыстырмалы пайыздық құрамды есептейді.

Жұқа қабатты хроматография (2.1.2.26) және қағаздағы хроматография (2.1.2.25). Радиоактивті препараттың компоненттерін бөлу үшін, жұқа қабатты хроматография немесе қағаз хроматография әдістемелері валидацияланған жағдайда, бөлінген дақтардың саны мен салыстырмалы қанықтығы радиоактивтілік детекторын пайдалана отырып анықталуы және өлшенуі мүмкін.

Дақтардың (шектердің) орналасуы тиісті детектерлеу әдісін пайдалана отырып, дәл сол химиялық заттардың (радиоактивті емес) ерітінділерімен салыстыру кезінде химиялық сәйкестендіруді жүргізуге мүмкіндік береді.

Аспап.

Сканерлеу құрылғысы. Құрылғыда әдетте радиоактивтілік детекторы болады, мысалы, сканерленген хроматографиялық пластина (жолақ) орналасқан платформадан белгіленген қашықтықта орналасқан позицияға сезімтал пропорционалды есептегіш немесе коллимацияланған сцинтилляциялық детектор болады.

Хроматографиялық жолаққа қолданылатын үлгінің радиоактивтілігі есептеу жылдамдығының мәні өлшеу жабдығының сызықтық диапазонында болатындай болуы керек, сондықтан қажет болған жағдайда үлгіні сұйытуға болады. Сканерленетін аймақ қажетті жолақ детекторды сканерлеу траекториясымен бір сызықта болатындай етіп тиісті жағдайда орналастырылады. Бір реттік талдаудың ішінде жеткілікті санау уақытын қамтамасыз ету үшін сканерлеу уақытын түзету қажет.

Детектор немесе платформа жазықтықта x осі немесе y осі бойымен бүкіл беті бір талдаудың ішінде толық сканерленетіндей қозғала алады.

Детектор анықталатын радиоактивтіліктің сандық өлшеуін жүргізуге және санау жылдамдығын сканерленген бетке кеңістіктік байланыстыруға болатындай етіп тиісті есептеу құрылғысына қосылады.

Детектормен жүріп өткен қашықтыққа қатысты радиоактивтілікті өлшеу нәтижелері бар хаттама автоматты түрде шығарылады, ал профиль қашықтық бірлігіне импульстар саны пропорционалды ауданы бар шектерді қамтиды.

Радиоактивтілік есептегіші. Егер толық бөлінген үшеуден аспайтын радиохимиялық компоненттерді сәйкестендіру қажет болған жағдайда, пластина (жолақ) тең бөліктерге кесілуі мүмкін, олардың әрқайсысы ең жақын орналасқан екі дақтың бөліну факторларының (Rf) айырмашылығына сәйкес пластина (жолақ) ұзындығының жартысынан аспайтын мөлшерде болады. Әрбір жеке учаске бастапқы шетінен нөмірленеді және жеке-жеке есептеледі. Екінші жағынан, жақсы сипатталған жүйелер үшін жолақты екі немесе одан да көп тең емес бөліктерге бөлуге болады, олардың өлшемдері қажет болған жағдайда түзетілуі мүмкін. Өлшеу үшін ионизация камерасы немесе сцинтилляциялық есептегіш, олар өлшеу жабдықтарының сызықтық диапазоны шегінде және оның РКО-сынан жоғары болған жағдайда, пайдаланылуы мүмкін.

Автордиография. Автордиографияны хроматографиялық жолақта радиоактивтіліктің таралу бейнесін алу үшін де қолдануға болады. Бұл жағдайда суретті алу үшін қолданылатын жүйенің сигналы, мысалы, бейнені немесе фотопленканы қалыптастырудың люминофорлық жүйесі хроматограммада көрсетілген радиоактивтілікке қатысты сызықты екенін көрсету қажет. Олай болмаған жағдайда, жүйені қайта калибрлеу керек немесе параллель түрде төсеніште болуы мүмкін компоненттердің радиоактивтілігінің болжамды мәндерінің диапазонында калибрлеу стандартты ерітіндісін сұйыту арқылы алынған бірқатар радиоактивті салыстыру көздерінің әсеріне ұшырату керек.

Әдіс. Үлгінің қажетті мөлшерін хроматографиялық жолақтың бастапқы сызығына орналастырады, қажет болған жағдайда дақтың жарылуын болдырмау үшін кептіреді. Хроматографиялауды көрсетілген әдіске сәйкес жүзеге асырады. Егер жеке фармакопоя бабында көрсетілсе, тасымалдағышты пайдалануға жол беріледі.

Қағаз және жұқа қабатты хроматографияда сыналатын дәрілік препаратты сұйылтпаған жөн, бірақ оны өлшеу процесінде сәйкестікке байланысты (өлі уақыттағы шығындар) есептеу кезінде шығындармен байланыстыратын радиоактивтіліктің осындай мөлшеріндегі затты қолданудан аулақ болу керек.

Бөлінгеннен кейін жолақты кептіреді және радиоактивтік учаскелердің орналасуын тиісті коллимирленген санауышты пайдалана отырып, автордиография көмегімен немесе жолақтарды бөліктерге кесу және әрбір бөліктің радиоактивтілігін өлшеу арқылы хроматограмма бойындағы радиоактивтілікті өлшеу жолымен анықтайды.

Жалпы радиоактивтілікті автоматтандырылған өлшеу құралын немесе сандық индикациясы бар есептегішті қолдана отырып интеграциялау арқылы анықтауға болады.

Шектер аудандарының қатынасынан тиісті радиоактивті заттар үшін радиоактивтілік мәндерінің пайыздық қатынасы алынады.

Егер жолақтар бөліктерге бөлінсе, радиоактивтіліктің өлшенген мәндерінің қатынасынан радиоактивтілік мәндерінің қатынасы тиісті радиоактивті заттар үшін пайызбен анықталады.

Калибрлеу. Анықтау және сандық анықтау шектерін, сондай-ақ өлшенетін белсенділік мәндерінің барлық диапазонындағы детектордың сызықтығын растау және хроматографиялық жүйенің төсенішіндегі барлық позициялар үшін өте маңызды. Осы мақсатта болжамды диапазонның 0,1%-дан 100%-ға дейінгі белсенділік мәні бар үлгілер қолданылады. Үлгілер сұйыту арқылы дайындалады және қажет болған жағдайда кептіріліп, олар тең көлемде қолданылады. Стандартты өлшеу жабдығын пайдалана отырып радиоактивтілік профилін алғаннан кейін шектердің аудандары әрбір нүктенің радиоактивтілігінің есептелген мөлшерімен салыстыру үшін интеграцияланады. Детектордың бүкіл өлшеу бетіндегі сезімталдығы бірдей болуын бақылайды, өйткені ол детектордың орналасу жағдайына байланысты өзгешеленуі мүмкін.

Шектердің ажыратымдылығына дақ мөлшері, радионуклидтің жалпы радиоактивтілігі және детектордың техникалық мүмкіндіктері әсер етеді. Мұны 4 мм-ден 20 мм-ге дейін өсе отырып және 2 мм қадаммен бөлінген 5 мкл дақтарды қолданған кезде тексеруге болады. Анықтау жүйесінің шамамен ажыратымдылығын радиоактивтілік профилі негізінде, екі дақ арасындағы қашықтық ретінде анықтауға болады, мұнда негізгі сызық нақты бөлінген болып табылады.

2.1.3. СӘЙКЕСТЕНДІРУ

Бұл бөлімде иондарға, функционалды топтарға және заттардың жеке топтарына сапалы реакциялар жүргізу әдістері берілген.

201030001-2019

2.1.3.1. Сапалық реакциялар

АЛКАЛОИДТАР

а) Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегін 5 мл *P* суда ерітеді, ерітіндінің қышқыл реакциясына дейін (2.1.2.4) *P* сұйытылған хлорсутек қышқылын қосады, содан кейін *P* 1 мл калий йодвисмутаты ерітіндісін қосады; сол мезетте қызғылт немесе қызғылт-қызыл түсті тұнба пайда болады.

б) 1,0 г ұсақталған өсімдік шикізатын сыйымдылығы 100 мл колбаға салады, 25 мл 1 % (көл/көл) хлорсутек қышқылын *P* қосады және қайнаған су моншасында 5 мин бойы қыздырады, суытады және алынған затты қағаз фильтр арқылы филтрден өткізеді. 1 мл филтратқа 1 мл ерітіндіден 10 мг/мл *P* фосфорполибден қышқылы *P* суда қосады; сарғыш тұнба пайда болады, ол біраз уақыттан кейін көк немесе жасыл түске ие болады.

в) Сынақта алынған 1 мл филтратқа (б) 1 мл фосфорвольфрам қышқылының 10 г/л ерітіндісін *P* суына қосады; ақ түс дерлік тұнба түзіледі.

АЛЮМИНИЙ

15 мг-ға жуық сынақтағы үлгіні 2 мл *P* суға ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 2 мл ерітіндіге 0,5 мл *сұйытылған P сутегі қышқылы* және шамамен 0,5 мл *тиоацетамид реактиві P* қосылады; тұнба пайда болмайды. Содан кейін *сұйытылған P натрий гидроксидінің ерітіндісі* тамшыларға қосылады; *сұйытылған P натрий гидроксидінің ерітіндісін* кейіннен қосқанда ерітін ақ желатинді тұнба пайда болады. Алынған ерітіндіге *P хлоридінің аммоний ерітіндісін* біртіндеп қосады; қайтадан желатинді ақ тұнба пайда болады.

БАСТАПҚЫ ХОШ ИІСТІ АМИНДЕР

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сынақ ерітіндісі *сұйытылған P хлорсутек қышқылымен* қышқылданады, 0,2 мл *P натрий нитритінің ерітіндісі* қосылады және 1-2 минуттан кейін 1 мл *P b-нафтол ерітіндісі* қосылады; қанық қызғылт сары немесе қызыл бояу пайда болады және, әдетте, сондай түстегі тұнба пайда болады.

АММОНИЙ ТҰЗДАРЫ

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сынақ ерітіндісіне 0,2 г. *P магний оксиді* қосылады. Алынған қоспадан ауа ағыны өтіп, нәтижесінде пайда болған газды 1 мл. қоспаға 0,1 *M хлорид қышқылына* және 0,05 мл. *метил қызыл P ерітіндісінің* қоспасына жіберіледі; индикатордың түсі сарыға айналады. Содан кейін 1 мл. жаңа дайындалған 100 г/л *P натрий кобальтинитрит* ерітіндісін қосады; сары түсті тұнба пайда болады.

АММОНИЙ ТҰЗДАРЫ ЖӘНЕ ҰШПА НЕГІЗДЕРДІҢ ТҰЗДАРЫ

20 мг-ге жуық сыналатын үлгіні 2 мл *P* суға ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя мақаласында көрсетілген 2 мл ерітіндіге *сұйытылған P натрий гидроксидінің 2 мл ерітіндісі* қосылады. Ерітінді қызған кезде иіс пен сілтілік реакция арқылы анықталатын аммиак пен ұшпа негіздердің буы шығады (2.1.2.4).

АЦЕТАТТАР

а) Сыналатын үлгіні *P қымыздық қышқылының* тең мөлшерімен қыздырады; иісі және қышқыл реакциясы бойынша анықталатын сірке қышқылы бөлінеді (2.1.2.4).

б) Шамамен 30 мг сыналатын үлгіні 3 мл *P суында* ерітеді, алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 3 мл ерітіндіге 0,25 мл *P лантан нитраты* ерітіндісі, 0,1 мл 0,05 мл *M йод ерітіндісі* және 0,05 мл *сұйытылған P2 аммиак ерітіндісі* дәйекті түрде қосылады. Қоспаны қайнағанға дейін мұқият қыздырады; бірнеше минут ішінде Көк тұнба пайда болады немесе қою көк бояу пайда болады.

в) Құрамында 20 мг-ден 60 мг ацетатион (CH_3COO^-) бар сыналатын үлгінің 2 мл бейтарап ерітіндісіне 0,2 мл ерітіндіні 30 г/л *P темір(III) хлоридін* қосады; *сұйытылған* минералды қышқылдар қосылған кезде жоғалып кететін қызыл-қоңыр бояу пайда болады.

г) Құрамында 20 мг-ден 60 мг-ға дейін ацетатион (CH_3COO^-) бар сыналатын үлгінің 2 мл *P* ерітіндісін *күкірт қышқылының* тең мөлшерімен және 0,5 мл 96% *P этанолмен* қыздырады; иісі бойынша анықталатын этилацетат түзіледі.

АЦЕТИЛ ТОПТАРЫ

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің шамамен 15 мг немесе сыналатын үлгінің ілмегін сыртқы диаметрі 18 мм пробиркаға салады, 0,15 мл *P* фосфор қышқылын қосады. Пробирка тығынмен жабылады, ол арқылы ұзындығы шамамен 100 мм және сыртқы диаметрі 10 мм, құрамында су бар және тоңазытқыш рөлін атқаратын кішкене пробирка өтеді. Кіші пробирканың сыртқы бетіне *P* лантан нитраты ерітіндісінің 1 тамшысы салынады. Егер зат салыстырмалы түрде оңай гидролизденсе, құрылғы су моншасында 5 минутқа орналастырылады, содан кейін кішкене пробиркаға шығарылады. Тамшы алынып, Фарфор пластинкада 0,05 мл 0,01 м йод ерітіндісімен араластырылады. Тамшының шетіне 0,05 мл сұйытылған *P2* аммиак ерітіндісі қолданылады; 1-2 минуттан кейін екі тамшының қосылған жерінде көк бояу пайда болады, ол күшейеді, қысқа уақыт аралығында сақталады.

Гидролизденуі қиын субстанциялар үшін қоспа ашық жалынмен қайнағанға дейін баяу қыздырылады және жоғарыда келтірілген нұсқауларға сәйкес сынақ орындалады.

БАРБИТУРАТТАР (АЗОТТЫ АЛМАСТЫРАТЫНДАРДЫ ҚОСПАҒАНДА)

Шамамен 5 мг сыналатын үлгіні 3 мл *P* метанолмен ерітеді, құрамында 100 г/л *P* кобальт нитраты және 100 г/л *P* кальций хлориді бар 0,1 мл ерітінді қосылады, араластырылады және сұйытылған *P* натрий гидроксидінің 0,1 мл ерітіндісі шайқай отырып қосылады; күлгін-көк бояу мен тұнба пайда болады.

БЕНЗОАТТАР

а) Жеке фармакопоя бабында көрсетілген 1 мл ерітіндіге *P1* хлоридінің 0,5 мл темір (Ш) ерітіндісі қосылады; *P* эфирінде еритін бозғылт сары тұнба пайда болады.

б) Қажет болған жағдайда жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес өңделген сыналатын үлгінің 0,2 г пробиркаға салынады, 0,2 мл немесе 0,3 мл *P* күкірт қышқылын сулайды және пробирканың түбін мұқият қыздырады; пробирканың ішкі қабырғаларында ақ жабын пайда болады.

в) Сыналатын үлгінің 0,5 г.-ы 10 мл *P* суында ерітіледі, алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 10 мл ерітіндіге 0,5 мл *P* хлорсутек қышқылы қосылады; *P* жылы суынан қайта кристалданғаннан және вакуумда кептіргеннен кейін 120°C-тан 124°C-қа дейінгі балку температурасына ие тұнба пайда болады (2.1.2.14.).

БРОМИДТЕР

а) Шамамен 3 мг бромид ионына (Br^-) тең сыналатын үлгінің ілмегін 2 мл *P* суында ерітеді. Алынған ерітінді немесе жеке фармакопоя мақаласында көрсетілген 2 мл ерітінді сұйытылған *P* азот қышқылымен қышқылданады, 0,4 мл *P1* күміс нитратының ерітіндісі қосылады, араластырылады және тұндырылады; ашық сары фильтрат тұнбасы пайда болады. Тұнбаны центрифугалау арқылы бөледі және 1 мл-дан *P* судың үш порциясымен жуады, бұл операциялар жарқын жарықтан қорғалған жерде тез жүзеге асырылады. Бұл ретте тұнба үстіндегі сұйықтық опалесценцияға ие болуы

мүмкін. Алынған тұнба 2 мл *P* суда суспензияланады және 1,5 мл *P* аммиак ерітіндісі қосылады; тұнба баяу ериді.

б) Шамамен 5 мг бромид-ионға (Br^-) балама немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегін шағын пробиркаға салады, 0,25 мл *P* су, шамамен 75 мг *P* қорғасын диоксидін, 0,25 мл *P* сірке қышқылын қосады және мұқият шайқайды. Түтіктің жоғарғы ішкі бөлігі фильтрлегіш қағазбен кептіріп, 5 минутқа қалдырады. Қажетті мөлшердегі фильтр қағазының жолағы сіндіріліп, оның ұшын *P* түссіз фуксин ерітіндісінің тамшысына батырады, сіндірілген бөлігі сол мезетте түтікке салады. 10 с ішінде фильтрленген қағаздың төменгі ұшында күлгін бояу пайда болады, ол қағаз жолағының жоғарғы сіндірілген бөлігінде байқалған фуксиннің қызыл түсінен айқын ерекшеленеді.

в) 2 мг-ден 30 мг бромидионы (Br^-) бар сыналатын үлгінің 1 мл ерітіндісіне 1 мл сұйытылған *P* хлорсутек қышқылы, 0,5 мл жаңадан дайындалған *P* 50 г/л хлорамин ерітіндісі, 1 мл *P* хлороформ қосылады және сілкіленеді; хлороформ қабаты сары-қоңыр түске ие болады.

ВИСМУТ

а) Сыналатын үлгінің 0,5 г-ға сұйытылған *P* хлорсутек қышқылының 10 мл қосылады. Алынған ерітіндіні немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 10 мл ерітіндіні 1 мин бойы қайнатады, салқындатады және қажет болған жағдайда филтрден филтрлейді. Алынған ерітіндінің 1 мл-не 20 мл *P* су қосылады; ақ немесе ашық сары тұнба пайда болады, оның түсі 0,05 мл-ден 0,1 мл *P* натрий сульфидінің ерітіндісін қосқаннан кейін қоңырға өзгереді.

б) 45 мг сыналатын үлгіге 10 мл *P* сұйытылған азот қышқылы қосылады. Алынған ерітіндіні немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 10 мл ерітіндіні 1 мин бойы қайнатады, салқындатады және қажет болған жағдайда филтрден филтрлейді. Алынған ерітіндінің 5 мл-не 2 мл ерітінді 100 г/л *P* тиомочевина қосылады; сарғыш-қызғылт немесе сарғыш тұнба пайда болады. Содан кейін 4 мл ерітінді 25 г/л *P* натрий фториді қосылады; ерітінді 30 минут ішінде түссізденбейді.

ТЕМІР

а) Шамамен 10 мг темірионға (Fe^{2+}) тең сыналатын үлгінің ілмегін 1 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 1 мл ерітіндіге 1 мл *P* калий феррицианид ерітіндісі қосылады; 5 мл *P* сұйытылған сутегі қышқылы қосылған кезде ерімейтін көк тұнба пайда болады.

б) Шамамен 1 мг темір ионына (Fe^{3+}) тең сыналатын үлгінің ілмегін 30 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 3 мл ерітіндіге 1 мл ерітілген *P* хлоросутегі қышқылы және 1 мл *P* калий тиоционат ерітіндісі қосылады; қызыл бояу пайда болады. Алынған ерітіндінің екі порциясы 1 мл-ден алынады. Бір порцияға 5 мл *P* изоамил спирті немесе 5 мл *P* эфир қосылады,

шайқайды және бөліктерге бөлінгенге дейін қалдырылады; органикалық қабат қызғылт түске боялады. Басқа бөлікке 2 мл *P* хлоридінің сынап ерітіндісі қосылады; ерітіндінің қызыл түсі жоғалады.

в) Кемінде 1 мг темір-ионға (Fe^{3+}) баламалы сыналатын үлгінің ілмегін 1 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 1 мл ерітіндіге 1 мл *P* ферроцианид калий ерітіндісін қосады; 5 мл *P* сұйытылған хлорсутек қышқылын қосқанда ерімейтін көк тұнба түзіледі.

ЙОДИДТЕР

а) Шамамен 4 мг йодидионға (I^-) балама сыналатын үлгінің ілмегі 2 мл *P* суға ерітіледі. Алынған ерітінді немесе жеке фармакопоя мақаласында көрсетілген 2 мл ерітінді сұйытылған *P* азот қышқылымен қышқылданады, 0,4 мл *P1* күміс нитратының ерітіндісі қосылады, араластырылады және ашық сары фильтраттай тұнба пайда болғанша қалдырылады. Тұнба центрифугалау арқылы бөлінеді және оны 1 мл *P* судың үш порциясымен жуады. Бұл операция тез, жарық жарықтан қорғала отырып жүргізіледі. Бұл ретте тұнба үстіндегі сұйықтық опалесценцияға ие болуы мүмкін. Тұнба 2 мл *P* суда суспензияланады және 1,5 мл *P* аммиак ерітіндісі қосылады; тұнба ерімейді.

б) 1 мл-ге жуық 5 мг йодидионы (I^-) бар сыналатын үлгінің 0,2 мл ерітіндісіне немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 0,2 мл ерітіндіге 0,5 мл *P* сұйытылған күкірт қышқылы, 0,1 мл *P* калий дихроматы ерітіндісі, 2 мл *P* су, 2 мл *P* хлороформ қосылады, бірнеше секунд бойы шайқалады және қатпарланғанға дейін қалдырылады; хлороформ қабаты күлгін немесе күлгін-қызыл түске ие болады.

КАЛИЙ

а) Сыналатын үлгінің 0,1 г 2 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 2 мл ерітіндіге 1 мл *P* натрий карбонаты ерітіндісін қосады және қыздырады; тұнба түзілмейді. Ыстық ерітіндіге 0,05 мл натрий сульфидінің ерітіндісі қосылады; тұнба пайда болмайды. Ерітінді мұз ваннасында салқындатылады, 2 мл ерітінді 150 г/л *P* шарап қышқылы қосылады және тұндырылады; ақ кристалды тұнба пайда болады.

б) Сыналатын үлгінің 40 мг-ға жуығын 1 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоялық бапта көрсетілген 1 мл ерітіндіге 1 мл *P* сұйытылған сірке қышқылы және 1 мл жаңа дайындалған 100 г/л *P* натрий кобальтинитриті ерітіндісі қосылады; сол мезетте сары немесе қызғылт-сары түсті тұнба пайда болады.

в) Түссіз жалынға қосылған калий тұзы оны күлгін түске бояйды немесе көк шыны арқылы қараған кезде – күлгін-қызыл түске бояйды.

КАЛЬЦИЙ

а) 1 мл-де 0,2 мг жуық кальций ионы (Ca^{2+}) бар сыналатын үлгінің 0,2 мл бейтарап ерітіндісіне немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 0,2 мл ерітіндіге *P* 96%

этанолда 2 г/л *P* глиоксальгидроксианил ерітіндісі, 0,2 мл *P* сұйытылған натрий гидроксидінің 0,5 мл ерітіндісі және 0,2 мл *P* натрий карбонатының ерітіндісі қосылады; Қоспаны 1 мл немесе 2 мл *P* хлороформмен шайқайды және 1 мл-ден 2 мл-ге дейін *P* су қосады; хлороформ қабаты қызыл түске боялады.

б) Сыналатын үлгінің 20 мг жуығын немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегін 5 мл *P* сірке қышқылында ерітеді. Алынған ерітіндіге 0,5 мл *P* калий ферроцианидін ерітіндісі қосылады; ерітінді мөлдір болып қалады. Ерітіндіге 50 мг жуық *P* аммоний хлориді қосылады; ақ кристалды тұнба пайда болады.

в) Құрамында 2 мг-ден 20 мг-ға дейін кальций ионы (Ca^{2+}) бар сыналатын үлгінің 1 мл ерітіндісіне 40 г/л *P* аммоний оксалатының 1 мл ерітіндісі қосылады. *P* сұйытылған сірке қышқылында және *P* аммиак ерітіндісінде ерімейтін, бірақ сұйытылған минералды қышқылдарда еритін ақ тұнба пайда болады.

г) *P* хлорсутек қышқылына малынған және түссіз жалынға қосылған кальций тұзы оны сарғыш-қызыл түске бояйды.

КАРБОНАТТАР МЕН БИКАРБОНАТТАР

а) Сыналатын үлгінің 0,1 г пробиркаға салынады және 2 мл *P* суда суспензияланады. Алынған суспензияға немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 2 мл суспензияға 3 мл *P* сұйытылған сірке қышқылы қосылады. Пробирка бірден екі рет дұрыс бұрышта иілген шыны түтігі бар тығынмен жабылады; түссіз және иіссіз газ көпіршіктерінің тез бөлінуі байқалады. Пробирканы мұқият қыздырады және бөлінетін газды 5 мл *P* гидроксиді барийінің ерітіндісі арқылы өткізеді; *P*1 хлорсутек қышқылының артық мөлшері қосылған кезде, еритін ақ тұнба пайда болады.

б) Сыналатын үлгінің 0,2 г 2 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге 0,5 мл *P* қаныққан магний сульфаты ерітіндісі қосылады; ақ тұнба пайда болады (қоспаны қайнатқанда ғана тұнба түзетін гидрокарбонаттардан айырмашылығы).

ЕСКЕРТУ. Магний сульфатының қаныққан ерітіндісін алу үшін 100 г *P* магний сульфаты 100 мл *P* су қосылады және жиі шайқай отырып 24 сағатқа қалдырылады. Ерітіндіні фильтрден өткізеді.

в) Сыналатын үлгінің 0,2 г 2 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге 0,05 мл *P* фенолфталеин ерітіндісі қосылады; қызыл бояу пайда болады (ерітінділері түссіз қалатын гидрокарбонаттардан айырмашылығы).

КСАНТИНДЕР

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегіне 0,1 мл *P* концентрацияланған сутегі пероксидінің ерітіндісі, 0,3 мл *P* сұйытылған хлорсутек қышқылы қосылады және құрғақ сарғыш-қызыл қалдық алынғанша су моншасында буланады. Қалдыққа 0,1 мл *P*2 сұйытылған аммиак қосылады; қалдықтың түсі қызыл-күлгінге өзгереді.

ЛАКТАТТАР

Шамамен 5 мг сүт қышқылына баламалы сыналатын үлгінің ілмегін 5 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 5 мл ерітіндіге 1 мл *P* бромдық су, 0,5 мл *P* сұйытылған күкірт қышқылы қосылады және ерітінді түссізденгенге дейін мезгіл-мезгіл шыны таяқшамен араластыра отырып, су моншасында қыздырылады. Содан кейін 4 г *P* аммоний сульфаты қосылады және араластырылады, содан кейін *P* сұйытылған күкірт қышқылында 100 г/л *P* натрий нитропруссидінің 0,2 мл ерітіндісі 100 мл *P* натрий нитропруссидін тамшымен, араластырмай, мұқият қосады, 1 мл *P* концентрацияланған аммиак ерітіндісін де араластырмай қосады және 30 минут тұндырады; екі қабаттың бөліну шекарасында қою жасыл сақина пайда болады.

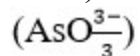
МАГНИЙ

Шамамен 15 мг сыналатын үлгі 2 мл *P* суға ерітіледі. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 2 мл ерітіндіге 1 мл *P* сұйытылған аммиак ерітіндісі қосылады; 1 мл *P* хлоридінің аммоний ерітіндісі қосылған кезде еритін ақ тұнба пайда болады. Содан кейін оған 1 мл *P* динарий гидрофосфат ерітіндісі қосылады; ақ кристалды тұнба пайда болады.

МЬШЬЯК

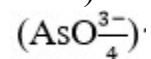
а) Жеке фармакопоя бабында көрсетілген 5 мл ерітіндіні *P* гипофосфит реактивінің көлеміне тең су моншасында қыздырады; қоңыр тұнба пайда болады.

б) Шамамен 30 мг арсенион



бар сыналатын үлгінің 0,3 мл ерітіндісіне 0,5 мл *P* сұйытылған хлорсутек қышқылының және 0,1 мл *P* натрий сульфидінің ерітіндісі қосылады; *P* концентрацияланған хлорсутек қышқылында ерімейтін және *P* аммиак ерітіндісінде еритін сары тұнба түзіледі.

в) Шамамен 1 мг арсенатион



бар сыналатын үлгінің 0,3 мл ерітіндісіне 1 мл ерітіндіден 100 г/л *P* аммоний хлориді, *P* аммиак ерітіндісі және 100 г/л *P* магний сульфаты ерітіндісі қосылады; *P* сұйытылған хлорсутек қышқылында еритін, ақ кристалды тұнба пайда болады (арсениттерден айырмашылығы).

НАТРИЙ

а) 0,1 г сыналатын үлгін 2 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 2 мл ерітіндіге 2 мл ерітінді 150 г/л *P* калий карбонатын қосады және қайнағанға дейін қыздырады; тұнба түзілмейді. Ерітіндіге 4 мл *P* калий пироантимонаты ерітіндісі қосылып, қайнатылады, содан кейін мұз ваннада салқындатылады және қажет болған жағдайда түтіктің ішкі қабырғаларын шыны таяқшамен сүртеді; ақ түсті тығыз тұнба пайда болады.

б) Шамамен 2 мг натрий ионына (Na^+) балама сыналатын үлгінің ілмегін 0,5 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 0,5 мл ерітіндіге 1,5 мл *P* метоксифенилукус қышқылы реактиві қосылады, мұз моншада 30 мин бойы салқындатылады; көлемді ақ кристалды тұнба түзіледі. Қоспа 20 °С температурада суға салынып, 5 минут бойы араластырылады; тұнба жоғалмайды. Қоспаға 1 мл *P1* сұйытылған аммиак ерітіндісі қосылады; тұнба толығымен ериді. Алынған ерітіндіге 1 мл *P* аммоний карбонаты ерітіндісі қосылады; тұнба пайда болмайды.

в) *P* хлорсутек қышқылымен суланған және түссіз жалынға қосылған натрий тұзы оны сары түске бояйды.

НИТРАТТАР

Шамамен 1 мг ион нитратына (NO_3) баламалы немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегін 0,1 мл *P* нитробензол қоспасына, 0,2 мл *P* күкірт қышқылына қосады және 5 минуттан кейін мұз ваннада салқындатады. Салқындатуды жалғастыра отырып, араластыру кезінде баяу 5 мл *P* су, содан кейін 5 мл *P* концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісі, 5 мл *P* ацетон қосылады, шайқалады және тұндырылады; жоғарғы қабат қою күлгін түске ие болады.

НИТРИТТЕР

Бірнеше *P* феназон кристалдары фарфор шыныаяғында 0,1 мл *P* сұйытылған хлорид қышқылында ерітіледі, құрамында шамамен 1 мг нитрит ионы (NO_2) бар 0,1 мл ерітінді қосылады; жасыл бояу пайда болады (нитраттардан айырмашылығы).

СЫНАП

а) Сыналатын үлгінің шамамен 0,1 мл ерітіндісін мыс фольгасының мұқият тазартылған бетіне орналастырады; ысқылаған кезде жылтыр болатын қара-сұр дақ пайда болады. Фольга кептіріліп, пробиркада қызады; дақ кетеді.

б) Жеке фармакопоя бабында көрсетілген *P* ерітіндімен сұйытылған натрий гидроксидінің ерітіндісі күшті сілтілі ортаға қосылады (2.1.2.4.); сары түсті тығыз тұнба (сынап тұздары) түзіледі.

в) Құрамында 10 мг-ден 30 мг-ға дейін сынап-ионы (Hg^{2+}) бар сыналатын үлгінің 1 мл ерітіндісіне *P* калий йодидінің ерітіндісін тамшымен мұқият қосады; осы реактивтің артығында еритін қызыл тұнба пайда болады.

САЛИЦИЛАТТАР

а) Жеке фармакопоя бабында көрсетілген 1 мл ерітіндіге 0,5 мл *P1* темір (III) хлориді ерітіндісі қосылады; 0,1 мл *P* сірке қышқылы қосылғаннан кейін жойылмайтын күлгін бояу пайда болады.

б) Сыналатын үлгінің 0,5 г 10 мл *P* суда ерітіледі, алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 10 мл ерітіндіге 0,5 мл *P* хлорсутек қышқылы

қосылады. *P* ыстық судан қайта кристалданғаннан және вакуумда кептіргеннен кейін алынған тұнба 156 °С-ден 161 °С-қа дейін балқу температурасына ие (2.1.2.14.).

ҚОРҒАСЫН

а) Сыналатын үлгінің 0,1 г 1 мл *P* сірке қышқылында ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген 1 мл ерітіндіге 2 мл *P* калий хроматы ерітіндісі қосылады; 2 мл *P* концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісі қосылған кезде еритін сары тұнба пайда болады.

б) 50 мг сыналатын үлгіні 1 мл *P* сірке қышқылында ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген 1 мл ерітіндіге 10 мл *P* су және 0,2 мл *P* калий йодиді ерітіндісі қосылады; сары тұнба пайда болады. Қоспа 1-2 минут қайнатылады; тұнба ериді. Ерітінді салқындатылады, ал тұнба жылтыр сары плиталар түрінде қайтадан пайда болады.

КҮМІС

Шамамен 10 мг сынақ үлгісі 10 мл *P* суда ерітіледі. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген 10 мл ерітіндіге 0,3 мл *P1* хлорсутек қышқылы қосылады; 3 мл *P1* сұйытылған аммиак ерітіндісі қосылған кезде еритін ақ фильтрат тұнбасы пайда болады.

СИЛИКАТТАР

Жеке фармакопея бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегі мыс сымының көмегімен қорғасын немесе платина тиглінде шамамен 10 мг *P* натрий фторидімен және *P* бірнеше тамшы күкірт қышқылымен жұқа дисперсті суспензия түзілгенге дейін араластырылады. Ілінген бір тамшы *P* суы бар тигельді жұқа мөлдір полимерлі табақпен жабады және ақырын қыздырады; қысқа уақыт аралығынан кейін су тамшысының айналасында тез ақ сақина пайда болады.

КҮРДЕЛІ ЭФИРЛЕР

30 мг сыналатын үлгіге немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегіне *P* метанолдағы 70 г/л *P* гидроксиламин гидрохлоридінің 0,5 мл ерітіндісін, *P* 96% метанолдағы 100 г/л *P* калий гидроксидінің 0,5 мл ерітіндісін қосады, қайнағанға дейін қыздырады, салқындатады, *P* сұйытылған хлорсутек қышқылымен қышқылдайды, 0,2 мл он есе сұйытылған *P* темір (III) хлориді ерітіндісін қосады; көкшіл-қызыл немесе қызыл бояу пайда болады.

СУЛЬФАТТАР

а) Сыналатын үлгінің 45 мг жуығын 5 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген 5 мл ерітіндіге 1 мл *P* сұйытылған хлорсутек қышқылы және 1 мл *P1* барий хлоридінің ерітіндісі қосылады; ақ тұнба пайда болады.

б) Реакция нәтижесінде алынған суспензияға (а) 0,1 мл 0,05 *M* йод ерітіндісі қосылады; йодтың сары түсі жоғалмайды (сульфиттер мен дитиониттерден

айырмашылығы), бірақ *P қалайы хлоридінің ерітіндісі* тамшылармен (йодаттардан айырмашылығы) қосылған кезде түссізденеді. Қоспа қайнатылады; тұнба боялмайды (селенаттар мен вольфрамдардан айырмашылығы).

СУЛЬФИТТЕР

Құрамында 10 мг-ден 30 мг дейін сульфитион ($\text{SO}_2^-/3$) бар сыналатын үлгінің 2 мл ерітіндісіне 2 мл *P* сұйытылған хлорсутек қышқылы қосылады және сілкіленеді; өзіне тән өткір иісі бойынша анықталатын күкірт диоксиді біртіндеп бөлінеді.

СУРЬМА

Сыналатын үлгінің 10 мг-ға жуығын 10 мл *P* суда *P калий-натрий тартратының 0,5 г ерітіндісінде* мұқият қыздырып ерітеді және салқындатады. 2 мл алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген ерітіндіге тамшымен *P натрий сульфидінің ерітіндісі* қосылады; сұйытылған *P натрий гидроксидінің ерітіндісі* қосылған кезде ерітін қызғылт-қызыл тұнба түзіледі.

ТАРТРАТТАР

а) Сыналатын үлгінің 15 мг-ға жуығын 5 мл *P* суда ерітеді, алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген 5 мл ерітіндіге 0,05 мл 10 г/л *P темір (II) сульфаты ерітіндісі* және 0,05 мл *P сұйытылған сутегі пероксиді ерітіндісі* қосылады; тұрақсыз сары бояу пайда болады. Ерітінді түссізденгеннен кейін оған сұйытылған *P* ерітіндісі натрий гидроксидін тамшылармен қосады; күлгін немесе күлгін бояу пайда болады.

б) Шамамен 15 мг/мл шарап қышқылы бар сыналатын үлгінің 0,1 мл ерітіндісіне немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген 0,1 мл ерітіндіге 0,1 мл 100 г/л *P калий бромиді* ерітіндісі, 0,1 мл 20 г/л *P резорцинол* ерітіндісі, 3 мл *P күкірт қышқылы* қосылады және су моншасында 5-10 минут қыздырылады; қою көк бояу пайда болады. Ерітінді салқындатылып, суға құйылады; ерітіндінің түсі қызылға өзгереді.

ФОСФАТТАР (ОРТОФОСФАТТАР)

а) Жеке фармакопея бабында көрсетілген 5 мл ерітіндіге қажет болған жағдайда бейтараптандырылған 5 мл *P1 ерітіндісінің күміс нитраты* қосылады; сары тұнба пайда болады, оның түсі қайнаған кезде өзгермейді және *P аммиак ерітіндісі* қосылған кезде ериді.

б) Жеке фармакопея бабында көрсетілген 1 мл ерітіндіге 2 мл *P молибденованадийлі реактивін* қосады және араластырады; сары бояу пайда болады.

ХЛОРИДТЕР

а) Шамамен 2 мг хлоридионға (Cl^-) балама сыналатын үлгінің ілмегін 2 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітінді немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген 2 мл ерітінді *P сұйытылған азот қышқылымен* қышқылдандырады, оған 0,4 мл *P1 ерітіндісінің күміс нитраты* қосылады, араластырылады және қойылады; центрифугаланатын және 1 мл-ден *P судың* үш порциясымен жуылатын ақ фильтрат тұнбасы пайда болады. Бұл

операцияны жарықтан қорғай отырып, тез қорғайды. Бұл ретте тұнба үстіндегі сұйықтық опалесценцияға ие болуы мүмкін. Тұнба 2 мл *P* суда суспензияланады және 1,5 мл *P* аммиак ерітіндісі қосылады; тұнба тез ериді. Бірнеше баяу еритін ірі бөлшектердің болуына жол беріледі.

б) Шамамен 15 мг хлорид-ионға (Cl^-) балама немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегін пробиркаға салады, 0,2 г *P* калий дихроматын және 1 мл *P* күкірт қышқылын қосады. Пробирканың кіру тесігіне 0,1 мл *P* дифенилкарбазид ерітіндісі сіңірілген фильтрлейтін қағазды орналастырады (бұл ретте сіңірілген қағаз калий дихроматымен жанаспауы тиіс); қағаз күлгін-қызыл түске боялады.

МЫРЬШ

а) Сыналатын үлгінің 0,1 г 5 мл *P* суда ерітіледі, алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 5 мл ерітіндіге 0,2 мл *P* концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісі қосылады; ақ тұнба пайда болады. Содан кейін *P* концентрацияланған натрий гидроксидінің тағы 2 мл ерітіндісі қосылады; тұнба ериді. Алынған ерітіндіге 10 мл *P* аммоний хлоридінің ерітіндісі қосылады; ерітінді мөлдір болып қалады. Ерітіндіге 0,1 мл *P* натрий сульфидінің ерітіндісі қосылады; ақ қабыршақ тәрізді тұнба пайда болады.

б) Құрамында 5 мг-ден 20 мг-ға дейін мырыш-ионы (Zn^{2+}) бар сыналатын үлгінің 2 мл ерітіндісіне 0,5 мл *P* ферроцианид калий ерітіндісі қосылады; *P* сұйытылған хлорсутекті қышқылда ерімейтін ақ тұнба түзіледі.

ЦИТРАТТАР

а) Сыналатын үлгінің ілмегі, шамамен 50 мг лимон қышқылын 5 мл *P* суда ерітеді. Алынған ерітіндіге немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген 5 мл ерітіндіге 0,5 мл *P* күкірт қышқылы және 1 мл *P* калий перманганаты ерітіндісі қосылады. Ерітіндіні түссізденгенге дейін қыздырады, күкірт қышқылында сұйытылған 0,5 мл 100 г/л *P* натрий нитропруссидінің ерітіндісі, 4 г *P* сульфамин қышқылы қосылады. Қоспаға *P* концентрацияланған аммиак ерітіндісін ортаның сілтілік реакциясына дейін қосады, оны сульфамин қышқылы толығымен ерігенше тамшылармен қосып отырады. *P* концентрацияланған аммиақының артық ерітіндісінің қосылуы күлгін-көкке айналатын күлгін түстің пайда болуына алып келеді.

б) Құрамында 2 мг-ден 10 мг-ға дейін цитрат-ионы бар сыналатын үлгінің 1 мл бейтарап ерітіндісіне 1 мл 200 г/л *P* кальций хлориді ерітіндісін қосады; ерітінді мөлдір болып қалады. Ерітінді қайнатылған кезде ақ тұнба түзіліп, *P* сұйытылған хлорид қышқылында ериді.

в) 1 мг-ден 2 мг цитрат-ионына баламалы сыналатын үлгінің ілмегіне 0,5 мл *P* сірке ангидридін қосады және қыздырады; 20-40 с-тан кейін қызыл бояу пайда болады.

2.1.3.2. Иісін анықтау

Иісті "иіссіз", "өзіне тән иісі бар", "өзіне тән әлсіз иісі бар" терминдерімен сипаттау керек.

Сынақ әдетте ораманы ашқаннан кейін бірден жасалады.

Сыналатын үлгін 0,5 г-нан 2,0 г - ға дейін диаметрі 6 см-ден 8 см-ге дейінгі сағат шынысында жұқа қабатпен бөледі; 15 минуттан кейін 4-6 см қашықтықта иісті анықтайды немесе оның жоқтығы туралы қорытынды жасайды.

Жеңіл ұшатын сұйық дәрілік заттардың иісін анықтау үшін фильтрлегіш қағазға сыналатын үлгінің 0,5 мл жағылады және басқа нұсқаулар болмаған кезде иісті сол мезетте анықтайды.

2.1.4. ҚОСПАЛАРДЫҢ ШЕКТІ ҚҰРАМЫН СЫНАУ

Бұл бөлімде шығу тегі әртүрлі қоспалардың шекті құрамын анықтау әдістері келтірілген.

201040001-2019

2.1.4.1. Аммоний тұздары

А әдісі жеке фармакопоя мақаласында басқа нұсқаулар болмаған кезде қолданылады.

А ӘДІСІ

а) жеке фармакопоя бабында көрсетілген ерітіндіні пробиркаға салады немесе пробиркада сыналатын үлгінің көрсетілген ілмегін 14 мл *P* суда ерітеді. Қажет болған кезде *P* сұйытылған натрий гидроксиді ерітіндісімен сілтілендіреді, ерітіндінің көлемін *P* сумен 15 мл-ге дейін жеткізеді және 0,3 мл *P* калий тетраодмеркуратының сілтілі ерітіндісін қосады. Салыстыру ерітіндісі ретінде 10 мл *P* суының *P* стандартты аммоний иондарының ерітіндісі (1 ppm NH₄⁺) 5 мл және 0,3 мл *P* калий тетраодмеркуратының ерітіндісі қолданылады.

5 минуттан кейін сыналатын ерітіндінің сары түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісінің түс қанықтығынан аспауы тиіс.

Б ӘДІСІ

Мұқият үгітілген сыналатын үлгінің ілмегі сыйымдылығы 25 мл тығыны бар түтік ыдысқа салынады және 1 мл *P* суда ерітіледі немесе суспензияланады. 0,30 г *P* ауыр магний оксиді қосылады, тығын астындағы түтік ыдысқа бірнеше тамшы *P* суға малынған 5 мм² күміс-марганец қағазының жолағы салынады, содан кейін түтік ыдыс дереу тығынмен жабылады. Түтік ыдыстың ішіндегісін қағазға шашыраулардың түсуіне жол бермей, дөңгелек қимылмен араластырады және 40 °С температурада 30 минут ұстайды.

Осылайша параллель түрде салыстыру ерітіндісі дайындалады. Аммоний иондарының (1 ppm NH') стандартты ерітіндісінің көрсетілген көлеміне 1 мл Р су, 0,30 г Р ауыр магний оксиді қосылады және одан әрі сыналатын ерітінді сияқты түседі.

Сынақ ерітіндісімен тәжірибеде алынған Р күміс-марганец қағазының сұр түсі салыстыру ерітіндісімен тәжірибеде алынған Р күміс-марганец қағазының түсінен қанық болмауы керек.

В ӘДІСІ

Бұл әдіс сілтілі жер және ауыр металдардың қатысуымен аммоний тұздарын анықтауға арналған.

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегін Р судың мүмкіндігінше аз мөлшерінде ерітеді, 2 мл 10 % (м/көл) Р натрий гидроксиді ерітіндісі, 2 мл 10 % (м/көл) Р натрий карбонаты ерітіндісі салқындаған кезде қосады және Р суымен талап етілетін концентрацияға дейін жеткізеді, шайқайды және фильтрлейді. Алынған фильтраттың 10 мл қолданылады.

Салыстыру ерітіндісі. 10 мл стандартты аммоний иондарының ерітіндісі (2 ppm NH').

Сыналатын ерітіндіге және салыстыру ерітіндісіне 0,15 мл Р калий тетраодмеркатының сілтілі ерітіндісі қосылады және араластырылады. 5 минуттан кейін ерітінділердің түсі салыстырылады.

Г ӘДІСІ

Бұл әдіс тұздардың аммонийін 0,03%-нан аспайтын темір қоспаларының қатысуымен анықтауға арналған.

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес дайындалған 10 мл ерітіндіге Р натрий гидроксиді ерітіндісінің 10 % (м/көл) екі тамшысын және Р калий-натрий тартраты ерітіндісінің 3 мл 20 % (м/көл) қосады, араластырады.

Салыстыру ерітіндісі. Стандартты аммоний иондарының 10 мл ерітіндісіне (2 ppm NH%) Р натрий гидроксиді ерітіндісінің 10% (м/көл) және Р калий-натрий тартратының 3 мл 20% (м/көл) екі тамшысы қосылады.

Сыналатын ерітіндіге және салыстыру ерітіндісіне 0,15 мл Р сілтілі калий тетраодомеркураты ерітіндісін қосады және араластырады. 5 минуттан кейін ерітінділердің бояуы салыстырылады.

201040002-2019

2.1.4.2. Мышьяк

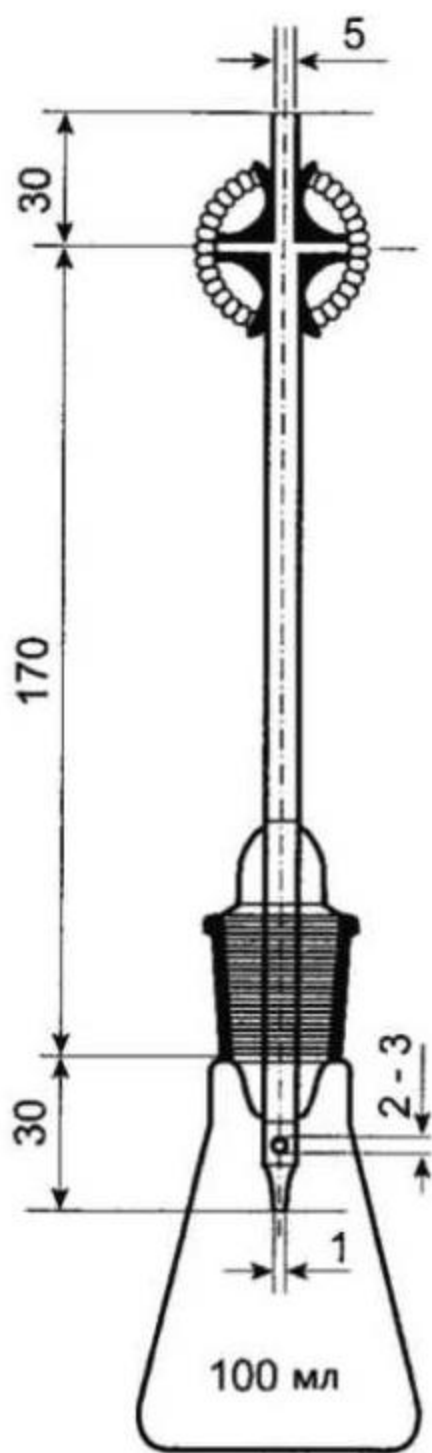
А ӘДІСІ

Аспап (2.1.4.2-суретті қараңыз).-1) ұзындығы шамамен 200 мм, ішкі диаметрі 5 мм шыны түтік өтетін шыны тығынмен жабылған, сыйымдылығы 100 мл конустық колбадан тұрады. Түтіктің төменгі бөлігі ішкі диаметрі 1,0 мм дейін тарылады; түтіктің ұшынан 15 мм қашықтықта диаметрі 2 мм-ден 3 мм-ге дейінгі бүйірлік саңылау

орналасқан. Түтік бүйірлік саңылау тығынның төменгі бетінен кемінде 3 мм төмен болатындай етіп орналастырылады. Түтіктің жоғарғы ұшында түтіктің осіне тік бұрышта орналасқан тегіс, қатты тегістелген беті болуы керек. Ұзындығы 30 мм болатын бірдей ішкі диаметрі және бірдей тегіс тегістелген беті бар басқа бір шыны түтік біріншісінің үстіне қойылып, оған екі серіппемен мықтап бекітіледі.

Төменгі түтікті 50-60 мг *P қорғасын - ацетатты мақта жүнімен* тығыз толтырмайды немесе кішкене мақта тампонымен және салмағы 50 мг-ден 60 мг-ға дейінгі *P қорғасын-ацетатты қағаздың* түтікке бұралған жолағымен толтырады. Түтіктің тесігін жабу үшін осы мөлшердегі *P сынап-бромидті қағаздың* бір бөлігі түтіктердің тегіс беттерінің арасына орналастырылады (15 мм x 15 мм).

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегін конустық колбаға орналастырады және 25 мл *P суда* ерітеді немесе сыналатын ерітіндінің көрсетілген көлемін конустық колбаға орналастырады және ерітінді көлемін *P сумен* 25 мл дейін жеткізеді. 15 мл *P хлорсутек қышқылы*, 0,1 мл *P қалайы хлориді ерітіндісі*, 5 мл *P калий йодиді ерітіндісі* қосылып, 15 минутқа қалдырылады, содан кейін 5 г *P белсендендірілген мырыш* қосылады. Бірден құрылғының екі бөлігі қосылады, колбаның температурасы газдың біркелкі бөлінуін қамтамасыз ететіндей болуы үшін оны су ваннасына орналастырады.



2.1.4.2.-1.-сурет - Мышьякқа сынауға арналған құрал-жабдық (А әдісі) (мөлшерлері миллиметрмен)

Осылайша параллель түрде сынақты 1 мл *P* мышьяк иондарының стандартты ерітіндісін (1 ppm As^{3+}) 25 мл *P* сумен сұйылту арқылы алынған салыстыру ерітіндісімен өткізеді.

Кемінде 2 сағат өткеннен кейін сыналатын ерітіндімен тәжірибеде алынған сынап-бромидті қағаздың бояуының қанықтығы салыстыру ерітіндісімен сынауда алынған сынап-бромидті қағаздың бояуының қанықтығынан аспауы тиіс.

В ӘДІСІ

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегі құрамында 4 мл *P* хлорсутек қышқылы және шамамен 5 мг *P* калий йодиді бар пробиркаға салады және 3 мл *P* гипофосфит реактивін қосады. Қоспаны мезгіл-мезгіл сілкілей отырып су ваннасында 15 минут қыздырады.

Осылайша, 0.5 мл *P* стандартты мышьяк иондарының ерітіндісін (10 ppm As³⁺) қолдана отырып, салыстыру ерітіндісі дайындалады.

Су моншасында қызғаннан кейін сыналатын ерітіндінің бояуының қанықтығы салыстыру ерітіндісінің бояуының қанықтығынан аспауы тиіс.

201040003-2019

2.1.4.3. Кальций

Осы сынақта қолданылатын барлық ерітінділерді дайындау кезінде *P* тазартылған суды пайдалану қажет.

0,2 мл *P* спиртті кальций иондарының стандартты ерітіндісіне (100 ppm Ca²⁺) 1 мл *P* аммоний оксалаты ерітіндісі қосылады, 1 минуттан кейін 1 мл *P* сұйытылған сірке қышқылының қоспасы және жеке фармакопоя бабында көрсетілген ерітіндінің немесе сыналатын үлгінің көрсетілген ілмегі бар ерітіндінің 15 мл қоспасы қосады және шайқайды. Осылайша, 10 мл *P* сулы стандартты кальций иондарының ерітіндісі (10 ppm Ca²⁺), 1 мл *P* сұйытылған сірке қышқылының және 5 мл *P* тазартылған судың қоспасын қолдана отырып, салыстыру ерітіндісі дайындалады.

15 минуттан кейін сыналатын ерітіндінің опалесценция қанықтығы салыстыру ерітіндісінің опалесценция қанықтығынан аспауы тиіс.

201040004-2019

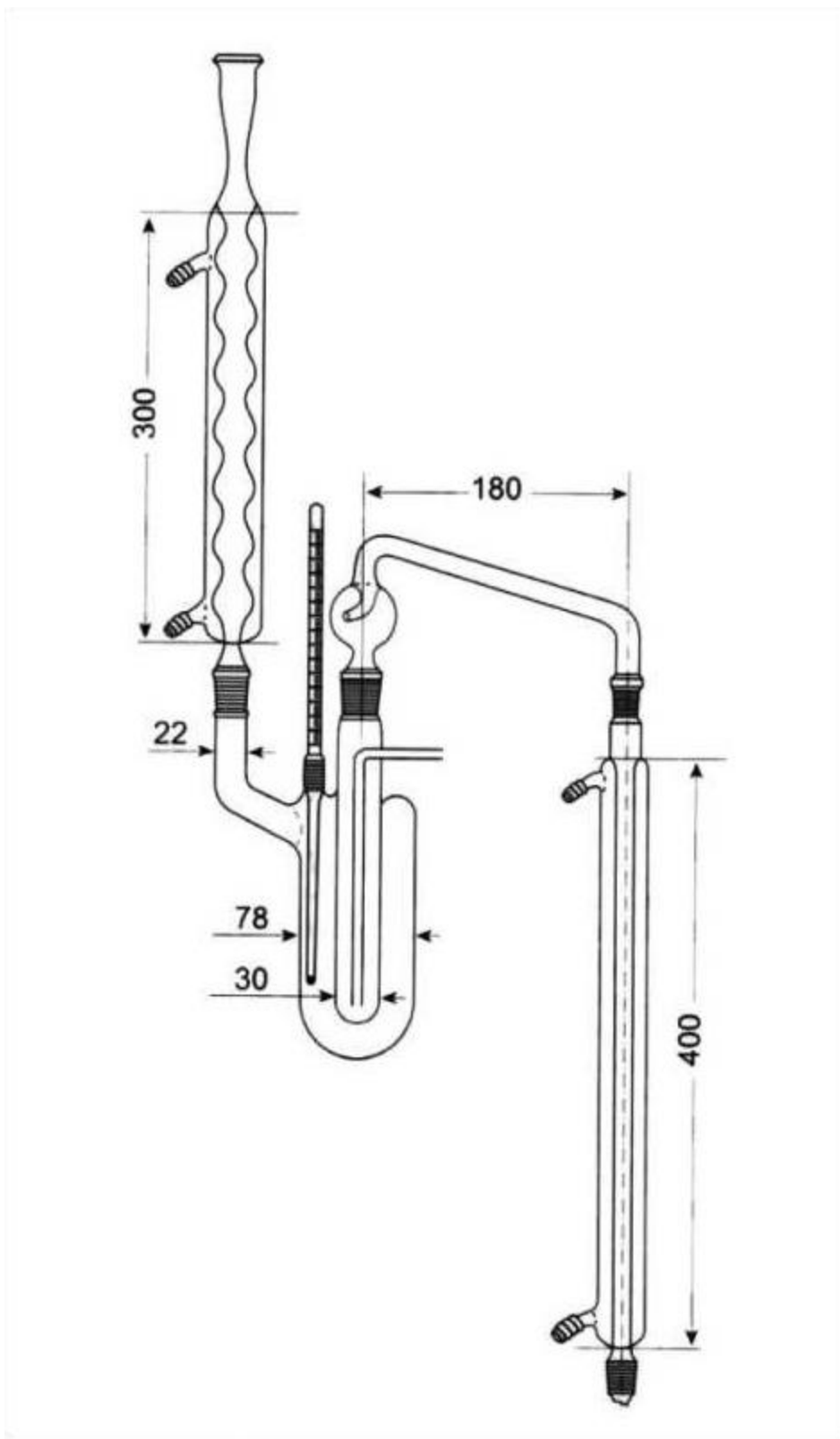
2.1.4.4. Хлоридтер

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген 15 мл ерітіндіге 1 мл *P* сұйытылған азот қышқылы қосылады және қоспасы 1 мл *P*2 күміс нитратының ерітіндісі бар пробиркаға бір қабылдауға құйылады. Осылайша салыстыру ерітіндісі 15 мл сынақ ерітіндісінің орнына 10 мл стандартты хлорид иондарының ерітіндісін (5 ppm Cl⁻) және 5 мл *P* суды қолдана отырып дайындалады. Пробиркаларды жарықтан қорғалған жерге орналастырады.

5 минуттан кейін пробиркалар өтпелі жарықта қара фонда көрінеді (түтіктердің осіне перпендикуляр). Сыналатын ерітіндінің опалесценция қанықтығы салыстыру суспензиясының опалесценция қанықтығынан аспауы тиіс.

2.1.4.3. Фторидтер

Жеке фармакопея бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегі, қышқылмен жуылған 0,1 г *P* құм және 2.1.4.5.-1.-суретте көрсетілген аспаптың ішкі пробиркасына *P* күкірт қышқылы мен *P* судың тең көлемінің 20 мл қоспасы салынады. *P* тетрахлорэтанмен толтырылған көйлекті тетрахлорэтанның қайнау температурасына дейін қыздырады (146 °С). Су буының генераторын қосып, қыздырылған су буы бар пробирканың ішіндегісін дистиллятты 0,3 мл 0,1 м *P* натрий гидроксиді ерітіндісі мен 0,1 мл *P* фенолфталеин ерітіндісі бар сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға жинайды. Айдау кезінде пробиркадағы ерітіндінің көлемі тұрақты болуы керек (20 мл). Қажет болған жағдайда *P* натрий гидроксидінің 0,1 м ерітіндісін тамшылатып қоса отырып, өлшегіш колбаның ішіндегісінің сілтілік реакциясына қолдау жасайды. Дистилляттың көлемін *P* суымен 100 мл-ге дейін жеткізеді (сыналатын ерітінді).



2.1.4.5.-1.-сурет - Фторидтерге сынауға арналған құрал-жабдық (мөлшерлері миллиметрмен)

Осылайша, сынақ субстанциясының орнына 5 мл стандартты фторид иондарының ерітіндісін (10 ppm F-) қолдана отырып, салыстыру ерітіндісі дайындалады.

Үйкелген шыны тығыны бар бір цилиндрге 20 мл сынақ ерітіндісі, ал басқа цилиндрге 20 мл салыстыру ерітіндісі қойылады. Әр цилиндрге 5 мл *P* аминометиллизариндісіркелі қышқылы реагенті қосылады.

20 минуттан кейін бастапқы қызыл түстің орнына пайда болған сынақ ерітіндісінің көк түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісінің түсінің қанықтығынан аспауы керек.

201040006-2019

2.1.4.6. Магний

Жеке фармакопея бабында көрсетілген 10 мл ерітіндіге 0,1 г *P* тетраборат динатриясы қосылады. Қажет болған жағдайда ерітіндінің рН-ін *P* сұйытылған хлор сутегі қышқылымен немесе *P* сұйытылған натрий гидроксиді ерітіндісімен 8,8-ден 9,2-ге дейін түзетеді. Ерітіндіні бөлгіш құйғышқа салады, 1 мин бойы 1 г/л *P* гидроксихинолин ерітіндісінің екі порциясымен *P* хлороформда 5 мл-ден шайқайды, қабаттарға бөлінгенге дейін қалдырады және органикалық қабатты тастайды. Су қабатына 0,4 мл *P* бутиламин және 0,1 мл *P* триэтанолламин қосылады, қажет болған жағдайда ерітіндінің рН-ы 10,5-тен 11,5-ке дейін түзетіледі. Хлороформға 4 мл 1 г/л *P* гидроксихинолин ерітіндісі қосылады, 1 минут шайқайды, стратификацияға дейін қалдырылады; төменгі қабат салыстыру үшін қолданылады (сынақ ерітіндісі). Осылайша, салыстыру ерітіндісі 10 мл ерітіндінің орнына 1 мл *P* магний иондарының стандартты ерітіндісінің (10 ppm Mg^{2+}) және 9 мл *P* судың қоспасын қолдана отырып дайындалады.

Сыналатын ерітінді бояуының қанықтығы салыстыру ерітіндісі бояуының қанықтығынан аспауы тиіс.

201040007-2019

2.1.4.7. Магний және сілтілі жер металдары

200 мл суға 0,1 г *P* гидрокси-ламинин гидрохлориді, 10 мл *P* аммиак буферлік ерітіндісі рН 10,0, 1 мл 0,1 М *P* мырыш сульфаты ерітіндісі және шамамен 15 мг *P* улағыш қара ІІ индикаторлық қоспасы қосылады. Шамамен 40 °С температураға дейін қыздырады және ерітіндінің түсі күлгіннен көкке ауысқанға дейін 0,01 М *P* натрий эдетаты ерітіндісімен титрленеді. Алынған ерітіндіге жеке фармакопея бабында көрсетілген, 100 мл *P* суда ерітілген сыналатын үлгінің мөлшері немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген ерітінді қосылады. Егер ерітіндінің түсі күлгін болса, ерітіндінің түсі көкке ауысқанға дейін қайтадан титрленеді.

Екінші титрлеуге жұмсалған 0,01 М *P* натрий эдетаты ерітіндісінің көлемі жеке фармакопея бабында көрсетілген титранттың көлемінен аспауы тиіс.

201040008-2019

2.1.4.8. Ауыр металдар

Төменде келтірілген әдістерде *P* тиацетамид реактиві қолданылады. P1 натрий сульфидінің ерітіндісін (0,1 мл) қолдануға рұқсат етіледі. Егер жеке фармакопея бабында көрсетілген сынау әдістемесі *P* реактивінің тиацетамидін пайдалана отырып әзірленген болса, бірақ оның орнына *P1* натрий сульфидінің ерітіндісі пайдаланылса, онда А, Б және 3 әдістері үшін сыналатын үлгінің сондай мөлшерінен дайындалған тексеру ерітіндісін қосу қажет, оған салыстыру ерітіндісін дайындау кезіндегідей стандартты қорғасын ерітіндісінің көлемі қосылады. Егер сынақ ерітіндісінің түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісінің түсінің қанықтығына тең немесе одан асатын болса, сынақ нәтижелері дұрыс деп саналады.

А ӘДІСІ

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопея бабында көрсетілген сынақ үлгісінің 12 мл ерітіндісі.

Салыстыру ерітіндісі. Жеке фармакопея бабында көрсетілген 10 мл *P* қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің (1 ppm Pb^{2+}) немесе *P* қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің (2 ppm Pb^{2+}) және сыналатын үлгінің жеке фармакопея бабында көрсетілген 2 мл ерітіндісінің қоспасы.

Бақылау ерітіндісі. 10 мл *P* су мен 2 мл сынақ үлгісінің жеке фармакопея бабында көрсетілген ерітінді қоспасы.

Әрбір ерітіндіге рН 3,5 болатын *P* 2 мл буферлік ерітінді қосылады, араластырылады, 1,2 мл *P* реактивтің тиацетамиді қосылады және бірден араластырылады. Ерітінділер 2 минуттан кейін қаралады.

Егер салыстыру ерітіндісі бақылау ерітіндісімен салыстырғанда ашық-қоңыр түске ие болса, сынақ нәтижелері сенімді деп саналады.

Егер сыналатын ерітіндінің қоңыр түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісі түсінің қанықтығынан аспаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді.

Егер нәтижені біржақты бағалау қиын болса, ерітінділер кеуек мөлшері 0,45 мкм болатын қолайлы мембраналық фильтр арқылы фильтрленеді. Баяу және біркелкі фильтрлеуді қамтамасыз ету үшін шприцтің поршенындегі қысым қалыпты және тұрақты болуы керек. Әртүрлі ерітінділерді фильтрлеу арқылы алынған фильтрлердегі дақтарды салыстырады.

Б ӘДІСІ

Сыналатын ерітінді. Судың ең аз мөлшері бар органикалық еріткіште еріту арқылы дайындалған сыналатын үлгінің жеке фармакопея бабында көрсетілген 12 мл ерітінді (мысалы, диоксан немесе құрамында 15% су бар ацетон).

Салыстыру ерітіндісі. 10 мл стандартты қорғасын иондары ерітіндісінің қоспасы.

Жеке фармакопея бабында көрсетілген *P* (1 ppm немесе 2 ppm Pb^{2+}) және органикалық еріткіштегі жеке фармакопея бабында көрсетілген 2 мл сынақ үлгісінің

ерітіндісі. *P* Қорғасын иондарының стандартты ерітіндісін (1 ppm немесе 2 ppm Pb^{2+}) *P* қорғасын иондарының стандартты ерітіндісін (100 ppm Pb^{2+}) сыналатын үлгіні еріту үшін қолданылатын органикалық еріткішпен сұйылту арқылы дайындайды.

Бақылау ерітіндісі. Сыналатын үлгіні еріту үшін қолданылатын 10 мл еріткіштің және органикалық еріткіште сыналатын үлгінің жеке фармакопея бабында көрсетілген 2 мл ерітіндінің қоспасы.

Әрбір ерітіндіге рН 3,5 *P* болатын 2 мл буферлік ерітінді қосылады, араластырылады, 1,2 мл *P* реактивтің тиацетамиді қосылады және бірден араластырылады. Ерітінділерді 2 минуттан кейін қарайды.

Егер салыстыру ерітіндісі бақылау ерітіндісімен салыстырғанда ашық-қоңыр түске ие болса, сынақ нәтижелері дұрыс деп саналады.

Егер сыналатын ерітіндінің қоңыр түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісі түсінің қанықтығынан аспаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді.

Егер нәтижені біржақты бағалау қиын болса, ерітінділер кеуек мөлшері 0,45 мкм болатын қолайлы мембраналық фильтр арқылы фильтрленеді. Баяу және біркелкі фильтрлеуді қамтамасыз ету үшін шприцтің поршөніндегі қысым қалыпты және тұрақты болуы керек. Әртүрлі ерітінділерді фильтрлеу арқылы алынған фильтрлердегі дақтардың түсі салыстырылады.

В ӘДІСІ

Сыналатын ерітінді. Кварц тигеліне 250 г/л *P* магний сульфаты ерітіндісінің 4 мл *P* сұйытылған күкірт қышқылында орналастырады және жеке фармакопея бабында көрсетілген сыналатын үлгінің мөлшері қосылады (2 г артық емес). Жұқа шыны таяқшамен араластырады және ақырын қыздырады. Егер қоспасы сұйық болса, құрғақ су ваннасында мұқият булайды, содан кейін біртіндеп көміртектенгенге дейін қыздырады және қызуды ақ немесе тіпті болмаған жағдайда сұр түстегі қалдыққа дейін жалғастырады. Жандыру 800 °С-тан аспайтын температурада жүргізіледі. Салқындағанға дейін қалдырылады, содан кейін тигельдегі қалдық *P* сұйытылған күкірт қышқылының бірнеше тамшысымен суланады. Құрғатылғанға дейін буланады, жаңадан өртейді және салқындағанға дейін қалдырылады. Жанудың жалпы уақыты 2 сағаттан аспауы керек. Тигельден қалған қалдық 5 мл-ден *P* сұйытылған хлорсутек қышқылының екі порциясымен сандық түрде қолайлы ыдысқа ауыстырылады. 0,1 мл *P* фенолфталеин ерітіндісін қосылады, содан кейін қызғылт түс пайда болғанға дейін *P* концентрацияланған аммиак ерітіндісімен сілтілендіреді. Салқындатылады, ерітінді түссізденгенге дейін *P* мұзды сірке қышқылы қосылады және 0,5 мл *P* мұзды сірке қышқылын қосады. Қажет болған кезде фильтрді *P* сумен фильтрлейді, шаяды, ерітінді көлемін *P* сумен 20 мл-ге дейін жеткізіп, араластырады.

Салыстыру ерітіндісі. Сынақ үлгісінің орнына жеке фармакопея бабында көрсетілген *P* қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің (10 ppm Pb^{2+}) көлемін

қолдана отырып, сыналатын ерітіндіге ұқсас түрде дайындайды. Алынған ерітіндінің 10 мл-не 2 мл сынақ ерітіндісін қосады.

Тексеру ерітіндісі. Сынақ үлгісіне салыстыру ерітіндісін дайындау үшін жеке фармакопоя бабында көрсетілген *P қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің* (10 ppm Pb²⁺) көлемін қоса отырып, сынақ ерітіндісіне ұқсас түрде дайындайды. Алынған ерітіндінің 10 мл-не 2 мл сынақ ерітіндісін қосады.

Бақылау ерітіндісі. 10 мл су мен 2 мл сынақ ерітіндісінің қоспасы.

Әрбір ерітіндінің 12 мл-не рН 3,5 *P* болатын 2 мл *буферлік ерітінді* қосылады, араластырылады, 1,2 мл *реактивтің тиацетамиді* қосылады және дереу араластырылады. Ерітінділерді 2 минуттан кейін қарайды.

Сынақ нәтижелері, егер:

- салыстыру ерітіндісі бақылау ерітіндісімен салыстырғанда ашық-қоңыр түске ие болса;

- сынақ ерітіндісінің түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісінің түсінің қанықтығына тең немесе одан асса дұрыс деп саналады.

Егер сыналатын ерітіндінің қоңыр түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісі түсінің қанықтығынан аспаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді.

Егер нәтижені біржақты бағалау қиын болса, ерітінділер кеуек мөлшері 0,45 мкм болатын қолайлы мембраналық фильтр арқылы фильтрленеді. Баяу және біркелкі фильтрлеуді қамтамасыз ету үшін шприктің поршөнындегі қысым қалыпты және тұрақты болуы керек. Әртүрлі ерітінділерді фильтрлеу арқылы алынған фильтрлердегі дақтардың түсін салыстырады.

Г ӘДІСІ

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің мөлшері кварцтық тигельге салынып, 0,5 г *P1 магний оксидімен* мұқият араластырылады. Ақ немесе сұр-ақ түсті біркелкі қалдық пайда болғанға дейін әлсіз қызыл қыздырумен жағылады. Егер 30 минут жаққаннан кейін қоспасы боялған болып қалса, тигель салқындатылады, ішіндегісі жұқа шыны таяқшамен араластырылады және жағуды қайталайды. Қажет болса, операция қайталанады. 800 °С температурада шамамен 1 сағатта қызады. Тиглден қалған қалдық *P1 хлорсутек қышқылы* мен *P судың* тең көлемінің қоспасынан 5 мл екі порциямен қолайлы ыдысқа сандық түрде ауыстырылады. 0,1 мл *P фенолфталеин ерітіндісін* қосады, содан кейін қызғылт түс пайда болғанға дейін *P концентрацияланған аммиак ерітіндісімен* сілтілендіреді. Ерітінді түссізденгенге дейін салқындатады, *P мұздық сірке қышқылымен* қышқылдайды және 0,5 мл *P мұздық сірке қышқылын* қосады. Қажет болған кезде фильтрлейді және фильтрді *P суымен* шаяды. Ерітінді көлемін *P сумен* 20 мл-ге дейін жеткізеді.

Салыстыру ерітіндісі. Сынақ үлгісінің орнына жеке фармакопея бабында көрсетілген *P қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің* (10 ppm Pb^{2+}) көлемін пайдалана отырып, сыналатын ерітіндіге ұқсас түрде дайындайды және кептіру шкафында 100 °С-тан 105 °с-қа дейінгі температурада кептіреді. Алынған ерітіндінің 10 мл-не 2 мл сынақ ерітіндісін қосады.

Тексеру ерітіндісі. Сынақ үлгісіне салыстыру ерітіндісін дайындау үшін жеке фармакопея бабында көрсетілген *P қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің* (10 ppm Pb^{2+}) көлемін қосып, сынақ ерітіндісіне ұқсас түрде дайындайды және кептіру шкафында 100°С-тан 105°с-қа дейінгі температурада кептіреді. Алынған ерітіндінің 10 мл-не 2 мл сынақ ерітіндісін қосады.

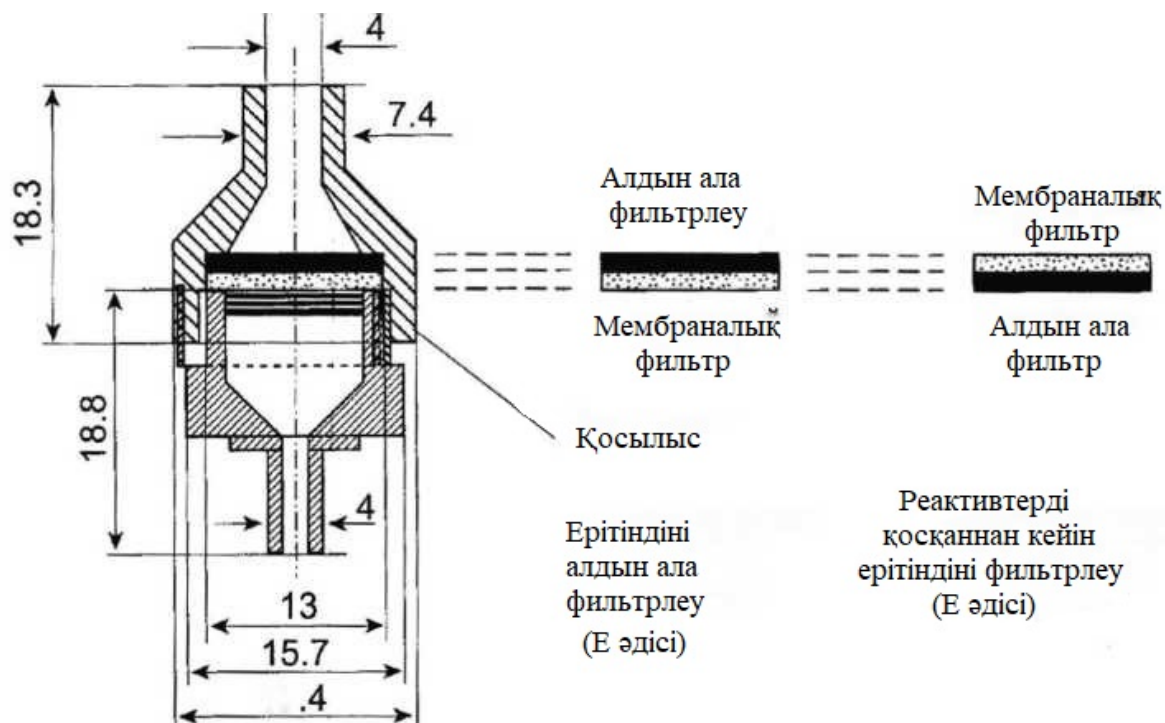
Бақылау ерітіндісі. 10 мл су мен 2 мл сынақ ерітіндісінің қоспасы.

Әрбір ерітіндінің 12 мл-не *pH 3,5 P болатын* 2 мл *буферлік ерітіндіні* қосады, араластырады, 1,2 мл *P реактивінің* тиаоцетамидін қосады және бірден араластырады. Ерітінділерді 2 минуттан кейін қарайды.

Сынақ нәтижелері, егер:

- салыстыру ерітіндісі бақылау ерітіндісімен салыстырғанда ашық-қоңыр түске ие болса;

- сынақ ерітіндісінің түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісінің түсінің қанықтығына тең болса немесе одан асса дұрыс деп саналады.



2.1.4.8.-1.-сурет. – Ауыр металдардың тұзында сынауға арналған аспап (өлшемдері миллиметрмен)

Егер сыналатын ерітіндінің қоңыр түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісі түсінің қанықтығынан аспаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді.

Егер нәтижені біржақты бағалау қиын болса, ерітінділер кеуек мөлшері 0,45 мкм болатын қолайлы мембраналық фильтр арқылы фильтрленеді. Баяу және біркелкі фильтрлеуді қамтамасыз ету үшін шприцтің поршөнындегі қысым қалыпты және тұрақты болуы керек. Әртүрлі ерітінділерді фильтрлеу арқылы алынған фильтрлердегі дақтарды салыстырады.

Д ӘДІСІ

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопөя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің мөлшерін 30 мл *P* суда немесе жеке фармакопөя бабында көрсетілген *P* су көлемінде ерітеді.

Салыстыру ерітіндісі. *P* қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің көрсетілген көлемі (1 ppm Pb^{2+}) жеке фармакопөя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде сыналатын ерітіндінің көлеміне дейін сұйытылады.

Төсенішінде мембраналық фильтр (бу тесігінің өлшемі 3 мкм) және оның үстіне алдын ала фильтр орналастырылған (2.1.4.8-сурет.-1) фильтрлеуге арналған құрылғының ұстағышына поршеньсіз сыйымдылығы 50 мл шприц орнатылады.

Сыналатын ерітіндіні шприцке салады және барлық ерітінді фильтрленетіндей қысым жасай отырып, поршеньді кіргізеді. Ұстағышты ашады, алдын-ала фильтрді алады және мембраналық фильтрде қоспалардың жоқтығын тексереді. Олай болмаса оны басқа мембрана фильтрімен ауыстырады және процедура бірдей жағдайларда қайталайды.

Алдын ала фильтратқа немесе алдын ала фильтраттың көрсетілген көлеміне *P pH* 3,5 бар 2 мл буферлік ерітіндісі қосылады және араластырылады, 1,2 мл *P реактивтің* тиацетамиді қосылады, дереу араластырылады және 10 минутқа қалдырылады. Жоғарыда келтірілген сипаттамаға сәйкес фильтрлейді, бірақ фильтрлердің орналасуы сұйықтық алдымен мембраналық фильтр арқылы, содан кейін – алдын ала фильтр арқылы өтетіндей етіп өзгертіледі (2.1.4.8-1-сурет.).

Баяу және біркелкі фильтрлеуді қамтамасыз ету үшін шприцтің поршөнындегі қысым қалыпты және тұрақты болуы керек. Фильтрлеу аяқталғаннан кейін ұстағыш ашылады, мембрана фильтрі алынып, фильтрлік қағазбен кептіріледі.

Параллель түрде сынақ ерітіндісі үшін сипатталған жағдайларда салыстыру ерітіндісімен сынақ жүргізіледі.

Егер сыналатын ерітіндімен тәжірибеде алынған дақтың түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісімен тәжірибеде алынған дақтың түсінің қанықтығынан аспаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді.

Е ӘДІСІ

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің мөлшері немесе көлемі сыйымдылығы 100 мл таза құрғақ ұзын мойынды Кьельдаль колбасына орналастырылады (қарқынды көбіктену жағдайында сыйымдылығы 300 мл колбаны пайдалану қажет). Колбаны 45° бұрышпен бекітеді, егер субстанция қатты зат болса, сыналатын үлгіні толық сулау үшін жеткілікті мөлшерде 8 мл *P күкірт қышқылы* және 10 мл *P азот қышқылы* қоспасы қосылады, егер зат сұйықтық болса жоғарыда аталған қоспаның бірнеше миллилитрі қосылады. Реакция басталғанға дейін мұқият қыздырады. Реакция тоқтағаннан кейін әр қоспадан кейін қыздыра отырып, сол қышқыл қоспасының қосымша порциялары қосылады. Операция қосылған қышқыл қоспасының көлемі 18 мл-ге жеткенше қайталанады. Қыздыруды күшейтіп, ерітінді қара болғанша мұқият қайнатады. Салқындатады, 2 мл *P азот қышқылы*н қосады және ерітінді қараңғы болғанша қайтадан қыздырады. Кейіннен ерітінді қара болғанға дейін қыза отырып, *P азот қышқылының* қосылуы жалғасады, содан содан кейін тығыз ақ булар пайда болғанша қатты қыздырады. Салқындатылады, мұқият 5 мл *P су* қосылады, тығыз ақ булар пайда болғанға дейін мұқият қайнатады және 2-3 мл қалдық алынғанша қызуды жалғастырады. Салқындатылады, 5 мл *P су* қосылады және ерітіндінің түсі анықталады. Егер ерітінді сары түске ие болса, *P концентрацияланған пероксидтің 1 мл сутегі ерітіндісін* тамшылармен мұқият қосады, тығыз ақ булар пайда болғанға дейін қайтадан қыздырады және 2-3 мл қалдық алынғанша қыздыруды жалғастырады. Егер ерітіндінің түсі әлі де сары болып қалса, ерітінді түссізденгенге дейін 5 мл *P су* мен 1 мл *P концентрацияланған пероксидінің сутегі ерітіндісін* қайта қосады. Салқындатады, сумен мұқият сұйылтады және ерітіндінің жалпы көлемі 25 мл-ден аспауын бақылай отырып, бояуды салыстыру үшін сыйымдылығы 50 мл пробиркаға ауыстырады. *Концентрацияланған P1 аммиак ерітіндісімен* (рН көрсетілген мәніне жақындаған кезде *сұйылтылған P1 аммиак ерітіндісін* қолдануға болады) сыртқы индикатор ретінде рН тар аралықта әрекет ететін индикатор қағазды пайдалана отырып 3,0-4,0 мәніне дейін жеткізеді, содан кейін ерітінді көлемін *P сумен* 40 мл дейін жеткізеді, араластырады және *pH 3,5 P 2 мл буферлік ерітінді* қосады. Алынған қоспаға *P реактивінің 1,2 мл тиацетамиді* қосылады және бірден араластырылады. Ерітінді көлемін *P сумен* 50 мл-ге дейін жеткізіп, араластырады.

Салыстыру ерітіндісі. Параллель түрде дәл осындай жағдайларда салыстыру ерітіндісі жеке фармакопоя мақаласында көрсетілген *P қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің көлемін (10 ppm Pb²⁺)* қолдана отырып дайындалады.

Тексеру ерітіндісі. Сынақ үлгісіне салыстыру ерітіндісін дайындау үшін жеке фармакопоя бабында көрсетілген *P қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің (10 ppm Pb²⁺)* көлемін қосу арқылы сынақ ерітіндісіне ұқсас түрде дайындалады.

Бақылау ерітіндісі. Сыналатын ерітіндіге ұқсас түрде дайындалады, бірақ қолданылатын үлгіні қоспайды.

2 минуттан кейін ерітінділер салыстырылады, оларды ақ фонда түтіктердің тік осіне перпендикуляр түрде қарайды. Сынақ нәтижелері, егер:

- салыстыру ерітіндісі бақылау ерітіндісімен салыстырғанда қоңыр түске ие болса;
- сынақ ерітіндісінің түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісінің түсінің қанықтығына тең немесе одан асса дұрыс деп саналады.

Егер сыналатын ерітіндінің қоңыр түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісі түсінің қанықтығынан аспаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді.

Егер нәтижені біржақты бағалау қиын болса, ерітінділер кеуек мөлшері 0,45 мкм болатын қолайлы мембраналық фильтр арқылы фильтрленеді. Баяу және біркелкі фильтрлеуді қамтамасыз ету үшін шприцтің поршөнындегі қысым қалыпты және тұрақты болуы керек. Әртүрлі ерітінділерді фильтрлеу арқылы алынған фильтрлердегі дақтардың түсі салыстырылады.

Ж ӘДІСІ

АЛДЫН АЛА ЕСКЕРТУ. Жоғары қысымды реакциялық түтік ыдыстарды пайдалану кезінде өндіруші ұсынған сақтық шаралары мен пайдалану нұсқауларын сақтауы қажет. Жандыру процесінің циклы микротолқынды пештің түріне байланысты егжей-тегжейлі жасалуы керек (мысалы, қуатты басқаратын микротолқынды пештер, температураны басқаратын микротолқынды пештер немесе қысымды басқаратын пештер). Жандыру циклы өндірушінің нұсқауларына сәйкес келуі керек. Жандыру циклы мөлдір ерітінді алу кезінде жарамды болып саналады.

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопөя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің мөлшері (0,5 г аспайтын) магнитті араластырғышы бар қолайлы таза химиялық шыныға салынады. 2,7 мл Р күкірт қышқылы, 3,3 мл Р азот қышқылы, 2,0 мл концентрацияланған пероксидтің сутегі ерітіндісін біртіндеп қосады, әр реактивті қоса отырып, сынақ үлгісіне алдыңғысына ден қоюға мүмкіндік береді. Алынған қоспа жоғары қысымға төзімді құрғақ реакциялық түтік ыдысқа жіберіледі (мысалы, фторополимерден немесе кварц әйнегінен).

Салыстыру ерітіндісі. Сынақ үлгісінің орнына Р қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің көрсетілген көлемін (10 ppm Pb²⁺) қолдана отырып, сынақ ерітіндісіне ұқсас түрде дайындалады.

Тексеру ерітіндісі. Сынақ үлгісіне салыстыру ерітіндісін дайындау үшін жеке фармакопөя бабында көрсетілген Р қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің (10 ppm Pb²⁺) көлемін қосу арқылы сынақ ерітіндісіне ұқсас түрде дайындалады.

Бақылау ерітіндісі. Сынақ ерітіндісіне ұқсас түрде дайындалады, бірақ сынақ үлгісін қоспайды.

Түтік ыдыстарды қақпақпен жауып, зертханалық микротолқынды пешке орналастырады. Жағу рәсімін екі қолайлы бағдарламаны пайдалана отырып, жүйелі түрде жүргізеді. Қолданылатын микротолқынды пештің түріне байланысты реакция

процесін бақылау, қысымды, температураны немесе қуатты мониторинг жасау үшін көп сатылы бағдарламалар әзірлейді. Бірінші бағдарлама аяқталғаннан кейін реакциялық түтік ыдыстар салқындатылып, қақпақтар алынады. Әр түтік ыдысқа 2,0 мл *P* концентрацияланған пероксидтің сутегі ерітіндісі қосылады және екінші бағдарламаны қолдана отырып процесті жалғастырады. Екінші бағдарлама аяқталғаннан кейін реакциялық түтік ыдыстар салқындатылады, содан кейін қақпақтар алынады. Егер мөлдір ерітінді алу қажет болса, *P* концентрацияланған пероксидтің сутегі ерітіндісін қайта қосады және екінші бағдарламаны қолдана отырып жағады.

Салқындатады, *P* сумен мұқият сұйылтады және түтік ыдысты *P* сумен шайып, колбаға ауыстырады және ерітіндінің жалпы көлемі 25 мл-ден аспайтынына көз жеткізеді.

Алынған ерітіндінің рН-ы сыртқы индикатор ретінде рН тар аралығы бар индикаторлық қағазды қолдана отырып, *P1* концентрацияланған аммиак ерітіндісімен 3,0-4,0 мәніне дейін жеткізіледі (рН көрсетілген мәніне жақындаған кезде *P1* сұйытылған аммиак ерітіндісін қолдануға болады). Ерітінділердің қызуын болдырмау үшін мұз ваннасы мен магниттік араластырғышты қолданады. Ерітінділердің көлемін *P* сумен 40 мл-ге дейін жеткізіп, араластырады. рН 3,5 бар 2 мл *P* буферлік ерітіндіні қосады, араластырады, 1,2 мл *P* реактивтің тиацетамидін қосады және бірден араластырады. Алынған ерітінділердің көлемі *P* сумен 50 мл-ге дейін жеткізіліп, араластырылып, 2 минутқа қалдырылады.

Ерітінділерді кеуек мөлшері 0,45 мкм болатын қолайлы мембраналық фильтр арқылы филтрлейді. Баяу және біркелкі филтрлеуді қамтамасыз ету үшін шприцтің поршениндегі қысым қалыпты және тұрақты болуы керек. Әртүрлі ерітінділерді филтрлеу арқылы алынған филтрлердегі дақтарды салыстырады.

Сынақ нәтижелері сенімді деп саналады, егер:

- салыстыру ерітіндісімен тәжірибеде алынған дақ бақылау ерітіндісімен тәжірибеде алынған дақпен салыстырғанда қоңыр болса;

- сынақ ерітіндісімен тәжірибеде алынған дақтың түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісімен тәжірибеде алынған дақтың түсінің қанықтығына тең болса немесе одан асса дұрыс деп саналады.

Егер сыналатын ерітіндімен тәжірибеде алынған дақтың қоңыр түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісімен тәжірибеде алынған дақтың түсінің қанықтығынан аспаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді.

3 ӘДІСІ

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің мөлшері көрсетілген еріткіште немесе еріткіштер қоспасында ерітіледі.

Салыстыру ерітіндісі. Жеке фармакопея бабында көрсетілген *P қорғасын иондарының стандартты ерітіндісінің көлемі (10 ppm Pb²⁺)* көрсетілген еріткішпен немесе еріткіштер қоспасымен 20 мл көлеміне дейін жеткізіледі.

Бақылау ерітіндісі. 20 мл көрсетілген еріткіш немесе еріткіш қоспасы.

Әр ерітіндіге *pH 3,5 болатын 2 мл P буферлік ерітінді* қосылады және араластырылады (*Кейбір жағдайларда тұнба пайда болады, сондықтан жеке фармакопея бабында осы еріткіштің көрсетілген көлемінде қайта еріту сипатталған*). Алынған әрбір ерітінді 1,2 мл *P* реактивтің тиацетамидіне қосылады, дереу араластырылып, 2 минутқа қалдырылады. Ерітінділер кеуек мөлшері 0,45 мкм болатын қолайлы мембраналық фильтр арқылы фильтрленеді. Әртүрлі ерітінділерді фильтрлеу арқылы алынған фильтрлердегі дақтар салыстырылады.

Егер салыстыру ерітіндісімен тәжірибеде алынған дақ бақылау ерітіндісімен тәжірибеде алынған дақпен салыстырғанда қоңыр-қара түсті болса, сынақ нәтижелері дұрыс деп саналады.

Егер сыналатын ерітіндімен тәжірибеде алынған дақтың қоңыр-қара түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісімен тәжірибеде алынған дақтың түсінің қанықтығынан аспаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді.

201040009-2019

2.1.4.9. Темір

Жеке фармакопея бабында көрсетілген сыналатын үлгінің мөлшерін *P* суда ерітеді, *P* сумен ерітіндінің көлемін 10 мл дейін жеткізеді немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген 10 мл ерітіндіні пайдаланады. 2 мл ерітінді 200 г/л *P лимон қышқылын* және 0,1 мл *P тиогликоль қышқылын* қосады. араластырады, *P аммиак* ерітіндісімен сілтіленеді және ерітіндінің көлемін 20 мл дейін жеткізеді. Осылайша 5 мл *P темір иондарының стандартты ерітіндісі (2 ppm Fe³⁺) P сумен* 10 мл-ге дейін жеткізілген салыстыру ерітіндісін дайындайды.

5 минуттан кейін сыналатын ерітіндінің қызғылт түсінің қанықтығы салыстыру ерітіндісінің түсінің қанықтығынан аспауы тиіс.

201040010-2019

2.1.4.10. Қантғағы қорғасын

Қорғасынды анықтау атомды-абсорбциялық спектрометрия әдісімен жүргізіледі (*2.1.2.22., II әдіс*).

Сыналатын ерітінді. Сыналатын үлгінің 20,0 г *P сұйытылған сірке қышқылының тең көлемінің* және *P судың* қоспасында ерітіледі, ерітіндінің көлемін еріткіштердің сол қоспасымен 100,0 мл дейін жеткізеді. 2,0 мл мөлдір ерітіндіге 10 г/л *P аммоний пирролидиндитио - карбаматын*, 10,0 мл *P метилизобутилкетонды* қосады және қатты

жарықтан қорғай отырып, 30 с бойы шайқайды. Қабаттар бөлінгенге дейін қалдырады және метилизобутилкетон қабатын қолданады.

Салыстыру ерітінділері. Салыстырудың үш ерітіндісі сыналатын ерітінді сияқты, бірақ 20,0 г сыналатын үлгіге тиісінше 0,5 мл, 1,0 мл және 1,5 мл *P қорғасын иондарының стандартты ерітіндісін (10 ppm Pb²⁺)* қоса отырып, дайындалады.

Сыналатын ерітіндіге ұқсас өңделген, бірақ сыналатын үлгіні қоспай, *P метилизобутилкетонды* пайдалана отырып, аспапта нөлдік нүктені орнатады. Толқын ұзындығы 283,3 нм болатын оптикалық тығыздықты сәулелену көзі ретінде қуыс қорғасын катоды бар шамды және ауа ацетилен жалынын қолдана отырып өлшейді.

Сыналатын үлгідегі қорғасынның құрамы жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 0,5 ppm-ден аспауы тиіс.

201040011-2019

2.1.4.11. Фосфаттар

Жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес дайындалған және қажет болған жағдайда бейтараптандырылған 100 мл ерітіндіге 4 мл *P3 сульфомолибден реактиві* қосылады. Шайқайды және 0,1 мл P1 хлоридінің қалайы ерітіндісін қосады. Осылайша 100 мл субстанция ерітіндісінің орнына 2 мл *P стандартты фосфат иондарының ерітіндісін (5 ppm*

PO_4^{3-})

және 98 мл P су қоспасын қолдана отырып, салыстыру ерітіндісін дайындайды.

10 минуттан кейін әр ерітіндінің 20 мл түсі салыстырылады.

Сыналатын ерітінді бояуының қанықтығы салыстыру ерітіндісі бояуының қанықтығынан аспауы тиіс.

201040012-2019

2.1.4.12. Калий

Жеке фармакопея бабында көрсетілген 10 мл ерітіндіге 2 мл жаңадан дайындалған 10 г/л *P натрий тетрафенилбораты* ерітіндісін қосады.

Параллель түрде осылайша салыстыру ерітіндісі 5 мл *P калий иондарының стандартты ерітіндісінің (20 ppm K⁺)* және 5 мл *P судың* қоспасын қолдана отырып дайындалады.

5 минуттан кейін сыналатын ерітіндінің опалесценциясының қанықтығы салыстыру ерітіндісінің опалесценциясының қанықтығынан аспауы тиіс.

201040013-2019

2.1.4.13. Сульфаттар

Осы сынақта қолданылатын барлық ерітінділер *P* тазартылған суды пайдаланып дайындалуы тиіс.

4,5 мл *P* сульфат иондарының стандартты ерітіндісіне
(10 ppm SO_4^{2-}).

3 мл ерітінді 250 г/л *P* барий хлоридін қосады. Шайқайды және 1 минутқа қалдырады. 2,5 мл алынған суспензияға жеке фармакопея бабында көрсетілген 15 мл ерітіндіні және 0,5 мл *P* сірке қышқылын қосады.

Осылайша салыстыру ерітіндісін жеке фармакопея бабында көрсетілген ерітіндінің орнына 15 мл *P* стандартты сульфат иондарының ерітіндісін
(10 PPM SO_4^{2-}).

қолдана отырып дайындайды.

5 минуттан кейін сыналатын ерітіндінің опалесценциясының қанықтығы салыстыру ерітіндісінің опалесценциясының қанықтығынан аспауы тиіс.

201040014-2019

2.1.4.14. Сульфат күлі

Қолайлы тигель (мысалы, Фарфор, кварц немесе платина) 30 минут ішінде (600 ± 50) °C температурада кальцийленеді, силикагель қабатының немесе басқа сәйкес келетін құрғатқыштың үстіндегі эксикаторда салқындатылады және дәл өлшенеді. Жеке фармакопея бабында көрсетілген сыналатын үлгінің мөлшері алдын ала қыздырылған тигельге орналастырылады және дәл өлшенеді. Сыналатын үлгіні 1 мл *P* күкірт қышқылымен сулайды, мүмкіндігінше ең төмен температурада, үлгі толық көміртектенгенге дейін мұқият қыздырады. Салқындағаннан кейін қалдықты 1 мл *P* күкірт қышқылымен сулайды, ақ будың бөлінуі тоқтағанға дейін мұқият қыздырады және қалдық толығымен күлге айналғанға дейін (600 ± 50) °C температурада муфельді пеште қыздырады. Процедура кезінде жалынның болмауын қамтамасыз ету қажет. Тигель эксикаторда силикагель немесе басқа қолайлы құрғатқыш қабаты үстінде салқындатылады, қайтадан өлшенеді және қалдық мөлшері пайызбен есептеледі.

Егер алынған қалдық мөлшері жеке фармакопея бабында көрсетілген шектен асып кетсе, оны қайтадан *P* күкірт қышқылымен сулайды және жоғарыда сипатталғандай 30 минут ішінде өртейді. Жағуды екі рет жүргізілген өлшеулер бір-бірінен 0,5 мг-ден аспайтын айырмашылыққа дейін немесе пайыздық қалдық мөлшері көрсетілген шекке сәйкес келгенше қайталайды.

Сынақ үшін пайдаланылатын сыналатын үлгінің мөлшері (әдетте 1 - 2 г) қалдық массасының көрсетілген шегі (әдетте шамамен 1 мг) жеткілікті дәлдікпен өлшенетіндей етіп таңдалады.

201040015-2019

2.1.4.15. Полиолдардағы никель

Никельді анықтау атомды-абсорбциялық спектрометрия әдісімен жүргізіледі (2.1.2.22., II әдіс).

Сыналатын ерітінді. Сыналатын үлгінің 20,0 г *P* сұйытылған сірке қышқылының және *P* судың тең көлемінің қоспасында ерітіледі, ерітіндінің көлемін еріткіштердің сол қоспасымен 100,0 мл дейін жеткізеді және араластырады. 2,0 мл *P* аммоний пирролидиндителиокарбаматының қаныққан ерітіндісі (шамамен 10 г/л) және 10,0 мл *P* метилизобутилкетон қосады, 30 с ішінде ашық жарықтан қорғай отырып шайқайды. Қабаттар бөлінгенге дейін қалдырылады және метил-зобутилкетон қабаты қолданылады.

Салыстыру ерітінділері. Сыналатын ерітіндіге ұқсас түрде, бірақ 20,0 г сыналатын үлгіге тиісінше 0,5 мл, 1,0 мл және 1,5 мл *P* никель иондарының стандартты ерітіндісін (10 ppm Ni^{2+}) қоса отырып, үш салыстыру ерітіндісі дайындалады.

Сыналатын ерітіндіге ұқсас өңделген, бірақ сыналатын үлгіні қоспай, *P* метилизобутилкетонды пайдалана отырып, аспапта нөлдік нүктені орнатады. Толқын ұзындығы 232,0 нм болатын оптикалық тығыздықты сәулелену көзі ретінде қуыс қорғасын катоды бар шамды және ауа ацетилен жалынын қолдана отырып өлшейді.

Сыналатын үлгіде жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 1 ppm аспайтын никель болуы тиіс.

201040016-2019

2.1.4.16. Жалпы күл

Кварц немесе платиналы тигель 30 минут бойы қызыл қызуға дейін (600 ± 50) °C дейін қыздырылады, эксикаторда салқындатылады және өлшенеді. Сыналатын үлгінің немесе өсімдік фармацевтикалық субстанциясының 1,00 г жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде тигельге орналастырады және тигельдің түбімен біркелкі бөледі. 100 °C-тан 105 °C-қа дейінгі температурада 1 сағат бойы кептіріледі, содан кейін (600 ± 50) °C температурада муфта пешінде тұрақты массаға дейін жағылады. Тигель әрбір жағудан кейін эксикаторда салқындатылады. Бүкіл процедура барысында тигельде жалын пайда болмауы керек. Егер ұзақ уақыт жаққаннан кейін күлде әлі де қара бөлшектер болса, онда тигельдің құрамы күлсіз фильтрге ыстық сумен ауыстырылып, қалдықтар мен фильтр жағылады. фильтратты күлмен қосып, құрғақ күйінде мұқият булап, тұрақты массаға дейін қыздырады.

201040017-2019

2.1.4.17. Алюминий

A ӘДІСІ

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес дайындалған сыналатын үлгінің ерітіндісін бөліп құйғышқа орналастырады, алдымен *P* хлороформдағы 5 г/л *P* гидроксихинолин ерітіндісінің 20 мл екі порциясымен, содан кейін сол ерітіндінің 10 мл-мен шайқайды. Хлороформ қабаттары бөлініп, біріктіріліп, *P* хлороформымен 50,0 мл көлеміне дейін жеткізіледі.

Салыстыру ерітіндісі. Жеке фармакопоя бабында көрсетілген салыстыру ерітіндісін қолдана отырып, дәл осылайша дайындайды.

Бақылау ерітіндісі. Жеке фармакопоя бабында көрсетілген бақылау ерітіндісін пайдалана отырып, дәл осылайша дайындайды.

Сыналатын ерітіндінің (I_1), салыстыру ерітіндісінің (I_2) және бақылау ерітіндісінің (I_3) флуоресценциясының қарқындылығын толқын ұзындығы

392 нм қоздырушы сәулеленуді және толқын ұзындығы 518 нм болғанда ең жоғары өткізу жолағы бар қайталама филтрді немесе берілген толқын ұзындығын өткізуге орнатылған монохроматорды пайдалана отырып өлшейді.

Сыналатын ерітіндінің флуоресценция қарқындылығы ($I_1 - I_3$) салыстыру ерітіндісінің флуоресценция қарқындылығынан ($I_2 - I_3$) аспауы тиіс.

Б ӘДІСІ

Бұл әдісті гемодиализде пайдалануға арналған субстанциялар үшін қолданады.

Анықтауды атомдық-абсорбциялық спектрометрия әдісімен жүргізеді (2.1.2.22).

Сыналатын ерітінді. Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған жағдайда, құрамында 1,2 мкг-ден 3,8 мкг-ге дейін алюминий ионы бар сыналатын үлгінің ілмегі сыйымдылығы 100 мл полимерлі өлшеуіш колбаға салынады, 50 мл *P* су қосылады және ультрадыбыстық ваннада 30 минут бойы ерітіледі. 4 мл *P* азот қышқылын қосып, ерітінді көлемін *P* сумен 100,0 мл-ге дейін жеткізеді.

Салыстыру ерітінділері. Алюминий сымды 80 °C дейін қыздырылған 6 М хлорсутек қышқылына бірнеше минутқа салады. Шамамен 0,1 г өңделген сым 10 мл 25% (көл/көл) хлорсутек қышқылы мен 2 мл концентрацияланған азот қышқылының қоспасында 80 °C температурада ерітіледі және қоспаның көлемі шамамен 4 мл болғанша қыздыру жалғасады. Қоспаны бөлме температурасына дейін салқындатады, 4 мл *P* су қосады, содан кейін шамамен 2 мл көлемге дейін булайды, салқындатады, сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға ауыстырады, сумен 100,0 мл көлемге дейін жеткізіп, араластырылады. Алынған ерітіндінің 10 мл *P* сумен 100,0 мл көлеміне дейін жеткізіліп, араластырылады. Осы ерітіндінің 1,0 мл *P* сумен 100,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Содан кейін 1,0 мл, 2,0 мл және 4,0 мл алынған ерітіндіні сыйымдылығы 100 мл жеке өлшеу колбаларына орналастырады және *P*1 сұйытылған азот қышқылымен 100,0 мл көлеміне дейін жеткізеді (тиісінше алюминий-ионының концентрациясы - 0,01 мкг/мл, 0,02 мкг/мл және 0,04 мкг/мл).

Бақылау ерітіндісі. *P*1 сұйытылған азот қышқылы.

Сыналатын ерітіндінің және толқын ұзындығы 309,3 нм болатын салыстыру ерітінділерінің сіңірілуін сәулелену көзі ретінде қуыс алюминий катоды бар шамды және жалынсыз электр пешін пайдалана отырып өлшейді.

Сыналатын ерітіндідегі алюминийдің концентрациясы салыстыру ерітінділері бойынша құрылған калибрлеу графигі бойынша анықталады. Заттағы алюминий мөлшері есептеледі.

201040018-2019

2.1.4.18. Еркін формальдегид

Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде А әдісі қолданылады. Б әдісі вакциналар үшін қолданылады, онда артық формальдегидті бейтараптандыру үшін натрий метабисульфиті қолданылады.

А ӘДІСІ

Медицинада қолданылатын вакциналар 10 есе өсіріледі. Ветеринарияда қолданылатын бактериялық анатоксиндер 25 есе өсіріледі.

Жоғарыда айтылғандай сұйытылған 1 мл вакцинаға 4 мл *P* су және 5 мл *P1* ацетилацетон реактиві қосылады. Пробирканы су моншасына орналастырады және 40 минут бойы 40 °С температурада ұстайды. Үлгілерін пробирканың тік осімен қарап шығады. Алынған ерітіндінің бояуының қанықтығы сұйытылған вакцинаның орнына бір миллилитрде 20 мкг формальдегиді (CH_2O) бар 1 мл *P* формальдегид ерітіндісін пайдалана отырып, сыналатын вакцинаға ұқсас түрде дайындалған салыстыру ерітіндісі бояуының қанықтығынан аспауы тиіс.

Б ӘДІСІ

Сыналатын ерітінді. Сыналатын вакцинаны 1:200 қатынасында *P* сумен сұйылтады. Егер сынақ вакцинасы эмульсия болса, қолайлы әдіспен бөлінген су фазасын қолдана отырып балама сұйылтуды дайындайды (төменге қараңыз). Егер су фазасын бөлу үшін төменде сипатталған әдістердің бірі қолданылса, 1:20 қатынасында су фазасын сұйыту қолданылады.

Салыстыру ерітінділері. Құрамында 0,25 г/л, 0,50 г/л, 1,00 г/л, 2,00 г/л CH_2O бар ерітінділер *P* формальдегид ерітіндісін *P* сумен сұйылту арқылы дайындалады. Содан кейін алынған ерітінділердің әрқайсысын 1:200 қатынасында *P* сумен сұйытады.

0,5 мл сыналатын ерітіндіге және әрбір салыстыру ерітіндісіне 5,0 мл жаңадан дайындалған ерітіндіден 0,5 г/л *P* метилбен-зотиазолонгидразон гидрохлоридін қосады, пробиркаларды жабады, шайқайды және 60 минутқа қалдырады. Содан кейін 1 мл темір(*W*)хлориді мен сульфамин қышқылының реактивін қосады және 15 минутқа қалдырады.

Алынған ерітінділердің оптикалық тығыздығын (2.1.2.24) 628 нм толқын ұзындығымен өлшейді. Сыналатын вакцинадағы формальдегидтің құрамы салыстыру

ерітінділерінің көмегімен құрылған калибрлеу қисығы бойынша анықталады. Егер калибрлеу қисығының корреляциясының коэффициенті (γ) 0,97-ден кем болмаса, талдау нәтижелері дұрыс деп саналады.

Эмульсиялар. Егер сынақ вакцинасы эмульсия болса, су фазасы қолайлы әдісті қолдана отырып бөлінеді және сынақ ерітіндісін дайындау үшін қолданылады. Келесі әдістерді қолданылады.

(а) сыналатын вакцинаның 1,0 мл-не 1,0 мл *P* *изопропил миристатын* қосады және араластырады. 1,3 мл 1 *M* *хлорсутек қышқылы*, 2,0 мл *P* *хлороформ* және 2,7 мл 9 г/л *P* *натрий хлориді* ерітіндісі қосылады, мұқият араластырылады. 60 минут ішінде 15000g жеделдетумен центрифугаланады. Су фазасы 10 мл сыйымдылығы бар өлшеуіш колбаға ауыстырылады және ерітінді көлемін *P* *сумен* 10,0 мл-ге дейін жеткізеді. Егер сипатталған процедура су фазасын бөлуге мүмкіндік бермесе, 100 г/л полисорбат ерітіндісі 20 *P* *натрий хлориді* ерітіндісіне қосылады және процедураны қайталайды, бірақ 22 500g жеделдетумен центрифугаланады.

(б) сыналатын вакцинаның 1,0 мл-не *P* 100 г/л *натрий хлоридінің* 1,0 мл ерітіндісін қосады және араластырады. 15 минут ішінде 1000 G жеделдетумен центрифугалайды. Су фазасын 10 мл сыйымдылығы бар өлшеуіш колбаға ауыстырады және ерітінді көлемін *P* *сумен* 10,0 мл-ге дейін жеткізеді.

(в) сыналатын вакцинаның 1,0 мл-ге *P* 100 г/л *натрий хлоридінің* 2,0 мл ерітіндісін және 3,0 мл *P* *хлороформ* қосады, араластырады. 5 минут ішінде 1000 G жеделдетумен центрифугалайды. Су фазасын сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға ауыстырады және ерітінді көлемін *P* *сумен* 10,0 мл дейін жеткізеді.

201040019-2019

2.1.4.19. Қалдық еріткіштерді сәйкестендіру және бақылау

Осы жалпы әдісте сипатталған сынақ әдістерін қолданылуы мүмкін:

1) Егер қалдық еріткіштер белгісіз болса, белсенді субстанциядағы, қосалқы заттағы немесе дәрілік препараттағы 1 және 2-сыныптағы қалдық еріткіштердің көпшілігін сәйкестендіру үшін;

2) егер олар белсенді субстанцияда, қосалқы затта немесе дәрілік препаратта болса, 1 және 2-сыныптағы қалдық еріткіштердің шекті құрамын айқындау үшін;

3) егер олардың құрамының шекті нормалары 1000 ppm (0.1%) асатын болса, 2-сыныпты еріткіштерді сандық анықтау үшін немесе қажет болған жағдайда 3-сыныпты еріткіштерді сандық анықтау үшін.

1-сыныпты, 2-сыныпты және 3-сыныпты қалдық еріткіштер жалпы 2.3.2.0-фармакопоя бабында тізбектелген. *Қалдық еріткіштер.*

Сыналатын үлгіні дайындау үшін төменде үш еріткіш және үлгінің бу фазасын хроматографиялық жүйеге енгізудің статикалық шарттары сипатталған. Сипатталған екі хроматографиялық жүйенің ішінен А жүйесіне артықшылық беріледі. В жүйесін

әдетте сәйкестендіру үшін қолданады. Сынақ үлгісін дайындау әдісін таңдау заттың ерігіштігіне және кейбір жағдайларда анықталған қалдық еріткіштерге байланысты.

Формаид, 2-этоксизтанол, 2-метоксизтанол, этиленгликоль, N-метилпирролидон және сульфолан сияқты осындай қалдық еріткіштерді парофазалық талдау жағдайында табу қиын. Осы қалдық еріткіштерді бақылау үшін басқа қолайлы әдістерді қолдану керек.

Егер сынақ әдістемесі субстанциядағы қалдық еріткіштерді сандық анықтау үшін қолданса, ол валидациялануы тиіс.

ӘДІСТЕМЕ

Анықтауды бу фазасын статикалық енгізумен газды хроматография әдісімен жүргізеді (2.1.2.27).

1 сынама дайындау. Сыналатын үлгі суда еритін субстанциялардағы қалдық еріткіштерді бақылауға арналған.

Үлгі ерітіндісі (1). Сыналатын үлгінің 0,200 г суда ерітіледі және сол еріткішпен 20,0 мл көлеміне дейін жеткізеді.

2 сынама дайындау. Үлгі суда ерімейтін заттардағы қалдық еріткіштерді бақылауға арналған.

Үлгі ерітіндісі (2). Сыналатын үлгінің 0,200 г Н Р диметилформаидте (ДМФ) ерітеді және сол еріткішпен 20,0 мл көлеміне дейін жеткізеді.

3 сынама дайындау. Сыналатын үлгі, егер бір немесе екі еріткіштің субстанцияда бар екені белгілі болса немесе оған рұқсат етілсе, N,N-диметилацетаидті және/немесе N,N диметилформаидті бақылауға арналған.

Үлгі ерітіндісі (3). Сыналатын үлгінің 0,200 г Р 1,3-диметил-2-имидазолидинонда (ДМИ) ерітеді және сол еріткішпен 20,0 мл көлеміне дейін жеткізеді.

Кейбір жағдайларда, үлгіні дайындаудың жоғарыда аталған әдістерінің ешқайсысы сәйкес келмеген жағдайда, басқа еріткішті және бу фазасын статикалық енгізудің басқа қолайлы жағдайларын қолдануға болады, олардың жарамдылығы дәлелденуі керек.

Еріткіш ерітіндісі (а). 1 сыныпты 1,0 мл еріткішке 9 мл Р диметилсульфоксид қосылады және 100,0 мл көлеміне дейін Р сумен жеткізеді, 1,0 мл алынған ерітіндінің 100 мл көлеміне дейін Р сумен жеткізеді, 1,0 мл алынған ерітіндінің 10,0 мл көлеміне дейін Р сумен жеткізеді.

Салыстыру ерітінділері қалдық еріткіштердің келесі рұқсат етілген нормаларына сәйкес келуі керек:

- бензол: 2 ppm;
- көміртегі тетрахлориді: 4 ppm;
- 1,2-дихлорэтан: 5 ppm;
- 1,1-дихлорэтан: 8 ppm;
- 1,1,1-трихлорэтан: 10 ppm.

Еріткіш ерітіндісі (b). 2-сыныпты еріткіштердің тиісті мөлшерін *P* диметилсульфоксидінде ерітеді және сол еріткішпен 100,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Алынған ерітіндіні жалпы 2.3.2.0-фармакопея бабының 2-кестесінде келтірілген шекті концентрацияның мәндерінен *P* сумен 1/20 концентрациясына дейін *P* сумен сұйылтылады. Қалдық еріткіштер.

Еріткіш ерітіндісі (c). 1,00 г еріткіш немесе субстанция құрамындағы еріткіштер *P* диметилсульфоксидінде немесе *P* суда ерітеді, қолданымды болған жағдайда *P* сумен 100,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Алынған ерітінді жалпы 2.3.2.0-фармакопея бабының 1 немесе 2-кестесінде көрсетілген шекті концентрация мәндерінің 1/20 концентрациясына дейін сұйылтылады. *Қалдық еріткіштер.*

Бақылау ерітіндісі. Еріткіш (c) ерітіндісі үшін сипатталған жағдайларда, бірақ еріткішті(терді) қоспай дайындалады (кедергі шектердің болмауын растау үшін қолданылады).

Сыналатын ерітінді. Сыналатын үлгінің 5,0 мл ерітіндісі және 1,0 мл бақылау ерітіндісі бу фазасын енгізу үшін флаконға салынады.

Салыстыру ерітіндісі (A) (1 сыныпты). 1,0 мл еріткіш (a) ерітіндісі және 5,0 мл тиісті еріткіш бу фазасын енгізу үшін құтыға салынады.

Салыстыру ерітіндісі (a₁) (1 сыныпты). Сыналатын үлгінің 5,0 мл ерітіндісі және 1,0 мл еріткіш (a) ерітіндісі бу фазасын енгізу үшін флаконға салынады.

Салыстыру ерітіндісі (b) (2 сыныпты). 1,0 мл еріткіш (b) ерітіндісі және 5,0 мл тиісті еріткіш бу фазасын енгізу үшін флаконға салынады.

Салыстыру ерітіндісі (c). Сыналатын үлгінің 5,0 мл ерітіндісі және еріткіштің (c) 1,0 мл ерітіндісі бу фазасын енгізу үшін флаконға салынады.

Салыстыру ерітіндісі (d). 1,0 мл бақылау ерітіндісі және 5,0 мл тиісті еріткіш бу фазасын енгізу үшін флаконға салынады.

Флакондар политетрафторэтиленмен қапталған резеңке мембраналық қақпақпен тығыз тығындалады және алюминий қалпақшамен қапталады. Флаконның ішіндегісін гомогенді ерітіндіні алғанға дейін шайқайды.

Статикалық парофазалық талдау үшін 2.1.4.19.-1.-кестеде келтірілген шарттар пайдаланылуы мүмкін.

Хроматографиялық талдау жүргізу үшін келесі жүйелер пайдаланылуы мүмкін:

A ЖҮЙЕСІ

- өлшемі 30 м x 0,32 мм немесе 30 м x 0,53 мм капиллярлық кварцтық колонка, қалыңдығы 1,8 мкм немесе 3 мкм 6% полицианопрпил-фенилсилоксаны және 94% полидиметилсилоксаны бар көлденеңінен байланыстырылған полимер үлдірмен қапталған;

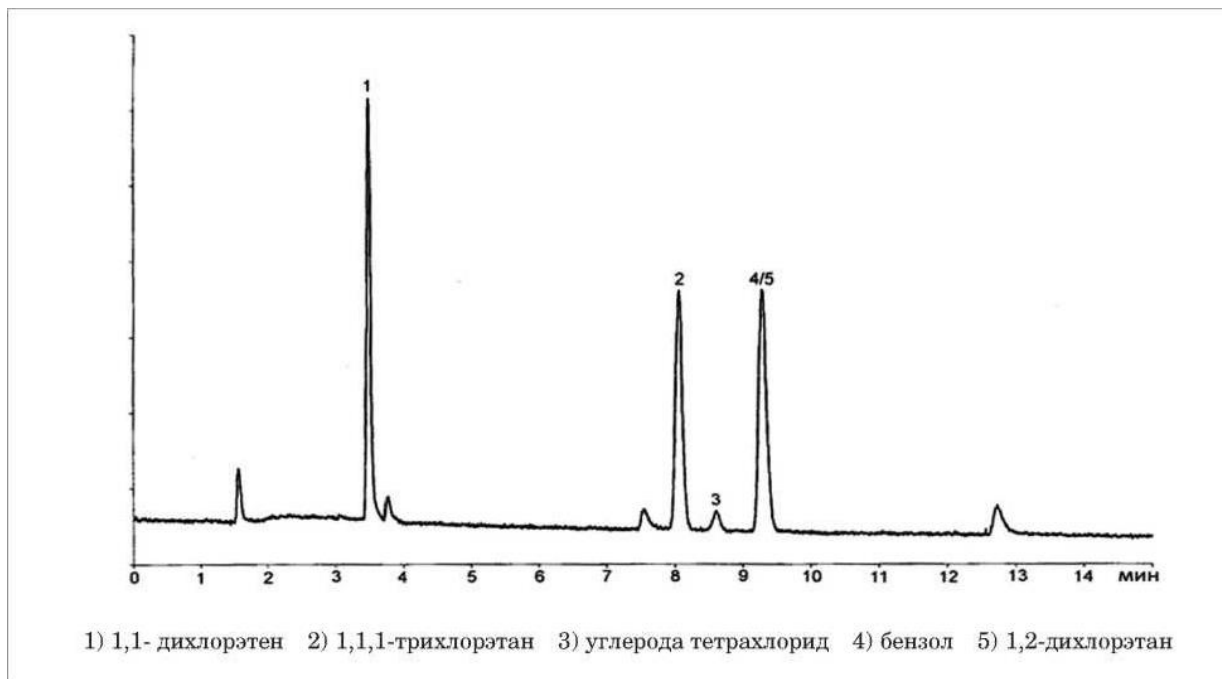
- *хроматографияға арналған газ-тасымалдаушы P азот немесе хроматографияға арналған P гелий;*

- 1: 5 ағынын бөлу;
- газ тасымалдағыштың сызықтық жылдамдығы шамамен 35 см/с;
 - жалын-ионизациялық детектор (1 класты хлорланған қалдық еріткіштер үшін масс-спектрометр немесе электронды қармау детекторы да пайдаланылуы мүмкін);
 - колонка температурасы 20 мин ішінде 40 °с, содан кейін 10 °С/мин жылдамдықпен 240°с температураға дейін көтеріліп, 20 мин бойы 240°С температурада ұстап тұрады;
 - сынамаларды енгізу блогының температурасы 140 °С;
 - детектордың температурасы 250 °С.

Матрица анықтамаға кедергі келтірген жағдайда В жүйесі қолданылады.

2.1.4.19.-1.-кесте – статикалық бу фазалық талдау шарттары

Жұмыс параметрі	1	Сынама дайындау әдістемесі 2	3
Теңестіру температурасы (°С)	80	105	80
Теңестіру уақыты (мин)	60	45	45
Газ сынамасын беру желісінің температурасы (°С)	85	110	105
Тасымалдаушы газ: тиісті қысым кезіндегі хроматография үшін Р азот немесе хроматография үшін Р гелий			
Қысымда болу уақыты (с)	30	30	30
Енгізілетін сынаманың көлемі (мл)	1	1	1



2.1.4.19.-1.-сурет – А жүйесі мен 1 әдістемесі үшін сипатталған жағдайларды пайдалану кезінде 1-сыныпты еріткіштердің типтік хроматограммасы. Жалынды-ионизациялық детектор

В ЖҮЙЕСІ

- өлшемі 30 м x 0,32 мм немесе 30 м x 0,53 мм капиллярлық кварцтық колонка, қалыңдығы 0,25 мкм макрогола үлдірмен қапталған;

- хроматографияға арналған газ-тасымалдаушы Р азот немесе хроматографияға арналған Р гелий;

- 1: 5 ағынын бөлу;

- газ тасымалдағыштың сызықтық жылдамдығы шамамен 35 см/с;

- жалын-ионизациялық детектор (1 сыныпты хлорланған қалдық еріткіштер үшін масс-спектрометр немесе электронды қармау детекторы да пайдаланылуы мүмкін);

- колонка температурасы 20 мин ішінде 50 °С, содан кейін 6 °С/мин жылдамдықпен 165°С температураға дейін көтеріліп, 20 мин бойы 165°С температурада ұстап тұрады;

- сынамаларды енгізу блогының температурасы 140 °С;

- детектордың температурасы 250 °С.

А жүйесі үшін сипатталған колонкаға салыстыру (а) ерітіндісінің 1 мл тепе-теңдік бу фазасын енгізеді және хроматограмма 1,1,1-трихлорэтан шегі үшін сигнал/шу қатынасын анықтауға мүмкіндік беретін жағдайларда жазылады. Сигнал / шу қатынасы кем дегенде 5 болуы керек. Типтік хроматограмма 2.1.4.19.-1.-суретте көрсетілген.

Салыстыру ерітіндісінің 1 мл (а1) тепе-теңдік бу фазасын А жүйесі үшін сипатталған колонкаға енгізеді, хроматограммада 1-сыныптағы қалдық еріткіштердің шек мәндері анықталуы керек.

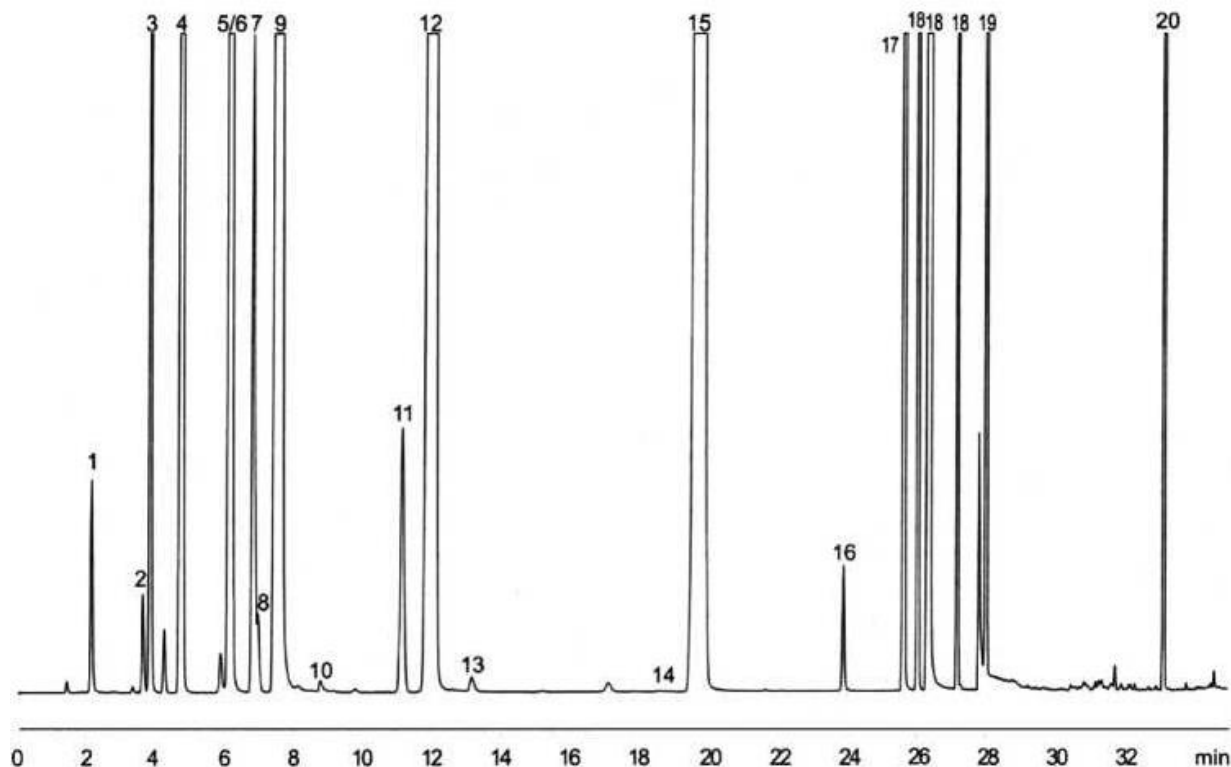
Салыстыру ерітіндісінің 1 мл (b) тепе-теңдік бу фазасын А жүйесі үшін сипатталған колонкаға енгізеді және хроматограмма пикамиацетонитрил мен метиленхлорид арасындағы ажыратымды анықтауға мүмкіндік беретін жағдайларда жазылады. Егер алынған хроматограмма 2.1.4.19.-2.-суретте көрсетілген хроматограммаға ұқсас болса, хроматографиялық жүйе жарамды деп саналады., ал пикмиацетонитрил мен метиленхлорид арасындағы ажыратым кемінде 1,0 құрайды.

Сынақ ерітіндісінің 1 мл тепе-теңдік бу фазасын А жүйесі үшін сипатталған колонкаға енгізеді. Егер сыналатын ерітіндінің хроматограммасында (А) немесе (b) салыстыру ерітінділерінің хроматограммаларында қалдық еріткіштердің шектеріне сәйкес келетін шектер болмаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді. Егер сыналатын ерітіндінің хроматограммасында (А) немесе (b) салыстыру ерітінділерінің хроматограммаларында кез келген қалдық еріткіштің шегіне сәйкес келетін шек анықталса, В жүйесін пайдалану керек.

В жүйесі үшін сипатталған колонкаға 1 мл салыстыру (a) ерітіндісінің тепе-теңдік бу фазасын енгізеді және бензол шегі үшін сигнал/шу қатынасын анықтауға мүмкіндік беретін жағдайларда хроматограмма жазылады. Сигнал / шу қатынасы кем дегенде 5 болуы керек. Типтік хроматограмма 2.1.4.19.-3.- суретте көрсетілген.

Салыстыру ерітіндісінің 1 мл тепе-теңдік бу фазасын (a1) В жүйесі үшін сипатталған колонкаға енгізеді, хроматограммада 1-сыныптағы қалдық еріткіштердің шектері анықталуы керек.

Салыстыру ерітіндісінің 1 мл тепе-теңдік бу фазасының (b) В жүйесі үшін сипатталған колонкаға енгізіледі және ацетонитрил мен трихлорэтеннің шектері арасындағы ажыратымды анықтауға мүмкіндік беретін жағдайларда хроматограмма жазылады. Егер алынған хроматограмма 2.1.4.19.-4.-суретте көрсетілген хроматограммаға ұқсас болса, хроматографиялық жүйе жарамды деп саналады, ал пикмиацетонитрил мен трихлорэтеннің арасындағы ажыратым кемінде 1,0 құрайды.

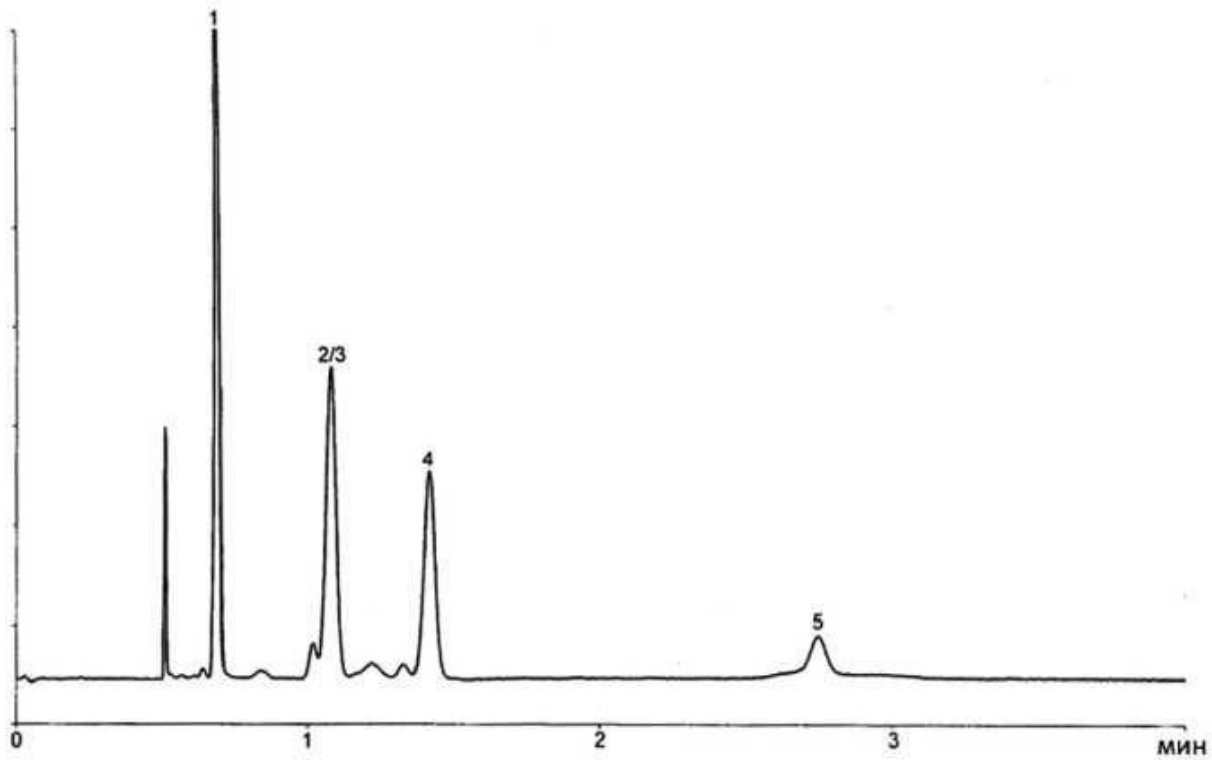


- | | | |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1) метанол | 8) хлороформ | 15) толуол |
| 2) ацетонитрил | 9) циклогексан | 16) метилбутилкетон |
| 3) дихлорметан | 10) 1,2-диметоксиэтан | 17) хлорбензол |
| 4) гексан | 11) 1,1,2-трихлорэтен | 18) орто-, мета- және пара-ксилол |
| 5) 1,2-дихлорэтен | 12) Метилциклогексан | 19) Кумол |
| 6) нитрометан | 13) 1,4-диоксан | 20) тетралин |
| 7) тетрагидрофуран | 14) пиридин ($t_r = 18,7$ мин) | |

2.1.4.19.-2.-сурет – А жүйесі мен 1-әдістеме үшін сипатталған жағдайларды пайдалану кезіндегі 2-сыныпты еріткіштердің хроматограммасы (еріткіш ерітіндісі (Б)) . Жалынды-ионизациялық детектор

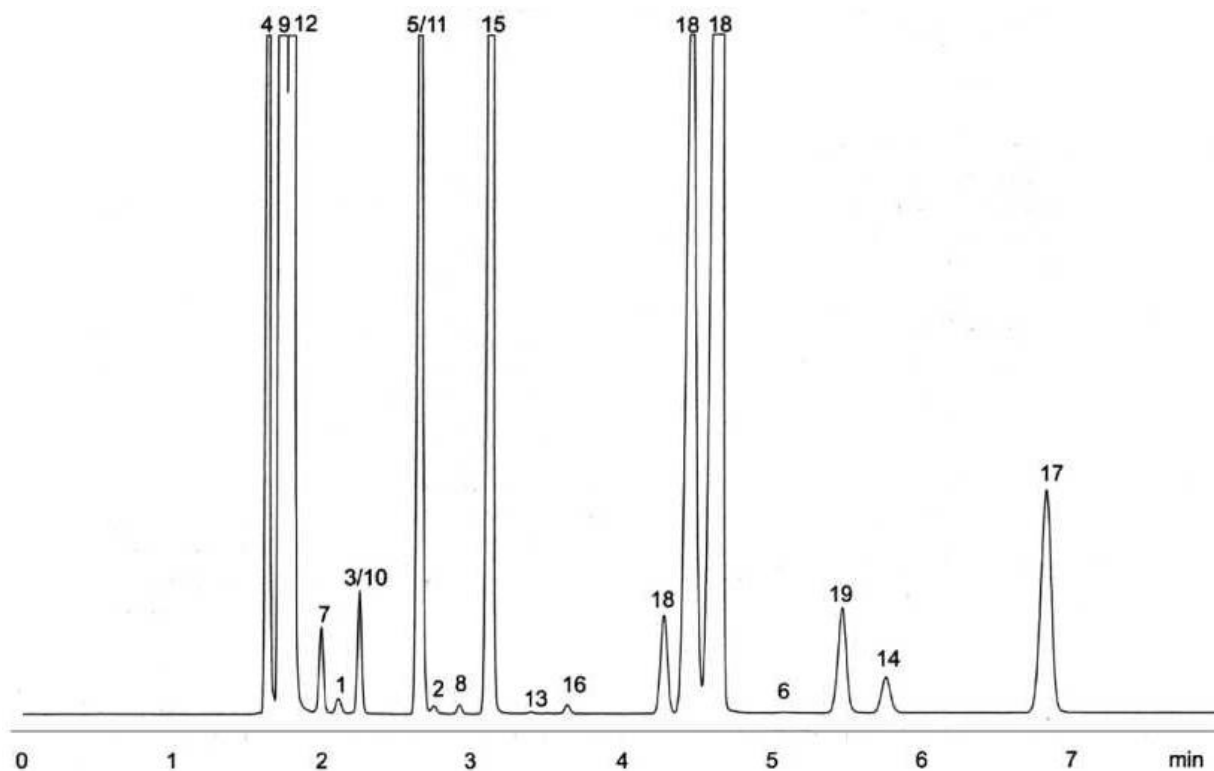
В жүйесі үшін сипатталған колонкаға сыналатын ерітіндінің 1 мл бу фазасын енгізеді. Егер сыналатын ерітіндінің хроматограммасында (А) және (b) салыстыру ерітінділерінің хроматограммаларында қалдық еріткіштердің шектеріне сәйкес келетін шектер болмаса, сыналатын үлгі сынақтан өтеді. Егер сыналатын ерітіндінің хроматограммасында (А) және (b) салыстыру ерітінділерінің хроматограммаларында кез келген қалдық еріткіштің шегіне сәйкес келетін, сондай-ақ А жүйесін пайдалану кезінде анықталатын шек анықталса, былайша жасайды.

Салыстыру (С) ерітіндісінің 1 мл тепе-тең бу фазасын А немесе В жүйесі үшін сипатталған колонкаға енгізеді, қажет болған жағдайда жүйенің сезімталдығы алынған хроматограммадағы анықталатын қалдық еріткіш(тер) шегінің биіктігі Тіркеуші құрылғының толық шкаласының кемінде 50%-ын құрайтындай етіп реттеледі.



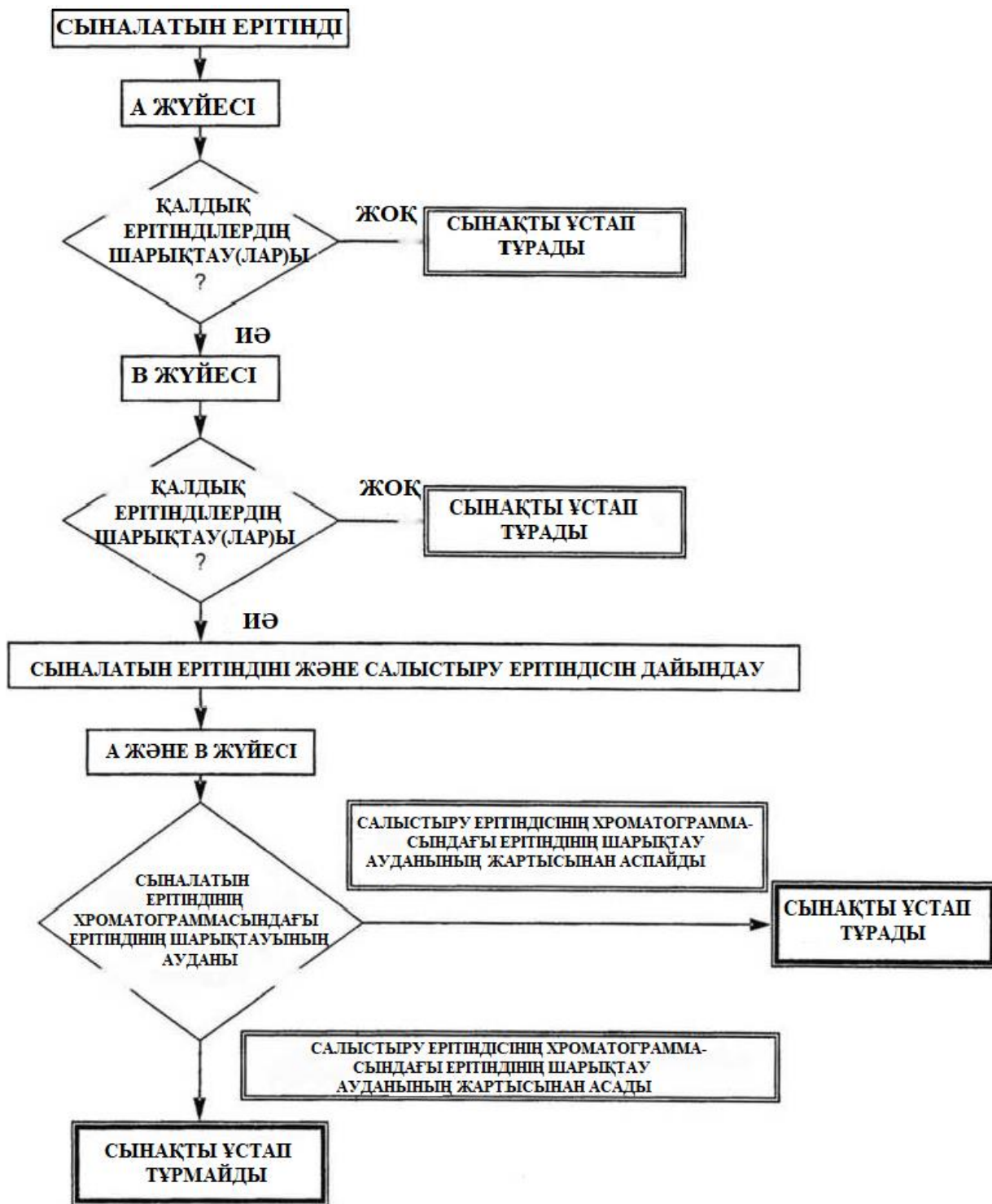
1) 1,1-дихлорэтан 2) 1,1,1-трихлорэтан 3) углерода тетрагидрид 4) бензол 5) 1,2-дихлорэтан

2.1.4.19.-3.-сурет – В жүйесі мен 1-әдістеме үшін сипатталған жағдайларды пайдалану кезіндегі 1-сыныпты қалдық еріткіштердің хроматограммасы. Жалынды-ионизациялық детектор



- | | | |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1) метанол | 8) хлороформ | 15) толуол |
| 2) ацетонитрил | 9) циклогексан | 16) метилбутилкетон |
| 3) дихлорметан | 10) 1,2-диметоксиэтан | 17) хлорбензол |
| 4) гексан | 11) 1,1,2-трихлорэтен | 18) орто-, мета- және пара-ксилол |
| 5) 1,2-дихлорэтен | 12) Метилциклогексан | 19) Кумол |
| 6) нитрометан | 13) 1,4-диоксан | 20) тетралин |
| 7) тетрагидрофуран | 14) пиридин ($t_r = 18,7$ мин) | |

2.1.4.19.-4.-сурет – В жүйесі мен 1-әдістеме үшін сипатталған жағдайларды пайдалану кезіндегі 2-сыныпты қалдық еріткіштердің хроматограммасы (еріткіш ерітіндісі (Б)). Жалынды-ионизациялық детектор



2.1.4.19.-5.-сурет – Қалдық еріткіштер құрамының рұқсат етілген нормаларын анықтау және сәйкестендіру диаграммасы

Салыстыру ерітіндісінің (d) 1 мл тепе-теңдік бу фазасы енгізіледі. Кедергі келтіретін шектер байқалмауы керек.

Сыналатын ерітіндінің және (C) салыстыру ерітіндісінің бу фазасын 1 мл-ден хроматографиялайды. Қайта хроматографиялауды кемінде үш рет жүргізеді.

Сыналатын ерітіндінің хроматограммаларынан есептелген қалдық еріткіш(тер) шегінің орташа ауданы салыстыру (С) ерітіндісінің хроматограммаларынан есептелген қалдық еріткіш (тер) шегінің орташа ауданының жартысынан аспауы тиіс. Егер салыстыру (с) ерітіндісі мен сыналатын ерітіндінің үш хроматограммасындағы еріткіштер шектері аудандарының айырмасы үшін есептелген салыстырмалы стандартты ауытқу 15%-дан аспаса, талдау нәтижелері дұрыс деп есептеледі.

Талдау әдістемесінің диаграммасы 2.1.4.19.-5.-суретте көрсетілген.

Егер қалдық еріткіштердің құрамы (2 немесе 3-сыныптардың) 0,1% және одан көп болса, онда оларды сандық тұрғыдан анықтау үшін стандартты қоспалар әдісі пайдаланылуы мүмкін.

201040020-2019

2.1.4.20. *N,N*-диметиланилин

А ӘДІСІ

Сынау Р *N,N*-диэтиланилинді ішкі стандарт ретінде пайдалана отырып, газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Ішкі стандарттың ерітіндісі. 50 мг Р *N,N*-диэтиланилинді 4 мл 0,1 М хлорсутек қышқылында ерітеді және Р сумен 50 мл көлеміне дейін жеткізеді. Алынған ерітіндіні 1 мл Р сумен 100 мл көлеміне дейін жеткізеді.

Сыналатын ерітінді. Сыналатын үлгінің 0,50 г. үйкелген шыны тығыны бар пробиркаға салынады, 30,0 мл Р суда ерітеді, содан кейін 1,0 мл ішкі стандарт ерітіндісі қосылады және алынған ерітіндіні 26-28 °С температураға дейін қыздырады, 1,0 мл Р концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісі қосылады және толық ерігенше араластырады. 2,0 мл Р триметилпентан қосады, 2 мин бойы шайқайды және қабаттары бөлінгенге дейін қалдырады. Жоғарғы қабатын қолданады.

Салыстыру ерітіндісі. 50,0 мг Р *N,N*-диметилнилинді 4,0 мл 0,1 М хлорсутек қышқылында ерітеді және ерітінді көлемін Р сумен 50,0 мл дейін жеткізеді. Алынған ерітіндіні 1,0 мл Р сумен 100,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Осы ерітіндінің 1,0 мл Р сумен 30,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Ішкі стандарттың 1,0 мл ерітіндісін және Р концентрацияланған натрий гидроксидінің 1,0 мл ерітіндісін қосады, 2,0 мл Р триметилпентан қосады, 2 мин бойы шайқайды және қабаттары бөлінгенге дейін қалдырады. Жоғарғы қабатты қолданады.

Анықтау жалынды-ионизациялық детекторы бар газды хроматографта мынадай шарттарда жүргізілуі мүмкін:

- өлшемі 25 м x 0,32 мм капиллярлық кварцтық колонка, қалыңдығы 0,52 мкм полицианопротил-фенилсилоксанды үлдірмен қапталған;
- хроматографияға арналған Р гелий;
- 1:20 ағынын бөлу;
- 50 кПа бағанға кіру қысымы;

- шығарылатын тасымалдаушы газдың көлемдік жылдамдығы 20 мл/мин;
- 10% мөлшерінде *P* полидиметилсилоксан сіндірілген газды хроматография үшін диатомит қабатымен толтырылған, ұзындығы шамамен 1 см буландырғышқа кварцты қондырылым (м/м);
- колонка температурасы 5 мин ішінде 150 °с, содан кейін 210 °С/мин жылдамдықпен 275°с температураға дейін көтеріліп, 3 мин бойы температураны ұстап тұрады;
- сынамаларды енгізу блогының температурасы 140 °С;
- детектордың температурасы 250 °С.

N,N-диметиланилин шегінің сақталу уақыты шамамен 3,6 мин, ал *N,N*-диэтиланилин шамамен 5,0 мин.

1 мкл сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітіндісін хроматографиялайды.

В ӘДІСІ

Сынауды газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) ішкі стандарт ретінде *P* нафталинді пайдалана отырып жүргізеді.

Ішкі стандарттың ерітіндісі. 50 мг *P* нафталинді *P* циклогександа ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 50 мл-ге дейін жеткізеді, 5 мл алынған ерітіндіні *P* циклогексанмен 100 мл-ге дейін жеткізеді.

Сыналатын ерітінді. 1,0 г зат шыны тығыны бар пробиркаға құйылады, 5 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісі және 1,0 мл ішкі стандартты ерітінді қосылады. Пробирканы жабады және 1 минут бойы қатты шайқайды. Қажет болған жағдайда центрифугалайды және жоғарғы қабатты пайдаланады.

Салыстыру ерітіндісі. 50,0 мг *N,N*-диметиланилинге 2 мл *P* хлорсутек қышқылын және 20 мл *P* су қосады, толық ерігенге дейін шайқайды және ерітінді көлемін *P* сумен 50,0 мл дейін жеткізеді. 5,0 мл алынған ерітіндіні *P* сумен 250,0 мл көлеміне дейін жеткізеді. Ұнтақталған шыны тығыны бар пробиркаға салынған осы 1,0 мл ерітіндіге 5 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісін және 1,0 мл ішкі стандартты ерітіндіні қосады. Пробирка тығынмен жабылады және 1 минут бойы қатты шайқайды. Қажет болғанда центрифугалайды және жоғарғы қабатын қолданады.

Хроматографиялау жалынды-ионизациялық детекторы бар газды хроматографта мынадай шарттарда жүргізілуі мүмкін:

- көлемі 3% *P* полиметилфенилсилоксан сіндірілген *P* газ хроматографиясы үшін силанизацияланған диатомитпен толтырылған көлемі 2 м x 2 мм шыны колонка (м/м);
- хроматографияға арналған газ-тасымалдаушы;
- газ тасымалдағыштың жылдамдығы 30 см/с;
- баған температурасы 120 °С,;
- сынамаларды енгізу блогының температурасы 150 °С;
- детектордың температурасы 250 °С.

1 мкл сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітіндісін хроматографиялайды.

2.1.4.21. Дәрілік өсімдік шикізатындағы және дәрілік өсімдік препараттарындағы ауыр металдар мен мышьяк

АЛДЫН АЛА ЕСКЕРТУ. Жабық жоғары қысымды реакциялық түтік ыдыстар мен қысқа толқынды зертханалық жабдықты пайдаланған кезде қауіпсіздік техникасы және өндірушінің пайдалану жөніндегі нұсқаулығының талаптарын сақтау қажет.

АСПАП

Аспап әдетте мынадай бөліктерден тұрады:

- реакциялық ретінде политетрафторэтилен, перфторалкоксиполимер, кварц немесе түтік ыдыстар, сыйымдылығы 20 мл-ден 150 мл-ге дейінгі ауа өткізбейтін қақпағы бар, контейнер ішіндегі қысымды реттеуге арналған клапан және газ шығаруға арналған политетрафторэтилен түтігі;

- түтік ыдыстарды ауаға қол жеткізуден оқшаулауды қамтамасыз ететін және олардың әрқайсысы үшін бірдей бұралу күшін пайдаланатын жүйелер;

- бағдарламаланатын микротолқынды пеш (мысалы, магниттік жиілігі 2450 МГц және таңдаулы қуаты 0-ден (1500 ± 70) Вт-қа дейін 1% - ға дейін), бағдарламаланатын цифрлық компьютер, политетрафторэтиленмен қапталған микротолқынды резонатор, шығарылатын жылдамдығы өзгертін желдеткіш, іске қосу жүйесінің айналатын дискісі және бу шығаруға арналған түтік;

- атомдық-абсорбциялық спектрометр (2.1.2.21), индуктивті-байланысқан плазмасы бар атомдық-эмиссиялық спектрометр (2.1.2.41) немесе индуктивті-байланысқан плазмасы бар масс-спектрометр.

ӘДІСТЕМЕ

Сынақтар атомдық-абсорбциялық спектрометрия (ААС) (2.1.2.22), индуктивті-байланысқан плазмасы бар атомдық-эмиссиялық спектрометрия (ЛЭС-ИСП) (2.1.2.41) немесе индуктивті-байланысқан плазмасы бар масс-спектрометрия (МС-ИСП) әдістерімен жүргізіледі. Сынама дайындау рәсімінің эксперименттік параметрлерінен ауытқулар және төменде сипатталған әдістеме валидациялық талаптарды сақтаған және талдау күні жүйенің жарамдылығына сынақ орындаған жағдайда қолайлы.

1 сынама дайындау

Қолданар алдында барлық шыны ыдыстар мен зертханалық жабдықтарды 10 г/л *P* азот қышқылының ерітіндісімен тазартады.

Сыналатын ерітінді. Реакциялық түтік ыдысқа сыналатын үлгінің көрсетілген мөлшерін (шамамен 0,50 г ұсақталған дәрілік өсімдік шикізаты) орналастырады, *P* ауыр металдардан бос 4 мл хлорсутек қышқылын және *P* ауыр металдардан бос 6 мл азот қышқылын қосады және қайта ауыстырады. Түтік ыдыс ауа өткізбейтін болуы тиіс.

Реакция түтік ыдысы микротолқынды пешке салынып, келесі бағдарламаға сәйкес үш кезеңмен жылытуды бағдарламалайды: 15 минут ішінде 80% қуат, 5 минут ішінде 100% қуат, 20 минут ішінде 80% қуат. Сынақ үшін сынақ ерітіндісі бар жеті түтік ыдыс қолданылады.

Цикл аяқталғаннан кейін түтік ыдыстар ауада немесе суда салқындатады. Салқындағаннан кейін әрбір реакциялық түтік ыдыс ашылып, алынған мөлдір түссіз ерітіндіні сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш колбаға өткізеді. Әрбір реакциялық түтік ыдыс *Р ауыр металдардан бос*, *Р* 15 мл-ден порциялармен *сұйылтылған азот қышқылымен* екі рет шайылады. Шайындыларды сол өлшегіш колбаға ауыстырады және ерітінді көлемін *Р* сумен 50,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда модификаторларды (мысалы, электротермиялық атомизациясымен атомдық-абсорбциялық спектрометрия (ААС) әдісімен 10 г/л *Р магний нитраты* ерітіндісінің 1,0 мл және 100 г/л *Р аммоний дигидрофосфаты* ерітіндісінің 1,0 мл) және тұрақтандырушы агенттерді пайдалануға жол беріледі.

Бақылау ерітіндісі. Р ауыр металдардан бос 4 мл хлорсутек қышқылын және Р ауыр металдардан бос 6 мл азот қышқылын реакциялық түтік ыдыста араластырады және сыналатын ерітінді сияқты бағдарлама бойынша микротолқынды пеште ұстайды.

2 сынама дайындау

Минералдану микротолқынды ыдырау жүйесінде жүзеге асырылады. Микротолқынды жүйеде ыдырау әртүрлі қышқылдар мен реагенттерді пайдалану кезінде әртүрлі аппаратурада орындалуы мүмкін. Мұндай жүйелерді пайдалану кезінде өндірушінің ұсыныстарын орындау керек. Дәрілік өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдік препараттарының ыдырау әдістемесін валидациялау қажет.

Сыналатын ерітінді. Шамамен 0,5 г (дәл ілме) ұсақталған дәрілік өсімдік шикізатын /дәрілік өсімдік препаратын микротолқынды ыдырауға арналған түтік ыдысқа салады, 4 мл *Р суды* және 6 мл *Р азот қышқылын* қосады, толық суланғанға дейін мұқият араластырады және 10-15 минут бойы ұстайды. Түтік ыдысты герметикалық түрде жаулып, қорғаныш қабына, содан кейін микротолқынды жүйенің роторына орналастырады. Әрі қарай 2.1.4.21-1.-кестеде келтірілген бағдарлама бойынша өңдеуді жүзеге асырады.

Цикл соңында түтік ыдысты ауада салқындатды, мұқият ашады және алынған мөлдір немесе аз тұнбасы бар ерітіндіні сандық түрде 50 мл сыйымдылығы бар өлшеуіш колбаға ауыстырады, 0,1 М сутегі хлоридімен жуылған бос фильтр арқылы фильтрлейді, ерітінді көлемін *Р* сумен 25,0 мл-ге дейін жеткізеді және араластырады.

Бақылау ерітіндісі. 4 мл *Р суды* және 6 мл *Р азот қышқылын* реакциялық түтік ыдыста араластырады және сыналатын ерітінді сияқты бағдарлама бойынша микротолқынды жүйенің роторында ұстайды.

2.1.4.21.-1.-кесте – Дәрілік өсімдік шикізатының/препараттың үлгілерін микротолқынды ыдырау жүйесінде өңдеу бағдарламасы

Сатысы	Уақыты (мин)	Температурасы (°С)	Сәулелену қуаты (Вт)
1	9	80	550 дейін
2	7	160	1500 дейін
3	10	200	1800 дейін
4	14	200	1500 дейін

МЫШЬЯКТЫ, КАДМИЙДІ, МЫСТЫ, НИКЕЛЬДІ ЖӘНЕ ҚОРҒАСЫНДЫ ААС ӘДІСІМЕН (2.1.2.22) АТОМИЗАЦИЯЛАУДЫҢ ЭЛЕКТРОТЕРМИЯЛЫҚ ТӘСІЛІМЕН АНЫҚТАУ

А ӘДІСІ

Мышьяқтың, кадмийдің, мыстың, никельдің және қорғасынның құрамы калибрлеу қисығы әдісімен (2.1.2.22, I әдісі) немесе стандартты қоспалар әдісімен (2.1.2.22, II әдісі) 2.1.4.21.-1.-кестеде келтірілген әрбір ауыр металдың салыстыру ерітінділерін және аспаптың сипаттамаларын пайдалана отырып анықталады.

Бақылау ерітіндісінің оптикалық тығыздығының мәні 1 сынама дайындауға сәйкес дайындалған сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығының алынған мәнінен автоматты түрде шегеріледі.

Б ӘДІСІ

2.1.4.21.-3.-кестеде келтірілген жағдайларда мышьяқтың, кадмийдің және қорғасынның құрамын калибрлеу қисығы әдісімен (2.1.2.22, I әдісі) анықтайды.

Сыналатын ерітінді мен бақылау ерітіндісін 2 сынама дайындау әдістемесіне сәйкес дайындайды.

Сыналатын ерітінділердегі элементтердің құрамы калибрлеу қисығымен анықталады. Графикке арналған ерітінділер тиісті иондардың стандартты ерітінділерінен дайындалады.

Қорғасынның құрамын анықтау үшін график 0,005 мкг/мл; 0,01 мкг/мл; 0,02 мкг/мл; 0,04 мкг/мл қорғасын иондарының концентрациясы бар ерітінділерді, кадмийдің құрамын анықтау үшін – 0,0005 мкг/мл, 0,001 мкг/мл, 0,002 мкг/мл, 0,003 мкг/мл кадмий иондарының концентрациясы бар ерітінділерді, мышьяқтың құрамын анықтау үшін – 0,002 мкг/мл; 0,004 мкг/мл; 0,006 мкг/мл; 0,008 мкг/мл мышьяк иондарының концентрациясы бар ерітінділерді пайдалана отырып құрылады.

2.1.4.21.-2.-кесте – Атомизацияның электротермиялық тәсілімен ААС әдісіне арналған құрыл-жабдықтың сипаттамалары

Аспаптың сипаттамалары		As	Cd	Си	Ni	Pb
Толқынның ұзындығы	нм	193,7	228,8	324,8	232	283,5
Саңылауының ені	нм	0,5	0,5	0,5	0,2	0,5
Шам тоғының күші	мА	10	6	7	10	5

Температура озоления	°С	1400	800	800	800	800
Атомизациялану температурасы	°С	2600	1800	2300	2500	2200
Газ ағынының жылдамдығы	л/мин	3	3	3	3	3

2.1.4.21.-3.-кесте – Атомизацияның электротермиялық тәсілімен ААС әдісіне арналған аспаптың сипаттамалары және талдау шарттары

Параметрі		Pb	Cd	As
Аспаптың сипаттамасы				
Толқының ұзындығы	нм	283,3	228,8	193,7
Саңылауының ені	нм	0,5	0,5	0,5R
Шам тоғының күші	мА	10	4	11
Температура озоления	°С	800	600	1400
Атомизациялану температурасы	°С	2000	1700	2600
Интеграциялау типі		шектің ауданы бойынша	шектің ауданы бойынша	шектің ауданы бойынша
Фонды түзету жүйесі (Зееман эффектісінде)		қосулы.	қосулы.	қосулы.
Сыналатын ерітінді сынамасының көлемі, мл		20	10	30 (2 реттен)
Модификатордың дозалау көлемі, мкл		10	10	10 (2 реттен)

МЫШЬЯК ПЕН СЫНАПТЫ СУЫҚ БУ ТӘСІЛІМЕН АТОМИЗАЦИЯЛАЙ ОТЫРЫП, ААС (2.1.2.22) ӘДІСІМЕН НЕМЕСЕ ГИДРИД ӘДІСІМЕН АНЫҚТАУ А ӘДІСІ

Мышьяк пен сынаптың құрамы калибрлеу қисығы әдісімен (2.1.2.22, I әдіс) немесе 2.1.2.22 стандартты қоспалар әдісімен, II әдіс) мышьяк пен сынапты салыстыру ерітінділерін және анықталған элементтің гидрид буларының үздіксіз ағынын генерациялаудың автоматтандырылған жүйесін қолдана отырып анықталады.

Бақылау ерітіндісінің оптикалық тығыздығының мәні сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығының алынған мәнінен автоматты түрде шегеріледі.

Мышьяк

Үлгі ерітіндісі. Жоғарыда сипатталған 19,0 мл сынақ ерітіндісіне немесе бақылау ерітіндісіне 1 мл 200 г/л *P* калий йодиді ерітіндісі қосылады, сынақ ерітіндісі бөлме температурасында шамамен 50 минут немесе 70 °С температурада шамамен 4 минут ұсталады.

Қышқыл реактив. Ауыр металдардан бос хлорсутекті қышқыл, *P*.

Қалпына келтіретін реактив. 5 г / л Р натрий гидроксиді ерітіндісіндегі 6 г/л Р натрий тетрагидробораты ерітіндісі.

2.1.4.21.-2.-кестеде келтірілген аспаптың сипаттамаларын пайдалануға жол беріледі.

Сынап

Үлгі ерітіндісі. Сынақ және бақылау ерітінділері бұрын берілген сипаттамаға сәйкес дайындалады.

Қышқыл реактив. Ауыр металдардан бос 515 г/л хлорсутек қышқылының ерітіндісі, Р.

Қалпына келтіретін реактив. Р ауыр металдардан бос, хлорсутекті қышқылда сұйытылған 10 г/л Р қалайы хлориді ерітіндісі.

2.1.4.21.-4.-кестеде келтірілген аспаптың сипаттамаларын пайдалануға жол беріледі.

Б ӘДІСІ

Сынаптың құрамын 2.1.4.21.-5.-кестеде келтірілген жағдайларда калибрлеу қисығы әдісімен (2.1.2.22, I әдісі) анықтайды.

Сыналатын ерітінді мен бақылау ерітіндісін 2 сынама дайындауға сәйкес дайындайды.

МЫШЬЯКТЫ, КАДМИЙДІ, МЫСТЫ, СЫНАПТЫ, НИКЕЛЬДІ ЖӘНЕ ҚОРҒАСЫНДЫ АЭС - ИСП ӘДІСІМЕН АНЫҚТАУ (2.1.2.41)

Мышьяк, кадмий, мыс, сынап, никель және қорғасынның құрамын калибрлеу қисығы әдісімен (2.1.2.22, I әдіс), әр элементті немесе барлық анықталатын элементтердің қоспасын салыстыру ерітінділерін, сондай-ақ 2.1.4.21.-6.-кестеде келтірілген құрылғының сипаттамаларын қолдана отырып анықтайды.

Бақылау ерітіндісінің эмиссиясы қарқындылығының мәні сыналатын ерітіндінің эмиссиясы қарқындылығының алынған мәнінен автоматты түрде шегеріледі.

2.1.4.21.-4.-кесте – Суық бу тәсілімен немесе гидрид тәсілімен атомизациялаумен ААС әдісіне арналған аспаптың сипаттамалары

Аспаптың сипаттамалары		As	Hg
Толқынның ұзындығы	нм	193,7	253,7
Саңылауының ені	нм	0,2	0,5
Шамның тоғының күші	мА	10	4
Қышқылды реактив ағынының жылдамдығы	мл/мин	1,0	1,0
Қалпына келтіретін реактив ағынының жылдамдығы	мл/мин	1,0	1,0
Үлгі ерітінді ағынының жылдамдығы	мл/мин	7,0	7,0
Адсорбциялық кювет		кварцтық (қыздырылатын)	кварцтық (қыздырылатын)

Аргон, монитор сызығы	нм	430,010	430,010	430,010	430,010	430,010	430,010
Плазма энергиясы	Вт	1200	1200	1200	1200	1200	1200
Фонның түзетуі бар шек алгоритмі		да	да	да	да	да	да

2.1.4.21.-7.-кесте – МС-ИСП әдісі үшін ұсынылатын талдамалық изотоптар және қосымша массалар

Изотоп	Анықталатын элемент
75	Мышьяк
106, 108, 111, 114	Кадмий
63,65	Мыс
202	Сынап
60, 62	Никель
206, 207, 208	Қорғасын

2.1.4.21.-8.-кесте – Дәрілік өсімдік шикізаты мен дәрілік өсімдік препараттарындағы ауыр металдар мен мышьяқтың рұқсат етілген шекті құрамы

Элемент	рұқсат етілген шекті құрамы, ppm
Қорғасын	6,0
Кадмий	1,0
Сынап	0,1
Мышьяк	0,5

Қолайлылық критерийлері: әдістеме болжамды компоненттердің, оның ішінде басқа ауыр металдардың, матрица компоненттерінің және басқа да кедергі көздерінің қатысуымен әрбір анықталатын элементті біржақты бағалауға қабілетті болуы тиіс; ерекшелікті элементті(терді) анықтаудың дұрыстығына арналған талапқа сәйкестікпен расталады.

ҚОЛДАНУ АУҚЫМЫ

Әрбір металл үшін калибрлеу диапазоны Әдістеменің сызықтық диапазоны шегінде болуы тиіс; анықтау диапазонынан тыс концентрациядағы металдың қалдық мөлшері бар сыналаны ерітінділер калибрлеу диапазонындағы концентрацияға дейін сұйытылуы мүмкін.

Қолайлылық критерийлері: диапазон ашылуға арналған сәйкестікпен расталады.

ДҰРЫСТЫҚ

Дұрыстық сертификатталған стандартты үлгінің көмегімен немесе ашылу талабын орындау арқылы расталады.

Ашылуы. Ашылуы үш параллель экспериментте элементтің стандартты үлгісінің белгілі саны (стандартты үлгінің шынайы концентрациясы көрсетілген мәнге сәйкес келсе де, ерекшелікпен белгіленген шекті мәннен 50% - дан 150% - ға дейінгі

диапазондағы концентрацияның үш мәні) енгізілген субстанцияның сыналатын үлгісінде анықталуы мүмкін.

Қолайлылық критерийлері: әр концентрацияның үш анықтамасының орташа мәні үшін ашылу 70% - дан 150% - ға дейін болуы керек.

ҚАЙТАЛАНУ

Сыналатын үлгілер. Реттелетін деңгейге сәйкес келетін концентрациясы бар қолайлы стандартты үлгіні қосу арқылы алты жеке сынақ үлгілері дайындалады немесе үш параллель тәжірибе үшін үш концентрациядағы үлгі дайындалады.

Қолайлылық критерийлері: екі жағдайда да салыстырмалы стандартты ауытқу 2.4.27.-9.-кестеде көрсетілген мәндерден аспауы тиіс.

ЗЕРТХАНАШІЛІК ДӘЛДІК

Әдістеменің аналитикалық дәлдігіне кездейсоқ факторлардың әсері (зертханаішілік өзгерістер) белгіленуі тиіс. Зертханаішілік дәлдікті белгілеу үшін қолайлы сынақтар әр түрлі күндері немесе әртүрлі аспаптарда немесе әртүрлі талдаушылармен қайта талдау жүргізу болып табылады. Зертханаішілік дәлдікті растау үшін үш сынақтың біреуі ғана талап етіледі.

Қабылдау критерийлері: салыстырмалы стандартты ауытқу 2.1.4.21.-9.-кестеде көрсетілген мәндерден аспауы тиіс.

САНДЫҚ АНЫҚТАУ ШЕГІ

Қабылдау өлшемдеріне сәйкес келетін ең аз концентрацияны анықтаңыз. Бұл ретте дұрыстығын анықтау нәтижелерін қолданады.

Қолайлылық критерийлері: сандық анықтау шегі спецификацияның шекті мәнінен төмен болуы тиіс.

2.1.4.21.-9.-кесте – Металл концентрациясының диапазонына байланысты қайталануы және зертханаішілік дәлдігі

Металл концентрациясының диапазоны (мг/кг)	Қайталану (RSD) (%)	Зертханаішілік дәлдік (RSD) (%)
0,01 - 1	20	32
>1	10	16

АНЫҚТАУ ШЕГІ (ҚОСПАЛАРДЫҢ ШЕКТІ ҚҰРАМЫН СЫНАУ ҮШІН ҒАНА ҚОЛДАНҒЫЛАДЫ)

Ең аз концентрацияны анықтайды, оның сигналы бақылау ерітіндісінің сигналынан нақты ерекшеленеді.

Қолайлылық критерийлері: анықтау шегі ерекшеліктің шекті мәніне сәйкес келетін концентрациядан 0,1 еседен аспауы тиіс.

201040022-2019

2.1.4.22. 2-этилгексан қышқылы

Анықтау ішкі стандарт ретінде *P* 3-циклогексилпропан қышқылын қолдана отырып, газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Ішкі стандарттың ерітіндісі. 100 мг 3-циклогексилпропан қышқылы *P* циклогександа ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100 мл дейін жеткізеді.

Сыналатын ерітінді. 0,300 г-ға сыналатын үлгі 4,0 мл 33 % (көл/көл) *P* хлорсутегі қышқылын қосады. 1,0 мл ішкі стандарттың ерітіндісінен 1 мин бойы қатты шайқайды. Оны қабаттары бөлінгенге дейін қалдырады, қажет болған жағдайда центрифугалайды. Сынақ үшін жоғарғы қабат қолданылады.

Салыстыру ерітіндісі. 75,0 мг *P* 2-этилгексан қышқылы ішкі стандартты ерітіндіде ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 50,0 мл дейін жеткізеді. 1,0 мл алынған ерітіндіге 4,0 мл 33 % (көл/көл) *P* хлорсутегі қышқылын қосады және 1 минут бойы қатты шайқайды. Оны қабаттары бөлінгенге дейін қалдырады (қажет болған жағдайда қабаттарды жақсы бөлінуі үшін центрифугаланады). Сынақ үшін жоғарғы қабатты қолданады.

Хроматографиялауды жалынды-ионизациялық детекторы бар газды хроматографта мынадай жағдайларда жүргізеді:

- қалыңдығы 1,0 мкм *P* макрогол 20 000 2-нитротерефталат үлдірімен қапталған, көлемі 10 м С 0,53 мм кең саңылауы бар капиллярлық кварцтық колонка;
- хроматографияға арналған *P* гелий газы;
- тасымалдаушы газдың жылдамдығы 10 мл/мин;
- температураны бағдарламалау режимі:

	Уақыты (мин)	Температурасы (°C)	Температураның көтерілу жылдамдығы (°C/мин)	Ескертпе
Колонка	0-2	40	–	Изотермиялық режим
	2 – 7,3	40 → 200	30	Температураның сызықтық градиенті
	7,3 – 10,3	200		Изотермиялық режим
Сынамаларды енгізу блогы		200		
Детектор		200	–	

1 мкл-ден сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітіндісін хроматографиялайды.

Хроматографиялық жүйе, егер 2-этилгексан қышқылының шектері (бірінші шек) мен ішкі стандарт арасындағы ажыратылым 2,0-ден кем болмаса, жарамды болып саналады.

2-этилгексан қышқылының құрамы пайызбен мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{S_T \times I_S \times m_S \times 2}{S_S \times I_T \times m_T},$$

мұнда:

S_T – сыналатын ерітіндінің хроматограммасындағы
2-этилгексан қышқылы шегінің ауданы;

S_S – салыстыру ерітіндінің хроматограммасындағы
2-этилгексан қышқылы шегінің ауданы;

I_T – сыналатын ерітіндінің хроматограммасындағы
ішкі стандарт шегінің ауданы;

I_S – салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы
ішкі стандарт шегінің ауданы;

t_T – сыналатын үлгінің ілмегі, граммен;

m_S – 2-этилгексан қышқылының ілмегі, граммен.

2.1.5. САНДЫҚ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІ

201050001-2019

2.1.5.1. Қышқыл саны

I_A қышқылдық саны деп 1 г заттың құрамындағы бос қышқылдарды бейтараптандыру үшін қажетті миллиграммдағы калий гидроксидінің мөлшерін атайды.

Жеке фармакопея бабында көрсетілген сыналатын үлгінің 10,0 г немесе сыналатын үлгінің ілмегін индикатор ретінде 0,5 мл *P1 фенолфталеин ерітіндісін* пайдалана отырып, жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде алдын ала 0,1 М калий гидроксиді ерітіндісімен немесе 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен бейтараптандырылған 96% этанол және *P3 петролей эфирінің* тең көлемдегі қоспасының 50 мл-інде ерітеді. Сынақ үлгісінің еруін жақсарту үшін алынған қоспаны қажет болған жағдайда шамамен 90 °С дейін қыздырады және титрлеу процесінде осы температураны сақтайды. Сыналатын үлгі ерігеннен кейін алынған ерітіндіні 15 С ішінде кетпейтін қызғылт бояу пайда болғанға дейін 0,1 М калий гидроксиді ерітіндісімен немесе 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді.

Қышқыл санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_A = \frac{5,61 \cdot V}{m},$$

– сыналатын үлгіні титрлеуге
жұмсалған 0,1 м калий гидроксиді

мұнда:	V	ерітіндісінің (немесе 0,1 м натрий гидроксиді ерітіндісінің) көлемі, миллилитрмен; – сыналатын үлгінің ілмегі, граммен;
	m 5,610	– 0,1 м калий гидроксиді ерітіндісіне (немесе 0,1 м натрий гидроксиді ерітіндісіне) сәйкес келетін 1 мл калий гидроксидінің мөлшері, миллилитрмен.

201050002-2019

2.1.5.2. Эфир саны

I_E эфир саны деп 1 г заттың құрамындағы эфирлерді сабындандыру үшін қажетті миллиграммдағы калий гидроксидінің мөлшерін атайды.

Эфир санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_E = I_S - I_A,$$

мұнда: I_S – сабындану саны;

I_A – қышқыл саны.

201050003-2019

2.1.5.3. Гидроксил саны

I_{OH} гидроксил саны деп 1 г субстанцияны ацилдеу кезінде байланысатын қышқылды бейтараптандыру үшін қажетті миллиграммдағы калий гидроксидінің мөлшері деп аталады.

А ӘДІСІ

2.1.5.3.-1.-кестеге сәйкес алынған сыналатын үлгінің ілмегі жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде ауа тоңазытқышымен жабдықталған, сыйымдылығы 150 мл ацилденуге арналған колбаға орналастырады. *P1 сірке ангидридін ерітіндісін* 2.1.5.3.-1.-кестеде көрсетілген мөлшерде қосады және ауа тоңазытқышына қосады.

2.1.5.3.-1.-кесте – Сыналатын үлгінің ілмегіне және ацилденетін реагент көлеміне байланысты гидроксил санының болжамды мәндері

ИОН болжанатын мәні	Сыналатын үлгінің ілмегі (г)	Ацилдену реагентінің көлемі (мл)
10-100	2,0	5,0
100-150	1,5	5,0
150-200	1,0	5,0
200-250	0,75	5,0
250-300	0,60 немесе 1,20	5,0 немесе 10,0
300 - 350	1,0	10,0

350 - 700	0,75	15,0
700 - 950	0,5	15,0

Колбаны қайнаған су ваннасында 1 сағат бойы қыздырады, ваннадағы су деңгейін колбадағы сұйықтық деңгейінен шамамен 2,5 см жоғары ұстайды. Колбаны моншадан шығарып алады және салқындатады. Содан кейін тоңазытқыштың жоғарғы ұшы арқылы 5 мл *P* су қосады. Егер ерітінді бұлдырланса, оған жұмсалған көлемін белгілей отырып, бұлдырлануы жоғалып кеткенге дейін жеткілікті мөлшерде *P* пиридин қосады. Колбаны шайқап, қайнаған су ваннасында 10 минут ішінде қайта қыздырады, содан кейін колба алып, салқындатады. Тоңазытқыш пен колбаның қабырғаларын алдын ала *P1* фенолфталеин ерітіндісімен бейтараптандырылған 5 мл *P* этанолмен жуады. Алынған ерітіндіні 0,5 мл *P1* фенолфталеин ерітіндісін индикатор ретінде пайдалана отырып, 0,2 м калий гидроксиді спирттінің ерітіндісімен титрлейді. Бақылау тәжірибесін дәл осындай жағдайларда өткізеді.

Гидроксил санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_{\text{OH}} = \frac{28,05 \cdot (V_2 - V_1)}{m} + I_A,$$

	V1	– сыналатын үлгіні титрлеуге жұмсалған спиртті калий гидроксидінің 0,5 М ерітіндісінің көлемі, миллилитрмен;
	V2	бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған спиртті калий гидроксидінің 0,5 м ерітіндісінің көлемі, миллилитрмен;
мұнда:	<i>m</i>	– сыналатын үлгінің ілмегі, граммен;
	28,05	– спиртті калий гидроксидінің 1 мл 0,5 м ерітіндісіне сәйкес келетін калий гидроксидінің мөлшері, миллиграммен;
	I _A	қышқыл саны.

Б ӘДІСІ

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегі сыйымдылығы 5 мл үйкелген шыны немесе қолайлы полимер тығыны бар құрғақ конустық колбаға салады және 2,0 мл *P* пропиондық ангидрид реактивін қосады. Колбаны жабады, сыналатын үлгі ерігенге дейін мұқият шайқайды және жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 2 сағатқа қалдырады. Тығынды ашады, колбаның ішіндегісін сыйымдылығы 500 мл, құрамында *P* циклогександағы 9 г/л *P* анилиннің 25,0 мл ерітіндісі және 30 мл *P* мұзды сірке қышқылы бар кең мойыны бар конустық колбаға ауыстырады. Колбаның ішіндегісін дөңгелек қозғалыстармен араластырады, 5 минутқа қалдырады, 0,05 мл *P* кристалл күлгін ерітіндісін қосады және изумруд жасыл түс

пайда болғанға дейін 0,1 м хлор қышқылының ерітіндісімен титрлейді. Бақылау тәжірибесін дәл осындай жағдайларда өткізеді.

Гидроксил санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_{\text{OH}} = \frac{5610 \cdot (V_1 - V_2)}{m} \cdot 100$$

мұнда:	V1	– сыналатын үлгіні титрлеуге жұмсалған хлор қышқылы ерітіндісінің 0,1 м көлемі, миллилитрмен;
	V2	бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған хлор қышқылы ерітіндісінің 0,1 м көлемі, миллилитрмен;
	m	– сыналатын үлгінің ілмегі, граммен;
	5,610	– хлор қышқылы ерітіндісінің 1 мл 0,1 м ерітіндісіне сәйкес келетін калий гидроксидінің мөлшері, миллиграммен;

Субстанциядағы судың құрамын жартылай гидрометрмен анықтайды (2.1.5.12).

Гидроксил санын қайта есептеу мынадай формула бойынша жүргізіледі:

$$I_{\text{OH}} = (\text{гидроксил санының табылған мәні}) - 31,1 \cdot y,$$

мұнда: y – субстанциядағы судың пайыздық мөлшері.

В ӘДІСІ

2.1.5.3.-2-кестеде көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегін сыйымдылығы 250 мл үйкелген шыны тығыны бар құрғақ конустық колбаға салады және жаңа айдалған Р пиридиннің 5 мл қоспасын – жаңа айдалған Р сірке ангидридін (3:1 көл/көл) қосады, кері тоңазытқышы бар қайнаған су моншасында 1 сағат бойы қыздырады. Содан кейін тоңазытқыштың жоғарғы шеті арқылы 10 мл Р су қосады және 10 минут бойы қыздырады және салқындатады. Фенолфталеинге 0,5 мл калий гидроксиді ерітіндісімен алдын-ала бейтараптандырылған 25 мл Р бутанол қосады: алдымен тоңазытқыштың жоғарғы ұшынан 15 мл Р бутанол қосады, содан кейін тоңазытқышты ажыратып, колбаның қабырғаларын 10 мл Р бутанолмен жуады. 1 мл Р1 фенолфталеин ерітіндісін қосып, 0,5 М калий гидроксидінің спиртті ерітіндісімен титрлейді. Бақылау тәжірибесін дәл осындай жағдайларда өткізеді.

Гидроксил санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_{\text{OH}} = \frac{28,05}{m_1} \cdot \left[V_1 + \frac{m_1 \cdot V_2}{m_2} - V \right],$$

мұнда:	V	– сыналатын үлгіні титрлеуге жұмсалған хлор қышқылы ерітіндісінің 0,5 М көлемі, миллилитрмен;
	V1	бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған калий гидроксидінің спиртті ерітіндісінің 0,5 М көлемі, миллилитрмен;
	V2	бос қышқылдарды титрлеуге жұмсалған спиртті калий гидроксидінің 0,5 м ерітіндісінің көлемі, миллилитрмен
	m ₁	– сыналатын үлгінің ілмегі, граммен.

2.1.5.3.-2.-кесте – Сыналатын үлгінің ілмегіне байланысты гидроксил санының болжамды мәндері

ЮН болжанатын мәні	Сыналатын үлгінің ілмегі (г)
менее 20	10
20-50	5
50-100	3
100-150	2
150-200	1,5
200 - 250	1,25
250-300	1,0
300 - 350	0,75
28,05	m2 – бос қышқылдарды анықтау үшін сыналатын үлгінің ілмегі, граммен; 1 мл 0,5 М калий гидроксидінің спиртті ерітіндісіне сәйкес келетін калий гидроксидінің мөлшері, миллиграммен.

Боялған майларды талдау кезінде титрлеудің соңғы нүктесін потенциометриялық түрде анықтайды (2.1.2.19).

201050004-2019

2.1.5.4. Йод саны

I₁ йод саны деп сипатталған жағдайларда 100 г субстанцияны байланыстыру үшін қажетті граммдағы йодқа қайта есептелген галоген мөлшерін атайды.

Жеке фармакопоя бабында нұсқаулар болмаған жағдайда А әдісі қолданылады. А әдісін В әдісіне ауыстыру валидацияны қажет етеді..

А ӘДІСІ

Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 2.1.5.4.-1.-кестеде келтірілген сыналатын үлгінің мөлшерін айқындау үшін пайдаланады.

Сыналатын үлгінің ілмегін сыйымдылығы 250 мл үйкелген шыны тығыны бар, алдын ала кептірілген немесе Р мұзды сірке қышқылымен жуылған колбаға салады,

жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған жағдайда 15 мл *P* хлороформда ерітеді. Алынған ерітіндіге 25,0 мл *P* йод бромидінің ерітіндісін өте баяу қосады. Колбаны тығынмен жабады және жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 30 минут бойы жиі араластыра отырып, қараңғы жерде ұсталады.

2.1.5.4.-1.-кесте – Сыналатын үлгінің ілмегіне байланысты йод санының болжамды мәндері

Г болжанатын мәні	Сыналатын үлгінің ілмегі (г)
менее 20	1,0
20-60	0,5-0,25
60-100	0,25-0,15
более 100	0,15-0,10

10 мл 100 г/л *P* калий йодиді ерітіндісін, 100 мл *P* суды қосады және 0,1 М натрий тиосульфатының ерітіндісімен сары бояуға түссізденгенге дейін қарқынды түрде араластыра отырып титрлейді. Содан кейін 5 мл *P* крахмал ерітіндісін қосып, түссізденгенге дейін тамшыларға 0,1 М натрий тиосульфатының ерітіндісімен титрлеуді жалғастырады. Бақылау тәжірибесін дәл осындай жағдайларда өткізеді.

Йод санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_1 = \frac{1,269 \cdot (V_2 - V_1)}{m},$$

	V_1	– сыналатын үлгіні титрлеуге жұмсалған натрий тиосульфаты ерітіндісінің 0,1 М көлемі, миллилитрмен;
мұнда:	V_2	бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған натрий тиосульфаты ерітіндісінің 0,1 М көлемі, миллилитрмен;
	m	сыналатын үлгінің ілмегі, граммен

В ӘДІСІ

Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде анықтау үшін 2.1.5.4.-2.-кестеде келтірілген сыналатын үлгінің санын пайдаланады.

Сыналатын үлгінің ілмегі *P* хлорид йоды ерітіндісінің артық мөлшері жалпы санның 50 - 60%, яғни байланысты мөлшерінің 100 - 150% құрайтындай болуы тиіс.

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегін сыйымдылығы 250 мл үйкелген шыны тығыны бар, алдын ала кептірілген немесе *P* мұзды сірке қышқылымен жуылған колбаға орналастырады және жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде *P* циклогексан мен *P* мұзды сірке қышқылының тең көлемінің қоспасында ерітеді.

Қажет болған кезде еріту алдында сыналатын үлгінің ілмегі ерітіледі (балку температурасы 50 °С-тан жоғары). Алынған ерітіндіге 2.1.5.4.-2.-кестеде көрсетілген *P йод хлориді ерітіндісінің* көлемі өте баяу қосылады. Колбаны жабады және жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 30 минут бойы жиі араластыра отырып, қараңғы жерде ұстайды. 10 мл 100 г/л *P калий йодиді* ерітіндісі, 100 мл *P су* қосады және 0,1 М *натрий тиосульфатының ерітіндісімен* титрлейді, сары бояуға түссізденгенге дейін қарқынды түрде араластырады. Содан кейін 5 мл *P крахмал ерітіндісін* қосады және түссізденгенге дейін 0,1 М *натрий тиосульфатының ерітіндісін* тамшылатумен қосып, титрлеуді жалғастырады. Бақылау тәжірибесін дәл осындай жағдайларда өткізеді.

Йод санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_1 = \frac{1269 \cdot (V_2 - V_1)}{m}$$

мұнда:

V1	– сыналатын үлгіні титрлеуге жұмсалған натрий тиосульфаты ерітіндісінің 0,1 М көлемі, миллилитрмен;
V2	бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған натрий тиосульфаты ерітіндісінің 0,1 М көлемі, миллилитрмен;
m	сыналатын үлгінің ілмегі, граммен

2.1.5.4.-2.-кесте – Сыналатын үлгінің ілмегіне және IC1 йод хлориді (йод хлориді) ерітіндісінің көлеміне байланысты йод санының болжамды мәндері

Божанатын <i>I мәні</i>	Сыналатын үлгінің ілмегі (г) (IC1 артық мөлшеріне 150% сәйкес келеді)	Сыналатын үлгінің ілмегі (г) (IC1 артық мөлшеріне 100% сәйкес келеді)	IC1 ерітіндісінің көлемі (мл)
<3	10	10	25
3	8,4613	10,5760	25
5	5,0770	6,3460	25
10	2,5384	3,1730	20
20	0,8461	1,5865	20
40	0,6346	0,7935	20
60	0,4321	0,5288	20
80	0,3173	0,3966	20
100	0,2538	0,3173	20
120	0,2115	0,2644	20
140	0,1813	0,2266	20
160	0,1587	0,1983	20

180	0,1410	0,1762	20
200	0,1269	0,1586	20

201050005-2019

2.1.5.5. Пероксид саны

Ір пероксид саны деп 1000 г субстанциядағы белсенді оттегінің миллиэквиваленттерінде көрсетілген пероксидтер санын атайды.

Пероксид саны төмендегі әдістермен анықталады.

Жеке фармакопея бабында нұсқаулар болмаған жағдайда А әдісі қолданылады. А әдісін В әдісіне ауыстыру растауды қажет етеді.

А ӘДІСІ

5,0 г сыналатын үлгіні сыйымдылығы 250 мл үйкелген шыны тығыны бар конустық колбаға орналастырады, 30 мл *Р* хлороформ қоспасын – *Р* мұзды сірке қышқылын (2:3 көл/көл) қосады. Колбаны сыналатын үлгі ерігенше шайқайды, 0,5 мл *Р* калий йодидінің қаныққан ерітіндісін қосады, дәл 1 мин араластырады және 30 мл *Р* суды қосады. Алынған 0,01 М ерітіндіні *Р* натрий тиосульфатымен титрлейді, үздіксіз қарқынды араластыру кезінде титрантты сары түстің толық түссізденуіне дейін баяу қосады. Содан кейін 5 мл *Р* крахмал ерітіндісін қосады және ерітінді түссізденгенше қарқынды араластырып, титрлеуді жалғастырады. Бақылау тәжірибесін дәл осындай жағдайларда өткізеді. Бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған 0,01 М натрий тиосульфаты ерітіндісінің көлемі 0,1 мл-ден аспауы тиіс.

Пероксид санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_P = \frac{10 \cdot (V_1 - V_2)}{m}$$

	V_1	– сыналатын үлгіні титрлеуге жұмсалған натрий тиосульфатының 0,1 М көлемі, миллилитрмен;
мұнда:	V_2	бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған натрий тиосульфатының 0,1 М көлемі, миллилитрмен;
	m	сыналатын үлгінің ілмегі, граммен

В ӘДІСІ

Сынақтар жарықтан қорғалған жерде жүргізіледі.

50 мл *Р* триметилпентан қоспасын (*Р* мұзды сірке қышқылы (2:3 көл/көл) конустық колбаға салып, тығынмен жабады. Колбаға сыналатын үлгінің ілмегін енгізеді (2.1.5.5.-1.-кесте) және ол толығымен ерігенше дөңгелек қозғалыстармен араластырады.

Алынған ерітіндіге тиісті көлемдегі тамшуырман 0,5 мл Р калий йодиді қаныққан ерітіндісін қосып, колбаны қайтадан тығынмен жабады. Ерітіндіні 60 ±1 с бойы үздіксіз шайқап ұстайды, содан кейін 30 мл Р суды қосады.

Натрий тиосульфатының 0,01 м ерітіндісімен титрлейді, йодтың сары түсі толығымен жойылғанға дейін тұрақты және қарқынды араластыру кезінде біртіндеп титрант қосады. Содан кейін шамамен 0,5 мл Р1 крахмал ерітіндісін қосады және органикалық еріткіш қабатынан йодты толығымен босату үшін, әсіресе эквиваленттік нүктеге жақын, тұрақты қарқынды араластыру арқылы титрлеуді жалғастырады. Натрий тиосульфатының ерітіндісін тамшылармен көк бояу жойылғанға дейін қосады.

Титрлеуге жұмсалған 0,01 М натрий тиосульфаты ерітіндісінің көлеміне байланысты қажет болған жағдайда 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлеуге жол беріледі.

ЕСКЕРТПЕ. Шамамен 70 және одан да көп пероксид саны үшін 15 с-тан 30 с-қа дейінгі крахмалдың түссізденуінің кідірісі байқалады, бұл триметилпентанның су фазасының бетіне қалқып шығу қабілетімен байланысты. Сондықтан еріткішті сулы титрантпен араластырған кезде йодтың толық босап шығуы үшін жеткілікті уақытты сақтау қажет. Мәні 150-ден асатын пероксидті сандар үшін 0,1 М натрий тиосульфатының ерітіндісін қолдану ұсынылады. Фазалардың стратификациялануын болдырмау және йодтың босап шығу уақытын азайту мақсатында қоспаға аз мөлшерде (0,5%-дан 1,0% - ға дейін, м/м) жоғары гидрофильді-нолипофильді теңгерімі бар эмульгаторды (мысалы, полисорбат 60) қосуға жол беріледі.

2.1.5.5.-1.-кесте – Сыналатын үлгінің ілмегіне байланысты пероксид санының болжамды мәндері

Ір болжанатын мәні	Сыналатын үлгінің ілмегі (г)
0-ден 12-ге дейін	5,00-ден 2,00-ге дейін
12-ден 20-ға дейін	2,00-ден 1,20-ға дейін
20-дан 30-ға дейін	1,20-ден 0,80-ге дейін
30-дан 50-ге дейін	0,800-ден 0,500-ге дейін
50-ден 90-ға дейін	0,500-ден 0,300-ге дейін

Бақылау тәжірибесін өткізеді. Егер бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған титранттың көлемі 0,1 мл-ден асса, сынақ жаңадан дайындалған реактивтермен қайталанады.

Пероксид санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_p = \frac{1000 \cdot (V_1 - V_0) \cdot c}{m},$$

– сыналатын үлгіні титрлеуге
жұмсалған натрий

мұнда:

V_0

m

c

тиосульфатының 0,1 М көлемі,
миллилитрмен;

бақылау тәжірибесінде титрлеуге
жұмсалған *натрий*

тиосульфатының 0,1 М көлемі,
миллилитрмен;

сыналатын үлгінің ілмегі, граммен

натрий тиосульфаты ерітіндісінің
бір литріне моль концентрациясы

201050006-2019

2.1.5.6. Сабындану саны

I_S сабындандыру саны деп 1 г заттың құрамындағы бос қышқылдарды бейтараптандыру және күрделі эфирлерді сабындандыру үшін қажетті миллиграммдағы калий гидроксидінің мөлшерін атайды.

Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 2.1.5.6.-1.-кестеде келтірілген сыналатын үлгінің санын айқындау үшін пайдаланады.

Сыналатын үлгінің ілмегін сыйымдылығы 250 мл боросиликатты шыныдан жасалған, кері тоңазытқышпен жабдықталған, үйкелген шыны тығыны бар колбаға орналастырады. 25,0 мл 0,5 М Р спиртті калий гидроксиді ерітіндісі мен бірнеше шыны шарларды қосады. Тоңазытқышты жалғап қосады және жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 30 минут бойы қыздырады. 1 мл Р1 фенолфталеин ерітіндісін қосады, ыстық ерітіндіні дереу 0,5 М сутегі қышқылымен титрлейді. Бақылау тәжірибесін дәл осындай жағдайларда өткізеді.

2.1.5.6.-1.-кесте – Сыналатын үлгінің ілмегіне байланысты сабындау санының болжамды мәндері

I_S болжанатын мәні	Сыналатын үлгінің ілмегі (г)
<3	20
3-тен 10-ға дейін	12-ден 15-ке дейін
10-нан 40-қа дейін	8-ге 12-ге дейін
40-тан 60-қа дейін	5-тен 8-ге дейін
60-тан 100-ге дейін	3-тен 5-ке дейін
100-ден 200-ге дейін	2,5-тен 3-ке дейін
200-ден 300-ге дейін	1-ден 2-ге дейін
300-ден 400-ге дейін	0,5-тен 1-ге дейін

Пероксид санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_S = \frac{28,05 \cdot (V_2 - V_1)}{m}$$

		– сыналатын үлгіні титрлеуге жұмсалған <i>хлорсутек қышқылының</i> 0,5 М көлемі, миллилитрмен;
мұнда:	V1	бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған <i>хлорсутек қышқылының</i> 0,5 М көлемі, миллилитрмен;
	V0	сыналатын үлгінің ілмегі, граммен
	<i>m</i>	.
	28,05	0,5 М <i>хлорсутек қышқылының</i> 1 мл-не сәйкес келетін калий гидроксидінің мөлшері, миллиграммен.

201050007-2019

2.1.5.7. Сабынданбайтын заттар

"Сабынданбайтын заттар" термині 100 °С-тан 105 °С-қа дейінгі температурада ұшпайтын және сабынданғаннан кейін субстанциядан органикалық ерітіндімен экстракциялау жолымен алынатын заттарға қолданылады. Сабынданбайтын заттардың құрамы пайызбен есептеледі (м/м).

Майлаусыз шлифтері бар шыны ыдысты пайдалану қажет.

Жеке фармакопеп бабында көрсетілген сыналатын үлгінің ілмегі сыйымдылығы 250 мл, тоңазытқышпен жабдықталған колбаға салынады. 50 мл 2 М Р спиртті калий гидроксиді ерітіндісін қосады және мезгіл-мезгіл айналмалы қозғалыстармен араластыра отырып су ваннасында 1 сағат бойы қыздырады, содан кейін 25 °С-тан төмен температураға дейін салқындатады. Колбаның ішіндегісін 100 мл Р судың көмегімен бөліп құйғышқа ауыстырады. Алынған ерітіндіні пероксидтен бос эфирмен, Р-ны 100 мл-ден үш рет Р порциялармен мұқият шайқайды. Барлық эфирлі бөлінулерді 40 мл Р суы бар басқа бөліп құйғышқа жинайды, бірнеше минут бойы (5 минуттан артық емес) мұқият шайқайды және қабаттары толық бөлінгенге дейін қалдырады, содан кейін су қабатын тастайды. Эфир қабатын 40 мл порциялармен екі рет Р сумен жуады, содан кейін 30 г/л 40 мл Р калий гидроксиді ерітіндісін және 40 мл Р суды; бұл операцияны үш рет қайталайды. Эфир қабатын фенолфталеин бойынша су қабатындағы теріс сілтілі реакцияға дейін 40 мл порциялармен бірнеше рет Р сумен жуады. Эфирлік қабатты бөліп құйғышты эфирмен жуа отырып, Р пероксидтерден бос, саны жағынан тұрақты массаға дейін жеткізілген колбаға ауыстырады.

Эфирді тиісті сақтық шараларымен шығарылады, қалған бөлігіне 6 мл Р ацетонды қосады. Еріткіш ауа ағынында мұқият алынып тастайды. Колбадағы қалдық 100 °С-тан 105 °с-қа дейінгі температурада тұрақты массаға дейін кептіреді, эксикаторда салқындатады және өлшейді.

Сабынданбайтын заттардың құрамын мынадай формула бойынша есептейді:

$$\frac{100 \cdot a}{m}$$

Сабынданбайтын заттар =

мұнда: a – қалдық массасы, граммен;
 m сыналатын үлгінің ілмегі, граммен

Қалдықты Р фенолфталеин ерітіндісімен алдын-ала бейтараптандырылған 20 мл Р этанолда ерітіп, 0,1 м натрий гидроксиді спиртті ерітіндісімен титрлейді. Егер 0,1 М спиртті гидроксиді ерітіндісінің жұмсалған көлемі 0,2 мл-ден асса, қабаттардың бөлінуі толық болмайды; бұл ретте өлшенген қалдықты тоздандырылған заттар ретінде қарастыруға болмайды. Бұл жағдайда сынақты қайталайды.

201050008-2019

2.1.5.8. Бастапқы хош иісті аминдердегі амин азотын анықтау

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген сынақ үлгісінің ілмегін 50 мл Р сұйытылған хлорсутек қышқылында немесе басқа көрсетілген еріткіште ерітеді және 3 г Р калий бромидін қосады. Мұзды суда салқындатады және 0,1 М натрий нитритінің ерітіндісімен тұрақты араластыру арқылы баяу титрлейді.

Титрлеудің соңғы нүктесін электрометриялық түрде немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген индикатордың көмегімен орнатады.

201050009-2019

2.1.5.9. Күкірт қышқылымен минералданғаннан кейін азотты анықтау

ЖАРТЫЛАЙ МИКРОӘДІС

Шамамен 2 мг азоты бар сынақ үлгісінің ілмегін жағу үшін колбаға салып, 100 г Р калий сульфатын, 5 г Р мыс сульфатын және 2,5 г Р селенді, сондай-ақ үш шыны шардан тұратын ұнтаққа ұсақталған 4 г қоспаны қосады. 5 мл күкірт қышқылын қосады, ол колбаның қабырғаларымен ағып кететіндей етіп колбаның мойнына жабысып қалған бөлшектердің қалдықтарын жуып кетеді. Құтының ішіндегіні дөңгелек қимылмен араластырады. Күкірт қышқылының көп жоғалуын болдырмау үшін колбаның мойны бос жабады, мысалы, қысқа дәнекерленген өсіндісі бар шыны алмұрт тәрізді тығынмен жабады. Колбаны қыздырады, температураны біртіндеп қарқынды қайнатуға және колбаның мойнындағы күкірт қышқылы буларының конденсациясына дейін көтереді; бұл ретте колбаның жоғарғы бөлігі қызып кетпеуін қамтамасыз ету керек. Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде қыздыруды 30 минут бойы жалғастырады. Салқындатады, қатты қалдықты ерітеді, қоспаға 25 мл Р су қосып, қайтадан салқындатып, су буымен айдау құрылғысына қосады. 30 мл Р концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісін қосып, бу қоспасы арқылы бірден

өткізеді. Құрамында 20,0 мл 0,01 М сутегі қышқылы бар қабылдағышқа шамамен 40 мл дистиллятты және тоңазытқыштың ұшын батыру үшін жеткілікті мөлшерде Р суды жинайды. Өткізудің соңында қабылдағышты тоңазытқыштың ұшы қышқыл бетінен жоғары болатындай етіп төмендетеді. Сұйықтықтың қабылдағыштан тоңазытқыштың сыртқы бетіне түсуін болдырмау керек. Дистиллят индикатор ретінде Р метил қызыл аралас ерітіндісін қолдана отырып, 0,01 М натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді.

Сынақты сыналатын үлгінің орнына 50 мг Р глюкозаны пайдалана отырып қайталайды.

Пайызбен азот құрамын мынадай формула бойынша есептейді:

Азоттың құрамы

$$= \frac{0,01401 \cdot (V_2 - V_1)}{m},$$

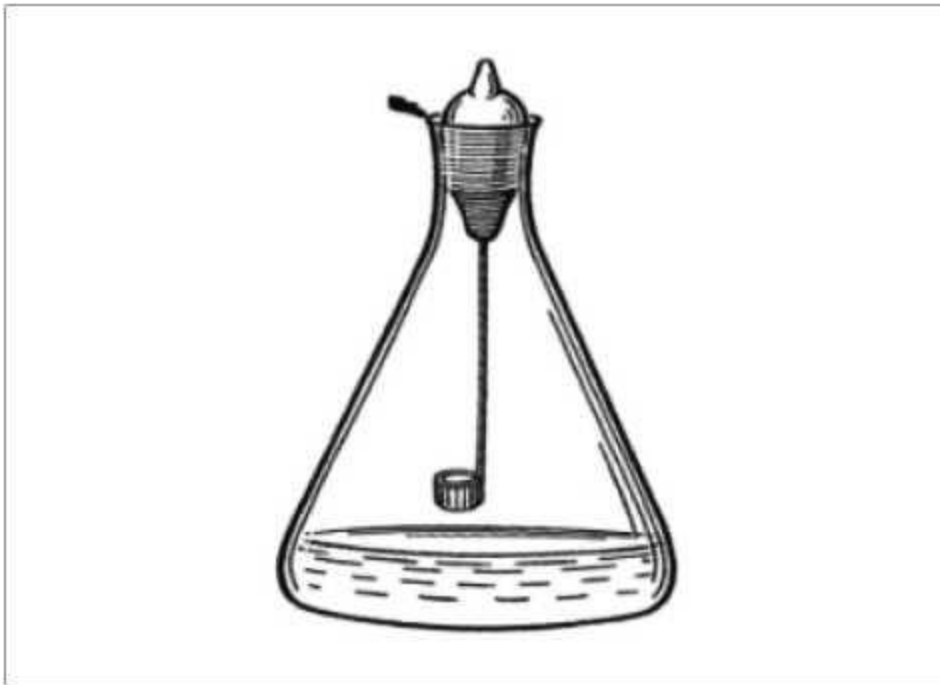
	V1	– сыналатын үлгінің аспасын жаққаннан кейін алынған ерітіндіні титрлеуге жұмсалған 0,01 М натрий гидроксиді ерітіндісінің көлемі, миллилитрмен;
мұнда:	V0	глюкозаны жаққаннан кейін алынған ерітіндіні титрлеуге жұмсалған 0,01 М натрий гидроксиді ерітіндісінің көлемі, миллилитрмен;
	m	сыналатын үлгінің ілмегі, граммен

201050010-2019

2.1.5.10. Оттегісі бар колбада жағу әдісі

Бұл әдіс оттегіде жану арқылы органикалық заттардың ыдырауына, нәтижесінде пайда болған жану өнімдерін сіңіретін сұйықтықта ерітуге, содан кейін ерітіндіде иондар түрінде болатын элементтерді анықтауға негізделген. Бұл әдіс галогендерді (фтор, хлор, бром және йод), күкірт пен фосфорды анықтау үшін қолданылады.

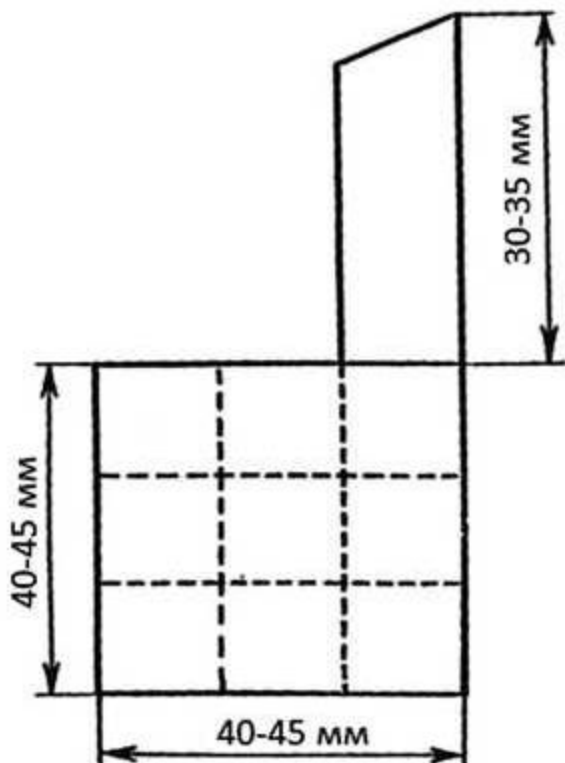
Өртеуге арналған колба сыйымдылығы 500 мл кем емес боросиликатты шыныдан жасалған, үйкелген шыны тығыны бар конус тәрізді колба болып табылады, оған диаметрі 0,7 мм-ден 0,8 мм-ге дейінгі платина, нихром немесе платина-иридий сымы дәнекерленген, ол колба түбінен 1,5 см-ден 2,0 см-ге дейінгі арақашықтықта сондай материалдан жасалған себет немесе спираль тәрізді үлгідегі ұстағышпен бітеді (2.1.5.10.-1-сурет).



2.1.5.10.-1.-сурет. – Оттегіде жағуға арналған колба

Сыналатын субстанцияны мұқият ұсақтайды және жеке фармакопея бабында көрсетілген мөлшерді фильтр қағазының бір бөлігінің ортасына 40 мм-ден 45 мм-ге дейінгі мөлшерде орналастырады және 2.5.10.-2.-суреттегі схемаға сәйкес ені шамамен 10 мм және ұзындығы 30-35 мм шығыңқы болатын жолақты қалдыра отырып, пакет түрінде орайды.

Егер жеке фармакопея бабында қағазды литий карбонатымен сіңдіру керек деп көрсетілсе, онда қолданар алдында қағаздың ортасын *P литий карбонатының* қаныққан ерітіндісімен ылғалдандырылады және 100 – 105 °С температурада кептіргіш шкафта кептіріледі.



2.1.5.10.-2.-сурет. – Пакетті дайындауға арналған фильтр қағазы

Сұйықтықты сынау кезінде ілмегі парафинмен балқыған капиллярға немесе полиэтиленнен, нитропенкадан немесе метилцеллюлозадан жасалған капсулаға орналастырады. Ұшу қиын сұйықтықтар үшін қос қағаз қапшықты қолдануға рұқсат етіледі. Жақпа тәрізді субстанцияларды талдау үшін нитропенкадан жасалған капсуланы немесе балауыз қағаздан жасалған пакетті қолданады. Капсулалар мен капиллярларды төмендегі схемаға сәйкес фильтр қағазына пакетке орайды. Жарқылдап жанатын қатты және май тәрізді субстанциялар жағдайында ілмекке 3 мг-ден 5 мг-ға дейін парафинді қосады.

Үлгісі бар дайындалған пакетті ұстап тұрғышқа орналастырады. Колбаға Р суы немесе жану өнімдерін сіңіруге арналған жеке фармакопоя бабында көрсетілген ерітіндіні енгізеді. Соңы сұйықтық деңгейінен жоғары түтіктің көмегімен оттегі тоғын өткізіп, колбадан ауаны шығарады. Содан кейін фильтр қағазының бос жолағының тар ұшын мұқият өртеп, дереу колбаны Р суға малынған тығынмен тығыз жабады. Колбаны бүкіл жану процесінде тығыз жабық күйде қалдырады. Жану өнімдерін толық еріту үшін колбаны қатты шайқайды, салқындатады және шамамен 5 минуттан кейін, жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған жағдайда, мұқият ашады. Колбаның түбін және қабырғаларын, сондай-ақ үлгідегі ұстағышты Р сумен жуады. Жуудың сулары негізгі ерітіндіге қосылады және элементті жеке фармакопоя бабында көрсетілген әдіспен анықтауды жүргізеді.

Параллель түрде бақылау тәжірибесі жүргізіледі.

ЕСКЕРТПЕ. Сынақ жүргізу кезінде сақтық шараларын сақтау қажет (қорғаныш көзілдірігін пайдалану, колбаны сақтандырғыш қапқа орналастыру, қорғаныс экранын орнату). Күйдіру колбасы мұқият жуылып, онда органикалық заттар мен ерітінділердің іздері болмауы керек.

201050011-2019

2.1.5.11. Комплексометриялық титрлеу

АЛЮМИНИЙ

Жеке фармакопея бабында көрсетілген 20,0 мл ерітіндіні сыйымдылығы 500 мл конустық колбаға салады, 25,0 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісін және 155 г/л Р аммоний ацетаты және Р сұйытылған сірке қышқылы ерітіндісінің тең көлемінің 10 мл қоспасын қосады. 2 мин бойы қайнатады және салқындатады. 50 мл Р этанол және 3 мл жаңадан дайындалған Р этанолдағы 0,25 г/л дитизон ерітіндісін қосады. Натрий эдетатының артық мөлшерін ерітінді жасыл-көк түстен қызғылт-күлгінге ауысқанға дейін 0,1 М мырыш сульфаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісі 2,698 мг Al сәйкес келеді.

ВИСМУТ

Жеке фармакопея бабында көрсетілген ерітінді сыйымдылығы 500 мл конустық колбаға салынады. Жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде ерітінді 250 мл дейін Р сумен сұйытылады, араластыру кезінде Р концентрацияланған аммиак ерітіндісін қоспа буланғанға дейін тамшылап қосады. 0,5 мл Р азот қышқылын қосады, 70 °С температурада булану толығымен жойылғанша қыздырады, шамамен 50 мг Р ксиленол сарғыш индикаторлық қоспасын қосады және ерітіндінің қызғылт-күлгін түсі сарыға ауысқанға дейін 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісі 20,90 мг Вi сәйкес келеді.

КАЛЬЦИЙ

Жеке фармакопея бабында көрсетілген ерітіндіні сыйымдылығы 500 мл конустық колбаға салады. Ерітіндінің көлемі Р сумен 300 мл-ге дейін жеткізеді, 6,0 мл Р концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісін, шамамен 200 мг кальконкарбон қышқылының индикаторлық қоспасын қосады және ерітіндінің күлгін түсі қаныққан көкке ауысқанға дейін 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісі 4,008 мг Са сәйкес келеді.

МАГНИЙ

Жеке фармакопея бабында көрсетілген ерітіндіні сыйымдылығы 500 мл конустық колбаға салады. Ерітіндінің көлемін Р сумен 300 мл-ге дейін жеткізеді, рН 10,0 болатын 10 мл Р аммиак буферлік ерітіндісі нжәне шамамен 50 мг 11 Р қара уландырылған индикаторлық қоспасын қосады. Ерітіндіні шамамен 40 °С температураға дейін қыздырады және осы температурада 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісімен ерітіндінің күлгін түсі қаныққан көкке ауысқанға дейін титрлейді.

1 мл 0,1 МР натрий эдетаты 2,431 мг Mg сәйкес келеді.

ҚОРҒАСЫН

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген ерітіндіні сыйымдылығы 500 мл конустық колбаға салады, ерітіндінің көлемін р сумен 200 мл дейін жеткізеді, шамамен 50 г. Р ксиленол сарғыш индикаторлық қоспасын, содан кейін ерітіндінің күлгін-қызғылт түсі пайда болғанға дейін Р гексаметилентетрамин қосады. Ерітіндінің күлгін-қызғылт түсі сарыға ауысқанға дейін 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісі 20,72 мг Рb сәйкес келеді.

МЫРЬШ

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген ерітіндіні сыйымдылығы 500 мл конустық колбаға салады, ерітіндінің көлемі Р сумен 200 мл дейін жеткізеді, шамамен 50 мг Р ксиленол сарғыш индикаторлық қоспасын, содан кейін ерітіндінің күлгін-қызғылт түсі пайда болғанға дейін Р гексаметилентетрамин қосады. 2 г Р гексаметилентетрамин артық қосады және ерітіндінің күлгін-қызғылт түсі сарыға ауысқанға дейін 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісімен титрлейді.

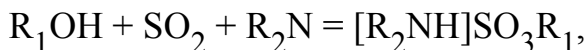
1 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісі 6,54 мг Zn сәйкес келеді.

201050012-2019

2.1.5.12. Су: жартылай микроәдіспен анықтау

Суды жартылай микроәдіспен анықтау (К.Фишер әдісі) судың жеткілікті буферлік сыйымдылығы бар негіз болған кезде қолайлы сусыз ортада судың күкірт диоксиді мен йодпен сандық реакциясына негізделген.

Реакция теңдеулер бойынша мынадай стехиометриялық екі сатыда жүреді:



мұнда:

R_1OH

R_2N

– алифатты спирт;

негіз (пиридин және имидазол).

К. Фишердің реактиві. Метанолдағы күкірт диоксиді, йод және пиридин (немесе имидазол) ерітіндісі.

Метанолда ерімейтін қатты субстанциялардағы суды айқындау кезінде ұсақталған ілмекті Р метанолмен шайқайды, содан кейін К.Фишер реактивімен титрлейді. Кейбір субстанцияларды немесе субстанциялардың қоспаларын жеке фармакопоя баптарындағы нұсқауларға сәйкес Р сусыз сірке қышқылында, Р хлороформда, Р пиридинде немесе басқа еріткіштерде ерітуге болады. К. Фишер реагентінің көмегімен гигроскопиялық және кристалдану суын анықтауға болады.

К. Фишер реактиві реактивтің бір немесе бірнеше компоненттерімен әрекеттесетін субстанцияларды талдау үшін қолданылмайды.

АСПАП

Аспап титрлеуге арналған түтік ыдыстан тұрады, ол:

- екі бірдей платина электродтармен;
- еріткіш пен титрантты жеткізуге арналған өткізбейтін кіру саңылаулармен;
- құрғатқыш арқылы ауаны беруге арналған кіру тесігімен;
- тығыны немесе сұйықтыққа арналған тығыздағышы бар үлгі үшін кіру тесігімен жабдықталған.

Кіру саңылауларының жүйелері құрғақ азотты жеткізуге немесе еріткіштерді бүркуге де жарамды.

Титрлеуді аспапқа қоса берілген нұсқаулықтарға сәйкес орындайды. Сынақ процесінде реактивтер мен еріткіштерді атмосфералық ылғалдан қорғауды қамтамасыз ету керек. Титрлеудің соңғы нүктесін электр тогының көзіне қосылған екі бірдей индикатор электродтардың көмегімен анықтайды, осылайша электродтар арасында тұрақты ток (*Вольтамперметрлік титрлеу*) немесе тұрақты кернеу сақталады (*2.1.2.18. Амперметрлік титрлеу*). Тікелей титрлеу кезінде (А әдісі) титранттың қосылуы тұрақты ток кернеуінің төмендеуіне немесе титрлеудің соңғы нүктесі басталғанға дейін тұрақты кернеудің жоғарылауына әкеледі. Әдетте титрлеудің соңғы нүктесін автоматты түрде анықтайтын құрылғыны қолданады. Құрылғының біліктілігін сапа жүйесі шеңберінде белгіленген рәсімдерге сәйкес, мысалы, қолайлы сертификатталған стандартты үлгіні пайдалана отырып жүргізеді.

Титрді орнату. Титрлеуге арналған түтік ыдысқа *P метанол*, қажет болған жағдайда кептірілген *метанол* немесе титрант өндірушісі ұсынған еріткіш қосылады. Аспап үшін қолданылатын жағдайда өлшеу ұяшығынан қалдық суды кетіруге арналған құрылғыны пайдаланады немесе алдын-ала титрлеуді орындайды. Судың тиісті мөлшерін салады (құяды) (*P су* немесе сертификатталған су стандарты) және қажетті уақыт ішінде араластырып титрлейді. Пайдаланылатын титранттың титрі өндіруші көрсеткендегіден кемінде 80%-ы болуы тиіс. Титр бірінші пайдаланудың алдында және содан кейін тиісті уақыт аралығында орнатады.

Басқа нұсқаулар болмаған жағдайда А әдісін пайдаланады.

А әдісі. Титрлеуге арналған түтік ыдысқа жеке фармакопоя бабында көрсетілген немесе титрант өндірушісі ұсынған *P метанолды* немесе еріткішті орналастырады. Құрылғы үшін қолданылатын жағдайда өлшеу ұяшығынан қалдық суды кетіруге арналған құрылғы пайдаланылады немесе алдын-ала титрлеу орындалады. Сынақ үлгісін тез орналастырады және экстракция үшін қажетті уақыт ішінде араластыра отырып титрлейді.

Б әдісі. Титрлеуге арналған түтік ыдысқа *P метанолды* немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген немесе титрант өндірушісі ұсынған еріткішті орналастырады.

Құрылғы үшін қолданылатын жағдайда өлшеу ұяшығынан қалдық суды кетіруге арналған құрылғы қолданылады немесе алдын-ала титрлеу орындалады. Қажетті дәрежеге дейін ұсақталған сынақ үлгісін тез титрлеуге арналған түтік ыдысқа орналастырады. Шамамен 1 мл артық алынған титранттың дәл өлшенген көлемі немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген көлем қосылады. Түтік ыдыстың ішіндегісін араластыру кезінде жарықтан қорғалған жерде 1 минут немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген уақыт ішінде ұстайды. Артық реактивті *P* метанол немесе судың нақты белгілі мөлшері бар жеке фармакопоя бабында көрсетілген еріткіш арқылы титрлейді.

Жүйенің жарамдылығы. Таңдалған титрантпен анықтаманың жарамдылығы субстанцияның, титранттың және еріткіштің әрбір комбинациясы үшін расталуға тиіс. Мысал ретінде төменде келтірілген әдістеме 2,5 мг-ден 25 мг-ға дейін суы бар үлгілерге жарамды.

Субстанциядағы судың мөлшерін таңдалған "реактив/еріткіш" жүйесін қолдану арқылы анықтайды. Осыдан кейін, титрлеу үшін сай келетін нысанда дәл сол түтік ыдысқа белгілі бір *P* су мөлшерін бірізді түрде қосады, ол субстанциядағы табылған мөлшердің шамамен 50-100%-ына сәйкес келеді (кем дегенде 5 қосу) және әр қосқаннан кейін судың құрамын анықтайды. Әр су қосқаннан кейін ашылу (*r*) мәнін пайызбен мынадай формула бойынша есептейді:

$$r = 100 \cdot \frac{W_2}{W_1},$$

мұнда:

W_1

– қосылған су мөлшері,
миллилитрмен;

W_2

– қосылған су мөлшері,
миллилитрмен.

Ашудың орташа мәнін (*r*) пайызбен есептейді. "Реактив / еріткіш" жүйесі, егер *r* 97,5% - дан 102,5% - ға дейінгі көрсеткішті құраса, жарамды болып саналады.

Сызықтық тәуелділік теңдеуін есептейді. Қосылған судың жалпы мөлшерін *x* осі бойынша, ал *y* осі бойынша – сыналатын үлгі (*M*) үшін анықталған судың бастапқы мөлшерінің және әрбір су қосылғаннан кейін анықталған судың жалпы мөлшерінің сомасын қояды. Көлбеу (*b*) бұрышының тангенсін, *y(a)* осіне кесілген кесіндіні және калибрлеу қисығын экстраполяциялау кезінде *x(d)* осіне кесілген кесіндіні есептейді.

Қателікті пайызбен мынадай (e_1 және e_2) формулалары бойынша есептейді:

$$e_1 = 100 \frac{a - M}{M},$$

$$e_2 = 100 \frac{|d| - M}{M},$$

мұнда:

a

– миллиграмм судың құрамына тең у осін кесетін кесіндінің шамасы;

d

– миллиграмм судың құрамына тең x осін кесетін кесіндінің шамасы;

M

– сыналатын үлгідегі судың құрамы миллиграммен.

"Реактив / еріткіш" жүйесі, егер:

–

$|e_1|$ және $|e_2|$:

2,5 %аспайтын мөлшерде болса,

– b мәні 0,975-тен 1,025-ке дейінгі аралықта болса, жарамды деп саналады.

201050013-2019

2.1.5.13. Су: микроанықтау

ПРИНЦИП

Суды кулонометриялық титрлеу жеткілікті буферлік сыйымдылығы бар негіз болған кезде сусыз ортада күкірт диоксиді мен йодты судың сандық реакциясына негізделген. Жалпы 2.1.5.12. Су: жартылай микроәдіспен анықтау фармакопея бабында сипатталған көлемдік әдіске қарағанда йод йодидтің тотығуы кезінде реакциялық жасушада электрохимиялық жолмен алынады. Анодта алынған йод, реакция ұяшығындағы сумен және күкірт диоксидімен бірден әрекеттеседі. Сыналатын үлгідегі судың мөлшері электр тогының (амперлерде) күші ретінде көрсетілген, уақытқа (секундтарда) көбейтілген және титрлеудің соңғы нүктесі басталғанға дейін йод алу үшін пайдаланылатын электр мөлшеріне (кулондарда) тікелей пропорционалды. Реакция ұяшығындағы барлық су реакцияға түскенде, артық йодтың пайда болуымен анықталатын титрлеу соңғы нүктесіне жетеді. Бір моль йод бір моль суға сәйкес келеді, ал электр қуаты 10,71 Кл 1 мг суға сәйкес келеді.

Реакция ұяшығындағы ылғалды алдын-ала титрлеу арқылы кетіреді, яғни электролиттік реактив сыналатын үлгіні талдаудың алдында құрғағанға дейін титрлейді

Жеке анықтамалар келесі жағдайларда реактивтің сол ерітіндісінде рет-ретімен орындалуы мүмкін:

- сыналатын қоспаның әрбір компоненті басқа компоненттермен үйлесімді;

- басқа реакциялар болмайды;
- электролиттік реактивтің су көлемі мен сыйымдылығы жеткілікті.

Кулонометриялық титрлеу судың аз мөлшерін (10 мкг - ден) сандық түрде анықтауға арналған, бірақ репродуктивтілікті ескере отырып, ұсынылатын аралық 100 мкг-ден 10 мг-ға дейін.

Әдістің дұрыстығы мен дәлдігі негізінен сыналатын үлгіні дайындау тәсіліне және атмосфералық ылғалдың жүйеге әсер ету дәрежесіне байланысты. Жүйені бақылау базалық сызықтың дрейфін өлшеу арқылы жүзеге асырылады.

АСПАП

Аспап реакциялық ұяшықтан, электродтардан және магниттік араластырғыштан тұрады. Реакциялық ұяшық үлкен анодтан және кіші катодтан тұрады. Электродтың дизайнына байланысты екі бөлімді де диафрагмамен бөлуге болады. Әр бөлімде платина электродтары бар. Сұйықтық немесе еріген үлгілер бөлуші аралықтан шприцтің көмегімен енгізіледі. Балама ретінде булану техникасын пайдалануға болады, онда сынақ үлгісі пеште қыздырылады, су буланып, ұяшыққа құрғақ инертті газ ағынымен жіберіледі. Ұяшыққа қатты үлгілердің түсуіне жол бермеген дұрыс. Алайда, егер қатты үлгілерде сынақ жүргізу қажет болса, герметикалық түрде жабылатын енгізуді пайдаланады; бұл ретте аспапқа атмосфералық ылғалдың түсуін болдырмау үшін шаралар қабылдануы тиіс, мысалы, құрғақ инертті газ атмосферасында қолғаппен бокста жасалатын жұмыс. Талдау әдістері дисплеймен жабдықталған тиісті электрондық құрылғының көмегімен бақылануы тиіс.

Аспаптың біліктілігі сапа жүйесінің белгіленген рәсімдеріне сәйкес, мысалы, тиісті түрде сертификатталған стандартты үлгілерді пайдалана отырып жүргізіледі. Пеші бар аспап үшін аспаптың жұмыс сипаттамаларын тексеруге арналған амоксициллин тригидратының стандартты үлгісі қолданылуы мүмкін.

ӘДІСТЕМЕ

Реакция ұяшығының бөліктері өндірушінің нұсқауларына сәйкес *R микроәдісімен суды анықтау үшін электролиттік реактивпен* толтырады және тұрақты титрлеудің соңғы нүктесіне дейін кулонометриялық алдын-ала титрлеуді орындайды. Содан кейін сыналатын үлгінің көрсетілген мөлшерін реакциялық ұяшыққа орналастырады, жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 30 с ішінде араластырады және титрлеудің тұрақты соңғы нүктесіне дейін қайтадан титрлейді. Пеш пайдаланылған жағдайда сыналатын үлгінің көрсетілген санын пешке орналастырады және қыздырады. Реакция ұяшығындағы үлгіден суды буландырғаннан кейін титрлеу жүргізіледі. Балама түрде ұзақ қыздыру процесінде реакциялық ерітіндіде жиналған суды жоғалтуды болдырмау үшін буланған су дереу титрлейді, сонымен бір мезгілде сыналатын үлгіні пеште қыздырады. Құрылғының көрсеткіштерін жазып алады және

қажет болған жағдайда үлгідегі судың пайызын немесе мөлшерін есептейді. Қажет болған жағдайда, оны үлгінің түрі немесе сынама дайындау қажет етсе бақылау тәжірибесі орындалады.

ДҰРЫСТЫҒЫН РАСТАУ

Белгілі бір уақыт аралығыннан кейін, кем дегенде, бірқатар үлгілерді титрлеудің басында және соңында, сәйкес келетін стандарт үлгіні қолдана отырып, сынамадағы судың мөлшерімен бірдей мөлшердегі судың дәл ілмегін орналастырады және кулонометриялық титрлеуді орындайды. Ашылуы 1000 мкг H_2O ілмегі үшін 97,5%- дан 102,5% - ға дейінгі диапазонда және 100 мкг H_2O ілмегі үшін 90,0%-дан 110,0% - ға дейінгі диапазонда болуы тиіс.

201050014-2019

2.1.5.14. Жалпы белок

Осы бөлімде сипатталған сандық анықтау әдістердің көпшілігі сатылымда бар жиынтықтарды қолдана отырып жасалуы мүмкін.

1 ӘДС

Ерітіндідегі ақуыз құрылымында хош иісті аминқышқылдарының, негізінен тирозин мен триптофанның болуына байланысты толқын ұзындығы 280 нм болатын ультракүлгін сәулені сіңіреді. Ақуыздардың бұл қасиетін оларды сандық анықтау үшін пайдалануға болады. Егер ақуызды еріту үшін қолданылатын буферлік ерітінді суға қатысты оптикалық тығыздықтың үлкен мәніне ие болса, онда кедергі келтіретін заттар болады. Кедергі келтіретін заттардың әсерін компенсациялық ерітінді ретінде буферлік ерітіндіні қолдану арқылы жоюға болады. Бірақ, егер кедергі келтіретін заттар жоғары оптикалық тығыздыққа ие болса, онда нәтижелерге күмән келтіруге болады. Төмен концентрацияда ақуыз кювет қабырғаларына адсорбциялануы мүмкін, бұл оның ерітіндідегі құрамының айтарлықтай төмен нәтижесіне әкеледі. Бұған жол бермеу үшін ақуыздың жоғары концентрациясы бар үлгілерін дайындайды немесе пісіру кезінде иондық емес жуғыш заттарды қолданады.

Сыналатын ерітінді. Сыналатын үлгінің ерітіндісін жеке фармакопоя бабында көрсетілген буферлік ерітіндіде 0,2 мг/мл-ден 2 мг/мл-ге дейінгі ақуыз концентрациясымен дайындайды.

Салыстыру ерітіндісі. Сол буферлік ерітіндіде және сыналатын ерітіндідегідей ақуыз концентрациясы бар анықталатын ақуыз үшін тиісті стандартты үлгідегі ерітіндіні дайындайды.

Әдістеме. Сынақ жүргізу кезінде сыналатын ерітіндіні, салыстыру ерітіндісін және компенсациялық ерітіндіні бірдей температурада ұстайды. Көрсетілген буферлік ерітіндіні компенсациялық ерітінді ретінде пайдалана отырып, сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығын (2.1.2.24) және толқын ұзындығы 280 нм кварц кюветтеріндегі

салыстыру ерітіндісін анықтайды. Дәл нәтиже алу үшін оптикалық тығыздық мәндері ақуыздың белгілі бір концентрациясы аралығындағы сызықтық талаптарға сәйкес келуі керек.

Жарық шашырауы. Ақуызды анықтау дәлдігі сыналатын үлгінің ерітіндісімен жарықтың шашырауына байланысты төмендеуі мүмкін. Егер ерітіндідегі ақуыз өлшенетін жарықтың толқын ұзындығымен (250 нм-ден 300 нм-ге дейін) салыстырылатын бөлшектер түрінде болса, жарық ағынының шашырауы сыналатын үлгінің оптикалық тығыздығының едәуір артуына әкеледі. Жарықтың шашырауын ескере отырып, толқын ұзындығы 280 нм болатын оптикалық тығыздықты есептеу үшін толқын ұзындығы 320 нм, 325 нм, 330 нм, 335 нм, 340 нм, 345 нм және 350 нм болатын сынақ ерітіндісінің оптикалық тығыздығы анықталады. Алынған оптикалық тығыздықтың логарифмінің толқын ұзындығының логарифміне тәуелділік графигі құрылады және сызықтық регрессияны қолдана отырып, қолданылатын нүктелерге сәйкес келетін калибрлеу қисығы жүргізіледі. Толқын ұзындығы 280 нм болатын оптикалық тығыздықтың логарифмін анықтау үшін алынған қисық экстраполяцияланады. Бұл мәннің антилогарифмі-жарықтың шашырауына қатысты оптикалық тығыздық. Ерітіндідегі ақуыздың оптикалық тығыздығының мәнін анықтау үшін алынған мәндерді толқын ұзындығы 280 нм болатын жалпы оптикалық тығыздықтан жарықтың шашырауына қатысты оптикалық тығыздықты шегеріп түзетеді. Жарықтың шашырауының әсерін азайту үшін, әсіресе ерітіндінің айтарлықтай бұлдырлығы кезінде, оны мөлшері 0,2 мкм тері тесігі бар ақуызды сіңірмейтін фильтр арқылы фильтрден өткізуге немесе центрифугалау арқылы жарық етуге болады.

Есептеулер. Есептеулер үшін түзетілген оптикалық тығыздық мәндері қолданылады. Сыналатын ерітіндідегі ақуыз концентрациясын (C_u) мынадай теңдеу бойынша есептейді:

$$C_u = C_s (A_u / A_s),$$

мұнда:	C_s –	миллилитрге миллиграммен салыстыру ерітіндісіндегі ақуыз концентрациясы;
	A_u –	сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығының түзетілген мәні;
	A_s –	салыстыру ерітіндісінің оптикалық тығыздығының түзетілген мәні.

2 ӘДІС

Бұл әдіс (әдетте Лоури ақуызын сандық анықтау әдісі деп аталады) фосформолибден-вольфрам аралас қышқыл хромогенді фосформолибден-вольфрам реактивінде ақуызбен қалпына келтіруге негізделген, нәтижесінде толқын ұзындығы 750 нм болатын максималды сіңіру пайда болады. Фосформолибден-вольфрам реактиві негізінен тирозин қалдықтарымен өзара басым әрекеттеседі. Бояу бөлме

температурасында 20-30 минуттан кейін максимумға жетеді, содан кейін біртіндеп түссіздену пайда болады. Бұл әдіс кедергі келтіретін заттарға сезімтал болғандықтан, сынақ үлгісінен ақуызды тұндыру әдісін қолдануға болады. Көптеген кедергі келтіретін заттар бояудың әлсіреуін тудырады, бірақ кейбір жуғыш заттарды қолдану бояудың жоғарылауына алып келуі мүмкін. Тұздың жоғары концентрациясы тұнбаның түзілуіне алып келуі мүмкін. Ақуыздардың әртүрлі түрлері түс қанықтығында әр түрлі болуы мүмкін болғандықтан, стандартты үлгі мен сынақ ақуызы бірдей болуы керек. Сыналатын ерітіндіні дайындау алдында, қажет болған жағдайда, араластыратын заттарды төменде сипатталған әдістеме бойынша сыналатын үлгідегі ақуыздан бөледі. Кедергі жасайтын заттардың әсерін дәл өлшеулер жүргізу үшін жеткілікті деңгейде сыналатын ақуыздың шоғырлануын қамтамасыз ететін сұйыту жолымен азайтуға болады.

Осы әдіспен қолданылатын барлық буферлік ерітінділер мен реактивтерді дайындау үшін *P тазартылған су* қолданылады.

Сыналатын ерітінді. Сынақ үлгісінің ерітіндісін жеке фармакопея бабында көрсетілген буферлік ерітіндіде калибрлеу қисығының концентрациясы аралығының шегінде ақуыздардың концентрациясымен дайындайды. Тиісті буферлік ерітінді сыналатын ерітіндінің 10,0-ден 10,5-ке дейінгі рН мәнін қамтамасыз етеді.

Салыстыру ерітінділері. Жеке фармакопея бабында көрсетілген буферлік ерітіндіде ақуыздың тиісті стандартты үлгісінің ерітіндісін дайындайды. Алынған ерітіндінің порцияларын 5 мкг/мл-ден 100 мкг/мл-ге дейінгі аралықта біркелкі бөлінген ақуыз концентрациясымен салыстырудың кемінде бес ерітіндісін алу үшін сол буферлік ерітіндімен сұйытады.

Бақылау ерітіндісі. Сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітінділерін дайындау үшін пайдаланылатын буферлік ерітінді.

Мыс сульфатының реактиві. 100 мг *P мыс(II) сульфаты* және 0,2 г *P натрий тартратын P тазартылған суда* ерітіп, ерітінді көлемін сол еріткішпен 50 мл-ге дейін жеткізеді. 10 г *P сусыз натрий карбонатын P тазартылған суда* ерітіп, ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 50 мл-ге дейін жеткізеді. Натрий карбонатының ерітіндісіне баяу араластыра отырып мыс сульфатының ерітіндісін құяды. Ерітінді 24 сағат ішінде қолданылады.

Мыс сілтілі реактиві. Мыс сульфатының реактив қоспасы – 50 г / л *P натрий додецил-сульфатының ерітіндісі* – 32 г/л *P натрий гидроксиді ерітіндісі* (1: 2: 1 көл/көл) . Бөлме температурасында сақтайды және екі апта бойы қолданады.

Фосформолибденді-вольфрамды сұйытылған реактив. 5 мл *P фосформолибденді-вольфрам реактивін* және 55 мл *P тазартылған суды* араластырады. Бөлме температурасы кезінде қара шыныдан жасалған контейнерде сақтайды.

Әдістеме.

1,0 мл әрбір салыстыру ерітіндісіне, сыналатын ерітіндіге мен бақылау ерітіндісіне 1,0 мл сілтілік реактив қосады және араластырады. 10 мин ұстайды. Сұйытылған 0,5 мл фосформолибден-вольфрам реактивін қосады, араластырады және 30 мин бойы бөлме температурасында ұстайды. Бақылау ерітіндісін компенсациялық ерітінді ретінде пайдалана отырып, 750 нм толқын ұзындығы кезіндегі ерітінділердің оптикалық тығыздығын (2.1.2.24) өлшейді.

Есептеулер. Оптикалық тығыздықтың ақуыз концентрациясына тәуелділігі сызықтық емес; алайда, егер калибрлеу қисығын құру үшін қолданылатын концентрация аралығы аз болса, ол сызықтыққа жақындайды. Салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығыздығының ақуыз концентрациясына тәуелділік графигін құрылады және сызықтық регрессияны қолдана отырып, калибрлеу қисығын құрылады. Сынақ ерітіндісінің калибрлеу қисығы мен оптикалық тығыздығына негізінде сыналатын ерітіндідегі ақуыз концентрациясы анықталады.

Кедергі жасайтын заттар. Ұсынылған әдістемеді сынақ жүргізгенге дейін кедергі келтіретін заттарды сынақ үлгісінің ерітіндісіне дезоксихолаттрихлорсірке қышқылы қосылған кезде ақуыздарды тұндыру арқылы алады. Бұл әдіс ақуыздарды сұйытылған ерітіндіден шоғырландыру үшін де қолданылуы мүмкін.

0,1 мл 1,5 г/л *P* натрий дезоксихолаты ерітіндісін сыналатын үлгінің 1 мл ерітіндісіне қосады, құйынды шайқағышта араластырады және бөлме температурасында 10 минут ұстайды. 720 г/л *P* трихлорсірке қышқылының 0,1 мл ерітіндісін қосады және құйынды шайқағышта араластырады. 30 минут ішінде 3000 G үдеткен кезде центрифугалайды, декантталады және қалған сұйықтықты тамшуырман алып тастайды. Алынған ақуыз тұнбасы 1 мл мыс сілті реактивінде ериді.

3 ӘДІС

Бұл әдіс (әдетте Бредфордтың сандық әдісі деп аталады) ақуыздың 470 НМ-ден 595 нм-ге дейінгі толқын ұзындығының 90 НМ қышқыл көк бояғышпен байланыстырылуына байланысты сіңу максимумының өзгеруіне негізделген. Қышқыл көк 90 бояғыш ақуыздағы аргинин мен лизиннің қалдықтарын белсенді түрде байланыстырады, бұл әртүрлі ақуыздарды сандық анықтауда қателіктерге әкелуі мүмкін. Стандартты үлгі ретінде пайдаланылатын ақуыз сыналатын ақуыз сияқты болуы керек. Кедергі келтіретін заттар салыстырмалы түрде аз, бірақ сынақ үлгісінде детергенттер мен амфолиттердің болуын болдырмау керек. Қатты сілтілі үлгілер қышқыл реагентімен әрекеттесе алады.

Осы әдіспен қолданылатын барлық буферлік ерітінділер мен реактивтерді дайындау үшін *P* тазартылған су қолданылады.

Сыналатын ерітінді. Сыналатын үлгінің ерітіндісін жеке фармакопоя бабында көрсетілген буферлік ерітіндіде калибрлеу қисығының концентрация аралығы шегінде ақуыз концентрациясымен дайындайды.

Салыстыру ерітінділері. Жеке фармакопея бабында көрсетілген буферлік ерітіндіде ақуыздың тиісті стандартты үлгісінің ерітіндісін дайындайды. Алынған ерітіндінің порцияларын 0,1 мкг/мл-ден 1 мкг/мл-ге дейінгі аралықта біркелкі бөлінген ақуыз концентрациясымен салыстырудың кемінде бес ерітіндісін алу үшін сол буферлік ерітіндімен сұйытады.

Бақылау ерітіндісі. Сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітінділерін дайындау үшін қолданылатын буферлік ерітінді.

Қышқыл көк 90 реактиві. 0,10 г *P 90 қышқыл көкті* 50 мл 96% *P этанолда* ерітеді. 100 мл *P фосфор қышқылын* қосады, ерітіндінің көлемін *P тазартылған сумен* 1000 мл-ге дейін жеткізіп, араластырады. Ерітіндіні фильтрлеп, бөлме температурасында қара шыны контейнерде сақтайды. Сақтау кезінде бояғыш тұнба түседі, сондықтан реагентті қолданар алдында фильтрлеу керек.

Әдістеме. Әрбір салыстыру ерітіндісінің 0,100 мл-ге, сыналатын ерітіндіге және бақылау ерітіндісіне 5 мл 90 қышқыл көк реактивін қосады, төңкеріп араластырады. Өнімділіктің нашарлауына алып келетін көбіктің пайда болуын қаламайды. Салыстыру ерітінділерінің және сынақ ерітіндісінің оптикалық тығыздығын (2.1.2.24) 595 нм толқын ұзындығында компенсациялық ерітінді ретінде бақылау ерітіндісін пайдалана отырып өлшейді. Кварцты (кремнийлі) спектрофотометриялық кюветтерді, бояғышты осы материалдармен байланыстыру салдарынан пайдалануға жол берілмейді.

Есептеулер. Оптикалық тығыздықтың ақуыз концентрациясына тәуелділігі сызықтық емес, алайда егер калибрлеу қисығын құру үшін қолданылатын концентрация аралығы аз болса, ол сызықтыққа жақындайды. Салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығыздығының ақуыз концентрациясына тәуелділік графигі құрылады және сызықтық регрессияны қолдана отырып, калибрлеу қисығы құрылады. Сынақ ерітіндісінің калибрлеу қисығы мен оптикалық тығыздығы негізінде сыналатын ерітіндідегі ақуыз концентрациясы анықталады.

4 ӘДІС

Бұл әдіс (әдетте бицинхонин қышқылымен немесе ЦКБ әдісімен сандық анықтау әдісі деп аталады) екі валентті мыс ионының ақуызымен (Cu^{2+}) моновалентті мыс ионына (Cu^+) дейін қалыпқа келуге негізделген. Бицинхон қышқылының реактиві моновалентті мыс ионын анықтау үшін қолданылады. Кейбір заттар реакцияның жүруіне кедергі келтіреді, олардың әсерін дәл өлшеу үшін жеткілікті деңгейде ақуыз концентрациясын қамтамасыз ететін сұйыту арқылы азайтуға болады. Кедергі келтіретін заттарды жою үшін 2-Әдіс бөлімінде сипатталған ақуызды тұндыру әдісін де пайдалануға болады. Ақуыздардың әртүрлі түрлері түстің әртүрлі қанықтығын беруі мүмкін болғандықтан, стандартты үлгі мен сынақ ақуызы бірдей болуы керек.

Осы әдіспен қолданылатын барлық буферлік ерітінділер мен реактивтерді дайындау үшін *P тазартылған су* пайдаланылады.

Сыналатын ерітінді. Сыналатын үлгінің ерітіндісін жеке фармакопея бабында көрсетілген буферлік ерітіндіде калибрлеу қисығының концентрация аралығы шегіндегі ақуыз концентрациясымен дайындайды.

Салыстыру ерітінділері. Жеке фармакопея бабында көрсетілген буферлік ерітіндіде ақуыздың тиісті стандартты үлгісінің ерітіндісін дайындайды. Алынған ерітіндінің порцияларын 10 мкг/мл-ден 1200 мкг/мл-ге дейінгі аралықта біркелкі бөлінген ақуыз концентрациясымен салыстырудың кемінде бес ерітіндісін алу үшін сол буферлік ерітіндімен сұйытады.

Бақылау ерітіндісі. Сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітінділерін дайындау үшін қолданылатын буферлік ерітінді.

ЦКБ реактив. 10 г Р динатрий бицинхонинаты, 20 г Р натрий карбонаты моногидраты, 1,6 г Р натрий тартраты, 4 г Р натрий гидроксиді және 9,5 г Р натрий гидрокарбонаты тазартылған суда ерітіледі. Қажет болған жағдайда ерітіндінің рН-ы Р натрий гидроксиді ерітіндісімен немесе Р натрий гидрокарбонаты ерітіндісімен 11,25 мәніне дейін түзетеді және Р тазартылған сумен 1000 мл көлеміне дейін жеткізеді, араластырады.

Мыс-ЦКБ реактиві. 1 мл 40 г/л Р мыс сульфаты пентагидраты ерітіндісін және 50 мл БЦК реагенті араласады.

Әдістеме. Әрбір 0,1 мл салыстыру ерітіндісі, сыналатын ерітінді мен бақылау ерітіндісі 2 мл мыс-ЦКБ реактивімен араласады және араластырылады. Алынған ерітінділерді 37 °С температурада 30 минут инкубациялайды, уақытты белгілеп, бөлме температурасына дейін салқындатады. Инкубация аяқталғаннан кейін 60 минуттан кейін кварцты кюветтерде салыстыру ерітінділерінің және 562 нм толқын ұзындығы кезінде сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы (2.1.2.24) компенсациялық ерітінді ретінде бақылау ерітіндісін пайдалана отырып өлшенеді. Ерітінділерді бөлме температурасына дейін салқындатқаннан кейін олардың түсінің қанықтығы біртіндеп артатынын ескеру қажет.

Есептеулер. Оптикалық тығыздықтың ақуыз концентрациясына тәуелділігі сызықтық емес, бірақ егер калибрлеу қисығын құру үшін қолданылатын концентрация аралығы аз болса, ол сызықтыққа жақындайды. Салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығыздығының ақуыз концентрациясына тәуелділік графигі құрылады және сызықтық регрессиясын пайдалана отырып, калибрлеу қисығы құрылады. Сынақ ерітіндісінің калибрлеу қисығы мен оптикалық тығыздығы негізінде сыналатын ерітіндідегі ақуыз концентрациясы анықталады.

5 ӘДІСІ

Бұл әдіс (әдетте сандық биурет әдісі деп аталады) мыс ионының (Cu^{2+}) сілтілік ортадағы ақуызмен әрекеттесуіне негізделген, нәтижесінде толқын ұзындығы 545 нм болатын максималды сіңіру пайда болады. Бұл әдіс иммуноглобулин мен альбумин

үлгілерінің тең мөлшерлері арасындағы минималды айырмашылықты анықтап табады. Натрий гидроксиді мен биурет реактивін аралас реактив түрінде қосу, натрий гидроксидін қосқаннан кейін жеткіліксіз араластыру немесе натрий гидроксиді мен биурет реактивін қосу арасындағы ұзақ уақыт кезеңі иммуноглобулин үлгілерінің оптикалық тығыздығының мәндерін альбумин үлгілерімен салыстырғанда арттыратады. Кедергі келтіретін заттардың әсерін азайту үшін пайдаланылатын трихлорсірке қышқылды әдіс 500 мкг/мл-ден төмен концентрациядағы сынақ үлгілеріндегі ақуыз мөлшерін анықтау үшін де қолданылуы мүмкін.

Осы әдіспен қолданылатын барлық буферлік ерітінділер мен реактивтерді дайындау үшін *P тазартылған су* қолданылады.

Сыналатын ерітінді. Сынақ үлгісінің ерітіндісін калибрлеу қисығының концентрация аралығы шегінде ақуыз концентрациясы бар 9 г/л *P натрий хлориді* ерітіндісінде дайындайды.

Салыстыру ерітінділері. 9 г/л *P натрий хлориді* ерітіндісінде ақуыздың тиісті стандартты үлгісінің ерітіндісін дайындайды. Алынған ерітіндінің порциялары 0,5 мг/мл-ден 10 мг/мл-ге дейінгі аралықта біркелкі бөлінген ақуыз концентрациясымен салыстырудың кемінде үш ерітіндісін алу үшін 9 г/л *P натрий хлориді* ерітіндісімен сұйытылады.

Бақылау ерітіндісі. 9 г/л *P натрий хлориді* ерітіндісі.

Биуретиктік реактив. 3,46 г *P мыс(II) сульфатын* 10 мл *P тазартылған ыстық сумен* ерітіп, салқындатады (А ерітіндісі). 34,6 г *P натрий цитратын* және 20,0 г *P сусыз натрий карбонаты* 80 мл *P тазартылған ыстық суда* ерітіп, салқындатады (Б). А және В ерітінділерін араластырып, *P тазартылған сумен* 200 мл көлеміне дейін жеткізеді. Алынған ерітіндіні алты ай ішінде қолданады. Егер ол бұлдыр болса немесе тұнба пайда болса, реактивті пайдалануға болмайды.

Әдістеме. Сыналатын ерітіндінің 1 көлеміне 60 г/л Р натрий гидроксиді ерітіндісінің тең көлемін қосады және араластырады. Биурет реактивін сыналатын ерітіндінің 0,4 көлеміне тең мөлшерде бірден қосады және тез араластырады. 15°С-тан 25 °С-қа дейінгі температурада кемінде 15 минут ұстайды. биурет реактивін қосқаннан кейін 90 минут ішінде салыстыру ерітінділерінің және 545 нм толқын ұзындығы кезінде сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығын (2.1.2.24) компенсациялық ерітінді ретінде бақылау ерітіндісін пайдалана отырып өлшейді. Бұлдыр ерітінділер немесе тұнбасы бар ерітінділер ақуыз концентрациясын анықтауға жарамсыз.

Есептеулер. Оптикалық тығыздықтың ақуыз концентрациясына тәуелділігі салыстыру ерітінділеріне арналған ақуыз концентрациясының көрсетілген аралығы аясында сызықтыққа жуық сипатқа ие. Салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығыздығының ақуыз концентрациясына тәуелділік графигі құрылады және сызықтық регрессияны пайдалана отырып, калибрлеу қисығын құрылады. Калибрлеу қисығы үшін түзету коэффициенті есептеледі. Егер сызықтық тәуелділіктің түзету

коэффициенті кемінде 0,99 болса, жүйе жарамды деп саналады. Сынақ ерітіндісінің калибрлеу қисығы мен оптикалық тығыздығы негізінде сыналатын ерітіндідегі ақуыз концентрациясы анықталады.

Кедергі жасайтын заттар. Кедергі келтіретін заттардың әсерін азайту үшін ақуызды сыналатын үлгіден былайша тұндыруға болады: сыналатын үлгінің ерітіндісінің 1 көлеміне 500 г/л *P трихлорсірке қышқылы* ерітіндісінің 0,1 көлемін қосады, тұнба үстіндегі сұйықтықты алып тастайды және тұнбаны кішігірім көлемдегі 0,5 *M натрий гидроксиді ерітіндісінде* ерітеді. Алынған ерітіндіні сынақ ерітіндісін дайындау үшін пайдаланады.

6 ӘДІС

Бұл флуориметриялық әдіс ақуыздың бастапқы амин топтарымен (*N*-соңындағы амин қышқылы және ϵ -лизин қалдықтарының амин тобы) әрекеттесетін *о*-фтал альдегидімен ақуызды дериваттандыруға негізделген. *О*-фтал альдегидін қосудың алдында ақуыздың гидролизімен сандық анықтаудың сезімталдығы жоғарылауы мүмкін. Гидролиз фтал альдегид реактивімен реакцияға қолжетімді ақуыз құрылымына кіретін аминқышқылдарының *а*-амин топтарын жасайды. Бұл әдіс ақуыздың өте аз мөлшерін қажет етеді. Бастапқы аминдер, мысалы, трис (гидроксиметил)-аминометан және амин қышқылы буферлік ерітінділері фтал альдегидпен әрекеттеседі, сондықтан оларды болдырмау немесе алып тастау керек. Аммиак жоғары концентрацияда фтал альдегидімен әрекеттеседі. Аминнің фталий альдегидімен әрекеттесуі нәтижесінде алынған флуоресценция тұрақсыз болуы мүмкін. Бұл әдісті стандарттау үшін автоматтандырылған процедураларды пайдалану дұрыстық пен дәлдікті арттыруы мүмкін.

Осы әдісте қолданылатын барлық буферлік ерітінділер мен реактивтерді дайындау үшін *P тазартылған су* қолданылады.

Сыналатын ерітінді. Сынақ үлгісінің ерітіндісін салыстыру ерітінділерінің концентрациясы шегінде ақуыз концентрациясы бар 9 г / л *P натрий хлориді* ерітіндісінде сынақ үлгісін дайындайды. Фтал альдегидінің реактивін қосудың алдында рН ерітіндісінің мәнін 8-ден 10,5-ке дейін жеткізеді.

Салыстыру ерітінділері. 9 г/л *P натрий хлориді* ерітіндісінде ақуыздың тиісті стандартты үлгісінің ерітіндісін дайындайды. Алынған ерітіндінің бөліктері 10мкг/мл-ден 200 мкг/мл-ге дейінгі аралықта біркелкі бөлінген ақуыз концентрациясымен салыстырудың кемінде бес ерітіндісін алу үшін 9 г/л *P натрий хлориді* ерітіндісімен сұйытады. Фтал альдегидінің реактивін қосудың алдында рН ерітіндісінің мәнін 8-ден 10,5-ке дейін жеткізеді.

Бақылау ерітіндісі. 9 г/л *P натрий хлориді* ерітіндісі.

Боратты буферлік ерітінді. 61,83 г *P бор қышқылын* тазартылған суда ерітеді, рН ерітіндісін *P калий гидроксиді* ерітіндісімен 10,4 мәніне дейін түзетеді және *P тазартылған сумен* 1000 мл көлеміне дейін жеткізеді, араластырады.

Фталь альдегидінің негізгі ерітіндісі. 1,20 г *P* фталь альдегидін 1,5 мл *P* метанолда ерітеді, 100 мл борат буферлік ерітіндісін қосады және араластырады. 0,6 мл 300 г/л макрогол ерітіндісі 23 *P* лаурил эфирін қосып, араластырады. Бөлме температурасында сақтайды және үш апта бойы пайдаланады.

Фталь альдегид реактиві. Фталь альдегидінің негізгі ерітіндісінің 5 мл-не 15 мкл *P* 2-меркаптоэтанол қосады. Ерітіндіні пайдалану алдында кемінде 30 минут бұрын дайындайды. 24 сағат ішінде пайдаланады.

Әдістеме. Сыналатын ерітіндіні 10 мкл-ден және фталь альдегидінің 0,1 мл реактивімен салыстырылатын әрбір ерітіндіні араластырады, қайта араластырады және бөлме температурасында 15 мин бойы ұстайды. 0,5 *M* натрий гидроксидінің ерітіндісін 3 мл-ден қосады және қайта араластырады. Салыстыру ерітінділерінің және сыналатын ерітіндінің флуоресценциясын (2.1.2.20) қоздырушы сәулеленудің толқын ұзындығы 340 нм және шығарылатын сәулеленудің толқын ұзындығы 440 нм-ден 455 нм-ге дейін болған кезде анықтайды. Алынған ерітінділердің флуоресценция қарқындылығын тек бір рет өлшейді, өйткені сәуле флуоресценция қарқындылығын төмендетеді.

Есептеулер. Флуоресценцияның ақуыз концентрациясына тәуелділігі сызықты болып табылады. Салыстыру ерітінділерінің флуоресценция қарқындылығының ақуыз концентрациясына тәуелділік графигі құрылады және сызықтық регрессияны пайдалана отырып, калибрлеу қисығы құрылады. Калибрлеу қисығы мен сыналатын ерітіндінің флуоресценциясының қарқындылығын негізінде сыналатын ерітіндідегі ақуыз концентрациясын анықтайды.

7 ӘДІС

Бұл әдіс ақуызды анықтау әдісі ретінде азотты анықтауға негізделген. Сынақ үлгісінде құрамында азоты бар басқа заттардың болуы осы әдіспен ақуызды анықтауға кедергі келтіретіндей әсер етуі мүмкін. Азотты анықтау әдістемесі талдау барысында сыналатын үлгінің бұзылуына негізделген, бірақ сулы ортадағы ақуыз құрамымен шектелмейді.

А әдістемесі. Анықтау күкірт қышқылымен минералданғаннан кейін азотты анықтау талаптарына сәйкес жүргізіледі (2.1.5.9) немесе азотты сандық анықтау үшін сатылуда қолжетімді Кьельдаль құрал-жабдығын пайдаланады.

В әдістемесі. Азотты анықтау үшін сатуда қолжетімді болатын аспаптар жарамды. Азотты анықтау аспаптарының көпшілігінде пиролиз пайдаланылады (яғни 1000 °C-қа жететін температурада оттегі болған кезде үлгіні жағу). Бұл жағдайда сыналатын үлгілердегі азоттан азот оксиді (NO) және басқа азот оксидтері (NO_x) түзіледі. Кейбір аспаптарда азот оксидтері жылу өткізгіштік детекторымен сандық түрде анықталатын азот газына айналады. Басқа аспаптарда азот оксидін (NO) қозған күйде азот диоксидін алу үшін (NO₂*), ыдырау кезінде сәуле шығаратын озонмен (O₃) араластырады, оны химиллюминесцентті детектор көмегімен сандық тұрғыдан анықтауға болады.

Пиролиздің сынамасы мен параметрлерін енгізуді оңтайландыру, сондай-ақ талдау процесінің тұрақтылығын бағалау үшін құрамы сыналатын ақуыздың құрамына ұқсас салыстырмалы түрде таза стандартты ақуыз үлгісі пайдаланылады.

Есептеулер. Ақуыз концентрациясын сыналатын үлгідегі азот құрамын ақуыздағы азоттың белгілі құрамына бөлу арқылы есептейді. Ақуыздағы азоттың белгілі құрамын ақуыздың химиялық құрамына байланысты немесе қолайлы стандартты үлгімен салыстыру арқылы анықтауға болады.

201050015-2019

2.1.5.15. Анизидин саны

Анизидин саны ($I_{АН}$) деп келесі әдістемеге сәйкес панизидинмен реакциядан кейін 100 мл еріткіштер қоспасында 1 г сыналатын заттың ерітіндісінің 1 см қабаты бар кюветте өлшенген 100 есе үлкейтілген оптикалық тығыздыққа тең екінші тотығу өнімдерінің (альдегидтер, кетондар) сыналатын заттағы (май, қатты майлар, липидтер) құрамын анықтайтын сан аталады.

Күн сәулесінің әсерінен аулақ бола отырып, операцияларды мүмкіндігінше тез орындайды.

Сыналатын ерітінді (а). Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде сыналатын үлгінің 0,500 г *P* триметилпентанда ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 25,0 мл-ге жеткізеді.

Сыналатын ерітінді (б). 5,0 мл сыналатын ерітіндіге (а) 1,0 мл 2,5 г/л *P* п-анизидин ерітіндісін *P* мұзды сірке қышқылында қосады, шайқайды және жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Салыстыру ерітіндісі. 5,0 мл *P* триметилпентанға 1,0 мл 2,5 г/л *P* п-анизидин ерітіндісін *P* мұзды сірке қышқылында қосады, шайқайды және қорғалған жарықтан қорғалған жерде сақтайды. *P* п-анизидин ерітіндісін жаңадан дайындалған күйінде пайдаланады.

Өтемдік сұйықтық ретінде *P* триметилпентан пайдалана отырып, сыналатын ерітіндінің (а) оптикалық тығыздығын (2.1.2.24) толқын ұзындығы 350 нм кезінде сіңіру максимумында өлшейді. Сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығын (б) 350 нм кезінде оны дайындағаннан кейін тура 10 минуттан соң компенсациялық ерітінді ретінде салыстыру ерітіндісін пайдалана отырып өлшейді.

Анизидин санын мынадай формула бойынша есептейді:

$$I_{АН} = \frac{25 \cdot (12A_1 - A_2)}{m},$$

мұнда:	A1	– сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы (б) 350 нм кезінде;
	A2	– сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы (а) 350 нм кезінде;
	<i>m</i>	– сыналатын ерітіндіні (а) дайындау үшін алынған сыналатын үлгінің ілмегі, граммен ;
	1,2	сыналатын ерітінділердің көлемін ескеретін коэффициент.

2.1.6. БИОЛОГИЯЛЫҚ СЫНАҚТАР

201060001-2019

2.1.6.1. Стерильділік

Осы жалпы фармакопея бабы стерильділік талабы қойылатын әртүрлі дәрілік заттардың (ДЗ) – инъекцияға, инфузияға, көз тамшыларына, пленкаларға, фармацевтикалық субстанцияларға және қосымша заттарға, соның ішінде биологиялық дәрілік препараттар мен олардың еріткіштеріне және т.б. арналған препараттардың стерильділігін сынау әдістеріне қолданылады.

СЫНАҚТЫ ӨТКІЗУ ТАЛАПТАРЫ

Стерильділікке сынау асептикалық жағдайларда ламинарлық қондырғыларда, таза үй-жайларда немесе А тазалық сыныбының оқшаулағыштарында жүргізіледі. Контаминацияны болдырмайтын шаралар биологиялық дәрілік препараттарды (БДП) қоса алғанда, ДЗ сыналатын үлгілерінде болуы мүмкін микроорганизмдерге зиянды әсер етпеуі тиіс. Сынақ талаптары тиісті өндірістік және зертханалық практика қағидаларына сәйкес үнемі бақыланады.

СТЕРИЛЬДІЛІКТІ СЫНАУ ӘДІСТЕРІ

Стерильділікке сынау екі әдіспен жүргізіледі: тікелей себу әдісімен немесе мембраналық фильтрлеу әдісімен. Мембраналық фильтрлеу әдісі препараттың табиғаты, оның физика-химиялық қасиеттері оны мембраналық фильтрлер арқылы фильтрлеуге мүмкіндік беретін барлық жағдайларда қолданылады.

Тікелей себу әдісін микробқа қарсы әсері жоқ немесе микробқа қарсы әсерін сұйыту немесе инактивациялау арқылы жоюға болатын дәрілердің стерильділігін сынау үшін, сондай-ақ мембраналық фильтрлеу әдісімен сынау мүмкін емес үлгілер үшін қолданады.

Стерильділікке сынау кезінде тиісті теріс бақылаулар параллель түрде жүргізіледі.

1. Сынау әдістемесінің жарамдылығын тексеру (микробқа қарсы әрекетті анықтау)

Стерильділікке сынау әдістемесінің жарамдылығын тексеруді мынадай жағдайларда жүргізген жөн:

- а) жаңа препараттың стерильділігіне сынақ жүргізу кезінде;
- б) сынақтың эксперименттік талаптарына кез келген өзгерістер енгізу кезінде;
- в) препарат құрамы өзгерген жағдайда немесе оны өндіру технологиясында өзгерістер болған кезде.

Микробқа қарсы әсерді тексеру үшін қоректік ортаның өсу қасиеттерін бағалау кезінде бірдей тест штамдары қолданылады (2.1.6.1.-3-кесте).

Микробқа қарсы әсерді анықтау стерильділікке сынау сияқты бірдей әдістермен және жағдайларда жүргізіледі.

Мембраналық филтрлеу. Жарамдылықты тексеру (микробқа қарсы әрекетті анықтау) сыналатын үлгінің стерильділігін сынаумен бір мезгілде орындалуы мүмкін (2.2 т.). Сыналатын үлгінің талап етілетін мөлшерін филтрге ауыстырғаннан кейін жуу сұйықтығының соңғы порциясына микроорганизмдердің 100-ден аспайтын колония құраушы бірлік (КҚБ) тест-штамдарын енгізеді (2.2.8-т.).

Тікелей себу. Жарамдылығын тексеру кезінде (микробқа қарсы әсерін анықтау) соңғы концентрациясы 1 мл-де 100 КОЕ-ден аспайтын тест-штамдардың жүзінділері дайындалады. Сынақты микроорганизмдердің әр түрімен жүргізеді.

10 мл тиісті қоректік ортасы бар әрбір тест-штаммы үшін 4 пробирканы пайдаланады. Микроорганизм дақылы бар алғашқы екі пробиркаға сыналатын үлгінің 1 мл (г)-нан, ал қалған екеуіне – 1 мл еріткіштен (оң бақылау) енгізеді. Барлық төрт пробиркаға 1 мл-нан тиісті тест-штамм енгізіледі.

Тиогликольді ортадағы себінділерді 3 тәулік бойы $32,5 \pm 2,5$ °С температурада инкубациялайды. Сұйық соя-казеин немесе Сабуро сұйық ортасындағы дақылдарды $22,5 \pm 2,5$ °С температурада 5 күн инкубациялайды.

Нәтижелерді есепке алуды тәжірибелік және бақылау дақылдарындағы микроорганизмдердің тест-штамдарының өсуін салыстыра отырып, өтпелі жарықта көрінімді түрде жүргізеді. Егер тәжірибелік пробиркаларда байқалған өсімді сыналатын үлгісі жоқ бақылау егістеріндегі өсумен көзбен салыстыратын болса, сынақ жағдайында препараттың микробқа қарсы әсері жоқ деген қорытынды жасалады. Бұл жағдайда стерильділікке сынауды стандартты әдістермен жүргізеді.

Егер тест-штамның өсуі бақылауда байқалса және тәжірибеде өсу болмаса, сыналатын үлгінің микробқа қарсы әсері бар деп саналады, оны жою керек.

1.1. Препараттың микробқа қарсы әсерін жою

Препараттың микробқа қарсы әсерін жою үшін мыналар қолданылады:

А) еріткіштің/сұйылтқыштың/қоректік ортаның үлкен көлемін алып, сыналатын үлгіні сұйылтуды ұлғайтады (бірақ сыналатын үлгінің 1 мл-не (г-на) 200 мл-ден артық емес). ЖДП үшін тек қоректік ортамен сұйытуға жол беріледі.

Препараттың микробқа қарсы әсерін бейтараптандыруды қамтамасыз ететін қоректік орта мен тұқым материалы көлемінің эксперименттік белгіленген арақатынасы препаратты стерильділікке сынау кезінде сақталуы тиіс.

Б) егер препарат Сулы сұйылтқыштарда немесе изопропилмиристатында (ИПМ) еритін болса, кейіннен фильтрлерді жуу арқылы мембраналық фильтрлеу әдісін қолданады.

В) өнеркәсіптік өндірісте немесе зертханада дайындалған стерильді бейтараптандырғыш сұйықтықты мынадай құрамда пайдалануға жол беріледі:

Твина-80	30,0 г
Жұмыртқа лецитині	3,0 г
L-гистидин гидрохлориді	1,0 г
Пептон	
(ет немесе казеин)	1,0 г
Натрий хлориді	4,3 г
Бір алмастырылған калий фосфаты	3,6 г
Екі алмастырылған натрий фосфаты	7,2 г
Тазартылған су	1000 мл
pH 7,0 ± 0,2.	

Г) ерекшелікті емес инактиваторларды қолданады. Бірқатар дәрілік препараттардың құрамына кіретін консерванттарды инактивациялау үшін стерильдеуге дейін сұйылтқышқа және/немесе қоректік ортаға мынадай ерекшелікті емес инактиваторлар енгізіледі: ортаның көлемінен 3% твин-80 немесе 0,3% лецитин (жұмыртқа немесе соя). Егер препаратта әртүрлі химиялық құрылымдағы екіден көп консервант болса, ортаға бір мезгілде 3% твин-80, 0,3% лецитин, 0,1% l-гистидин және 0,5% натрий тиосульфатын енгізеді. Егер жоғарыда көрсетілген ерітіндідегі сұйылту дәрілердің (ДЗ) микробқа қарсы қасиеттерін белсенді етпесе, твин-80 немесе лецитин концентрациясын арттырады.

Микробқа қарсы әсер ететін кейбір инактиваторлар "Микробиологиялық тазалық" ОФС-нда көрсетілген.

Тиогликоль ортасының құрамына натрий тиогликолаты – сынапты қосылыстардың инактиваторы кіретінін ескере отырып, құрамында сынапты консерванттары бар БДП сынақтарын жүргізудің алдында тікелей себу әдісімен осы ортаның инактивацияны растайтын бейтараптандыру қасиеттерін анықтау жүргізіледі.

БДП құрамына кіретін басқа консерванттардың әсерін бейтараптандыру үшін инактиваторлар пайдаланылмайды, ал олардың әрекетін жоюдың негізгі тәсілі-асыл тұқымды өсіру. Сыналатын үлгіні қоректік ортаға себуді препараттың микробқа қарсы әсерін анықтау нәтижелерін ескере отырып, 1:20 қатынасында жүргізуге болады.

Д) ДЗ микробқа қарсы әсерін бейтараптандыратын, бірақ микроорганизмдердің өсуін тежемейтін ерекшелігі бар инактиваторларды қолданады.

Пенициллиндер мен цефалоспориндерді олардың дәрілік түріне қарамастан, инактивациялау үшін үлгіні еріту, суспензиялау немесе эмульсиялау үшін

пайдаланылатын буферлік ерітіндіге, сондай-ақ оларды қолданар алдында қоректік ортаға фармакопея бабында немесе нормативтік құжаттамада көрсетілген мөлшерде β-лактамазаның стерильді ерітіндісін асептикалық түрде енгізеді.

β-лактамазаның пенициллиндер мен цефалоспориндерге инактивациялаушы әсерін ферментпен және антибиотикпен 50-ден 100 КОЕ *S.aureus* қоса отырып анықтау қажет. Қоректік ортадағы сынақ штаммының әдеттегі өсуі β-лактамаза ферментінің концентрациясы жеткілікті екенін растайды.

Сульфаниламидті препараттарды олардың дәрілік түріне қарамастан инактивациялау үшін үлгіні еріту, суспензиялау немесе эмульсиялау үшін пайдаланылатын буферлік ерітіндіге, сондай-ақ қоректік ортаға, егер қажет болса, стерильденуге дейін 0,05-0,1 г/л орта есебінен буаминобензой қышқылын (ПАБК) енгізеді.

Жаңа препараттарды әзірлеу кезінде жеке фармакопея бабына және сапа жөніндегі нормативтік құжатқа препараттың микробқа қарсы әсерінің болуы/болмауы туралы мәліметтерді оны жою жөніндегі ұсынымдармен бірге және оны стерильділікке сынау әдісі туралы ақпаратты қосу керек. Технологиялық процесс немесе препараттың құрамы өзгерген жағдайда микробқа қарсы әсердің болмауын растау қажет.

2. Стерильділікке сынау

2.1. Сынау үшін үлгілерді іріктеу

Стерильділікке сынақ жүргізу кезінде бақыланатын бастапқы орамалардың саны сериядағы бірліктердің жалпы санын ескере отырып айқындалады. 1-кестеде көрсетілгендей препарат үлгілерін іріктеп алады.

БДП-ны өндіру процесінде стерильділікке сынауды өндіріс регламентіне сәйкес жүргізеді.

Қажет болған жағдайда препараттың стерильділігін бақылаудың сенімділігін қамтамасыз ететін бақыланатын ыдыстардың қажетті санына қатысты ерекше талаптар регламенттелуі мүмкін.

Тиісті қоректік ортаға себу үшін 2-кестеде келтірілген мөлшерде үлгіні қолданады.

2.2. Мембраналық фильтрлеу әдісі

Айқын микробқа қарсы әсері бар ДЗ және сыйымдылығы 100 мл астам ыдыстардағы ДЗ стерильділігін анықтау кезінде мембраналық фильтрлеу әдісі қолайлы болып табылады. Сұйытылатын суда немесе ИПМ-да ерімейтін, микробқа қарсы әрекеті бар препараттар өзіндік өзгешелікке ие.

1-кесте – Серияның көлеміне байланысты стерильділікке сынақ жүргізуге арналған препарат бірліктерінің саны

--	--

Сериядағы бірліктер саны (ампулалар, флакондар және т. б.) *	Әрбір қоректік ортаға себуге арналған бірліктердің ең аз төменгі саны (ампулалар, флакондар және т. б.) **
Дәрілік заттар	
1. Парентеральді дәрілік заттар:	
100 аспайтын	10 % немесе 4
100-ден 500-ге дейін	10
500-ден аса	2 % немесе 20
Үлкен көлемдегі парентеральді дәрілік заттар (100 мл-ден аса)	2 % немесе 10
2. Инъекциялық емес дәрілік заттар (оның ішінде көздің дәрілік заттары):	
200-ден аспайтын	5 % немесе 2
200 аса	10
Бір дозалы орамадағы препараттар	"Парентеральді дәрілік заттар" бағанын қараңыз
3. Қатты формалар, ангро:	
4 орамадан аспайтын	Әрбірін
4-тен жоғары, бірақ 50-ден аспайтын	20 % немесе 4
50-ден жоғары	2 % немесе 10

* Егер сериядағы бірліктер саны белгісіз болса, онда бағанда көрсетілген максималды санды қолданады.

** егер ДЗ-ның бір сыйымдылығының құрамы (БДП-дан басқа) екі қоректік ортаны инокуляциялау үшін жеткілікті болса, онда бұл бағанда екі қоректік ортада стерильділікті сынау үшін қажетті үлгілердің саны келтіріледі.

Мембраналық фильтрлеу әдісімен стерильділікке сынау рәсімі мынадай негізгі сатылардан тұрады: мембраналарды сулау, үлгілерді дайындау және мембраналық фильтрлер арқылы барлық ыдыстардың ішіндегісін фильтрлеу, мембраналық фильтрлерді тиісті стерильді ерітіндімен жуу, қоректендіру ортасын қосу және егістіктерді инкубациялау.

Сынақ асептикалық жағдайларда микроорганизмдерді ұстап қалуға қабілетті мембраналық фильтрлер арқылы (сыртқы диаметрі 47 мм; кеуек диаметрі 0,45 мкм) сыналатын үлгіні тасымалдауға және фильтрлеуге мүмкіндік беретін ашық немесе жабық үлгідегі фильтреу қондырғыларын пайдалана отырып орындалады. Ашық типтегі фильтрлеу қондырғысы сынақ үлгісін асептика жағдайында енгізуге және фильтрлеуге болатындай етіп орнатылуы керек. Фильтрлеу аяқталғаннан кейін мембрана асептикалық түрде қоректік ортаға беріледі. Ашық типтегі фильтрлеу қондырғысы сынақ үлгісін асептика жағдайында енгізуге және фильтрлеуге болатындай етіп орнатылуы керек. Фильтрлеу аяқталғаннан кейін мембрана асептикалық түрде қоректік ортаға беріледі. Канистрге орнатылған мембранасы бар жабық стерильді жүйені пайдаланған кезде, фильтрленгеннен кейін қоректік орта мембранадағы канистрге тікелей енгізіледі. Нитрат целлюлоза фильтрлері су, май және әлсіз спирт ерітінділері үшін, ацетат целлюлоза фильтрлері концентрацияланған

алкоголь ерітінділері мен қышқылдар үшін пайдаланылады. Фильтрдің гидрофобты жиегі және төмен сорғыштық қабілеті мембрананың тиімді жуылуын қамтамасыз етеді және микробқа қарсы әсері бар препараттың адсорбциясын барынша азайтады.

Микробқа қарсы әсері жоқ препараттар үшін гидрофобты жиегі жоқ фильтрлерді қолданылатын еріткішпенфильтрлеуден бұрын сулай отырып пайдалануға болады.

Егер сыналатын үлгінің микробқа қарсы әсері болмаса, сынақ барысында фильтрлерді жуу рәсімі алынып тасталуы мүмкін.

2.2.1. ДЗ су ерітінділерін сынау

Барлық үлгілерден стерильді іріктелген препараттың белгілі бір көлемі араластырылады және алдын ала суланған бір немесе бірнеше фильтрге асептикалық түрде ауыстырылады. Фильтрлер фильтр ұстағыштан асептикалық түрде алынады және ортаға орналастырылады немесе фильтр ұстағыштары бар контейнерлерге құйылады. Жабық жүйені пайдаланған кезде канистрлерді ортасының тең көлемімен толтырады. Бұл жағдайда тиогликоль ортасының аэрациясын болдырмауға ұмтылу керек.

2.2.2. Сумен араласпайтын сұйық препараттарды сынау

Сынақты, сондай-ақ ДЗ сулы ерітінділері үшін де жүргізеді. Тұтқыр сұйықтықтарды сынау кезінде филтрлеу алдында жалпы сынамаға филтрлеу жылдамдығын арттыру үшін тиісті стерильді еріткіштің жеткілікті мөлшері асептикалық түрде қосылады.

2-кесте – Қоректік ортаға себуге арналған үлгінің ең төменгі мөлшері

Бастапқы орамадағы препараттың мөлшері	Егер негізделмесе және өзгеше рұқсат етілмесе, әрбір қоректік ортаға себуге арналған препараттың ең төменгі мөлшері
Сұйықтары:	
1 мл-ден кем	1 мл-ге дейін біріктірілген бастапқы орамалардың барлық көлемі
1 - 40 мл	1/2 ішіндегісі, бірақ 1 мл-ден кем емес
40 - 100 мл	20 мл
100 мл-ден аса	10% ішіндегісі, бірақ 20 мл-ден кем емес
Антибиотиктер (сұйықтықтар)	1 мл
Суда еритін басқа препараттар немесе ИПМ	ораманың ішіндегісі, бірақ 200 мг кем емес
Эмульсиялауға немесе суспензиялауға болатын ерімейтін препараттар, жақпамайлар және кремдер	ораманың ішіндегісі, бірақ 200 мг кем емес
Қаттылары:	
50 мг-ден кем	барлық ішіндегісі
50 - 300 мг	1/2 құрамы, бірақ 50 мг кем емес
300 мг - 5 г	150 мг
5 г-нан аса	500 мг

Егер сыналатын үлгінің құрамына лецитин, май немесе консервант кірсе, ал препараттың өзі микробқа қарсы әсерге ие болса, фильтрлерді жуу үшін № 2 сұйықтық пайдаланылады.

2.2.3. ИПМ-да еритін жақпамайлар, кремдер және майлардағы ерітінділердің сынаmasını дайындау және сынау

Май негізіндегі жақпамай және "майдағы су" эмульсиясы ИПМ-де алдын-ала стерильденген филтрлеу әдісімен ерітіледі (тері тесігінің диаметрі 0,22 мкм болатын мембрана). Стерильді сұйылтқыш / еріткіш және егер қажет болған жағдайда сыналатын үлгіні тікелей филтрлеу алдында 44 °C аспайтын температураға дейін қыздырады, сыналатын үлгінің ерітіндісін ИПМ-да филтрлейді және мембрананы әрқайсысы 100 мл-ден № 2 сұйықтықтың үш порциясымен жуады. Сынақ 1 г/л Твин-80 қосып қоректік орталарда жүргізіледі.

Егер сыналатын үлгінің құрамына вазелин кірсе, мембраналық филтрлерді жуу үшін № 3 сұйықтық қолданылады.

Егер препарат майдағы ерітінді болса, қолданар алдында филтр мен қондырғы мұқият кептірілуі керек.

2.2.4. Препараттарды шприц-тюбиктерде сынау

Әрбір шприц-тюбиктің ішіндегісін мембраналық филтрлеуге арналған қондырғыларға өткізеді немесе кейіннен филтрге өткізу үшін стерильді пробиркаға жалпы сынамананы жинайды.

2.2.5. Инъекцияға арналған қатты дәрілік нысандарды (антибиотиктерден басқа) сынау)

Сыналатын үлгі қолдану жөніндегі нұсқаулықта көрсетілгендей сұйытылады және 2.2.1 және 2.2.2-бөлімдерде келтірілген әдістемеге сәйкес сынақ жүргізіледі.

2.2.6. Стерильді аэрозольді дәрілік нысандарды сынау

Аэрозоль орамасындағы сыналатын үлгінің талап етілетін мөлшерін бүріккіш клапанның өзегін басу арқылы стерильді колбаға асептикалық түрде ауыстырады. Мүмкін болса, пропеллент булану арқылы алынады. Колбаға № 2 сұйықтық қосып, мұқият араластырады. Сынақ 2.2.1 және 2.2.2-бөлімдерде көрсетілгендей жүргізіледі.

2.2.7. Микробқа қарсы әсері бар үлгілерді сынау кезінде мембраналық филтрлерді жууға арналған сұйықтықтар

Филтрлерді жуу үшін микроорганизмдердің өсуін тоқтатпайтын кез-келген стерильді сұйықтықты пайдалануға болады:

0,9% натрий хлоридінің РН $7,0 \pm 0,2$ ерітіндісі (стерильдеуден кейін).

№ 1 сұйықтық: 1 г ферментативті пептонды 1000 мл суда ерітеді, тазарту үшін фильтрлейді немесе центрифугалайды, түтік ыдыстарға құяды және стерильдейді; рН $7,0 \pm 0,2$.

Пенициллиндердің немесе цефалоспориндердің үлгілерін фильтрлеу кезінде (егер қажет болса) № 1 сұйықтыққа жеке фармакопоя бабында және сапа жөніндегі нормативтік құжатта көрсетілген β -лактамазаның валидацияланған мөлшері фильтрдегі антибиотиктің микробқа қарсы қалдық әсерін инактивациялау үшін жеткілікті қосылады.

№ 2 сұйықтық: 1 мл Твин-80-ді № 1 1000 мл сұйықтыққа қосады, түтік ыдыстарға құяды және стерильдейді; рН $7,0 \pm 0,2$

№ 3 сұйықтық: 5 г ферментативті пептонды, 3 г ет сығындысын және 10 г Твин-80 1000 мл суда ерітеді, құтыға құяды және стерильдейді; рН $7,0 \pm 0,2$.

БДП-ны сынау кезінде мембраналық фильтрлерді жууды препараттың микробқа қарсы әсерін анықтау кезінде пайдаланылған микроорганизмдердің өсуін тежемейтін кез келген стерильді ерітіндімен жүргізуге болады, мысалы: 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісі (рН $7,0 \pm 0,2$) немесе № 1 сұйықтық.

2.2.8. Микробқа қарсы әсері бар үлгілерді сынау кезінде мембраналық фильтрлеу әдісінің жарамдылығын тексеру

Бір фильтр үшін стерильділікке арналған сынақтағыдай бірліктердің (ампулалар, флакондар және т.б.) санын пайдалана отырып, сыналатын үлгінің көлемі фильтрленеді (2-кесте). Фильтр әрқайсысы 100 мл тиісті сұйықтықтың кем дегенде үш порциясымен жуылады. Жууға арналған сұйықтықтың соңғы порциясына 100көе/мл концентрациясы бар микроорганизмдердің тест-штамдарының дайындалған жүзінділері (әрқайсысы жеке-жеке) 1 мл-ден енгізіледі (3-кесте).

Фильтрді тиісті қоректік ортаның 100 мл контейнеріне орналастырады немесе жабық жүйенің канистрінің ортасына қосады. Егістерді тиісті температурада бактериялар үшін 3 тәуліктен және саңырауқұлақтар үшін 5 тәуліктен асырмай инкубациялайды.

Нәтижелерді есепке алу барысында микроағзалардың тест-штамдарының өсуін болуын өтпелі жарықта көрінімді түрде анықтайды. Өсім анықталған жағдайда микробқа қарсы әсер толығымен инактивацияланбаған деп саналады және препараттың бірдей мөлшерін, жуу сұйықтығының ұқсас көлемін және бірдей қоректік ортаны қолдана отырып, стерильділікті сынау жүргізіледі.

Егер микроорганизмдердің тест-штамдарының өсуі болмаса, микробқа қарсы әсері инактивацияланбаған деген қорытынды жасалады. Сынақ фильтрді жууға арналған сұйықтықтың көлемін ұлғайту арқылы қайталанатын (бірақ 500 мл-ден аспайды) немесе бейтараптандырудың басқа әдістерін қолданады (1.1-тармақ).

3-кесте – Қоректік ортаның өсу қасиеттерін анықтау және препараттың микробқа қарсы әсерін тексеру үшін қолданылатын микроорганизмдердің тест-штамдары*

Қоректену ортасы	Микроорганизмдердің тест-штамдары	Инкубация талаптары	
		Температурасы	Уақыты
Сұйық тиогликоль ортасы	Аэробты бактериялар:	32,5 ± 2,5 °С	3 тәул
	<i>Bacillus subtilis</i> ГКПМ 010011, ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054, NBRC 3134 или <i>Bacillus cereus</i> ГКПМ 010014, ATCC 10702		
	<i>Staphylococcus aureus</i> ГКПМ 201108,, ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518, NBRC 13276		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ГКПМ 190155, ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118, NBRC 13275		
	<i>Alcaligenes faecalis</i> 415* * * ГКПМ 300205		2 тәул
	Анаэробты бактериялар:		3 тәул
	<i>Clostridium sporogenes</i> 272 ГКПМ 300524, ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532, ATCC 11437, NBRC 14293		
	<i>Clostridium novyi</i> 198** ГКПМ 242484		2 тәул
	Саңырауқұлақтар **::	22,5 ± 2,5 °С	5 тәул
	<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653, ATCC 10231, IP 48.72, NCPF3179, NBRC 1594		
Сұйық соя-казеин ортасы	Аэробты бактериялар:	22,5 ± 2,5 °С	5 тәул
	<i>Bacillus subtilis</i> ГКПМ 010011, ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054, NBRC 3134 немесе <i>Bacillus cereus</i> ГКПМ 010014, ATCC 10702		
	Саңырауқұлақтар:		
	<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653, ATCC 10231, IP 48.72, NCPF3179, NBRC 1594		

	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 9642, ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007, NBRC 9455		
Сабуроның Ортасы	Сұйық Саңырауқұлақтар:	22,5 ± 2,5 °C	5 тәул
	<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653, ATCC 10231, IP 48.72, NCPF3179, NBRC 1594		
	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 9642, ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007, NBRC 9455		

* мәдени-морфологиялық, тинкторлық және биохимиялық қасиеттеріне тән әртүрлі коллекциялардан басқа да тест штамдарын пайдалануға болады. Тест-штамдар жиынтығы қолдану тәсіліне немесе сыналатын препараттың құрамына байланысты өзгертілуі мүмкін.

** БДП сынау кезінде тиогликоль ортасын әмбебап ретінде пайдалану жағдайлары үшін тест-штамдар белгіленген. Өсіру екі температура жағдайында жүзеге асырылады- $32,5 \pm 2,5$ °C және $22,5 \pm 2,5$ °C.

2.3. Тікелей себу әдісі

Тікелей себу әдісі микробқа қарсы әсері жоқ дәрілердің стерильділігін немесе мембраналық фильтрлеу әдісімен сынау мүмкін емес үлгілерді сынау үшін пайдаланылады.

Егер сынақ жағдайында микробқа қарсы әсер анықталса, ол қолайлы инактиваторларды қосу немесе қоректік ортаның көлемін ұлғайту арқылы бейтараптандырылады (1.1-тармақ). Берілген концентрациядағы қосылған инактиватор тест-штамдардың өсуін тежемеуі тиіс. Қажет болған жағдайда инактиваторды қорек ортасына да қосуға болады.

Сынақ үлгілері қоректік ортаға, әдетте, 1:10 қатынасында тікелей себіледі. Сыналатын материал мен пайдаланылатын қоректік орта мөлшерінің арақатынасы препараттың микробқа қарсы әсерін тексеру кезінде анықталуы тиіс.

2.3.1. Фильтрленбейтін сұйықтықтарды сынау

Флакондардың, ампулалардың және т.б. белгілі бір санынан (1-Кесте) 1:10 қатынасында қоректік ортаға себу үшін жеткілікті үлгінің көлемін асептикалық түрде іріктейді. Егістен кейін аэрацияны қоспағанда, ортаны мұқият араластырады.

2.3.2. Майлардағы жақпамайларды, кремдер мен ерітінділерді сынау

Әрбір сыналатын сериядан қажетті бірлік саны алынады (1-кесте).

Майлардағы ерітінділер. Препараттың эмульсиясын тиісті стерильді сұйылтқышы бар стерильді колбаға, диаметрі 5-6 мм шыны моншақтар және қажет болған жағдайда белгілі бір мөлшерде Твин-80 салып, 1:10 сұйытуға дайындайды.

Майлардағы ерітінді себінділерін күн сайын мұқият араластырады.

Майлар мен кремдер. Түтіктерді (құтыларды) ішу алдында дезинфекциялайды, олардың ашып, асептикалық түрде препараттың бірінші порциясын зерттеместен жояды.

Суда оңай эмульсияланатын жақпамайлар және кремдер. Үлгіні тиісті стерильді сұйытқышы бар стерильді колбаға (мысалы, 0,9% натрий хлориді ерітіндісі немесе № 1 сұйықтық) және диаметрі 5-6 мм шыны моншақтарға салып, 1:10 ДЗ сұйылтуды дайындайды. Қоспаны 40 °С температурадағы су банедосында қыздырады және сұйық ортаға – тиогликоль, соя-казеин немесе Сабуроға себілетін біртекті эмульсия алынғанға дейін 5-15 минут бойы қатты шайқайды.

Сумен араластыру қиын болатын жақпамайлар мен кремдер. Тиісті стерильді сұйытқышы бар стерильді колбаға (мысалы, 0,9% натрий хлориді ерітіндісі немесе № 3 сұйықтық), твин-80 ілмегі массасының 50% мөлшерінде және диаметрі 5-6 мм шыны моншақтармен 1:10 сынамалы үлгіні сұйылтуды дайындайды. Қоспаны 40 °С температураға дейінгі су моншасында қыздырады (ерекше жағдайларда 45 °С температураға дейін), біртекті эмульсия алғанға дейін 5-15 минут (ең көп 30 минут) қатты шайқайды, содан кейін сұйық орта – тиогликоль, соя-казеин немесе Сабуроға егеді.

2.3.3. Қатты қалыптарды сынау

Сыналатын үлгіні ұнтақ түрінде 2-кестеде көрсетілген мөлшерде сұйық ортаға – тиогликоль, соя-казеин немесе Сабуроға ауыстырады және мұқият араластырады. Егер үлгіге стерильді еріткіш қосылса, онда алынған суспензия стерильділікке сыналады.

2.4. Дақылдарды инкубациялау шарттары.

Егістерді себу әдісіне қарамастан $32.5 \pm 2,5$ °С температурада сұйық тиогликоль ортасында және $22,5 \pm 2,5$ °С температурада сұйық соя-казеин ортасында немесе Сабуро ортасында кемінде 14 тәулік инкубациялайды.

БДП-ны сынау кезінде тек тиогликоль ортасын ғана пайдалану және $32.5 \pm 2,5$ °С және $22,5 \pm 2,5$ °С екі температуралық режимде егістіктерді инкубациялау мүмкін болады.

2.5. Сынақ нәтижелерін есепке алу және түсіндіру

Инкубация кезінде дақылдарды мезгіл-мезгіл қарап отырады. Микроорганизмдердің өсуінің болуын өтпелі жарық арқылы көрінімді түрде анықтайды. Егер сыналатын үлгі қоректік ортаның бұлдырауын тудырса және микробтық өсімнің болуын немесе болмауын көзбен анықтауға болмайды, сынақ басталғаннан кейін 14 тәуліктен кейін кемінде 1 мл бұлдыр ортаны ұқсас стерильді ортасы бар пробиркаларға ауыстырады. Бастапқы және қайталанатын дақылдарды инкубациялайды. Инкубацияның жалпы уақыты сынақ басталғаннан бастап 14 + 4 тәуліктен кем болмауы тиіс.

Микроорганизмдердің өсуі болмаған жағдайда сыналатын үлгі стерильділікке сынау талаптарына сәйкес келеді деп есептеледі.

Бұлдырлықтың, шөгіндінің, қабыршақтардың және ортаның басқа да өзгерістерінің болуы бойынша көзбен шолып анықталатын және микроскопиялық зерттеумен расталатын микроорганизмдердің өсуі анықталған кезде сыналатын үлгі стерильділікке сынау талаптарына сәйкес келмейді деп есептеледі. Бұл жағдайда сәйкессіздік себептеріне тексеру жүргізіледі.

Стерильділікке сынау нәтижелері, егер төменде келтірілген бір немесе бірнеше шарттар орындалса, дұрыс емес деп танылуы мүмкін:

1) стерильділікке сынақ жүргізу кезінде қоршаған ортаны (ауаның ортасын, персоналдың беті мен қолын және т.б.) микробиологиялық бақылаудың қанағаттанарлықсыз нәтижелері алынса;

2) сынақ барысында жіберілген қателер анықталса;

3) теріс бақылауда микроорганизмдердің өсуі анықталса (стерильді еріткішті/сұйылтқышты немесе қоректік ортаны бақылау);

4) қоректік орта стерильді емес және / немесе оның өсу қасиеттері қанағаттанарлықсыз болса;

5) материалдарды стерильдеу процесі барысында қателер анықталса.

Егер сынақ нәтижелері дұрыс емес деп танылса (талдау барысында қателер анықталған жағдайда), тестілеуді, қайта сынау үлгілердің екі еселенген мөлшерінде жүргізілетін БДП препараттарын алып тастай отырып, сол бір бастапқы сынамалар санымен бірдей мөлшерде қайталайды.

Егер қайта сынау нәтижесінде микроорганизмдердің өсуі анықталмаса, зерттелетін үлгі стерильді деп саналады. Егер қайта сынау нәтижесінде микроорганизмдердің өсуі анықталса, зерттелетін үлгі "Стерильділік" көрсеткіші бойынша нормативтік құжаттаманың талаптарына сәйкес келмейді деп есептеледі.

Егер тексеру барысында стерильділікке тест орындаудың дұрыстығы дәлелденсе, сыналатын үлгі "Стерильділік" көрсеткіші бойынша нормативтік құжаттаманың талаптарына сәйкес келмейді деп есептеледі.

3. Қоректік орта

Стерильділікті сынау үшін сұйық орталар — тиогликоль, соя-казеин немесе Сабуро пайдаланылады. Тиогликол ортасын аэробты және анаэробты бактерияларды анықтау үшін қолданады. Сұйық соя-казеин ортасын саңырауқұлақтар мен аэробты бактерияларды анықтау үшін қолданады. Сабуроның сұйық ортасын саңырауқұлақтарды анықтау үшін қолданады.

БДП-ны стерильділікке сынау кезінде Сабуроның сұйық ортасын пайдалануға ұсыным жасалмайды.

БДП-ны, оның ішінде құрамында сынап консерванттары бар БДП-ны стерильділікке сынау кезінде аэробты және анаэробты бактериялар мен саңырауқұлақтарды анықтау үшін әмбебап ретінде тиогликоль ортасын ғана пайдалануға жол беріледі (3-кестеге сәйкес тест-микроорганизмдерін пайдалана отырып, оның өсу және бейтараптандыру қасиеттерін алдын ала айқындаған жағдайда). Дақылдарды инкубациялау екі температуралық жағдайда жүзеге асырылады.

3.1. Қоректік ортаны дайындау

Қоректік орталарды зертханада өнеркәсіптік өндірістің құрғақ қоректік орталарын немесе жеке компоненттерді пайдалана отырып дайындайды. Өндірушінің сертификаты бар пайдалануға дайын ортаны қолдануға рұқсат етіледі. Зертханада дайындалған қоректік орталар стерильдікке тексеріліп, олардың өсу қасиеттерін анықтайды.

Фильтрлерді жууға арналған қоректік орталар мен сұйықтықтарды, егер фармакопоя бабында немесе нормативтік құжаттамада басқа нұсқаулар болмаса, 121 °С температурада 15 минут бойы автоклавта стерильдейді.

Тиогликоль ортасы

Л-цистин	0,5 г
Натрий хлориді	2,5 г
Глюкоза моногидраты	5,5 г
Микробиологиялық агар (ылғалдылығы 15% артық емес)	0,75 г
Ашытқы сығындысы (суда еритін)	
Панкреатиялық гидролизат казеин	5,0 г
Натрий тиогликоляты немесе тиогликоль қышқылы	15,0 г 0,5 г
Натрий резазурині ерітіндісі (1 г/л), жанадан дайындалған тазартылған су	0,3 мл 1,0 мл
pH стерилизациядан кейін	1000,0 мл 7,1 ± 0,2

Суға тазартылған Л-цистинді, микробиологиялық агарды, натрий хлоридін, глюкозаны, суда еритін ашытқы сығындысын және казеин панкреатиялық

гидролизатын қосып, толығымен ерігенше қыздырады. Осыдан кейін натрий тиогликолатын немесе тиогликоль қышқылын қосады және қажет болған жағдайда 1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен ортаның рН-ын қажетті мәнге дейін жеткізеді. Резазурин ерітіндісін қосады, араластырады, тиісті көлемдегі пробиркаларға құяды және стерильдейді.

Сұйық соя-казеин ортасы

Казеин панкреатиялық гидролизаты	17,0 г
Соя ұнының папаинді гидролизаты	3,0 г
Натрий хлориді	5,0 г
Екі есе алмастырылған калий фосфаты	2,5 г
Глюкозалар	2,5 г
Тазартылған су	1000,0 мл
рН стерилизациядан кейін	7,3 ± 0,2

Компоненттерді суда ерітеді (қажет болса-қызған кезде). Бөлме температурасында салқындатады. Қажет болса, стерилизациядан кейін ортаның рН мәні $7,3 \pm 0,2$ болатындай етіп натрий гидроксидінің 1 М ерітіндісін қосады. Мөлдір орта алу үшін фильтрлейді, пробиркаларға құяды және стерильдейді.

Сабуро сұйық ортасы

Ферментативті пептон	10,0 г
Глюкоза моногидраты	40,0 г
Тазартылған су	1000,0 мл
рН стерилизациядан кейін	5,6 ± 0,2

Пептон мен глюкозаны тазартылған суға қосады және аздап қызған кезде толығымен ерітеді. Бөлме температурасына дейін салқындатып, рН-ды қажетті мәнге дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда, фильтрлейді, пробиркаларға құяды және стерильдейді.

Өнеркәсіптік өндірістің құрғақ және қолдануға дайын орталарының құрамына, олардың өсу қасиеттері бойынша талаптарға сәйкес келген жағдайда ерекшеленуге жол беріледі.

3.2. Қоректік ортаның стерильділігі

Стерилизациядан кейін қоректік ортаның әрбір партиясынан кемінде 5% сыйымдылықты термостатқа орналастырады және кемінде 14 тәулік бойы инкубациялайды. Бақылауды ДЗ сынағына дейін немесе сыналатын үлгіні стерильдікке себумен параллель түрде жүргізеді. Микроорганизмдердің өсуі болмауы керек.

3.3. Қоректік ортаның өсу қасиеттерін анықтау

Ортаның өсу қасиеттерін өнеркәсіп шығарған және нөмірі бар қоректік ортаның әр сериясы үшін және зертханада өндірілген ортаның әр партиясы үшін анықтайды.

10-100 КОЕ мөлшеріндегі микроорганизмнің әрбір түрін сыналатын ортаның жеке порциясына (2 пробиркаға) енгізеді. 3-кестеде көрсетілген шарттарға сәйкес инкубациялайды. Егер инокуляцияланған ортада инкубацияның қажетті уақытында микроорганизмдердің өсуі көрінімді түрде байқалса, орта қолдануға жарамды деп саналады.

3.3.1. Микроорганизмдердің тест-штамдарын дайындау

Арнайы коллекциялардан алынған бактериялар мен саңырауқұлақтардың сынақ штаммдары пайдаланылады, олар дақылдық морфологиялық және биохимиялық қасиеттерге тән болуы керек.

Жұмыс дақылдары отырғызылу жолақтарының саны бестен аспауға тиіс.

Аэробты бактериялардың дақылын сынаудың алдында шабылған соя-казеин агарына, № 1 ортаға немесе басқа да жеткілікті тығыз қоректік ортаға себеді; *C. albicans* және *A. brasiliensis* саңырауқұлақ дақылдарын — шабылған Сабуро агарына (немесе № 2 ортаға); *Clostridium novyi* және *C. sporogenes* анаэробты дақылдарды* – анаэробты микроорганизмдерге арналған ортаға (мысалы, сұйық тиогликол) себеді және тиісті температурада инкубациялайды.

* Анаэроостатта инкубация жағдайында аэробтар үшін дақылдарды егуге болады.

3.3.2. Инокулятты дайындау

Бактериялардың тест-штамдарының өсірілген өсірінділері (соның ішінде анаэробты жағдайларда өсірілген *C. sporogenes*) және *C. albicans* шабылған агардың бетін 0,9% натрий хлоридінің стерильді ерітіндісімен жуады. Бұлдырлықтың оптикалық стандартты үлгісі бойынша 10 бірлікке сәйкес келетін әрбір тест-штамның жүзіндісін дайындайды.

B. subtilis, *B. cereus*, *C. albicans*, *A. brasiliensis* жасушаларының концентрациясын 1 x 10⁷ КОЕ/мл дейін; *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. sporogenes*, *A. faecalis* – 1 x 10⁹ КОЕ/мл дейін жеткізеді.

Анаэробты микроорганизмдерге арналған сұйық өсіру ортасында өсірілген *C. novyi* дақылы (2 қайта егу) центрифугалаудан кейін 3000 көл/мин 20 минут ішінде келесі құрамдағы стерильді сұйықтықпен сұйылтылады:

натрий хлориді	8,5 г
тиогликоль қышқылы	0,3 мл
Тазартылған су	1000 мл
pH стерилизациядан кейін	7,2 ± 0,2

A. brasiliensis конидияларын шаю үшін құрамында 0,05% Твин-80 бар стерильді 0,9% натрий хлориді ерітіндісі пайдаланылады. 1 мл шайындыдағы конидиялардың санын Горяев камерасының көмегімен немесе Сабуро агарына немесе № 2 ортаға қолайлы сұйылтуды себу арқылы анықтайды.

Бактериялар мен саңырауқұлақтардың стандартталған жүзінділерін олардың өсу қасиеттерін анықтау үшін сұйық және жартылай сұйық қоректік ортаға себу үшін 10-100 КОЕ/мл концентрациясына дейін қатарынан он рет сұйылту әдісімен 0,9% натрий хлориді ерітіндісімен жеткізеді.

Алынған концентрацияны растау үшін бактериялардың инокуляттарын, соның ішінде *C.sporogenes* (соңғысын анаэроаэробтық инкубациялау жағдайында) соя-казеин агарына (тиісінше № 1 орта немесе клостридиялар үшін мамандандырылған орта) 10³ КОЕ/мл концентрациясы бар жүзіндіден 0,1 мл-ден, *C. novyi* – клостридияларға арналған арнайы орта үшін себеді. Саңырауқұлақтардың инокуляттарын Сабуро агарына себеді (немесе № 2 орта).

3.4. Тиогликоль ортасының бейтараптандырушы қасиеттерін анықтау

Құрамында мертиолят (тиомерсал) бар БДП сынақтарын жүргізу кезінде тиогликоль ортасының бейтараптандырушы қасиеттерін анықтау үшін *Alcaligenes faecalis* 415 тест-штаммын пайдаланады (инокулятты дайындау 3.3.2-тармағын қараңыз .) Әр пробиркаға тиогликольді ортасы бар бағанның ортасына алдын ала 0,5 млтесіг жаңадан дайындалған 0,01% натрий хлоридінің стерильді 0,9% ерітіндісімен сұйытылған тиомерсал ерітіндісін енгізеді.

Егер $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ С температурада егістіктерді инкубациялаудың 5 тәулігінен кешікпей *A. faecalis* 415 тест-штаммының өсуі көрінімді түрде байқалса, тиогликоль ортасын бейтараптандырушы қасиеттері бойынша жарамды деп таниды.

3.5. Қоректік ортаны сақтау

Зертханада дайындалған ортаны 2-ден 25°C-қа дейінгі температурада жарықтан қорғалған жерде 1 айдан аспайтын немесе валидациялық сынақтар барысында расталған өзге мерзім ішінде сақтайды.

Егер резазурині бар тиогликоль ортасын сақтау кезінде ортаның жоғарғы қабаты (көлемнің 1/3 астамы) қызғылт түске боялса, ортаны қайнаған су моншасында қызғылт түс жоғалғанға дейін 10-15 минут қыздыру арқылы қалпына келтіруге болады, содан кейін тез суытады. Егер қыздырудан кейін түс жоғалмаса, орта қолдануға жарамсыз болып саналады. Ортаның регенерациясын тек бір рет жүргізуге болады.

Пайдалануға дайын өнеркәсіптік өндірістің қоректік орталары жарамдылық мерзімі ішінде олардың стерильділігі мен өсу қасиеттері сақталған жағдайда тығыз тығындалған ыдыстарда сақталады.

Өнеркәсіптік өндірістің құрғақ қоректік орталары қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес сақталады және өндіруші көрсеткен жарамдылық мерзімі өткеннен кейін жойылады.

2.1.6.2. Пирогендік

Осы жалпы фармакопея бабы инъекциялық ерітінділер мен олар дайындалатын фармацевтикалық субстанциялардың пирогенділігін сынауға қолданылады. Сынақ инъекцияға дейін және одан кейін қояндардағы дене температурасын өлшеуге негізделген.

ЖАНУАРЛАРДЫ БАҒЫП ҰСТАУ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ СЫНАҚ ЖҮРГІЗУГЕ ДАЙЫНДАУ

Әрбір қоянды толық тамақтану рационында, тітіркендіргіш әсерлерден (акустикалық, оптикалық және т.б.) қорғалатын бөлек торда бағып ұстайды. Жануарлар орналасқан және сынақтар өткізілетін бөлмелерде шамамен 20 °С тұрақты температураны сақтайды. Үй-жайлардағы температура 3 °С-тан аспауы керек. Сынақ алдында жануарларды тексеріп, бір жыныстағы сау қояндарды, альбинос емес, дене салмағы кемінде 1,5 кг, алдыңғы апта ішінде салмағын жоғалтпаған сау қояндарды тандайды.

Сынақтан 18 сағат бұрын қояндарға суды шектемейді жем бермейді. Тәжірибе кезінде жануарларға тамақ та, су да бермейді. Тәжірибеге алғаш рет арналған немесе төрт аптадан астам тәжірибеге қатыспаған қояндарды, инъекцияны қоспағанда, барлық жұмыс операцияларын (қарау, өлшеу, дене температурасын өлшеу) жүзеге асыра отырып, сынақ рәсіміне алдын ала дайындайды.

Бұрын тәжірибеде болған қояндарды, егер оларға енгізілген дәрілік зат апиогендік болса, үш күннен кейін қайта пайдаланылуы мүмкін. Жануардың дене температурасы 0,6 °С немесе одан жоғары көтерілгенде, қоянды екі аптадан ерте емес мерзімде тәжірибе жасау үшін қолдануға болады.

Егер сыналатын дәрілік заттың антигендік қасиеттері болса, онда жануарларды сынау үшін қайта пайдалану тәртібі фармакопея бабынд көрсетіледі.

МАТЕРИАЛДАР МЕН ЖАБДЫҚТАР

Сұйылтуға арналған ыдыстар, шприцтер мен инъекцияға арналған инелер стерильді және апиогенді болуы тиіс, оны 250 °С температурада 30 минут немесе 200 °С температурада 60 минут қыздыру арқылы қамтамасыз етеді.

Егер фармакопея бабында басқа еріткіш көрсетілмесе, дәрілік заттың сыналатын үлгісін сұйылту үшін 0,9% натрий хлориді ерітіндісі пайдаланылады. Барлық еріткіштер стерильді және апиогенді болуы керек.

Қояндардағы тік ішектің температурасы медициналық максималды сынаппен немесе термосезімтал сенсоры бар электронды термометрмен 0,1 °С дәлдікпен өлшенеді. Термометр немесе сенсор жануардың дене салмағына байланысты қоянның тік ішегіне 5-тен 7,5 см тереңдікке енгізіледі.

СЫНАЛАТЫН ДӘРІЛІК ЗАТТЫ ЕНГІЗУ

Егер фармакопея бабында енгізудің басқа жолы көрсетілмесе, сыналатын дәрілік затты қоянның құлақ венасына енгізеді. Сыналатын үлгінің инъекцияланатын ерітіндісінің көлемі жануардың дене салмағының 1,0 кг-на кемінде 0,2 мл және 10 мл-ден аспауы тиіс. Енгізер алдында ерітіндіні $37,0 \pm 2$ °С температураға дейін қыздырады.

Сыналатын дәрілік заттың тест-дозасы, енгізілетін ерітіндінің көлемі және қажет болған жағдайда енгізу жылдамдығы фармакопея бабында көрсетіледі.

СЫНАҚ ЖҮРГІЗУ

Сыналатын дәрілік затты сынауды $38,5 - 39,5$ °С бастапқы температурасында үш қояннан тұратын топта жүргізеді.

Тәжірибе алдында, кем дегенде 30 минут аралықпен, әр қоян дене температурасын екі рет өлшейді. Бір жануардағы температура көрсеткіштеріндегі айырмашылықтар $0,2$ °с-тан аспауы керек, әйтпесе қоян сынақтан шығарылады. Бастапқы температура ретінде соңғы өлшеу нәтижесінің мәні алынады.

Сынақ үлгісінің ерітіндісін жануарларға температураны екінші өлшегеннен кейін бірден енгізеді.

Сыналатын үлгіні көктамыр ішіне енгізгеннен кейін температураны өлшеу үш сағат бойы 30 минуттан аспайтын аралықпен жүргізіледі. Парентеральді енгізудің басқа жолдарында – бес сағат бойы жүргізіледі.

НӘТИЖЕЛЕРДІ ЕСЕПКЕ АЛУ

Сыналатын дәрілік затты сынауды саты-сатысымен жүргізуге болады. Әр сатыда үш қоян қолданылады. Сатылардың ең көп саны төрттен аспауы керек.

Әрбір сынақ сатысы аяқталғаннан кейін бастапқы мәнмен салыстырғанда әр қоян денесінің температурасының (Δt) максималды өзгерісі анықталады. Жануардың дене температурасының бастапқы мәннен төмен өзгеруі нөлге тең болып қабылданады және ескерілмейді.

Үш қоян үшін жеке максималды температураның жоғарылауы ($\sum \Delta t$) анықталады. Сынақтың әртүрлі сатыларында алынған $\sum \Delta t$ мәндері рет-ретімен қосылады, ал нәтижелері 2.1.6.2.-1.-кестеде көрсетілген деңгейлермен салыстырылады.

Сынақтың бірінші сатысынан кейін, егер алынған нәтиже $1,2$ °С-тан аз немесе оған тең болса (1-кесте, 3-колонка), ал үш қоянның ешқайсысында температураның жеке жоғарылауы $0,5$ °С-тан аспаса (4-колонка), сыналатын дәрілік зат апирогенді деп танылады.

2.1.6.2.-1.-кесте – Сынақ нәтижелерін бағалау

		Сынақ нәтижелерін бағалау			
Сатысы	Малдың жалпы саны	Препарат апирогендік деп танылады	Қайта сынауды (орнын ауыстыруды) жүргізеді		Егер $\sum \Delta t$ болса, дәрілік
			малдың саны	малдың саны	

		егер $\sum \Delta t$	$\Delta t > 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ артық емес артқанда	егер $\sum \Delta t$	$\Delta t > 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ артық емес артқанда	затты пирогенді деп таниды
1	2	3	4	5	6	7
I	3	$\leq 1,2$	—	$> 1,2$	≥ 1	—
II	6	$\leq 2,8$	1	$> 2,8$, бірақ $< 4,3$	> 1	$> 4,3$
III	9	$\leq 4,5$	2	$> 4,5$, бірақ $< 6,0$	> 2	$> 6,0$
IV	12	$\leq 6,6$	3	—	—	$> 6,6^*$

* Он екі қоянның үшеуінде температура $0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан жоғары жеке көтерілген кезде сыналатын препарат пирогендік деп танылады.

Егер бірінші сатыда алынған нәтиже $1,2 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан асса (5-колонка) немесе кемінде үш қоянның бірінде (6-колонка) $0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан астам температураның жеке көтерілуі тіркелген болса, онда сынақтың келесі сатысын өткізуге көшу қажет.

Сынақтың екінші сатыдан кейін, егер алынған нәтиже $2,8 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан (3-колонка) аз немесе оған тең болса, ал температураның $0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан жоғары жеке көтерілуі алты қоянның біреуінен аспаса (4-колонка), **сыналатын дәрілік зат апиогендік деп танылады.**

Егер сынақтың екінші сатысында алынған нәтиже $2,8 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан жоғары болса, бірақ $4,3 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан төмен болса (5-колонка), немесе бір жануардан көп жануарда температураның $0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан жоғары көтерілуі тіркелген (6-колонка) болса, онда сынақтың келесі сатысына өту қажет.

Сынақтың үшінші сатысынан кейін, егер алынған нәтиже $4,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан (3-колонка) аз немесе оған тең болса, ал $0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан жоғары температураның жеке көтерілуі тоғыз қоянның екеуінен артық (4-колонка) байқалмаса, **сыналатын дәрілік зат апиогендік деп танылады.**

Егер сынақтың үшінші сатысында алынған нәтиже $4,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан жоғары болса, бірақ $6,0 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан төмен болса (5-колонка) немесе температураның $0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан жоғары жеке көтерілуі екі жануардан аса жануарда тіркелсе (6-колонка), онда сынақтың келесі сатысын өткізуге көшу қажет.

Сынақтың төртінші сатысынан кейін, егер алынған нәтиже $6,6 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан (3-колонка) аз немесе оған тең болса, ал температураның $0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ -тан жоғары жеке көтерілуі он екі қоянның үшеуінен артық (4-колонка) байқалмаса, **сыналатын дәрілік зат апиогендік деп танылады.**

Егер сынақтың екінші немесе кейінгі сатыларындағы нәтиже 7-колонкада көрсетілген шамадан жоғары болса, **сыналатын дәрілік зат пирогендік деп танылады.**

Сыналатын дәрілік зат, егер сынақтың төрт сатысының нәтижесінде температураның $0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ жоғары жеке көтерілуі он екі қоянның үшеуінен аспайтын мөлшерде тіркелген жағдайда да **пирогендік деп танылады.**

2.1.6.3. Аномалды уыттылық

Осы жалпы фармакопоя бабы Дәрілік заттардың аномалды уыттылығын анықтау әдісіне қолданылады.

СЫНАУДЫҢ НЕГІЗГІ ӘДІСТЕМЕСІ

Сынақ бұрын эксперименттерде қолданылмаған салмағы 19-21 г болатын екі жыныстағы 5 сау түрі ақ сызықты емес тышқандарда жүргізіледі. Бағып ұстау және тамақтандыру шарттары жануарлардың қалыпты өмірін қамтамасыз етуі керек. Сыналатын үлгіні инъекцияға арналған 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісімен немесе инъекцияға арналған сумен ерітеді немесе сұйылтады (қажет болған жағдайда). Тест-доза сыналатын ерітіндінің 0,5 мл көлемінде болуы тиіс, ол жануардың құйрық тамырына секундына 0,1 мл жылдамдықпен енгізіледі. Тест-дозаны жеке фармакопоя бабында көрсетеді. Жануарларды бақылау кезеңі 48 сағатты құрайды.

Егер жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар берілсе, оларды орындаған дұрыс.

Егер көзделген байқау мерзімі ішінде сынақ жүргізілетін жануарлардың бірде-біреуі өлмесе, сынақ жүргізілетін үлгі сынақтан өтті деп есептеледі.

Бір жануар қайтыс болған жағдайда, эксперимент салмағы $20,0 \pm 0,5$ г 5 тышқанда қайталанатын. Егер екінші сынақ кезінде бірде-бір тышқан өлмесе, сынақ үлгісі сынақтан өтті деп саналады.

Егер көзделген байқау мерзімі ішінде бір жануардан артық жануар өлсе, сыналатын үлгі сынақтан өтпеген болып шығады.

ИММУНОБИОЛОГИЯЛЫҚ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ СЫНАУ

Сынақтар жануарлардың екі түріне: салмағы 18-20 г 5 ақ тышқанға және/немесе дене салмағы 250-300 г екі теңіз шошқасына жүргізіледі. Жануарлардың массасын сынақ басталған күні анықтайды. Сынақтарға бұрын эксперименттерде пайдаланылмаған сау жануарларды алады. Бағып ұстау және тамақтандыру шарттары жануарлардың қалыпты өмірін қамтамасыз етуі керек.

АҚ ТЫШҚАНДАРҒА ЖҮРГІЗІЛЕТІН СЫНАҚ

Сыналатын үлгіні, егер нормативтік құжаттамада өзге нұсқаулар болмаса, дәрілік зат арналған адамға немесе жануарға (бірақ 1,0 мл-ден аспайтын) бір ең жоғары бір реттік дозада 5 жануардың әрқайсысының ішінің ішіне енгізеді. Лиофилизацияланған сыналатын үлгіні зат жапсырмасындағы нұсқауларға сәйкес қоса берілген еріткішпен қалпына келтіреді. Егер сыналатын үлгі көктамыр ішіне енгізуге арналған болса, онда оның аномалды уыттылығы көктамыр ішіне енгізу кезінде анықталады, бұл ретте сыналатын доза 0,5 мл-ден аспауы тиіс. Көктамыр ішіне енгізілетін сыналатын үлгінің температурасы $36 \pm 1^\circ\text{C}$ болуы тиіс.

Жануарларды бақылау кезеңі – 7 күн. Егер жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар берілсе, оларды орындаған дұрыс.

Егер бақылаудың барлық мерзімі ішінде:

- тәжірибелік жануарлардың өлімі жоқ болса;
- жануарлардың ешқайсысында уыттылық белгілері болмаса;
- бастапқы салмағымен салыстырғанда жануарлардың дене салмағының төмендеуі болмаса, сыналатын үлгі сынақтан өтті деп есептеледі. Егер жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар берілсе, оларды ған дұрыс.

Егер бірден артық жануар өлсе, сынақ үлгісі сынақтан өтпеген болып саналады. Егер бір жануар өлсе, уыттылық белгілері пайда болса немесе дене салмағының төмендеуі байқалса, онда сынақты жануарлардың екі еселенген мөлшерінде қайталайды. Егер екінші топтағы бірде-бір жануар өлмесе, уыттану белгілері байқалмаса және бақылау кезеңінде дене салмағының кемуі байқалмаса, сыналатын үлгі сынақтан өткен болып танылады.

ТЕҢІЗ ШОШҚАЛАРЫНА ЖҮРГІЗІЛЕТІН СЫНАҚ

Сыналатын үлгіні 2 жануарға дәрілік зат арналған адамға немесе жануарға бір ең жоғары бір реттік дозаға тең, бірақ 5 мл-ден аспайтын (егер нормативтік құжаттамада өзге нұсқаулар болмаса) дозада енгізеді.

Лиофилизацияланған сыналатын үлгіні зат жапсырмасындағы нұсқауларға сәйкес қоса берілетін еріткішпен қалпына келтіреді. Егер сыналатын үлгі ішке енгізуге арналған болса, онда оның аномалды уыттылығын іштің ішіне енгізген кезде анықтайды, бұл ретте енгізілетін доза 5 мл-ден аспауы тиіс.

Егер нормативтік құжатта сапа бойынша басқа талаптар көрсетілмесе, жануарларды бақылау кезеңі 7 күнді құрайды.

Егер бақылаудың барлық мерзімі ішінде:

- - тәжірибелік жануарлардың өлімі болмаса және олардың бірде-бірінде уыттылықтың көрінетіндей белгілері анықталған жоқ;
- - бастапқы салмағымен салыстырғанда бақылау аяқталған күнгі әр жануардың дене салмағының төмендеуі болмаса;
- - сыналатын үлгіні тері астына алған бірде-бір жануардың оны енгізген жерінде некроз немесе абсцесс дамымаса (сыналатын үлгіні енгізу орнында реакцияның басқа көріністерінің даму мүмкіндігі нормативтік құжаттамада көрсетіледі), сыналатын үлгі сынақтан өтті деп есептеледі.

Егер жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар берілсе, оларды орындаған дұрыс.

Егер жануарлардың бірде-бірінде уыттылық белгілері байқалмаса және дене салмағының кемуі байқалмаса, сыналатын үлгі сынақтан өткен болып танылады.

Егер екі жануар да өлсе, сыналатын үлгі сынақтан өтпеді деп танылады.

Егер бақылау кезеңі ішінде бір жануардың өлімі, ауруы, салмағының азаюы, некроздың немесе абсцестің дамуы кем дегенде бір жануарда сыналатын үлгіні енгізу

орнында тіркелсе, сынақ сол түрдегі жануарлардың екі еселенген мөлшерінде қайталануы тиіс. Егер сыналатын үлгі жоғарыда аталған талаптарға жауап берсе, қайта сынау қанағаттанарлық деп есептеледі.

Егер екінші топтағы бірде-бір жануар өлмесе немесе уыттану белгілері байқалмаса және бақылау кезеңінде дене салмағының кемуі байқалмаса, сыналатын үлгі сынақтан өткен болып танылады.

Егер екі жануар да өлсе, дәрілік зат сынақтан өтпеді деп танылады.

Егер бақылау кезеңі ішінде бір жануардың өлімі, ауру, салмақтың азаюы, кем дегенде бір жануарда сыналатын препаратты енгізу орнында некроздың немесе абсцестің дамуы тіркелсе, сынақ сол түрдегі жануарлардың екі еселенген мөлшерінде қайталануы тиіс. Егер препарат жоғарыда аталған талаптарға жауап берсе, қайта сынау қанағаттанарлық деп саналады.

Егер екінші топтағы бірде-бір жануар өлмесе немесе уыттылық белгілері байқалмаса және бақылау кезеңінде дене салмағының кемуі байқалмаса, дәрілік зат сынақтан өтті деп танылады.

201060004-2019

2.1.6.4. Гистамин сынағы

Осы бап парентеральді қолдануға арналған дәрілік заттардағы *in vitro* гистаминінің құрамын айқындауға қолданылады.

ОҚШАУЛАНҒАН ОРГАНДЫ ДАЙЫНДАУ

Тәжірибеге 200-350 г дене салмағы бар еркек теңіз шошқасы алынады. Тәжірибеден 24 сағат бұрын жануарға тамақ бермейді, бірақ суға еркін қол жеткізеді. Эвтаназиядан кейін шошқалар ішін кеудесіндегі іш қуысының мүшеленген жеріне дейін ашып, соқыр ішегін табады. Оның тоқ ішекке өту орны – соқырішектен осы аймаққа дейін 1-2 см қашықтықты алатын мықын ішегін іздеуде бағдар болып табылады.

Мықын ішегін алу үшін оның негізін өткір қысқышпен немесе пинцетпен мықтап ұстап, қайшымен кеседі. Ішектің кесілген ұшын сәл көтереді, содан кейін тартпай және оны ұстап тұрмай, ұшы өткір емес ұсақ қайшының көмегімен шажырқай матаны кішкене кесектермен кеседі. Шажырқайдың қалдықтарын алып тастаудың қажеті жоқ. Мықын ішегімен жасалатын барлық манипуляцияларды ұзаққа созбай мұқият жасау керек. Тәжірибе үшін ішектің дистальды бөлігі жарамды, тік ішекке жақын 10-15 см қоспағанда.

Мықын ішекті тең бөліктерге (әрқайсысы шамамен 6 см) кеседі және Тирод гипокальций ерітіндісі бар Петри ыдысына салады (1-ескертпе). Бұл ерітіндімен алынған сегменттер шприцпен немесе Пастер тамшуыры бар резеңке алмұртпен ішек ішіндегісі толығымен жойылғанша мұқият жуылады. Жуылған мықын ішек

қалдықтарын Тиродтың таза гипокальций ерітіндісіне салады. Оларды бірден пайдалануға болады немесе 2 °С-тан 4 °С-қа дейінгі температурада 24 сағат бойы сақтауға болады (2-ескертпе).

Эксперимент алдында ішектің жуылған бөлігін эксперимент шарттарында талап етілетін ұзындыққа дейін кеседі (электрондық датчикті пайдалану кезінде 10 мм немесе механикалық иінтіректі және кимографты пайдалану кезінде 20 мм).

СЫНАЛАТЫН ҮЛГІНІҢ САЛЫСТЫРУ ЖӘНЕ СҰЙЫЛТУ ЕРІТІНДІЛЕРІН ДАЙЫНДАУ

1. Салыстыру ерітіндісі.

Салыстыру ерітіндісі ретінде гистамин дигидрохлоридінің ерітінділері ч. немесе ч. д. а. үш концентрацияда қолданылады: *1 ерітінді* ($1,30 \cdot 10^{-6}$ Г /мл); *2 ерітінді* ($2,5 \cdot 10^{-6}$ г /мл) және *3 ерітіндісі* ($5,00 \cdot 10^{-6}$ г/мл), сәйкесінше ішектің 50, 75 және 100% жиырылуын тудырады. Еріткіш ретінде 0,9% натрий хлориді ерітіндісі қолданылады. *Салыстыру ерітінділерін* енгізу көлемі ванна көлемінің 1/100 құрайды.

2. Сыналатын үлгіні сұйылту

Сұйылтылмаған препараттағы гистаминнің сапасы бойынша нормативтік құжатпен рұқсат етілетін ең жоғары концентрациясы гистамин дигидрохлоридіне қайта есептегенде $1,30 \cdot 10^{-6}$ г/мл-ден $2,50 \cdot 10^{-6}$ г/мл-ге дейінгі диапазонда болған кезде сұйылтылмаған сыналатын үлгі сынаққа тартылады. Сыналатын үлгіні енгізу көлемі ванна көлемінің 1/100 құрауы тиіс.

Егер сұйылтылмаған сыналатын үлгідегі гистамин дигидрохлоридіне шаққанда қайта есептеудегі гистаминнің рұқсат етілген ең жоғары концентрациясының мәні көрсетілген диапазоннан аз немесе оның төменгі шегіне жақын болса, сұйылтылмаған сыналатын үлгіні енгізу көлемін ванна көлемінің 1/20 дейін ұлғайтуға жол беріледі.

Егер сұйылтылмаған сыналатын гистамин дигидрохлоридіне шаққанда қайта есептеудегі гистаминнің ең жоғары рұқсат етілген концентрациясы көрсетілген диапазоннан жоғары болса, сыналатын үлгіні 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісімен $2,50 \cdot 10^{-6}$ г/мл (енгізу көлемі ванна көлемінің 1/100) гистамин дигидрохлоридінің болжамды концентрациясына дейін сұйылтады.

ТІРКЕЙТІН ЖҮЙЕ

Теңіз шошқасының мықын ішегінің оқшауланған бөлігінің жиырылуын изотоникалық жағдайларда тіркеу үшін *салыстыру ерітінділері* мен сыналатын үлгінің енгізілуіне жауап ретінде 34-36 °С температурадағы *Тирод гипокальций ерітіндісі* бар термостатталатын ваннадан, сондай-ақ Тіркеуші құрылғысы бар электрондық датчиктен немесе кимографы бар механикалық иінтіректен тұратын тіркеу жүйесі

пайдаланылады. Ваннаны карбогенмен (95% O₂ және 5% CO₂) немесе ауамен газдандырды. Жүктеме әдетте 500-800 мг құрайды. Механикалық тұтқаны қолданған жағдайда жүктемені есептеу үшін тепе-теңдік ережесін қолдану керек:

күш x иық күші = жүктеме x иық жүктемесі.

ТӘЖІРИБЕ ӨТКІЗУ

Мықын ішегінің оқшауланған бөлігі ваннаға салынып, қарама-қарсы ұштарынан диагональ бойынша лигатураның көмегімен тіркеу жүйесіне бекітіледі: біреуі ваннаның түбіндегі ілгекке, екіншісі – сенсорға немесе тұтқаға бекітіледі. Кесіндіге жүктеме қояды және оны 30 минутқа қозғаусыз қалдырады. Осы уақыт ішінде ваннадағы *Тиродтың гипокальций ерітіндісін* кемінде 3 рет ауыстыру керек.

1. Теңіз пошқасының оқшауланған ішегінің бөлігін гистаминнің субмаксимальды дозасына бейімдеу

Термостатталатын ваннаға 3 ерітіндісі оның сыйымдылығының 1/100-ге тең көлемде енгізіледі. 30 С-тан кейін (экспозиция уақыты) ваннаны Тирод гипокальций ерітіндісінің үш есе көлемімен жуады. Бірінші жуудан кейін екінші ерітінді бірдей көлемде жүргізеді. Бірінші енгізуден кейін кемінде 4 минут өткен соң "кіріспе – экспозиция – екі жуу" циклын қайтадан қайталайды. Бұл циклдар кем дегенде екі бірдей шекті алғанға дейін қайталаынады. Олардың биіктігін 100%-ға қабылдайды (3-ескертпе). Сыналатын затты енгізу арасындағы және екі жуу арасындағы уақыт аралықтары тұрақты болуы тиіс.

2. Сыналатын үлгіні гистаминге сынау

2.0. Алдын ала сынау

3 ерітіндіні енгізуге ішек бөлігі жауабының тұрақты шамасына жеткеннен кейін сыналатын үлгіні гистаминге сынау жүргізіледі. Ол үшін кемінде 4 минут аралықпен бір рет кездейсоқ тәртіпте 1 және 3 ерітінділерді және сұйылтылмаған сыналатын үлгіні енгізеді. "Кіріспе – экспозиция – екі рет жуу" циклдері органның субмаксимальды дозаға бейімделуімен бірдей болады.

Егер сыналатын үлгіні енгізуге жауап ретінде алынған шек, биіктігі бойынша 1 ерітінді шектен кем емес болса, сыналатын үлгідегі гистамин құрамын сандық анықтау жүргізіледі (2.1-тармақты қараңыз). Егер сыналатын үлгіні енгізуге жауап ретінде алынған шек 1 ерітінді шегінен аз болса немесе мүлде болмаса, бақылау сынағын жүргізеді (2.2-тармақты қараңыз).

2.1. Сыналатын үлгіні гистаминге сандық сынау

Кездейсоқ тәртіпте 1 және 3 (Ванна көлемінің 1/100-ін) ерітінділерін және сұйылтылған немесе бөлінбеген сыналатын үлгіні (алдын ала сынау кезіндегі сол енгізу

көлемін) әрбір ерітіндінің енгізілуіне жауап ретінде кемінде үш шек алғанға дейін кезекпен енгізеді. Әр ерітіндіге ішек бөлігінің орташа мәнін табады. Регрессиялық талдауды қолдана отырып, *салыстыру ерітінділерін* енгізуге ішектің орташа жауабының олардың концентрациясының логарифміне сызықтық тәуелділігінің параметрлері есептеледі. Содан кейін, осы параметрлердің алынған мәндерін регрессия теңдеуіне қоя отырып, гистамин концентрациясы оның шегінің орташа биіктігіне сәйкес келетін сыналатын үлгіні сұйылтуда есептейді және осының негізінде сұйылтылмаған үлгідегі гистаминнің мөлшерін есептейді.

Егер табылған гистамин құрамы сапа бойынша нормативтік құжатта көрсетілген ең жоғары рұқсат етілген мөлшерден аспаса (гистамин дигидрохлоридін гистамин-негізге қайта есептеу коэффициенті 0,6038-ге тең болса), сыналатын үлгі сынақтан өтті деп есептеледі.

2.2. Бақылау сынағы

Бақылау сынағын жүргізу схемасы сыналатын үлгідегі гистамин құрамын сандық анықтау кезіндегідей, тек сыналатын үлгінің орнына 2 (Ванна көлемінің 1/100-ін) *ерітіндіні* пайдаланады. Егер оның шегінің орташа биіктігі берілген ерітіндідегі гистамин дигидрохлоридінің енгізілген концентрациясына сәйкес келсе ($2,50 \cdot 10^{-6}$ г / мл), онда тәжірибе нәтижелері сенімді деп танылуы керек.

Тәжірибе нәтижелері келесі жағдайлардың әрқайсысында дұрыс емес деп танылуы керек:

Егер ерітінді шегінің орташа биіктігі 2 осы ерітіндідегі гистамин дигидрохлоридінің енгізілетін концентрациясына сәйкес келмесе ($2,50 \cdot 10^{-6}$ г/мл).

Егер сыналатын үлгідегі гистамин құрамын сандық анықтау кезінде сыналатын үлгіні енгізуге ішек бөлігінің жауаптарының репродуктивтілігі болмаса.

Егер эксперимент барысында шектердің биіктігінің айтарлықтай төмендеуі байқалса.

Осы 3 жағдайдың әрқайсысында "депрессорлық заттарды сынау" ОФС-не сәйкес депрессорлық әсер ететін заттарға сыналатын үлгіні сынақтан өткізу керек.

Ескертпе

1. Тирод гипокальций ерітіндісі

Құрамы:

Натрий хлориді	80,00 г
Натрий гидрокарбонаты	10,00 г
D-глюкоза	11,00 г
Кальций хлориді	2,00 г
Кальций хлориді дигидраты	1,30 г
Магний хлориді гексагидрат	2,10 г
Натрий дигидрофосфаты моногидрат	0,58 г
тазартылған су	10 л дейін

Дайындау

Сыйымдылығы 1 л өлшеуіш цилиндрде натрий хлоридінің, натрий гидрокарбонатының және D-глюкозаның тазартылған ілмегін суда кез келген тәртіппен ерітеді. Ерітінді көлемін сол еріткішпен белгіленген белгіге дейін жеткізеді, араластырады және цилиндрдің ішіндегісін тығыны үйкелген 10 литрлік шыны ыдысқа немесе бұрандалы қақпағы бар көлемі бірдей полиэтилен ыдысқа құяды.

Осылайша, бірақ жеке-жеке, қалған ілмектің әрқайсысы тазартылған 1 литр суда ерітіп, мынадай тәртіпті қатаң сақтай отырып, сол 10 литрлік ыдысқа ауыстырады:

- 1) калий хлориді
- 2) кальций хлориді
- 3) магний хлориді
- 4) натрий дигидрофосфаты.

Содан кейін тазартылған суды 10 литр белгісіне дейін құйып, қайтадан мұқият араластырады.

Алынған ерітіндіні 3 °С-тан 5 °С-қа дейінгі температурада 24 сағаттан аспайтын температурада сақтауға болады. Бұлдырлануына жол берілмейді.

Бұлдырланған ерітіндіні төгіп, ыдысты ағынды сумен жақсылап жуып, тазартылған сумен шайған дұрыс. Белсенді жуғыш заттарды атүсті қолдануға болмайды.

Оқшауланған органның стихиялық белсенділігінің алдын алу үшін қосымша шара ретінде ерітіндіге 0,5 мг/л концентрациясында атропин сульфатын қосуға болады.

2. Сақтау кезінде мықым ішегінің бөліктері бар түтік ыдысты тығыз жаппайды, ауаның кіріп тұруын қамтамасыз ету үшін дәкенің қос қабатымен байлайды. Тәжірибеде қолданар алдында бөліктерді дайындап алу керек. Ол үшін түтік ыдысты бөлме температурасында 10 минут, содан кейін термостатта 34-36 °С температурада 20 минут ұстайды. Қызғаннан кейін бөліктен бөлінген сұйықты алып тастау керек. Бұған ыдысты бойлайтын бағыттағы жеңіл сипайтын қозғалыстармен қол жеткізуге болады.

3. Енгізілген ерітіндінің ағыны тікелей ішектің оқшауланған бөлігіне емес, ваннаның қабырғасына бағытталуы керек, ал ағынның бағыты өзгермеуі керек. Енгізу жылдамдығы барынша жоғары және тұрақты болуы тиіс.

Қысқартуларды тіркеу үздіксіз жүргізіледі (таспа жылдамдығы 2 мм/мин). Механикалық иінтірек пен кимографты пайдаланған жағдайда, жуу кезінде жазушыны алып тастауға және жазуды тоқтатуға болады.

201060005-2019

2.1.6.5. Депрессиялық заттарды сынау

Осы жалпы фармакопея бабы тамырдың ішіне енгізуге арналған инъекциялық препараттардағы және оларды өндіретін фармацевтикалық субстанциялардағы депрессорлық әсер ететін *in vivo* заттарды айқындауға қолданылады.

Сынақты салмағы кемінде 2 кг болатын кез-келген жыныстағы есірткіге негізделген сау мысықтарға жүргізеді. Ұрғашы мысықтар жүкті немесе ұрпақ көтермеген болуы керек. Сынақтан 24 сағат бұрын жануарға жем бермейді, бірақ суға еркін қол жеткізуге мүмкіндік береді. Анестезияны қан қысымының тұрақты деңгейін ұстап тұруға мүмкіндік беретін кез-келген анестезияны, мысалы, хлоралоза мен уретан қоспасын қолдану арқылы жүзеге асырады. Жануардың дене температурасын физиологиялық шектерде ұстап тұрады.

Мысықты қондырғыға артқы жағымен жатқан жағдайға қояды. Ұйқы артериясын препараттайды. Дайындалған каротид артериясына қанның ұюын болдырмайтын ерітіндімен толтырылған каннула енгізеді. Мысалы, 9 г/л концентрациясы бар натрий хлоридінің 1 мл ерітіндісіндегі гепариннің 50 бірлігін немесе концентрациясы 250 г/л магний сульфаты ерітіндісін енгізеді. Жоғарыда аталған антикоагулянттардың бірімен толтырылған екінші каннуланы немесе инені жамбастың вена тамырына енгізеді, ол арқылы гистамин дигидрохлоридінің ерітіндісін (1-нұсқадағы *P* гистамин ерітіндісі, 2-нұсқада *салыстыру ерітіндісі*) және дәрілік препаратты енгізеді.

P гистамин ерітіндісін немесе *салыстыру ерітіндісін* дайындау үшін гистамин дигидрохлориді гистамин негізіне қайта есептегенде қолданылады (гистамин дигидрохлоридін гистамин негізіне қайта есептеу коэффициенті 0,6038-ге тең). Гистамин дигидрохлоридінің біліктілігі – ч. немесе ч. д. а.

Депрессорлық заттар екі нұсқаның бірімен анықталуы мүмкін.

1-НҰСҚА

Сынақты жүргізудің алдында дәрілік заттың сыналатын үлгінің ерітіндісі дайындалады, оны 9 г/л концентрациясы бар натрий хлориді ерітіндісінде немесе жеке бапта көрсетілген және қажетті концентрацияны алу үшін жеткілікті мөлшерде алынған басқа еріткіште ерітеді немесе сұйылтады.

Мысықтың гистаминге сезімталдығын анықтау үшін 0,1 мкг/мл концентрациясы бар *P* гистамин ерітіндісі дайындалады, содан кейін жануарға тең уақыт аралығында дене салмағының кг үшін 1,0 мл және 1,5 мл көлемінде *P* гистамин ерітіндісін енгізеді.

1 мл/кг көлемінде *P* гистамин ерітіндісін енгізу кемінде үш рет қайталанады. Осы ерітіндінің екінші және одан кейінгі инъекцияларын артериялық қысым алдыңғы инъекцияның алдында тікелей байқалған деңгейге оралғаннан кейін бір минуттан ерте емес жүргізіледі. Жануарды, егер *P* гистамин ерітіндісін 1 мл/кг көлемінде қайталап енгізген кезде артериялық қысымның төмендетуінің жақын мәндері тіркелсе, ал *P* гистамин ерітіндісін 1,5 мл/кг көлемінде енгізген кезде анағұрлым айқын көрінетін реакция тіркелген жағдайда, сынақта пайдаланады.

Сыналатын үлгіні және *P* гистамин ерітіндісін енгізудің екі циклін орындалады. Әрбір цикл препараттың кейінгі екі инъекциясының килограмына 1,0 мл көлемінде *P* гистаминдер ерітіндісін енгізуді қамтиды және 1 мл/кг көлемінде *P* гистамин

ерітіндісін енгізумен аяқталады. Дәрілік заттың ерітіндісін жеке бапта көрсетілген көлем мен концентрацияда енгізеді. Сынақты кг дене салмағына / 1,5 мл Р гистамин ерітіндісін енгізумен аяқталады.

Егер 1,5 мл/кг дозада *Р гистамин ерітіндісін* енгізуге артериялық қысым реакциясы 1,0 мл/кг дозада гистаминге реакциядан аспаса, сынақ нәтижелері дұрыс емес деп танылады. Дәрілік зат, егер:

- оны енгізуге артериялық қысым реакциясының орташа мәні 1,0 мл/кг дозада гистамин р ерітіндісін енгізуге реакцияның орташа мәнінен асса;
- сыналатын үлгіні енгізу 1,5 мл/кг дозадағы *Р гистамин ерітіндісінің әсеріне қарағанда* анағұрлым күшті депрессорлық реакция берсе сынақтан өтпейді.

Жануарды:

- егер сыналатын *Р гистамин* (1,0 мл/кг) *ерітіндісінің* кез келген дозалары *Р гистамин* (1,5 мл/кг) *ерітіндісінің* соңғы дозасына қарағанда анағұрлым айқын депрессорлық реакцияны тудырса;

- егер сыналатын үлгіден кейін дозасы 1,5 мл/кг болатын *Р гистамин ерітіндісін* енгізгенде жауап 1,0 мл/кг дозадағы *Р гистамин ерітіндісінің* инъекциясына орташа жауаптан аз болса, одан әрі пайдалануға болмайды.

2-НҰСҚА

Салыстыру ерітінділері мен дәрілік заттарды дайындау үшін негізінен инъекцияға арналған 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісі немесе инъекцияға арналған су қолданылады. *Салыстыру ерітінділерінің* концентрациясы гистамин негізге қайта есептегенде 0,5 мкг/мл (*1-ерітінді*) және 1,0 мкг/мл (*2-ерітінді*) құрауы тиіс.

Бүкіл сынақ бойы ерітінділер секундына 0,1 мл жылдамдықпен енгізіледі және енгізулер арасындағы аралық кемінде 5 минут болады.

Тәжірибенің басында жануардың гистаминге сезімталдығы тексеріледі. Ол үшін мысықтың дене салмағының 1 кг шаққанда 0,2 мл көлемінде *1-ерітінді* және *2-ерітінді* тамырға біртіндеп енгізіледі. *2-ерітіндіні* енгізу кезінде артериалды қан қысымының шамасы 20 мм сынап бағанасынан төмен болған жануарлар тәжірибеге алынбайды. Мысықтың артериалды қан қысымының гистаминге реакциясының тұрақтылығын растау үшін *1-ерітіндіні* екі рет енгізеді.

Бұдан әрі мысыққа жеке бапта көрсетілген көлем мен концентрацияда дәрілік заттың ерітіндісі бір рет енгізіледі.

Бір жануарға екі және одан да көп сыналатын үлгілерге талдау жүргізу кезінде дәрілік заттың әрбір инъекциясы алдында *1-ерітіндіні* енгізгенде артериалды қан қысымының төмендеу шамасын тексеру қажет. Сынақ басында оны енгізгенге дейін алынған артериалды қан қысымы шамасымен салыстырғанда *1-ерітіндіні* енгізгенде артериалды қан қысымы реакциясы айтарлықтай азайған жағдайда, жануардың *2-ерітіндінің* әсеріне сезімталдығын қайта тексеру қажет. Егер артериалды қан

қысымының төмендеуі кемінде 20 мм с.б. құраса, сынақты жоғарыда көрсетілген талаптарға сәйкес жүргізуді жалғастырады.

Егер зерттеліп отырған тест-дозадағы дәрілік зат енгізілгеннен кейін 60 секунд ішінде артериялды қан қысымының төмендеуі *1-ерітіндіні* енгізген кезде болған реакциядан аспаса, дәрілік зат сынақтан өтті деп есептеледі.

201060006-2019

2.1.6.6. Стерилді емес дәрілік заттарға микробиологиялық сынақтар жүргізу: тіршілікке бейімді аэробты микроорганизмдердің жалпы саны

1. КІРІСПЕ

Дәрілік заттардың (ДЗ) микробиологиялық тазалығына сынақ төменде келтірілген әдістер мен қоректік орталардың көмегімен асептикалық жағдайларда жүргізіледі.

Төменде сипатталған сынақтар талдау үшін сыналатын үлгілерді іріктеуді, әртүрлі дәрілік нысандарды дайындау тәсілдерін, ДЗ микробқа қарсы әсерін анықтау әдістерін және тіршілікке бейімді микроорганизмдерді сандық анықтауды қамтиды.

Бактериялар үшін қоректік ортада себінділерді инкубациялау үшін стандартты температура ($32,5 \pm 2,5$) °С, зендер үшін ($22,5 \pm 2,5$) °С болып табылады.

2. МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ТЕСТ-ШТАМДАРЫМЕН ЖҰМЫС

Сынақтарды жүргізу үшін (ДЗ микробқа қарсы әсерін, қоректік орталардың сапасын анықтау, бөлінген микроорганизмдерді биохимиялық тестілеу үшін) ресми коллекцияларда депонирленген микроорганизмдердің тест-штамдарын (2.1.6.6.-1-кесте) пайдалану қажет, мысалы:

- Патогенді микроорганизмдердің мемлекеттік коллекциясы (ПММК), Ресей;
- Ресейлік патогенді саңырауқұлақтар коллекциясы (РПСК), Ресей;
- Бүкілресейлік микроорганизмдер коллекциясы РФА (БМК), Ресей;
- Америкалық типтік өсінділер коллекциясы (АТӨК), АҚШ;
- Типтік өсінділердің ұлттық коллекциясы (ТӨҰК), Ұлыбритания;
- Пастер институтының өсінділер коллекциясы (СІР), Франция;
- Гигиена және эпидемиология институтының өсінділер коллекциясы (ІНЕ), Чехия.

2.6.6.6.-1-кестеде келтірілген микроорганизмдердің тест-штамдарынан басқа морфологиялық, тинкториалдық және биохимиялық қасиеттері бойынша типтік басқа да өсінділерді пайдалануға болады.

Тест-микроорганизмдердің жиынтығын қажет болған жағдайда азайтуға немесе көбейтуге болады.

Тест-микроорганизмдер лиофилизацияланған түрде ампулаларда, жартылай сұйық агардағы пробиркаларда 2-ден 8 °С-қа дейінгі температурада сақталады.

Микроорганизмдердің өсінділері дискіде минус 20 °С жоғары емес температурада сақталады.

Бастапқы өсіндіден 5 пассаждан артық жасауға жол берілмейді.

2-1. МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ЛИОФИЛИЗАЦИЯЛАНҒАН ТЕСТ-ШТАМДАРЫН АКТИВАЦИЯЛАУ

Микроорганизмдердің лиофилизацияланған ампуладағы тест-штамдарын сәйкестік сертификаты (штамм паспорты) бар ресми коллекциялардан алады.

Ампулаларды өндірушінің нұсқаулығына сәйкес асептикалық жағдайда ашады.

Өсінділердің тіршілікке қабілеттілігін қалпына келтіру үшін осы штамм үшін оңтайлы температуралық жағдайда инкубациялау кезінде штамның биологиялық қасиеттеріне сәйкес келетін қоректік ортада кемінде 2 рет қайта себу қажет. Тест-штамның оқшауланған колонияларын алу үшін тиісті қатты қоректік ортаға қайта себу жүргізіледі.

Өсінділердің инкубациясы аяқталғаннан кейін өскен колониялардың морфологиясын зерттейді, Грам бойынша боялған жұғындыларды микроскопиялау жүргізіледі, пайдалануға рұқсат етілген тест жүйелерін қолдана отырып, биохимиялық қасиеттерін зерттейді. Микроорганизмнің тест-штаммы коллекцияның ұсынылған сертификаттарына сәйкес типтік морфологиялық, тинкториалдық, биохимиялық қасиеттерге ие болуы тиіс.

Тест-штамның қасиеттерін растағаннан кейін өсіндіні тиісті қоректік ортаға (бірінші пассажға) қайта себеді және стандартты жағдайларда инкубациялайды.

A. brasiliensis конидияларын алу үшін өсіндіні глюкозасы бар Сабуро агарында (немесе № 2 ортада) стандартты жағдайда 5 – 7 тәулік бойы өсіреді.

2.1.6.6.-1-кесте. — Сынақтарда пайдаланылатын микроорганизмдердің тест-штамдары

Микроорганизмнің аты	Штамның нөмірі
<i>Bacillus subtilis</i>	ГКПМ 010011, ATCC 6633, NCTC 10400, DSM 347, CIP 52.62, NCIMB 8054, NBRC 3134
<i>Bacillus cereus</i>	ГКПМ 010014, ATCC 10702, NCTC 8035, DSM 487
<i>Escherichia coli</i>	ГКПМ 240533, ATCC 25922, ATCC 8739, NCTC 12923, NCTC 12241, DSM 1103, NCIMB 8545, CIP 53.126, NBRC 3972
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>Enterica</i> serovar <i>abony</i> (бұрынғы атауы <i>Salmonella abony</i>)	ГКПМ 100329, ATCC 14028, ИНЕ* 103/39, NCTC 6017, CIP 80.39, NBRC 100797
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ГКПМ 190155, ATCC 9027, NCTC 12924, NCIMB 8626, CIP 82.118, NBRC 13275, ГИСК453
<i>Staphylococcus aureus</i>	ГКПМ 201108, ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518, NBRC 13276, ATCC 6538 P (FDA 209-P)
	ГКПМ 202001, ATCC 14990, ГКПМ 202004, ATCC 12228

Staphylococcus epidermidis Candida albicans	ГКПМ 303903, ГКПМ 303901, РКПГУ401/NCTC 885-653, NCPF 3179, ATCC10231, IP 48.72, NBRC 1594
Aspergillus brasiliensis (бұрынғы атауы Aspergillus niger)	ВКМ F-1119, ATCC 9642, ATCC 16404, NCPF 2275, IP 1431.83, IMI 149007, NBRC 9455, РКПГУ106

2-2. ДИСКТЕ САҚТАЛҒАН МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ТЕСТ-ШТАМДАРЫН АКТИВАЦИЯЛАУ

Дискті осы микроорганизмнің қажеттіліктеріне сәйкес келетін сұйық қоректік ортаға орналастырады. Тиісті жағдайларда инкубациялау аяқталғаннан кейін лиофилизацияланған өсіндіні активациялау кезінде жасалған дәл сондай операциялар және дәл сол дәйектілікпен жасалады.

2-3. ТЕСТ-ШТАМДАРДЫ ТЕРЕҢ МҰЗДАТУДА САҚТАУ

Микроорганизмдердің тест-штамдарын терең мұздату жағдайында сақтау минус (70 ± 5) °С температурасында (криожүйе) жүзеге асырылады. Криожүйе өзіндік ерекшелігі бар крио сұйықтыққа батырылған, керамикалық моншақтары бар тығыз жабылған пробиркалар жиынтығынан және ұшықтары бар қорғасын криоблогынан тұрады. Тест-штамдармен жұмыс криожүйені өндірушінің ұсынымдарына толық сәйкестікте жүргізіледі.

3. МИКРОБҚА ҚАРСЫ ӘРЕКЕТТІ АНЫҚТАУ

Микробиологиялық тазалыққа сынақ алдында алынған нәтижелердің бұрыс бағалануын болдырмау үшін дәрілік заттың микроорганизмдердің белгілі бір түрлеріне қатысты микробқа қарсы әрекетінің ықтимал көрінісін анықтау қажет.

Микробқа қарсы әрекетті анықтау әдісінің негізінде микроорганизмдердің тест-штамдарының сыналатын үлгімен және онсыз өсу қарқынын салыстыру жатыр.

3-1. ИНОКУЛЯТТЫ ДАЙЫНДАУ

Микробқа қарсы әрекетті анықтаудың таңдалған әдісіне байланысты инокулят төменде келтірілген әдістердің бірімен дайындалады:

соя-казеин сорпасында (№8 ортада) өсірілген бактериялардың 24 сағаттық сорпалық өсінділері және Сабуро (соя-казеин сорпасында немесе № 8 ортада) сұйық ортасында өсірілген 24 – 48 сағаттық *C.albicans* өсіндісі стерильді 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісімен 1:1000 (*B. Cereus*, *C. albicans*) және 1:100000 (*E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*) қатынасында 10^4 КОЕ/мл концентрациясына дейін сұйылтылады.

шабылған соя-казеин агарында (№1 орта) өсірілген бактериялардың 24 сағаттық өсінділері және Сабуро шабылған агарында (№2 орта) өсірілген 24 – 48 сағаттық *C.albicans* өсіндісі стерильді 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісімен жуылады, стандартталады және белгілі бір концентрациядағы суспензия алынғанға дейін бірқатар дәйекті сұйылтулар жасалады.

Дайындалған өсінділер 2 сағат ішінде немесе 2 – 8°C температурада сақталған жағдайда 24 сағат ішінде пайдаланылады.

B. subtilis спорасының жүзіндісі де әдіске қарай қажетті концентрацияға дейін сұйылтылады.

Сабуро шабылған агарынан (№2 орта) алынған *A. Brasiliensis* өсіндісін 0,05% полисорбат 80 ерітіндісі бар 0,9 % натрий хлоридінің ерітіндісімен жуады. Горьев камерасын немесе шыныаяқ агар әдісін қолдана отырып, 1 мл шайындыдағы конидиялардың санын анықтайды және қажетті концентрацияға дейін сұйылтады.

Микробтық жасушалардың белгілі бір санын қамтитын субстраттарды білдіретін, қолдануға дайын коммерциялық жүйелерді пайдалануға жол беріледі.

3-2. МИКРОБҚА ҚАРСЫ ӘРЕКЕТТІ АНЫҚТАУ ҮШІН СЫНАЛАТЫН ҮЛГІНІ ДАЙЫНДАУ

Сыналатын үлгіге 1:10 қатынасындағы сұйылтуды алу үшін қолайлы сұйылтқышты қосады. Сұйылтқыш ретінде, әдетте, натрий хлориді мен пептон бар фосфатты буферлік ерітінді (рН 7,0), сұйықтықты бейтараптандыратын соя-козеин сорпасы немесе полисорбат 80 ерітіндісінің 5% аспайтын мөлшерін қамтитын буферлік ерітінді қолданылады. 1:10 қатынасындағы сұйылтудан дәйекті түрде 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000 және т. б. қатынастардағы сұйылтулар дайындалады.

3-3. МИКРОБҚА ҚАРСЫ ӘРЕКЕТТІ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІ

ДЗ микробқа қарсы әрекетін анықтау төменде сипатталған әдістердің бірімен жасалады.

3-3-1. Микробиологиялық тазалықты сынау жағдайында микробқа қарсы әрекетті анықтау

Сыналатын үлгінің 1 мл мөлшеріндегі әрбір сұйылтуын диаметрі 90 мм болатын 6 Петри шыныаяғына енгізіледі, олардың екеуіне *B. cereus* сорпа өсіндісі жүзіндісінің 0,2 мл-нен (немесе *B. subtilis* спорасы), қалған екеуіне – *C. albicans* сорпа өсіндісі жұмысшы жүзіндісінің 0,2 мл-нен, соңғы екеуіне – *A. brasiliensis* конидиялар жүзіндісінің 0,2 мл қосылады. Бактериялары бар шыныаяқтарға – 10 – 15 мл балқытылған және (42,5 ± 2,5) °C дейін салқындатылған соя - казеин агары (№1 орта), саңырауқұлақ өсінділері бар шыныаяқтарға дәл сол мөлшерде Сабуро агары (№2 орта) құйылады.

Сыналатын үлгінің әрбір сұйылтуының 1,0 мл 10 мл сұйық ортасы – Моссель сорпасы және соя-козеин сорпасы (немесе соған ұқсас – № 3 орта және № 8 орта) бар пробиркаларға енгізіледі. Содан кейін сұйық қоректік ортада өсірілген тест-штамдардың, *E. Coli*, *S.abony*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* (әр штамм бөлек) жүзінділері 1 мл-ден микроорганизмнің қажеттіліктеріне сәйкес келетін ортасы бар пробиркаға енгізіледі.

Бақылау шыныаяқтары мен пробиркаларға сыналатын үлгінің сұйылтуының орнына еріткіштің дәл сондай мөлшері енгізіледі.

Себінділер стандартты жағдайда бактериялар үшін 48 сағат және саңырауқұлақтар үшін 5 тәулік ішінде инкубацияланады.

3-3-3. Репликация әдісі

Репликация әдісін суда ерімейтін (суспензиялар, эмульсиялар және т.б.) немесе боялған дәрілік заттардың микробқа қарсы әрекетін анықтау үшін қолдану ұсынылады.

Стерильді Петри шыныаяғына сыналатын үлгінің әрбір сұйылтуының 1 мл-ден енгізеді. Бақылау шыныаяқтарына сұйылтулар алу үшін қолданылатын еріткіштің 1 мл-ден қосады. Петри шыныаяқтарына эксперимент кезінде де, бақылау кезінде де балқытылған және $(42,5 \pm 2,5)$ °С температураға дейін салқындатылған соя-казеин агарының (№1 орта) 10 – 15 мл-н, басқаларына – Сабуро агарының (№2 орта) дәл сондай мөлшерін қосады және мұқият араластырады. Агар ұйығаннан кейін шыныаяқтарды ортаның бетінен конденсатты жою үшін термостатта немесе ламинарлық шкафта құрғатады, содан кейін оған бактериологиялық ілмекпен, тамшуырмен немесе репликатормен сорпа өсіндісінен дайындалған түйіншектер түріндегі бактериялар мен саңырауқұлақтардың әрбір тест-штамының жұмысшы жүзіндісі салынады. Ортадағы себінділер қалыпты жағдайда бактериялар үшін 48 сағат және саңырауқұлақтар үшін 5 тәулік ішінде инкубацияланады.

3-3-3. Сандық әдіс

Жоғарыда сипатталғандай дайындалған сыналатын үлгіге, сондай-ақ бақылау ерітіндісіне (сұйылтуды алу үшін пайдаланылатын сұйытқышқа) түпкілікті ерітіндідегі жасушалардың концентрациясы 100 КОЕ-дан аспайтындай етіп микроорганизмнің әрбір тест-штамының жұмысшы жүзінділерін қосады. Инокуляттың көлемі үлгінің сұйылтуы көлемінің 1%-нан аспауға тиіс.

Аэробты микроорганизмдердің жалпы санын анықтау әдістерінің жарамдылығын бағалау үшін *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans*, *A. brasiliensis*, ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы санын анықтау үшін – *C. albicans*, *A. brasiliensis* қолданады. Патогендік бактериялар мен саңырауқұлақтардың жекелеген түрлерін анықтау әдістерін бағалау үшін олардың мақсатына сәйкес келетін тест-штамдар қолданылады.

Петри стерильдік шыныаяқтарына сыналатын үлгінің немесе бақылау ерітіндісінің әрбір сынамасынан 1 мл-ден енгізіледі. Балқытылған және $(42,5 \pm 2,5)$ °С температурасына дейін салқындатылған соя-казеин агарының (№1 орта) 10 – 15 мл-н, басқаларына Сабуро агарының дәл сондай мөлшерін (№2 орта) қосады және мұқият араластырады.

Себінділер қалыпты жағдайда 5 тәуліктен аспай инкубацияланады, содан кейін сыналатын үлгі мен бақылау ерітіндісі үшін алынған сандық нәтижелер салыстырылады.

Микроорганизмдердің жекелеген түрлерін анықтау әдістемесін қолдануды бағалау кезінде сыналатын үлгі мен бақылау ерітіндісін пайдалана отырып, тиісті әдістемені қайта жаңғыртады.

3-4. МИКРОБҚА ҚАРСЫ ӘРЕКЕТ НӘТИЖЕЛЕРІН ЕСЕПКЕ АЛУ ЖӘНЕ ИНТЕРПРЕТАЦИЯЛАУ

3-3-1 және 3-3-2 әдістерін пайдаланған кезде инкубациялау уақыты аяқталғаннан кейін себінділерді қарайды және бақылау шыныаяқтары мен пробиркаларда (сыналатын үлгісіз) және сыналатындарда (сыналатын үлгілердің әртүрлі сұйылтуларында) тест-микроорганизмдердің типтік өсуінің пайда болуын бақылайды. Нәтижелерді есепке алу қиын болған жағдайда (дәрілік заттың қоректік ортамен өзара әрекеттесуі нәтижесінде сұйық ортаның бұлдырлануы немесе түсінің өзгеруі) агарланған ортаға қайта егу жүргізіледі.

Қоректік ортада *E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* өсуі болған кезде сыналатын үлгінің микробқа қарсы әрекетінің жоқ екендігі туралы қорытынды жасалады.

Сыналатын шыныаяқтарда және пробиркаларда бақыланатындарға ұқсас тест-микроорганизмдердің өсуі болса – "+" белгісімен, өсу болмаса " -" белгісімен белгіленеді. Егер сыналатын үлгісі бар ортада шыныаяқтарда колониялар санының азаюы немесе тест-микроорганизмдер өсуінің жоқтығы байқалса, онда оның микробқа қарсы әрекеті бар екендігі туралы қорытынды шығарады. Микробқа қарсы әрекеті жоқ сыналатын үлгінің дәйекті сұйылтылғанының біріншісін тиісті қоректік ортаға егу үшін қолданады.

3-3-3 әдісімен алынған нәтижелерді есепке алған кезде сыналатын үлгі мен бақылау ерітіндісі бар шыныаяқтардағы колониялардың санын салыстырады. Орташа мәндердің айырмашылығы екі еседен артық болса, пайдаланылған сұйылтуда сыналатын үлгінің микробқа қарсы әрекетінің бар екендігі расталады.

Сыналатын үлгідегі микроорганизмдердің жекелеген түрлерін анықтау нәтижелері бақылау ерітіндісі үшін алынған нәтижелерге сәйкес келуі тиіс.

3-5. ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ МИКРОБҚА ҚАРСЫ ӘРЕКЕТІН ЖОЮ ТӘСІЛДЕРІ

ДЗ-ның микробқа қарсы әрекетін жою үшін мынадай әдістер ұсынылады:

- ұйғарынды шектегі микробтық ластану нормалары шегінде сұйытқыштың немесе қоректік ортаның үлкен көлемі есебінен сыналатын үлгінің сұйылтылуын ұлғайту (сұйытқыш ретінде стандартты фосфатты буферлік ерітіндінің орнына зертханада немесе өнеркәсіпте дайындалған бейтараптандырғыш сұйықтықты (9-т.) пайдаланады);

- үлгінің микробқа қарсы әрекетін бейтараптандыратын, бірақ ДЗ-ны контаминациялайтын микроорганизмдердің өсуін тежемейтін өзіндік ерекшелігі бар

инактиваторларды қолдану (мәселен, b-лактамазаны кейбір b-лактамды антибиотиктер үшін, ал пара-аминобензой қышқылын (ПАБК) – сульфаниламидті препараттар үшін қолдану);

- консерванттары бар үлгілер үшін өзіндік ерекшелігі жоқ инактиваторларды пайдалану. Валидация жүргізілгеннен кейін буферлік ерітіндіге және (немесе) қоректік ортаға полисорбат 80, соя немесе жұмыртқа лецитині және т. б. қосылуы мүмкін;

- суда немесе изопропилмиристанта (ИПМ) еритін үлгілер үшін кейіннен фильтрлерді жуа отырып, мембрандық фильтрлеу әдісі қолданылады.

3-5-1. Кейбір антибиотиктерді инактивациялау. Пенициллиндер мен цефалоспориндерді олардың дәрілік нысанына қарамастан инактивациялау үшін үлгіні еріту, суспензиялау немесе эмульгациялау үшін пайдаланылатын буферлік ерітіндіге, сондай-ақ оларды пайдалану алдында қоректік ортаға сапа бойынша нормативтік құжаттарда көрсетілген мөлшерде b-лактамазаның стерильді ерітіндісі асептикалық түрде енгізіледі.

3-5-2. Сульфаниламидті препараттарды инактивациялау. Сульфаниламидті препараттарды олардың дәрілік нысанына қарамастан инактивациялау үшін үлгіні еріту, суспензиялау немесе эмульгациялау үшін пайдаланылатын буферлік ерітіндіге, сондай-ақ қоректік ортаға, егер қажет болса, микробқа қарсы әрекетті сұйылту жолымен жою мүмкін болмаған жағдайда, стерильдеуге дейін 0,05 г/л орта есебінен ПАБК енгізіледі.

3-5-3. ДЗ құрамына кіретін консерванттарды инактивациялау. Бірқатар дәрілік препараттардың құрамына кіретін консерванттарды инактивациялау үшін сыналатын үлгі эмульгацияланатын буферлік ерітіндіге, сондай-ақ қоректік ортаға стерильдеуге дейін мынадай өзіндік ерекшелігі жоқ инактиваторлар: ортаның көлеміне қарай 3% полисорбат 80 немесе 0,3% лецитин (жұмыртқа немесе соя) енгізіледі. Егер препаратта химиялық құрылымы әртүрлі 2-ден көп консервант болса, ортаға бір мезгілде 3% полисорбат 80, 0,3% лецитин, 0,1% L-гистидин және 0,5% натрий күкірт қышқылы енгізіледі. Дәрілік заттардың микробқа қарсы әрекетінің инактиваторлары 2.1.6.6.-2-кестеде көрсетілген.

2.1.6.6.-2-кесте. – Дәрілік заттардың микробқа қарсы әрекетінің инактиваторы

Химиялық қосылыстар	Инактивациялайтын заттар немесе әдіс
Глутарлық альдегид, құрамында сынап бар қосылыстар	натрий гидросульфиті (натрий бисульфиті)
Фенолдар, спирттар, альдегидтер, сорбаттар	сұйылту
Альдегидтер	глицин
Төрттік аммоний қосылыстары (ТАҚ), бисбигуанидтер, пара-гидроксibenзоаттар (парабендер)	лецитин
ТАҚ, құрамында йод бар қосылыстар, парабендер	полисорбат, полисорбат 80
құрамында сынап бар қосылыстар	тиогликолят

құрамында сынап бар қосылыстар, галогендер, альдегидтер	тиосульфат
Этилендиаминтетраацетат тұздары (ЭДТА)	Mg(II) немесе Ca (II) иондары

Егер ДЗ сапасын талдау кезінде мембраналық филтрлеу әдісін қолдану мүмкін болмаса, ал микроорганизмнің нақты тест-штамына қатысты микробқа қарсы әрекетті жоюдың жоғарыда аталған барлық әдістері тиімсіз болса, сынақтың бұл түрі үлгіні барынша ұйғарынды шекте сұйылту арқылы жүргізіледі.

4. ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ҮЛГІЛЕРІН ІРІКТЕУ

Сынақ жүргізу үшін ДЗ зерттелетін әрбір сериясынан түрлі орамалардың жеткілікті санынан (кемінде 3 – 10) препараттың санатына сәйкес сыналатын үлгілердің қажетті саны іріктеледі.

Сұйық немесе қатты заттар негізіндегі аэрозольдер үшін 10 контейнер, трансдермальды пластырьлер үшін – 10 пластырь іріктеледі.

Кейбір жағдайларда (препараттың жоғары құны және/немесе серияның аз көлемі кезінде) сыналатын үлгі жекелеген жағдайларда 2 – 3 г (мл) дейін азайтылуы мүмкін. Сынақ әдісін көрсете отырып, сыналатын үлгінің санын азайту белгіленген тәртіппен сапа жөніндегі нормативтік құжатта негізделуге және бекітілуге тиіс.

4-1. ҚАТТЫ ДӘРІЛІК НЫСАНДАР

- 10,0 г сыналатын үлгі – 1 г препаратта аэробты микроорганизмдердің жалпы санын, ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы санын анықтау үшін, 1 г препаратта *P. aeruginosa*, *S. Aureus* және *E. coli*, *Candida albicans* жоқ екеніне сынақ жүргізу үшін;

- 25,0 г немесе 10,0 г сыналатын үлгі – *Salmonella* тектес бактериялардың жоқ екеніне сынақ жүргізу үшін;

- 10,0 г сыналатын үлгі – өтке төзімді энтеробактериялардың санын анықтау үшін.

4-1-1. Таблеткалар, драже, гранулалар, ұнтақтар және т. б.

Сыналатын үлгінің 10,0 г ұсақталады (қажет болған жағдайда) және 90 мл буферлік ерітіндіге ауыстырылады. Бұдан әрі микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау жүргізіледі.

4-1-2. Капсулалар

10,0 г сыналатын үлгіні полисорбат 80 (қажет болған жағдайда) 5% аспайтын мөлшері қамтылған және 40 °С-дан аспайтын температураға дейін қыздырылған 90 мл буферлік ерітіндіге ауыстырады. Капсулаларды буферлік ерітіндіде суспензиялағаннан кейін микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау жүргізіледі.

4-2. ЖҰМСАҚ ДӘРІЛІК НЫСАНДАР

- 10,0 г сыналатын үлгі – 1 г препаратта аэробты микроорганизмдердің жалпы санын, ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы санын анықтау үшін, 1 г препаратта *P. Aeruginosa*, *S. aureus*, *E. Coli*, 1 г препаратта *Candida albicans* жоқ екендігіне тест жүргізу үшін;

- 10,0 г сыналатын үлгі – 1 г препаратта өтке төзімді энтеробактерияларды сандық анықтау немесе оның жоқ екендігіне тест жүргізу үшін.

4-2-1. Сумен оңай араластырылатын жақпамайлар, линименттер, кремдер, суппозиторийлер. 10,0 г сыналатын үлгіні 90 мл буферлік ерітіндісі бар стерильді колбаға орналастырады. Қажет болған кезде диаметрі 5 – 6 мм стерильді шыны моншақтар мен ББЗ, мәселен 1 г/л полисорбат 80 қосылады. Қоспаны 40 °С-дан аспайтын температураға дейін су моншасында қыздырады және микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін қолданылатын гомогенді эмульсия алынғанға дейін қатты шайқайды.

4-2-2. Сумен қиын араластырылатын жақпамайлар, линименттер, кремдер, суппозиторийлер. 10,0 г сыналатын үлгіні стерильді ББЗ-ның, мысалы полисорбат 80 қажетті ең аз мөлшерімен араластырады. Қоспаны 40 °С-дан аспайтын температураға дейін (ерекше жағдайларда 45 °С температураға дейін) су моншасында немесе термостатта қыздырады және абайлап араластырады. Тиісті температураға дейін алдын ала қыздырылған шыны моншақтары бар стерильді фосфатты буферлік ерітіндіні стерильді ББЗ мен стерильді фосфатты буферлік ерітіндінің жалпы көлемі (моншақтарды есепке алмағанда) 90 мл болатындай мөлшерде қосады. Қоспаны гомогенді эмульсия алу үшін абайлап араластырады, оны микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін қолданады. Асептика ережелері мен термостаттау режимдерін сақтай отырып, басқа техникалық құралдарды, гомогенизация әдістерін қолдануға болады.

4-3. СҰЙЫҚ ДӘРІЛІК НЫСАНДАР

- 10,0 мл сыналатын үлгіні 1 мл препаратта микроорганизмдердің жалпы санын, ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы санын анықтау үшін, 1 мл препаратта *E. coli*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*, *Candida albicans* жоқ екендігіне тест жүргізу үшін;

- 25,0 мл немесе 10,0 мл сыналатын үлгі – *Salmonella* тектес бактериялардың жоқ екендігіне сынақ жүргізу үшін;

- 10,0 мл сыналатын үлгі – 1 мл препаратта өтке төзімді энтеробактерияларды сандық анықтау немесе олардың жоқ екендігіне тест жүргізу үшін зерттейді.

4-3-1. Ерітінділер, суспензиялар, сироптар, микстуралар. 10,0 мл сыналатын үлгіні 90 мл буферлік ерітіндіге ауыстырады, араластырады және микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтауды жүргізеді.

4-3-2. Майлардағы, эмульсиялардағы ерітінділер. 10,0 мл сыналатын үлгіні 5%-дан аспайтын мөлшерде полисорбат 80 бар 90 мл буферлік ерітінді және шыны моншақтар қамтылған стерильді колбаға салады. Қоспаны 40 °С-дан аспайтын температураға дейін

су моншасында қыздырады және гомогенді эмульсия алынғанға дейін қатты шайқайды, оны микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін қолданады.

4-4. АЭРОЗОЛЬДЕР

4-4-1. Спирттер мен қатты заттарға негізделген аэрозольдер. 3,0 г сыналатын үлгіні (пропеллент буланғаннан кейін) 30 мл буферлік ерітіндіге ауыстырады, араластырады және микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтауды жүргізеді. Респираторлық түрде қолданылатын сыналатын үлгінің кемінде 1,0 г өтке төзімді энтеробактериялардың жоқ екендігіне сынақ жүргізу үшін пайдаланылады.

4-4-2. Майлар негізіндегі аэрозольдер. 3,0 г сыналатын үлгіні (пропеллент буланғаннан кейін) 5% аспайтын мөлшерде полисорбат 80 бар 30 мл буферлік ерітінді және стерильді шыны моншақтар қамтылған стерильді ыдысқа ауыстырады. Қоспаны 40 °С-дан аспайтын температураға дейін су моншасында қыздырады және гомогенді эмульсия алынғанға дейін қатты шайқайды, оны микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін қолданады.

Респираторлық түрде қолданылатын сыналатын үлгінің кемінде 1,0 г өтке төзімді энтеробактериялардың жоқ екендігіне сынақ жүргізу үшін пайдаланылады.

4-5. ТРАНСДЕРМАЛЬДЫҚ ПЛАСТЫРЬЛАР

Трансдермальдық пластырьлерді іріктеу кезінде 10 бірліктен тұратын сыналатын үлгі қолданылады. 10 пластырьдің әрқайсысынан стерильді құралдар қолданыла отырып, қорғаныс пленкасы алынады. Қажет болған жағдайда стерильді қайшымен пластырьлер анағұрлым ұсақ фрагменттерге кесіледі, олар 500 мл стерильді буферлік ерітіндіден және шыны моншақтардан (шартты сұйылту 1:50) тұратын сыйымдылығы 1000 мл колбаға ауыстырылады. Колбаны 40 °С-дан аспайтын температураға дейін су моншасында қыздырады, 30 минут бойы қатты шайқайды.

Микроорганизмдерді мембраналық фильтрлеу әдісімен сандық анықтау және *P. Aeruginosa* және *S. Aureus* жоқ екендігіне сынау үшін алынған шайындының 50 мл-ден (немесе бір пластырьге сәйкес келетін басқа көлемде) пайдаланылады.

Егер пластырьдің микробқа қарсы әрекеті бар екендігі белгілі болса, сұйытқышқа қолайлы инактиваторды (полисорбат 80 және/немесе лецитин) қосады.

Егер трансдермальді пластырьлерден алынған шайындыларды мембраналық фильтрлеу әдісімен анықтау үшін пайдалану мүмкін болмаса, 1:50 қатынасындағы сұйылтуды қолдана отырып, қоректік ортаға тікелей егу әдісін қолданады.

5. АЭРОБТЫ МИКРООРГАНИЗМДЕРДІ САНДЫҚ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІ

ДЗ табиғатына және оның физикалық-химиялық қасиеттеріне байланысты шыныаяқ агар әдісі (тереңдік, қосқабатты, беттік, терең модификацияланған) нұсқаларының біреуін, мембраналық фильтрлеу әдісін немесе анағұрлым ықтимал сандардың пробиркалық әдісін қолданады.

5-1. ШЫНЫАЯҚ АГАР ӘДІСТЕРІ

Микроорганизмдерді өсіру үшін агаризацияланған қоректік орталар қолданылады: бактерияларды өсіру үшін – соя-казеин агары немесе микробтық ластануды бақылау үшін № 1 құрғақ орта, ашытқы мен зең саңырауқұлақтарын өсіру үшін – глюкозасы бар Сабуро агары немесе микробтық ластануды бақылау үшін № 2 құрғақ орта қолданылады.

Сыналатын үлгіні әрбір сұйылту үшін белгілі бір ортасы бар кемінде 2 Петри шыныаяғы қолданылады.

5-1-1. Тереңдік әдісі. Диаметрі 90 мм стерильді Петри шыныаяғына талдау үшін дайындалған сыналатын үлгінің 1 мл сұйылтуы енгізіледі. Балқытылған және $(42,5 \pm 2,5)$ °С температураға дейін салқындатылған 15 – 20 мл стерильді агаризацияланған қоректік ортаны қосады және айналмалы қозғалыспен тез араластырады. Петри шыныаяқтарының диаметрі үлкен болса, орта мөлшерін тиісінше 20 – 25 мл-ге дейін ұлғайтады. Агар ұйығаннан кейін шыныаяқтар аударылып, себінділер инкубацияланады.

5-1-2. Қосқабатты әдіс. Балқытылған агаризацияланған стерильді қоректік ортаны диаметрі 90 мм стерильді Петри шыныаяғына 15 – 20 мл мөлшерінде енгізеді және ұйығанға дейін қалдырады. Петри шыныаяғының диаметрі үлкен болса, орта мөлшерін тиісінше ұлғайтады. Шыныаяқтағы агардың бетін кептіреді.

Балқытылған және $(42,5 \pm 2,5)$ °С температураға дейін салқындатылған 4 мл тиісінше қоректік ортасы бар пробиркаға талдау үшін дайындалған сыналатын үлгінің 1 мл сұйылтуын енгізеді, пробирканың ішіндегіні тез араластырады. Содан кейін пробирканың ішіндегіні Петри шыныаяғындағы ұйыған және кептірілген агардың бетіне құяды, ортаның жоғарғы қабатын айналмалы қозғалыспен біркелкі тегістейді. Беті қатқаннан кейін шыныаяқты аударады және инкубациялау үшін термостатқа орналастырады.

5-1-3. Беттік әдіс. Балқытылған және $(42,5 \pm 2,5)$ °С температураға дейін салқындатылған стерильді қоректік орталарды диаметрі 90 мм стерильді Петри шыныаяғының әрқайсысына 15 – 20 мл мөлшерінде енгізеді және ұйығанға дейін қалдырады. Петри шыныаяқтарының диаметрі үлкен болса, орта мөлшерін тиісінше ұлғайтады. Шыныаяқтардағы агардың бетін термостатта немесе ламинарлы шкафта кептіреді.

Талдауға дайындалған сыналатын үлгінің сұйылтуын стерильді тамшуырманмен 0,1 мл мөлшерінде агарға жағады және қалақшамен ортаның бетіне біркелкі тегістейді.

Шыныаяқтарды аударады және инкубациялау үшін термостатқа орналастырады.

5-1-4. Терең модификацияланған әдіс. Талдау үшін 1,0 мл мөлшерінде дайындалған сыналатын үлгінің сұйылтуын диаметрі 90 мм стерильді Петри шыныаяғына енгізеді. Балқытылған және $(42,5 \pm 2,5)$ °С температурасына дейін салқындатылған қоректік ортанының 7 – 10 мл-н қосады және айналмалы қозғалыспен тез араластырады. Агар ұйығаннан кейін шыныаяқтар аударылады және инкубацияланады.

5-1-5. Шыныаяқ агар әдістерімен алынған нәтижелерді есепке алу және интерпретациялау. Нәтижені 5 тәуліктен кейін тіркейді.

Дұрыс нәтиже алу үшін бактериялар колонияларының саны – 250-ден, ал саңырауқұлақтар колонияларының саны 50-ден аспайтын шыныаяқтар іріктеледі. Егер кейінгі 2 сұйылтудың нәтижелерін есепке алған кезде шыныаяқтардағы колониялардың саны жоғарыда көрсетілген шектерде болса, аз сұйылтудың нәтижелері есепке алынады .

Егер шыныаяқтарда орташа есеппен 250-ден астам бактериялар колониясы немесе 50-ден астам саңырауқұлақтар колониясы өссе, онда егу үшін қолайлы мән таңдалып, сыналатын үлгіні одан әрі дәйекті түрде сұйылту жүргізіледі.

Егер соя-казеин агарында (№1 орта) саңырауқұлақтардың колониялары қосымша табылса, онда оларды бактериялардың санымен қосады және ДЗ-ның әр санаты үшін белгіленген аэробты микроорганизмдердің жалпы санын анықтайды.

Егер Сабуро ортасында (№2 орта) бактериялардың колониялары қосымша табылса, онда оларды саңырауқұлақтардың санымен қосады және ДЗ-ның әр санаты үшін белгіленген ашытқы мен зең саңырауқұлақтардың жалпы санын анықтайды.

Егер қоректік ортада микроорганизмдердің өсуі болмаса, нәтижелер сынақ хаттамасында мынадай түрде белгіленеді: сыналатын үлгіні 1:10 қатынасындағы сұйылтуда еккен кезде – "1 г (немесе 1 мл) дәрілік затта 10-нан аз микроорганизм (немесе саңырауқұлақтар) қамтылған"; сыналатын үлгіні 1: 100 қатынасындағы сұйылтуда еккен кезде – "1 г (немесе 1 мл) дәрілік затта 100-ден аз микроорганизмдер (немесе саңырауқұлақтар) қамтылған" және т. б.

Микроорганизмдердің 1 г немесе 1 мл мөлшері (N) мынадай формула бойынша есептеледі:

$$N = \frac{\sum c}{v \cdot n} \cdot d$$

мұнда:

c – барлық Петри шыныаяқтарындағы колониялар саны;

n – Петри шыныаяқтарының саны;

d – сыналатын үлгіні сұйылту коэффициенті;

v – шыныаяққа (мл) егілген үлгінің көлемі.

Мысалы. 10^{-2} сұйылтудан алынған сыналатын үлгінің 1,0 мл егілген кезде 2 шыныаяқта 168 және 215 колония өсті:

$$N = \frac{168 + 215}{2} \cdot 1 \cdot 10^2 = 191,50 \cdot 10^2 = 1,9 \cdot 10^4.$$

Алынған нәтижені 2 мәнді цифрға дейін дөңгелектейді – 19000 және $1,9 \cdot 10^4$ колония құрайтын бірлік (КҚБ) ретінде жазады.

Шыныаяқ агар әдісінің нұсқаларын (тереңдік, қосқабатты және терең модификацияланған) микробтық ластану деңгейіне қарамастан әртүрлі дәрілік нысандарды сынау кезінде қолдануға болады. Беттік агар әдісін микробтық контаминация деңгейі жоғары ДЗ-ны сынау кезінде қолданған жөн. Колониялары араласып өсуге бейім бактериялар мен саңырауқұлақтарды сандық анықтау нәтижелерін алу мерзімдерін қысқарту үшін егудің модификацияланған агар әдісі қолданылады.

5-2. МЕМБРАНАЛЫҚ ФИЛЬТРЛЕУ ӘДІСІ

Мембраналық фильтрлеу әдісі микробқа қарсы әрекеті бар немесе ондай әрекеті жоқ ДЗ-ның микроорганизмдерін сандық және сапалық анықтау үшін, атап айтқанда ДЗ-ның ерітінділері мен суда еритіндері үшін, сондай-ақ изопропилмиристанта (ИПМ) еритін құрамында май бар препараттар үшін қолданылады.

5-2-1. Сынақ жүргізу шарттары. Мембраналық фильтрлеуге арналған қондырғыда фильтрі оңай алынатын, кейіннен оны қоректік ортаға ауыстыру жеңіл болатын конструкция болуы тиіс. Пораларының диаметрі 0,45 мкм-ден аспайтын, микроорганизмдерді тиімді ұстауға қабілетті мембраналық фильтрлер пайдаланылады, оны валидациялау арқылы растау қажет. Мембрананың материалын зерттелетін препараттың компоненттері оның жұмысының тиімділігіне әсер етпейтіндей етіп таңдау керек. Целлюлоза нитратынан жасалған фильтрлер – су, май және сұйылтылған спирт ерітінділері үшін (30%-дан кем), целлюлоза ацетатынан жасалған фильтрлер спирт ерітінділері (30%-дан астам), қышқылдар, сілтілер үшін пайдаланылады. Мембраналық фильтрлеуді вакуум көмегімен асептикалық жағдайларда жүргізеді.

5-2-2. Сынақты орындау. Сыналатын үлгіні, әдетте, 1:10 қатынасында буферлік ерітіндіде ерітеді. Фильтрлеу қондырғысының шұңқырына фильтрді жұмсарту үшін алдымен жуу сұйықтығын (шамамен 5 мл) енгізеді. Сыналатын үлгінің 1 г сәйкес келетін препарат ерітіндісінің мөлшерін қосады және дереу фильтрлейді. Сыналатын үлгінің микробқа қарсы әрекеті болған жағдайда мембрананы жуу үшін 0,9% натрий хлориді ерітіндісін немесе төменде сипатталған сұйықтықты пайдаланады (№ 1, № 2, № 3), ол үшін фильтр арқылы 100 мл-ден қолайлы стерильді жуу сұйықтығының кемінде 3 порциясы өткізіледі. Қажет болған жағдайда жуу сұйықтығына беттік белсенді заттар (мысалы, полисорбат 80) немесе микробқа қарсы әрекетті инактиваторлар қосылуы мүмкін. 1 мембрана арқылы 500 мл аспайтын жуу сұйықтығын өткізуге болады.

Мембраналарды жуу үшін әдісті валидациялау шартымен кемінде 3 порция жуу сұйықтығын пайдалануға жол беріледі.

Микробқа қарсы әрекеті бар фильтрленетін сыналатын үлгінің мембраналары толық жуылғанын-жуылмағанын анықтау үшін ерітіндіні фильтрлегеннен кейін жуу сұйықтығының соңғы порциясына жүргізілетін сынақ типіне сәйкес микроорганизмдердің тест-штамдары жүзіндісінің 1 мл-н (әрқайсысы үшін жеке-жеке) енгізеді. Тест-штамм жүзіндісінің енгізілетін жасушалар концентрациясы 1 мл-де 100 КОЕ аспауы тиіс.

Фильтрдегі тест-штамдардың өсуі микробқа қарсы әрекеттің жоқ екендігін растайды. Егер микробқа қарсы әрекет сақталса, өзіндік ерекшелігі бар немесе өзіндік ерекшелігі жоқ инактиваторларды қолданады немесе жуу сұйықтығының көлемін ұлғайтады.

Трансдермальді пластырьлерден алынған шайындыны әрбір мембрана арқылы 50 мл-ден (1 пластырьға сәйкес келеді) мембраналық фильтрлер арқылы өткізеді.

Фильтрлеу процесі аяқталғаннан кейін мембраналарды сұйық Петри шыныаяқтарына құйылған тиісті қоректік орталарға немесе қоректік орталары бар флакондарға ауыстырылады. Фильтрлері бар шыныаяқтар төңкеріледі. Шыныаяқтар мен флакондардағы себінділерді стандартты жағдайда инкубациялайды.

5-2-3. Нәтижелерді есепке алу және интерпретациялау. Себінділерді алдын ала байқауды 24 – 72 сағаттан кейін жүргізеді және түпкілікті нәтиже 5 – 7 тәуліктен кейін тіркеледі.

Фильтрлердегі бактериялар колонияларының саны 100-ден, ал саңырауқұлақтардың саны 50-ден аспайтын шыныаяқтарды іріктейді және 1,0 г (1,0 мл) сыналатын үлгіге немесе 1 пластырьге шаққандағы микроорганизмдердің санын есептейді. Егер фильтрде микроорганизмдердің саны көп болса, онда сыналатын үлгіні дәйекті сұйылту жүргізіледі және қолайлысы таңдалады.

Сұйық қоректік орталардағы нәтижелерді есепке алу 2.1.6.6 ЖФБ сәйкес жүргізіледі

5-2-4. Фильтрлерді жуу сұйықтықтары. Фильтрлерді жуу үшін микроорганизмдердің өсуін баспайтын кез-келген стерильді сұйықтықты қолдануға болады:

- рН ($7,0 \pm 0,2$) 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісін (стерилизациядан кейін);
- № 1 сұйықтық: 1 г ферментті пептонды 1000 мл тазартылған суда ерітеді, ағарту үшін фильтрлейді немесе центрифугалайды, түтік ыдыстарға құяды және стерильдейді; стерильдеуден кейінгі рН ($7,0 \pm 0,2$);
- № 2 сұйықтық: 1 мл полисорбат 80-ді 1000 мл № 1 сұйықтыққа қосады, флакондарға құяды және стерильдейді. Стерилизациядан кейінгі рН шамасы ($6,9 \pm 0,2$). № 2 сұйықтық, егер препараттың құрамында май болса, қолданылады;
- № 3 сұйықтық: 5 г ет пептонын, 3 г ет экстрактын және 10 г полисорбат 80-ді 1000 мл тазартылған суда ерітеді. Флакондарға құяды және стерильдейді; стерильдеуден кейінгі рН ($6,9 \pm 0,2$).

5-3. ЕҢ ЫҚТИМАЛ САНДАР ӘДІСІ (ЕЫС)

ЕЫС әдісі микробтық контаминация деңгейі төмен ДЗ сынау кезінде, сондай-ақ басқа әдістерді қолдануға болмайтын жағдайларда қолданылады. ЕЫС әдісі шыныаяқ агар әдісімен немесе мембраналық фильтрлеу әдісімен салыстырғанда сезімталдығы төмен және дәл келеді, оны бактериялардың жалпы санын анықтау үшін ғана қолданады, өйткені саңырауқұлақтардың жалпы санын, әсіресе зең саңырауқұлақтарының жалпы санын анықтау кезінде алынған нәтижелер дұрыс емес деп есептеледі.

5-3-1. Сынақты орындау. Сыналатын үлгі тиісті еріткішті қолдана отырып, 1:10, 1:100, 1:1000 қатынастарындағы сұйылтуларда ерітінді, суспензия немесе эмульсия түрінде дайындалады. Сұйық қоректік ортаны әрқайсысы 9 мл-ден болатын 12 стерильді пробиркаға құяды. Пробиркаларды штативке әр қатарда 3 пробиркадан 4 қатарға қояды.

Пробиркалардың бірінші қатарына 1:10 қатынасындағы сұйылтуында 1 мл-ден, екінші қатарына – 1:100 қатынасындағы сұйылтуында 1 мл-ден, үшінші қатарына 1:1000 қатынасындағы сұйылтуында 1 мл-ден сыналатын үлгі құйылады. Төртінші қатардағы пробиркаларға үлгіні еріту, суспензиялау немесе эмульсиялау үшін қолданылатын 1 мл сұйытқыш құйылады. Себінділерді стандартты жағдайда 3 тәуліктен аспайтын мерзімде инкубациялайды.

5-3-2. Нәтижелерді есепке алу және интерпретациялау. Микроорганизмдердің өсуі визуалды байқалатын бірінші, екінші және үшінші қатарлардағы пробиркалардың саны белгіленеді. Төртінші қатардағы пробиркалардағы орта (сұйытқышты бақылау) стерильді болып қалуы тиіс. Алынған үш таңбалы сан 1,0 г немесе 1,0 мл сыналатын үлгідегі тіршілікке қабілетті микроорганизмдердің ең ықтимал санына сәйкес келеді (2.1.6.6.-3- кесте).

Мысал. Бірінші қатарда микроорганизмдердің өсуі 3 пробиркада, екінші қатарда – 2 пробиркада, үшінші қатарда – 1 пробиркада байқалады. Алынған "321" саны 5-кесте бойынша "150" санына сәйкес келеді.

Демек, 1 г немесе 1 мл сыналатын үлгіде бактериялардың ең ықтимал саны — 150. Егер нәтижелерді есепке алуды сыналатын үлгінің табиғатына (ортаның бұлдырлануы, түсінің өзгеруі және т.б.) байланысты дәл анықтау мүмкін болмаса, микроорганизмдердің өсуіне көз жеткізу үшін тиісті сұйық немесе агаризацияланған ортаға қайта егу жүргізіледі.

5-4. СЫНАҚТЫ ҚАЙТАЛАУ ЖӘНЕ НӘТИЖЕЛЕРДІ БАҒАЛАУ

Қажет болған жағдайда нәтижелері сапа жөніндегі нормативтік құжаттың талаптарына сәйкес келмейтін сынақ бөлімін қайта қайталайды. Талдау препараттың сыналатын үлгілерінің екі еселенген мөлшерінде жүргізіледі.

Дәрілік препараттар үшін (ДӨП қоспағанда) микробтық ластанудың рұқсат етілген нормалары мына түрде интерпретацияланады:

- егер 1 г немесе 1 мл микроорганизмдердің саны 10 КОЕ-ден аспаса – ең көп дегенде 20 КОЕ/г немесе мл рұқсат етіледі;

- егер 1 г немесе 1 мл микроорганизмдердің саны 10^2 КОЕ-ден аспаса – ең көп дегенде 200 КОЕ/г немесе мл рұқсат етіледі;

- егер 1 г немесе 1 мл микроорганизмдердің саны 10^3 КОЕ-ден аспаса, ең көп дегенде 2000 КОЕ және т. б. рұқсат етіледі.

2.1.6.6.-3-кесте. Микроорганизмдердің ең ықтимал саны

Өсу байқалатын әр қатардағы пробиркалар саны

Пробиркадағы препараттың саны, г (мл)			1 г (мл) препараттағы микроорганизмдердің ЕЫС
0,1	0,01	0,001	
0	0	0	3-тен аз
0	0	1	3
0	1	0	3
0	1	1	6,1
0	2	0	6,2
0	3	0	9,4
1	0	0	3,6
1	0	1	7,2
1	0	2	11
1	1	0	7,4
1	1	1	11
1	2	0	11
1	2	1	15
1	3	0	16
2	0	0	9,2
2	0	1	14
2	0	2	20
2	1	0	15
2	1	1	20
2	1	2	27
2	2	0	21
2	2	1	28
2	2	2	35
2	3	0	29
2	3	1	36
3	0	0	23
3	0	1	38
3	0	2	64

3	1	0	43
3	1	1	75
3	1	2	120
3	1	3	160
3	2	0	93
3	2	1	150
3	2	2	210
3	2	3	290
3	3	0	240
3	3	1	460
3	3	2	1100
3	3	3	1100 көп

6. ҚОРЕКТІК ОРТАЛАРДЫҢ ӨСУ ҚАСИЕТТЕРІ МЕН СТЕРИЛЬДІГІН ТЕКСЕРУ.

Коммерциялық ортаның (күрғақ және пайдалануға дайын) әрбір сериясы үшін, сондай-ақ зертханада дайындалған ортаның әрбір партиясы үшін микроорганизмдердің және аттестатталған қоректік орталардың көмегімен өсу қасиеттерін анықтау жүргізіледі. Аттестатталғандар ретінде өндірушінің сертификаты бар, пайдалануға дайын орталарды, сондай-ақ зертханада бұрын аттестатталған жоғары сападағы орталар пайдаланылады.

Қоректік ортаның өсу қасиеттері дегеніміз – қоректік ортаның микроорганизмдердің тиісті тест-штамдарының тиімді және типтік өсуін қамтамасыз ету қабілеті.

6-1. МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ТЕСТ-ШТАМДАРЫ

2.1.6.6.-4-кестеде қоректік орталардың өсу қасиеттерін анықтауға арналған тест-микроорганизмдер мен инкубациялау шарттары көрсетілген.

6-1-1. Тест-микроорганизмдердің жұмысшы жүзіндісін дайындау. Бактериялар мен *C. albicans* саңырауқұлақтарының өсінділері шабылған агардың бетінен 0,9% натрий хлоридінің стерильді ерітіндісімен шаяды. Лайлылықтың стандартты үлгісі бойынша 10 МЕ сәйкес келетін әрбір тест-штамның стандартты жүзінділері дайындалады. *B. subtilis*, *B. cereus* және *C. albicans* өсінділері үшін концентрациясы – 10^7 КОЕ/мл, *E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* үшін 10^9 КОЕ/мл құрайды. Бұдан кейінгі он еселенген сұйылтулар әдісімен стандартталған жүзінділерді стерильді 0,9% натрий хлориді ерітіндісімен 10^3 КОЕ/мл концентрациясына дейін жеткізеді. Бактериялардың және *C. albicans* жұмысшы жүзінділерінің нақты концентрациясын анықтау үшін өсінділерді тиісті түрде аттестатталған агаризацияланған ортасы бар Петри шыныаяғына концентрациясы 10^3 КОЕ/мл болатын 0,1 мл-ден беттік әдіспен егеді.

A. brasiliensis конидияларын глюкозасы бар Сабуро агарынан шайып әкету үшін полисорбат 80-нің 0,05% қамтитын стерильді 0,9% натрий хлориді ерітіндісі

пайдаланылады. 1 мл жүзіндідегі конидиялардың санын Горяев камерасының көмегімен немесе аттестатталған глюкозасы бар Сабуро агарына немесе № 2 ортаға қолайлы сұйылтуды егу арқылы анықтайды.

Егу үшін 1 мл шамамен $0,5 \cdot 10^3$ конидиялар концентрациясы бар *A. brasiliensis* жұмысшы жүзіндісі дайындалады, оны глюкозасы бар Сабуро агарымен (немесе № 2 орта) шыныаяқтарға 0,1 мл-ден беттік әдіспен егеді.

Тест-микроорганизмдердің дайындалған жұмысшы жүзінділерін қоректік орталардың өсу қасиеттерін анықтау үшін қолданады. Сұйық немесе агаризацияланған қоректік ортаға енгізуге арналған тест-штамдар жасушаларының саны 10^2 КОЕ-ден аспауы тиіс.

2.1.6.6.-4-кесте. Қоректік орталардың өсу қасиеттерін анықтауға арналған микроорганизмдердің тест-штамдары және инкубациялау шарттары

Қоректік орталар	Микроорганизмдердің тест-штамдары	Инкубациялау шарттары
Соя-казеин (триптиказо-соя) агары Бактерияларды өсіруге арналған № 1 орта	Bacillus subtilis немесе Bacillus cereus, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Aspergillus brasiliensis немесе A. niger	3 тәулік ($32,5 \pm 2,5$) °C
Глюкозасы бар Сабуро агары Саңырауқұлақтарды өсіруге арналған № 2 орта	Candida albicans, Aspergillus brasiliensis немесе A. niger	5 тәулік ($22,5 \pm 2,5$) °C
Соя-казеин (триптиказо-соя) сорпасы Бактерияларды өсіруге арналған №8 орта	Bacillus cereus немесе Bacillus subtilis Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa	24 сағат ($32,5 \pm 2,5$) °C
Сабуро сорпасы	Candida albicans,	5 тәулік ($22,5 \pm 2,5$) °C

6-2. ҚОРЕКТІК ОРТАЛАРДЫҢ ӨСУ ҚАСИЕТТЕРІН АНЫҚТАУ

Сыналатын агаризацияланған орта, егер өсу коэффициенті аттестатталған қоректік ортамен салыстырғанда 0,5-тен 2-ге дейін болса, пайдалануға жарамды деп есептеледі.

Сыналатын сұйық орта, егер сыналатын және аттестатталған орталарда тест-штамның бірдей өсуі визуалды байқалса, пайдалануға жарамды болып саналады.

6-2-1. Агаризацияланған ортаны сынау. Сыналатын және аттестатталған агаризацияланған орталарды диаметрі 90 мм Петри шыныаяқтарына 15 – 20 мл-ден құяды, ұйығаннан кейін агар кептіріледі. Концентрациясы 10^3 КОЕ/мл тест-микроорганизмнің жұмысшы жүзіндісін 0,1 мл-ден сыналатын және аттестатталған орталары бар Петри шыныаяғына екі рет қайталап беттік әдіспен егеді.

Агаризацияланған орталарда инкубациядан кейін микроорганизмдердің тест-штамдарының колониялары есептеледі және мына формула бойынша оның өсіп-өну коэффициенті Көсу анықталады:

$$K_{\text{өсу}} = \frac{N}{N_0}$$

мұнда: N – сыналатын ортасы бар Петри шыныаяғындағы колониялардың орташа арифметикалық саны;

N_0 – аттестатталған ортасы бар Петри шыныаяғындағы колониялардың орташа арифметикалық саны.

6-2-2. Сұйық орталарды сынау. Сұйық сыналатын және аттестатталатын қоректік орталарды 10 мл-ден мөлшері 15 Ч 150 мм стерильді пробиркаларға құяды. Концентрациясы 10^3 КОЕ/мл микроорганизм тест-штамының жұмысшы жүзіндісін 0,1 мл-ден сыналатын және стандартты ортасы бар пробиркаларға егеді (ортаның әрбір түрі үшін 3 пробиркадан). Бұл тест үшін ең аз уақыт ішінде тиісті температурада инкубациялайды. Микроорганизмдердің өсуін визуалды анықтайды.

6-3. ҚОРЕКТІК ОРТАЛАРДЫҢ СТЕРИЛЬДІЛІГІ

Дайындалған қоректік ортаның әрбір партиясынан ыдыстардың (флакондардың, пробиркалардың) кемінде 5%-ын тиісті температурада 2 – 3 тәулік бойы ұстап, стерильдігін бақылайды. Ыдыстардың ең болмағанда біреуінде микробтық өсу анықталған кезде қоректік ортаның сыналатын партиясы жойылуға жатады.

7. ҚОРЕКТІК ОРТАЛАРДЫ САҚТАУ

Құрғақ қоректік орталарды герметикалық оралған, қараңғы құрғақ жерде 2 – 30 °С температурада сақтау керек. Құрғақ қоспалардан дайындалған және флакондарға құйылған қоректік орталар бөлме температурасында 1 ай немесе 2 – 8 °С температурада 3 ай сақталады. Петри шыныаяқтарына құйылған ортаның жарамдылық мерзімі 2 – 8°С температурада 7 тәулікті құрайды. Эксперименттік мәліметтер негізінде қоректік ортаны сақтаудың басқа мерзімдері белгіленуі мүмкін.

8. ҰСЫНЫЛАТЫН ҚОРЕКТІК ОРТАЛАР ЖӘНЕ ЕРІТІНДІЛЕР

Натрий хлориды мен пептон (рН 7,0) бар фосфатты буферлік ерітінді:	
• Бір алмастырылған калий фосфаты	3,6 г
• Екі алмастырылған натрий фосфаты	7,2 г
• Натрий хлориді	4,3 г
• Пептон	
(ет немесе казеин)	1,0г
• Тазартылған су	1000,0 мл
Бейтараптандыратын сұйықтық	
• Полисорбат 80	30,0 г
• Лецитин (жұмыртқа немесе соя)	3,0 г

• Гистидин гидрохлориді	1,0г
• Пептон (ет немесе казеин)	1,0г
• Натрий хлориді	4,3 г
• Бір алмастырылған калий фосфаты	3,6 г
• Екі алмастырылған натрий фосфаты	7,2 г
• Тазартылған су	1000,0 мл
стерильдеуден кейінгі рН 7,6 ± 0,2.	
Соя-казеин агары (Casein Soya Bean Digest agar)	
• Казеиннің панкреатикалық гидролизаты	15,0г
* Соя бұршағының папаинді гидролизаты	5,0 г
• Натрий хлориді	5,0 г
• Микробиологиялық агар	15,0г
• Тазартылған су	1000,0 мл
стерильдеуден кейінгі рН 7,3 ± 0,2.	

Аэробты бактерияларды өсіруге арналған балама орта – микробтық ластануды бақылауға арналған № 1 орта, құрғақ; ет-пептонды агар (ЕПА); балық ұнының гидролизатына (БҰГ) негізделген агаризацияланған қоректік орта.

*Глюкоза бар Сабуро агары
(Sabouraud 4% Glucose Agar)*

- Пептон
(ет немесе казеин) 10,0 г
 - Глюкоза моногидраты 40,0 г
 - Бактериялогиялық агар 15,0 г
 - Тазартылған су 1000,0 мл
- стерильдеуден кейінгі рН 5,6 ± 0,2

Ашытқы мен зең саңырауқұлақтарын өсіруге арналған балама орта –микробтық ластануды бақылауға арналған, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 2 орта (глюкоза бар Сабуро агары).

Бактериялардың өсуін болдырмау мақсатында ортаның селективтілігін арттыру үшін стерильдеу алдында 1 л ортаға 50 мг хлорамфеникол (левомецетин) қосылады немесе Петри шыныаяғына құю алдында стерильді ерітінділер түрінде балқытылған ортаға 0,1 г бензилпенициллиннің натрий тұзы және 1 л ортаға 0,1 г тетрациклин енгізіледі.

Соя-казеин сорпасы (Casein Soya Bean Digest Broth)

- Казеиннің панкреатикалық гидролизаты 17,0 г
- Папаиндық гидролизат

соя бұршағы	3,0 г
• Натрий хлориді	5,0 г
• Екі алмастырылған калий фосфаты	2,5 г
• Глюкоза моногидраты	2,5 г
• Тазартылған су	1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН $7,3 \pm 0,2$.

Бактерияларды өсіруге арналған балама орта – микробтық ластануды бақылауға арналған, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 8 орта.

Сабуро сорпасы (Sabraud Broth)

- Пептон (ет) 5,0 г
- Пептон (казеин) 5,0 г
- Глюкоза моногидраты 20,0 г
- Тазартылған су 1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН $5,6 \pm 0,2$.

Тест-микрорганализмдерді сақтауға арналған жартылай сұйық агар

- Казеиннің панкреатикалық гидролизаты 8,0 г
- Натрий хлориді 5,0 г
- Микробиологиялық агар 5,0 г
- Тазартылған су 1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН $7,0 \pm 0,2$.

201060007-2019

2.1.6.7. СТЕРИЛЬДІ ЕМЕС ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ОЛАРДАҒЫ МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ЖЕКЕЛЕГЕН ТҮРЛЕРІНІҢ БОЛУЫНА МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ СЫНАУ

1. КІРІСПЕ

Төменде сипатталған сынақтар дәрілік заттың микробиологиялық тазалық талаптарына сәйкестігін растау үшін селективті және диагностикалық қоректік орталарды пайдалана отырып, микрорганализмдердің жекелеген түрлерінің болмауын немесе шекті мөлшерін анықтауға мүмкіндік береді.

2. ЖАЛПЫ РӘСІМДЕР

Үлгілер 2.1.6.6 ЖФБ келтірілген нұсқауларға сәйкес дайындалады.

Егер сыналатын үлгінің микробқа қарсы әрекеті болса, оны 2.1.6.6 ЖФБ-да сипатталғандай жою немесе бейтараптандыру қажет.

Егер үлгіні дайындау үшін беттік белсенді заттар пайдаланылса, олардың микрорганализмдерге қатысты уыттылығы және 2.1.6.6 ЖФБ келтірілген нұсқауларға сәйкес инактиваторлармен үйлесімділігі расталуы тиіс.

3. МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ЖЕКЕЛЕГЕН ТҮРЛЕРІН АНЫҚТАУ

3-1. ӨТКЕ ТӨЗІМДІ ЭНТЕРОБАКТЕРИЯЛАР

3-1-1 Өтке төзімді энтеробактериялардың жоқ екендігіне сынақ жүргізу (сапалық әдіс). Микроорганизмдердің тіршілікке қабілеттілігін қалпына келтіру үшін сұйық қоректік ортада сыналатын үлгіні алдын ала инкубациялау қолданылады. Осы мақсатта 10,0 г немесе 10,0 мл сыналатын үлгіні 90 мл соя-казеин сорпасына (немесе № 8 ортаға) ауыстырады, араластырады және $(22,5 \pm 2,5)$ °С температурада 2 сағат бойы, бірақ 5 сағаттан аспайтын уақытта инкубациялайды.

Инкубациядан кейін микроорганизмдердің (гомогенат А) тіршілікке қабілеттілігін қалпына келтіру жүргізілген флаконның ішіндегі зат қайта араластырылады және 10 мл (сыналатын үлгінің 1 г немесе 1 мл сәйкес келетін мөлшер) 100 мл байыту ортасына (Моссель сорпасы) ауыстырады. Себінділер қалыпты жағдайда 24 – 48 сағат ішінде инкубацияланады. Бактериологиялық ілмекпен Моссель агарына немесе № 4 ортаға қайта егіледі, ол 18 – 24 сағат ішінде инкубациялануы тиіс.

Егер Моссель агарында морфологиялық және тинкториялық қасиеттері бойынша цитохромоксидаза жоқ, грам теріс спора түзбейтін таяқшалар (4-1 т.) іспетті энтеробактериялардың типтік колониялары анықталса, онда зерттелетін үлгі өтке төзімді энтеробактериялармен контаминацияланды деп саналады.

3-1-2. Өтке төзімді энтеробактерияларды сандық анықтау. Егу үшін әрқайсысында 9 мл Моссель сорпасы бар 3 пробирка қолданылады. 1 мл (0,1 г немесе 0,1 мл сыналатын үлгіге сәйкес келеді) көлемдегі гомогенат А бірінші пробиркаға енгізеді, мұқият араластырады және 1 мл (0,01 г немесе 0,01 мл сыналатын үлгіге сәйкес келеді) екінші пробиркаға ауыстырады, қайта араластырады және 1 мл (0,001 г немесе 0,001 мл сыналатын үлгіге сәйкес келеді) үшінші пробиркаға ауыстырады, әрбір қадамнан кейін тамшуыр ауыстырылады. Себінділер 24 – 48 сағат ішінде инкубацияланады.

Өтке төзімді энтеробактериялардың жоқтығын растау үшін Моссель агарына (№4 орта) анық өсуі бар әрбір пробиркадан бактериологиялық ілмекпен қайта егу жүргізеді және Петри шыныаяқтарын 18 – 24 сағат ішінде инкубациялайды. Тығыз ортада табылған колонияларға микроскопиялық зерттеу жүргізеді. Грам теріс таяқша тәріздес спора түзбейтін бактериялардың анықталуы ДЗ-да өтке төзімді энтеробактериялардың бар екендігін растайды. 1 г (мл) сыналатын үлгіде өтке төзімді энтеробактериялардың ең ықтимал санын 2.1.6.7.-1-кесте бойынша анықтайды.

3-2. *ESCHERICHIA COLI* БАКТЕРИЯЛАРЫ

3-2-1. *E. coli* бактерияларының жоқ екендігіне сынақ жүргізу (сапалық әдіс). 1:10 қатынасында стерильді фосфатты-буферлік ерітіндімен ерітілген немесе сұйытылған сыналатын үлгінің 10 г (мл) 100 мл соя-казеин сорпасына (немесе № 8 ортаға) 10 мл мөлшерде (1 г немесе 1 мл сыналатын үлгіге сәйкес келеді) ауыстырады. Араластырады және 18 – 24 сағат ішінде инкубациялайды. Флакон ішіндегі 1 мл затты 100 мл

Мак-Конки сорпасына (немесе № 3 ортаға) ауыстырады және 24 - 48 сағат ішінде (43 ± 1) °С температурада инкубациялайды.

Бактериологиялық ілмекпен сұйық қоректік ортадан Мак-Конки агарына немесе № 4 ортаға қайта егу жасалады. Себінділер 18 – 72 сағат (Мак-Конки агары) немесе 18 – 24 сағат (№4 орта) ішінде инкубацияланады. Егер инкубациядан кейін тығыз қоректік ортада *E. coli*-ге (2.1.6.7.-2-кесте) тән колониялар анықталса, оларды микроскопиялайды. Жағындыда ұсақ грам теріс таяқшалар анықталған кезде жекелеген типтік колонияларды шабылған соя-казеин агарына немесе № 1 ортаға пробиркаларға қайта егеді, микроорганизмнің таза өсіндісін жинақтау үшін 18 – 24 сағат ішінде инкубациялайды.

Бөлінген бактерияларды сәйкестендіру үшін цитохромоксидазаға (4-1 т.), индолға (4-2 т.) және натрий цитратын жою қабілетіне биохимиялық тестер қолданылады. Ол үшін таза өсіндісі бар пробиркалардан Симмонс агарына (№14 ортаға) және соя-казеин сорпасына (№15 ортаға) қайта егу жасалады. Инкубацияның 18 – 24 сағаты өткеннен кейін Симмонс агарында (№14 орта) бактериялардың көбеюі немесе жоқ болуы байқалады. Цитратты кәдеге жаратуды рН ортаның сілтілік жаққа ығысуы (орта түсінің жасылдан көкке өзгеруі) бойынша белгілейді. Индолдың болуы Ковач реактивін қосқан кезде соя-казеин сорпасының бетінде (№15 орта) қызыл сақинаның пайда болуы арқылы анықталады.

Егер зерттеу барысында цитохромоксидаза ферментін қамтымайтын, натрий цитратын кәдеге жаратпайтын және индол түзетін грам теріс таяқшалар табылса, үлгі *E. coli* бактерияларымен контаминацияланған деп саналады.

3-2-2. *E. coli* бактерияларын сандық анықтау

1-әдіс. *E. coli* сандық анықтау А гомогенатынан Мак-Конки сорпасы бар пробиркаларға қайта егуді (№3 орта) жасай отырып, өтке төзімді энтеробактерияларды сандық анықтау сияқты жүзеге асырылады (3-1-2-т.), 24 – 48 сағат ішінде (43 ± 1) °С температурада инкубацияланады. Әр пробиркадан бактериологиялық ілмекпен Мак-Конки агарына (№4 ортаға) қайта егу жасалады. Себінділер 18 – 48 сағат (Мак-Конки агары) немесе 18 – 24 сағат (№4 орта) белгілі бір температурада инкубацияланады.

2-әдіс. Үлгіні 2.1.6.6-бапта көрсетілгендей 1:10 қатынасындағы сұйылтуды пайдалана отырып, кемінде 1 г (мл) сыналатын өнімнен дайындайды. Егу үшін 9 мл соя-казеин сорпасы (№8 орта) бар 3 пробирка қолданылады, оларға 0,1; 0,01 және 0,001 г (мл) сәйкес келетін үлгінің сұйылтуының 1 мл енгізіледі. Араластырады және 18 – 24 сағат ішінде стандартты жағдайда инкубациялайды. Инкубациялау мерзімі өткеннен кейін пробиркалардың ішіндегі 1 мл-н 100 мл Мак-Конки сорпасына ауыстырады және 24 – 48 сағат ішінде (43 ± 1)°С температурда инкубациялайды. Мак-Конки агарына қайта егеді. Себінділер стандартты жағдайда 18 – 72 сағат ішінде инкубацияланады.

Көрсетілген орталарда морфологиялық және тинкториялық қасиеттері бойынша цитохромоксидаза ферментін қамтымайтын, натрий цитратын кәдеге жаратпайтын және индол түзетін грам теріс таяқшалар іспеттес бактериялардың типтік колониялары анықталған кезде (2.1.6.7.-2-кесте), ДЗ *E. coli* бактерияларымен контаминацияланған деп қорытынды шығарылады. 1 г немесе 1 мл сыналатын үлгідегі *E. coli* жасушаларының ең ықтимал саны 2.1.6.7.-1-кесте бойынша анықталады.

2.1.6.7.-1-кесте. Нәтижелерді интерпретациялау

Сыналатын үлгінің саны

0,1 г (мл) 1мл А гомогенаты	0,01 г (мл) 1:10 қатынасындағы сұйылтуда 1 мл А гомогенаты	0,001 г (мл) 1:100 қатынасындағы сұйылтуда 1 мл А гомогенаты	1 г (мл) үлгідегі бактериялардың ЕЫС
+	+	+	103 астам
+	+	-	102 - 103дейін
+	-	-	101 - 102 дейін
-	-	-	101 аз

Белгіленімдер: + – өсудің болуы; - – өсудің болмауы.

3-3. SALMONELLA ТЕКТЕС БАКТЕРИЯЛАР

10 г (мл) немесе 25 г (мл) сыналатын үлгіні 100 немесе 225 мл соя-казеин сорпасына (немесе № 8 ортаға) ауыстырады, араластырады және 18 – 24 сағат ішінде инкубациялайды. Араластырғаннан кейін 0,1 мл *Salmonella* тектес бактерияларға арналған 10 мл жинақтау сорпасына – Раппопорт-Вассилиадис ортасына ауыстырады және стандартты жағдайда 18 – 24 сағат ішінде инкубациялайды. Инкубация аяқталғаннан кейін бактериологиялық ілмекпен екі тығыз диагностикалық ортаның біріне: ксилоза-лизин-дезоксид-холат агарына немесе висмут-сульфит агарына (№5 ортаға) қайта себуді жасайды, содан кейін оларды 48 сағат ішінде инкубациялайды.

Көрсетілген ортада *Salmonella* тектес бактерияларға тән колониялар анықтаған кезде (2.1.6.7.-2-кесте) микроскопиялық зерттеу жүргізеді. Жұғындыларда грам теріс таяқшалар табылса, колонияларды темір тұздары бар үшқантты шабылған агарға (немесе № 13 ортаға) қайта егеді, алдымен агардың шабылған бөлігіне бактериологиялық ілмекпен, содан кейін бағанға екпе сала отырып, пробирканың түбіне тигізбестен себіндінің көп мөлшерін салады. Стандартты жағдайдағы инкубацияның 24 сағаты өткеннен кейін қоректік орта бағанының негізіндегі ортаның түсі қызылдан сарыға өзгеруі байқалады (глюкозаны ферментациялау). Агардың шабылған бөлігінде ортаның түсі өзгермейді (сахароза мен лактоза ферментацияланған жоқ). Ортаның қара түске боялуы күкіртсутегінің пайда болуын көрсетеді – *Salmonella* тектес бактериялардың басым бөлігіне тән белгі. Сол мезетте параллель цитохромоксидаза ферментінің бар-жоғын анықтау (4-1 т.), сондай-ақ қосымша растау қажет болған жағдайда басқа биохимиялық және серологиялық тесттер жүргізіледі.

Егер сыналатын үлгіде цитохромоксидаза ферментін қамтымайтын, сахароза мен лактозаны ферменттемейтін және күкіртсутегін шығаратын, өзінің дақылдық, морфологиялық және тинкториялық қасиеттері бойынша типтік бактериялар (2.1.6.7.-2-кесте) табылса, онда үлгі *Salmonella* тектес бактериялармен контаминацияланған деп саналады.

3-4. PSEUDOMONAS AERUGINOSA БАКТЕРИЯЛАРЫ

1:10 қатынасындағы стерильді буферлік ерітіндімен ерітілген немесе сұйытылған сыналатын үлгіні 10 мл (1 г немесе 1 мл сәйкес келеді) мөлшерде 100 мл сұйық қоректік ортаға (соя-казеин сорпасы немесе № 8 орта) ауыстырады. Араластырады және стандартты жағдайда 24 – 48 сағат ішінде инкубациялайды. Инкубация аяқталғаннан кейін бактериологиялық ілмекпен көк іріңді таяқшаны (цетримидті агар немесе цетилпиридий хлориді (ЦПХ) агар – № 16 орта) бөліп алу үшін селективті қоректік ортаға қайта егуді жүргізеді. Себінділер стандартты жағдайда 24 – 48 сағат ішінде инкубацияланады. Тинкториялық морфологиялық қасиеттері бойынша грам теріс таяқшалар болып табылатын микроорганизмдердің бөлініп алынған колонияларын пиоцианиннің көк-жасыл пигментін анықтау үшін агарға (немесе № 9 орта) ауыстырады. Себінділер 24 – 48 сағат ішінде инкубацияланады.

Бөлінген бактериялардың *P. aeruginosa* түріне тиесілігін растау үшін цитохромоксидаза ферментінің болуы (4-1 т.) және бөлініп алынған микроорганизмдердің соя-казеин сорпасында (немесе № 8 ортада) (42 ± 1) °С температурада 18 – 24 сағат ішінде өсу қабілеті анықталады.

Трансдермальды пластырьлерді сынамаға дайындау 2.1.6.6-кестеде көрсетілгендей жүргізіледі.

50 мл мөлшерінде алынған сұйықтықты поралар диаметрі 0,45 мкм болатын, нитрат целлюлозасынан тұратын стерильді мембраналық фильтр арқылы өткізеді, содан кейін оны 100 мл соя-казеин сорпасына (немесе № 8 ортаға) ауыстырады. Себінділер 24 – 48 сағат ішінде инкубацияланады. Инкубациядан кейін өсу байқалған кезде бактериологиялық ілмекпен селективті ортаға – цетримидті агарға немесе ЦПХ-агарға қайта егу жүргізіледі. Одан кейінгі сәйкестендіру жоғарыда айтылғандай жүзеге асырылады.

Егер сыналатын үлгіде көк-жасыл пигмент пиоцианинді түзетін, цитохромоксидаза ферментін қамтитын және (42 ± 1) °С температурада өсетін, морфологиялық және тинкториялық қасиеттері бойынша псевдомонадтар үшін типтік бактериялар табылса (кесте. 2.1.6.7.-2), үлгіні *P. aeruginosa* бактериялары контаминациялады деп саналады.

3-5. STAPHYLOCOCCUS AUREUS БАКТЕРИЯЛАРЫ

1:10 қатынасындағы стерильді буферлік ерітіндімен ерітілген немесе сұйытылған сыналатын үлгіні 10 мл мөлшерде (1 г немесе 1 мл үлгіге сәйкес келеді) 100 мл соя-казеин сорпасына немесе № 8 ортаға ауыстырады. Араластырады және 24 – 48 сағат ішінде инкубациялайды. Ілмек арқылы маннитті-тұзды агарға (немесе № 10

ортаға) қайта егуді жасайды және стандартты жағдайда 24 – 48 сағат ішінде инкубациялайды.

Инкубация аяқталғаннан кейін маннит бар ортада сары аймақтармен қоршалған типтік алтын-сары түстес колониялардың пайда болуы (2.1.6.7.-2-кесте), маннитті ферменттейтін *S. aureus* өсуін дәлелдейді. Типтік колонияларға микроскопиялық зерттеу жүргізіледі. Жұғындыларда жүзім шоғыры түрінде орналасқан грам оң кокктер анықталған кезде соя-казеин агарына (немесе № 1 ортаға) қайта егу жүргізіледі. Стандартты жағдайда 24 – 48 сағат ішінде инкубациялайды. Сәйкестендіру үшін коагулазаның (4 – 3 т.) болуына тест жүргізіледі.

Трансдермальді пластырьлерді сынамаға дайындау 2.1.6.6 ЖФБ-да көрсетілгендей жүргізіледі.

50 мл көлемінде алынған сұйықтықты поралар диаметрі 0,45 мкм болатын, целлюлоза нитратынан жасалған стерильді мембраналық фильтр арқылы өткізеді, содан кейін оны 100 мл соя-казеин сорпасына (немесе № 8 ортаға) ауыстырады және 24 – 48 сағат ішінде инкубациялайды. Инкубациядан кейін өсу болған кезде *S. Aureus* бөліп алу үшін маннитті-тұзды агарға (немесе № 10 ортаға) ілмекпен қайта егіледі. Себінділер 48 сағат ішінде инкубацияланады.

Егер сыналатын үлгіде коагулазаны қамтитын, маннитті кәдеге жарататын, дақылдық, морфологиялық және тинкториялық қасиеттері бойынша типтік бактериялар табылса (2.1.6.7.-2-кесте), үлгіні *S. Aureus* контаминациялаған деп саналады.

3-6. CANDIDA ALBICANS АШЫТҚЫ САҢЫРАУҚҰЛАҚТАРЫ

1:10 қатынасындағы стерильді буферлік ерітіндімен ерітілген немесе сұйытылған сыналатын үлгіні 10 мл мөлшерде (1 г немесе 1 мл үлгіге сәйкес келеді) 100 мл Сабуро сорпасына ауыстырады, араластырады және $(32,5 \pm 2,5)$ °С температурада 3 – 5 тәулік бойы инкубацияланады. Бактериологиялық ілмекпен глюкоза бар Сабуро агарына (немесе № 2 ортаға) қайта егуді жүргізеді және дәл сол температурада 24 – 48 сағат ішінде инкубациялайды.

Ақ дөңгелек, дөңес, тегіс және жылтыр колониялардың өсуі *Candida albicans* болуын көрсетуі мүмкін, оны кейінгі сәйкестендіру барысында растайды, кезеңдердің бірі микроскопиялық зерттеу (Грамм бойынша боялу) болып табылады, ол өлшемі 4 – 8 мкм болатын грам оң ашытқы тәрізді бүйршіктелетін сопақ немесе дөңгелек жасушаларды анықтайды. Сәйкестендіру үшін *C. albicans* және *Candida* тұқымдас саңырауқұлақтардың басқа түрлерін ажыратуға арналған арнайы ортаны қолдануға болады.

Егер сыналатын үлгіде *C. albicans* ретінде сәйкестендірілген, морфологиялық және тинкториялық қасиеттері бойынша типтік ашытқы тәріздес саңырауқұлақтар табылса (2.1.6.7.-2-кесте), үлгіні саңырауқұлақтың аталған түрі контаминациялаған деп есептеледі.

3-7. МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ДАҚЫЛДЫҚ, МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ТИНКТОРИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

Кейбір микроорганизмдерге (ДЗ ықтимал контаминанттарға) тән дақылдық, морфологиялық және тинкториялық қасиеттер 2.1.6.7.-2-кестеде көрсетілген.

3-8. СЫНАҚТЫ ҚАЙТАЛАУ

ДЗ контаминациялануы анықталған кезде қажет болған жағдайда нәтижелері сапа жөніндегі нормативтік құжаттың талаптарына сәйкес келмейтін сынақтың дәл сол бөлімі қайталанатын. Талдау препараттың сыналатын үлгілерінің екі еселенген мөлшерінде жүргізіледі.

4. МИКРООРГАНИЗМДЕРДІ СӘЙКЕСТЕНДІРУ ҮШІН БИОХИМИЯЛЫҚ ТЕСТТЕР

4-1. ЦИТОХРОМОКСИДАЗА ФЕРМЕНТІНІҢ БОЛУЫНА ТЕСТ (ОКСИДАЗАЛЫҚ ТЕСТ)

Реактив – 1% N,N-диметил-пара-фенилендиаминдигидрохлорид ерітіндісі. Ерітінді 2 – 8°C температурада бейтарап жарықтан қорғайтын шыныдан жасалған флаконда белгіленген валидацияланған жарамдылық мерзімі ішінде сақталады. Ерітінді түссіз болуы керек.

Фильтр қағазының жолағын реактивпен сулайды. Платина ілмегімен немесе шыны таяқшамен соя-казеин агарында (немесе № 1 ортада) өсірілген, зерттелетін бактериялардың 24 сағаттық таза өсінділері салынады. 1 минут ішінде пайда болатын қошқыл қызыл бояу оң оксидаза реакциясын растайды. *P. aeruginosa* тест-микроорганизмі – оң бақылауды, *E. coli* тест-микроорганизмі (түсі жоқ) – теріс бақылау болып табылады.

2.1.6.7.-2-кесте. Микроорганизмдердің дақылдық, морфологиялық және тинкториялық қасиеттері

Қоректік орталар	Колониялардың морфологиясы	Грам бойынша боялуы
	<i>Escherichia coli</i>	
Мак-Конки сорпасы	Ортаны түссіздендіру, бұлдарлануы, газ түзілу	споралары жоқ грам теріс таяқшалар
№ 3 орта	Орта бояуының өзгеруі, газ түзілу	
Мак-Конки агары	Кірпіш түстес қызыл колониялар тұнбаға түскен өт аймақтарымен қоршалуы мүмкін	
№ 4 орта	Таңқурай түсті аймақтармен қоршалған металл жылтыры бар таңқурай түстес немесе қызғылт колониялар	
Моссель агары	Преципитацияның қызыл аймақтарымен қоршалған қызыл колониялар	

	Salmonella spp.	
Раппопорт – Вассилиадис сорпасы	Түсін сақтау кезінде ортаның бұлдырлануы немесе көзге көрінетін өсудің болмауы	споралары жоқ грам теріс таяқшалар
Ксилоза-лизин-дезоксид-холат агары	Қара діңгегі бар немесе онсыз қызыл колониялар	
Висмут-сульфит агары (немесе № 5 орта)	Антрацит жылтыры бар қара колониялар, колониялардың астындағы орта қара түске боялған	
Моссель агары	Преципитацияның қызыл аймақтарымен қоршалған қызыл колониялар	
	Pseudomonas aeruginosa	
Соя-казеин сорпасы (№ 8 орта)	Бұлдырлану, пленка түрінде беткі өсу	споралары жоқ грам теріс таяқшалар
Цетримидтік агар	Жасыл түсті колониялар, ультракүлгін сәуледе жасыл	
№ 16 орта (ЦПХ-агар)	Жасыл түсті колониялар, ультракүлгін сәуледе жасыл	
Пиоцианинді анықтауға арналған агар, № 9 орта	Көк-жасыл колониялар, ультракүлгін сәуледе көк-жасыл	
	Staphylococcus aureus	
Соя-казеин сорпасы (№ 8 орта)	Біркелкі бұлдырлану	жүзім шоғы түріндегі грам оң кокктар
Маннитті-тұзды агар (немесе № 10 орта)	Сары аймақпен қоршалған алтын сары колониялар	
	Staphylococcus epidermidis	
Маннитті-тұзды агар (немесе № 10 орта)	Ақ колониялар, колониялар айналасында сары аймақтар жоқ	жүзім шоғы түріндегі грам оң кокктар
	Candida albicans	
Сабуро сорпасы	Терең түбіндегі өсу	мөлшері 4 - 8 мкм болатын грам оң ашытқы тәрізді бүйіршіктелетін сопақ немесе дөңгелек жасушалар
Сабуро агары (№ 2 орта)	Ақ, дөңгелек, дөнес, тегіс және жылтыр колониялар	

4-2. ИНДОЛДЫҢ БОЛУЫНА СЫНАҚ ЖҮРГІЗУ

Ковач реактиві:

- амил немесе изоамил спирті 75 мл
- пара-диметиламинобенз-альдегид 5 г
- концентрацияланған хлорсутекті қышқыл 20 мл

Пара-диметиламинобензальдегидтің тиісті мөлшерін ($52,5 \pm 2,5$) °С температурада су моншасында қыздырған кезде изоамил немесе амил спиртінде ерітеді, салқындатады және хлорсутек қышқылын бір тамшыдан қосады. Ерітіндіні жарықтан қорғалған

жерде 2 – 8°C температурада сақтайды. Реактив сары түсті болуы тиіс. Дұрыс сақталмаған кезде реактивтің түсі қоңыр болады және реактив қолдануға жарамсыз болып қалады.

Зерттелетін тәуліктік өсінді өскен соя-казеин сорпасы бар пробиркаға 0,5 мл Ковач реактивін енгізеді және сәл шайқайды. 3 – 5 минуттан кейін индол болған кезде пробиркадағы орта бетінде қызыл сақина пайда болады. *E. coli* тест-микроорганизмі – оң бақылау, *S. abony* тест-штамы (бояу жоқ) теріс бақылау болып табылады.

4-3. КОАГУЛАЗА ФЕРМЕНТІНІҢ БОЛУЫНА ТЕСТ (ПЛАЗМОКОАГУЛЯЦИЯ РЕАКЦИЯСЫ)

Құрғақ цитратты қоян плазмасын қоса берілген нұсқаулыққа сәйкес 0,9% натрий хлоридінің стерильді ерітіндісімен сұйытады және 0,5 мл-ден стерильді пробиркаларға құяды. Қалпына келтірілген қоян плазмасы бар пробиркаға соя-казеин агарында (немесе № 1 ортада) өсірілген бөлініп алынған бактериялардың тәуліктік таза өсіндісінің 1 ілмегін енгізеді. Екінші пробирка инокуляцияланбайды (теріс бақылау). *S. aureus* тест-штамы – оң бақылау, *S. epidermidis* тест-штамы теріс бақылау болып табылады. Барлық пробиркалар стандартты жағдайда инкубацияланады. Плазмокоагуляция реакциясын әр сағат сайын 4 – 6 сағат бойы пробирканы шайқамай, сәл еңкейтіп бақылайды.

Плазмокоагуляцияның оң реакциясы болмаған жағдайда түпкілікті нәтиже алу үшін инкубация уақытын 24 сағатқа дейін ұзартады. Плазма ұюы анықталған кезде коагулазаның бар-жоғын анықтауға арналған тест оң деп саналады.

5. ҚОРЕКТІК ОРТАЛАРДЫҢ САПАСЫН БАҒАЛАУ

Коммерциялық ортаның әрбір сериясы үшін (құрғақ және пайдалануға дайын), сондай-ақ зертханада дайындалған ортаның әрбір партиясы үшін өсу, селективті және диагностикалық қасиеттерін анықтау жүргізіледі.

Микроорганизмдер және аттестатталған қоректік орталар ретінде өндірушінің сертификаты бар пайдалануға дайын немесе бұрын жоғары сападағы орта зертханасында аттестатталған орталар қолданылады, олардың көмегімен анықталатын өсу және селективті қасиеттер қоректік орталардың сапасының негізгі биологиялық критерийлері болып табылады.

Қоректік ортаның өсу қасиеттері дегеніміз – қоректік ортаның микроорганизмдердің тиісті тест-штамдарының тиімді және типтік өсуін қамтамасыз ету қабілеті.

Селективті қасиеттер – бұл қоректік ортаның микробтық ассоциациядан алынған ілеспе микроорганизмдердің өсуін тежеу қабілеті.

Қоректік орталардың өсу және селективті қасиеттерін анықтау үшін тест-микроорганизмдер, ассоциант-штамдар және инкубациялау шарттары 2.1.6.7.-3-кестеде келтірілген.

2.1.6.7.-3-кесте. Қоректік орталардың өсу және селективті қасиеттерін анықтау үшін микроорганизмдердің тест-штамдары және инкубациялау шарттары

Қоректік орталар	Қолдану	Микроорганизмдердің тест-штамдары	Инкубациялау шарттары
1	2	3	4
Соя-казеин агары Бактерияларды өсіруге арналған № 1 орта	А э р о б т ы микроорганизмдерді бөліп алу	Bacillus subtilis немесе Bacillus cereus, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Aspergillus brasiliensis немесе A. Niger	3 тәулік (32,5±2,5)°C
Сабуро сорпасы	А ш ы т қ ы саңырауқұлақтарын бөліп алу	Candida albicans, 5 тәулік (22,5 ± 2,5) °C	
Құрамында глюкоза бар Сабуро агары Бактерияларды өсіруге арналған № 2 орта	Аш ы т қ ы м е н з ең саңырауқұлақтарын бөліп алу	Candida albicans, Aspergillus brasiliensis немесе A. niger	5 тәулік (22,5 ± 2,5) °C
Моссель сорпасы № 3 орта	Энтеробактерияларды байыту	Escherichia coli, Salmonella enterica subsp. enterica serovar abony	24-48 сағ (32,5±2,5)°C
		Селективті қасиеттерді анықтауға арналған ассоциант-штамм: Staphylococcus aureus	
Мак-Конки сорпасы	E. coli бөліп алу	Escherichia coli	
		Селективті қасиеттерді анықтауға арналған ассоциант-штамм: Staphylococcus aureus, 24 – 48 сағ (43,0 ± 1,0) °C	
Мак-Конки агары Моссель агары	Энтеробактериялар-ды бөліп алу	Escherichia coli, Salmonella enterica subsp. enterica serovar abony	24-48 сағ (32,5±2,5)°C
Энтеробактерияларды бөліп алуға арналған № 4 орта		Селективті қасиеттерді анықтауға арналған ассоциант-штамм: Staphylococcus aureus	
Ксилоза-лизин-дезоксихолат агар Висмут-сульфитты агар	Salmonella тектес бактерияларды бөліп алу	Salmonella enterica ssp. enterica serovar abony Селективті қасиеттерді анықтауға арналған ассоциант-штамм: Escherichia coli	24-8 сағ (32,5±2,5)°C
Salmonella тектес бактерияларды			

сәйкестендіруге арналған № 5 орта			
Соя-казеин сорпасы Бактерияларды өсіруге арналған № 8 орта	Аэробты бактерияларды жинақтау	Bacillus cereus немесе Bacillus subtilis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa	24 сағ (32,5±2,5)°C
P. aeruginosa пиоцианинін анықтауға арналған агар	P. Aeruginosa бөліп алу	Pseudomonas aeruginosa	24-48 сағ (32,5±2,5)°C
P. aeruginosa сәйкестендіруге арналған № 9 орта			
Цетримидті агар P. aeruginosa бөліп алуға арналған ЦПХ-агар	P. aeruginosa сәйкестендіру	Pseudomonas aeruginosa Селективті қасиеттерді анықтауға арналған ассоциант-штамм: Escherichia coli	24-48 сағ (32,5±2,5)°C
Маннитті-тұзды агар S. aureus сәйкестендіруге арналған № 10 орта	S. aureus сәйкестендіру	Staphylococcus aureus Селективті қасиеттерді анықтауға арналған ассоциант-штамм: Pseudomonas aeruginosa	48 сағ (32,5±2,5)°C
Раппопорт-Вассилиадис сорпасы	Salmonella тектес бактерияларды байыту	Salmonella enterica subsp. Enterica serovar abony	24 сағ (32,5 ± 2,5) °C
Темір тұздары бар үшқантты агар Salmonella тектес бактерияларды сәйкестендіруге арналған № 13 орта	Salmonella тектес бактерияларды сәйкестендіру	Salmonella enterica subsp. Enterica serovar abony, Escherichia coli	24 сағ (32,5 ± 2,5) °C
Симмонстың цитратты агары E. coli сәйкестендіруге арналған № 14 орта	E. coli сәйкестендіру	Escherichia coli, Salmonella enterica subsp. Enterica serovar abony (орта түсінің жасыл түстен көк түске өзгеруі байқалады)	24 сағ (32,5 ± 2,5) °C

5-1. ҚОРЕКТІК ОРТАЛАРДЫҢ ӨСУ ҚАСИЕТТЕРІ

5-1-1. Тест-микроорганизмдердің жұмысшы жүзіндісін дайындау. *C. albicans* бактериялары мен саңырауқұлақтарының өсінділерін шабылған агардың бетінен 0,9% натрий хлоридінің стерильді ерітіндісімен жуады. Бұлдырланудың стандартты үлгісі бойынша 10 МЕ сәйкес келетін әр тест-штамның стандартты жүзіндісі дайындалады. *B. subtilis*, *B. Cereus* және *C. albicans* өсінділері үшін бұл концентрация 10^7 КОЕ/мл, *E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* үшін 10^9 КОЕ/мл құрайды. Бұдан кейінгі он еселенген сұйылту әдісімен стандартталған жүзінділер 0,9% натрий хлоридінің стерильді ерітіндісімен 10^3 КОЕ/мл концентрациясына дейін жеткізіледі. Бактериялардың жұмысшы жүзінділерінің және *C. albicans* нақты концентрациясын анықтау үшін

өсінділерді тиісті аттестатталған агаризацияланған ортасы бар Петри шыныаяғына 10^3 КОЕ/мл концентрациясы есебінен 0,1 мл-ден беттік әдіспен егеді.

A. brasiliensis конидияларын глюкоза бар Сабууро агарынан шайып әкету үшін құрамында 0,05% полисорбат 80 бар 0,9% натрий хлоридінің стерильді ерітіндісін пайдаланады. 1 мл жүзіндідегі конидиялардың санын Горяев камерасының көмегімен немесе қолайлы сұйылтуды глюкоза бар аттестатталған Сабууро агарына немесе № 2 ортаға егу арқылы анықтайды.

Егу үшін 1 мл-де шамамен $0,5 \cdot 10^3$ конидиялар концентрациясы бар *A. brasiliensis* жұмысшы жүзіндісі дайындалады, оны глюкоза бар Сабууро агарының (немесе № 2 ортаға) шыныаяғына 0,1 мл-ден беттік әдіспен егеді.

Тест-микроорганизмдердің дайындалған жұмысшы жүзінділері қоректік орталардың өсу қасиеттерін анықтау үшін қолданылады. Сұйық немесе агаризацияланған қоректік орталарға енгізу үшін тест-штамдар жасушаларының саны 10^2 КОЕ аспауы тиіс.

5-1-2. Агаризацияланған ортаны сынау. Сыналатын және аттестатталған агаризацияланған орталарды диаметрі 90 мм Петри шыныаяқтарына 15 – 20 мл-ден құяды, ұйығаннан кейін агарды кептіреді. Концентрациясы 10^3 КОЕ/мл тест-микроорганизмдердің жұмысшы жүзіндісінің 0,1 мл-ден сыналатын және аттестатталатын ортасы бар Петри шыныаяқтарына екі рет қайталап беттік әдіспен егеді.

Агаризацияланған орталарда инкубациядан кейін микроорганизмдердің тест-штамдарының колониялары есептеледі және $K_{\text{өсу}}$ коэффициенті мына формула бойынша анықталады:

$$K_{\text{өсу}} = \frac{N}{N_0}$$

мұнда, N – сыналатын орта бар Петри шыныаяғындағы колониялардың орташа арифметикалық мәні;

N_0 - аттестатталған орта бар Петри шыныаяғындағы колониялар санының орташа арифметикалық мәні.

5-1-3. Сұйық ортаны сынау. Сұйық сыналатын және аттестатталған қоректік орталарды 10 мл-ден мөлшері 15 x 150 мм болатын стерильді пробиркаларға құяды. Концентрациясы 10^3 КОЕ/мл микроорганизмдер тест-штамының жұмысшы жүзіндісінің 0,1 мл сыналатын және стандартты ортасы бар пробиркаларға егеді (ортаның әрбір түрі үшін 3 пробиркадан). Бұл тест түрі үшін ең аз уақыт ішінде тиісті температурада инкубациялайды. Микроорганизмдердің өсуін визуалды анықтайды.

5-1-4. Қоректік ортаның өсу қасиеттеріне қойылатын талаптар. Егер өсу коэффициенті аттестатталған қоректік ортамен салыстырғанда 0,5 – 2 құраса, сыналатын агаризацияланған орта пайдалануға жарамды болып саналады.

Егер сыналатын және аттестатталған орталарда тест-штамның бірдей өсуі визуалды байқалса, сыналатын сұйық орта пайдалануға жарамды болып саналады.

5-2. ҚОРЕКТІК ОРТАНЫҢ СЕЛЕКТИВТІ ҚАСИЕТТЕРІ

5-2-1. Сынақ жүргізу. Қоректік орталардың селективті қасиеттерін анықтау үшін сыналатын және аттестатталған орталарды егу дозасы 100 КОЕ болатын, әрқайсысын жеке-жеке ассоциант-штамдармен контаминациялайды.

Сұйық қоректік орталарға егу үшін әрбір орта құйылған 3 пробиркаға концентрациясы 10^3 КОЕ/мл болатын ассоциант-штамм жұмысшы жүзіндісінің 0,1 мл енгізіледі. Осы тест үшін инкубациялаудың ең ұзақ мерзімі аяқталғаннан кейін тиісті температурада пробиркалардағы барлық егілген қоректік орталарда ассоциант-штамның өсуінің болмауын байқайды.

5-2-2. Қоректік ортаның селективті қасиеттеріне қойылатын талаптар. Егер ассоциант-штамдарды егу кезінде олардың толық өсуінің болмауы байқалса, сыналатын селективті орта пайдалануға жарамды деп саналады.

5-3. ҚОРЕКТІК ОРТАНЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5-3-1. Сынақты орындау. Диагностикалық қасиеттерін сынауды Моссель агары (немесе №4 орта), Мак-Конки агары, ксилозо-лизин-дезоксихолат-агары (немесе №5 орта), цетримидті агар (немесе ЦПХ-агар), пиоцианинді анықтауға арналған агар (немесе №9 орта), маннитті-соя агары (немесе №10 орта), темір тұздары бар үшқантты агар (немесе №13 орта), Симмонс цитрат агары (немесе № 14 орта) сияқты қоректік орталар үшін жүргізіледі.

Қоректік ортаның диагностикалық қасиеттерін растау үшін бактериологиялық ілмекпен тест-микроорганизмдердің сорпалық себіндісін (әрқайсысын жеке-жеке) сынақ ортасы бар 2 Петри шыныаяқтарына немесе 2 пробиркаға егеді. Стандартты жағдайдағы инкубациядан кейін микроорганизмдердің белгілі бір түрінің тест-штамдарына тән белгілер анықталады: колониялардың сыртқы түрі, түсі, пигменттің болуы, колониялар айналасындағы ореол, ортаның түсінің өзгеруі және т.б. (2.1.6.7.-2-кесте).

Диагностикалық қоректік орталардың селективті қасиеттерін растау үшін сыналатын ортаға ассоциант-штамдардың (әрқайсысын жеке-жеке) дақылдық сорпасы егіледі. Стандартты жағдайдағы инкубациядан кейін ассоциант-штамдардың өсуі болмауы керек.

5-3-2. Қоректік ортаның диагностикалық қасиеттеріне қойылатын талаптар. Егер тест-микроорганизмдердің морфологиялық және диагностикалық белгілері 2.1.6.7.-3-

кестеде келтірілген сипаттамаларға сәйкес келсе, бұл ретте ассоциант-штамдардың өсуі толық жоқ болса, сыналатын орта пайдалануға жарамды деп саналады.

5-4. ҚОРЕКТІК ОРТАЛАРДЫҢ СТЕРИЛЬДІГІ

Дайындалған қоректік ортаның әрбір партиясынан ыдыстардың (флакондардың, пробиркалардың) кемінде 5%-ын тиісті температурада 48 – 72 сағат бойы ұстап, стерильдігі бақылайды. Ыдыстардың ең болмағанда біреуінде микробтық өсу анықталған кезде қоректік ортаның сыналатын партиясы жойылуға жатады.

5-5. ҚОРЕКТІК ОРТАНЫ САҚТАУ

Құрғақ қоректік орталарды герметикалық түрде оралған, қараңғы құрғақ жерде 2 – 30 °С температурада сақтау керек. Құрғақ қоспалардан дайындалған және флакондар мен шыныаяқтарға құйылған қоректік орталар валидациялық сынақтар барысында белгіленген жағдайларда және мерзімдерде сақталады.

6. ҰСЫНЫЛАТЫН ҚОРЕКТІК ОРТАЛАР ЖӘНЕ ЕРІТІНДІЛЕР

Сынақ үшін пайдалануға дайын немесе дайындалған қоректік орталар немесе зертханада дайындалған қоректік орталар қолданылады.

Қоректік ортаны зертханада дайындаған кезде – берілген рецептураны, ал коммерциялық құрғақ қоректік орталарды пайдаланған кезде өндіруші кәсіпорынның нұсқаулығын қатаң ұстану қажет. Қоректік орталардың құрамына кіретін индикаторлар мен бояғыштар белгілі бір концентрациядағы ерітінділер түрінде қосылады. Қоректік ортаның қажетті рН мәні ($22,5 \pm 2,5$) °С температурада орнатылады.

Егер сапа бойынша нормативтік құжатта басқа нұсқаулар болмаса, стерильдеу процесін валидациялау шартымен орталарды 121 °С температурада 15 мин бойы автоклавта стерильдейді.

Натрий хлориді және пептон бар фосфатты буферлік ерітінді (рН 7,0):

• Бір алмастырылған калий фосфаты	3,6 г
• Екі алмастырылған натрий фосфаты	7,2 г
• Натрий хлориді	4,3 г
• Пептон	
(ет немесе казеин)	1,0 г
• Тазартылған су	1000,0 мҰ

Бейтараптандырушы сұйықтық

• Полисорбат 80	30,0 г
• Лецитин (жұмыртқа немесе соя)	3,0 г
• Гидрохлорид гистидині	1,0г
• Пептон (ет немесе казеин) 1,0 г	
• Натрий хлориді	4,3 г
• Бір алмастырылған калий фосфаты	3,6 г
• Екі алмастырылған натрий фосфаты	7,2 г
• Тазартылған су	1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН $7,6 \pm 0,2$.

Тест-микроорганизмдерді сақтауға арналған жартылай сұйық агар

• Казеиннің панкреатикалық гидролизаты	8,0 г
• Натрий хлориді	5,0 г
• Микробиологиялық агар	5,0 г
• Тазартылған су	1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН $7,0 \pm 0,2$.

*Соя-казеин агары
(Casein Soya Bean Digest agar)*

• Казеиннің панкреатикалық гидролизаты	15,0г
• Соя бұршағының папаинді гидролизаты	5,0 г
• Натрий хлориді	5,0 г
<i>Микробиологиялық агар</i>	15,0г
• Тазартылған су	1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН $7,3 \pm 0,2$.

Аэробты бактерияларды өсіруге арналған балама орта – микробтардың ластануын бақылауға арналған № 1 орта, құрғақ; ет пептонды агар (ЕПА); балық ұнының гидролизаты негізінде агаризацияланған қоректік орта (ГБҰ).

Сабуро сорпасы (Saburaud Broth)

- Пептон (ет) 5,0 г
- Пептон (казеин) 5,0 г
- Глюкоза моногидраты 20,0 г
- Тазартылған су 1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН $5,6 \pm 0,2$.

*Глюкоза бар Сабуро агары
(Saburaud 4% Glucose Agar)*

- Пептон (ет немесе казеин) 10,0 г
- Глюкоза моногидраты 40,0 г
- Бактериологиялық агар 15,0 г
- Тазартылған су 1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН $5,6 \pm 0,2$

Ашытқы мен зең саңырауқұлақтарын өсіруге арналған балама орта –микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 2 орта (глюкоза бар Сабуро агары).

Бактериялардың өсуін болдырмау мақсатында ортаның селективтілігін арттыру үшін стерильдеу алдында 1 л ортаға 50 мг хлорамфеникол (левомецетин) қосады

немесе Петри шыныаяқтарына құю алдында балқытылған ортаға стерильді ерітінділер түрінде 0,1 г бензилпенициллин натрий тұзын және 1 л ортаға 0,1 г тетрациклин енгізеді.

*Энтеробактерияларды байыту үшін Моссель сорпасы
(Enterobacteria Enrichment Broth – Mossel)*

- Желатиннің панкреатикалық гидролизаты 10,0 г
 - Глюкоза моногидраты 5,0 г
 - Бұқаның құрғақ өті 20,0 г
 - Бір алмастырылған калий фосфаты 2,0 г
 - Екі алмастырылған натрий фосфаты 8,0 г
 - Алмаз жасыл 0,015 г
 - Тазартылған су 1000,0 мл
- pH $7,2 \pm 0,2$.

Ортаны кейіннен тез салқындата отырып, 100 °C температурада 30 минут бойы қыздырады.

Аэробты бактерияларды өсіруге арналған балама орта – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ; әр түрлі өндірушілер шығарған № 3 орта.

Моссель агары (Crystal violet, Neutral Red, Bile Agar with Glucose)

- - Казеиннің панкреатикалық гидролизаты 7,0 г
 - Өт тұздары 1,5 г
 - Лактоза моногидраты 10,0 г
 - Натрий хлориді 5,0 г
 - Глюкоза моногидраты 10,0 г
 - Микробиологиялық агар 15,0 г
 - Бейтарап қызыл 0,03 г
 - Кристалл күлгін 0,002 г
 - Тазартылған су 1000,0 мл
- pH $7,4 \pm 0,2$.

Қайнағанға дейін қыздырады. Ортаны автоклав жасамайды.

Энтеробактерияларды бөліп алуға арналған балама орта – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ; әр түрлі өндірушілер шығарған № 4 орта (Эндо).

Мак-Конки сорпасы (MacConkeyBroth)

- Желатиннің панкреатикалық гидролизаты 20,0 г
- Лактоза моногидраты 10,0 г
- Бұқаның құрғақ өті 5,0 г

- Бромкрезол күлгін 0,01 г
 - Тазартылған су 1000,0 мл
- pH 7,3 ± 0,2.

Энтеробактерияларды байытудың балама ортасы – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 3 орта.

Мак-Конки агары (MacConkey Agar)

- гидролизаты 17,0 г
 - Пептон (ет немесе казеин) 3,0
 - Лактоза моногидраты 10,0 г
 - Натрий хлориді 5,0 г
 - Өт тұздары 1,5 г
 - Микробиологиялық агар 13,5 г
 - Бейтарап қызыл 0,03 г
 - Кристалл күлгін 0,001 г
 - Тазартылған су 1000,0 мл
- pH 7,1 ± 0,2.

Стерильдеу алдында үнемі шайқай отырып, 1 минут қайнатады.

Энтеробактерияларды бөліп алуға арналған балама орта – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 4 орта (Эндо).

Salmonella тектес бактериялар үшін жинақтаушы орта
(Раппапорт-Вассилиадис сорпасы)

- | | |
|---|-----------|
| • Соя пептоны | 4,5 г |
| • Алты сулы магний хлориді | 29,0 г |
| • Натрий хлориді | 7,2 г |
| • Екі алмастырылған фосфор қышқылды калий | 0,18г |
| • Бір алмастырылған фосфор қышқылды калий | 1,26г |
| • Малахит жасыл | 0,036 г |
| • Тазартылған су | 1000,0 мл |

стерильдеуден кейнгі pH 5,2 ± 0,2.

Ортаны 15 минут ішінде 115 С° температурада автоклав жасайды.

Ксилоза, лизин, дезоксихолат агары
(Xylose, Lisine, Deoxycholate Agar)

- | | |
|-----------------------|-------|
| • Ксилоза | 3,5 г |
| • L-лизин | 5,0 г |
| • Лактоза моногидраты | 7,5 г |

• Сахароза	7,5 г
• Натрий хлориді	5,0 г
• Ашытқы экстракты	3,0 г
• Фенол қызыл	0,08 г
• Микробиологиялық агар	13,5 г
• Натрий дезоксихолат	2,5 г
• Натрий тиосульфат	6,8 г
• Темір аммоний цитраты	0,8 г
• Тазартылған су	1000,0 мл

pH 7,4 ± 0,2.

Қайнағанға дейін жеткізеді, 50 °С температураға дейін салқындатады және Петри шыныаяқтарына құяды. Ортаға автоклав жасамайды.

Висмут-сульфатты агар
(*BismuthSulfiteagar*)

• Ет экстракты	5,0 г
• Ет пептоны	10,0 г
• Глюкоза моногидраты	5,0 г
• Екі алмастырылған натрий фосфаты	4,0 г
• Темір сульфаты	0,3 г
• Алмаз жасыл	0,025 г
• Висмут сульфат	8,0 г
• Микробиологиялық агар	15,0 г
• Тазартылған су	1000,0 мл

pH 7,6 ± 0,2

Ортаға автоклав жасалмайды. Дайындалған орта мөлдір емес, жасыл түсті.

Сальмонеллаларды бөлуге арналған балама орта – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 5 орта.

Соя-казеин сорпасы

(Casein Soya Bean Digest Broth)

• Казеиннің панкреатикалық гидролизаты	17,0г
• Соя бұршақтарының папаин гидролизаты	3,0 г
• Натрий хлориді	5,0 г
• Екі алмастырылатын калий фосфаты	2,5 г
• Глюкоза моногидраты	2,5 г
• Тазартылған су	1000,0 мҰ

стерильдеуден кейінгі pH 7,3 ± 0,2.

Бактерияларды өсіруге арналған балама орта – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 8 орта.

Цетримидный агар (Cetrimide Agar)

Желатиннің панкреатикалық гидролизаты	20,0 г
Магний хлориді	1,4 г
Екі алмастырылған калий сульфаты	10,0г
Цетримид (цетилпиридиния бромид)	0,3 г
Микробиологиялық агар	13,6 г
Глицерин	10,0 мл
Тазартылған су	1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН 7,2 ± 0,2.

Көк іріңді таяқшаны бөлу үшін балама орта – ЦПХ (№16 орта) – көк іріңді таяқшаны бөлуге арналған агар, құрғақ.

ЦПХ-агар (№ 16 орта)

Құрғақ ферменттелген пептон	20,0 г
Күкірт қышқылды калий	7,6 г
Жеті сулы күкірт қышқылды магний	2,4 г
Кальциленген сода	1,0г
Фенозан-қышқыл	0,2 г
ЦПХ (N-цетилпиридті хлорлы 1-сулы)	0,3 г
Микробиологиялық агар	8,0 г
Тазартылған су	1000,0 мл

рН 7,2 ± 0,2.

Ортаны автоклав жасамайды.

Пиоцианинді анықтауға арналған агар

Pseudomonas (Pseudomonas Agar Medium for Detection of Pyocyanin)

Желатиннің панкреатикалық гидролизат гидролизаты	20,0 г
Сусыз магний хлориді	1,4 г
Сусыз калий сульфаты	10,0г
Микробиологиялық агар	15,0г
Глицерин	10,0 мл
Тазартылған су	1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН 7,2± 0,2

Глицериннен басқа барлық компоненттерді суда ерітеді. Араластыру кезінде қыздырады және 1 минут қайнатады. Глицерин қосады және стерильдейді.

Көк іріңді таяқшаны сәйкестендіруге арналған балама орта – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 9 орта.

Манниті-тұзды агар

Құрғақ ферменттелген пептон	10,0 г
-----------------------------	--------

D-Маннит	10,0 г
Натрий хлориды	75,0 г
Микробиологиялық агар	15,0 г
Фенол қызыл	0,025 г
Тазартылған су	1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН 7,4± 0,2

Алтын стафилококты бөлуге және сәйкестендіруге арналған балама орта – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 10 орта.

*Темір тұздары бар үшқантты агар
(Triple Sugar – Iron – Agar)*

Ет экстракты	3,0 г
Ашытқы экстракты	3,0 г
Пептон (казеин немесе ет)	20,0 г
Натрий хлориді	5,0 г
Лактоза моногидраты	10,0 г
Сахароза	10,0 г
Глюкоза моногидраты	1,0 г
Темір-аммоний цитраты	0,3 г
Натрий үш сульфат	0,3 г
Фенол қызыл	0,025 г
Микробиологиялық агар	12,0 г
Тазартылған су	1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН 7,4± 0,2

Ортаны көлемнің 1/3 бөлігін толтыра отырып, пробиркаларға құяды. Стерильдеуден кейін ортаны баған мен оның үстіндегі шабылған бөлік пайда болатындай етіп, қатаю үшін қалдырады.

Сальмонеллаларды сәйкестендіруге арналған балама орта – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 13 орта.

Симмонстың цитратты агары

Натрий хлориді	5,0 г
Магний сульфаты	0,2 г
Аммоний дигидрофосфаты	1,0 г
Калий гидрофосфаты	1,0 г
Натрий цитраты	3,0 г
Бромтимолды көк	0,08 г
Микробиологиялық агар	20,0 г
Тазартылған су	1000,0 мл

стерильдеуден кейінгі рН 7,2± 0,2

E. coli сәйкестендіруге арналған балама орта – микробтық ластануды бақылау үшін, құрғақ, әртүрлі өндірушілер шығарған № 14 орта.

201060008-2019

2.1.6.8. БАКТЕРИЯЛЫҚ ЭНДОТОКСИНДЕР

Осы бапта бактериялық эндотоксиндерді парентеральдік қолдануға арналған дәрілік препараттарда және оларды дайындау үшін пайдаланылатын фармацевтикалық субстанцияларда анықтау әдістері сипатталады.

Бактериалды эндотоксиндердің қамтылуын анықтау *Limulus polyphemus* немесе *Tachypleus tridentatus* (ЛАЛ-реактив немесе ТАЛ-реактив) семсеркүйрықтың қанынан алынған амебоциттердің лизаты іспеттес реактивтің көмегімен жүзеге асырылады. Амебоциттер лизаты бактериалды эндотоксиндермен ерекше әрекеттеседі. Ферментативті реакция нәтижесінде эндотоксин концентрациясына пропорционалды реакциялық қоспаның өзгеруі жүреді.

Бұл сынақты өткізудің үш негізгі әдіснамалық тәсілі бар: гель түзуге негізделген гель-тромб әдісі; амебоциттердің лизатындағы субстраттың ыдырауынан кейін реакциялық қоспаның бұлдырлануына негізделген турбидиметриялық әдіс; және синтетикалық пептид-хромогендік кешен ыдырағаннан кейін боялудың пайда болуына негізделген хромогендік әдіс.

Бұл бапта жоғарыда сипатталған принциптерге негізделген келесі алты тест сипатталған:

- Сапалық гель-тромб тесті (А әдісі);
- Сандық гель-тромб тесті (В әдісі);
- Турбидиметриялық кинетикалық тест (С әдісі);
- Хромогендік кинетикалық тест (D әдісі);
- Соңғы нүкте бойынша хромогендік тест (Е әдісі);
- Соңғы нүкте бойынша турбидиметриялық тест (F әдісі).

Сынақ келтірілген алты әдістің кез-келгенімен жүзеге асырылады. Күмән туындаған немесе қайшылықтар болған жағдайда түпкілікті қорытынды А әдісімен сынақ жүргізу кезінде алынған нәтижелер негізінде қабылданады.

ЫДЫС-АЯҚ ЖӘНЕ ОНЫ ДАЙЫНДАУ

Тестте қолданылатын шыны және пластикалық ыдыстар тестте анықталған мөлшерде бактериялық эндотоксиндерді қамтымауы және реакция барысына ықпал етпеуі тиіс.

Валидациялау рәсіміне сәйкес кемінде 30 минут 250°C температурада қыздыру депирогенизацияның ұсынылатын режимі болып табылады.

ЭНДОТОКСИН СТАНДАРТТАРЫ

Бактериялық эндотоксиндердің қамтылуы Эндотоксиннің халықаралық стандартының эндотоксин бірліктерінде (ЭБ) көрсетіледі. Эндотоксиннің бір халықаралық бірлігі (ХБ) бір ЭБ-ге сәйкес келеді.

Талдау жүргізу кезінде белсенділігі Эндотоксиннің халықаралық стандарты бойынша белгіленген Эндотоксиннің бақылау стандарты (ЭБС) пайдаланылуы мүмкін.

ЭБС амебоциттер лизатының осы партиясымен талдау жүргізуге арналуы тиіс. ЭБС ерітуді және сақтауды өндіруші фирманың нұсқаулығына сәйкес жүзеге асырады.

Амебоциттердің лизаты

Бактериялық эндотоксиндерді анықтаудың таңдалған әдісіне арналған *Limulus polyphemus* немесе *Tachypleus tridentatus* (ЛАЛ-реактив немесе ТАЛ-реактив) семсерқұйрықтың қанынан алынған амебоциттер лизатын қолдану қажет.

Амебоциттер лизатының (I) сезімталдығы эндотоксин бірліктерінде [ЭБ/мл] көрсетілген және осы амебоциттер лизатымен (А және В әдістері) реакция кезінде тығыз гельдің түзілуін туындататын Эндотоксиннің халықаралық стандартының ең аз концентрациясына сәйкес келеді немесе стандартты қисықта (С, Э, Е және F әдістері) ең аз мәні бар нүктеге сәйкес келеді.

Амебоциттердің лиофилизацияланған лизатын өсіру және оны сақтау өндіруші фирманың нұсқаулығына сәйкес жүзеге асырылады.

Ескертпе: Эндооксиндерден басқа, амебоциттердің лизаты кейбір b-глюкандармен де реакцияға түсе алады, сондықтан глюкандармен әрекеттесетін G факторы жойылған өзіндік ерекшелігі бар амебоциттердің лизаты қолданылуы мүмкін. Сондай-ақ, G факторының реакциялық жүйесін бұғаттайтын қосалқы ерітінділерді қолдануға рұқсат етіледі. Мұндай реактивтер глюкандардың қатысуымен эндотоксиндерді анықтау үшін қолданылуы мүмкін.

Бактериялық эндотоксиндер тестіне арналған су (БЭТ-ке арналған су)

Реактивтер ерітінділерін және сыналатын дәрілік заттың сұйылтуларын дайындау үшін БЭТ-ке арналған су пайдаланылады. БЭТ-ке арналған су инъекцияға арналған суға қойылатын талаптарға сәйкес келуі тиіс және бұл ретте тестте айқындалатын мөлшерде бактериялық эндотоксиндерді қамтымауы тиіс.

СЫНАЛАТЫН ҮЛГІНІ ДАЙЫНДАУ

Әрбір таңдалған үлгі жеке сыналады.

Егер фармакопея бабында өзге еріткіш көрсетілмесе, сыналатын дәрілік затты еріту және/немесе сұйылту үшін БЭТ-ке арналған су пайдаланылады. Сыналатын ерітіндінің рН-ы амебоциттер лизатын өндіруші көрсеткен шектерде болуы тиіс, ол әдетте 6,0 – 8,0 құрайды. Қажет болған жағдайда рН-ті қажетті мәнге дейін жеткізу үшін қышқыл, негіз ерітінділері немесе буферлік ерітінді қолданылады. Пайдаланылатын ерітінділер тестте анықталатын мөлшердегі бактериялық эндотоксиндерді қамтымауы тиіс және реакция барысына әсер етпеуі керек.

Сыналатын дәрілік затты максималды ұйғарынды сұйылту

Осы дәрілік зат үшін белгіленген бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшерінің мәніне сәйкес келетін, онда эндотоксин концентрациясын анықтау мүмкін болатын, сыналатын дәрілік затты неғұрлым көп сұйылту сыналатын дәрілік затты максималды ұйғарынды сұйылту (МҰС) деп түсініледі.

Сыналатын дәрілік зат сұйылтудың соңғы дәрежесі формула бойынша есептелетін МҰС мәнінен аспаған жағдайда бір сұйылтуда немесе сұйылтулар сериясында тексерілуі мүмкін.

Бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшерін есептеу үшін келесі формула қолданылады:

$$M\dot{U}C = \frac{\text{Бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшері} \cdot \text{Сыналатын ерітіндінің концентрациясы}}{\lambda}$$

мұнда:

"бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшері"	=	фармакопея бабында көрсетілген сыналатын дәрілік заттағы бактериялық эндотоксиндердің ұйғарынды мөлшері; бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшері
"сыналатын ерітіндінің концентрациясы"	=	көрсетілген дәрілік заттың немесе әрекет ететін заттың концентрациясы;
1	=	амебоциттер лизатының сезімталдығы, ЭБ/мл.
Бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшері'	=	КМ

мұнда: $K =$ сыналатын дәрілік препарат үшін шекті пирогендік доза 1 сағатта 5 ЭБ/кг тең (егер ол интратекальды әдістен басқа кез келген парентералдық жолмен пациентке енгізілсе). Дәрілік препаратты интратекальді енгізу кезінде $K 0,2$ ЭБ/кг құрайды;

Көктамырға егілетін радиофармацевтикалық дәрілік препараттар үшін бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшері 175/V ретінде есептеледі, мұндағы V — мл-де ұсынылатын ең жоғары доза. Интратекальді енгізілетін радиофармацевтикалық дәрілік препараттар үшін бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшері 14/ V тең.

Дозасы дене бетінің 1 м²-ге есептелетін дәрілік препараттар (мысалы, ісікке қарсы препараттар) үшін шекті пирогендік доза (K) 100 ЭБ/м² құрайды.

ГЕЛЬ-ТРОМБ ТЕСТІ

(А ЖӘНЕ В ӘДІСТЕРІ)

Гель-тромб әдісі сынамадағы эндотоксиндердің бар-жоғын анықтауға немесе концентрациясының мөлшерін өлшеуге мүмкіндік береді. Амебоцит лизатының эндотоксинмен реакциясы нәтижесінде реакциялық қоспаның тұтқырлығы тығыз гель пайда болғанға дейін ұлғаяды.

Сынақтардың дәлдігі мен дұрыстығын қамтамасыз ету үшін амебоциттер лизатының мәлімделген сезімталдығын растау қажет, сондай-ақ "*Алдын ала талдаулар*" бөлімінде сипатталғандай, кедергі келтіретін факторлардың болуына сынақ жүргізу керек.

Сынақ жүргізу рәсімі. Диаметрі 10 мм болатын түбі дөңгелек пробиркаларға сыналатын ерітіндінің және амебоциттер лизатының тең көлемі (0,1 мл-ден) енгізіледі. Реакциялық қоспаларды абайлап араластырады және 37±1 °С температурада 60 ±2 минут бойы инкубациялайды. Инкубация кезінде діріл мен соққылардан сақтану керек. Көрсетілген мерзім өткеннен кейін нәтижелер визуалды түрде оң немесе теріс ретінде тіркеледі. Оң реакция (+) тығыз гельдің пайда болуымен сипатталады, ол пробирканы 180°-қа бір рет ұқыпты аударған кезде ыдырамайды. Теріс реакция (–) осындай гельдің болмауымен сипатталады.

АЛДЫН АЛА ТАЛДАУЛАР

Амебоциттер лизатының мәлімделген сезімталдығын растау

Талдау пайдаланылатын амебоцит лизатының әрбір жаңа сериясы үшін, сондай-ақ эксперимент шарттары өзгерген кезде, тест нәтижелеріне ықпал етуге қабілетті қолданылатын материалдар мен реактивтерге жүргізіледі.

Сынақ жүргізу рәсімі. Талдау жүргізу үшін С және D ерітінділерін 2.1.6.8.-1-кестеде келтірілген сызба бойынша дайындайды.

С ерітінділері – тестке арналған судағы ЭБС сұйылтуларының сериясы (амебоциттер лизатының сезімталдығын тексеру);

D ерітіндісі – БЭТ-ке арналған су (теріс бақылау).

Нәтижелер және интерпретациялау. Егер:

- *D ерітіндісі* үшін (теріс бақылау) барлық қайталауларда теріс нәтижелер алынса;

- концентрациясы 2 l C ерітіндісі үшін оң нәтижелер алынса;
- концентрациясы 0,25 l C ерітіндісі үшін теріс нәтижелер алынса, талдау дұрыс деп саналады.

Реакцияның соңғы нүктесінде ЭБС концентрациясының орташа геометриялық мәні

$$= \text{antilog} \left(\frac{\sum e}{f} \right)$$

мұнда:

$$\sum e$$

-

$$f$$

-

әрбір қайталанудағы реакцияның соңғы нүктесіндегі ЭБС концентрациясының логарифмдерінің сомасы
қайталау саны

Амебоцит лизатының мәлімделген сезімталдығы, егер экспериментте алынған амебоциттер лизаты сезімталдығының мәні кемінде 0,5 l және 2 l артық болса, ол расталған болып саналады және одан кейінгі есептерде пайдаланылады.

Кедергі келтіретін факторлары

Сыналатын дәрілік заттың құрамында амебоцит лизатының бактериялық эндотоксиндермен реакциясын күшейтетін және/немесе тежейтін кедергі келтірен факторлар болуы мүмкін. Бұл құбылыстарды эксперименттің стандартты жағдайларында қолданылатын амебоциттер лизатының БЭТ-ке арналған суда және сыналатын дәрілік заттың ерітіндісінде ЭБС ерітіндісімен әрекеттесу қабілетін салыстыра отырып, анықтауға болады.

Сынаққа МҰС мәнінен аспайтын кез келген сұйылтудағы дәрілік зат жатқызылуы мүмкін. Осы талдауда пайдаланылатын сыналатын дәрілік заттың (немесе оны сұйылтудың) сынамаларында тестте айқындалатын мөлшерде бактериялық эндотоксиндер болмауы тиіс.

2.1.6.8.-1.- "Амебоциттер лизатының мәлімделген сезімталдығын растау" экспериментінің сызбасы

Ерітінді	Бастапқы ерітінді	Еріткіш	Сұйылту факторы	Сыналатын ерітіндідегі ЭБС соңғы концентрациясы	Қайталау саны
C	Концентрациясы 2 l болатын БЭТ-ке арналған судағы ЭБС ерітіндісі	БЭТ-ке арналған су	1	2 l	4
			2	1 l	4
			4	0,5 l	4
			8	0,25 l	4
D	БЭТ-ке арналған су	—	—	—	2

Сынақ жүргізу рәсімі. Талдау үшін 2.1.6.8.-2-кестеде келтірілген сызбаға сәйкес А – D ерітінділері дайындалады.

A ерітіндісі – таңдалған сұйылтудағы сыналатын дәрілік зат (бактериялық эндотоксиндердің болмауын бақылау);

В ерітінділері – сыналатын дәрілік заттың ерітіндісіндегі ЭБС сұйылтуларының сериясы (ингибациялау немесе реакцияның күшею мүмкіндігін анықтау);

С ерітінділері – БЭТ-ке арналған судағы ЭБС сұйылтуларының сериясы (оң бақылау);

Д ерітіндісі – БЭТ-ке арналған су (теріс бақылау).

Нәтижелер және интерпретациялау. Егер:

- *А және Д ерітінділері үшін* барлық қайталауларда теріс нәтижелер алынса;

- *С ерітінділері* (оң бақылау) үшін бактериялық эндотоксиндер концентрациясының орташа геометриялық мәні кемінде 0,5 І және 2 І артық болса, эксперимент нәтижелері дұрыс деп есептеледі.

В ерітінділерінің әр қайталануы үшін алынған нәтижелерге сәйкес амебоциттер лизатының сезімталдығының орташа геометриялық мәні есептеледі. Есептеу "Амебоциттер лизатының мәлімделген сезімталдығын растау" бөлімінде сипатталғандай жүргізіледі. Егер алынған орташа мән кемінде 0,5 І және 2 І аспайтын болса, сыналатын дәрілік заттың таңдалған сұйылтуында амебоциттер лизатының бактериялық эндотоксиндермен реакциясын ингибациялайтын және/немесе күшейтетін кедергі келтіретін факторлар жоқ екендігі дәлелденген болып саналады және ол құрамында бактериялық эндотоксиндердің болуына талдау жүргізуге жіберілуі мүмкін.

Егер МҰС төмен сұйылтуда тексерілген сыналатын дәрілік зат үшін кедергі келтіретін факторлар анықталса, талдау МҰС-қа тең болатын сұйылтуға дейін көп сұйылтуда қайталанатын. Көп жағдайда сыналатын дәрілік затты қосымша сұйылту кедергі келтіретін факторлардың әсерін жоя алады. Амебоциттердің жоғары сезімталдық лизатын қолдану сұйылту дәрежесін арттыруға мүмкіндік береді.

Кедергі келтіретін факторлардың әрекетін үлгіні тиісті дайындау, мысалы, фильтрлеу, бейтараптандыру, диализ немесе температуралық өңдеу арқылы еңсерілуі мүмкін. Кедергі келтіретін факторларды жоюдың таңдалған тәсілі сыналатын дәрілік заттағы бактериялық эндотоксиндердің концентрациясын өзгертпеуі тиіс, сондықтан сыналатын дәрілік затының ерітіндісіне белгілі концентрациядағы ЭБС-ті осындай өңдеуді жүргізер алдында қосады, содан кейін "*Кедергі келтіретін факторлар*" талдауы жүргізіледі. Егер таңдалған тәсілмен өңдеуден кейін талдау нәтижелері қанағаттанарлық болса, онда сыналатын дәрілік зат бактериялық эндотоксиндердің болуына талдауға жіберіледі.

Егер сыналатын затты кедергі келтіретін факторлардан босату мүмкін болмаса, оны бактериялық эндотоксиндерді анықтайтын тест көмегімен зерттеу мүмкін емес.

2.1.6.8.-2- кесте. "*Кедергі келтіретін факторлар*" экспериментінің сызбасы

Ерітінді	Бастапқы ерітінді	Еріткіш	Сұйылту факторы	Сыналатын ерітіндідегі эндотоксиннің с о н ғ ы концентрациясы	Қайталау саны
----------	-------------------	---------	-----------------	---	---------------

A	Сыналатын дәрілік зат			4
	Концентрациясы 2 л болатын ЭБС	1	2 л	4
B	қамтитын Сыналатын	2	1 л	4
	сыналатын дәрілік зат	4	0,5 л	4
	дәрілік зат	8	0,25 л	4
C	Концентрациясы 2 л болатын	1	2 л	2
	БЭТ-ке арналған БЭТ-ке арналған	2	1 л	2
	судағы ЭБС су	4	0,5 л	2
	ерітіндісі	8	0,25 л	2
D	БЭТ-ке арналған су			2

САПАЛЫҚ ТАЛДАУ (A әдісі)

Бұл талдаудың міндеті сыналатын үлгідегі бактериялық эндотоксиндердің мөлшері фармакопоя бабында көрсетілген бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшерінің мәнінен аспайтынын растау болып табылады.

Сынақ жүргізу рәсімі. Талдау жүргізу үшін A – D ерітінділерін 2.1.6.8.-3-кестеде келтірілген сызба бойынша дайындайды.

A ерітіндісі – кедергі келтіретін факторлар жоқ сұйылтудағы немесе МҰС-тан аспайтын үлкен көлемдегі сұйылтудағы сыналатын дәрілік зат;

B ерітіндісі – ЭБС қосылған таңдалған сұйылтудағы сыналатын дәрілік зат. Талданатын ерітіндідегі эндотоксиннің соңғы концентрациясы 2 л құрауы тиіс (сыналатын үлгіні оң бақылау).

C ерітіндісі – соңғы концентрациясы 2 л болатын БЭТ-ке арналған судағы ЭБС ерітіндісі (оң бақылау).

D ерітіндісі – БЭТ-ке арналған су (теріс бақылау).

Нәтижелер және интерпретациялау. Егер:

- D ерітіндісі үшін (теріс бақылау) екі қайталауда да теріс нәтижелер алынса;
- C ерітіндісі үшін (оң бақылау) барлық қайталануларда оң нәтижелер алынса;
- B ерітіндісі үшін (сыналатын үлгіні оң бақылау) екі қайталауда да оң нәтижелер алынса, талдау сенімді деп саналады.

Егер A ерітіндісі үшін екі қайталауда теріс нәтижелер алынса, дәрілік зат сынақтан өтті деп саналады.

Егер МҰС-тан аз сұйылтуда сыналатын дәрілік зат үшін екі қайталауда оң нәтижелер алынса, талдауды МҰС-тың ауқымды сұйылтуында немесе оған тең сұйылтуда қайталау керек.

Егер МҰС-қа тең сұйылтуда сыналатын дәрілік зат үшін екі қайталауда да оң нәтижелер алынса, онда дәрілік зат дәрілік заттың фармакопоя бабының "Бактериялық эндотоксиндер" бөлімінің талаптарына сәйкес келмейді.

Егер *A ерітіндісі* үшін қайталаулардың бірінде оң нәтиже алынса, онда талдау қайта жасалады. Егер қайталама талдауда екі қайталау үшін теріс нәтижелер алынса, дәрілік зат сынақтан өтті деп есептеледі.

САНДЫҚ ТАЛДАУ (B әдісі)

Бұл әдіс сыналатын дәрілік затты бірқатар дәйекті сұйылту арқылы бактериялық эндотоксиндердің мөлшерін анықтауға мүмкіндік береді.

Сынақ жүргізу рәсімі. Талдау жүргізу үшін *A – D ерітінділерін* 2.1.6.8.-4-кестеде келтірілген сызба бойынша дайындайды.

A ерітінділері – кедергі келтіретін фактор жоқ сұйылтудан бастап МҰС-тан аспайтын ең көп сұйылтуға дейін сыналатын дәрілік затты сұйылту.

B ерітіндісі – ЭБС ерітіндісі қосылған *A ерітіндісінің* сұйылтулар сериясынан аз сұйылту. Талданатын ерітіндідегі эндотоксиннің соңғы концентрациясы 2 l болуы керек (сыналатын үлгіні оң бақылау).

C ерітінділері – БЭТ-ке арналған судағы ЭБС сұйылтуларының сериясы (оң бақылау).

2.1.6.8.-3.-кесте. – "Сапалы талдау" экспериментінің сызбасы

Ерітінді	Бастапқы ерітінді	Сыналатын ерітіндідегі эндотоксиннің (ЭБС) соңғы концентрациясы	Қайталау саны
<i>A</i>	Сыналатын дәрілік зат		2
<i>B</i>	Концентрациясы 2 l болатын ЭБС қамтитын сыналатын дәрілік зат	2 l	2
<i>C</i>	Концентрациясы 2 l болатын БЭТ-ке арналған судағы ЭБС ерітіндісі	2 l	2
<i>D</i>	БЭТ-ке арналған су		2

D ерітіндісі – БЭТ-ке арналған су (теріс бақылау).

Нәтижелер және интерпретациялау. Егер:

- *D ерітіндісі* үшін (теріс бақылау) екі қайталауда теріс нәтижелер алынса;
- *C ерітінділері* үшін (оң бақылау) бактериялық эндотоксиндер концентрациясының орташа геометриялық мәні кемінде 0,5 l болса және 2 l аспаса;
- *B ерітіндісі* үшін (сыналатын үлгіні оң бақылау) екі қайталауда оң нәтижелер алынса, талдау сенімді деп саналады.

A ерітінділері үшін реакцияның соңғы нүктесі сыналатын дәрілік заттың анағұрлым көп сұйылтуы үшін алынған оң нәтиже болып табылады.

Осы сұйылту факторының амебоциттер лизатының сезімталдық шамасына көбейтіндісінің мәні (1) осы қайталану үшін алынған *A ерітіндісіндегі* эндотоксин концентрациясына тең. Эндотоксин концентрациясының орташа геометриялық мәні "*Амебоциттер лизатының мәлімделген сезімталдығын растау*" бөлімінде сипатталғандай есептеледі.

Егер *A ерітінділері* сериясының барлық қайталануларында теріс нәтижелер алынса, онда сыналатын дәрілік заттағы бактериялық эндотоксиндердің концентрациясы амебоциттер лизатының сезімталдығы және сұйылтудың ең аз факторы көбейтіндісінің шамасынан аз.

Егер *A ерітінділері* сериясының барлық қайталануларында оң нәтижелер алынса, онда сыналатын дәрілік заттағы бактериялық эндотоксиндердің концентрациясы амебоциттер лизатының сезімталдығы және сұйылтудың ең көп факторы көбейтіндісінің шамасынан көп.

Дәрілік зат, егер экспериментте анықталған бактериялық эндотоксиндер мөлшерінің орташа мәні дәрілік заттың фармакопоя бабында көрсетілген бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшерінің мәнінен аз болса, сынақтан өтті деп есептеледі.

ФОТОМЕТРИЯЛЫҚ ӘДІСТЕР (С, D, E ЖӘНЕ F ӘДІСТЕРІ) ТУРБИДИМЕТРИЯЛЫҚ ӘДІСТЕР (С ЖӘНЕ F)

Турбидиметриялық әдістер реакциялық қоспаның бұлдырлану дәрежесін өлшеуге негізделген фотометриялық әдістерге жатады. Сынақ жүргізудің негізіне алынған принципке байланысты көрсетілген әдіс соңғы нүкте бойынша турбидиметриялық тест ретінде немесе турбидиметриялық кинетикалық талдау ретінде жүргізілуі мүмкін.

Соңғы нүкте бойынша турбидиметриялық тест (F әдісі) эндотоксин концентрациясына тәуелді инкубациялық кезеңнің соңында реакциялық қоспаның бұлдырлану дәрежесін өлшеуге негізделген.

Турбидиметриялық кинетикалық тест (C әдісі) оптикалық тығыздықтың берілген шамасына қол жеткізу үшін қажетті уақыт бойынша өлшенетін реакциялық қоспаның бұлдырлануының даму жылдамдығын айқындауға негізделген.

Сынақ амебоцит лизатын өндіруші ұсынған инкубациялау температурасында жүзеге асырылады (әдетте $37 \pm 1^\circ\text{C}$).

2.1.6.8.-4.-кесте. "Сандық талдау" экспериментінің сызбасы

Ерітінді	Бастапқы ерітінді	Еріткіш	Сұйылту факторы	Сыналатын ерітіндідегі ЭБС-тің соңғы концентрациясы	Қайталау саны
A	Сыналатын дәрілік зат	БЭТ-ке арналған су	1		2
			2		2
			4		
			8		

			және МҰС-қа дейін	2 2
B	Концентрациясы 2 1 болатын ЭБС қамтитын	Сыналатын	1	2 1
	сыналатын дәрілік зат	дәрілік зат		2
C	Концентрациясы 2 1 болатын		1	2 1
	БЭТ-ке арналған	БЭТ-ке арналған	2	1 1
	судағы ЭБС	су	4	0,5 1
	ерітіндісі		8	0,25 1
D	БЭТ-ке арналған су			2

ХРОМОГЕНДІК ӘДІСТЕР (D ЖӘНЕ F)

Хромогендік әдістер эндотоксиндердің амебоциттердің лизатымен реакциясы нәтижесінде хромогендік субстраттан босап шыққан хромофор мөлшерін өлшеу үшін қолданылады. Сынақтың негізіне салынған принципке байланысты бұл әдіс соңғы нүкте бойынша хромогендік сынақ немесе хромогендік кинетикалық талдау түрінде жүргізілуі мүмкін.

Соңғы нүкте бойынша хромогендік тест (*E әдісі*) инкубациялық кезеңнің соңында босап шыққан хромофор мөлшеріне байланысты реакциялық қоспа түсінің боялу интенсивтілігін өлшеуге негізделген. Бөлінген хромофордың мөлшері эндотоксин концентрациясына байланысты.

Хромогенді кинетикалық әдіспен сынақ процесінде (*D әдісі*) реакциялық қоспаның берілген оптикалық тығыздығының берілген шамасына қол жеткізу үшін қажетті уақыт бойынша өлшенетін реакциялық қоспаның боялуының даму жылдамдығын анықтайды.

Сынақ амебоцит лизатын өндіруші ұсынған инкубациялау температурасында (әдетте $37 \pm 1^\circ\text{C}$) жүргізіледі.

АЛДЫН АЛА ТАЛДАУЛАР

Сынақтың дұрыстығы мен дәлдігін растау үшін турбидиметриялық немесе хромогендік әдіспен стандартты қисыққа арналған өлшемдердің дұрыстығына және сыналатын ерітіндіде реакция жүргізуге кедергі келтіретін факторлардың жоқтығына көз жеткізуге мүмкіндік беретін алдын ала талдаулар жүргізіледі.

Эксперимент нәтижелеріне әсер етуі мүмкін кез-келген өзгерістерді енгізу кезінде сынақтың дұрыстығы мен дәлдігін қосымша растау қажет.

Стандартты қисық өлшемдерінің дұрыстығын тексеру

Талдау амебоцит лизатының әрбір жаңа сериясы үшін жүргізіледі.

Стандартты қисықты құру үшін ЭБС-тың бастапқы ерітіндісінен амебоциттер лизатын өндірушінің ұсынымдарына сәйкес эндотоксиннің кемінде үш түрлі концентрациясын дайындайды. Талдауды амебоцит лизатын өндіруші (көлемдік арақатынасы, инкубациялау уақыты, температура, рН және т.б.) көздеген жағдайларда кем дегенде үш рет қайталап жүргізеді.

Егер кинетикалық әдістерде эндотоксин концентрациясының 1 g шамасына өлшеу диапазонының әрбір өзгерісі үшін эндотоксин концентрациясы шамасының 2 1 g асатын ЭБС диапазонымен стандартты қисық салу қажет болса, тәжірибе схемасына тиісті концентрациядағы ЭБС ерітіндісін қосу қажет.

Эндотоксин концентрациясының тексерілетін диапазоны үшін корреляция коэффициентінің абсолютті мәні $t/0,980$ -ге тең немесе одан артық болуы тиіс.

Кедергі келтіретін факторлар

МҰС мәнінен аспайтын кез келген сұйылтудағы дәрілік затқа сынақ жүргізілуі мүмкін.

Сынақ жүргізу рәсімі. 2.1.6.8.-5-кестеде көрсетілгендей А – D ерітінділері дайындалады. А, В, С және D ерітінділерін сынауды амебоциттер лизатын өндірушінің ұсынымдарына сәйкес (сыналатын препарат пен амебоциттер лизатының көлемі мен көлемдік арақатынасы, инкубациялау уақыты, температура, рН және т.б.) кемінде екі рет қайталап жүргізеді.

2.1.6.8.-5-кесте. – "Кедергі келтіретін факторлар" экспериментінің сызбасы

Ерітінді	Эндотоксин концентрациясы	Эндотоксин қосылған еріткіш	Қайталау саны
A		Сыналатын ерітінді	кем дегенде 2
B	Стандартты қисықтың орташа концентрациясы	Сыналатын ерітінді	кем дегенде 2
C	Кем дегенде 3 концентрация (ең аз концентрация 1 деп белгіленеді)	БЭТ-ке арналған су	Әр концентрация үшін кем дегенде 2
D		БЭТ-ке арналған су	кем дегенде 2

A ерітіндісі – МҰС мәнінен аспайтын сұйылтудағы сыналатын дәрілік заттың ерітіндісі;

B ерітіндісі – ЭБС қосылған таңдалған сұйылтудағы сыналатын дәрілік зат. Талданатын ерітіндідегі эндотоксиннің соңғы концентрациясы стандартты қисықты құру үшін пайдаланылған ЭБС концентрациясының орташа мәніне сәйкес келуі немесе соған жақын болуы тиіс (сыналатын үлгіні оң бақылау);

C ерітінділері – "Стандартты қисық критерийлерінің дұрыстығын тексеру" (оң бақылау) талдауын жүргізу кезінде пайдаланылған дәл сол концентрацияларда стандартты қисықты құру үшін пайдаланылатын ЭБС ерітінділері;

D ерітіндісі – БЭТ-ке арналған су (теріс бақылау).

Егер:

- стандартты қисық үшін алынған нәтижелер (*C ерітіндісі*) "*Стандартты қисық критерийлерінің дұрыстығын тексеру*" бөлімінде белгіленген дұрыстық талаптарына сәйкес келсе;

- *D ерітіндісі* үшін алынған нәтиже (теріс бақылау) пайдаланылатын амебоциттер лизатына нұсқаулықта көрсетілген шаманың мәнінен аспайды немесе пайдаланылатын әдіспен айқындалатын эндотоксин концентрациясынан кем болса, сынақ дұрыс деп саналады.

Тәжірибе кезінде алынған қосылған эндотоксин концентрациясының орташа мәнін *B ерітіндісіндегі* эндотоксин концентрациясының орташа мәнінен (құрамында қосылған эндотоксин бар) *A ерітіндісіндегі* эндотоксин концентрациясының орташа мәнін (ол болған кезде) шегере отырып, есептейді.

Егер сынақ жағдайында сыналатын ерітіндіге қосылған эндотоксиннің өлшенген концентрациясы қосылған эндотоксиннің белгілі концентрациясының 50 – 200 % - ын құраса, сыналатын ерітіндінің құрамында кедергі келтіретін фактор жоқ екендігі дәлелденді деп есептеледі.

Егер тәжірибеде айқындалған эндотоксин концентрациясы берілген шеңберге сәйкес келмесе, сыналатын препараттың құрамында реакцияға кедергі келтіретін факторлар бар деген қорытынды жасалады. Бұл жағдайда тәжірибе анағұрлым көп сұйылтуда МҰС-қа тең сұйылтуға дейін қайталануы мүмкін. Сыналатын препаратты анағұрлым көп сұйылтудан бөлек, кедергі келтіретін факторлардың әсерін тиісті өңдеу арқылы, мысалы филтрлеу, бейтараптандыру, диализ немесе температуралық әсер ету арқылы еңсеруге болады.

Кедергі келтіретін факторларды жоюдың таңдалған тәсілі сыналатын дәрілік заттағы бактериялық эндотоксиндер концентрациясының азайуына әкеп соқпауы тиіс, сондықтан мұндай өңдеуді жүргізер алдында сыналатын ерітіндіге алдымен белгілі концентрациядағы ЭБС ерітіндісін қосу керек, содан кейін "Кедергі келтіретін факторлар" талдауын қайталау керек. Егер таңдалған тәсілмен өңдеуден кейін талдау нәтижелері қанағаттанарлық болса, онда сыналатын дәрілік затқа құрамында бактериялық эндотоксиндердің болуына талдау жүргізілуі мүмкін.

Егер сыналатын дәрілік затты кедергі келтіретін факторлардан босату мүмкін болмаса, оны осы әдістердің көмегімен бактериялық эндотоксиндердің болуы тұрғысынан зерттеу мүмкін емес.

Сынақ жүргізу

Сынақ жүргізу рәсімі. Сынақты "Кедергі келтіретін факторлар" бөлімінде келтірілген әдістемеге сәйкес жүргізеді.

Нәтижелері. Әр қайталаудағы *A ерітіндісі* үшін эндотоксиндердің концентрациясын (*C ерітіндісі*) ЭБС сұйылту сериялары негізінде алынған стандартты қисықты қолдана отырып анықтайды.

Егер:

1) стандартты қисық үшін алынған нәтижелер (*C ерітінділері*) "*Стандартты қисық өлшемдерінің дұрыстығын тексеру*" бөлімінде белгіленген дұрыстық талаптарына сәйкес келсе;

2) *B ерітіндісіне* қосылған, тәжірибеде анықталған эндооксин концентрациясы *A ерітіндісінде* анықталған эндотоксин концентрациясының мәнін алып тастағаннан кейін белгілі шаманың 50 – 200 % шегінде болса;

3) *D ерітіндісі* үшін алынған нәтиже (теріс бақылау) нұсқаулықта көрсетілген пайдаланылатын амебоциттер лизаты шамасының мәнінен аспаса немесе пайдаланылатын әдіспен айқындалатын эндотоксин концентрациясынан кем болса, сынақ дұрыс деп саналады.

Нәтижелерді интерпретациялау. Егер экспериментте анықталған *A ерітіндісінің* қайталануындағы бактериялық эндотоксиндер мөлшерінің орташа мәні (сыналатын дәрілік заттың сұйылтылуы мен концентрациясын ескере отырып) фармакопея бабында көрсетілген бактериялық эндотоксиндердің шекті мөлшерінің мәнінен аз болса, дәрілік зат сынақтан өтті деп есептеледі.

201060009-2019

2.1.6.9. Ішуге арналған шығу тегі табиғи дәрілік препараттарды және оларды алу үшін пайдаланылатын шикізатты микробиологиялық сынау

1. КІРІСПЕ

Дәрілік өсімдік препараттарына (ДӨП) дәрілік өсімдік шикізатының бір түрінен немесе осындай шикізаттың бірнеше түрінен өндірілген немесе дайындалған және қайталама (тұтыну) қаптамада (бумалар, пакеттер, брикеттер және т.б.) өлшеп оралған түрінде сатылатын препараттар жатады.

ДӨП микробиологиялық тазалығына қойылатын талаптар ЖФБ-ның 2.3.1.2 – "Дәрілік заттардың, фармацевтикалық субстанциялардың және оларды өндіруге арналған көмекші заттардың микробиологиялық тазалығына қойылатын талаптар" бабында сипатталған.

2. ТАЛДАУ ҮШІН ҮЛГІЛЕРДІ ІРІКТЕУ ЖӘНЕ ДАЙЫНДАУ

Дәрілік өсімдік препаратының әрбір бақыланатын сериясынан біріктірілген сынама алынады, одан микробиологиялық тазалықты анықтау үшін сыналатын үлгі бөлініп алынады (жалпы массасы кемінде 50 г болатын кемінде 5 ашылмаған тұтыну орамасы).

Сынау алдында тұтыну қаптамаларын стерильді аспаптардың көмегімен ашады, олардан сынаманы тең мөлшерде алады, араластырады және стерильді ыдысқа ауыстырады.

Аэробты микроорганизмдер мен саңырауқұлақтарды сандық анықтау үшін массасы 10,0 г (жемістер, қабығы, тамырлары мен тамырсабақтары, бүршіктері және т.б.) немесе 2,0 г (шөптер, жапырақтар, гүлдер және су сіңіру коэффициенті жоғары басқалары) сыналатын үлгіні стерильді колбаға ауыстырады. Сыналатын үлгінің массасы 10,0 г болған кезде колбаға 100 мл 0,9% натрий хлоридінің стерильді ерітіндісі құйылады. Сыналатын үлгісі бар колбаны тербелгіште немесе шайқауға арналған аппаратта кемінде 15 минут шайқайды. Алынған шайындыны 1:10 қатынасындағы сұйылту деп қарастырады. Сыналатын үлгінің массасы 2,0 г болған кезде колбаға 200 мл 0,9% стерильді натрий хлориді ерітіндісін қосады. Алынған шайынды 1:100 қатынасындағы сұйылту деп есептейді.

Егер сынақ үлгісі нашар суланса, колбаға ерітінді көлемінің 0,1% мөлшерінде стерильді твин-80 беттік белсенді заты қосылады.

3. АЭРОБТЫ МИКРООРГАНИЗМДЕРДІ САНДЫҚ АНЫҚТАУ

Аэробты микроорганизмдердің жалпы санын, 1 г (мл) препараттағы ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы санын сандық анықтауды 2.1.6.6. ЖФБ көрсетілгендей шыныаяқ агар әдісімен жүргізеді. Осы өнімдердің жоғары бастапқы контаминациясын ескере отырып, 1:10 немесе 1:100 қатынасындағы сұйылтуларға сәйкес келетін ДӨП-тен алынған шайындылардан сол сұйытқышта дәйекті он еселенген сұйылту дайындалады.

4. МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ЖЕКЕЛЕГЕН ТҮРЛЕРІН АНЫҚТАУ

E. coli бактерияларының, өтке төзімді энтеробактериялардың, *P. aeruginosa*, *S. aureus* бактерияларының жоқтығын сандық анықтау және сынау 2.1.6.7. ЖФБ келтірілген әдістермен орындалады.

Salmonella тектес бактерияларды бөліп алу үшін 225 мл тиісті сұйытқышта егу үшін 25 г (мл) сыналатын өнім қолданылады. Бұдан әрі сынақтар 2.1.6.7. ЖФБ көрсетілгендей жүргізіледі.

5. НӘТИЖЕЛЕРДІ ЕСЕПКЕ АЛУ ЖӘНЕ ИНТЕРПРЕТАЦИЯЛАУ

Сандық анықтамалардың нәтижелерін есепке алу 2.1.6.6 ЖФБ көрсетілгендей жүргізіледі.

Дәрілік өсімдіктер болып табылатын ДӨП немесе олардың бөліктері (жапырақтар, гүлдер, шөптер, жемістер, тұқымдар, қабықтар, тамырлар, тамырсабақтар және т. б.) аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтар санына қатысты әртекті болып

табылатындықтан, дәрілік өсімдік шикізатының микробтық ластануының ұйғарынды нормалары "5" коэффициентін ескере отырып, мына түрде интерпретацияланады:

- егер 1 г-да микроорганизмдердің саны 10^5 КОЕ-ден артық болмаса – максималды $5 \cdot 10^5$ КОЕ/г рұқсат етіледі;

- егер 1 г-да микроорганизмдердің саны 10^7 КОЕ-ден артық болмаса – максималды $5 \cdot 10^7$ КОЕ/г және т. б. рұқсат етіледі.

201060010-2019

2.1.6.10. Иммуноферменттік талдау әдісі

Осы жалпы фармакопея бабы иммуноферменттік талдау (ИФТ) әдісіне қолданылады. ИФТ жоғары сезімтал және жоғары өзіндік ерекшелігі бар иммунодиагностикалық әдіс болып табылады, оның көмегімен антиген, гаптен (толық емес антиген) немесе антиденелер қасиеттеріне ие әртүрлі заттарды сапалы және сандық анықтау жүргізіледі. ИФТ әдісі биологиялық дәрілік препараттардың (БДП) сапасын анықтау үшін қолданылады.

ИФТ принципі иммундық кешенді қалыптастыра отырып, антиген мен антидененің өзіндік ерекшелігі бар өзара әрекеттесуіне негізделген, ол конъюгат (ферментпен белгіленген компонент) және тиісті субстрат болған кезде сигнал қалыптастырады. Сигналды детекциялау тікелей (зерттелетін заттың өзі ферментативті белсенділікке ие болған кезде немесе ферменттік белгімен белгіленген кезде), сондай-ақ жанама немесе тікелей емес (қатты фазада иммобилизацияланған антиденелермен байланысқан сыналатын зат ақуыздармен (иммуноглобулиндерге қарсы антиденелер, стафилококк А ақуызы және т.б.) инкубацияланған кезде), ферменттермен белгіленген болуы мүмкін. Сапалы талдау "бар/жоқ" принципі бойынша зерттелетін материалдың құрамында антиген немесе антидененің болуы туралы ақпарат алуға мүмкіндік береді. Сандық талдау жүргізу кезінде зерттелетін материалдағы антиген немесе антидененің концентрациясы калибрлеу графигі қолданыла отырып анықталады.

ЖАЛПЫ ЕРЕЖЕЛЕР

ИФТ әдісі 3 негізгі кезеңнен тұрады: 1) "антиген (зерттелетін зат) – оған тән өзіндік ерекшелігі бар антидене" иммундық кешенінің пайда болуы немесе керісінше; 2) алдыңғы кезеңде пайда болған иммундық кешенмен немесе байланыстыратын бос орындары бар (детерминанттармен) конъюгаттың байланысын қалыптастыру; 3) биохимиялық реакция нәтижесінде тіркелетін сигналға ферменттік белгінің әрекеті арқылы субстраттың қайта түзілуі.

Иммуноферментті талдаудың барлық әдістері біртекті немесе гетерогенді болып жіктеледі.

ИФТ-ның барлық 3 сатысы ерітіндіде өтетін және негізгі сатылар арасында пайда болған иммундық кешендерді реакцияға түспеген компоненттерден бөлудің қосымша кезеңдері жоқ әдістер ИФТ-ның гомогенді әдістері тобына жатады. Гомогенді ИФТ негізінде, әдетте төмен молекулалы субстанцияларды анықтау үшін ферменттің антигенмен немесе антиденемен қосылу кезіндегі белсенділігін инкубациялау процесі жатыр. Антиген-антидене реакциясы нәтижесінде ферменттің белсенділігі қалпына келеді. Құрамында фермент белгісі бар антиген - антидене иммундық кешені пайда болған кезде ферменттің белсенділігін жоғары молекулалы субстратқа қатысты 95%-ға инкубациялау жүреді, бұл субстратты ферменттің белсенді ортасынан стерикалық алып тастаумен байланысты. Антиген концентрациясының ұлғаюына қарай антиденелердің көп байланысуы жүреді және жоғары молекулярлық субстратты гидролиздеуге қабілетті көп "антиген – фермент" бос конъюгаттары сақталады. Гомогенді ИФТ әдісі экспресс болып табылады.

Гетерогенді әдістер үшін қатты фазаның – тасушының қатысуымен екі фазалы жүйеде талдау жүргізу тән және иммундық кешендерді әр түрлі фазаларда (қалыптасқан иммундық кешендер қатты фазада, ал реакцияға түспеген кешендер ерітіндіде болады) болатын реакцияға түспеген компоненттерден бөлу (жуу) сатысы міндетті. Бірінші кезеңде иммундық кешендердің қалыптасуы қатты фазада болатын гетерогенді әдістер қатты фазалық әдістер деп аталады.

Әдістер гомогенді-гетерогенді болып бөлінеді, егер 1 кезең – өзіндік ерекшелігі бар кешендердің түзілуі ерітіндіде жүрсе, содан кейін компоненттерді бөлу үшін иммобилизацияланған реагенті бар қатты фаза қолданылады.

Гетерогенді ИФТ әдісі 3 негізгі сатыдан тұрады:

1) антигенді немесе антиденені қатты фазада иммобилизациялау (алынған кешен иммуносорбент деп аталады) және байланысқа түспеген реагентті жою және оқшаулайтын ақуыздар (альбумин, казеин) көмегімен қатты фазадағы байланыстырушы сайттарды бұғаттау;

2) талданатын препаратты иммуносорбентпен инкубациялау;

3) талданатын препараттың ферментативті белсенділігі бойынша детекциясы. Тікелей нұсқада талданатын зат ферментативті белсенділікке ие не оған ферментативті белгімен байланысу нәтижесінде ие болады. Жанама нұсқада ферментативті белгімен конъюгацияланған қайталама антиденелері бар "иммуносорбент – зерттелетін зат" кешенін қосымша инкубациялау жасалады.

Зерттелетін затты сандық анықтау қолданылатын детекторға қолайлы субстратты қосу және зерттелетін заттың сигналын стандартты үлгімен салыстыру арқылы жүзеге асырылады.

Гетерогенді ИФТ әдісі бәсекелес емес ИФТ және бәсекелес ИФТ болып бөлінеді. Талдау сызбалары дәрілік препаратты әзірлеу процесінде қажетті талаптарға сәйкес өзгертілуі мүмкін. Өзгерістер жеке фармакопоя бабында немесе сапа жөніндегі

нормативтік құжатта көрсетілуге тиіс. ИФТ-ні қою тәсілін таңдау зерттелетін заттың сипатына және оның мөлшеріне байланысты, өйткені ИФТ-ның әртүрлі түрлері әртүрлі сезімталдыққа ие. Антиденелері бар заттардың сапасын бағалау үшін өзіндік ерекшелігі бар антиидиотиптік антиденелерді пайдалануға болады.

ИФТ-ның бәсекелес емес әдісі

ИФТ-ның бәсекелес емес әдісі детекция түрі бойынша (тікелей бәсекелес емес, жанама (тікелей емес) бәсекелес емес) және қатты фазада иммобилизацияланған зат типі бойынша (антиген немесе антидене) бірнеше түрге бөлінеді.

ИФТ-ның тікелей бәсекелес емес нұсқасы

Оны 2 жолмен орындауға болады. Бірінші жағдайда зерттелетін зат (антиген) қатты фазада тікелей иммобилизацияланады; сонда антигенмен байланысқан таңбаланған антидене детектор болып табылады. Тестті басқа жолмен орындау кезінде қатты фазада иммобилизацияланған антиденелер қолданылады. Бұл жағдайда детектор ферментпен таңбаланған зерттелетін зат болып табылады.

ИФТ-ның жанама (тікелей емес) бәсекелес емес нұсқасы

ИФТ-ның тікелей емес нұсқасын орындау кезінде антиген қатты фазада иммобилизацияланады. Бұғатталғаннан кейін антигенге өзіндік ерекшелігі бар антиденелердің ерітіндісі қосылады. Инкубациядан кейін түзілетін антиген-антидене кешені байланыспаған антиденелерден жуады және детектор ретінде әрекет ететін ферментпен таңбаланған анти-иммуноглобулинді (анти-Ig) қосады. Анти-Ig детекторлары Ig-ның нақты сыныптары мен кіші сыныптары үшін коммерциялық қолжетімді, бұл талдаудың осы форматын антиденелерді изотиптеуге ыңғайлы етеді. Сонымен қатар, таңбаланған анти-Ig қолдану иммуноферментті талдаудың тікелей әдісімен салыстырғанда сигналды күшейтеді, осылайша талдаудың сезімталдығы арттырылады.

"Сэндвич" әдісі ИФТ қою нұсқасы ретінде

Ең көп таралған бәсекелес емес әдістің бірі "сэндвич" әдісі. Оны орындау кезінде қатты фазада кейіннен бұғаттай отырып, бастапқы антиденелер иммобилизацияланады. Содан кейін оларға антигені бар зерттелетін зат қосылады және инкубацияланады. Инкубациядан кейін антиген – антидене кешенін байланысқа түспеген антигеннен жуады және ферментпен таңбаланған қайталама антиденелерді қосады және детекцияны жүргізеді.

ИФТ-ның бәсекелес әдісі

ИФТ-ның бәсекелес әдісі бірнеше типке: детекция типі бойынша (тікелей бәсекелес, жанама (тікелей емес) бәсекелес) және қатты фазада иммобилизацияланған зат типі бойынша (антиген немесе антидене) бөлінеді.

ИФТ-ның тікелей бәсекелес нұсқасы

Еритін антигендерді табу немесе сандық анықтау үшін қатты фазада иммобилизацияланған антигені бар ИФТ-ның тікелей бәсекелес нұсқасы қолданылады. Ол үшін тиісті детекормен конъюгацияланған антиген-өзіндік ерекшелігі бар антиденелер қолданылады (мысалы, желкек пероксидазасы, сілтілі фосфатаза, рутений немесе флуоресцеин). Стандартты антигенді кейіннен бұғаттау арқылы қатты фазада иммобилизациялайды. Ферментативті таңбамен конъюгацияланған антиденені зерттелетін затпен (еритін антиген) инкубациялайды. Содан кейін бұл қоспаны иммобилизацияланған антигенге қосады, инкубациялайды, содан кейін антиген - антиденеден байланыспаған кешенді жуады. Келесі қадам – таңба ретінде қолданылатын фермент үшін қолайлы субстрат қосу. Жүйеде 2 антигеннің болуымен байланысты реакцияны инкубациялау бәсекелес еритін антигені жоқ бақылау үлгісімен салыстырғанда зерттелетін зат мөлшеріне кері пропорционал болып табылады.

Қатты фазада иммобилизацияланған антиденесі бар ИФТ-ның тікелей бәсекелес нұсқасын орындау қатты фазада иммобилизацияланған антигені бар тікелей бәсекелес ИФТ-ға ұқсас, алайда антиденелерді табу немесе сандық анықтау үшін қолданылады.

ИФТ-ның жанама (тікелей емес) бәсекелес нұсқасы

ИФТ-ні қоюдың бұл тәсілі тікелей бәсекелес нұсқаға ұқсас, алайда таңбаланған антидененің немесе антигеннің орнына детекция кезінде таңбаланған анти-Ig реагент немесе сәйкесінше таңбаланған қайталама антиденелер пайдаланылады.

ИФТ әдісін жүргізудің жалпы шарттары

Иммуноферментті талдау үшін қатты фаза ретінде әртүрлі материалдар қолданылады: силикон, нитроцеллюлоза, полиамидтер, полистирол, поливинилхлорид, полипропилен, акрил және басқалар. Қатты фаза ретінде пробирканың қабырғалары, 96-шұңқырлы және басқа да планшеттер, шарлар, моншақтар, сондай-ақ ақуыздарды белсенді сіңіретін нитроцеллюлоза және басқа да мембраналар болуы мүмкін. Иммобилизациялау принципі (гидрофобты, гидрофильді, ковалентті өзара әрекеттесу) қандай қатты фаза таңдалатынына байланысты. Микротитирлеу үшін 96-шұңқырлы пластикалық планшеттерді қатты фаза ретінде жиі қолданады. Планшеттегі шұңқырлар саны әр түрлі болуы мүмкін. Планшет мөлдір (колориметриялық детекция) және күңгірт (химилюминесценттік детекция, флуориметрия) болуы мүмкін.

Иммобилизациялауды шұңқырда ауа көпіршіктерінсіз жүргізу керек, өйткені олардың болуы оптикалық тығыздықтың көрсеткішін өзгертеді. Биотинилденген иммобилизацияланған реагенттерді қолдануға болады. Бұл жағдайда реакцияда стрептавидин және биотинилденген ферментативті таңба қолданылады. Бұл әдіс сигналды күшейту үшін қолданылады. Реагенттің кинетикалық сипатына,

тұрақтылығына және концентрациясына байланысты иммобилизациялау уақыты мен температура жеке фармакопея бабында және сапа жөніндегі нормативтік құжатта көрсетілуге тиіс.

Иммуноферменттік талдаудың барлық сатылары, жуу және бұғаттау ерітінділері, әрбір саты үшін уақыт аралықтары мен температуралық жағдайлар, шейкерде инкубациялау үшін минуттына айналымдар саны, детекция шарттары жеке фармакопея бабында немесе сапа жөніндегі нормативтік құжатта көрсетілуге тиіс.

Детекция

Детекция үшін ферментпен таңбаланған антиденелер пайдаланылады. Ферменттік таңба ретінде желкек пероксидазасы, сілтілі фосфатаза немесе галактозидаза жиі қолданылады. Ферменттерге арналған субстраттар хромогенді, химилюминесцентті және флуоресцентті болуы мүмкін. Детекция әдісі ретінде қандай субстрат таңдалғанға қарай спектрофотометрия, люминометрия немесе флуориметрия қолданылуы мүмкін.

ИФТ сандық әдісінің нәтижелері

ИФТ сандық әдісінің нәтижелері кері регрессиясы бар сызықтық калибрлеу қисығы бойынша немесе кері регрессиясы бар сызықтық емес калибрлеу қисығын қолданатын кешенді әдіс арқылы есептеледі. Нәтижелерді интерпретациялау әдісі ИФТ-ны қою әдісіне байланысты. Мысалы, калибрлеу қисығы арқылы сынақ нәтижелері бойынша белгісіз үлгінің концентрациясын бағалауға, ингибациялаудың жартылай максимальды концентрациясын немесе тиімді концентрациясын бағалауға болады. Бұл зерттелетін заттың мөлшерін немесе оның белсенділігін эталондық/калибрлік стандартты үлгімен (СҮ) салыстырғанда анықтауға мүмкіндік береді. Әдетте талданатын препараттың концентрациясын сипаттайтын ИФТ-ның сандық әдісін орындау кезінде калибрлеу қисығының түрі сызықтық емес есептелген орташа мәнге байланысты есептеледі. Осыған байланысты алынған қисықты талдау үшін әртүрлі математикалық модельдерді қолдану ұсынылады. Егер ИФТ автоматты планшеттік спектрофотометрлерді, люминометрлерді немесе флуориметрлерді пайдалана отырып жүргізілсе, нәтижелерді өңдеу аспаптарға бағдарламалық қамтылымды орнату көмегімен жүргізіледі. Басқа жағдайларда, ИФТ әдістің сезімталдығы шегінде сынамада сол немесе өзге зерттелетін заттың болуын бағалауға мүмкіндік беретін сапалық әдіс ретінде қолданылады.

2.1.7. ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ СЫНАҚТАР

201070001-2019

2.1.7.1. Сынамаларды іріктеу

Осы жалпы фармакопея бабы өндірілген (дайындалған) дәрілік заттардың сынамаларын (іріктемелерін), сондай-ақ олардың сапасының жалпы немесе жеке фармакопея бабындарда көрсетілген талаптарға сәйкестігін айқындау үшін материалдарды іріктеуге қойылатын жалпы талаптарды белгілейді.

Осы жалпы фармакопея бабы дәрілік өсімдік шикізатының сынамаларын іріктеуге қолданылмайды.

НЕГІЗГІ ТЕРМИНДЕР МЕН АНЫҚТАМАЛАР

Іріктеме (сынама) — бас жиынтықтан іріктеменің белгіленген рәсіміне сәйкес іріктелген бір немесе бірнеше іріктеме бірліктері.

Іріктеме бірлігі – бірлікті құрайтын және іріктеменің бір бөлігін қалыптастыру үшін бір уақытта бір жерден алынған дәрілік заттардың немесе материалдардың белгілі бір саны.

Бас жиынтық – бақыланатын серия (партия).

Дайын өнім (дайын өнім, түпкі өнім) – технологиялық процестің барлық кезеңдерінен, оның ішінде түпкілікті қаптамадан өткен дәрілік зат.

Сынаманы бөлу – кесу, механикалық бөлу немесе ширектеу сияқты тәсілмен бір немесе бірнеше сынаманы бөлінбеген өлшеп оралмаған өнім сынамасынан іріктеу процесі.

Ластану (контаминация) – технологиялық процесс, сынамаларды іріктеу, қаптау немесе қайта орау, сақтау немесе тасымалдау кезінде бастапқы шикізатқа, аралық өнімге немесе фармацевтикалық субстанцияға химиялық немесе микробиологиялық сипаттағы қоспаларды немесе бөгде заттарды орынсыз енгізу.

Сапаны бақылау – жеке фармакопея бабының немесе сапа жөніндегі нормативтік құжаттың талаптарына сәйкес келуіне сынақтар жүргізу.

Материалдар – шикізатты (бастапқы шикізат, реактивтер, еріткіштер), қосалқы материалдарды, аралық өнімді, фармацевтикалық субстанцияны және қаптау мен таңбалауға арналған материалдарды білдіретін жалпы ұғым.

Сапа жөніндегі нормативтік құжат – талдамалық әдістемелер мен сынақтардың ерекшелігі мен сипаттамасын немесе оларға сілтемелерді, сондай-ақ дәрілік препаратқа сараптама жүргізу негізінде көрсетілген сапа көрсеткіштері үшін қолайлылықтың тиісті критерийлерін және т. б. қамтитын дәрілік препараттың сапасын бақылауға қойылатын талаптарды белгілейтін, Еуразиялық экономикалық одақ аумағында тіркеу кезінде уәкілетті орган бекітетін және Еуразиялық экономикалық одақ аумағында тіркеуден кейінгі кезеңде дәрілік препараттың сапасын бақылауға арналған құжат.

Үлгі (сынақтар үшін) (соңғы (ақтық) іріктеме) – сынақ кезінде осы объектілердің өкілі ретінде пайдаланылатын белгілі бір нақты дәрілік заттың немесе материалдың саны.

Репрезентативтік үлгі – серияның әртүрлі бөліктері немесе әртекті өнімнің әртүрлі қасиеттері пропорционалды түрде ұсынылғанына кепілдік беретін осындай іріктеу процедурасын қолдана отырып алынған үлгі.

Біріктірілген сынама – осы дәрілік заттан немесе материалдардан алынған бірнеше нақты сынамаларды біріктіру арқылы алынатын, нормативтік құжаттама талаптарына сәйкестікке сынақтар жүргізуге арналған дәрілік заттың немесе материалдардың сынамасы.

Іріктеме көлемі – іріктемедегі іріктеме бірліктерінің саны.

Сынамаларды іріктеу – жеке фармакопея бабының немесе сапа бойынша нормативтік құжаттың немесе өзге де мақсаттардың талаптарына сәйкестігіне сынақтар жүргізу үшін дәрілік заттар мен материалдардың сынамаларын алу (іріктеу) бойынша іс-әрекеттер.

Сынамаларды іріктеу жоспары – сынақтар жүргізу үшін қажет және қолайлықтың осы критерийлеріне сәйкес келетін іріктеме бірліктерінің санын белгілейтін жоспар.

Сынама – бақыланатын сериядан (партиядан) іріктелген дәрілік заттар мен материалдардың белгілі бір мөлшері.

Өлшеп оралмаған өнім (ангро, in bulk product) – буып-түюден басқа, технологиялық процестің барлық сатыларынан өткен және одан әрі өлшеп орауға немесе дәрілік препараттарды өндіруге арналған ірі ораудағы, оның ішінде белгілі бір дәрілік нысандағы дәрілік зат.

Аралық өнім – фармацевтикалық субстанция өндірісінің технологиялық процесі барысында алынған және одан әрі молекулалық қайта құрулардан өтетін немесе фармацевтикалық субстанцияға айналмас бұрын тазартуға түсетін материал. Технологиялық процесс барысында аралық өнім бөлініп шығуы немесе бөлінбеуі мүмкін.

Сынамаларды іріктеу рәсімі – белгілі бір мақсатты іске асыру үшін белгілі бір дәрілік затпен немесе материалмен жүргізілуі тиіс сынамаларды іріктеу бойынша барлық операциялар.

Серия (партия) – технологиялық процесс немесе процестер сериялары нәтижесінде алынған, белгіленген шекте оның біртектілігіне көз жеткізуге болатын материалдардың белгілі бір саны. Үздіксіз өндіріс жағдайында серия өнімнің белгілі бір бөлігіне сәйкес келуі мүмкін. Бұл жағдайда серияның мөлшері тіркелген санда немесе белгілі бір уақыт аралығында өндірілген санда анықталуы мүмкін.

Ыдыс – дайын өнім мен материалдарды орналастыруға арналған қаптаманың негізгі элементі.

Көлік ыдысы – дайын өнім мен материалдарды буып-түюге, сақтауға және тасымалдауға арналған, дербес көлік бірлігін құрайтын ыдыс. Дәрілік заттар үшін көлік ыдысы дәрілік заттардың белгілі бір мөлшерін тұтыну қаптамасында немесе топтық қаптамада (жәшік, қап, бөшке, фляга) тасымалдауды қамтамасыз етеді.

Нүктелік сынама – бір қабылдауда бір жерден, осы объектілердің үлкен көлемінен бір рет алынған өлшеп оралмаған өнімнің немесе материалдардың саны.

Қаптама – дәрілік заттың сапасын белгіленген жарамдылық (сақтау) мерзімі ішінде сақтауды қамтамасыз ететін, дәрілік затты зақымданудан және жоғалтудан қорғауды қамтамасыз ететін, сондай-ақ қоршаған ортаны ластанудан қорғайтын материал немесе құрылғы.

Қайталама (тұтынушылық) қаптама – дәрілік препарат тұтынушыға өткізу үшін бастапқы немесе аралық қаптамаға орналастырылатын қаптама.

Топтық қаптама – бірдей қаптама бірліктерді тұтыну қаптамасында біріктіретін, орау немесе байлау материалдарының көмегімен бекітілген қаптама.

Бастапқы (ішкі) қаптама – дәрілік затпен тікелей жанасатын қаптама.

Аралық қаптама – дәрілік препаратты қосымша қорғау мақсатында немесе дәрілік препаратты қолдану ерекшеліктеріне қарай бастапқы қаптама орналастырылуы мүмкін қаптама.

Қаптама бірлігі – дайын өнімнің белгілі бір мөлшерін қамтитын қаптама.

Ескертпе. Осы жалпы фармакопея бабында (ЖФБ) пайдаланылатын негізгі терминдердің анықтамасы ЖФБ-ның "Жалпы ережелер" бөлімінде көрсетілген.

ЖАЛПЫ ЕРЕЖЕЛЕР

Өндіру (дайындау) процесінде пайдаланылатын немесе өндірудің (дайындаудың) технологиялық процесінің сатыларын сипаттайтын, өндірілген (дайындалған) дәрілік заттардың және материалдардың сынамаларын (іріктемелерін) іріктеу, егер сапа жөніндегі нормативтік құжатта өзгеше көрсетілмесе, сынамаларды іріктеудің бекітілген рәсіміне сәйкес жүргізілуге тиіс.

Сынамаларды іріктеу рәсімі белгілі бір іріктеу мақсаттарына, сынақ түрлеріне және іріктелетін үлгілердің ерекшелігіне сәйкес келуі тиіс.

Сынамаларды іріктеу рәсімін жүргізу кезінде:

- сынамаларды іріктеу жоспары немесе сызбасы;
- сынамаларды іріктеу көлемі мен типі;
- сынамаларды іріктеу орны мен уақыты;
- сынамаларды сынақ үшін алу және дайындау;
- арнайы сақтық шаралары, әсіресе стерильді және қауіпті дәрілік заттарға немесе материалдарға қатысты;
- сынамаларды іріктеу үшін қолданылатын жабдықтардың тізімі;
- сынамаларды іріктеуге арналған жабдықты тазалау және сақтау бойынша талаптар және т. б.;
- сынамаларды сақтауға арналған ыдыстың типі, сипаттамасы және таңбалануы;
- сынақ үшін сынамаларды іріктеу және дайындау кезіндегі қоршаған орта параметрлері көзделуі және ескерілуі тиіс.

Сынамаларды іріктеу жоспарын қалыптастыру кезінде сынамаларды іріктеудің нақты мақсаттарын, зерттелетін объектінің физика-химиялық, биологиялық және басқа да қасиеттерін, оның біртектілігін, тұрақтылығын, критикалығын, іріктелетін үлгінің санын; іріктеу жоспарын таңдау бойынша шешімнің қате болуымен байланысты тәуекелдер мен салдарларды назарға алу қажет.

Сынамаларды іріктеуге мыналар жатады:

- дәрілік препараттар (серия);
- өндіріс/дайындау процесінің күрделі кезеңдеріндегі аралық өнім;
- қосалқы заттар;
- қаптама және баспа материалдары.

СЫНАМА ІРІКТЕУ ЕРЕЖЕЛЕРІ

Сынамаларды іріктеме бірліктерден тұратын бас жиынтықтан (партиядан/сериядан) алады.

Өндірістің (дайындаудың) технологиялық процесінің сатыларын сипаттайтын сынамаларды іріктеу кезінде бас жиынтық дәрілік заттарды өндіруші (дайындаушы) кәсіпорынның ішкі құжаттарымен белгіленеді.

Сынамаларды іріктеу процесінде сынақ нәтижелерінің дұрыстығын қамтамасыз ету үшін бақылауға алынатын факторларды ескеру қажет.

Іріктеу әдістемесі сынамалар алынатын дәрілік заттар мен материалдардың, іріктеп алынатын сынамалардың өздерінің, сондай-ақ басқа да дәрілік заттардың, материалдар мен қоршаған ортаның ластануын болдырмауды көздеуі тиіс.

Ішкі өндірістік процесс кезінде материалдардың сынамаларын іріктеу әдістемесі дәрілік заттарды өндіру (дайындау) процесінің критикалық кезеңдерін ескеруі және сынамаларды іріктеудің белгіленген бақылау нүктелерін (ыдыстар, іріктеу орындары және т.б.) қамтуы тиіс.

Сынамаларды іріктеу кезінде қателіктерге жол бермеу үшін дәрілік заттардың немесе материалдардың екі және одан да көп атауларынан, дайын өнімнің екі және одан да көп сериясынан (партиясынан) бір мезгілде сынамаларды іріктеуге жол берілмейді. Дайын өнімнің немесе материалдың келесі сериясынан (партиясынан) іріктеуге алдыңғы сериядан (партиядан) барлық іріктеу рәсімі орындалғаннан кейін ғана кірісуге болады.

Сынамаларды іріктеу алдында дайын өнімнің немесе материалдардың барлық сериясының (партиясының) әрбір қаптамасының бірлігіне сыртқы тексеру жүргізу қажет. Қарап-тексеру кезінде дайын өнім немесе материалдар орналасқан қаптаманың және оның таңбалануының жеке фармакопоя бабының немесе сапа жөніндегі нормативтік құжаттың талаптарына сәйкестігіне назар аудару қажет, дайын өнім мен материалдардың санын, қаптамадағы пломбалардың бүтіндігін және болуын, ілеспе құжаттаманың дұрыс ресімделуін және онда сынамалар іріктеуге арналған дайын

өнімнің немесе материалдардың сериясы (партиясы) деректерінің сәйкестігін анықтау қажет.

Сынамаларды жеке фармакопея бабына немесе сапа жөніндегі нормативтік құжатқа сәйкес бүлінбеген, тығындалған және буып-түйілген қаптама бірліктерінен ғана алады. Жеке фармакопея бабының немесе сапа жөніндегі нормативтік құжаттың талаптарына сәйкес келмейтін бүлінген қаптамадағы дайын өнім мен материалдар қабылданбауға тиіс.

Ескертпе. Өндіруші кәсіпорынның құжаттамасында тиісті нұсқау болған кезде талданатын объектілердің сапасына толық бақылау жүргізу үшін зақымдалған қаптамадан дайын өнімнің немесе материалдардың әрбір бірлігінен сынама алуға жол беріледі.

СЫНАМАЛАРДЫ ІРІКТЕУ ӘДІСТЕРІ

Сынамаларды кездейсоқ іріктеу. Сынамалар іріктеп бақылау кезінде іріктеме бірліктердің белгіленген санынан, толық бақылау кезінде әрбір іріктемелі бірліктен кездейсоқ іріктеу әдісімен немесе әзірленген статистикалық негізделген іріктеу жоспарына сәйкес басқа әдіспен іріктелуі мүмкін.

Сынамаларды кездейсоқ іріктеуді жүзеге асыру үшін әрбір іріктеме бірлігін рет-ретімен нөмірлеу, содан кейін кездейсоқ сандар кестесін (немесе компьютер кездейсоқ генерациялаған сандарды) пайдалана отырып, қандай кездейсоқ іріктеме бірліктерінен сынамалардың қажетті санын іріктеп алуды белгілеу қажет.

Сынамаларды көп сатылы іріктеу. Жеке фармакопея бабында нұсқаулар болмаған кезде дәрілік заттардың үлгілерін (сынамаларын, іріктемелерін) сапа жөніндегі нормативтік құжаттың талаптарына сәйкестігіне сынақтар жүргізу үшін іріктеу кезінде сынамаларды көп сатылы іріктеу жүргізіледі, бұл ретте дәрілік заттың сериясы (партиясы) біртекті өнім болып табылады деп есептеледі. Материалдарды іріктеу осыған ұқсас түрде жүзеге асырылады.

Көп сатылы іріктеу кезінде сынаманы сатылар бойынша қалыптастырады және дайын өнім немесе материалдар әрбір сатыда алдыңғы сатыда іріктелген қаптама бірліктеріне пропорционалды мөлшерде кездейсоқ түрде іріктеледі. Қадамдар саны қаптама түрімен анықталады.

Мысалы, егер тұтыну (қайталама) қаптамадағы өнім топтық қаптамаға, содан кейін көліктік ыдысқа салынса, онда сынамаларды үш сатылы іріктеу жүргізілуі мүмкін.

I-саты: көлік ыдысының бірліктерін (жәшіктер, қораптар, қаптар және т.б.) іріктеу.

II-саты: топтық қаптаманың қаптама бірліктерін іріктеу (қораптар, пакеттер, орамдар және т.б.).

III-саты: тұтыну (қайталама) қаптамасындағы өнімдерді іріктеу (флакондар, тубалар, контурлық қаптамалар және т.б.).

Әрбір сатыда іріктелетін буып-түю бірліктерінің (N) санын есептеу үшін біртекті өнімге арналған формула пайдаланылады:

$$N = 0,4\sqrt{n}, \quad (1)$$

мұнда: n – бір серияның (партияның) осы сатыдағы қаптама бірліктерінің жалпы саны.

Формула (1) бойынша есептеу нәтижесінде алынған бөлшек сан бүтін санға дейін ұлғаю жағына дөңгелектенеді, ол 3 кем болмауы және 30-дан аспауы тиіс.

Буып-түю бірліктерінің саны жеткіліксіз болған жағдайда сынақ жүргізу үшін жоғарыда көрсетілгендей қаптама бірліктері қайта іріктеледі.

Соңғы сатыда іріктелген буып-түю бірліктерінен сыртқы түрі бойынша бақылаудан кейін белгілі бір мақсатты іске асыру үшін қажетті мөлшерде (микробиологиялық тазалыққа, стерильдікке сынауды, парентеральді және офтальмологиялық ерітінділерді механикалық қосуға сынауды және т.б. ескере отырып) дәрілік заттың жеке фармакопея бабының немесе сапа бойынша нормативтік құжаттың талаптарына сәйкестігіне зерттеу үшін сынама (іріктеу) алынады.

Ескертпе. Қатты дозаланған дәрілік заттар үшін микробиологиялық бақылау жүргізу үшін үлгілер бірліктерінің саны үлгілердің қажетті санын таблетканың, драженің, капсуланың немесе суппозиторийдің орташа салмағына граммен (50 г) бөлу арқылы есептейді.

Егер біртекті өнімнің түпнұсқалығы дұрыс болса, онда таңдалған қаптама бірліктерінің санын есептеу үшін мына формуланы қолдану керек:

$$N = 1 + \sqrt{n}. \quad (2)$$

Формула (2) бойынша есептеу нәтижесінде алынған бөлшек сан жай дөңгелектеу жолымен бүтін санға дейін ұлғайту немесе азайту жағына қарай дөңгелектенеді. Егер қаптама бірліктері 4 және одан аз болса, онда барлық бірліктер іріктеледі.

Ескертпе. Дәрілік заттарды өндіруге арналған материалдарды қабылдау (кіру) бақылау кезінде (2) формуланы пайдалану ұсынылмайды.

Егер өнім әртекті және/немесе белгісіз көзден алынған болса, іріктелетін қаптама бірліктерінің санын есептеу үшін мына формуланы қолдануға болады:

$$N = 1,5\sqrt{n}. \quad (3)$$

(3) формула бойынша есептеу нәтижесінде алынған бөлшек сан бүтін санға дейін ұлғаю жағына дөңгелектенеді.

Өлшеп оралмаған дәрілік заттар мен материалдардан сынама алуға қойылатын талаптар.

Өлшеп оралмаған дәрілік заттардың немесе материалдардың сынамасы шамамен тең мөлшерде алынған, араластырылған және қажет болған жағдайда дәрілік затты немесе материалдарды белгілі бір мақсатты іске асыру үшін сапа жөніндегі нормативтік құжаттың талаптарына сәйкес келуіне сынау үшін қажетті үлгінің массасына (көлеміне) дейін азайтылған, біріктірілген нүктелік сынамалар болуы тиіс.

Ескертпе. Егер әрбір нүктелі сынаманы жеке-жеке талдайтын болса, онда олардың массалары (көлемдері) бірдей болмауы мүмкін, бірақ сынақтың нақты түрі үшін сапа бойынша нормативтік құжатта белгіленген саннан кем болмауы тиіс.

Сынамаларды іріктеу үшін өнім қаптамасының физикалық жағдайына, түріне сәйкес келетін, өнімді ластамайтын және онымен әрекеттеспейтін материалдан жасалған сынама алғыштар қолданылады. Сынама алғыштың сыйымдылығы барлық нүктелі сынаманы алу үшін жеткілікті болуы тиіс, ал оның конструкциясы тазалау үшін ыңғайлы болуы тиіс. Пайдаланылатын сынама алғыштар таза және құрғақ, сынама микробиологиялық тазалықты анықтау үшін пайдаланылған жағдайда стерильді болуы тиіс.

Нүктелік сынамаларды іріктеу қолайлы сынама алғыштармен әр түрлі деңгейде: әрбір іріктелген қаптама бірлігінің жоғарғы, орта және төменгі қабаттары деңгейінде жүргізіледі. Сұйықтықтардың сынамаларын алу үшін оларды алдымен мұқият араластырады, егер араластыру қиын болса (үлкен көлемді ыдыстар болса), нүктелі сынамаларды әртүрлі қабаттардан ауыстырмай алады.

Өнімнің біртектілігін тексеру үшін оның сынамаларын алған жағдайда сусымалы, тұтқыр, гетерогенді және басқа да белгіленген өнімнің нүктелік сынамалары жеке-жеке зерттеледі және сыртқы қарап тексеру кезінде іріктелген нүктелік сынамалардың біртектілігіне көз жеткізіледі.

Ескертпе. Әртектілік белгілеріне қатты заттың кристалды, түйіршікті немесе ұнтақ тәрізді массасындағы бөлшектердің пішіні, мөлшері немесе түсі бойынша айырмашылықтар, гигроскопиялық заттардағы ылғалды қыртыстар, сұйық субстанцияларда табылған қатты заттар, сұйық субстанциялардың қатпарлануы және т. б. болуы мүмкін.

Егер нүктелі сынамалар біртекті болса, онда оларды таза құрғақ бетте немесе біріктірілген сынаманы алу үшін қолайлы ыдыста мұқият араластырып, біріктіреді.

Қажет болған жағдайда біріктірілген сынаманы бөлу (азайту) үшін негізделген қолмен жасалған немесе автоматтандырылған әдістер қолданылады.

ТҰТЫНУ ҚАПТАМАСЫНДАҒЫ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫҢ СЫНАМАЛАРЫН ІРІКТЕУГЕ ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР

Бір өнім берушіден алынған, бір өндірушінің бір сериядағы дәрілік препараттарын біртекті деп санауға болады.

Дәрілік препараттардың іріктемесі бүлінбеген қаптама бірліктерінен тұруы тиіс.

Дәрілік препараттарды іріктеу көлемі іріктеу мақсатымен, сынау әдісінің талаптарымен, дәрілік нысанның түрімен және басқа да факторлармен айқындалады.

Дәрілік препараттардың іріктемелерін іріктеу жалпы фармакопея бабындардың нақты дәрілік нысандарға, сынақ әдістеріне қойылатын талаптарға сәйкес немесе сапа жөніндегі нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес жүзеге асырылады.

ІРІКТЕЛГЕН ҮЛГІЛЕРДІ ҚАПТАУ, ТАҢБАЛАУ, САҚТАУ

Дәрілік заттар мен материалдардың іріктеп алынған үлгілері (соңғы, ең соңғы іріктемесі) дайындалған ыдысқа салынады және/немесе буып-түйіледі, қажет болған жағдайда пломбаланады немесе іріктеу орнында сүргі соғылады.

Қаптама сынаманың келесі сынақтар жүргізу үшін жарамдылығын қамтамасыз етуі және тасымалдау мен сақтау кезінде зерттелетін сапа көрсеткіштерін өзгертпеуі тиіс.

Өлшеп оралмаған өнімнің немесе материалдардың сынамаларын іріктеу стерильді ыдысқа жүргізілуі тиіс.

Іріктеуден өткен сынамалар бірыңғай таңбалауды қолданумен тиісті түрде сәйкестендірілуі және іріктеу актісімен немесе іріктеу күнін, уақытын және орнын, іріктеу кезіндегі қоршаған орта жағдайларын, іріктеуді жүргізген адамның тегін, атын және әкесінің атын және басқа да қажетті ақпаратты қамтитын басқа құжатпен ресімделуі тиіс.

Сынақтар жүргізілгенге дейін және одан кейін сынамалар жеке фармакопея бабының немесе сапа жөніндегі нормативтік құжаттың дәрілік заттарға немесе материалдарға қойылатын талаптарына сәйкес жеке үй-жайда сақталуға тиіс. Үй-жайдағы жағдай сақтау мерзімі ішінде сынамалардың сақталуын қамтамасыз етуі тиіс.

Сынамалар алынған буып-түйю бірліктері ұқыпты ашылып, жабылуы тиіс, оларға осы қаптамадан (ыдыстан) сынамалар алынғанын көрсететін таңба және талданатын объектінің қалған саны нақты белгіленіп қойылуы тиіс.

Егер сынама алу үшін қаптама тесілген болса, онда іріктеуден кейін пункция орнын жауып, таңбалау керек.

Сынамаларды іріктеуге арналған үй-жайларға, жабдықтарға және персоналға қойылатын талаптар

Сынамаларды іріктеумен байланысты барлық операцияларды сынамаларды іріктеуге арналған тиісті жабдықтар мен құралдарды пайдалана отырып, бөлек үй-жайда немесе арнайы бөлінген орында тиісті түрде орындау керек. Сынама алу кезінде пайдаланылатын сынақ жабдығы мен өлшеу құралдары белгіленген тәртіппен аттестаттаудан немесе тексеруден өтуі тиіс.

Сынама алуды орындайтын персоналдың тиісті даярлығы болуы тиіс.

Сынамаларды іріктеу рәсімі бойынша құжаттама сынамаларды іріктеу орындарында болуы және персонал үшін қолжетімді болуы тиіс.

Сынамаларды іріктеу алдында іріктеуге жауапты персонал қауіпсіздік техникасымен және өз денсаулығын қорғаумен байланысты қажетті сақтық шаралары мен сынамаларды іріктеу жөніндегі персоналға және қоршаған ортаға қойылатын талаптарды қамтитын қажетті ақпаратты зерделеуі тиіс.

Сынамаларды іріктеумен айналысатын персонал денсаулық жағдайын және жеке гигиена талаптарын регламенттейтін нұсқаулықтарды қатаң сақтауы тиіс.

Сынама алушылар қажет болған жағдайда тапсырманы орындау үшін қолғап, алжапқыш, көзілдірік, респиратор және басқа да жеке қорғаныш құралдарын пайдалана отырып, тиісті қорғаныш киімін, арнайы аяқ киім киюі тиіс.

Сынама алу кезінде тамақ ішуге, ішуге, темекі шегуге, сондай-ақ тамақты, темекі шегуге арналған құралдарды арнайы киімде немесе сынама іріктеу орнында сақтауға тыйым салынады.

Сынамаларды іріктеу кезінде өнімнің уыттылығын, от пен жарылыс қаупін, гигроскопиялығын және басқа да қасиеттерін ескере отырып, сақтық шаралары мен қауіпсіздік талаптарын, сондай-ақ іріктеп алынатын сынамаларды олармен жұмыс істеу кезінде бүлінуден және ластанудан қорғауға бағытталған шараларды, кейінгі сынақтардың талаптары мен әдістерін ескере отырып, оларды қаптауға, тасымалдауға, жинақтауға және сақтауға қойылатын талаптарды сақтау қажет.

Есірткі құралдарына, психотроптық заттарға және олардың прекурсорларына жататын дәрілік заттар мен материалдардың сынамаларын іріктеу кезінде басшылыққа Еуразиялық экономикалық одақтың қолданыстағы заңнамалық құжаттарын алған жөн.

Сынамаларды іріктеуге жауапты адамдардың сынамаларды іріктеу аймағына және үлгілерді сақтау орнына қауіпсіз кіру және шығу мүмкіндігі болуы тиіс. Үлгілерді сақтайтын үй-жайлар тиісті жарықтандырылған, желдетілетін, іріктелген өнім үлгілерінің сипатына байланысты қауіпсіздік талаптарына сәйкес келетін ішкі ұйымдастырылған болуы тиіс.

Бірге жиналған көп көлемдегі орамалардың құлауын болдырмау үшін шаралар қабылдау қажет.

2.1.8. ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ СЫНАҚТАР ӘДІСТЕРІ

201080001-2019

2.1.8.1. Хлорсутекті қышқылда ерімейтін күл

Хлорсутекті қышқылда ерімейтін күл – сульфатты немесе жалпы күлді хлорсутекті қышқылмен алынғаннан кейін 100 г шикізатқа қайта есептегенде алынған қалдық.

Сульфатты немесе жалпы күлді анықтағаннан кейін алынған тигельдегі қалдыққа 15 мл *P су* және 10 мл *P хлорсутек қышқылы* қосылады, тигель сағат шынысымен жабылады және 10 минут бойы абайлап қайнатады, салқындатады және күлсіз фильтр арқылы фильтрлейді. Қалдықты фильтраттың рН бейтарап мәніне дейін ыстық сумен жуады, кептіреді, содан кейін қызыл қыздыру температурасында қыздырады, эксикаторда салқындатады және өлшейді. Дәйекті екі рет өлшенген массалар арасындағы айырмашылық 0,5 мг-дан аспайтындай етіп қол жеткізгенге дейін қыздырады.

201080002-2019

2.1.8.2. Бөгде қоспалар

Дәрілік өсімдік шикізатын зең баспауы тиіс. Дәрілік өсімдік шикізатында рұқсат етілген және рұқсат етілмеген қоспаларға бөлінетін бөгде қоспалардың болуы мүмкін.

Рұқсат етілген қоспаларға мыналар жатады:

- дәрілік өсімдік шикізатының/препараттың осы түріне тән түсін өзгерткен шикізаттың бөліктері (қоңыр, қара, өңсіз және т. б.);

- шикізаттың белгіленген сипаттамасына сәйкес келмейтін өсімдіктің басқа бөліктері;

- органикалық қоспа (басқа улы емес өсімдіктердің бөліктері);

- минералды қоспалар (жер, құм, тастар).

Рұқсат етілмеген қоспаларға мыналар жатады:

- шыны;

- кеміргіштер мен құстардың қиы;

- улы өсімдіктердің бөліктері;

- дайындау, өңдеу және сақтау кезінде шикізатқа түсетін зиянкестер.

КЕПТІРІЛГЕН ӨСІМДІКТЕР

Сынамаларды іріктеу және үлгілерді дайындау. Жалпы баптың талаптарына сәйкес. *Дәрілік өсімдік шикізаты: сынамаларды іріктеу және үлгілерді дайындау.*

Рұқсат етілген қоспаларды анықтау. 100 г-нан 500 г-ға дейінгі шикізат навескасын немесе жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес оның ең аз мөлшерін жұқа қабат қылып бөледі. Рұқсат етілген қоспаларды көзбен немесе лупаның көмегімен (6 сағат) анықтайды, бөліп алады, өлшейді және олардың мөлшерін пайызбен есептейді.

ЖАҢАДАН ЖИНАЛҒАН ӨСІМДІКТЕР

Дәрілік өсімдік шикізаты: сынамаларды іріктеу және үлгілерді дайындау жалпы бабын қолдану мүмкін болмаған кезде мынадай әдістердің бірі: егер сынақ бүкіл

партия үшін жүргізілсе, А әдісі; егер сынақ бүкіл партия үшін жүргізілмесе, В әдісі қолданылады.

А ӘДІСІ

Сынамаларды іріктеу және үлгілерді дайындау. Сынақ бүкіл партия үшін өткізіледі.

Рұқсат етілген қоспаларды анықтау. Партияны жұқа қабатпен бөледі және рұқсат етілген қоспаларды көзбен немесе лупа (6х) көмегімен анықтайды, бөліп алады, өлшейді және олардың мөлшерін пайызбен есептейді.

В ӘДІСІ

Сынамаларды іріктеу және үлгілерді дайындау. Бүкіл партияны тексеру мүмкін болмаған кезде келесіні орындайды.

Біріктірілген сынама. Біріктірілген сынаманы жалпы баптың нұсқауларына сәйкес дайындайды. *Дәрілік өсімдік шикізаты: сынамаларды іріктеу және үлгілерді дайындау.*

Сыналатын сынама. Біріктірілген сынаманы пайдаланады немесе егер ол 1 кг көп болса, біріктірілген сынаманың репрезентативтілігін қамтамасыз ететін қолайлы әдіспен 500 – 1000 г массаға дейін азайтады.

Рұқсат етілген қоспаларды анықтау. Сынаманы немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген оның ең аз мөлшерін пайдаланады, оны жұқа қабаттап бөледі және рұқсат етілген қоспаларды көзбен немесе лупа көмегімен (6 сағат) анықтайды, бөледі, өлшейді және олардың мөлшерін пайызбен есептейді.

Ұнтаққа ұсақталған дәрілік өсімдік шикізатындағы минералды қоспаны анықтау. Сыналатын сынаманы ықтимал қателігі $\pm 0,01$ г болатындай өлшейді, содан кейін сыйымдылығы 1000 мл шыны стаканға салады, 200 мл *P су* қосады. Жабысып қалған бөлшектерден тұратын түйіршіктерді жою үшін ішіндегісін шикізат/препарат толық дымқылданғанға дейін араластырады, сұйықтық көлемінде біркелкі таратады және 3 – 5 минут бойы ұстайды. Минералды қоспалар шөкеннен кейін өлшенген бөлшектері бар суды (шикізат бөлшектерінің ісініп кетуіне жол бермей) тез тұнбадан құйып алады. Стакандағы тұнбаны шикізаттың өлшенген бөлшектері толығымен жойылғанша бірнеше рет *P сумен* жуады. Жуу аяқталғаннан кейін стаканда судың ең аз мөлшері бар минералды қоспаның тұнбасы қалуы тиіс. Стакандағы тұнба 100 °С-ден 105 °С-ге дейінгі температурада кептіргіш шкафта тұнба құмға айналғанға дейін кептіріледі. Кептірілген тұнба (минералды қоспа) салқындатылып, $\pm 0,01$ г ықтимал қателікпен өлшенеді. Минералды қоспаның құрамдағы мөлшері пайызбен есептеледі.

Әдетте, органикалық қоспаның мөлшері 1% - дан, минералды қоспаның мөлшері 1% - дан аспауы керек.

201080003-2019

2.1.8.3. Тыныс саңылауы және оның индексі ТЫНЫС САҢЫЛАУЫ

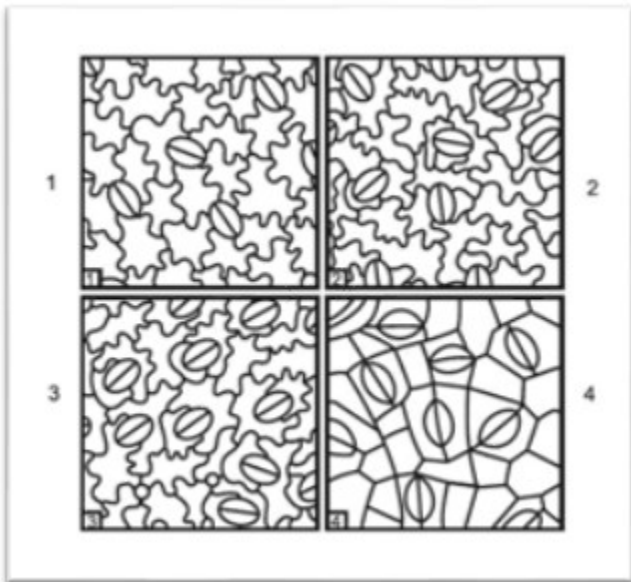
Тыныс саңылауы маңы жасушаларының пішіні мен орналасуы бойынша анықталатын тыныс саңылауларының бірнеше түрі бар (2.1.8.3-1-суретті қараңыз).

1. *Аномоциттік* (ретсіз-жасушалық) типі: көп жағдайда тыныс саңылауларыне эпидермис жасушаларынан айырмашылығы жоқ саны белгісіз жасушалар қоршайды.

2. *Анизоциттік* (тең емес-жасушалық) типі: тыныс саңылаулары әдетте үш тыныс саңылауы маңы жасушаларымен қоршалады, олардың біреуі қалғандарына карағанда айтарлықтай кішкентай.

3. *Диациттік* (айқасқан-жасушалық) типі: тыныс саңылаулары екі тыныс саңылауы маңы жасушаларымен қоршалған, олардың іргелес қабырғалары тыныс саңылауының саңылауына перпендикуляр.

4. *Парациттік* (параллель-жасушалық) типі: тыныс саңылауларының параллель-бойлық осінің әр жағынан бір немесе одан да көп тыныс саңылауы маңы жасушалары орналасқан.



2.1.8.3.-1.-сурет. *Лептесіктер типтері*

ТЫНЫС САҢЫЛАУЫНЫҢ ИНДЕКСІ

Тыныс саңылауының индексі

$$= \frac{100 \cdot S}{E + S},$$

мұнда, S – жапырақтың аталған алаңдағы тыныс саңылауларының саны;

E – жапырақтың аталған алаңдағы эпидермалдық (трихомаларды қоса алғанда) жасушаларының саны.

Жапырақтың әр үлгісі үшін кем дегенде 10 анықтама жасалады және орташа мәні есептеледі.

201080004-2019

2.1.8.4. Ісіну коэффициенті

Жабысқан шырышты қоса алғанда, дәрілік өсімдік шикізатының су ерітіндісінде 4 сағат бойы ісінгеннен кейін 1,0 г-да алатын миллилитрдағы көлемін ісіну коэффициенті деп атайды.

Тұтас немесе ұсақталған 1,0 г дәрілік өсімдік шикізаты жеке баптағы нұсқауларға сәйкес сыйымдылығы 25 мл, биіктігі 125 ± 5 мм және бөлінісі 0,5 мл болатын тығыз тығыны бар межеленген цилиндрге салынады. Жеке бапта басқа нұсқаулар болмаған жағдайда үлгіні 1,0 мл *P спиртке* салады, 25 мл *P су* қосады, цилиндрді жабады, әр 10 минут сайын 1 сағат бойы қатты шайқайды. Содан кейін 3 сағат бойы ұстайды. Сынақ басталғаннан кейін 90 минуттан кейін цилиндрді тік оське айналдыру арқылы бетінде қалқып жүрген шикізат бөлшектерімен бірге сұйықтықтың ең көп ықтимал мөлшерін төгіп тастайды. Жабысқан шырышты қоса алғанда, шикізат алып отырған көлем өлшенеді. Параллель үш сынақ өткізіледі.

Ісіну коэффициенті үш анықтаманың орташа мәні ретінде есептеледі.

201080005-2019

2.1.8.5. Эфир майларындағы су

Эфир майының 10 тамшысын 1 мл *P көміртегі дисульфидімен* араластырады. Ерітінді тұрған кезде мөлдір болуы керек.

201080006-2019

2.1.8.6. Эфир майларындағы бөгде эфирлер

1 мл эфир майы 3,0 мл жаңа дайындалған 100 г/л *P калий гидроксиді ерітіндісімен P спиртте* су моншасында 2 минут бойы қыздырады. Кристалдар 30 минут ішінде, тіпті салқындатқан кезде де пайда болмауы керек.

201080007-2019

2.1.8.7. Эфир майларындағы қанық минералды майлар

Қанық минералды майларды анықтау келесі әдістермен жүргізілуі мүмкін:

а) фильтр қағазына эфир майының бір тамшысын жағады. Тамшы жартылай мөлдір немесе майлы дақ қалдырмай, 24 сағат ішінде толығымен буланып кетуі керек;

б) 1 мл эфир майын сыйымдылығы 20 мл пробиркада 10 мл 96% *P этанолмен* шайқайды, ерітіндінің бұлдырлануы және майлы тамшылардың пайда болуы байқалмауы тиіс.

201080008-2019

2.1.8.8. Эфир майларының иісі мен дәмі

Эфир майларының иісі мен дәмін анықтау үшін келесі әдістерді қолдануға болады:

а) үш тамшы эфир майы мен 5 мл 90% *P этанол* қоспасы 10 г *P сахароза* ұнтағымен араластырылады. Дәмі мен иісі өсімдік немесе эфир майы алынған өсімдік бөліктерімен бірдей болуы керек;

б) эфир майының екі тамшысы (шамамен 0,1 мл) ұзындығы 12 см және ені 5 см фильтр қағазының жолағына жағылады және оның иісін әр 15 минут сайын стандартты үлгінің иісімен салыстырады. Эфир майының иісі стандартты үлгінің иісінен 1 сағат ішінде ерекшеленбеуі керек.

201080009-2019

2.1.8.9. Эфир майларын буландырғаннан кейінгі қалдық

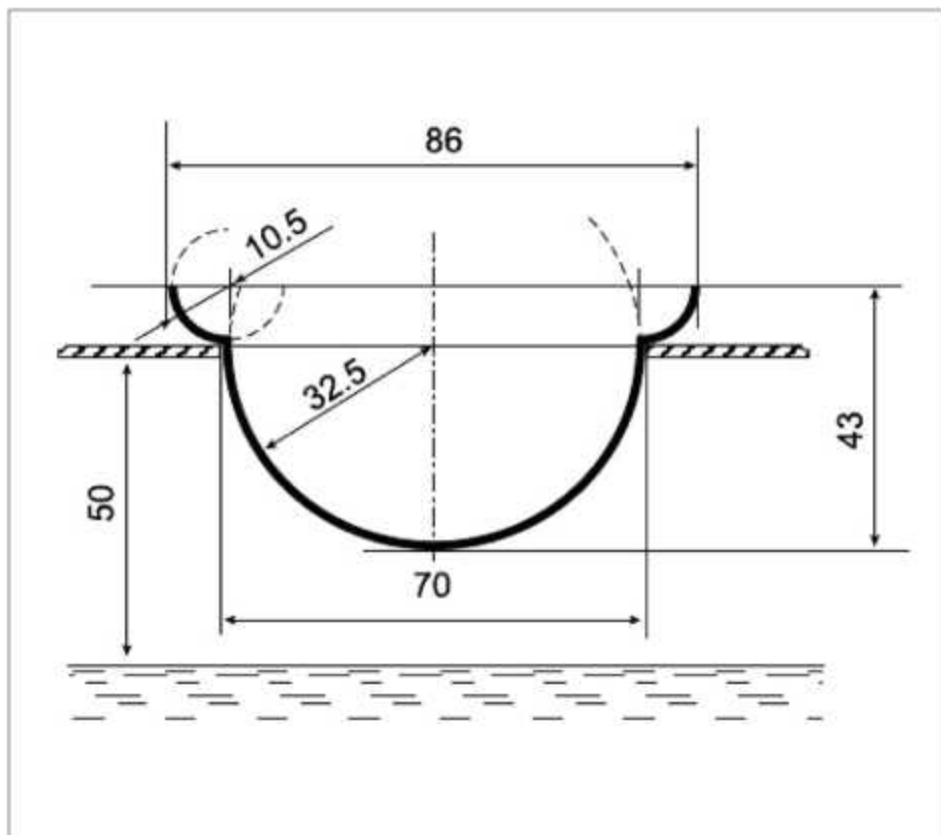
Эфир майын буландырғаннан кейінгі қалдық төменде көрсетілген жағдайларда су моншасында буландырылғаннан кейін қалған эфир майының пайыздық мөлшерін білдіреді.

Аспап (2.1.8.9-1-суретті қараңыз) мыналарды қамтиды:

- диаметрі 70 мм болатын саңылауы бар, қақпағы бар су моншасы;
- шыныаяқтың ішіндегісіне қатысты инертті, ыстыққа төзімді шыныдан жасалған булау шыныаяғы;
- эксикатор.

Әдістеме. Буландыратын шыныаяқты су моншасында 1 сағат қыздырады, эксикаторда салқындатады және өлшейді. Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде, буландыратын шыныаяқта 5,00 г эфир майы өлшеніп (майда ұшпайтын қалдық 8% көп болса, бұдан аз навеска көрсетілуі мүмкін), көрсетілген уақыт ішінде соратын шкафта интенсивті қайнатылған су моншасында қыздырады. Шыныаяқты эксикаторға орналастырады, салқындатады және өлшейді.

Сынақ кезінде моншадағы су деңгейі қақпақ деңгейінен шамамен 50 мм төмен болуы керек.



2.1.8.9.-1-сурет. – Эфир майларын буландыруға арналған аспаптың сызбасы (миллиметрдегі өлшемдер)

201080010-2019

2.1.8.10. Эфир майларының спиртте еру қабілеті

1,0 мл эфир майын сыйымдылығы 25 мл немесе 30 мл болатын тығыз тығыны бар цилиндрге салады. Цилиндрді $20 \pm 0,2$ °С температурада термостатқа орналастырады. Сыйымдылығы кемінде 20 мл бюреткадан концентрациясы жеке фармакопоя бабында көрсетілген спиртті 0,1 мл-ден ерітінді түзілгенге дейін қосады, содан кейін үнемі және қатты шайқай отырып, жалпы көлемі 20 мл-ге дейін 0,5 мл порциядан қосады. Қосылған спирттің көлемі мөлдір ерітінді түзілу сәтінде белгіленеді немесе егер ерітінді 20 мл спирт қосылғанға дейін бұлдыр немесе опалесценцияланған болса, қосылған кезде ерітіндінің бұлығырлануы немесе опалесценциялануы байқалатын спирттің көлемі және қосылған кезде бұлдырлану немесе бозандану жоғалып кететін спирттің көлемі белгіленеді.

Егер берілген концентрациядағы 20 мл спирт қосылған кезде мөлдір ерітінді алынбаса, сынақ жоғары концентрациядағы спиртті пайдалана отырып қайталанады.

Егер мөлдір ерітінді V көлемінде тұтастай 20 көлемге дейін осы концентрациядағы спиртті одан әрі біртіндеп қосқаннан кейін сұйытылмаған маймен салыстырғанда дәл

сондай мөлдір болып қалса, эфир майы " V спирт көлемінде немесе t концентрациядағы спирттің үлкен көлемінде ериді" деп саналады.

Егер V көлемінде мөлдір ерітінді V_1 (V_1 20-дан кем) көлемінде мөлдір емес болса және тұтастай алғанда 20 көлемге дейін сол концентрациядағы спиртті біртіндеп қосқаннан кейін өзгеріссіз қалса, эфир майы "спирттің V көлемінде немесе сұйыту кезінде бұлдырланатын t концентрациядағы спирттің үлкен көлемінде ериді" деп саналады.

Егер V көлемінде мөлдір ерітінді V_1 (V_1 20-дан кем) көлемінде мөлдір болмаса және сол концентрациядағы спиртті V_2 (V_2 20-дан кем) спирт көлеміне дейін біртіндеп қосқан кезде өзгеріссіз қалса, ал содан кейін мөлдір болса, эфир майы " V_1 және V_2 көлемдері арасындағы шекте бұлдырлануы бар берілген t концентрациядағы V спирттің көлемінде ериді" деп есептеледі.

Егер спирт ерітіндісі жаңа дайындалған опалесценция стандарты сияқты көкшіл түске боялса, эфир майы "опалесценциямен ериді" деп саналады. Опалесценция стандартын дайындау: P_2 күміс нитраты ерітіндісінің 0,5 мл және P азот қышқылының 0,05 мл араластырады, содан кейін P натрий хлоридінің 12 мг/л ерітіндісінің 50 мл қосады, қайта араластырады және жарықтан қорғалған жерде 5 минутқа қалдырады.

201080011-2019

2.1.8.11. Эфир майларындағы 1,8-цинеолды сандық анықтау

Құрғақ пробиркада P сусыз натрий сульфатының үстінен алдын ала кептірілген 3,00 г май өлшенеді, 2,10 г ерітілген P крезол қосылады. Пробирканы қатаю температурасын анықтау үшін (2.1.2.17) аспапқа салады және үнемі араластыра отырып салқындатады.

Кристалдану басталған сәттен бастап температураның шамалы көтерілуі байқалады. Кристалданудың (t) ең жоғары температурасын белгілейді.

2.8.11-1-кесте. – Кристалданудың ең жоғары байқалатын температурасына сәйкес келетін цинеолдың мөлшері

$t()$	Цинеол % (м/м)	$t()$	Цинеол % (м/м)	$t()$	Цинеол % (м/м)	$t()$	Цинеол % (м/м)
24	45,5	31	56,0	40	67,0	48	82,0
25	47,0	33	57,0	41	68,5	49	84,0
26	48,5	34	58,5	42	70,0	50	86,0
27	49,5	35	60,0	43	72,5	51	88,5
28	50,5	36	61,0	44	74,0	52	91,0
29	52,0	37	62,5	45	76,0	53	93,5
30	53,5	38	63,5	46	78,0	54	96,0
31	54,5	39	65,0	47	80,0	55	99,0

Қоспаны су моншасында t_1 температурасынан $5\text{ }^\circ\text{C}$ -тан аспайтын температурада балқытады, содан кейін пробирканы t_1 температурасынан $5\text{ }^\circ\text{C}$ -қа төмен температураны ұстап тұратын аспапқа салады. Кристалдану басталған кезде немесе қоспаның температурасы t_1 температурадан $3\text{ }^\circ\text{C}$ төмен түссе, қоспаны үнемі араластырып отырады. Қоспасы кристалданатын ең жоғары температураны t_2 белгілейді. Операция t_2 температурасы үшін алынған ең жоғары екі мәннің арасындағы айырмашылық $0,2\text{ }^\circ\text{C}$ -тан асқанға дейін қайталанады. Қоспаның артық салқындауы кезінде кристалдануды $3,00\text{ г Р цинеолдан және } 2,10\text{ г Р балқытылған крезолдан}$ тұратын кешеннің анағұрлым көп кристалын қосу арқылы жасайды. Егер t_2 температурасы $27,4\text{ }^\circ\text{C}$ -тан төмен болса, анықтауды $5,10\text{ г}$ кешен қосылғаннан кейін қайталайды.

Ең жоғары байқалатын температураға (t_2) сәйкес келетін цинеолдың болуы 2.1.8.11-1-кестеде келтірілген.

$5,10\text{ г}$ кешенді қосқан кезде цинеолдың пайыздық мөлшері (м/м) мына формула бойынша есептеледі:

$$2 \cdot (A - 50)$$

мұнда: A – 2.1.8.11-1-кестеде табылған мән.

Байқалатын ең жоғары температураға (t_2) сәйкес келетін цинеолдың мөлшері, қажет болған жағдайда, интерполяция жолымен анықталады.

201080012-2019

2.1.8.12. Дәрілік өсімдік шикізатындағы эфир майлары

Дәрілік өсімдік шикізатындағы эфир майларын анықтау төменде сипатталған жағдайларда арнайы аспаптарда су буымен дистилляциялау арқылы жүргізіледі.

1 – ӘДІСТЕМЕ

Дистиллятты эфир майын сіңіру үшін ксилолды қолдана отырып, межеленген түтікке жинайды, су фазасы автоматты түрде дистилляция үшін колбаға қайтып келеді.

Аспап. Аспап келесі бөліктерден тұрады:

(а) ішкі диаметрі оның кең бөлігінде шамамен 29 мм болатын қысқа шлифтелген мойны бар қолайлы дөңгелек түбі бар колба;

(б) колбаға тығыз қосылған конденсациялау жүйесі (2.1.8.12. -1-суретті қараңыз); жүйенің әртүрлі бөліктері бір тұтас қоспа қылып шығару жолымен біріктірілген, кеңею коэффициенті төмен шыны пайдаланылады:

- жүйенің қысымын атмосфералық қысыммен теңестіру үшін саңылауы бар L^1 тығындары, сондай-ақ тығынның саңылауына сәйкес келетін диаметрі шамамен 1 мм саңылауы бар L түтіктері, ішкі диаметрі 10 мм шлифтелген түбі кең L түтігі;

- сыйымдылығы 3 мл K алмұртқа ұқсас кеңею;

- 0,01 мл бөлу шамасы бар KM межеленген түтік;

- сыйымдылығы шамамен 2 мл M шар тәрізді кеңею;

- H үшқозғалтқышты шүмек;

- межеленген түтіктің ең жоғарғы бөлінісінен 20 мм жоғары орналасқан B қосу орындары;

(в) температураны дәл реттейтін қолайлы жылыту құрылғысы;

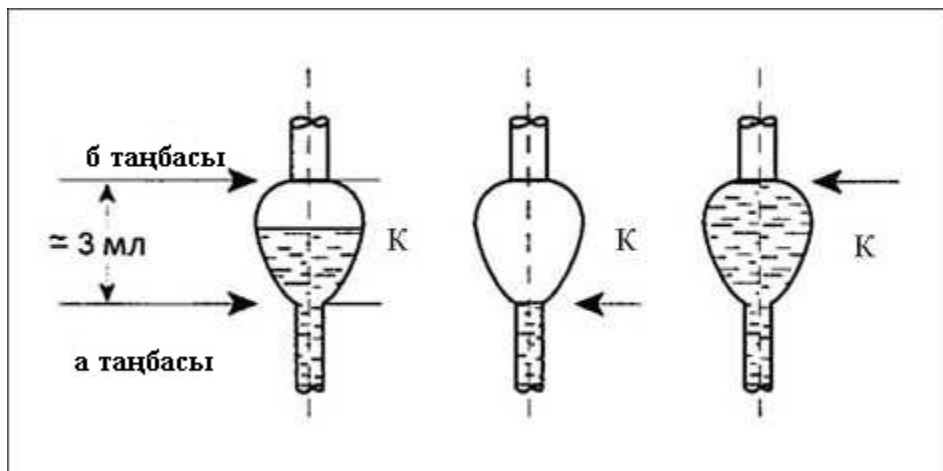
(г) оқшаулағыш материалмен қапталған көлденең сақинасы бар тік штатив.

Әдістеме. Мұқият тазартылған аспап қолданылады. Сандық анықтау дәрілік өсімдік шикізатының табиғатына байланысты жүргізіледі. Жеке фармакопея бабында көрсетілген айдалатын сұйықтықтың көлемін кеуекті фарфордың бірнеше шақпағымен бірге колбаға салады, содан кейін оны конденсацияланатын жүйеге қосады. Воронка тәрізді кеңею O арқылы B деңгейіне жеткізгенге дейін P су құйылады. L^1 тығыны шығарылады және тамшуырдың көмегімен ұшын L түтігінің түбіне түсіре отырып, жеке фармакопея бабында көрсетілген P ксилол мөлшерін қосады. L түтігін саңылаулардың біріктірілгеніне көз жеткізіп, L^1 тығынымен жабады. Сұйықтықты колбада қайнағанға дейін қыздырады және жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаса, дистилляциялау жылдамдығын 2 – 3 мл/мин деп белгілейді.

төмендетеді (2.1.8.12.-2-суретті қараңыз). Шүмекті жабады және сұйықтықтың жоғарғы белгі деңгейіне (б) жетуі үшін қажетті уақытты белгілейді. Шүмекті ашады және қыздыру температурасын өзгерту арқылы дистилляциялау жылдамдығын реттей отырып, дистилляциялауды жалғастырады. 30 минуттан кейін қыздыру тоқтатылады және кем дегенде 10 минут өткеннен кейін межеленген түтіктегі ксилолдың көлемі анықталады.

Жеке фармакопея бабында көрсетілген шикізат мөлшерін қолбаға орналастырады және дистилляцияны жоғарыда сипатталғандай, көрсетілген дистилляциялау жылдамдығымен және уақытымен жалғастырады. Қыздыруды тоқтатады, 10 минут өткеннен кейін межеленген түтікке жиналған сұйықтықтың көлемі анықталады, оның мәнінен ксилол көлемінің бұрын анықталған мәні шегеріледі. Пайда болған айырмашылық алынған шикізат массасындағы эфир майының мөлшерін көрсетеді. Нәтиже бір килограмм шикізат үшін миллилитрмен есептеледі.

Эфир майын басқа аналитикалық мақсаттар үшін қолданған кезде құрамында суы жоқ ксилол мен эфир майының қоспасын мына тәсілдердің бірімен алуға болады: L^1 тығынын алып тастайды және 0.1 мл *P* натрий флуоресцеинатының 1 г/л ерітіндісін және 0,5 мл *P* су қосады. Үшқозғалтқышты шүмектің көмегімен ксилол мен эфир майының қоспасы *M* шар тәрізді кеңейтуге түсіріліп, 5 минутқа қалдырылады, содан кейін оны *H* шүмегінің деңгейіне дейін баяу түсіреді. Шүмекті су *BH* біріктіргіш түтігінен ағып кететіндей етіп сағат тіліне қарсы ашады. Түтікті *O* воронка тәрізді кеңею арқылы енгізілетін *P* ацетонмен және *P* толуолдың аз мөлшерімен жуады. Шүмекті сағат тіліне қарсы бұрады және ксилол мен эфир майының қоспасын қолайлы түтік ыдысқа құяды.



2.1.8.12-2-сурет.

2-ӘДІСТЕМЕ

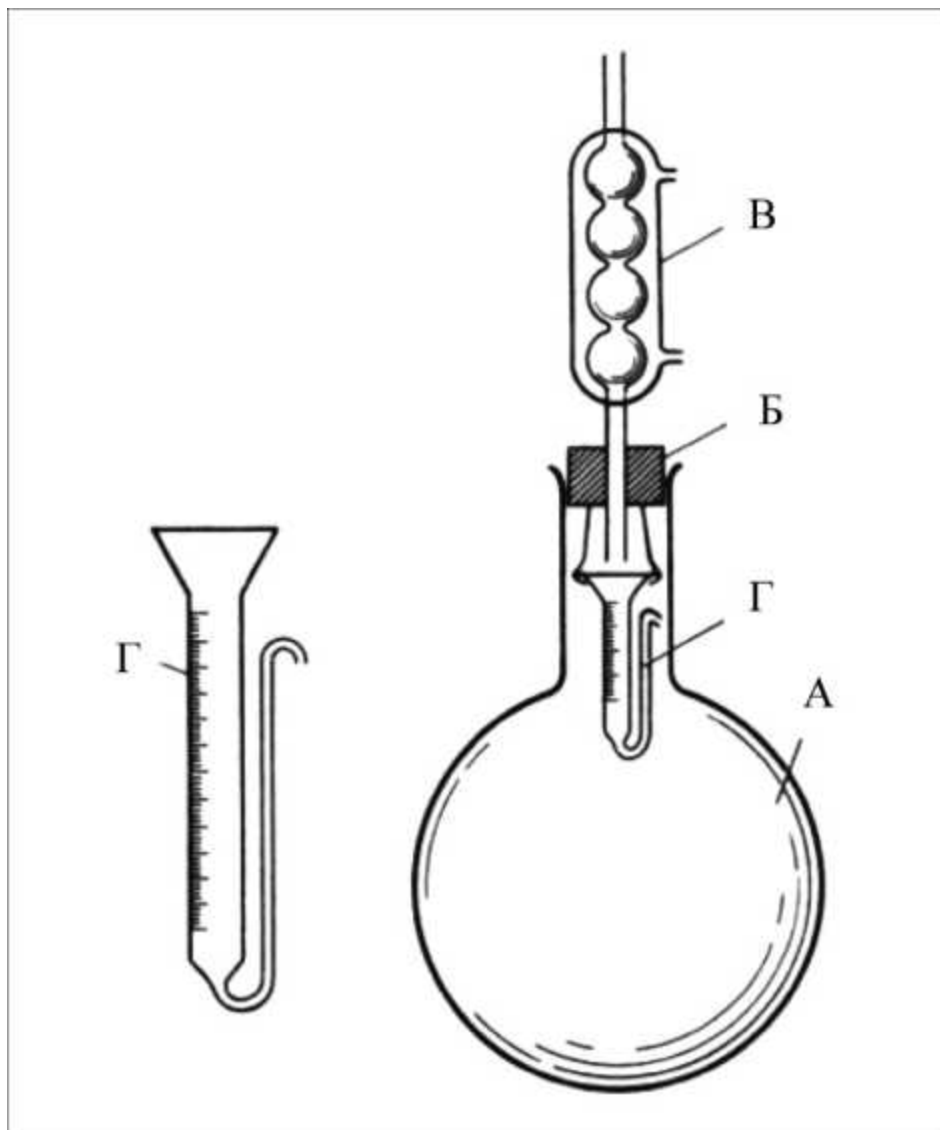
Эфир майын анықтау үшін 2.1.8.12-3-суретте көрсетілген құрылғыны қолданады. Ұсақталған шикізаттың навескасын сыйымдылығы 1000 мл болатын кең мойын түбі дөңгелек колбаға (А) орналастырады, 300 мл *P* су қосады және кері тоңазытқышы (В) бар резеңке тығынмен (Б) жабады. Тығынның төменгі жағына металл ілгектер бекітіледі, оларға жұқа сымның көмегімен межеленген қабылдағыш (Г) ілінеді, тоңазытқыштың ұшы қабылдағыштың шұңқыр тәрізді кеңеюінің үстінде онымен жанаспайтындай орналастырылады. Қабылдағыш колбаның мойнына қабырғаға тимейтіндей етіп еркін орналастырылуы керек және су деңгейінен кем дегенде 50 мм қашықтықта болуы керек. Қабылдағыштың межеленген бөлігін бөлу шамасы 0.025 мл құрайды. Ішінде заты бар колбаны жеке фармакопея бабында көрсетілген уақыт ішінде қыздырады және қайнатады.

Қабылдағыштың межеленген бөлігіндегі майдың көлемін дистилляциялау аяқталғаннан кейін және аспапты бөлме температурасына дейін салқындатқаннан кейін өлшейді. 6 – 8 анықтамадан кейін тоңазытқыш пен межеленген қабылдағышты рет-ретімен *P* ацетонмен және *P* сумен жуу керек.

Абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептегенде эфир майының пайыздық мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)},$$

мұнда:	<i>V</i>	–	миллилитрдегі эфир майының көлемі;
	<i>M</i>	–	шикізаттың граммдағы навескасы;
	<i>W</i>	–	кептіру кезінде массаның жоғалуы, пайызбен.



2.1.8.12.-3-сурет. – 1-әдіс бойынша эфир майының мөлшерін анықтауға арналған аспап.

3-ӘДІСТЕМЕ

Эфир майын анықтау үшін 2.1.8.12-4-суретте көрсетілген аспапты қолданады. Аспап сыйымдылығы 1000 мл болатын түбі дөңгелек (А) колбадан, бу өткізгіш иілген түтіктен (Б), тоңазытқыштан (В), төменгі жағы түсіру шүмегімен (Д) және ағызу түтігімен (Е) аяқталатын межеленген түтіктен (Г) тұрады. Қабылдағыштың жоғарғы бөлігінде бүйір түтігі (З) бар кеңею (Ж) бар, ол эфир майының еріткішін дистиллятқа енгізуге және аспаптың ішкі бөлігін атмосферамен байланыстыруға арналған. Колба мен бу өткізгіш түтікті шлиф арқылы қосады. Межеленген түтіктің бөлу шамасы 0,02 мл құрайды. Аспапты сумен толтыру үшін ұзындығы 450 мм ішкі диаметрі 4,5 – 5 мм резеңке түтік (И) және диаметрі 30 – 40 мм воронка (К) қолданылады.

Әр анықтау алдында аспап арқылы 15 – 20 минут ішінде бу жіберіледі. 6 – 8 анықтаудан кейін аспапты рет-ретімен Р ацетонмен және Р сумен жуу керек.

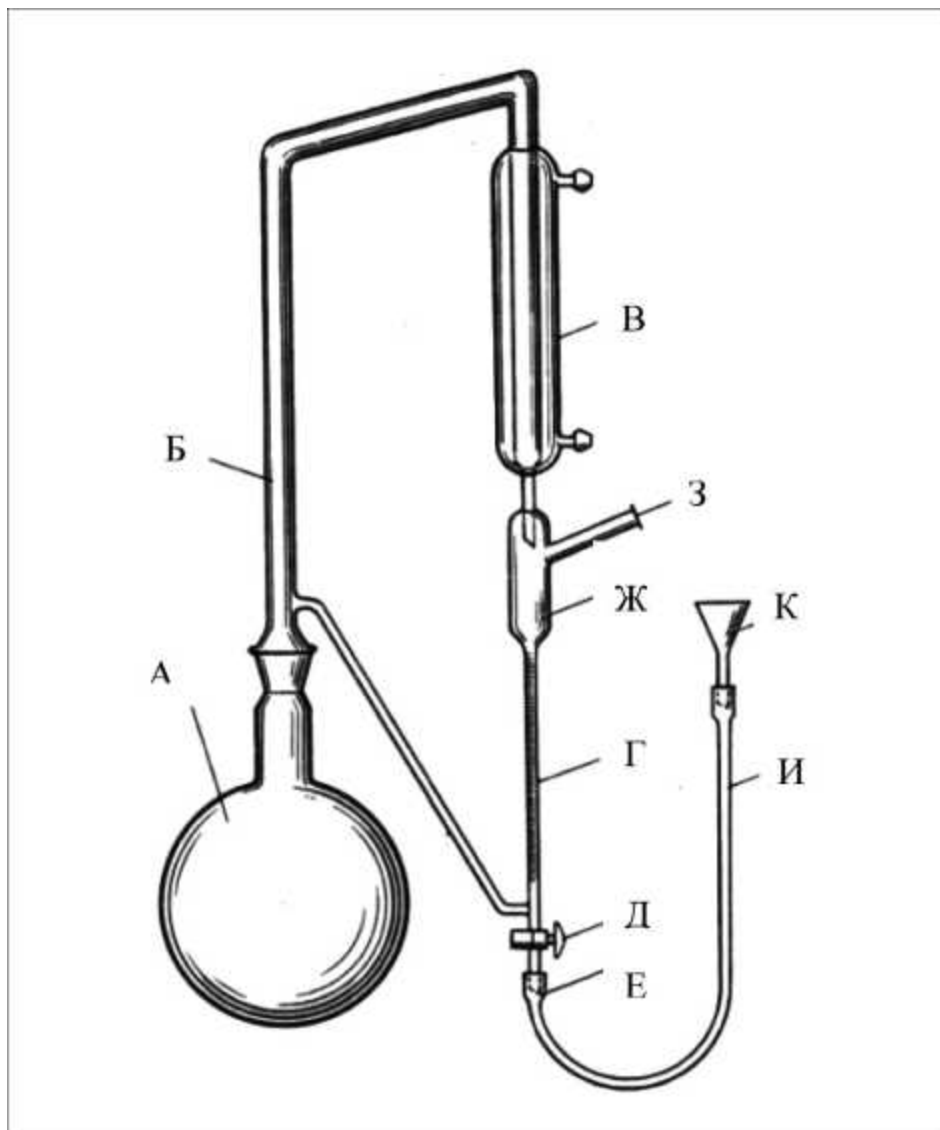
Ұсақталған шикізаттың навескасы колбаға салынады, 300 мл *P* су қосылады. Колбаны бу өткізгіш түтікке қосады, межеленген және су төгетін түтіктерді шүмек арқылы воронкамен аяқталатын резеңке түтіктің көмегімен сумен толтырады. Колбаны қыздырады және жеке фармакопея бабында көрсетілген уақыт ішінде дистилляттың ағу жылдамдығы 60 – 65 тамшы/мин құрайтындай қарқындылықпен қайнатады.

Дистилляциялау аяқталғаннан кейін 5 минуттан кейін шүмек ашылып, дистиллятты эфир майы қабылдағыш түтіктің межеленген бөлігін алатындай етіп біртіндеп түсіреді және 5 минуттан кейін майдың көлемі өлшенеді.

Абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептегенде эфир майының пайыздық мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}$$

мұнда:	<i>V</i>	–	миллилитрдегі эфир майының көлемі;
	<i>M</i>	–	шикізаттың граммдағы навескасы;
	<i>W</i>	–	кептіру кезінде массаның жоғалуы, пайызбен.



2.1.8.12.-4-сурет. – 3 және 4-әдістемелер бойынша эфир майының мөлшерін анықтауға арналған аспап.

4-ӘДІСТЕМЕ

Эфир майын анықтау үшін 2.1.8.12.-5-суретте көрсетілген аспап қолданылады. Ұсақталған шикізаттың навескасы колбаға салынып, 300 мл *P* су қосылады. Колбаны бу өткізгіш түтікке жалғайды, межеленген және су төгетін түтікті шүмек арқылы воронкамен аяқталатын резеңке түтіктің көмегімен сумен толтырады. Бүйір түтік арқылы тамшуырдың көмегімен қабылдағышқа декалиннің нақты көлемі (шамамен 0,5 мл) құйылады, ол үшін сұйықтықтың деңгейін түтіктің межеленген бөлігіне түсіреді. Бұдан әрі 3-әдістемеді келтірілген нұсқауларға сәйкес жасайды.

Абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептегенде эфир майының пайыздық мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{(V - V_1) \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)},$$

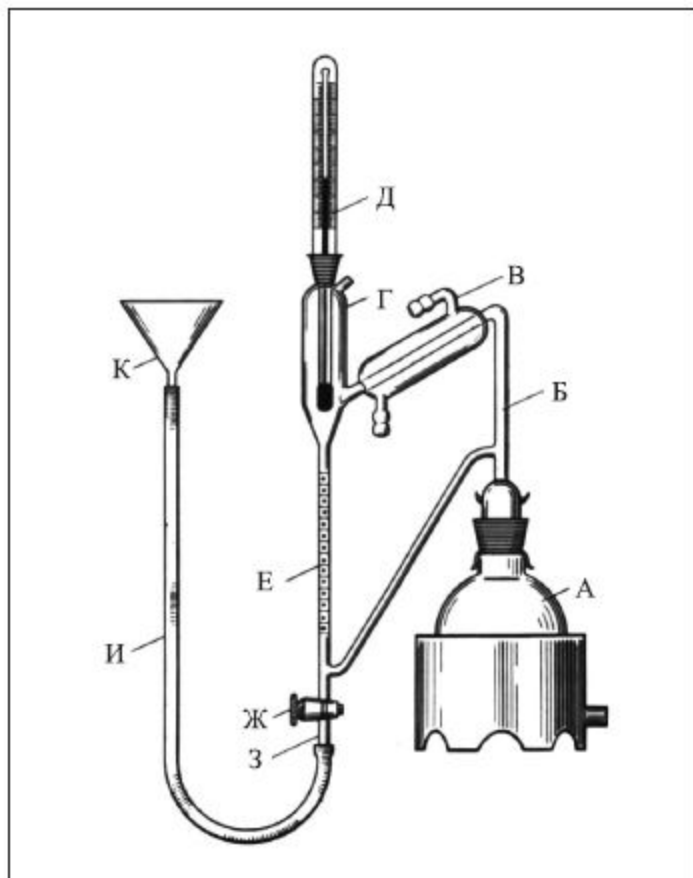
мұнда:	V	–	эфир майының декалиндегі миллилитрдегі көлемі;
	V_1	–	миллилитрге шаққанда декалиннің көлемі;
	M	–	шикізаттың граммдағы навескасы;
	W	–	кептіру кезінде массаның жоғалуы, пайызбен.

5-ӘДІСТЕМЕ

Эфир майын анықтау үшін 2.1.8.12.-5-суретте көрсетілген аспап қолданылады. Аспап сыйымдылығы 1000 мл болатын түбі дөңгелек (А) колбадан, бу өткізгіш түтіктен (Б), тоңазытқыштан (В), сынап түйіршігі тоңазытқыштың саңылауы деңгейінде орналасқан 100 дейінгі термометрі (Д) бар тұндырғыштан (Г), бөлу шамасы 0,001 мл болатын межеленген түтіктен (Е), түсіру шүмегінен (Ж) және ағызу түтігінен (З) тұрады. Аспапты *P* сумен толтыру үшін ұзындығы 450 мм ішкі диаметрі 4,5 – 5 мм резеңке түтік (И) және диаметрі 30 – 40 мм воронка қолданылады.

Әр анықтау алдында аспап арқылы 15 – 20 минут ішінде бу жіберіледі. 6 – 8 анықтаудан кейін аспапты рет-ретімен *P* ацетонмен және *P* сумен жуу керек.

Ұсақталған шикізаттың навескасы колбаға салынады, қажетті *P* су көлемі қосылады. Колба бу өткізгіш түтікке қосылады, шұңғымамен аяқталатын межеленген түтік пен су төгетін түтік тұндырғыштың төменгі шұңқыр тәрізді бөлігінде биіктігі 8 – 12 мм су қабаты жиналғанға дейін *P* сумен толтырылады. Дистилляция кезінде судың бұл деңгейі өзгеріссіз қалуы керек. Колба жеке фармакопоя бабында көрсетілген уақыт ішінде қыздырылады және қайнатылады. Дистилляция кезінде тұндырғыштың температурасы 25°C-тан аспауы керек. Дистилляция аяқталғаннан кейін 5 минуттан кейін шүмек ашылады, дистиллятты эфир майы түтіктің межеленген бөлігін толтыратындай етіп біртіндеп түсіреді. 5 минуттан кейін эфир майының көлемі өлшенеді.



2.1.8.12.-5. 5-әдістеме бойынша эфир майының мөлшерін анықтауға арналған аспап.

Абсолютті құрғақ шикізатқа қайта есептегенде эфир майының пайыздық мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}$$

мұнда:

V

–

миллилитрге шаққанда эфир майының көлемі;

M

–

шикізаттың граммға шаққанда навескасы;

W

–

кептіру кезінде массаның жоғалуы, пайызбен.

201080013-2019

2.1.8.13. Дәрілік өсімдік шикізатындағы, өсімдік фармацевтикалық субстанциясындағы және дәрілік өсімдік препараттарындағы илік заттар

Экстракциялаудың және сұйытудың барлық процестері жарықтан қорғалған жерде жүзеге асырылады.

А ӘДІСІ

Жеке фармакопея бабында көрсетілген дәрілік өсімдік шикізатын немесе құрғақ экстрактты талдау кезінде ұсақталған шикізаттың немесе экстракттың мөлшері сыйымдылығы 250 мл түбі дөңгелек колбаға салады, 150 мл *P* су қосады, су моншасында 30 минут бойы қыздырады, содан кейін ағынды судың астында салқындатады және сыйымдылығы 250 мл өлшегіш колбаға сандық түрде ауыстырады. Түбі дөңгелек колбаны *P* *сумен* шаяды, шайған суды сол өлшегіш колбаға ауыстырады және колбаның ішіндегісін 250,0 мл көлемге дейін *P* *сумен* толтырады. Қатты бөлшектер тұндырылғаннан кейін сұйықтықты диаметрі 125 мм қағаз фильтр арқылы фильтрлейді, алғашқы 50 мл фильтрат алып тасталады.

Сұйық экстрактіні немесе тұнбаны талдау кезінде жеке фармакопея бабында көрсетілген сұйық экстракт немесе тұнбаның мөлшерін *P* *сумен* 250 мл көлемге дейін жеткізеді. Қоспаны диаметрі 125 мм қағаз фильтр арқылы фильтрлейді, алғашқы 50 мл фильтрат алып тасталады.

Сыналатын ерітінді (а). Жалпы полифенолдар. 5,0 мл фильтратты 25,0 мл көлемге дейін *P* *сумен* толтырады. Алынған 2,0 мл ерітіндіге 1,0 мл *фосфорлы-молибденді вольфрам P реактивін*, 10,0 мл *P* су қосады, араластырады және 290 г/л *P натрий карбонаты* ерітіндісімен 25,0 мл көлемге дейін жеткізеді. 30 минуттан кейін компенсациялайтын сұйықтық ретінде *P* суды қолдана отырып, толқын ұзындығы 760 нм (2.1.2.24) болған кезде алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығын (A_1) өлшейді.

Сыналатын ерітінді (б). Тері ұнтағымен абсорбцияланбаған полифенолдар. 10,0 мл фильтратқа 0,10 г *СО тері ұнтағын* қосады және 60 минут бойы қатты шайқайды, фильтрден өткізеді, содан кейін 5,0 мл фильтратты 25,0 мл көлемге дейін *P* *сумен* толтырады. Алынған 2,0 мл ерітіндіге 1,0 мл *фосфорлы-молибденді вольфрам*, 10,0 мл *P* су қосады, араластырады және 290 г/л *P натрий карбонаты* ерітіндісімен 25,0 мл көлемге дейін жеткізеді. 30 минуттан кейін компенсациялайтын сұйықтық ретінде *P* суды қолдана отырып, толқын ұзындығы 760 нм (2.1.2.24) болған кезде алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығын (A_2) өлшейді.

Салыстыру ерітіндісі. Қолдану алдында 50,0 мг *P пирагаллолды P* суда ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100,0 мл дейін жеткізеді. 5,0 мл ерітіндіні *P сумен* 100,0 мл көлемге дейін жеткізеді. Алынған 2,0 мл ерітіндіге 1,0 мл *фосфорлы-молибденді вольфрам реактивін*, 10,0 мл *P* су қосады, араластырады және 290 г/л *P натрий карбонаты* ерітіндісімен 25,0 мл көлемге дейін жеткізеді. 30 минуттан кейін компенсациялайтын сұйықтық ретінде *P* суды қолдана отырып, толқын ұзындығы 760 нм (2.1.2.24) болған кезде алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығын (A_3) өлшейді.

Пирагаллолға қайта есептегенде илік заттардың пайыздық мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{62,5 \cdot (A_1 - A_2) \cdot m_2}{A_3 \cdot m_1},$$

мұнда:	A_1	–	сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы (а);
	A_2	–	сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы (б);
	A_3	–	салыстыру ерітіндісінің оптикалық тығыздығы;
	m_1	–	сыналатын үлгінің граммға шаққанда навескасы;
	m_2	–	пирогаллолдың граммға шаққанда навескасы.

Б ӘДІСІ

2,0 г ұсақталған дәрілік шикізатты сыйымдылығы 500 мл конустық колбаға салады, үстіне *P қайнаған суды* құяды және мезгіл-мезгіл араластыра отырып, спиралі жабық электр плитасында кері тоңазытқышпен 30 минут қайнатады. Алынған бөліп алуды бөлме температурасына дейін салқындатады және өсімдік шикізатының бөлшектері түспейтіндей мақта тампоны арқылы сыйымдылығы 250 мл өлшеуіш колбаға фильтрлейді, бөліп алынған көлемді 25,0 мл дейін *P сумен* толтырады және араластырады. 25,0 мл фильтратты сыйымдылығы 1000 мл конустық колбаға салады, 500,0 мл *P су*, 25 мл *P идигосульфокышқыл* ерітіндісін қосады және алтын сары түске боялғанға дейін 0,02 *M калий перманганаты ерітіндісін* үнемі араластыра отырып титрлейді.

25,0 мл фильтраттың орнына 25,0 мл *P су* қолдана отырып, параллель бақылау тәжірибесін жүргізеді.

1мл 0,02 *M калий перманганаты ерітіндісін* танинге қайта есептегенде 0,004157 г илік заттарға сәйкес келеді.

Абсолютті құрғақ шикізаттағы танинді қайта есептегенде илік заттардың пайыздық мөлшері мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{(V_1 - V_2) \cdot 0,004157 \cdot 100000}{m \cdot (100 - W)},$$

мұнда:	V_1	–	бөліп алуды титрлеуге жұмсалған 0,02 <i>M калий перманганаты ерітіндісінің</i> көлемі, миллилитрге шаққанда;
--------	-------	---	--

V_2	–	бақылау тәжірибесінде титрлеуге жұмсалған 0,02 <i>M</i> калий перманганаты ерітіндісінің көлемі, миллилитрге шаққанда;
m	–	дәрілік өсімдік шикізатының граммға шаққанда навескасы;
W	–	дәрілік өсімдік шикізатын кептіру кезінде граммға шаққанда массалық жоғалту.

201080014-2019

2.1.8.14. Ащы дәм көрсеткіші

Осы баптың талаптары ұсынымдық сипатқа ие.

Ащы дәм көрсеткіші әлі де ащы дәмі сезілетін затты, сұйықтықты немесе экстрактіні сұйылтуға қарама-қарсы шама болып табылады. Ащы дәм көрсеткішін хинин гидрохлоридімен салыстыру арқылы анықтайды, оның ащы дәм көрсеткіші 200 000-ға тең.

ТҮЗЕТУ КОЭФФИЦИЕНТІН АНЫҚТАУ

Сынақты кемінде алты адамнан құралған топпен өткізу ұсынылады. Оны бастамас бұрын ауыз қуысын *P* сумен шайған жөн.

Дәм сезудің жеке сезімталдығын түзету үшін ащыға сынақ жүргізу кезінде жеке түзету коэффициенті (әрбір адам үшін) анықталады.

Негізгі ерітінді. 0,100 г *P* хинин гидрохлоридін *P* суда ерітеді және ерітіндінің көлемін дәл сол еріткішпен 100,0 мл-ге дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің 1,0 мл *P* сумен 100,0 мл көлемге дейін жеткізеді.

Салыстыру ерітіндісі. Бірінші пробиркаға 3,6 мл негізгі ерітіндіні сала отырып, сұйылтулардың сериясын дайындайды, содан кейін келесі пробиркалардағы көлемді әр жолы 0,2 мл-ге көбейте отырып, соңғы пробиркадағы негізгі ерітіндінің көлемін 5,8 мл-ге дейін жеткізеді. Әр пробиркадағы ерітіндінің көлемін *P* сумен 10,0 мл дейін жеткізеді.

Ащы дәмді ең аз концентрациядан бастап сұйылту тәртібімен анықтайды. Ең әлсіз ерітіндінің 10,0 мл ауызға алып, оны 30 сек. бойы ауыз қуысының бір жағынан екінші жағына және тілдің төменгі жағы бойынша ауыстырады. Ащы дәм болмаған жағдайда ерітіндіні түкіреді, 1 минуттан кейін ауызды *P* сумен шаяды. 10 минут өткеннен кейін концентрацияны жоғарылату тәртібімен келесі сұйылтуды қолданады.

K жеке түзету коэффициенті мына формула бойынша есептеледі:

$$\frac{V}{5},$$

мұнда:

V

–

ащы дәмі сұйылту кезінде концентрациясы ең төмен ерітіндіде анықталатын негізгі ерітіндінің көлемі, миллилитрге шаққанда.

5,8 мл негізгі ерітіндіден дайындалған салыстыру ерітіндісіндегі ащы дәмді анықтауға қабілетсіз адамдар топтан шығарылуы тиіс.

СЫНАЛАТЫН ҮЛГІНІ ДАЙЫНДАУ

Қажет болса үлгіні ұнтаққа айналдырады. 1,0 г сыналатын үлгіге 100 мл қайнаған P су қосады, үнемі араластыра отырып, су моншасында 30 минут қыздырады, салқындатады және ерітінді көлемін 100 мл дейін P сумен сұйылтады. Қоспаны қатты шайқайды және фильтрлейді, фильтраттың алғашқы 2 мл тастайды. Фильтрат С-1 деп белгіленеді, оның сұйылту дәрежесі (СД) 100-ге тең.

АЩЫЛЫҚ КӨРСЕТКІШНІ АНЫҚТАУ

Сыналатын ерітінділер:

10,0 мл С-1 ерітіндісін P сумен 100 мл-ге дейін сұйылтады: С-2 (СД = 1000)

10,0 мл С-2 ерітіндісін P сумен 100 мл-ге дейін сұйылтады: С-3 (СД = 10 000)

20,0 мл С-3 ерітіндісін P сумен 100 мл-ге дейін сұйылтады: С-3А (СД = 50 000)

10,0 мл С-3 ерітіндісін P сумен 100 мл-ге дейін сұйылтады: С-4 (СД = 100 000)

С-4 сұйылтуынан бастап ащылық сезілетін сұйылту дәрежесінің сол ерітіндісі дербес анықталады. Бұл ерітінді – D әрпімен, ал оның СД – Y әрпімен белгіленеді.

D ерітіндісін негізге ала отырып, сұйылтудың келесі реттілігі дайындалады:

D ерітіндісі (мл)	1,2	1,5	2,0	3,0	6,0	8,0
P су (мл)	8,8	8,5	8,0	7,0	4,0	2,0

10,0 мл дейін P сумен сұйылтқан кезде ащы (X) дәмі бар D ерітіндісінің миллилитрге шаққандағы мөлшері анықталады.

Ащылықтың жеке көрсеткіші мына формула бойынша есептеледі:

$$\left(\frac{Y \cdot k}{X \cdot 0,1} \right).$$

Сыналатын үлгінің ащылық көрсеткіші ащылықтың жеке көрсеткіштерінің орташа мәні ретінде есептеледі.

201080015-2019

2.1.8.15. Экстрактілердің құрғақ қалдығы

Диаметрі шамамен 50 мм және биіктігі шамамен 30 мм болатын түбі жайпақ шыныаяққа 2,00 г немесе 2,0 мл экстракт салынады, су моншасында құрғағанға дейін буландырылады және 100 °С-ден 105 °С-қа дейінгі температурада 3 сағат бойы кептіріледі, *P фосфор (V) оксиді* немесе *сусыз P силикагел* үстінде эксикаторда салқындатылады және өлшенеді. Нәтиже массалық пайызбен (м/м) немесе литрге шаққанда граммда есептеледі.

201080016-2019

2.1.8.16. Экстрактіні кептіру кезінде массаны жоғалту

Диаметрі шамамен 50 мм және биіктігі шамамен 30 мм болатын, алдын ала тұрақты массаға дейін кептірілген және сынақ жүргізу жағдайында өлшенген түбі жайпақ шыныаяққа немесе ашық бокске 0,50 г экстрактіні өлшейді, 100 °С - ден 105 °С-қа дейінгі температурада 3 сағат бойы кептіреді, *P фосфор (V) оксиді* немесе *P сусыз силикагел* үстінде эксикаторда салқындатады және өлшейді. Нәтиже пайызбен (м/м) есептеледі.

201080017-2019

2.1.8.17. Дәрілік өсімдік шикізатын микроскопиялық және микрохимиялық зерттеу

Осы жалпы фармакопея бабы дәрілік өсімдік шикізатын микроскопиялық және микрохимиялық зерттеуді жүргізуге қойылатын жалпы талаптарды белгілейді.

Дәрілік өсімдік шикізатынан микроскопиялық препараттарды дайындау техникасы зерттелетін объектінің морфологиялық тобына, сондай-ақ шикізаттың жай-күйіне: тұтас, ұсақталған, кесілген немесе ұнтақ тәрізді болуына байланысты.

P хлоралгидрат ерітіндісі ең жиі қолданылатын реактив болып табылады. Алайда препаратты осы реактивте дайындағаннан кейін кейбір элементтер көрінбейді немесе анық көрінбейді. Бұл жағдайда басқа реактивтер қолданылады, мысалы крахмал дәндерін табуға мүмкіндік беретін 50 % *P глицерин* (көл/көл) ерітіндісі. Қажет болған жағдайда жеке фармакопея бабында микрохимиялық зерттеу жүргізуге арналған ерекше реактивтер көрсетілуі мүмкін, мысалы түрлі элементтерді (лигнификацияланған элементтерді, эфир майларын, шайырларды және т.б.) анықтау үшін – *P сүт қышқылы* реактиві, жасушаларда немесе тіндерде лигнинді анықтау үшін – 10 % (көл/көл) *P флороглюцин* спирті ерітіндісі және *P хлорсутек қышқылы*, жасушаларда шырышты анықтау үшін – *P рутения қызыл* ерітіндісі, крахмал мен инулинді анықтау үшін – *P*

глицерин немесе *P* люголь ерітіндісі, қанық эфир майларын анықтау үшін – *P* судан III ерітіндісі. Сонымен қатар, поляризацияланған жарықта зерттеу (қос сәуленің сынуы нәтижесінде) крахмал дәндерін (қара крест эффектісі), кальций оксалатының кристалдарын (рефракция), сүректенген (лигнификацияланған) құрылымдарды сәйкестендіруге мүмкіндік береді.

ҰНТАҚҚА ҰСАҚТАЛҒАН ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫ

Осы бөлімде келтірілген препараттарды дайындау әдістемесі жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде ұнтаққа ұсақталған дәрілік шикізаттың барлық морфологиялық топтары үшін жарамды.

Препаратты хлоралгидрат ерітіндісінде дайындау

Төсеніш шыныға 2 – 3 тамшы *P* хлоралгидрат ерітіндісін құяды. Дәрілік өсімдік шикізатының ұсақталған ұнтағының аз мөлшерін сұйықтыққа салады, жабын әйнекпен жабады. Препаратты ыстық плитkada немесе микрогаз жанарғысында қайнағанға дейін абайлап қыздырады, қысқа уақыт ішінде болмашы қайнатады және құйылатын сұйықтықтың жеткілікті мөлшерін қамтамасыз етеді. Қажет болған кезде енгізілетін сұйықтықты сына тәрізді шыны тамшуырман толтырады, салқындатады, содан кейін микроскоппен қарайды. Крахмал дәндері мен жасушаның суда еритін құрамы көрінбейтіндей етіп қайта қыздырады. Микроскоппен қарайды.

P хлоралгидрат ұзын инелер түрінде кристалдануға бейім. Оның алдын алу үшін мынадай түрде әрекет етеді: қыздырғаннан кейін жабын әйнек алынып тасталады, препаратқа *P* глицериндегі 10 % хлоралгидрат ерітіндісінің (көл/көл) 1 тамшысын қосады, таза жабын әйнекпен жабады және микроскоппен қарайды.

Препаратты глицериннің 50 % (көл/көл) ерітіндісінде дайындау

Төсеніш шыныға *P* глицериннің 50 % (об/об) ерітіндісінің 2 тамшысы құйылады. Дәрілік өсімдік шикізатының ұнтаққа ұсақталған аз мөлшерін сұйықтыққа салады, жабын әйнекпен жабады және микроскоппен қарайды.

Ескертпе: Тері тәрізді жапырақтары мен қатты сабағы бар дәрілік өсімдік шикізаты ұнтаққа ұсақталғаннан кейін 5 % (м/об) *P* натрий гидроксиді ерітіндісінде қайнату арқылы ағартылады.

МИКРОХИМИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Препаратты флороглюцин мен хлорсутек қышқылының 10% (көл/көл) спирт ерітіндісінде дайындау

Төсеніш шыныға шикізаттың ұнтаққа ұсақталған аз мөлшерін салады, 1–2 тамшы (об/об) *P* флороглюциннің 10% спирттік ерітіндісін қосады. Араластырады және еріткіш толық буланғанға дейін ұстайды. Содан кейін 1 – 2 тамшы *P* хлорсутек қышқылын

қосады, препаратты жабын әйнекпен жабады және дереу микроскоппен қарайды. Қызыл түске боялу лигниннің болуын көрсетеді.

Препаратты сүт қышқылы реактивінде дайындау

Төсеніш шыныға *P* сүт қышқылы реактивінің 2 – 3 тамшысы құйылады. Шикізаттың ұнтаққа ұсақталған аз мөлшерін сұйықтыққа салады және жабын әйнекпен жабады. Қысқа уақыт ішінде әлсіз қайнатуды сақтай отырып және енгізілетін сұйықтықтың жеткілікті мөлшерін қамтамасыз ете отырып, препаратты қайнағанға дейін абайлап қыздырады. Қажет болса, енгізілетін сұйықтықты сына тәрізді шыны тамшуырманмен толтырады. Салқындатып, микроскоппен қарайды. Лигнификацияланған элементтер ашық сары түске боялады; целлюлозасы бар элементтер түссіз қалады. Крахмал дәндері ашық немесе қою күлгін түске боялады; кейбір секреторлық жинақтар (мысалы, эфир майлары, шайырлар, майлы шайырлар) қызғылт сары түске боялады, ал тығын қызыл түске боялады.

Препаратты қызыл рутений ерітіндісінде дайындау

Төсеніш шыныға *P* қызыл рутений ерітіндісінің 2 тамшысы құйылады. Шикізаттың ұнтаққа ұсақталған аз мөлшерін сұйықтыққа енгізеді және жабын әйнекпен жабады. Шамамен 1 минут өткен соң *P* су тамшысын төсеніш және жабын шыны арасына өтуге мүмкіндік бере отырып, құяды. Микроскоппен қарайды. Шырыш күлгін-қызыл түске боялады.

Препаратты Люголь ерітіндісінде дайындау

Төсеніш шыныға *Люголь P* ерітіндісінің 2 тамшысы құйылады. Шикізаттың ұнтаққа ұсақталған аз мөлшерін сұйықтыққа енгізеді және жабын әйнекпен жауып, микроскоппен қарайды. Крахмал дәндері көк түске боялады.

Препаратты қара тушь ерітіндісінде дайындау

Төсеніш шыныға *P* қара тушь ерітіндісінің 2 тамшысы құйылады. Шикізаттың ұнтаққа ұсақталған аз мөлшерін сұйықтыққа енгізеді және жабын әйнекпен жабады және бірден микроскоппен қарайды (шамалы үлкейту). Шырыш қара фонда түссіз масса түрінде көрінеді.

Препаратты судан III ерітіндісінде дайындау

Төсеніш шыныға *P* судан III ерітіндісінің 2 – 3 тамшысын құяды. Шикізаттың ұнтаққа ұсақталған аз мөлшерін сұйықтыққа енгізеді және жабын әйнекпен жабады, қыздырады және микроскоппен қарайды. Қанық эфир майының тамшылары қызғылт сары – қызғылт түске боялады.

Препаратты b- нафтол (резорцин немесе тимол) ерітіндісінде дайындау

Төсеніш шыныға шамамен 0,1 г ұнтаққа ұсақталған шикізатты салады, *P* b- нафтол (*P* резорцин немесе *P* тимол) ерітіндісінің 1 – 2 тамшысын және *P* күкірт қышқылының 1 тамшысын қосады және микроскоппен қарайды. Инулин қызғылт-күлгін түске боялады, резорцин мен тимолды қолданған кезде қызғылт сары – қызыл түске боялады. Инулиннің болуы крахмал болмаған кезде ғана байқалады.

ЖАПЫРАҚТАР, ШӨПТЕР, ГҮЛДЕР

Бүтін және кесілген шикізат. Бүтін шикізатты зерттеу кезінде шеті мен тамырлары бар жапырақ пластинкаларының бөлігі қолданылады; шөптерде – жапырақ, кейде сабағының және гүлінің үзіндісі, гүлдерде айшанағы мен гүл күлтесі жеке қаралады. Кесілген шикізатты зерттеу кезінде жоғарыда аталған органдарға қатысы болуы мүмкін бірнеше әртүрлі бөліктер қолданылады.

Препаратты ағартуды екі тәсілмен жүргізуге болады:

- шикізат бөліктерін пробиркаға салады, *P* сумен (1:1) араластырылған 5% (м/көл) *P* натрий гидроксидінің ерітіндісін қосады және 1 – 2 минут қайнатады. Содан кейін ішіндегі затты фарфор шыныаяғына құйяды, сұйықтықты ағызып тастайды, шикізат бөліктерін *P* сумен мұқият жуады және *P* суда қалдырады. *P* судан зерттелетін материалды іреуіш инемен немесе күрекшемен алады және төсеніш шыныға *P* хлоралгидрат ерітіндісінің немесе *P* глицериннің тамшысына салады;

- шикізат бөліктерін *P* сумен (1:1) сұйытылған *P* хлоралгидрат ерітіндісінде 5 – 10 минут (ағартылғанға дейін) қайнатады, содан кейін төсеніш шыныға *P* хлоралгидрат ерітіндісінің немесе *P* глицериннің тамшысына салады, скальпельмен немесе іреуіш инемен екі бөлікке бөледі, олардың біреуін абайлап аударады. Нысанды жабын әйнекпен жабады, ауа көпіршіктері жойылғанға дейін аздап қыздырады және салқындатқаннан кейін екі жағын микроскоппен алдымен кіші ұлғайту, содан кейін үлкен ұлғайту арқылы қарайды. Қалың жапырақтардан микропрепараттар дайындау кезінде оларды алдын ала скальпельмен езеді.

Сабақтарын зерттеу үшін олардың кесінділерін 5 % (м/көл) *P* натрий гидроксиді ерітіндісінде қайнатады, *P* сумен мұқият жуады, эпидермисті скальпельмен немесе іреуіш инелермен алып тастайды және оны беткі қабатынан қарайды; қалған тіндерді төсеніш шыныда *P* хлоралгидрат ерітіндісінде немесе *P* глицеринде скальпельмен ұсақтап, препарат дайындайды.

P хлоралгидрат ерітіндісінде 10 минут қайнатқаннан кейін жапырақтар мен сабақтардың көлденең кесінділерін дайындау үшін шикізат бөліктерін тығынға немесе аюбадам өзегіне қысып, кесінді жасайды. Дайын кесінділерді *P* сумен жуады және *P* хлоралгидрат ерітіндісіне сала отырып, олардан микропрепараттар дайындайды.

ЖЕМІСТЕР МЕН ТҰҚЫМДАР

Бүтін шикізат. Тұқым мен жемісқап қабығы препараттарын беткі қабаттан немесе көлденең кесіндіден дайындайды.

Беткі қабаттан алынған қабық пен жемісқап препараттары. 2 – 3 тұқымды немесе жемісті пробиркада 5% *P* натрий гидроксиді ерітіндісінде 2 – 3 минут бойы қайнатады және *P* сумен мұқият жуады. Нысанды төсеніш шыныға орналастырады, іреуіш инемен тұқымның қабығын немесе жемісқап тіндерін бөліп алады және оларды *P* хлоралгидрат ерітіндісінде немесе *P* глицеринде қарайды.

Кесінділер. Кесінділерді дайындау үшін құрғақ жемістер мен тұқымдар бір тәулікке ылғалды камераға орналастырылып, алдын ала жұмсартылады. Бірнеше тамшы *P* хлороформ қосылған *P* су бар эксикатор ылғалды камера болып қызмет атқарады. Нысанның қатты болуына байланысты 15 – 30 минут бойы немесе одан да көп су буымен жұмсартуға болады.

Ұсақ жемістер мен тұқымдарды өлшемі 0,5 см х 0,5 см х 1,5 см болатын парафин блогына дәнекерлейді. Ол үшін қыздырылған іреуіш иненің ұшымен парафинді ерітіп, пайда болған шұңқырға объектіні тез салады (объектінің беті құрғақ болуы керек). Нысанның кесінділерін парафинмен бірге жасайды және микропрепараттарды *P* глицерин немесе *P* хлоралгидрат ерітіндісінде дайындайды.

Крахмалды, қанық эфир майларын, шырышты анықтау үшін *Микрохимиялық зерттеу* бөліміне сәйкес ұнтаққа ұсақталған шикізатқа қосымша микрохимиялық зерттеулер жүргізіледі. Қажет болса, ұнтаққа ұсақталған өсімдік шикізаты (жемістер, тұқымдар) майсыздандырылып, ағартылады.

ҚАБЫҚ

Бүтін және кесілген шикізат. Көлемі 2 – 3 см х 0.5 – 1 см болатын қабық бөліктерін 5 минут бойы *P* суы бар пробиркада қайнатады, содан кейін оларды қатаң көлденең немесе бойлық қима болатындай етіп скальпельмен тегістейді. Кесінділер жасалады және *P* хлоралгидрат немесе *P* глицерин ерітіндісінде микропрепараттар дайындалады.

Легнификацияланған элементтерді анықтау үшін төсеніш шыныдағы кесіндіге бірнеше тамшы *P* флороглюцин ерітіндісі және 1 тамшы 25% *P* күкірт қышқылы ерітіндісі қосылады. 1 минуттан кейін фильтр қағазының жолағымен сұйықтықты алып тастайды, кесіндіні *P* хлоралгидрат ерітіндісіне немесе *P* глицеринге салады, жабын әйнекпен жабады (қыздырмай қарайды); ағашқа айналған механикалық элементтер таңқурай түстес - қызыл түске боялады. Сонымен қатар сафранин ерітіндісін қолдануға болады. Кесінділерді 50% *P* спирттегі 10 г/л сафранин ерітіндісіне 30 минутқа (бюксте немесе сағат шыныға) салады, алдымен 50% *P* спиртпен, содан кейін қышқылдандырылған 96% *P* спиртпен жуады; 100 мл 96% *P* спиртке 2 тамшы концентрацияланған *P* хлорсутекті қышқылын қосады және төсеніш шыныға *P* глицеринге орналастырады; лигнификацияланған қабықшалар қызыл түске боялады.

Крахмалды анықтау үшін құрғақ қабықтан қырынды алады және оны *Люголь P* ерітіндісінде қарайды; крахмал дәндері көк түске боялады. Қолданар алдында ерітіндіні (1:4) қатынасында *P* сумен сұйытады. Ерітіндіні жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Ілік заттардың болуын анықтау үшін құрғақ қабықтың ішкі бетіне 1 тамшы 1 % (*м/көл*) темір (*III*) аммоний сульфаты *P* ерітіндісі немесе 3% (*м/көл*) темір (*III*) хлориді *P* ерітіндісі жағылады; кара-көк немесе кара-жасыл түске боялады.

Антраценнің туындыларын қабықтың ішкі бетіне 1 – 2 тамшы *натрий гидроксиді P* ерітіндісін жағу арқылы анықтайды; қан түстес қызыл бояу пайда болады.

Ұнтаққа ұсақталған шикізатты микрохимиялық зерттеуді *Микрохимиялық зерттеу* бөліміндегі нұсқауларға сәйкес жүргізеді.

ТАМЫРЛАР, ТАМЫР САБАҚТАР, ТҮЙНЕКТЕР, БАДАНАЛАР, ТҮЙНЕКБАДАНАЛАР

Бүтін шикізат. Көлденең және бойлық кесінділерді дайындайды. Жерасты органдарының кішкене кесігін суық суға салады және шамамен бір тәулік суық суда ұстайды, содан кейін 3 тәулікке 96% *P* спирт және *P* глицерин (1:1) қоспасына салады. Ылғалданған нысандарды қатаң көлденең немесе бойлық қима болатындай етіп скальпельмен тегістейді. Кесінділер жасайды және *P* хлоралгидрат ерітіндісінде немесе *P* глицеринде микропрепараттар дайындайды, диагностикалық белгілерді алдымен кіші ұлғайтуда, содан кейін үлкен ұлғайтуда қарайды.

Кесілген немесе бөлшектелген шикізат. Жерасты органдардың бөліктерін 5% (м/көл) *P* натрий гидроксидінің ерітіндісінде 3 – 5 минут қайнатады, *P* сумен мұқият жуады және кесектерді *P* хлоралгидрат ерітіндісінде немесе *P* глицеринде езіп, микропрепараттар дайындайды.

Лигнификацияланған элементтердің, крахмалдың, илік заттардың, антрацен туындыларының болуы *Қабық* бөліміндегі нұсқауларға сәйкес анықталады.

Құрғақ жерасты органдарының қырындыларымен немесе ұнтаққа ұсақталған шикізатпен *Микрохимиялық зерттеу* бөліміндегі нұсқауларға сәйкес шырышты, қанық эфир майын, инулинді анықтау үшін микрохимиялық реакциялар жүргізіледі.

ЛЮМИНЕСЦЕНТТІ МИКРОСКОПИЯ

Дәрілік өсімдік шикізатын сәйкестендіру үшін люминесцентті микроскопия әдісін (бұл орынды болған жерде) қолданады. Әдістің артықшылығы оны құрғақ өсімдік материалын зерттеу үшін қолдануға болады, одан қалың кесінділер немесе ұнтақ препараттары дайындалады және бастапқы (өзіндік) люминесценцияны бақылауға болады. Люминесцентті микроскопияны арнайы люминесцентті жарықтандырушылармен жабдықталған люминесцентті микроскоптардың көмегімен орындайды.

Микропрепараттарды дайындау

Микропрепараттарды дайындау үшін құрғақ немесе ұнтақталған дәрілік өсімдік шикізатын қолданады. Шикізатты алдын ала суға жібітпейді, өйткені бұл жасушалардан заттардың шайылып кетуіне әкеледі; ылғалды камерада аз уақыт жұмсартуға жол беріледі.

Жапырақтар. Препараттарды, әдетте, жапырақтар ұнтағынан дайындайды, оларды енгізілетін сұйықтықсыз қарайды. Ең жарық люминесценция лигнификацияланған элементтерге (талшық тамырлары, механикалық талшықтар), сондай-ақ әртүрлі эпидермальды түзілімдердің кутикулалары мен кутинизацияланған (шаштар, бездер және т.б.) қабықшаларына тән. Эпидермальды жасушаларда қоңыр, сары немесе жасыл-сары люминесценцияны қамтитын флавоноидтар жиі болады. Мезофилл

жасушалары химиялық құрамына байланысты әртүрлі қосындылардан тұрады — сары, көгілдір, жасыл-сары, қоңыр. Хлорофилл және кальций оксалаты кристалдары кептірілген өсімдік материалында люминесцияланбайды. Кесінді жасау қажет болса, жапырақты ылғалды камерада алдын ала жұмсартады және ұстараның көмегімен қалың кесінді жасайды (2 – 3 мм). Анағұрлым жұқа кесінділер енгізілетін сұйықтыққа салынып, жабын әйнекпен жабылады.

Енгізілетін сұйықтық ретінде *P су, P глицерин, поливинил спиртінің 50 г/л ерітіндісі*, флуоресцентті емес *P вазелин майы* пайдаланылады. Енгізілетін сұйықтық препарат қамтылатын люминесцентті заттарды ерітпеуі керек.

Шөптер. Шөптерді талдау кезінде жапырақтардың микропрепараттары дайындалады. Сабақ препаратын дайындау қажет болса, оны ылғалды камерада жұмсартады және кесінділер дайындайды. Қалың кесінділерді (2 – 3 мм) төсеніш шыныға бекітеді және енгізілетін сұйықтықсыз қарайды; жұқа кесінділерді қолайлы сұйықтыққа салады және жабын әйнекпен жабады. Ең жарық люминесценция өткізгіш шоқтардың лигнификацияланған элементтерінде (тамырлар мен механикалық талшықтар), қабықта және сабақтың өзегінде кездесетін склеренхималық жасушаларда болады. Эпидермис пен қабықта флавоноидтар жиі кездеседі; шикізаттың кейбір түрлерінде қоршау жасушаларында өткізгіш шоқтың айналасында құрамына байланысты әр түрлі жарқырауы бар алкалоидтар болады: көк, көгілдір, жасыл, жасыл-сары, алтын сары, қызғылт сары-қызыл.

Гүлдер. Препараттарды, әдетте, гүлдердің ұнтағынан немесе гүлдің (гүлшоғырдың) жеке бөліктерінен жиі дайындайды, оларды енгізілетін сұйықтықсыз қарайды. Гүлдерде флавоноидтар, каротиноидтар және флуоресценциясы бар басқа да заттар жиі кездеседі. Сары, жасыл-сары немесе көкшіл жарқылы бар тозаң дәндері айқын көрінеді.

Жемістер. Әдетте жемістің көлденең кесінділерін ылғалды камерада алдын ала жұмсартылғаннан кейін дайындайды және кесіндінің қалыңдығына байланысты енгізілетін сұйықтықта немесе онсыз қарайды. Жемістер үшін жемісқап тіндерінің люминесценциясы (экзокарпия, өткізгіш шоқтардың мезокарпия механикалық жасушалары) тән. Секреторлық каналдар айқын көрінеді: олардың құрамы анық жарқырайды; төселетін қабат жасушаларында әдетте сарғыш-қоңыр люминесценция болады. Каналдардың құрамында сары немесе сары-жасыл түсті жарық люминесцентті кристалды қосындылар жиі көрінеді.

Тұқымдар. Әдетте тұқымның көлденең кесінділері ылғалды камерада алдын ала жұмсартылғаннан кейін дайындалады және кесіндінің қалыңдығына байланысты оларды енгізілетін сұйықтықта немесе онсыз қарастырады. Склеренхимдік қабаттар айқын ерекшеленетін тұқым қабағының люминесценциясының сипатына назар аударады. Шырышы бар эпидермис жасушаларында әдетте көк-көгілдір жарқыл болады. Қанық майға бай эндоспермаға және ұрық тіндеріне көгілдір люминесценция тән.

Қабық. Қабықты дымқыл камерада алдын ала жұмсартады, қалың көлденең кесінділер дайындайды (3 – 5 мм-ге дейін), олар төсеніш шыныға бекітіліп, енгізілетін сұйықтықсыз қарайды; жұқа кесінділерді сұйықтыққа салады. Шикізаттың кейбір түрлері үшін қабықтың тығын қабатының люминесценциясы тән: тығын жасушаларының қабықшалары интенсивті жарық шығарады, олардың құрамы қошқыл қызыл (антоцианиндер). Механикалық элементтер ашық түсті және әр түрлі жарық шығарады (тін талшықтары мен тасты жасушалар): көгілдір, жасыл-көк, сарғыш-жасыл. Қабық паренхимасының люминесценциясы химиялық құрамға байланысты. Антрацен туындылары ашық қызғылт-сары немесе қызыл-қызғылт сары жарық шығарады. Илік заттар люминесценцияны "сөндіру" қасиетіне ие, сондықтан құрамында илік заттар бар тіндер қара-қоңыр, қара түсті болады.

Қабық ұнтағынан немесе қырындыдан дайындалған препаратты енгізілетін сұйықтықсыз қарайды. Онда механикалық элементтер айқын көрінеді.

Тамырлар, тамыр сабақтар, баданалар, түйнектер, түйнекбаданалар. Көлденең кесінділер, кесілген кесінділер, ұнтақ немесе қырынды препараттары дайындалады. Кесінділерді ылғалды камерада алдын ала жұмсартылған материалдан, жұқа ара немесе фреза көмегімен құрғақ материалдан кесілген (қалың тамырлар мен тамыр сабақтардан) кесінділер дайындалады. Ұстараның көмегімен кесілген жердің беткі қабатынан тозанданған жасушалар қабатын алып тастау үшін жұқа қабат алып тасталады. Қалың кесінділер мен кесілген жерлер (3 – 5 мм-ге дейін) төсеніш шыныға бекітіліп, оларды енгізілетін сұйықтықсыз қарайды. Жерасты органдары тығынының қабаты әдетте көмескі, қара түске жақын болады. Ағаш (тамырлар мен тамыр сабақтарда) және өткізгіш шоқтар, сондай-ақ склеренхимдік элементтер жарқын люминесцентті болады. Олардың жарқырауы әртүрлі: шикізат түріне қарай қоңыр-жасылдан, сары-жасылдан ашық көкке және интенсивті көкке дейін. Паренхималық тіндердің және әртүрлі секреторлық түзілімдер (бөлінділер орны, каналдар, өтетін орындар, сүтқұлақтар, әртүрлі идиобласттар) люминесценциясы олардың химиялық құрамына қарай түрлі болады. Секреторлық түзілімдерде жарқын люминесценциясы бар кумариндердің, алкалоидтардың, флавоноидтардың кристалды қосындылары кездеседі.

Ұнтақ препараттарында белгілі бір заттар қамтылған жеке тамырлар, механикалық талшықтар топтары, тасты жасушалар, жеке секреторлық түзілімдер және олардың сынықтары, паренхиманың айқын люминесцентті жасушалары көрінеді.

2.1.9. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ СЫНАҚТАР

201090001-2019

2.1.9.1. Таблеткалар мен капсулалардың ыдырауы

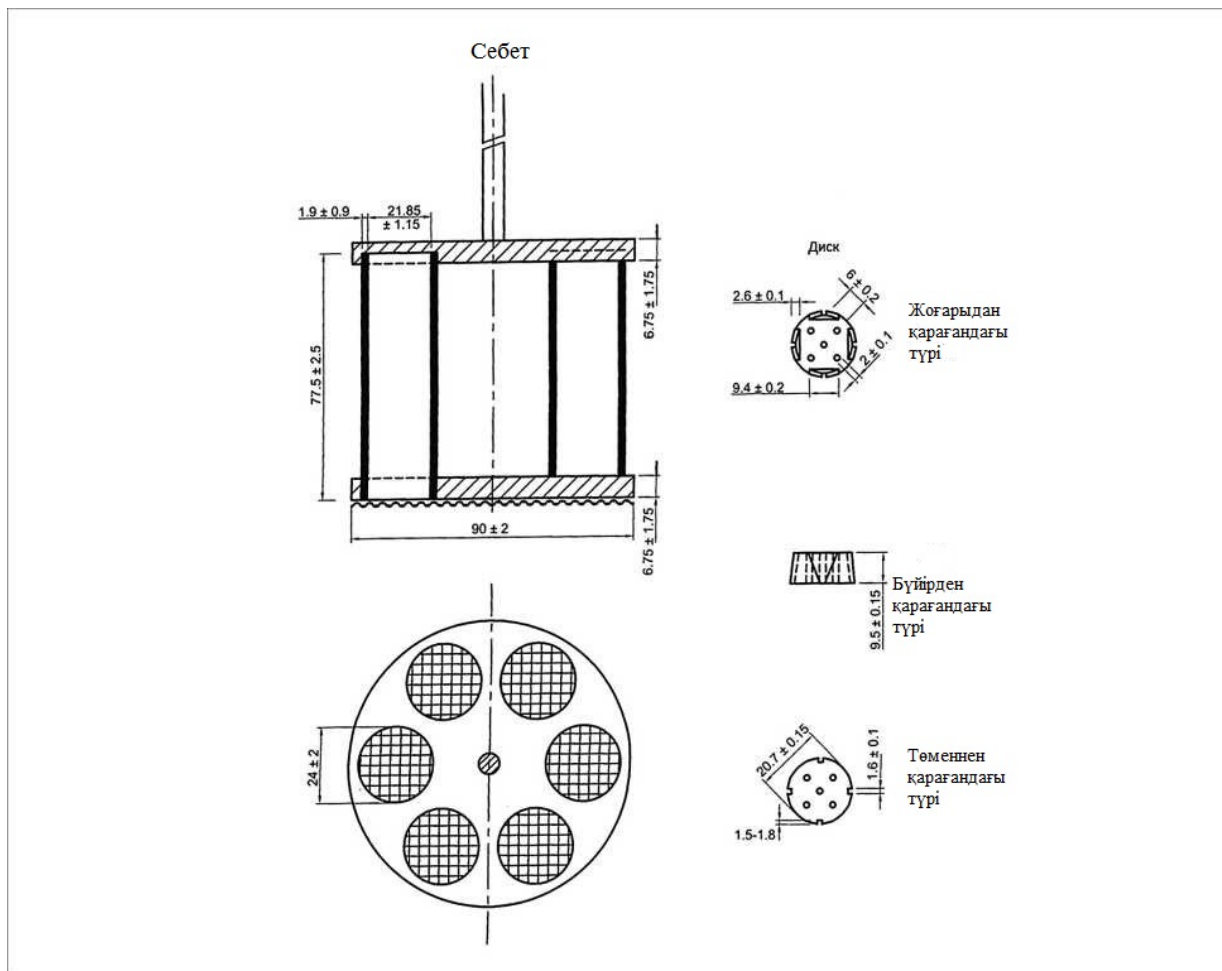
Сынақ төменде немесе жалпы немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген жағдайларда, қынаптық таблеткаларды, ректалдық және қынаптық капсулаларды қоспағанда, таблеткалар мен капсулалардың сұйық ортада белгілі бір уақыт аралығында ыдырау қабілетін анықтауға арналған.

Торда орналасқан немесе дискінің, егер дискілер пайдаланылған болса, төменгі бетіне жабысқан таблетканың (капсуланың) ерімейтін қабықшасының фрагменттерінен басқа, ешқандай қалдық болмаса немесе қалдық шыны таяқшаның жеңіл жанасуы кезінде ыдырайтын жұмсақ масса болса, үлгі ыдырады деп саналады. Мұндай қалдықтың болуы жеке фармакопея бабында айтылуға тиіс.

Ұзындығы 18 мм-ден аспайтын таблеткалар мен капсулалар үшін А құрал-жабдығын қолданады. Ал үлкен таблеткалар мен капсулалар үшін Б құрал-жабдығын қолданады.

Көлемі 18 мм аспайтын таблеткалар мен капсулалар үшін А сынақ

Жабдықтар. А құрал-жабдығы (2.1.9.1-1-сурет) ыдырауды анықтау үшін құрама себеттен, сыйымдылығы 1 л сұйықтыққа арналған шыны түтік ыдыстан, сұйықтықтың температурасын (37 ± 2) °С шегінде ұстап тұратын термостатикалық құрылғыдан және жиілігі 1 мин. 29 – 32 цикл болатын тік жазықтықта 53 кем емес және 57 мм аспайтын қашықтықта себетке қайтарымды ілгерілемелі қозғалысты хабарлайтын электромеханикалық құрылғыдан тұрады.



2.1.9.1.-1-сурет. – Таблеткалар мен капсулалардың ыдырауын анықтау үшін А құрал-жабдығының құрамдас бөліктерінің құрылымы мен өлшемдері. Өлшемдер миллиметрде көрсетілген

Аспаптың негізгі бөлігі ішкі диаметрі $21,85 \pm 1,15$ мм және қабырғасының қалыңдығы $1,9 \pm 0,9$ мм болатын, ұзындығы $77,5 \pm 2,5$ мм 6 цилиндрлі шыны түтіктері бар құрама себеттен тұрады. Түтіктерді тік қалыпта үстіңгі және астыңғы жағынан диаметрі 90 ± 2 мм, қалыңдығы $6,75 \pm 1,75$ мм, әрқайсысының диаметрі 24 ± 2 мм болатын 6 саңылауы бар екі қапталған пластмасса пластиналары ұстап тұрады. Саңылаулар пластинаның ортасынан бірдей қашықтықта орналасқан және бір-бірінен тең қашықтықта орналасқан. Төменгі пластинаның төменгі бетіне диаметрі $0,615 \pm 0,045$ мм тот баспайтын болат сымнан жасалған, көлемі $2,0 \pm 0,2$ мм саңылаулары бар тор бекітілген. Пластиналар шеңбер бойымен бір-біріне қатысты тік металл шыбықтармен тығыз бекітілген. Жоғарғы пластинаның ортасына қарай тағы бір металл шыбық бекітілген, бұл себетті оны көтеріп, түсіре алатын механикалық құрылғыға бекітуге мүмкіндік береді. Жоғарыға қозғалу үшін қажет уақыт төмен қозғалу үшін қажет уақытқа тең; қозғалыс бағытының өзгеруі біртіндеп жүреді.

Себет ось бойымен тігінен қозғалады. Көлденең жазықтықта осьтің көрінетін бғысуы болмау керек.

Аспаптың конструкциясында дискілерді пайдалану қарастырылған. Бұл ретте әрбір шыны түтік диаметрі $20,7 \pm 0,15$ мм және биіктігі $9,5 \pm 0,15$ мм болатын, тығыздығы $1,18 - 1,20$ г/см³ мөлдір пластмассадан жасалған цилиндр пішінді дискімен жабдықталады. Дискіде диаметрі $2,0 \pm 0,1$ мм 5 параллель тесік бұрғыланды; олардың бірі дискінің ортасында, қалған 4-і дискінің ортасынан радиусы $6,0 \pm 0,2$ мм шеңбер бойымен біркелкі орналасқан. Дискінің бүйір бетінде трапеция тәрізді симметриялық пішінді 4 ойық кесілген, олар дискінің жоғарғы және төменгі беттеріне перпендикуляр. Ойықтың параллель жақтары дискінің шеттеріне сәйкес келеді және шеңберді бойлай орналасқан екі көрші тесіктерді жалғайтын ойда бар сызыққа параллель болады. Дискінің төменгі бетіндегі трапециясының параллель жағының ұзындығы $1,5 - 1,8$ мм, ойық квадрат түрінде болады. Дискінің жоғарғы бетіндегі трапецияның параллель жағының ұзындығы $9,4 \pm 0,2$ мм, ал ортасы диск шеңберінен $2,6 \pm 0,1$ мм қашықтықта орналасқан. Дискінің барлық беттері тегіс.

Дискілерді қолдану жалпы немесе жеке фармакопея бабында жазылған.

Себетті биіктігі 149 ± 11 мм, ішкі диаметрі 106 ± 9 мм болатын стаканға салады. Сұйықтықтың көлемі себетті жоғарғы шеткі қалыпқа көтерген кезде тор сұйықтық бетінен кемінде 15 мм төмен, ал себетті төменгі шеткі қалыпқа түсірген кезде түтік ыдыстың түбінен 25 мм жоғары болатындай және шыны түтіктердің жоғарғы ашық ұштары сұйықтық бетінен шығып тұратындай болуы керек.

Себеттің конструкциясы шыны түтіктер мен сым торларға қойылатын жоғарыда көрсетілген талаптарды сақтаған жағдайда өзгеруі мүмкін.

Әдістеме. Егер жалпы немесе жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаса, сынақ жүргізу үшін таблеткалардың (немесе капсулалардың) 18 үлгісі іріктеп алынады. 6 түтіктің әрқайсысына бір үлгі, егер жазылған болса, диск қойылады. Себетті жалпы немесе жеке фармакопея бабында көрсетілген сұйықтығы бар түтік ыдысқа салады және аспапты қосады. Белгіленген уақыт өткеннен кейін себетті алады, таблеткалар мен капсулалардың жай-күйі зерттеледі. Барлық үлгілер ыдырауы керек. Егер 1 немесе 2 үлгі ыдырамаса, сынақты қосымша 12 үлгіде қайталайды. 18 үлгінің кемінде 16-сы ыдырауы тиіс.

Көлемі 18 мм-ден асатын таблеткалар мен капсулалар үшін Б сынақ

Жабдық. Б құрал-жабдығы (2.1.9.1-2-сурет) ыдырауды анықтау үшін қатты себеттен, сыйымдылығы 1 л сұйықтыққа арналған шыны түтік ыдыстан, сұйықтықтың температурасын (37 ± 2) °С шегінде ұстап тұратын термостатикалық құрылғыдан және 1 минутына жиілігі 29 – 32 цикл болатын тік жазықтықта кемінде 53 және 57 мм аспайтын қашықтықта себетке қайтарымды ілгерілемелі қозғалысты хабарлайтын электромеханикалық құрылғыдан тұрады.

Аспаптың негізгі бөлігі ішкі диаметрі $33,0 \pm 0,5$ мм және қабырғасының қалыңдығы $2,5 \pm 0,5$ мм болатын, ұзындығы $77,5 \pm 2,5$ мм 3 цилиндрлі шыны түтіктері бар себеттен тұрады. Түтіктерді тік қалыпта үстіңгі және астыңғы жағынан диаметрі 97 мм, қалыңдығы 9 мм 3 тесігі бар екі қапталған пластмасса пластиналар ұстап тұрады. Саңылаулар пластинаның ортасынан бірдей қашықтықта орналасқан және бір-бірінен тең қашықтықта орналасқан. Төменгі пластинаның төменгі бетіне диаметрі $0,63 \pm 0,3$ мм тот баспайтын болат сымнан жасалған, көлемі $2,0 \pm 0,2$ мм саңылаулары бар тор бекітілген. Пластиналар шеңбер бойымен тік металл шыбықтармен 77,5 мм қашықтықта бір-біріне қатысты тығыз бекітілген. Жоғарғы пластинаның ортасына қарай тағы бір металл шыбық бекітілген, бұл себетті оны көтеріп, түсіре алатын механикалық құрылғыға бекітуге мүмкіндік береді. Жоғарыға қозғалу үшін қажет уақыт төмен қозғалу үшін қажет уақытқа тең; қозғалыс бағытының өзгеруі біртіндеп жүреді.

Себет ось бойымен тігінен қозғалады. Көлденең жазықтықта осьтің көрінетін ығысуы болмау керек.

Аспаптың конструкциясында дискілерді пайдалану көзделген. Әрбір шыны түтік диаметрі $31,4 \pm 0,13$ мм және биіктігі $15,3 \pm 0,15$ мм болатын, тығыздығы $1,18 - 1,20$ г/см³ мөлдір пластмассадан жасалған цилиндр пішінді дискімен жабдықталады. Дискіде диаметрі $3,15 \pm 0,1$ мм 7 параллель саңылау бұрғыланды; олардың бірі дискінің ортасында, қалған 6-ы дискінің ортасынан 4,2 мм радиуста шеңбер бойымен біркелкі орналасқан. Дискілер 2.1.9.1.-1-суреттегі өлшемдерге сәйкес келеді.

Дискілерді қолдану жалпы немесе жеке фармакопоя бабында жазылған.

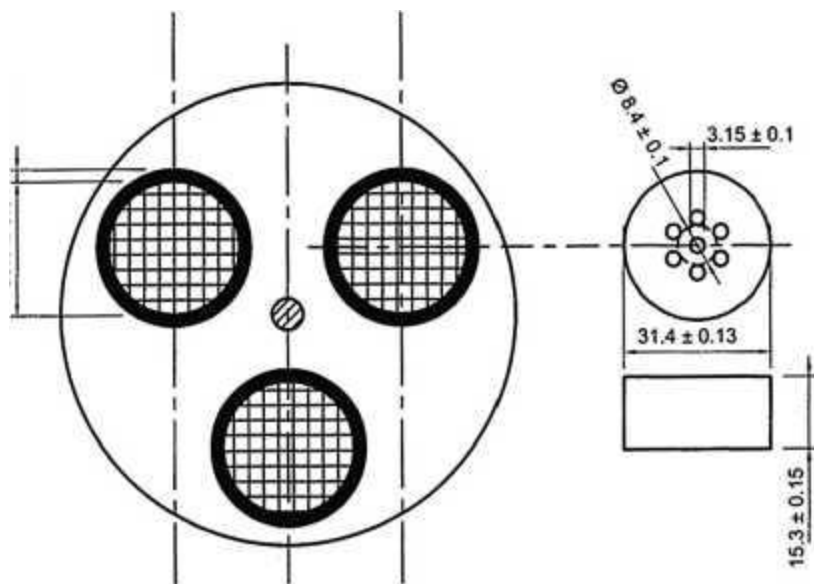
Модификацияланған дискілерді пайдалана отырып, автоматты түрде детектірлеу дискілерді қолдану көрсетілген немесе рұқсат етілген жағдайларда рұқсат етіледі. Мұндай дискілер материалдың тығыздығы мен өлшемі бойынша осы бөлімде келтірілген талаптарға сәйкес келуі тиіс.

Себетті стаканға салады. Сұйықтықтың көлемі себетті жоғарғы шеткі қалыпқа көтерген кезде тор сұйықтық бетінен кемінде 15 мм төмен, ал себетті төменгі шеткі қалыпқа түсірген кезде ыдыстың түбінен 25 мм жоғары болатындай және шыны түтіктердің жоғарғы ашық ұштары сұйықтық бетінен шығып тұратындай болуы керек.

Себеттің конструкциясы шыны түтіктер мен сым торларға қойылатын жоғарыда көрсетілген талаптарды сақтаған жағдайда өзгеруі мүмкін.

Әдістеме. Сынақ жүргізу үшін таблеткалардың (немесе капсулалардың) 6 үлгісі іріктеп алынады және оны екі себетті бір мезгілде пайдалана отырып не сынақты қайталай отырып жүргізеді. Әрбір түтікке бір-бір үлгіден, ал егер жазылған болса, диск салынады. Себетті жалпы немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген сұйықтығы бар

түтік ыдысқа түсіреді және аспапты қосады. Белгіленген уақыт өткеннен кейін себетті алады, таблеткалар мен капсулалардың жай-күйін зерттейді. Барлық үлгілер ыдырауы тиіс.



2.1.9.1.-2-сурет. – Таблеткалар мен капсулалардың ыдырауын анықтау үшін Б құрал-жабдығының құрамдас бөліктерінің құрылымы мен өлшемдері. Өлшемдер миллиметрде көрсетілген

201090002-2019

2.1.9.2. Суппозиторийлердің, қынаптық таблеткалардың, ректальді және қынаптық капсулалардың ыдырауы

Сынақ суппозиторийлердің, қынаптық таблеткалардың, ректальді және қынаптық капсулалардың сұйық ортада белгілі бір уақыт аралығында төменде, сондай-ақ жеке фармакопоя бабында немесе тиісті жалпы фармакопоя баптарында көрсетілген жағдайларда, жұмсару немесе ыдырау қабілетін анықтауға арналған.

Жабдық. Аспап (2.1.9.2-1-сурет) қабырғаларының тиісті қалыңдығы бар мөлдір шыныдан немесе пластмассадан жасалған іші бос цилиндрден тұрады, оның ішінде үш ұстағыштың көмегімен металл құрылғы бекітілген. Құрылғы бір-бірінен 30 мм қашықтықта бекітілген тот баспайтын металдан жасалған 2 перфорацияланған диск болып табылады. Дискілердің диаметрі цилиндрдің ішкі диаметріне тең, әр дискіде диаметрі 4 мм 39 саңылау бар.

Сынақтар осындай 3 аспаптың көмегімен жүзеге асырылады, олардың әрқайсысы жеке үлгіні қамтиды. Әрбір аспапты сұйық ортамен толтырылған, сыйымдылығы кемінде 4 л термостаттайтын құрылғысы бар түтік ыдысқа салады.

Сұйық орта ретінде, егер жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаса, (36,5 ± 0,5) °С дейін қыздырылған суды пайдаланады.

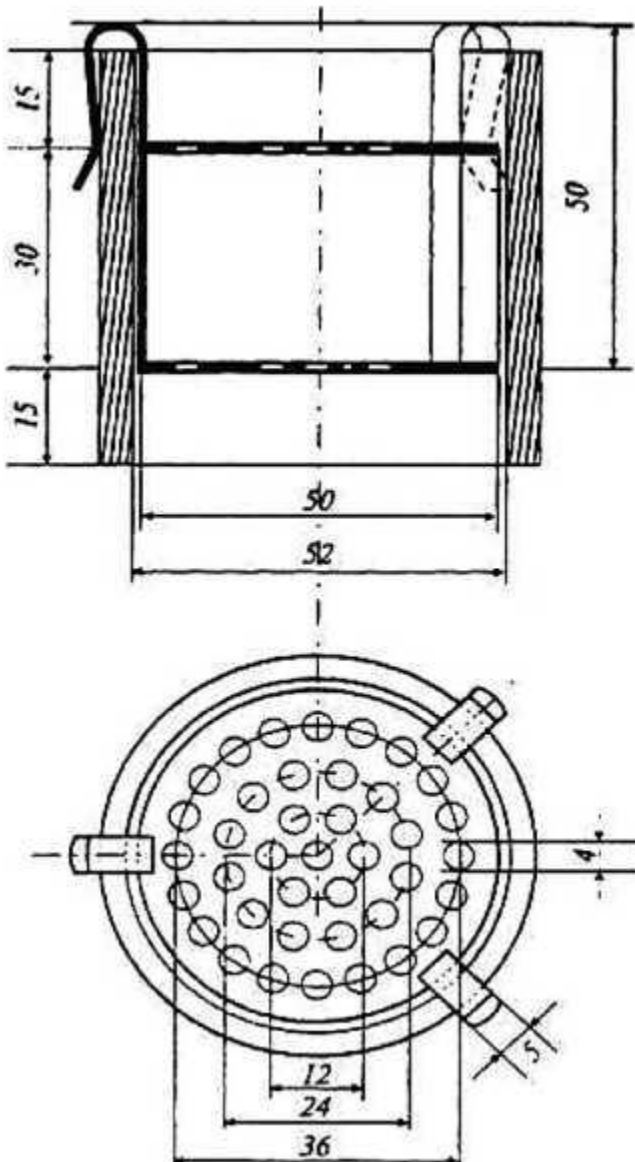
Түтік ыдыс баяу қозғалатын араластырғышпен және аспапты сұйық ортаның бетінен кемінде 90 мм төмен тік қалыпта ұстап тұратын және оны ортадан шығармай 180° айналдыруға мүмкіндік беретін құрылғымен жабдықталған.

Үш аспапты сыйымдылығы кемінде 12 литр болатын бір түтік ыдысқа салуға болады.

Суппозиторийлерге арналған сынақ әдістемесі. Сынақ үш суппозиторийде жүргізіледі. Әрбір үлгіні құрылғының төменгі дискісіне орналастырады, құрылғыны аспаптың цилиндріне орнатады және бекітеді. Аспапты сұйық ортасы бар түтік ыдысқа салады және сынақты бастайды. Аспаптарды әр 10 минут сайын аударады.

Жеке фармакопея бабында көрсетілген уақыт өткеннен кейін талданатын үлгілердің жай-күйі зерттеледі.

Егер барлық үлгілер ыдыраса, препарат сынақтан өтеді.



2.1.9.2.-1-сурет. – Суппозиторийлердің ыдырауын анықтауға арналған аспап. Өлшемдер миллиметрмен көрсетілген

Қынаптық таблеткаларды, ректальді және қынаптық капсулаларды сынау әдістемесі. Ұстағыштарға орнатылған жоғарыда сипатталған аспапты қолданады (2.1.9.2-2-сурет). Аспапты сұйық ортаға толтырылған, ыңғайлы диаметрдегі зертханалық стаканға орналастырады, бұл ретте сұйық ортаның беті жоғарғы тұрған перфорацияланған дискіден сәл төмен болуы керек. Содан кейін тамшуырдың көмегімен көрсетілген сұйық ортаны дискінің перфорациялары сұйық ортаның жұқа қабатымен жабылғанша қосады.

Сынақ үш вагинальды таблеткада немесе үш ректальды немесе вагинальды капсулаларда жүргізіледі. Әр таблетка немесе капсула жеке-жеке құрылғының жоғарғы дискісіне бөлек орналастырылады, ылғалдылықтың тиісті жағдайларын сақтау үшін аспапты шыны пластинамен жабады.

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген уақыт өткеннен кейін талданатын үлгілердің жай-күйі зерттеледі.

Егер барлық үлгілер ыдыраса, препарат сынақтан өтті.

Нәтижелерді интерпретациялау. Егер:

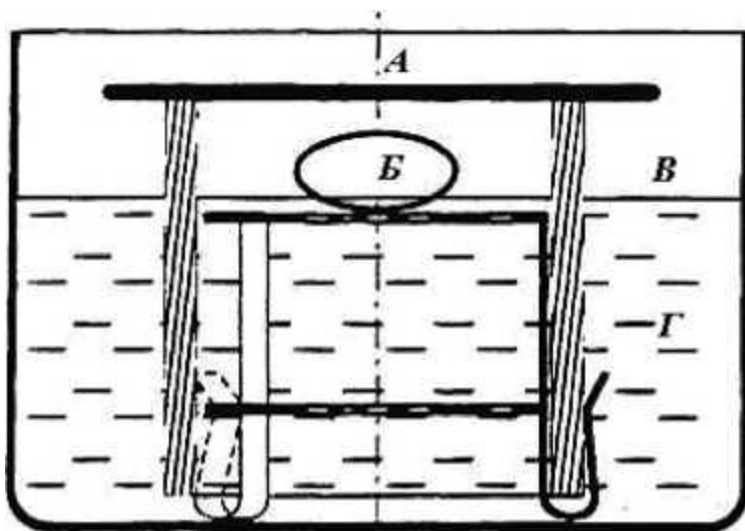
а) үлгілер толығымен ерісе;

б) суппозиторий компоненттерінің бөлінуі байқалса: балқытылған липофильді заттар сұйық ортаның бетіне жайылды, ерімейтін компоненттер түбіне шөкті, ал еритін заттар ереді; құрамы мен алу әдісіне байланысты компоненттер көрсетілген жолдардың біреуі немесе бірнешеуі арқылы бөлінуі мүмкін;

в) үлгіні жұмсарту компоненттер толық бөлінбестен, пішіннің айтарлықтай өзгеруімен бірге жүрсе; суппозиторийде шыны таяқшаның қысымына тойтарыс беретін қатты ядроның болмауы да жұмсарту болып саналса;

г) перфорацияланған дискіде тұнба болмаса немесе қалған тұнба шыны таяқшаның қысымына тойтарыс беретін қатты ядросы жоқ тек жұмсақ немесе көбік тәрізді массадан тұрса (вагинальды таблеткалар);

д) ішіндегі заттың босап шығуына мүмкіндік беретін ректальды немесе вагинальды капсуланың желатин қабықшасының жарылуы байқалса, үлгілер ыдырады деп саналады.



2.1.9.2.-2-сурет. – Қынаптық таблеткалардың, ректальді және қынаптық капсулалардың ыдырауын анықтауға арналған аспап. А – шыны пластина; Б – қынаптық таблетка немесе ректальді капсула немесе қынаптық капсула; В – судың беті; Г – су; Д – стакан

201090003-2019

2.1.9.3. Қатты дозаланған дәрілік нысандарды ерітуге арналған сынақ

"Еріту" сынағы белгілі бір уақыт аралығында төменде көрсетілген жағдайларда, сондай-ақ жеке фармакопоя бабында және тиісті жалпы фармакопоя баптарында көрсетілген жағдайларда қатты дозаланған дәрілік нысаннан еру ортасына босап шығуы тиіс әрекет ететін заттың мөлшерін айқындауға арналған.

"Еріту" сынағы қатты дозаланған дәрілік нысандар қасиеттерінің тұрақтылығын және өндірістік процестің тиісті жағдайларын растау мақсатында олардың сапасын бақылау кезінде жүргізіледі.

Әрекет ететін заттардың босап шығу жылдамдығына байланысты барлық қатты дозаланған дәрілік нысандар (таблеткалар, түйіршіктер (еру уақыты 5 минуттан асатын) және капсулалар) мынадай топтарға бөлінеді:

1-топ: таблеткалар; қабықшамен қапталған таблеткалар; түйіршіктер (еру уақыты 5 минуттан асады); қабықшамен қапталған түйіршіктер; капсулалар (босап шығуы стандартты таблеткалар, капсулалар, түйіршіктер);

2-топ: босап шығуы кейінге қалдырылған таблеткалар, капсулалар және түйіршіктер;

3-топ: босап шығуы ұзаққа созылатын таблеткалар, капсулалар және түйіршіктер.

Бұл бөлімде дәрілік нысан бірлігі деп бір таблетка немесе бір капсула немесе түйіршіктердің көрсетілген саны түсініледі.

1-аспап (айналмалы себет). Аспап (2.1.9.3.-1-суретті қараңыз):

- боросиликат шыныдан немесе басқа қолайлы мөлдір инертті материалдан жасалған жартышарлы (*B*) түбі бар ерітуге арналған цилиндр тәрізді түтік ыдыстан тұрады. Ерітуге арналған ыдыстың номиналды сыйымдылығы 1000 мл; биіктігі 160 – 210 мм; ішкі диаметрі 98 – 106;

- жеке фармакопоя бабында көрсетілген себеттің айналу жылдамдығынан $\pm 4\%$ шегінде себеттің айналу жылдамдығын ұстап тұратын жылдамдықты реттегіші бар қозғалтқыштан;

төменгі бөлігіне цилиндр тәрізді себет (*B*) бекітілген тік біліктен (*A*) тұратын \pm араластырғыш элементтен тұрады. Біліктің айналу осі ыдыстың тік осінен 2 мм-ден артық ауытқымауы тиіс. Біліктің айналуы айтарлықтай тербелусіз бірқалыпты болуы керек.

Себет екі бөліктен тұрады: диаметрі $2,0 \pm 0,5$ мм болатын тесіктері бар жоғарғы бөлігі білікке дәнекерленуі тиіс және 3 серпімді қысқышпен немесе сыналатын дәрілік затты енгізу үшін себеттің төменгі бөлігін алып тастауға мүмкіндік беретін басқа қолайлы құралмен жабдықталуы тиіс. Себеттің алынатын бөлігі диаметрі 0,22 – 0,31 мм болатын сымнан көлемі 0,36 – 0,44 мм саңылаудан жасалатын, тік тігіспен дәнекерленген металл сым торынан жасалған. Тордың цилиндр тәрізді пішіні бар, үстіңгі және астыңғы жағы металл жақтаумен шектелген.

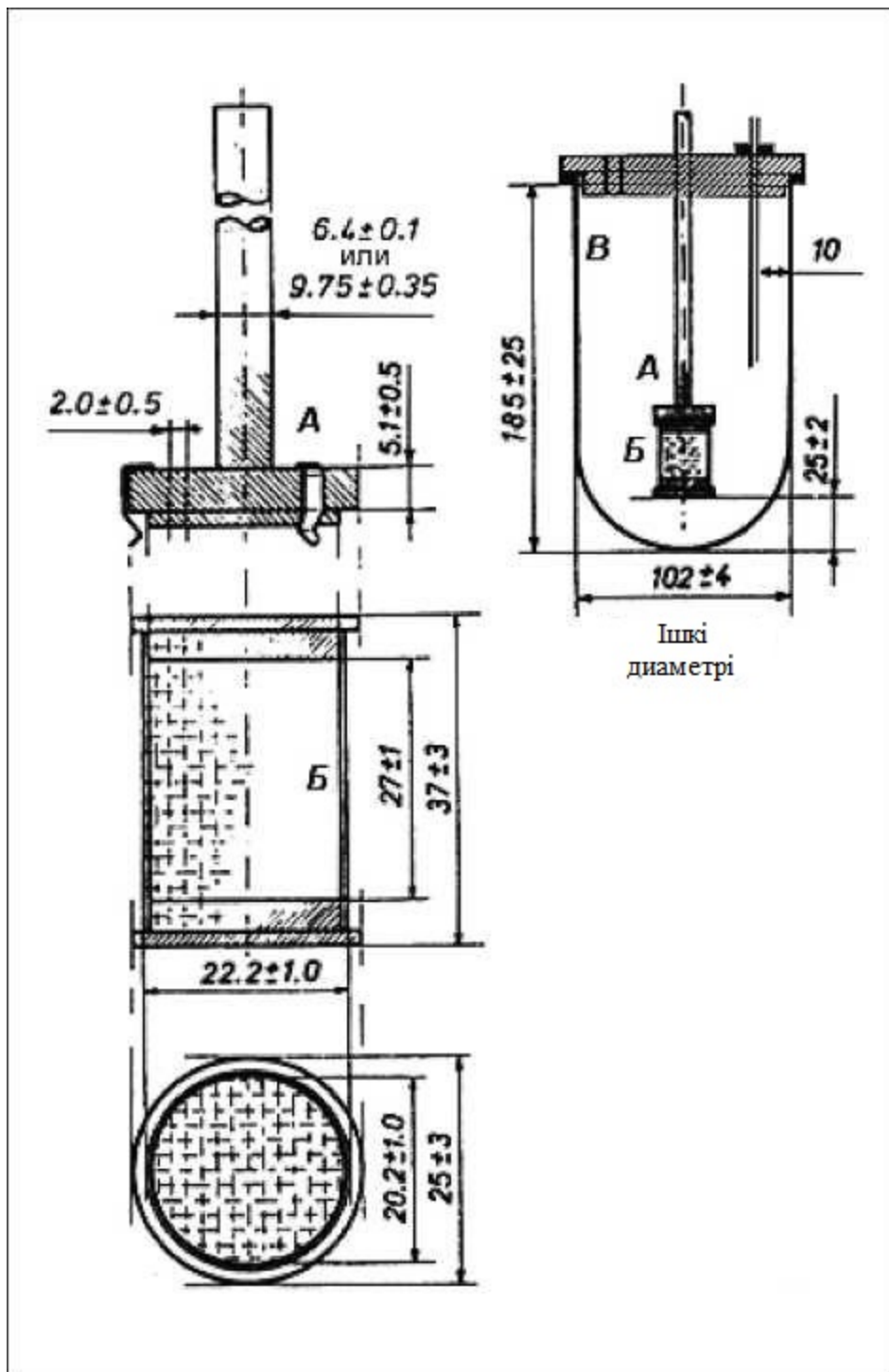
Агрессивті қышқыл ерітінділерді қолданған кезде қалыңдығы 2,5 мкм болатын алтын қабатымен жалатылған себет қолданылады.

Ерітуге арналған түтік ыдыстың түбі мен себет арасындағы арақашықтық 23 – 27 мм құрауы керек.

Еріту ортасының булануын болдырмау үшін ерітуге арналған түтік ыдыстар себет осінің өтуі үшін орталық саңылауы бар, сондай-ақ термометрге және сынама алуға арналған саңылаулары бар қақпақтармен жабылуы тиіс.

Еріту ортасының температурасын ($37 \pm 0,5$) °C ұстап тұру үшін аспап термостатталатын сұйықтықтың тұрақты көлемі бар су моншасымен жабдықталуы керек.

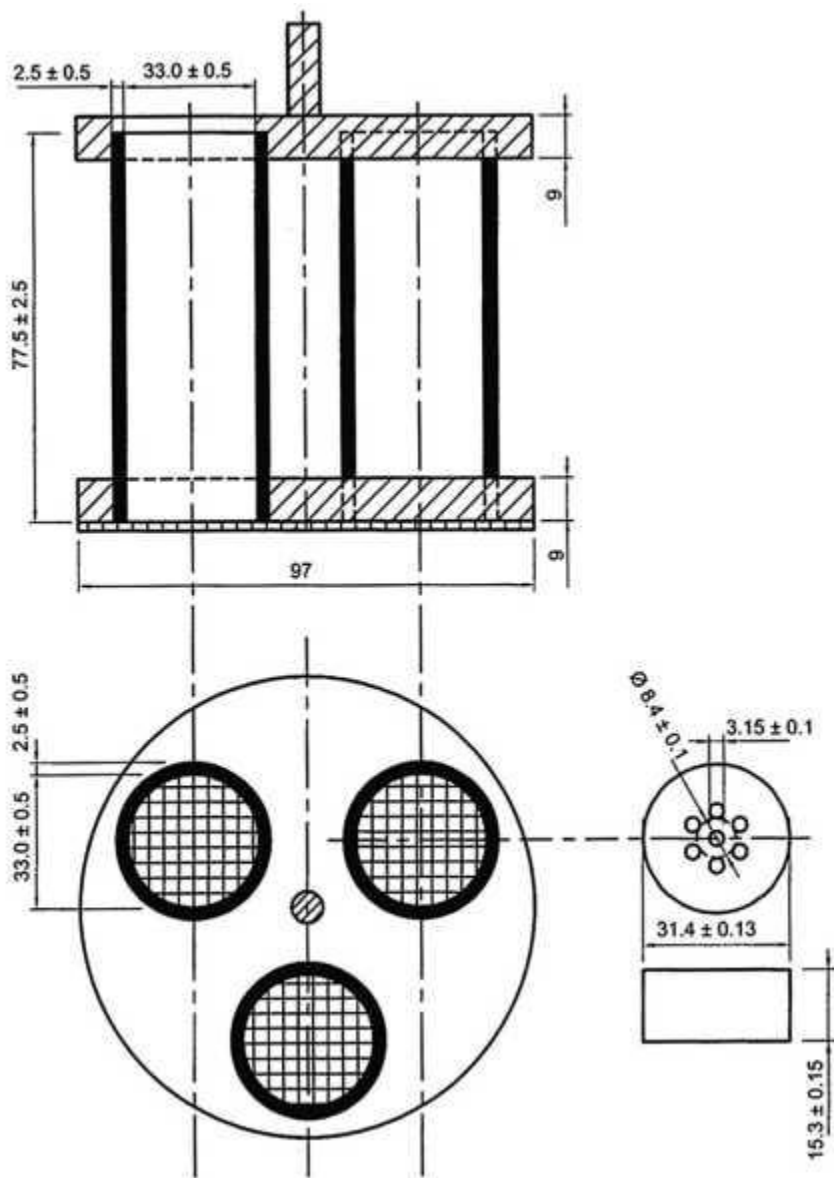
Аспаптың құрамдас бөліктері, сондай-ақ аспап орналасқан қоршаған орта ауыспалы элементтің бірқалыпты айналу шегінен шығатын айтарлықтай қозғалыс, тербеліс немесе діріл шығармауы керек. Сынақ процесінде сыналатын препарат пен араластырғышқа бақылау жүргізуге мүмкіндік беретін аспапты пайдаланған жөн.



2.1.9.3.1.-1-сурет. – 1-аспап, араластырғыш элемент – себет (өлшемдер миллиметрде көрсетілген)

2-аспап (қалақты араластырғыш). Жоғарыда сипатталған 1-аспаптың комплектациясы қолданылады, онда араластырғыш элемент ретінде қалақтан және біліктен тұратын қалақ орнатады. Білік оның осі ыдыстың тік осінің кез келген нүктесінен 2 мм-ден аспайтын арақашықтықта болатындай етіп орналастырылуы және сынақ нәтижелеріне әсер етуі мүмкін елеулі тербелістерсіз бірқалыпты айналуы тиіс. Қалақтың орталық тік сызығы қалақтың төменгі бөлігі біліктің төменгі бөлігінің

деңгейінде болатындай біліктің осінен өтуі керек. Тиісті спецификациясы бар қалақты араластырғыш 2.1.9.3.-2-суретте келтірілген. Сынақ барысында қалақтың төменгі бөлігі мен түтік ыдыс түбінің ішкі беті арасындағы арақашықтық 25 ± 2 мм деңгейінде ұсталуы тиіс. Металдан немесе қолайлы инертті қатты материалдан жасалған қалақ пен білік біртұтас конструкция болуы керек. Сынақ процесінде берік бекітілген, екі алмалы-салмалы бөліктерден тұратын құрылғыларды пайдалануға жол беріледі.

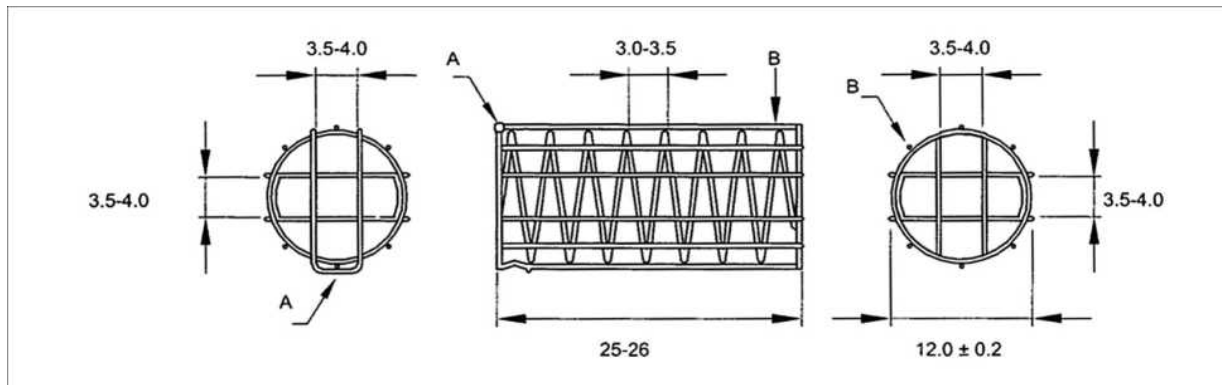


2.1.9.3.-2-сурет. – 2-аспап, араластырғыш элемент – қалақ (өлшемдер миллиметрде көрсетілген)

Қалақ пен білікке қорғанышты инертті жабын жағылуы мүмкін. Қалақтың айналуының алдында дәрілік нысанның бірлігі ыдыстың түбіне орналастырылады. Қалқып шығудың алдын алу үшін дәрілік нысанның бірлігіне инертті материалдың кішкене бөлігін бекітеді, мысалы сым спиралінің бірнеше орамын немесе 2.1.9.3 -3-

суретте көрсетілген құрылғыны бекітуге болады. Басқа валидацияланған құрылғыларды пайдалануға жол беріледі.

А және В өлшемдеріндегі айырмашылықтар орталық ось айналасында айналдырған кезде 0,5 мм-ден аспауы керек. Басқа нұсқаулар болмаған кезде ауытқулар $\pm 1,0$ мм болуы мүмкін.



2.1.9.3.-3-сурет. – Батыруға арналған баламалы құрылғы (өлшемдері миллиметрде көрсетілген). А – қышқылға төзімді сым қысқыштар; В – қышқылға төзімді сым негіз

3-аспап (порпенді цилиндр). Аспап цилиндрлі жайпақ түпті шыны түтік ыдыстар жиынтығынан; қайтымды ілгерілеме қозғалыстар жасайтын шыны цилиндрлер жиынтығынан; инертті фитингтерден (316 типті тот баспайтын болаттан немесе басқа да қолайлы материалдан жасалған) және қолайлы сіңірмейтін инертті материалдардан дайындалған және қайтымды ілгерілеме қозғалыстар жасайтын цилиндрлердің түбі мен үстін жабатындай етіп жасалған елеуіштер; цилиндрлерді ыдыстардың ортасында тік қайтымды ілгерілемелі қозғалысқа әкелетін және қажет болған жағдайда оларды ыдыстардың әртүрлі қатарларында көлденең жылжытатын мотор мен жетек жүйелерден тұрады. Түтік ыдыстар сынақ барысында $37 \pm 0,5$ °С температураны ұстап тұруға мүмкіндік беретін тиісті мөлшердегі су моншасына жартылай батырылады. Аспаптың құрамдас бөліктері, сондай-ақ аспап орналасқан қоршаған орта цилиндрлердің бірқалыпты қайтымды ілгерілеме қозғалысы шегінен шығатын елеулі қозғалыс, тербеліс немесе діріл шығармауы керек. Цилиндрлердің қайтымды ілгерілеме қозғалысының жылдамдығын таңдау және оның мәнін $\pm 5\%$ шегінде ұстау мүмкіндігі бар аспапты пайдаланады. Сыналатын препаратқа және қайтымды ілгерілеме қозғалыстар жасайтын цилиндрлерге бақылау жүргізуге мүмкіндік беретін аспапты қолданған жөн. Сынақ кезінде буланудың алдын алу үшін түтік ыдыстарды қақпақпен жабады. Жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде аспап элементтері 2.1.9.3-4-суретте келтірілген өлшемдерге сәйкес келуі тиіс.

4-аспап (ағынды ұяшық). Аспап еріту ортасына арналған резервуар мен сорғыдан; ағынды ұяшықтан; еріту ортасының температурасын $37 \pm 0,5$ °С ұстап тұру үшін су

моншасынан тұрады. Жеке фармакопея бабында көрсетілген өлшемдегі ұяшықты пайдаланады.

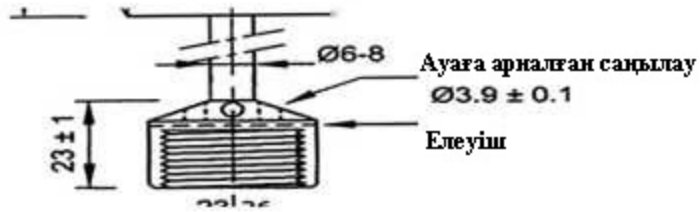
Еріту ортасын сорғының көмегімен ағынды ұяшық арқылы жоғары қарай тартады. Сорғы стандартты жылдамдығы 4 мл/мин, 8 мл/мин және 16 мл/мин болатын 240 мл/сағ-тан 960 мл/сағ-қа дейін ағын беруді өзгерту диапазонын қамтуы және ағынның номиналды жылдамдығынан $\pm 5\%$ дәлдікпен ағынның тұрақтылығын қамтамасыз етуі тиіс; ағынның профилі пульсациясы 120 ± 10 пульс/мин болатын синусоидалық болуы тиіс. Сорғыны пульсациясыз қолдануға рұқсат етіледі. Ағынды ұяшықты пайдалана отырып, сынау әдістемесі ағын жылдамдығы мен пульсация параметрлерін қамтуы тиіс



Ауаға арналған саңылау

Ø3.9 ± 0.1

Буды айналдыруға арналған қақпақ



Ауаға арналған саңылау

Ø3.9 ± 0.1

Елеуіш

400 ± 4

Қайтымды ілгерілеме қозғалыстар жасайтын шыны цилиндрлер



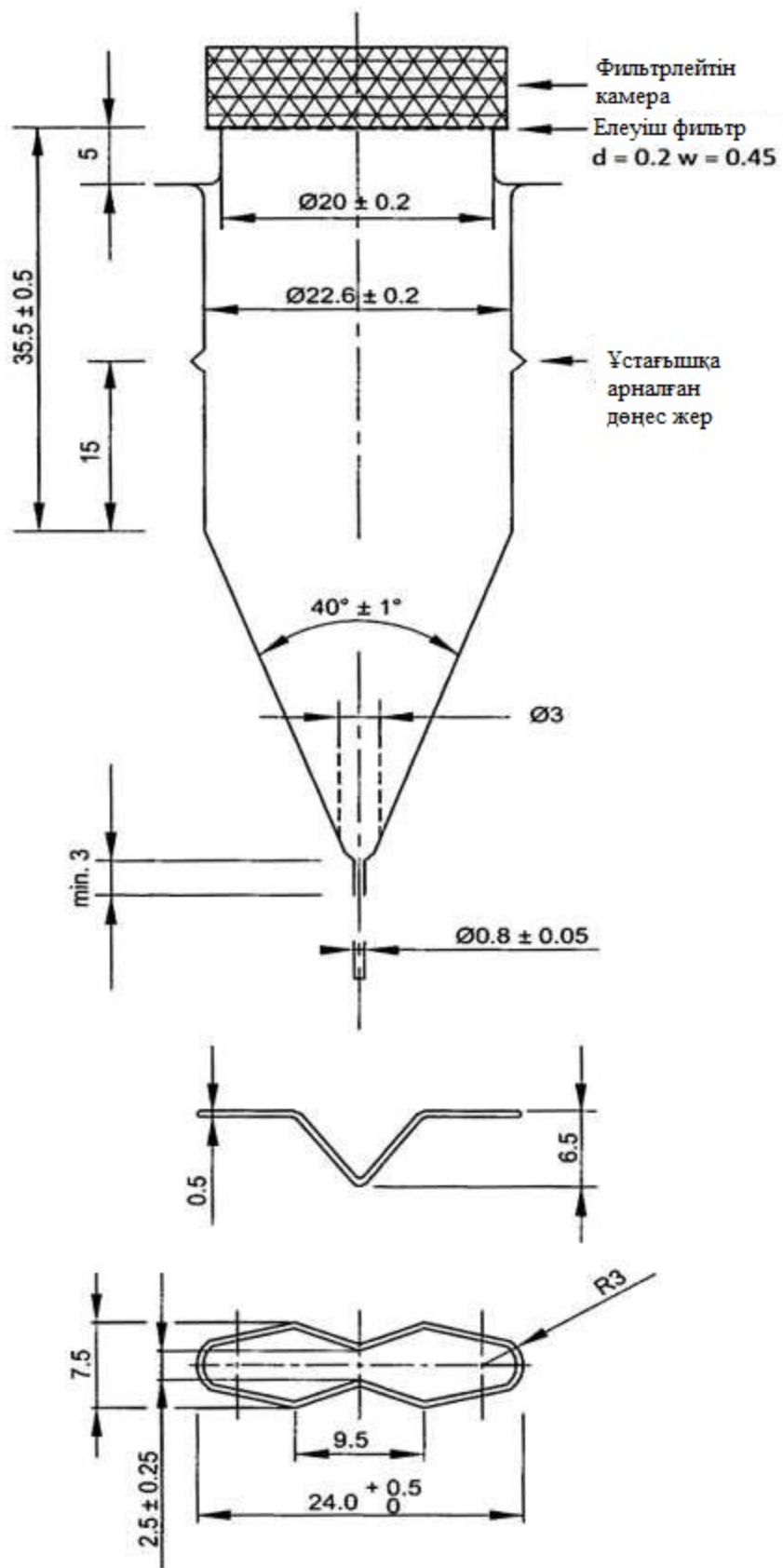
Елеуіш

Шыны ыдыс

2.1.9.3.-4-сурет. – 3-аспап, шыны түтік ыдыс және поршенді цилиндр (басқа нұсқаулар болмаған кезде өлшем миллиметрде көрсетіледі)

Мөлдір инертті материалдан жасалған ағынды ұяшықты (2.1.9.3.-5 және 2.1.9.3.-6-суреттерді қараңыз) ұяшықтың жоғарғы бөлігінен түсетін ерімеген бөлшектердің түсуін болдырмайтын фильтрлар жүйесін пайдалана отырып, тік орнатады. Ұяшықтың стандартты диаметрлері 12 мм және 22,6 мм құрайды; төменгі конусты әдетте диаметрі шамамен бір миллиметр болатын кішкентай шыны шарлармен толтырады. Сұйықтықты енгізу түтігін қорғау мақсатында конустың жоғарғы жағына диаметрі шамамен 5 мм болатын бір шарды қояды. Ерекше дозаланған нысандар үшін (2.1.9.3.-5 және 2.1.9.3.-6-суреттерді қараңыз) таблеткалар ұстағышты орнатуға болады. Ұяшықты су моншасына батырады және $37 \pm 0,5$ °С температураны ұстап тұрады.

Кювет құрылғысын аспапта бекіту үшін қысқыш пен екі О-тәрізді сақина қолданылады. Сорғы тудыратын тербелістерден қорғау үшін еріту модулін сорғыдан бөліп алады. Бұл ретте сорғының орналасуы резервуарлық ыдыстардың деңгейінен жоғары болмауы тиіс. Қосылу түтіктері мүмкіндігінше қысқа, қолайлы инертті материалдан, мысалы ішкі диаметрі 1,6 мм және инертті фланец ұштары бар политетраф-торетиленнен жасалған болуы керек.



2.1.9.3.-5-сурет. – 4-аспап, таблеткалар мен капсулаларға арналған үлкен ұяшық (жоғарыда), үлкен ұяшыққа арналған таблеткалар ұстағыш (төменде) (басқа нұсқаулар болмаған кезде өлшем миллиметрде көрсетіледі)

Аспаптың жарамдылығын тексеру. Сынақ жоғарыда келтірілген өлшемдер мен талаптарға сәйкестігін белгілеуді қамтуы тиіс. Бұдан басқа, сынақ барысында еріту ортасының көлемі мен температурасы, айналу жылдамдығы (1 және 2-аспаптар), бату жылдамдығы (3-аспап) және орта ағынының жылдамдығы (4-аспап) сияқты критикалық параметрлерді мерзімді тексеру қажет. Аспаптың еріту үшін сынаққа жарамдылығын тексеру мерзімді жүргізіледі.

Сынама іріктеу

Сынамаларды іріктеу еріту ортасының беткі қабаты мен себеттің немесе араластырғыш қалақтың алмалы-салмалы элементінің жоғарғы бөлігі арасындағы S қашықтықта және ерітуге арналған түтік ыдыс қабырғасынан кемінде 1 см қашықтықта орналасқан ерітуге арналған түтік ыдыс аймағынан жүзеге асырылады.

Сынамаларды іріктеу уақыты жеке фармакопея бабында көрсетілуі тиіс және $\pm 2\%$ дәлдікпен сақталуы тиіс.

1-топтағы препараттар үшін, егер жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаса, сынамаларды іріктеу уақыты сынақ басталғаннан кейін 45 минуттан кейін басталады.

2 -топтағы препараттар үшін қышқыл сатысы мен сілтілік сатысы үшін 2 бөлек нормаланатын уақыт аралықтары көрсетілуі тиіс.

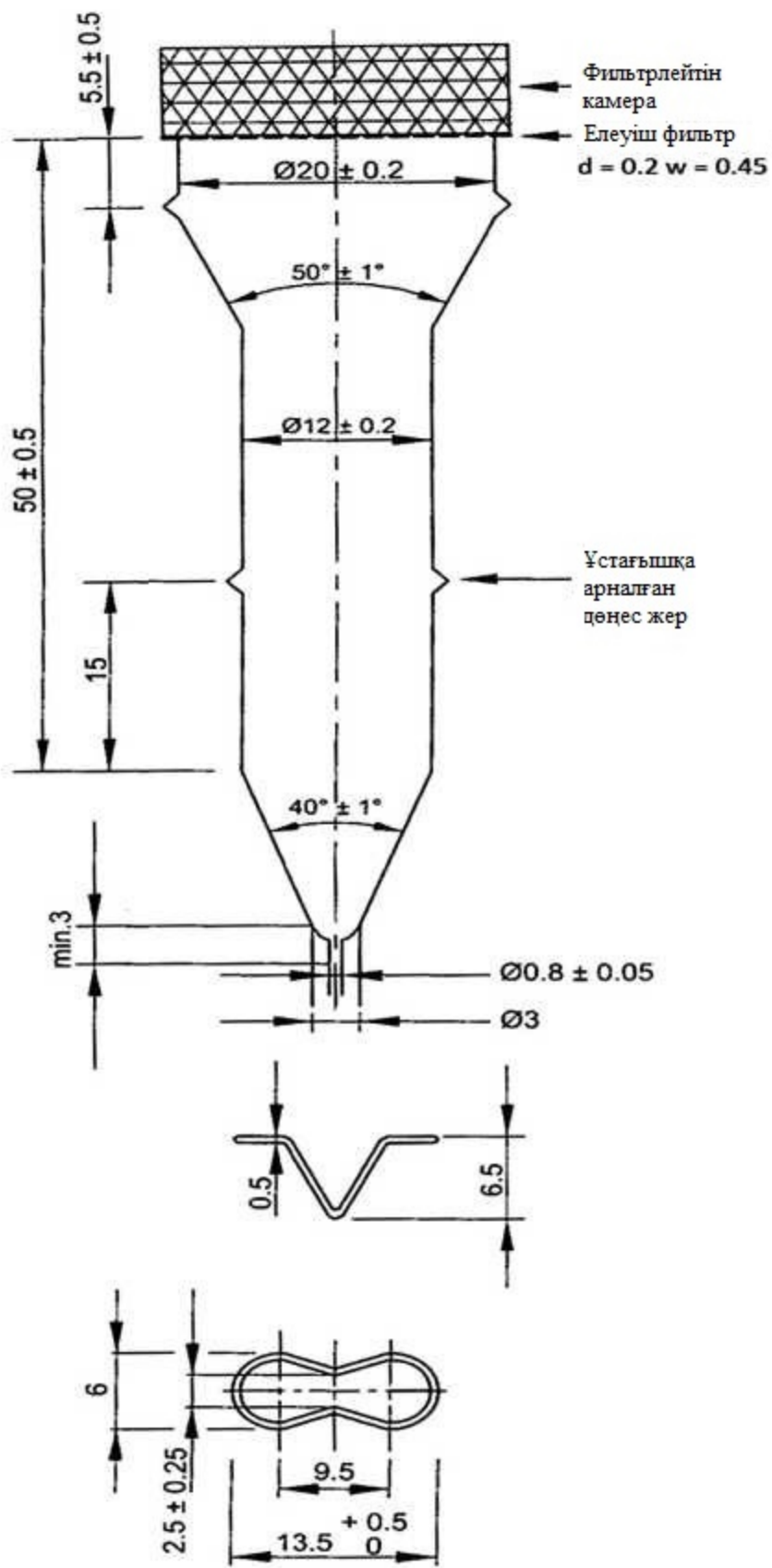
3-топтағы препараттар үшін кемінде 3 уақыт аралығы көрсетілуі тиіс.

Сынаманы әрбір іріктеуден кейін еріту ортасының көлемі аликвотаның іріктеп алынған көлеміне тең келетін көлемдегі дәл сол еріткішпен өтелуі тиіс. Егер алдын ала жүргізілген зерттеулер еру ортасын толықтыру міндетті болып табылмайтынын көрсетсе, еру ортасының кемуі еру ортасына босап шыққан дәрілік заттың мөлшерін есептеу кезінде ескерілуге тиіс.

Еріту ортасынан алынған ерітінді аликвотасы дереу инертті фильтр арқылы фильтрленеді, ол әрекет ететін затты ерітіндіден сіңірмеуі және еріту ортасымен экстрагирлеуге қабілетті заттарды қамтымауы тиіс. Егер жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаса, фильтр пораларының мөлшері 0,45 мкм-ден аспауы тиіс.

Аликвотаны центрифугалауға сынаманы фильтрлеуді және сынама дайындау әдістемесін валидациялауды қолдану мүмкін еместігін негіздеген кезде ғана жол беріледі.

Ерітіндідегі әрекет ететін затты сандық анықтаудың талдамалық әдісі жеке фармакопея бабында сипатталуы және белгіленген талаптарға сәйкес валидациялануы тиіс.



2.1.9.3.-6-сурет. – 4-аспап, таблеткалар мен капсулаларға арналған кіші ұяшық (жоғарыда), кіші ұяшыққа арналған таблеткалар ұстағыш (төменде) (басқа нұсқаулар болмаған кезде өлшем миллиметрде көрсетіледі)

Егер капсуланың қабығы талдау нәтижелеріне әсер етсе, онда түзету (түзеу) факторы анықталады, ол үшін әрекет ететін заты жоқ осы дәрілік нысанды өндіру кезінде пайдаланылатын капсулаларға "Еріту" сынағы жүргізіледі. Түзету факторы еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың қамтылуын есептеу кезінде ескеріледі. Түзету факторы әрекет ететін заттың мәлімделген қамтылымының 25% - ынан аспауы тиіс.

Сынақ әдістемесі

Таблеткалар, капсулалар, стандартты босап шығатын түйіршіктер

Ерітуге арналған аспаптың түтік ыдысына (1 және 2 аспаптар) еріту ортасының көрсетілген көлемін орналастырады. Еріту ортасының температурасын ($37 \pm 0,5$) °C дейін жеткізеді.

1 аспапты (айналмалы себетті) пайдалану кезінде жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде аппараттың 6 құрғақ себетінің әрқайсысына дәрілік нысанның бір бірлігі бойынша орналастырады. Себеттерді еріту ортасына түсіріп, араластырғыш құрылғыларды айналдыратын қозғалтқышты қосады.

2-аспапты (қалақты араластырғышты) пайдаланған кезде, егер жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаса, дәрілік нысанның бір бірлігі араластырғыштың айналуы басталғанға дейін еріту ортасы бар 6 ыдыстың әрқайсысына тікелей орналастырылады. Таблеткалар мен капсулалардың еріту ортасының бетіне қалқып шығуын болдырмау үшін аспаптың жиынтығында тиісті құрылғы көзделген. Таблетка немесе капсула бетіне ауа көпіршіктерінің түсуіне жол бермеу үшін абай болу керек.

3-аспапты (поршеньді цилиндр) пайдаланған кезде еріту ортасының көрсетілген көлемі (± 1 %) аспаптың әрбір ыдысына орналастырылады, аспапты жинайды, еріту ортасын ($37 \pm 0,5$) °C температураға дейін қыздырады және термометрді алып тастайды. Дәрілік нысанның бір бірлігі оның бетінде ауа көпіршіктерінің пайда болуын болдырмай, қайтымды ілгерлеме қозғалыс жасайтын әрбір поршеньдік цилиндрге орналастырылады. Содан кейін аспапты нұсқауларға сәйкес іске қосады. Жоғары-төмен қайтымды ілгерлеме қозғалыс кезінде цилиндр жалпы 9,9 – 10,1 см қашықтықты жүріп өтеді. Көрсетілген уақыт аралығы ішінде немесе көрсетілген уақыт аралықтарының әрқайсысында цилиндрлерді көтереді және еріту ортасының беті мен әрбір ыдыстың түбі арасындағы ортадан сынама бөлігін алады.

4-аспапты (ағынды ұяшық) пайдаланған кезде сұйықтықтың түтікке өтуіне жол бермеу үшін ағынды ұяшықтың конустық бөлігінің түбіне диаметрі ($5,0 \pm 0,5$) мм болатын 1 шар және содан кейін тиісті көлемдегі, әдетте ($1,0 \pm 0,1$) мм, шыны шарлар (аспаптың жиынтығына кіреді) орналастырылады. Егер жеке фармакопея бабында басқа

нұсқаулар болмаса, дәрілік нысанның бірлігі ұяшыққа немесе тікелей шыны шарлардың қабатына орналастырылады. Құрылғыны фильтрлейтін жүйемен жабады.

Сыналатын сынамаларды басқа нұсқаулар болмаған кезде оларды іріктегеннен кейін бірден фильтрлейді. Белсенді затты сіңірмейтін және талдау нәтижелеріне әсер етуі мүмкін экстрагацияланатын заттары жоқ инертті фильтр пайдаланылады.

Сынамаларға талдау сандық анықтаудың тиісті әдісін жүргізу арқылы жүргізіледі. Қажет болған жағдайда сынақ дозаланған дәрілік нысан бірліктерінің қосымша санында қайталаңады.

Босап шығу мерзімі ұзартылған (кейінге қалдырылған) таблеткалар, капсулалар, түйіршіктер

2-топтағы қатты дәрілік нысандар үшін 1 немесе 2-аспапты пайдалана отырып, "Еріту" сынағын жүргізудің 2 балама әдістемесінің бірі қолданылуы мүмкін.

Қолданылатын әдістеме мен аспапқа сілтеме жеке фармакопоя бабында келтіріледі.

1-әдістеме. Сынақ екі кезеңде жүргізіледі.

1-кезең (қышқылдық). 750 мл 0,1 М хлорсутек қышқылы, егер жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаса, ерітуге арналған б ыдыстың әрқайсысына салынады. Еріту ортасының температурасын ($37 \pm 0,5$) °C дейін жеткізеді. Дәрілік нысанның бір бірлігін, жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде, ерітуге арналған б ыдыстың әрқайсысына орналастырады, араластырғыш құрылғының моторын қосады. 2 сағаттан кейін, егер жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаса, аликвот іріктеледі және төменде сипатталғандай сілтілі ортада еріту процесі дереу жалғастырылады.

Ерітіндінің таңдалған аликвот бөлігі жеке фармакопоя бабында сипатталған әдістеме бойынша талданады. Егер еріту ортасына өткен әрекет ететін заттың мөлшері "Нәтижелерді интерпретациялау" бөлімінің өлшемдеріне сәйкес келсе, 1-сатыдағы сынақтардың нәтижелері қанағаттанарлық деп есептеледі (2.1.9.3-2-кестені қараңыз).

2.1.9.3.-1-кесте. – 1-топтағы қатты дозаланған дәрілік нысандарға арналған "Еріту" сынағының нәтижелерін интерпретациялау

Деңгейі	Сыналатын бірліктің саны	Критерийлердің қолайлығы
S1	6	Әрбір сыналатын бірлік үшін: еріту ортасына әрекет ететін заттың номиналды мөлшерінің кемінде Q + 5% босап шығуы тиіс
S2	6	Дәрілік нысанның 12 сыналатын бірлігінен (S1 + S2) еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың орташа саны кемінде Q болуға және еріту ортасына әрекет ететін заттың номиналды мөлшерінің Q – 15% кем өткен бірде-бір бірлік болмауы тиіс

S3	12	Дәрілік нысанның 24 сыналатын бірлігінен (S1 + S2 + S3) еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың орташа саны кем дегенде Q болуы керек; тек 2 бірлік үшін Q — 15 % кем болуы мүмкін және бірде-бір бірлік үшін әрекет ететін заттың номиналды мөлшерінің Q — 25% кем болмауы тиіс
----	----	---

2.1.9.3.-2-кесте. – 2-топтағы қатты дозаланған дәрілік нысандарға арналған "Еріту" сынағының нәтижелерін интерпретациялау

Деңгейі	Сыналатын бірліктің саны	Критерийлердің қолайлығы
		1-саты (қышқылды)
A1	6	Әрбір сыналатын бірлік үшін: еріту ортасына әрекет ететін заттың номиналды мөлшерінен 10 % артық емес босап шығуы тиіс
A2	6	Дәрілік нысанның 12 сыналатын бірлігінен (A1 + A2) еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың орташа саны әрекет ететін заттың мәлімделген мөлшерінен 10 % аспауы тиіс және босап шыққан әрекет ететін заттың саны номиналды мөлшердің 25 % асатын бірде-бір бірлік болмауы тиіс
A3	12	Дәрілік нысанның 24 сыналатын бірлігінен (A1 +A2 + A3) еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың орташа саны әрекет ететін заттың мәлімделген мөлшерінен 10 % аспауы тиіс және одан босап шыққан әрекет ететін заттың саны номиналды мөлшердің 25 % асатын бірде-бір бірлік болмауы тиіс
		2-саты (буферлік)
B1	6	Әрбір сыналатын бірлік үшін: еріту ортасына әрекет ететін заттың номиналды мөлшерінің кемінде Q + 5% босап шығуы тиіс
B2	6	Дәрілік нысанның 12 сыналатын бірлігінен (B1 + B2) еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың орташа саны кемінде Q болуға тиіс және еріту ортасына әрекет ететін заттың

		номиналды мөлшерінің Q – 15% кем босап шыққан бірде-бір бірлігі болмауы тиіс
V3	12	24 сыналатын бірліктен (V1 +V2 + V3) еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың орташа саны кемінде Q болуы тиіс; тек 2 бірлік үшін Q — 15 % кем болуы мүмкін және бірде-бір бірлік үшін әрекет ететін заттың номиналды мөлшерінің Q — 25% кем болмауы тиіс

2-саты (буферлік). Ерітуге арналған 6 ыдыстың әрқайсысына 0,2 М додекагидрат тринатрий фосфаты Р ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$) ерітіндісінің 250 мл қосылады, оның температурасы ($37 \pm 0,5$) °С құрайды (аспаптың араластырғыш құрылғысы жұмысын жалғастырады). Еріту ортасының рН мәні $6,80 \pm 0,052$ М сутегі қышқылымен немесе 2 М натрий гидроксиді ерітіндісімен реттеледі.

Егер жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаса, еріту процесін 45 минут бойы жалғастырады. Ерітіндінің сынамасын іріктегеннен кейін жеке фармакопоя бабында сипатталған әдістеме бойынша ерітіндідегі әрекет ететін заттың мөлшерін анықтау жүргізіледі. Егер еріту ортасына өткен әрекет ететін заттың саны "Нәтижелерді интерпретациялау" бөлімінің критерийлеріне сәйкес келсе, 2-сатыдағы сынақтардың нәтижелері қанағаттанарлық деп есептеледі (2.1.9.3.-2-кестені қараңыз).

Ескертпе. Тринатрий фосфаты додекагидратының 0,2 М ерітіндісін қосу және еріту ортасының рН берілген мәнге дейін жеткізу рәсімі 5 минуттан аспайтын уақыт ішінде жүргізілуі тиіс.

2-әдістеме. Сынақ екі сатыда жүргізіледі.

1-саты (қышқылды). Егер жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаса, 0,1 М хлорсутек қышқылының 1000 мл ерітуге арналған 6 ыдыстың әрқайсысына орналастырады. Еріту ортасының температурасын ($37 \pm 0,5$) °С дейін жеткізеді. Дәрілік нысанның бір-бір бірлігін, жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде, ерітуге арналған 6 ыдыстың әрқайсысына орналастырады, араластырғыш құрылғының моторын қосады. 2 сағаттан кейін, егер жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаса, аликвота іріктеліп және төменде сипатталғандай сілтілі ортада еріту процесін дереу жалғастырады.

Ерітіндінің іріктеліп алынған аликвота бөлігін жеке фармакопоя бабында сипатталған әдістеме бойынша талдайды.

Егер еріту ортасына өткен әрекет ететін заттың саны "Нәтижелерді интерпретациялау" бөлімінің критерийлеріне сәйкес келсе, 1-сатыдағы сынақтардың нәтижелері қанағаттанарлық деп есептеледі (2.1.9.3.-2-кестені қараңыз).

2-саты (буферлік). Ерітуге арналған әрбір түтік ыдыстан $0,1\text{ M}$ хлорсутек қышқылы алынып тасталады және температурасы $(37 \pm 0,5)$ °С болатын рН 6,8 (2) фосфатты буферлік ерітіндісінің 1000 мл салынады. $0,1\text{ M}$ хлорсутек қышқылын қамтитын ерітуге арналған түтік ыдыстардан температурасы $(37 \pm 0,5)$ ° болатын рН 6,8 (2) фосфатты буферлік ерітіндісінің 1000 мл қамтитын ерітуге арналған түтік ыдыстарға қатты дозаланған дәрілік нысанның сыналатын бірліктерін тасымалдауға болады.

Егер жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаса, еріту процесі 45 минут бойы жалғасады. Содан кейін аликвотаны іріктеп алады және жеке фармакопея бабында сипатталған әдістеме бойынша дереу талдайды. Егер еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың саны "Нәтижелерді интерпретациялау" бөлімінің критерийлеріне сәйкес келсе, 2-сатыдағы сынақтардың нәтижелері қанағаттанарлық деп есептеледі (2.1.9.3.-2-кестені қараңыз).

Ескертпе. рН 6,8 (2) болатын фосфатты буферлік ерітіндіні дайындау. $0,1\text{ M}$ сутек қышқылы және $0,20\text{ M}$ додекагидрат тринатрий фосфаты $P(\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O})$ ерітіндісі 3:1 (көл/көл) қатынасында араластырылады және қажет болған жағдайда алынған ерітіндінің рН мәнін хлорсутегі қышқылымен немесе 2 M натрий гидроксиді ерітіндісімен $6,80 \pm 0,052$ мәніне дейін жеткізеді.

3-аспапты (поршень цилиндрін) пайдаланған кезде 2-әдістеме қолданылады.

Қышқыл сатысы үшін түтік ыдыстардың бір қатары, буферлік саты үшін — еріту ортасының көлемі көрсетілген кезде түтік ыдыстардың келесі қатары (әдетте 300 мл) қолданылады.

4-аспапты (ағынды ұяшықты) пайдаланған кезде 1 және 2- әдістемелерді қолдануға болады.

Босап шығуы ұзаққа созылатын таблеткалар, капсулалар, түйіршіктер

3-топтағы қатты дозаланған дәрілік нысандар үшін аспап, сынақ әдістемесі және ерітіндідегі әрекет ететін заттың құрамын анықтаудың талдамалық әдісі қалыпты босап шығатын қатты дәрілік нысандар үшін жоғарыда көрсетілген талаптарға сәйкес жеке фармакопея бабында сипатталуы тиіс.

Нәтижелерді интерпретациялау

1-топ. Босап шығуы стандартты таблеткалар, капсулалар, түйіршіктер.

Егер жеке фармакопея бабында өзгеше көрсетілмесе, себеттің айналу жылдамдығы 100 айн/мин немесе қалақты араластырғыштың айналу жылдамдығы 50 айн/мин болған кезде 45 минут ішінде температурасы $(37 \pm 0,5)$ °С болатын, еріту ортасында босап шыққан әрекет ететін заттың мөлшері номиналды мөлшерден кемінде 75% (Q) құрауы тиіс. Q саны – номиналды мөлшерінен пайызбен көрсетілген ерітілген әрекет ететін заттың нормаланатын саны.

Сынақ дәрілік нысанның 6 бірлігіне жүргізіледі. Егер еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың саны 2.1.9.3.-1-кестеде келтірілген критерийлерге сәйкес келсе, S_1 деңгейі, сынақ нәтижелері қанағаттанарлық деп есептеледі.

Егер бұл ретте, ең болмағанда бір нәтиже S_1 деңгейі, 2.1.9.3.-1-кестеде көрсетілген нормаға сәйкес келмесе, онда "Еріту" сынағын тағы да қатты дозаланған дәрілік нысанның 6 бірлігінде қайталайды. Нәтижелерді интерпретациялау S_2 деңгейі, 2.1.9.3.-1-кестеге сәйкес жүргізіледі.

Егер қайта сынақ кезінде нәтижелер белгіленген критерийлерге сәйкес келмесе, сынақ қатты мөлшерленген дәрілік нысанның қосымша 12 бірлігінде қайталаынады. Нәтижелерді интерпретациялау S_3 деңгейі, 2.1.9.3-1-кестеге сәйкес жүргізіледі.

Жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде, егер зерттеу сатыларының бірде-бірінде сынақ нәтижелері белгіленген критерийлерді қанағаттандырмаса, серия жарамсыз болады.

2-топ. Босап шығу мерзімі кейінге қалдырылған (кейінге қалдырылған) қатты дәрілік нысандар.

Сынақ әрбір саты (қышқыл және буферлік) үшін қатты дозаланған дәрілік нысанның 6 бірлігінде жүргізіледі.

Егер еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың мөлшері A_1 деңгейі, 2.1.9.3-2-кестеде келтірілген критерийлерге сәйкес келсе, әрбір сатыдағы сынақ нәтижелері қанағаттанарлық деп есептеледі.

Егер жеке фармакопея бабында өзгеше көрсетілмесе, Q мәні 75% - ға тең деп есептеледі.

Егер ең болмағанда бір нәтиже жеке фармакопея бабында көрсетілген нормаға сәйкес келмесе, "Еріту" сынағы тағы 6 қатты дозаланған дәрілік нысанда қайталаынады. Нәтижелерді интерпретациялау A_2 деңгейі, 2.1.9.3.-2-кестеге сәйкес жүргізіледі.

2.1.9.3.-3-кесте. – 3-топтағы қатты дозаланған дәрілік заттарға арналған "Еріту" сынағының нәтижелерін интерпретациялау

Деңгейі	Сыналатын бірліктің саны	Критерийлердің қолайлығы
L_1	6	Әрекет ететін заттың еріту ортасына босап шыққан саны белгіленген диапазондардың шегінен тыс және сынақтың соңғы уақыты үшін белгіленген мәннен кем болатын бірде-бір сыналатын бірлік болмауы тиіс
L_2	6	12 сыналатын бірліктен ($L_1 + L_2$) еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың орташа саны белгіленген диапазондар шегінде

жатуы тиіс және сынақтың соңғы уақыты үшін белгіленген мәннен кем болмауы тиіс

Бірде-бір жеке мән номиналды мөлшердің 10%-н аспауы тиіс, белгіленген диапазондардың шегінен шықпауы және сынақтың соңғы уақыты үшін белгіленген мәннен номиналды мөлшердің 10% -н астам төмен болмауы тиіс

24 сыналатын бірліктен ($L_1 + L_2 + L_3$) еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың орташа саны белгіленген диапазондардың шегінде болуы және сынақтың соңғы уақыты үшін белгіленген мәннен кем болмауы тиіс

24 бірліктің 2-і үшін артық емес босаған заттың саны белгіленген диапазондардың шегінен мәлімделген мөлшердің 10%-нан асуы мүмкін және сынақтың соңғы уақыты үшін белгіленген мәннен төмен номиналды мөлшердің 10% - нан артық болуы тиіс.

Бірде-бір бірлік үшін босап шыққан заттың саны белгіленген диапазондардың шегінен номиналды мөлшердің 20%-нан аспауы тиіс және сынақтың соңғы уақыты үшін белгіленген мәннен төмен номиналды мөлшердің 20% - нан артық болуы тиіс

Егер қайта сынақ кезінде нәтижелер белгіленген критерийлерге сәйкес келмесе, сынақты қатты дозаланған дәрілік нысанның қосымша 12 бірлігінде қайталайды. Нәтижелерді интерпретациялау A₃ деңгейі, 2.1.9.3-2-кестеге сәйкес жүргізіледі.

Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде, егер зерттеу сатыларының бірде-бірінде сынақ нәтижелері белгіленген критерийлерді қанағаттандырмаса, серия жарамсыз болады.

3-топ. Босап шығуы ұзаққа созылатын қатты дәрілік нысандар.

Сынақ дәрілік нысанның 6 бірлігіне жүргізіледі. Егер еріту ортасына босап шыққан әрекет ететін заттың саны 2.1.9.3.-3-кестеде келтірілген критерийлерге сәйкес келсе, L₁ деңгейі, сынақ нәтижелері қанағаттанарлық деп есептеледі.

Бұл ретте, егер ең болмағанда бір нәтиже жеке фармакопоя бабында көрсетілген нормаға сәйкес келмесе, онда "Еріту" сынағын қатты дозаланған дәрілік нысанның

тағы 6 бірлігінде қайталайды. Нәтижелерді интерпретациялау L_2 деңгейі, 2.1.9.3.-3-кестеге сәйкес жүргізіледі.

Егер қайта сынақ кезінде нәтижелер белгіленген критерийлерге сәйкес келмесе, сынақ қатты мөлшерленген дәрілік нысанның қосымша 12 бірлігінде қайталаынады. Нәтижелерді интерпретациялау L_3 деңгейі, 2.1.9.3-3-кестеге сәйкес жүргізіледі.

Егер зерттеу сатыларының бірде-бірінде сынақ нәтижелері белгіленген критерийлерді қанағаттандырмаса, серия жарамсыз болады.

201090004-2019

2.1.9.4. Трансдермальды пластырьлердің еруіне сынақ жүргізу

Сынақ төменде немесе жеке фармакопоя бабында көрсетілген жағдайларда белгілі бір уақыт аралығында трансдермальды пластырьлерден еріту ортасына шығарылатын әрекет ететін заттың мөлшерін анықтауға арналған. Әрекет ететін заттың еруі оның трансдермальды пластырьден еріту ортасына тікелей босап шығуы нәтижесінде де, полимерлі мембрана арқылы еріту ортасына босап шығуы нәтижесінде де болуы мүмкін (босап шығу жылдамдығы).

Жеке фармакопоя бабында мыналар көрсетілген:

- аспап типі;
- трансдермальді пластырьлерге арналған ұстағыштың сипаттамасы;
 - әрекет ететін заттың босап шығу жылдамдығын анықтау үшін трансдермалды пластырьлердің еріту ортасымен жанасу ауданы немесе әрекет ететін заттың берілу жылдамдығын анықтау үшін полимерлі мембранасы бар трансдермалды пластырьдің еріту ортасымен жанасу ауданы;
- трансдермальді пластырьді бекіту тәсілі;
- 1-аспап үшін – қолданылатын полимерлік мембрана (трансдермалды пластырьдан дәрілік заттың берілу жылдамдығын анықтау кезінде);
- еріту ортасының құрамы мен көлемі;
- араластырғыштың айналу жылдамдығы;
- сынамаларды алу уақыты;
 - әрекет ететін затты немесе еріту ортасына босап шығатын заттарды сандық анықтаудың аналитикалық әдісі;
- қолайлылық критерийлері.

Жабдықтар

"Қатты дозаланған дәрілік нысандарға арналған еріту" ЖФБ-да сипатталған "Қалақты араластырғыш" 2-құрал-жабдығын қолданады, ол қосымша элементтерді енгізу арқылы үш дербес құрылғыға модификациялануы мүмкін:

- 1-аспап – трансдермальды пластырьге арналған ұстағыш бар;

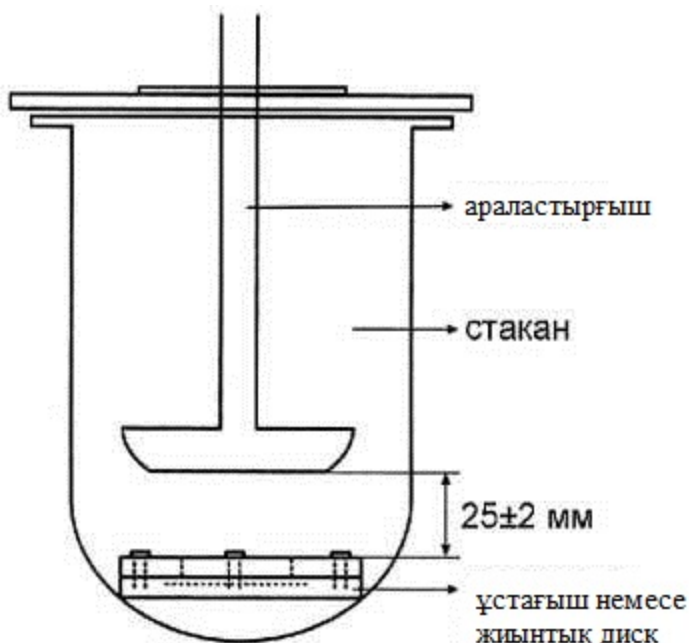
- 2-аспап – бетіне трансдермальды пластырьді бекіту үшін тот баспайтын болаттан жасалған дискімен жабдықталған;

- 3-аспап – қалақты араластырғыштың орнына тот баспайтын болаттан жасалған цилиндр бар.

Аспап пластырьдің құрамына, мөлшеріне және нысанына қарай таңдалады.

1-аспап. Ерітуге арналған ыдыстың түбіне химиялық инертті материалдан жасалған трансдермалдық пластырьді ұстағыш орналастырылған (2.1.9.4-1-сурет.). Ұстағыш (экстракциялық ұяшық) пластырьді бекітуге арналған тірек бөліктен (негізден) және трансдермалды пластырьдің мөлшеріне сәйкес таңдалатын қажетті диаметрдегі орталық саңылауы бар жабын бөліктен (қақпақшадан) тұрады. Ұстағыштың конструкциясында негіз бен қақпақ арасында орналастырылатын полимерлі мембрана да қолданылуы мүмкін. Полимерлі мембрана арқылы трансдермалды пластырьдан еріту ортасына дәрілік заттың берілу жылдамдығын анықтау кезінде ұстағыштың конструкциясы трансдермалды пластырьдің еріту ортасымен жанасуына жол бермеуі тиіс.

Полимерлі мембрана әрекет ететін затты шығаратын трансдермальды пластырьдің бетінің еріту ортасымен тікелей жанасуы мүмкін болмаған кезде қолданылады. Дәрілік заттың мембранадағы диффузия жылдамдығы сынақ жүргізу кезінде тұрақты болуы тиіс және процестің кинетикасына әсер етпеуі тиіс. Мембрананың қалыңдығы оның механикалық беріктігін және сынақ жүргізу кезінде қасиеттерінің өзгермеуін қамтамасыз етуі тиіс.

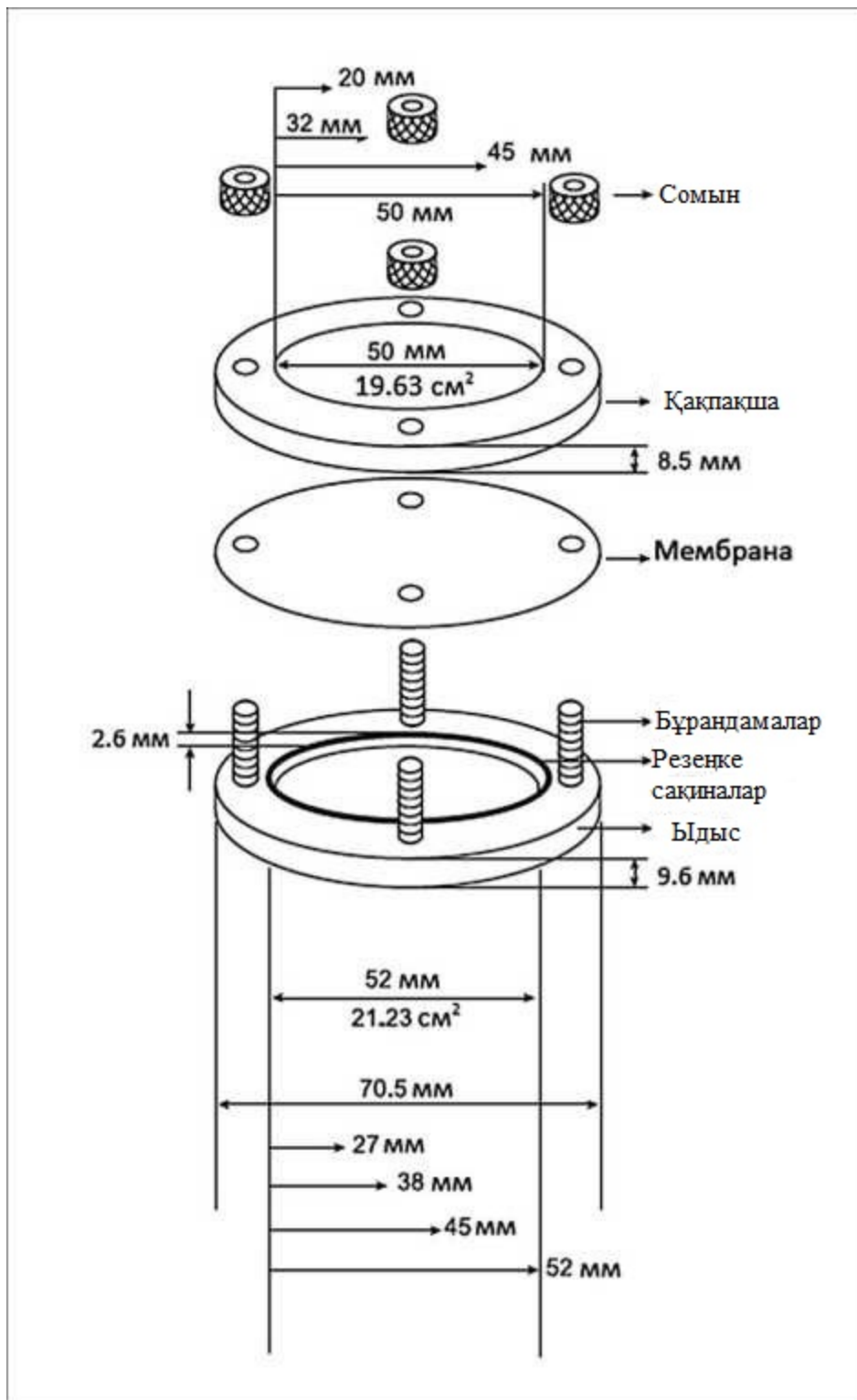


2.1.9.4.-1-сурет. – 1-аспаптың сызбасы

Негіз. Негіздің орталық бөлігі пластырьді нығайтуға арналған қуысты құрайды. Қуыстың тереңдігі 2,6 мм болады және диаметрі сынақ пластырінің мөлшеріне сәйкес келеді. Мынадай диаметрлерді пайдалануға рұқсат етіледі: 1,48 мм, 2,94 мм, 4,13 мм, 5,52 мм, олар мына көлемдерге сәйкес келуі тиіс: 27 мм, 38 мм, 45 мм, 52 мм (2.1.9.4-2-сурет).

Қақпақша. Қақпақша ортасында диаметрі сыналатын пластырьдің мөлшеріне сәйкес таңдалған саңылау бар. Осылайша, пластырь дәл ортасында орналаса алады, ал оның босап шығу беті шектеулі болуы мүмкін. Мынадай диаметрлерді пайдалануға жол беріледі: 20 мм, 32 мм, 40 мм, 50 мм, олар мынадай алаңдарға сәйкес келеді: 3,14 см², 8,03 см², 12,56 см², 19,63 см². Қақпақша негізге салынған бұрандамаға бұралған сомын көмегімен ұсталады. Қақпақ пен негіз резеңке сақинамен герметизацияланады, ол түтік ыдысқа киіледі (2.1.9.4-2-сурет).

Трансдермальді пластырь (немесе мембранасы бар трансдермальді пластырь) бекітілген ұстағышты ыдыстың түбіне босап шығатын бетімен жоғары араластырғыш қалақтың төменгі жиегіне параллель орналастырады. Ұстағыш пен ыдыстың түбі арасындағы еріту ортасының көлемі барынша аз болуы тиіс, ұстағыштың беті мен араластырғыш қалақтың төменгі шеті арасындағы қашықтық 25 ± 2 мм болуы тиіс және сынақ барысында өзгермейді.



2.1.9.4.-2-сурет. – Экстракциялық ұяшық

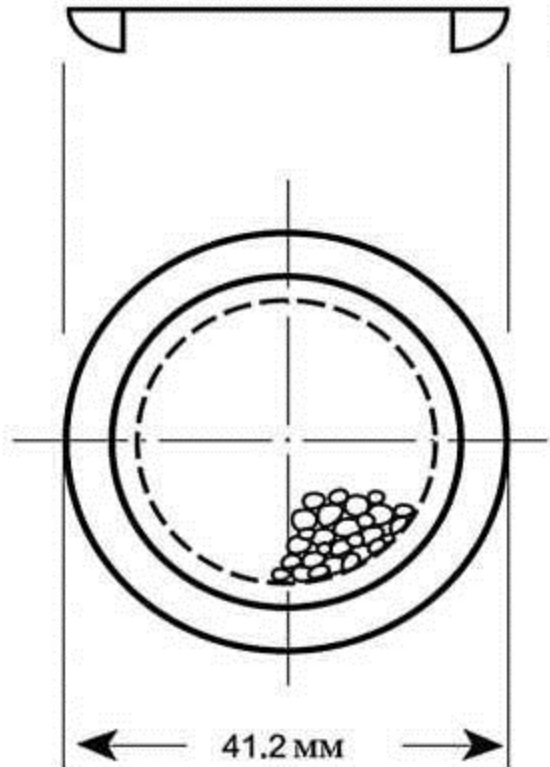
2-аспап. Бұл аспапта көлемі 125 мкм тесіктері бар тор түріндегі тот баспайтын болаттан жасалған жиынтық диск пайдаланылады (2.1.9.4.-3-сурет).

тесіктер көлемі 125 мкм болатын
тоғ баспайтын болаттан жасалған
тоғ

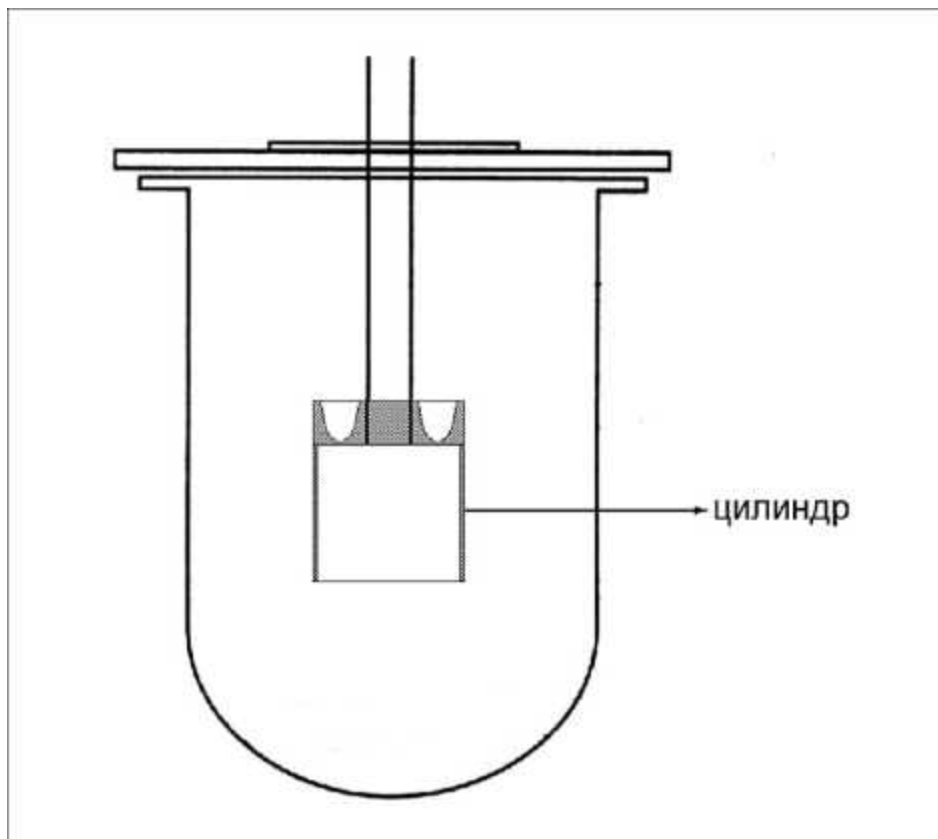
4.5 мм



3.3 мм



2.1.9.4.-3-сурет. – Жиынтық дискінің сызбасы



2.1.9.4.-4-сурет. – 3-аспаптың сызбасы

3-аспап. Араластырғыш пен білік тот баспайтын болаттан жасалған цилиндрге ауыстырылады (2.1.9.4-4, 2.1.9.4.-5-суреттер). Ыдыстың ішкі беті мен цилиндр арасындағы қашықтық 25 ± 2 мм болуы тиіс және сынақ барысында өзгермеуі тиіс.

Еріту ортасы

Еріту ортасы ретінде су, рН мәні 5,5 – 7,5 аралықта болатын буферлік ерітінділер (рН рұқсат етілетін ауытқу $\pm 0,05$), 0,9% натрий хлориді ерітіндісі, органикалық еріткіштер (спирт 96 %, изопанол) және жеке фармакопоя бабында көрсетілген басқа да орталар қолданылуы мүмкін. Егер жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаса, еріту ортасының көлемі 500 мл, ал ыдыстағы еріту ортасының температурасы ($32,0 \pm 0,5$) °С құрайды.

Еріту ортасындағы ерітілген газдар ерітінділерді газсыздандырудың валидацияланған әдісімен сынақ жүргізгенге дейін шығарылуы тиіс.

Еріту ортасының булануын болдырмау үшін ерітуге арналған ыдыстар тиісті қақпақтармен жабылуы тиіс.

Араластырғыштың айналу жылдамдығы

Араластырғыштың айналу жылдамдығы жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде 100 айн/мин құрайды. Жеке фармакопоя бабында көрсетілген жылдамдықтан $\pm 4\%$ айналу жылдамдығының ауытқуы рұқсат етіледі.

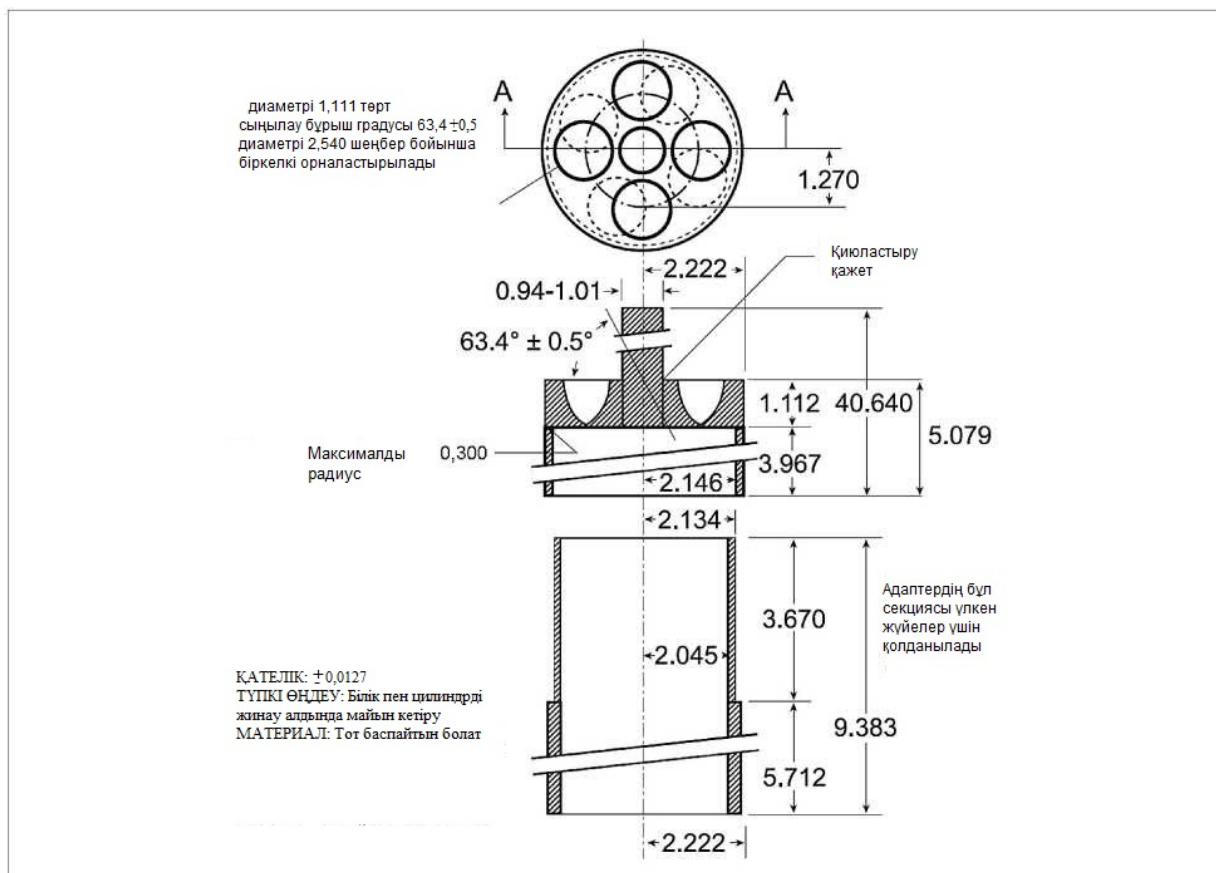
Сынақ әдістемесі

Сынақ кемінде 6 трансдермалды пластырьде (немесе 5 полимерлік мембрананы қолдана отырып, еріту тесті жағдайында) жүргізіледі.

Жеке фармакопоя бабында көрсетілген еріту ортасының көлемі ыдысқа салынып, температурасы $(32,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ дейін жеткізіледі.

1-аспапты пайдаланған кезде, егер жеке фармакопоя бабында өзгеше көрсетілмесе, ұяшықтың негізіне трансдермалды пластырь орналастырылады, қажет болған жағдайда трансдермалды пластырь босап шығу бетімен сыртқа, дәл ұяшықтың ортасына орналастырылады, қажет болған жағдайда трансдермалды пластырь мембранамен жабылады, содан кейін үстіне ұстағыштың қақпағы қойылады. Қажет болған кезде тығыз байланыс орнату үшін және пластырьді ұстап тұру үшін тегіс беттерді майлауға гидрофобты зат (мысалы, вазелин) қолданылады. Ұяшықты ыдыстың түбіне босап шығу бетімен жоғары қояды.

2-аспапты пайдаланған кезде трансдермальді пластырьді жиынтық дискіге пластырьдің босап шығу беті барынша жазық және тегіс болатындай етіп орналастырады. Трансдермальды пластырь дискіге желім немесе екі жақты жабысқақ лентаның көмегімен бекітілуі мүмкін. Пластырьді дискінің шегінен тыс шықпайтындай етіп босап шығу бетімен сыртқы жағына бекітіледі. Трансдермальды пластырь бекітілген диск ыдыстың түбіне босап шығу бетімен жоғары орналастырылады.



2.1.9.4.-5-сурет. – Айналмалы цилиндрдің сызбасы. Өлшемдер сантиметрде берілген

- 3-аспапты пайдаланған кезде трансдермалдық пластырьдан қорғаныш лентасын алып тастайды және оны жабысқақ жағымен инертті кеуекті мембрананың таза бетіне орналастырады. Мембрананың мөлшері барлық жағынан пластырьдан кемінде 1 см үлкен болуы тиіс. Трансдермалдық пластырьды цилиндрге бекітудің мынадай екі әдісін қолдануға болады:

- оған бекітілген мембранасы бар трансдермалдық пластырьды мембранасын төмен қаратып, таза бетке орналастырады және мембрананың бос жиектеріне, сондай-ақ қажет болған жағдайда пластырьдың сыртқы жабын қабатына қолайлы желім қолданады;

- цилиндрдің сыртқы қабырғасына бекітілетін екіжақты желімді лента пайдаланады.

Трансдермалдық пластырьды мұқият басып, трансдермалдық пластырьдың бойлық осі цилиндр шеңберінің айналасында болатындай етіп сыртқы жапқыш жағымен цилиндрге мұқият бекітеді.

1-аспап үшін мембрананы пайдаланған жағдайда алдын ала мембрананың талдау нәтижелеріне әсерін тексеру керек. 2 және 3-аспаптар үшін желімнің немесе жабысқақ лентаның сынақ нәтижелеріне әсерін тексеру және оларға әсер ететін заттардың адсорбция мүмкіндігін болдырмау керек.

Жылжымалы құрылғыны қосады. Осы сәттен бастап жеке фармакопоя бабында көрсетілген әрбір сағат немесе өзге уақыт аралығы өткенде ерітіндінің сынамаларын алады.

Ескертпе. Қажет болған жағдайда инертті кеуекті целлюлоза немесе силикондар сияқты әртүрлі материалдардан жасалған және белсенді заттың (заттардың) пластырьдан шығарылу кинетикасына әсер етпейтін мембрананы қолдануға рұқсат етіледі. Бұдан басқа, мембранада оның функционалды қабілетіне әсер ететін материалдар болмауы тиіс. Мембрананы сынақ жүргізер алдында, мысалы, оны сынақ жағдайында 24 сағат бойы ұстап тұру арқылы арнайы өңдеуден өткізілуі мүмкін. Мембрана ауа көпіршіктерінің пайда болуына жол бермей, пластырьдың босатылатын бетіне жапсырады.

2.1.9.4-кесте — Трансдермалдық пластырьға арналған "Еру" сынағының нәтижелерін түсіндіру

Деңгейі	Тәжіри-бе саны	Өлшемдер
A	6(5)	Трансдермалдық пластырьдан әсер етуші заттың босап шығуы (немесе берілуі) жылдамдығының жеке мәндерінің ешқайсысы жеке фармакопоя бабында нормаланған жылдамдық мәндерінің шектерінен тыс жатпайды.

Б	6(5)	12 (10) ыдыстағы (А + Б) трансдермалдық пластырьдан әсер етуші заттың босап шығуы (немесе берілуі) жылдамдығының жеке мәндерінің орташа мәні жеке фармакопоя бабында нормаланатын жылдамдық мәндерінің шегінде болады. Трансдермалдық пластырьдан әсер етуші заттың босап шығуы (немесе берілуі) жылдамдығының жеке мәндерінің ешқайсысы жеке фармакопоя бабында нормаланатын жылдамдық мәндерінің шектерінен белгіленген шектің орташа мәнінен 10%-дан артық ауытқымайды.
В	12 (10)	24 (20) ыдыстағы (А + Б + В) трансдермалдық пластырьдан дәрілік заттың босап шығуы (немесе берілуі) жылдамдығының жеке мәндерінің орташа мәні жеке фармакопоя бабында нормаланатын жылдамдық мәндерінің шегінде болады. 24 (20) нәтиженің 2-уінен аспайтыны мәндердің нормаланатын шегінен тыс болады, бұл ретте ауытқу белгіленген шектің орташа мәнінен 10%-дан аспайды, нәтижелердің бірде-біреуі жылдамдық мәндері шегінің жеке фармакопоя бабында нормаланатын мәннен 20%-дан артық ауытқымайды.

Сынамалар алу

Сынамалар алу ыдыстың ішкі қабырғасынан 10 мм жақын емес қашықтықта еріту ортасының биіктігі бойынша орташа бөлігінен жүзеге асырылады.

Әрбір сынама әсер етуші заттың сандық құрамына талданады. Еріту ортасы көлемінің азаюы ерітіндінің сынамасын ыдысқа қайтару немесе еріту ортасын қосу арқылы өтеледі немесе есептеу кезінде ескеріледі.

Сынамаларды іріктеу уақыты жеке фармакопоя бабында көрсетілуі тиіс және $\pm 2\%$ дәлдікпен сақталуы тиіс.

Нәтижелерді бағалау

Егер уақыт бірлігінде аудан бірлігіне көрсетілген сынамаларды іріктеу уақытының белгілі бір аралығына пластырьдан босатылған әсер етуші заттың(заттардың) саны белгіленген талаптарға сәйкес келсе, дәрілік нысан сынақтан өтеді.

Егер босату жылдамдығы 2.1.9.4-1-кестеде, А деңгейі, келтірілген критерийлерге сәйкес келсе, сынақ нәтижелері қанағаттанарлық деп есептеледі.

Егер бұл ретте ең болмағанда бір нәтиже жеке фармакопея бабында көрсетілген нормаға сәйкес келмесе, онда сынақ тағы 6 (5) үлгілерде қайталанатын, бұл ретте нәтижелерді түсіндіру 2.1.9.4.1-кестеге, Б деңгейі, сәйкес жүргізіледі.

Егер қайта сынау кезінде нәтижелер белгіленген өлшемдерге сәйкес келмесе, сынақ 12 (10) қосымша үлгілерде қайталанатын, нәтижелерді түсіндіру 2.1.9.4-1-кестеге, В деңгейі, сәйкес жүргізіледі. Егер В деңгейі бойынша талап орындалмаса, онда талданатын серия қабылданбайды.

Жеке фармакопея бабында көрсетілген уақыт кезеңдерінің ең үлкені ішінде еру ортасында босаған әсер етуші заттың мөлшері трансдермалдық бұласырдағы әсер етуші заттың мәлімделген құрамының кемінде 75%-ын құрауы тиіс.

201090005-2019

2.1.9.5. Дозаланған дәрілік препарат бірлігі массасының біркелкілігі

Осы сынақ дозаланған дәрілік нысандар түріндегі (таблеткалар, капсулалар, суппозиторийлер және т.б.) және жеке қаптамалардағы (түйіршіктер, ұнтақтар, лиофилизаттар және т.б.) бір дозалы дәрілік нысандар түріндегі дәрілік препараттарға жатады. Егер 2.1.9.14 *Дозаланған бірліктердің біркелкілігі* ЖФБ сәйкес барлық әсер етуші заттарды дозалаудың біркелкілігіне сынақ жүргізілсе, сынақ қолданылмайды.

Жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде осы сынақ мультивитаминді дәрілік препараттар үшін және құрамында микроэлементтер бар дәрілік препараттар үшін жүргізілмейді.

Сынақ дәрілік препараттың дозаланған дәрілік нысанының 20 бірлігінде немесе дәрілік препараттың дәрілік нысанының 20 бірлігінде кездейсоқ түрде алынған бір дозалы жеке қаптамаларда жүргізіледі.

Әдістеме. Дәрілік препараттың дозаланған дәрілік нысанының 20 бірлігін немесе дәрілік препараттың дәрілік нысанының 20 бірлігінің ішіндегісін бір дозалы жеке қаптамаларда өлшеу арқылы орташа массаны анықтайды: жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде әрбір бірлікті 0,001 г дейінгі дәлдікпен жеке өлшейді және орташа массаны есептейді.

Бір дозалы қаптамадағы капсула және қатты дәрілік нысандар түріндегі дәрілік препараттар үшін ішіндегісінің массасы төменде сипатталғандай анықталады.

Капсулалар. Ашылмаған капсуланы өлшейді. Капсуланы ашып, оның ішіндегісін мүмкіндігінше толығымен алып тастайды. Жұмсақ капсулалардың қабығын жеке фармакопея бабында көрсетілген еріткішпен жуады және еріткіштің иісі кетірілгенге дейін күйінде қалдырады. Қабықты өлшейді. Әр капсуланың құрамындағы масса өлшеу арасындағы айырмашылық ретінде есептеледі. Қалған 19 капсулада анықтаманы қайталайды.

Бір дозалы қаптамадағы қатты дәрілік нысандар (ұнтақтар, түйіршіктер, лиофилизаттар). Қажет болған жағдайда жеке қаптаманың бетінен қағаз затбелгіні алып тастайды. Қаптаманың сыртқы бетін жуады және кептіреді. Қаптаманы ашып, дереу өлшейді. Абайлап түрту арқылы қаптаманы ішіндегісінен барынша толық босатады, қажет болған жағдайда оны сумен, содан кейін 96% этанолмен Р шаяды және 1 сағат ішінде 100-ден 105 °С-ға дейінгі температурада кептіреді немесе егер қаптама материалы осы температурада қыздыруды пайдалануға мүмкіндік бермесе, төменгі температурада тұрақты массаға дейін кептіреді. Эксикаторда салқындатады және жүзеді. Өлшеу айырмашылығына сәйкес қаптаманың массасы есептеледі. Қалған 19 капсулада анықтаманы қайталайды.

Талап. Егер кестеде көрсетілген рұқсат етілген ауытқудан асатын шамаға орташа массадан 2-ден аспайтын жеке масса ауытқып кетсе, дәрілік препарат сынақтан өтеді. Бұл ретте бірде-бір жеке масса орташа массадан кестеде көрсетілген мәннен 2 есе артық шамаға ауытқымауы тиіс.

2.1.9.5.1-кесте. — Дозаланған дәрілік нысандардың орташа салмағынан рұқсат етілген ауытқулар

Дозаланған дәрілік нысан	Орташа салмағы, мг	Рұқсат етілген ауытқу, %
Қабықшасыз таблеткалар және үлдірлі қабықпен таблеткалар	80 және одан аз	10
қапталған таблеткалар	80-нен астам, бірақ 250-ден аз	7,5
	250 және одан көп	5
Дражирлеу әдісімен алынған қабықшасы бар таблеткалар	Барлық массалар үшін	15
Ішке және сыртқа қабылдауға арналған қапталмаған	300-ден аз	10
капсулалар мен түйіршіктер	300 және одан көп	7,5
Парентеральді қолдану үшін дәрілік нысандар әзірлеуге	40-тан астам	10
арналған қатты дәрілік нысандар	40 және одан аз*	—
Суппозиторийлер	Барлық массалар үшін	5
Көз тамшылары мен лосьондарды дайындауға арналған ұнтақтар	300-ден аз	10
(дозаланған) ұнтақтар	300 немесе одан көп	7,5

Ескертпе. * Егер орташа салмағы 40 мг және одан аз болса, онда көрсетілген дәрілік нысан түріндегі дәрілік препарат 2.1.9.14 Дозаланған бірліктердің біркелкілігі ЖФБ сәйкес дозалаудың біркелкілігіне сыналуда жатады және осы жалпы фармакопоя бабына сәйкес массаның біркелкілігіне сынауға жатпайды.

201090006-2019

2.1.9.6. Таблеткалардың мүжілушілігі

Сынақ белгілі бір жағдайларда қапталмаған таблеткалардың мүжілушілігін анықтауға мүмкіндік береді, яғни механикалық соққы немесе үйкеліс әсерінен таблеткалардың зақымдануы. Таблеткалардың желінушілігін анықтау таблеткалардың ұсақтауға төзімділігі сияқты басқа физикалық сынақтарды толықтырады. Осы бапта келтірілген сынақ әдістері престелген таблеткалардың көпшілігіне қолданылады.

Мүжілушілік сыналатын таблеткалардың бастапқы массасының пайызы ретінде есептелген массаның жоғалуымен көрінеді.

Аспап. Мөлдір синтетикалық полимерден жасалған, ішкі диаметрі $287,0 \pm 4,0$ мм және тереңдігі $38,0 \pm 2,0$ мм барабанды қолданады (2.1.9.60-1-сурет); барабанның ішкі беттері жылтыратылуы және электрлендірілмеуі тиіс. Барабанның бір жағы алынбалы. Барабанның әрбір айналымы кезінде таблеткалар барабанның ортасы мен оның сыртқы қабырғасы арасында орналасқан ішкі радиусы $80,5 \pm 5,0$ мм иілген қалақ арқылы қозғалысқа келтіріледі. Орталық біліктің сыртқы диаметрі $25,0 \pm 0,5$ мм құрайды. Барабан оның айналу жылдамдығын 25 ± 1 айн/мин қамтамасыз ететін құрылғының көлденең осіне бекітіледі. Осылайша, барабанның әрбір айналымында таблеткалар аунап немесе сырғи отырып, барабан қабырғасына немесе бір-біріне қарай құлайды.

Әдістеме. Бір таблетканың салмағы $0,650$ г және одан аз болған кезде сынау үшін жалпы салмағы шамамен $6,5$ г таблеткалар санын алады, бір таблетканың салмағы $0,650$ г артық болған кезде сынау үшін 10 таблетка алады. Сынақ алдында таблеткаларды шаңнан мұқият тазартады, $0,001$ г дәлдікпен өлшейді және барабанға орналастырады. Барабанның 100 айналымынан кейін таблеткалар шығарылады, қайтадан шаңсыздандырылады және $0,001$ г дәлдікпен өлшенеді, массадағы шығын $1,0\%$ -дан аспауы тиіс.

Егер сынақтан кейін жарылған, бөлінген немесе сынған таблеткалар табылса, мүжілушілікке сынау нәтижесі қанағаттанғысыз деп танылады.

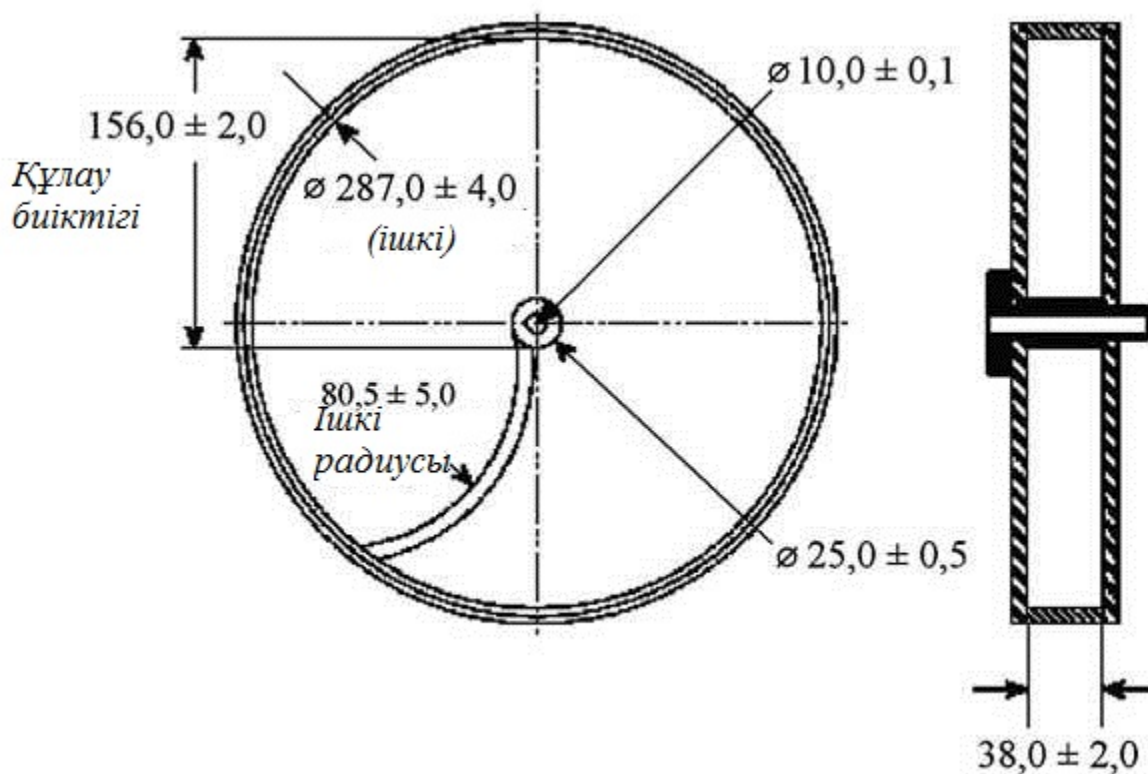
Егер сынақ нәтижелері күмән туғызса (тек бірлі-жарым болмашы жарықтар немесе сынықтар болса, немесе массадағы шығын нормаланған мәннен шамалы асып кетсе), сынақ тағы екі рет қайталанады. Қосымша сынақтардың әрқайсысында салмақта жоғалту немесе 3 сынақтың нәтижелері бойынша есептелген салмақта орташа жоғалту нормаланған мәннен аспауы тиіс.

Көпіршікті және шайнайтын таблеткалар үшін мүжілушілікті анықтау үшін басқа талаптар белгіленуі мүмкін. Бөлмедегі гигроскопиялық таблеткалар жағдайында ылғалдылық бақыланады.

Таблеткалардың бірнеше сынамаларын бір мезгілде сынау үшін қос қалақты барабанды немесе біреуден артық барабаны бар аспапты пайдалануға жол беріледі.

Ескертпе. Егер таблеткалардың пішіні немесе мөлшері олардың барабан ішінде қозғалуын қиындатса, аспап жанында жатқан таблеткалар бір-біріне тірелмейтіндей және еркін құлау мүмкіндігіне ие болатындай етіп реттеледі. Әдетте барабанның осін көлденең бетке 10° бұрышпен дәл орнату жеткілікті.

2.1.9.6.-1-сурет – Таблеткалардың мүжілушілігін анықтауға арналған аспап.
Критерийлері миллиметрмен көрсетілген.



2.1.9.7.-1-кесте. Таблеткалардың диаметріне байланысты ең аз рұқсат етілген беріктігі.

Диаметрі, мм	6	7	8	9	10	11	12	13
Беріктігі, Н	30	30	30	30	40	40	50	50

Ескертпе. Бұл әдіс толық автоматтандырылған жабдықты пайдалану кезінде қолданылмайды.

201090007-2019

2.1.9.7. Таблеткалардың жаншуға төзімділігі

Сынақ таблеткаларды бұзу үшін қажетті күшті өлшеу арқылы белгілі бір жағдайларда таблеткалардың қысымға төзімділігін анықтауға мүмкіндік береді.

Таблеткалардың механикалық беріктігін айқындау және нормалау өнеркәсіптік өндіріс жағдайларында да (мысалы, таблеткаларды жабу және өлшеп-орау процесі), сондай-ақ препараттың тұтынушылық қасиеттерін қамтамасыз ету үшін (қаптамадан алу кезінде таблетканың тұтастығын сақтау) қажет.

Жабдықтар. Аспап біреуі екіншісіне қарай жылжи алатын, бір-біріне қарама-қарсы орналасқан екі қысқышты білдіреді. Қысқыштар беттерінің жазықтықтары қозғалыс бағытына перпендикуляр. Екі қысқыш бір-біріне қарай тұрақты жылдамдықпен қозғала

алатын аспапты пайдалануға рұқсат етіледі. Қысқыштардың қысқыш беттері тегіс болуы керек және планшетпен байланыс аймағынан асып кетуі керек. Аспап таблеткалардың тұтастығы бұзылған жағдайда қысуды тоқтатуды қамтамасыз етуі тиіс.

Аспап 1 Н (ньютон) дәлдігін қамтамасыз ететін жүйенің көмегімен калибрленеді.

Әдістеме. Жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде таблетканы қысқыштар арасында аспаптың жылжымалы бөлігіне қатысты қырымен орналастырады. Таблетканы сынғанға дейін қысады. Өлшеу 10 таблеткаға жүргізіледі. Әр өлшеу алдында алдыңғы таблетканың барлық бөліктерін мұқият алып тастайды.

Егер таблеткада бөлу сызығы (қауіп) немесе жазу болса, әрбір таблетка қолданылатын күштің бағытына қатысты бірдей бағдарлануы тиіс.

Сопақша немесе ұзын пішінді таблеткалар, егер жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаса, қысқыштардың арасына ұзын қабырғамен аспаптың қысатын беттеріне (қоса берілген жүктеме бағыты бойынша) перпендикуляр орналастырылады.

Нәтижелерді ұсыну. Ньютонмен өлшенген күштің орташа, минималды және максималды мәндерін, сондай-ақ қолданылатын аспап түрін және қажет болған жағдайда таблеткалардың бағытын көрсетіңіз.

Дөңгелек пішінді таблеткалардың беріктігі, егер жеке фармакопея бабында бнұсқаулар болмаса, 2.1.9.7-1-кестеде келтірілген мәндерден төмен болмауы тиіс.

201090008-2019

2.1.9.8. Этанол құрамы

Осы баптың талабы мынадай дәрілік заттарға қолданылады: құрамында этил спирті бар субстанциялар (гомеопатиялық матрицалық тұнбалар, сұйық экстракттар және т.б.) және сұйық дәрілік нысандардағы дәрілік препараттар (тұнбалар, экстракттар, спирттік ерітінділер және т.б.). Дәрілік заттардағы этанол олардың құрамына және физика-химиялық қасиеттеріне байланысты мынадай әдістердің бірімен анықталуы мүмкін: кейіннен тығыздығын пикнометр (1-әдістеме) немесе ареометр (2-әдістеме) немесе газды хроматография (1, 2, 3-әдістеме) көмегімен айқындай отырып дистилляциялау арқылы. Этанолды сандық анықтау әдісі жеке фармакопея бабында көрсетілуі тиіс.

(20±0,1)°С температурада сұйықтықтың 100 көлемдік бөлігіндегі этанолдың көлемдік бөліктерінің санымен көрсетілген сұйықтықтардағы этанолдың мөлшері этанолдың "көлемдік пайызы" (% көл/көл) деп аталады. (20±0,1)°С температурада 100 г сұйықтықтағы граммдағы салмақ бөліктерінің санымен көрсетілген сұйықтықтардағы этанолдың құрамы этанолдың "массалық пайызы" (% м/м) деп аталады.

Дистилляция әдісі (1-әдістеме)

Бұл әдіс этанолды ондағы ерітілген заттардан дистилляция арқылы бөлуден тұрады. Препараттарда ерітілген субстанциялар болған жағдайда оларды дистилляция жолымен

бөледі. Егер этанол мен судан бөлек басқа ұшпа заттар айдалатын болса, жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес алдын ала өңдеу жүргізу керек.

Дистилляция әдісімен сұйық дәрілік заттардағы этанолды анықтауға арналған аспаптардың (1 және 2) схемалары 2.1.9.8.-1 және 2.1.9.8.-2-суреттерде көрсетілген.

Сыйымдылығы 200-250 мл түбі дөңгелек колбаға (1) дәрілік препараттың дәл өлшенген мөлшері енгізіледі. Дәрілік заттағы этанол мөлшері 20%-ға дейін болған кезде анықтау үшін 75 мл препарат, құрамы 20-дан 50%-ға дейін болған кезде – 50 мл, құрамы 50%-дан және одан жоғары болған кезде – 25 мл алады; айдау алдында дәрілік затты 75 мл-ге дейін сумен араластырады.

Колбаны мүмкіндігінше суық суы бар ыдысқа салынған сыйымдылығы 50 мл (5) қабылдағышқа - өлшегіш колбаға дистиллятты бағыттайтын аллонж (4) бар көлденең орналасқан тік тоңазытқышқа жалғайды.

Айдағыш колбаны электр жылытқышта қыздырады (6). Біркелкі қайнату үшін капиллярлар, пемза немесе кальциленген фарфордың бөліктері сынақ дәрісі бар колбаға орналастырылады. Бу температурасы құрылғыға орналастырылған термометрмен (2) өлшенеді, осылайша сынап шары шығару түтігінің тесігінен 0,5-1,0 см төмен орналасады. Айдаудың температуралық шектерін сақтаған кезде сыналатын ерітіндіні біркелкі қайнатуға қол жеткізіледі. Егер дистилляция кезінде сынақ ерітіндісі қатты көбіктенсе, онда 2 - 3 мл *фосфор қышқылы Р* немесе *концентрацияланған күкірт қышқылы Р*, *кальций хлориді Р*, парафин, балауыз (2 - 3 г) қосылады.

Шамамен 48 мл дистиллят жиналады, оны 20 °С температураға дейін салқындатады, ерітіндінің көлемін сумен белгіге жеткізеді және араластырады. Дистиллят мөлдір немесе сәл бұлдыр болуы мүмкін.

Дистилляттың тығыздығын пикнометрмен анықтайды және алкоголь-метрикалық кестелер этанолдың көлемін көлемдік пайызбен табады.

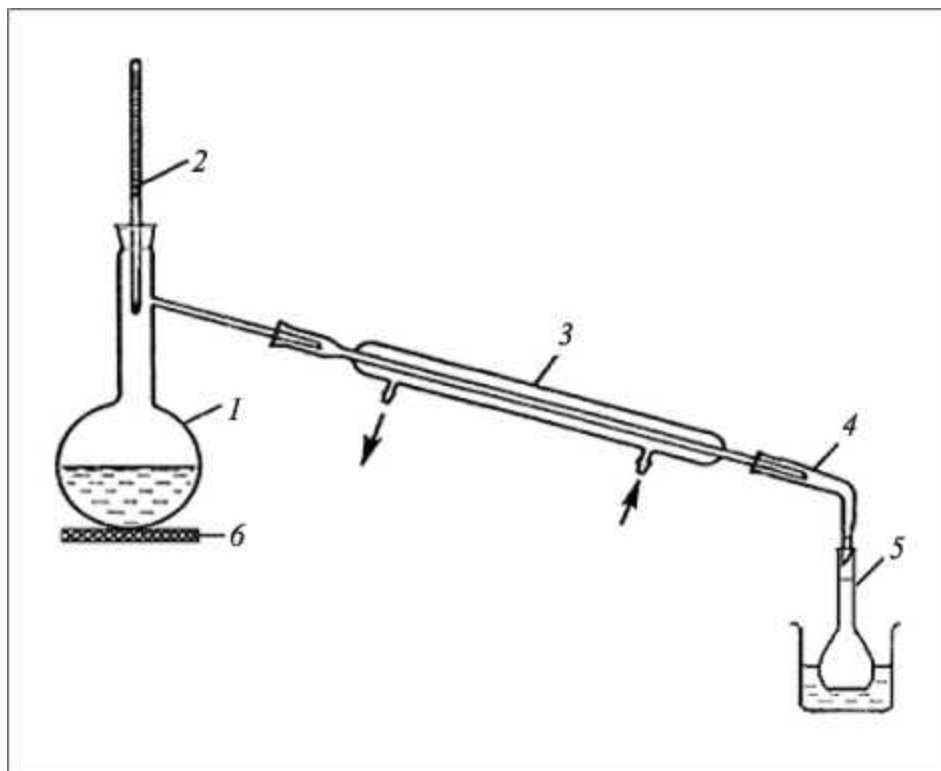
Дәрілік заттағы этанолдың мөлшері көлемдік пайызбен мына формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{50 \cdot a}{V},$$

мұндағы: 50 – дистиллят көлемі, мл;

а – дистилляттағы этанолдың құрамы, % (көл/көл);

V – дистилляция үшін алынған сыналатын дәрілік заттың көлемі,



2.1.9.8.-1-сурет – Этанолдың құрамын анықтау үшін құрылғының схемасы (1). 1- түбі дөңгелек колба; 2-термометр; 3-тоңазытқыш; 4-аллонж; 5-қабылдағыш; 6-электр қыздырғыш

Аспап (2.1.9.8.02-сурет) тік тоңазытқышқа (С) қосылған су буын ұстағышы (В) бар дөңгелек түбі (А) бар колбаны білдіреді. Тоңазытқыштың төменгі бөлігі түтікке (D) қосылған, ол арқылы дистиллят сыйымдылығы 100 немесе 250 мл өлшеуіш шамның төменгі бөлігіне түседі. Дистилляция кезінде өлшеуіш шам мұз бен су (Е) қоспасына батырылады. Ерітілген заттардың күйіп кетуіне жол бермеу үшін колбаның (А) астына диаметрі 6 см дөңгелек тесік бар диск қойылады.

Әдістеме.

Пикнометрикалық әдіс/тербелмелі датчигі бар тығыздық өлшеуіш пайдаланылатын әдіс. $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ температурада өлшенген сыналатын үлгінің 25,0 мл дистилляциялық колбаға орналастырады, 100 мл немесе 150 мл көлемге *тазартылған сумен Р* сұйылтады және пемзаның бірнеше кесегін қосады. Өткізгіш пен тоңазытқышты қосыңыз. Сыйымдылығы 100 мл кем дегенде 90 мл дистиллят (айдау) болатын өлшеуіш колбаға айдалады және жинайды. Айдау температурасын $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ температураға дейін жеткізеді, температурасы $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ болатын *тазартылған сумен Р* 100 мл көлемге жеткізеді. Айдаудың салыстырмалы тығыздығын $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ температурада пикнометрдің көмегімен немесе тербелмелі датчигі бар тығыздық өлшегіштің көмегімен анықтайды.

Алкоголь-метрикалық кестелерге сәйкес, отгондағы этанолдың мөлшері табылып, табылған кестелік мәнді төртке көбейту арқылы дәрілік заттағы этанолдың мөлшері (көл/көл) есептеледі. Алынған нәтиже ондық санға дейін дөңгелектенеді.

Гидрометриялық әдіс. $(20 \pm 0,1)$ °С температурада өлшенген 50,0 мл сыналатын үлгіні дистилляциялық колбаға орналастырады, 200 мл-ден 300 мл *тазартылған су Р* қосады және сыйымдылығы 250 мл кем дегенде 180 мл дистиллятты өлшейтін колбаға жинай отырып, жоғарыда сипатталғандай дистилляциялауды орындайды. Айдау температурасын $(20 \pm 0,1)$ °С дейін жеткізеді және температурасы $(20 \pm 0,1)$ °С болатын *тазартылған су Р* 250,0 мл көлемге сұйылтады.

Айдалма цилиндрге орналастырылады, оның диаметрі ареометрдің қалыңдығынан 6 мм кеңірек болуы тиіс. Егер дистилляттың көлемі жеткіліксіз болса, сыналатын дәрілік заттың мөлшері екі еселенеді және дистиллятты температурасы $(20 \pm 0,1)$ °С болатын 500,0 мл *тазартылған су Р* көлемге сұйылтады.

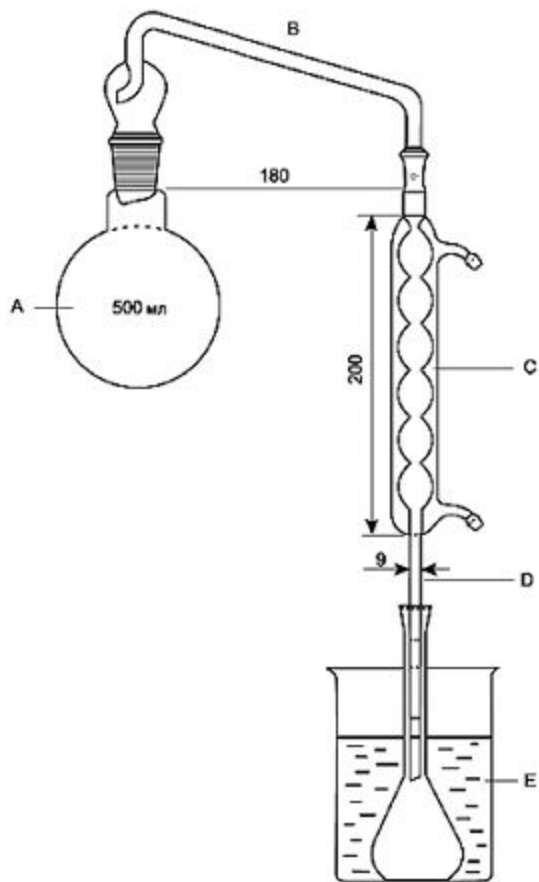
Табылған мәнді беске көбейту арқылы араластыруға түзету енгізеді. Алкоголь-метрикалық кестелер бойынша дәрілік заттағы этанолдың пайыздық құрамы есептеледі (көл/көл) және нәтиже стандартты белгіге дейін дөңгелектенеді.

Егер дәрілік құралда эфир майлары, хлороформ, диэтил эфиірі, камфора болса, оған *натрий хлориді Р* мен *мұнай эфирінің Р* қаныққан ерітіндісінің тең мөлшері бөлгіш воронкамен қосылады. Қоспа 3 минут бойы шайқалады. Қабаттарды бөлгеннен кейін спиртті қабат басқа бөлгіш воронкаға құйылады және осылайша тең мөлшерде *мұнай эфирімен Р* өңделеді. Спиртті-сулы қабат дистилляция үшін колбаға құйылады. Біріктірілген эфир сығындылары *натрий хлоридінің Р* қаныққан ерітіндісінің жартысын шайқайды, содан кейін дистилляттауға арналған колбадағы сұйықтыққа қосылады.

Егер дәрілік препараттың құрамында 30%-дан аз спирт болса, онда тұздау ерітіндімен емес, 10 г *натрий хлоридімен Р* жүргізіледі.

Дәрілік препаратта ұшпа қышқылдар болған кезде олар сілтілі металл ерітіндісімен гидроксидпен, ал ұшпа негіздер болған кезде *фосфор қышқылы Р* немесе *күкірт қышқылы Р* бейтараптандырылады.

Құрамында бос йод бар дәрілік препараттар дистилляциядан бұрын мырыш шаңымен немесе *натрий тиосульфатының Р* есептелген мөлшерімен түссізденгенге дейін өңделеді, Ұшпа күкірт қосылыстарын байланыстыру үшін дәрілік затқа *натрий гидроксиді Р* ерітіндісінің 10 % (м/о) бірнеше тамшысын қосады.



2.1.9.8.-2-сурет – Этанолдың құрамын анықтауға арналған аспаптың схемасы (2) (критерийлері миллиметрмен келтірілген)

Дистилляция әдісі (2-әдістеме)

($20 \pm 0,1$) °C температурада іріктелген 50,0 мл дәрілік препаратты дистилляцияға арналған колбаға орналастырады, 200-300 мл *тазартылған су* *P* қосады және дистиллятты сыйымдылығы 250 мл өлшегіш колбаға кемінде 180 мл алғанға дейін жинай отырып, жоғарыда сипатталған тәсілмен дистилляциялауды жүзеге асырады. Дистилляттың температурасы ($20 \pm 0,1$) °C-ға келтіреді және оның көлемін *тазартылған сумен P* сол температурада белгіге дейін жеткізеді. Дистиллят цилиндрге ауыстырылады, оның диаметрі гидрометр корпусының енінен кемінде 6 мм асуы тиіс. Дистилляттың көлемі жеткіліксіз болған жағдайда үлгінің көлемі екі еселенеді және дистилляттың көлемі *тазартылған сумен P* ($20 \pm 0,1$) °C температурада 500,0 мл дейін жеткізіледі. Алкоголь-метрикалық кестелерден табылған этанол мөлшерінің мәнін пайызбен 5-ке көбейту арқылы араластыруға түзетулер енгізіледі. Алкоголь-метрикалық кестелерге сәйкес есептелген этанолдың құрамы ондық санға дейін дөңгелектенеді.

Этил спиртіндегі этанолдың неғұрлым жоғары концентрациядағы құрамын айқындау қажет болған жағдайда, 5.5. *Алкогольді-метрикалық кестелерді қолдану*

жалпы фармакопея бабын басшылыққа ала отырып, Қосымшада келтірілген алкоголь-метрлік кестелерді пайдаланады.

Газды хроматография әдісі (1-әдістеме)

Егер жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаса, сынақ жүргізу үшін 1-әдістеме немесе 2-әдістеме немесе бу-фазалы газды хроматография әдісі (3-әдіс) қолданылады.

Сыналатын ерітінді. Сыйымдылығы 100 мл өлшегіш колбаға құрамында 4-6 % (көл/көл) *этанол Р* бар ерітіндіні алу үшін жеткілікті сыналатын дәрілік заттың дәл өлшенген көлемін орналастырады, 5,0 мл ішкі стандартты қосады, араластырады, ерітінді көлемін *сумен Р* 100,0 дейін жеткізеді және қайта араластырады. Алынған ерітіндінің 10,0 мл-ін сыйымдылығы 100 мл өлшегіш колбаға орналастырады, ерітінді көлемін *сумен Р* 100,0 мл көлемге дейін жеткізеді және араластырады.

Салыстыру ерітіндісі. Сыйымдылығы 100 мл өлшегіш колбаға 5,0 мл *этанолдың Р* кемінде 96 % (көл/көл) және ішкі стандарттың 5,0 мл қосады, *сумен Р* 100,0 мл көлемге дейін жеткізеді және араластырады. Алынған ерітіндінің 10,0 мл *сумен* 100,0 мл көлемге дейін жеткізіліп, араластырылады.

Ішкі стандарт. Пропанол Р.

Хроматографиялауды жалынды-ионизациялық детекторы бар газды хроматографта мынадай жағдайларда жүргізеді:

- бөлшектердің мөлшері 100 – 120 мкм дивинилбензол/ этилвинилбензол сорбентімен толтырылған көлемі 150 x 0,4 см колонка (бетінің ауданы 500-600 м²/г) ;

- колонканың температурасы – 150 °С;

- буландырғыштың температурасы – 170 °С;

- детектордың температурасы – 170 °С;

- *хроматографияға арналған газ-тасымалдаушы азот Р немесе хроматографияға арналған гелий Р;*

- тасымалдаушы газдың жылдамдығы – 30 мл/мин.

1 - 2 мкл сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітіндісін хроматографиялайды.

Дәрілік заттағы этанолдың көлемдік пайызбен (*көл/көл*) құрамы мынадай формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{S \cdot S' \cdot 50 \cdot P}{S_0 \cdot S' \cdot V_{\text{тп}}},$$

мұндағы: S – сыналатын ерітіндінің хроматограммаларындағы этанол шегінің ауданы;

S' – салыстыру ерітіндісінің хроматограммаларындағы этанол шегінің ауданы;

So – сыналатын ерітіндінің хроматограммаларындағы ішкі стандарт шегінің ауданы

;

So' - салыстыру ерітіндісінің хроматограммаларындағы ішкі стандарт шыңының ауданы;

Vпр – талдау үшін алынған дәрілік заттың көлемі, мл;

P – этанолдың пайыздық мөлшері (об/об).

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру. Егер хроматограммада салыстыру ерітіндісі болса, хроматографиялық жүйе жарамды деп саналады:

- этанол мен пропанолдың шектері арасындағы ажыратымдылық кемінде 2,0;

- этанол шегі үшін есептелген симметрия коэффициенті 1,5-тен аспайды;

- этанол шегі ауданының ішкі стандарт шыңының ауданына қатынасы үшін есептелген салыстырмалы стандартты ауытқу 2%-дан аспайды.

Газды хроматография әдісі (2-әдістеме)

Ішкі стандарт ерітіндісі. 1,0 мл пропанол P1 сумен P 100,0 мл көлемге дейін жеткізіледі.

Сыналатын ерітінді. 1 г этанолға сәйкес келетін дәрілік заттың көлемі сумен 50,0 мл көлемге дейін жеткізіледі, алынған ерітіндінің 1,0 мл-ге 1,0 мл ішкі стандартты ерітінді қосылады және сумен P 20,0 мл көлемге дейін жеткізіледі.

Салыстыру ерітіндісі (а). 1,0 мл сусыз этанол P сумен P 50,0 мл көлемге дейін жеткізеді.

Салыстыру ерітіндісі (б). 1,0 мл метанол P2 сумен P 100,0 мл көлемге дейін жеткізеді, алынған ерітіндінің 1,0 мл сумен P 20,0 мл көлемге дейін жеткізеді.

Салыстыру ерітіндісі (в). 1,0 мл ішкі стандартты ерітіндіге 1,0 мл салыстыру ерітіндісі (а), 2,0 мл салыстыру ерітіндісі (б) қосылады және сумен P 20,0 мл көлемге дейін жеткізіледі.

Хроматографиялауды жалынды-ионизациялық детекторы бар газды хроматографта мынадай жағдайларда жүргізеді:

- мөлшері 30 м x 0,53 мм, қалыңдығы 3 мкм поли [(цианопропил) (фенил)] [диметил]силоксан P үлдірімен қапталған кварц колонкасы;

- хроматографияға арналған гелий P газ тасымалдаушысы;

- газ тасымалдаушының жылдамдығы 3 мл/мин;

- ағынның бөлінуі 1:50;

- температураны бағдарламалау режимі:

	Уақыты (мин)	Температура (°C)
Колонка	0-1,6	40
	1,6-9,9	40 >65
	9,9-13,6	65 > 175
	13,6-2,0	175
Сынамаларды енгізу блогы		200

1,0 мкл салыстыру (в) ерітіндісі мен сыналатын ерітіндіні хроматографиялайды.

Салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында элюирлеу тәртібі: метанол, этанол, 1-пропанол.

Этанол шегінің сақталу уақыты шамамен 5,3 мин. Шегін ұстаудың салыстырмалы уақыты: метанол — шамамен 0,8; 1-пропанол — шамамен 1,6.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру. Егер салыстыру (в) ерітіндісінің хроматограммасында метанол мен этанол шыңдары арасындағы рұқсат кемінде 5,0 болса, хроматографиялық жүйе жарамды деп есептеледі.

Дәрілік заттағы этанолдың көлемдік пайызбен (көл/көл) құрамы мынадай формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{S_1 \cdot S'_2 \cdot 100}{S_2 \cdot S'_1 \cdot V_1},$$

мұндағы: S_1 – сыналатын ерітіндінің хроматограммасындағы этанол шегінің ауданы ;

S_2 – салыстыру ерітіндісінің (в) хроматограммасындағы этанол шегінің ауданы;

S'_1 – сыналатын ерітіндінің хроматограммасындағы ішкі стандарт шегінің ауданы;

S'_2 – салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы ішкі стандарт шегінің ауданы (в);

V_1 – сыналатын ерітіндідегі дәрілік заттың көлемі, мл.

Бу фазалы Газды хроматография әдісі (3-әдіс)

Ішкі стандарттың ерітіндісі. 1,0 мл пропанол Р сумен Р 100,0 мл көлемге дейін жеткізіледі, алынған ерітіндінің 1,0 мл сумен 20,0 мл көлемге жеткізіледі.

Сыналатын ерітінді. 1 г этанолға сәйкес келетін дәрілік заттың көлемі сумен Р 50,0 мл көлемге жеткізіледі, алынған ерітіндінің 1,0 мл сумен Р 20,0 мл көлемге жеткізіледі. Бұл ерітіндінің 2,0 мл-ге 1,0 мл ішкі стандартты ерітінді қосылады және сумен 20,0 мл көлемге жеткізіледі.

Салыстыру ерітіндісі (а). 5,0 мл сусыз Р этанол Р сумен 100,0 мл көлемге дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің 25,0 мл сумен Р 100,0 мл көлемге дейін жеткізіледі, осы ерітіндінің 1,0 мл сумен Р 20,0 мл көлемге дейін жеткізіледі.

Салыстыру ерітіндісі (б). 0,5 мл салыстыру (а) ерітіндісі 1,0 мл ішкі стандартты ерітіндімен араластырылады және алынған ерітінді 20,0 мл көлемге дейін сумен Р жеткізіледі.

Салыстыру ерітіндісі (в). 1,0 мл салыстыру (а) ерітіндісі 1,0 мл ішкі стандартты ерітіндімен араластырылып, 20,0 мл көлемге дейін сумен Р шайылады.

Салыстыру ерітіндісі (г). 1,5 мл салыстыру (а) ерітіндісі 1,0 мл ішкі стандартты ерітіндімен араластырылып, 20,0 мл көлемге дейін *сумен Р* жеткізіледі.

Салыстыру ерітіндісі (д). 1,0 мл метанол *Р2* *сумен Р* 100,0 мл көлемге дейін жеткізіледі, алынған ерітіндінің 1,0 мл *Р* *сумен* 20,0 мл көлемге дейін жеткізіледі.

Салыстыру ерітіндісі шешімі (е). 1,0 мл ішкі стандартты ерітіндіге 2,0 мл салыстыру ерітіндісі (а), 2,0 мл салыстыру ерітіндісі (д) қосылады және ерітінді *сумен Р* 20,0 мл көлемге дейін жеткізіледі.

Газды хроматографта жалынды-ионизациялық детектормен мынадай жағдайларда хроматографиялайды:

- қалыңдығы 3 мкм *поли[(цианопропил)(фе-нил)][диметил]силоксан Р* үлдірімен қапталған көлемі 30 м x 0,53 мм кварц бағанасы;

- газ тасымалдаушы: *хроматографияға арналған гелий Р*;

- газ тасымалдаушының жылдамдығы 3 мл/мин;

- ағынның бөлінуі 1:50.

Бу фазалы сынама іріктегішке арналған шарттар:

- тепе-теңдік температурасы 85 °С;

- теңдестіру уақыты 20 мин;

- температура бағдарламалау режимі:

	Уақыты (мин)	Температура (°С)
Колонка	0-1,6	40
	1,6-9,9	40 >65
	9,9-13,6	65 > 175
	13,6-2,0	175
Сынамаларды енгізу блогы		200
Детектор		200

Сыналатын ерітіндінің, (б), (в), (г) және (е) салыстыру ерітінділерінің үстінен 1,0 мл газ фазасынан кемінде үш рет хроматографиялайды.

Салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында элюциялау тәртібі: метанол, этанол, 1-пропанол. Этанол шегінің сақталу уақыты шамамен 5,3 мин. құрайды. Шекті ұстаудың салыстырмалы уақыты: метанол — шамамен 0,8; 1-пропанол — шамамен 1,6.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру. Егер салыстыру ерітіндісінің (е) хроматограммасында метанол мен этанол шектері арасындағы рұқсат 5,0-ден кем болмаса, хроматографиялық жүйе жарамды деп есептеледі.

Салыстыру ерітінділерінде (б), (в), (г) және (е) этанолдың концентрациясын абсцисса осі бойымен қою арқылы калибрлеу қисығын құрады, ал ординат осі бойынша — тиісті хроматограммаларда этанол шыңдары мен ішкі стандарт арасындағы қатынастардың орташа мәні.

Дәрілік заттағы этанолдың мөлшері көлемдік пайызбен (көл/көл) есептеледі.

201090006-2019

2.1.9.9. Парентеральді дәрілік препараттарды алынатын көлеміне сынау

Қаптамадағы дәрілік нысанның көлемі заттаңбада көрсетілген номиналды көлемнің енгізілуін қамтамасыз ету үшін жеткілікті болуы тиіс. Майлы және тұтқыр дәрілік нысандарды қажет болған жағдайда заттаңбада келтірілген нұсқауларға сәйкес алдын ала қыздырады және ішіндегісін алу алдында тікелей шайқайды. Көлемді өлшеу алдында мазмұны 20-25 °С дейін салқындатылады.

Парентеральді қолдануға арналған дәрілік препараттардың алынатын көлемге сынау талаптарына сәйкестігі номиналды көлемнен аздап артық қаптамаларды толтыру арқылы қол жеткізіледі (2.1.9.9-1-кестені қараңыз).

Суспензиялар мен эмульсиялар қаптамадан алу алдында және тығыздығын анықтау алдында шайқалады.

Бір дозалы қаптамалар

Егер номиналды көлем 10 мл немесе одан көп болса, сынақ бір қаптамамен, егер номиналды көлем 3 мл-ден 10 мл-ге дейін болса, сынақ үш қаптамамен, егер номиналды көлем 3 мл және одан аз болса, сынақ бес қаптамамен жүргізіледі. Әрбір қаптаманың ішіндегісін ұзындығы кемінде 2,5 см № 21 істігі бар, сыйымдылығы үш еселік өлшенетін көлемнен аспайтын құрғақ шприцті пайдалана отырып алады, шприц пен инеден ауа көпіршіктері алынады, ішіндегісін инені босатпай, стандартты құрғақ цилиндрге (толтыруға градусталған) құяды. Цилиндрдің сыйымдылығы өлшенетін көлем цилиндрдің аяқталған бөлігінің кемінде 40%-ын құрайтындай жеткілікті болуы тиіс. Балама ретінде, миллилитрдегі мазмұнның көлемін сыналатын дәрілік заттың массасын (грамммен) тығыздыққа бөлу арқылы есептеуге болады.

Номиналды көлемі 2 мл және одан аз қаптамалар үшін, егер әрбір қаптама үшін жеке құрғақ шприц пайдаланылса, бірнеше қаптаманың ішіндегісі өлшеуге жарамды көлемді алу үшін біріктірілуі мүмкін.

Ішіндегісі 10 мл және одан асатын қаптамалар үшін дәрілік затты тікелей цилиндрге немесе алдын ала өлшенген шыныға құюға жол беріледі.

Егер қаптамалар жеке зерттелсе, қаптаманың ішіндегісінің көлемі номиналдыдан кем болмауы тиіс. Номиналды көлемі 2 мл және аз өлшенген көлемі бар қаптамалар үшін зерттелген қаптамалардың номиналды көлемінің сомасынан кем болмауы тиіс.

Көп дозалы дәрілік қаптамалар

Парентеральді қолдануға арналған көп дозалы дәрілік нысандар үшін белгілі бір көлемдегі дозалар саны көрсетілген қаптамаларда бір қаптаманы таңдап, көрсетілген дозалар саны сияқты жеке шприцтердің санын пайдалана отырып, бір дозалы дәрілік нысандар үшін көрсетілгеніндей келіп түседі.

Өлшенген көлем әрбір шприцтен алынатын көлем мәлімделгеннен кем емес дозаны қамтамасыз ететіндей болуы тиіс.

Картридждер және алдын ала толтырылған шприцтер

Егер номиналды көлем 10 мл немесе одан көп болса, сынақ бір қаптамамен, егер номиналды көлем 3 мл-ден 10 мл-ге дейін болса, сынақ үш қаптамамен, егер номиналды көлем 3 мл және одан аз болса, сынақ бес қаптамамен жүргізіледі. Қажет болса, қаптамаға қолдануға қажетті керек-жарақтар (ине, поршень, шприц) қосылады және инені босатпастан, құрғақ, алдын-ала өлшенген бюкске, поршеньді баяу және үнемі басып тұрады. Көлемі әр қаптаманың ішіндегісінің массасын дәрілік препараттың тығыздығына бөлу арқылы есептеледі.

Әрбір қаптама үшін алынған көлем номиналдыдан кем болмауы тиіс.

Инфузиялық ерітінділер

Бір қаптаманы алыңыз. Ішіндегісін толтыру үшін градусталған құрғақ өлшеуіш цилиндрге, анықталатын көлем цилиндрдің номиналды көлемінің кемінде 40% толтыратындай сыйымдылықпен ауыстырады. Өлшенген көлем.

Алынған көлем көрсетілген номиналды көлемнен кем болмауы тиіс.

2.1.9.9.-1-кесте – Бір дозалы қаптамадағы инъекциялық ерітінділерді толтыру көлемі

Номиналды көлемі, мл	Толтыру көлемі, мл	
	Тұтқыр емес ерітінділер	Тұтқыр ерітінділер
0,5	0,6	0,62
1,0	1,10	1,15
2,0	2,15	2,25
5,0	5,30	5,50
10,0	10,50	10,70
20,0	20,60	20,90
30,0	30,80	31,20
50,0	51,00	51,50
50-ден астам	2%-дан астам номиналды	3 %-дан астам номиналды

201090010-2019

2.1.9.10. Механикалық қосылыстар: көрінбейтін бөлшектер

Көрінбейтін механикалық қосылыстардың бар-жоғына сынау қатты заттарға және парентеральді қолдануға арналған сұйық дәрілік препараттарға арналған.

Парентеральді қолдануға арналған дәрі-дәрмектердегі механикалық қосылыстар – бұл препараттардың ерітінділерінде кездейсоқ кездесетін газ көпіршіктерін қоспағанда, бөгде жылжымалы ерімейтін бөлшектер.

Көзге көрінбейтін бөлшектерді анықтау үшін (мөлшері 100 мкм-ден аз) үш әдісті пайдаланады.

1-әдіс – есептеу-фотометриялық әдіс.

2-әдіс – электр сезгіш аймақтар әдісі (Култер әдісі).

3-әдіс – микроскопия әдісі.

Парентеральді қолдануға арналған дәрілік препараттарды көзбен көрінбейтін бөлшектердің болуына сынау кезінде 1 немесе 2-әдістерді қолданған жөн. Қажет болған жағдайда негізделген қорытынды алу үшін 3-әдісті де пайдалану қажет.

1-әдіс лайланған дәрілік препараттарды (мысалы, эмульсияларды, коллоидты және липосомальді препараттарды) немесе өлшеу ұяшығынан өткен кезде ауа немесе газ көпіршіктерін түзетін дәрілік препараттарды зерттеуге жарамсыз. Бұл жағдайда сынақ 3-әдіс бойынша жүргізіледі. Лайланған дәрілік препараттарды (мысалы, эмульсияларды) зерттеу кезінде препаратты тиісті еріткішпен сандық сұйылтуды жүргізгеннен кейін 2-әдісті қолдануға болады, бұл жеке фармакопоя бабында немесе сапа жөніндегі нормативтік құжатта көрсетілуге тиіс.

Қараға боялған дәрілік препараттарды сынау кезінде 2-әдісті қолдану басымырақ болып табылады және еріткішті қоспай-ақ қолдануға болады.

Егер сыналатын препараттың тұтқырлығы жеткілікті түрде жоғары болса, бұл оны кез келген әдіспен сынауға кедергі болады. Тұтқырлықты төмендету үшін механикалық бөлшектерден алынған тиісті еріткішпен сандық сұйылту жүзеге асырылады, бұл жеке фармакопоя бабында немесе сапа туралы нормативтік құжатта көрсетілуі тиіс.

Препарат бірліктерінің жекелеген бірлігі немесе тобы үшін алынған нәтижені сынақтан өтпеген басқа бірліктерге дұрыс экстраполяциялау мүмкін емес. Сондықтан препараттың үлкен партиясының механикалық қосылыстарымен ластану деңгейі туралы дұрыс қорытынды алу үшін сынама алу ережелерін сақтау қажет.

СЫНАҚ ЖҮРГІЗУ ШАРТТАРЫ

Сынақты механикалық қосылыстармен ластануды шектейтін жағдайларда – жақсырақ ламинарлық ауа ағыны бар шкафта жүргізген жөн. Шыны ыдыстар мен фильтрлеуге арналған жабдық мембраналық фильтрлерді пайдаланғаннан кейін детергенттің жылы ерітіндісімен мұқият жуылады және беттік-белсенді заттың іздерін кетіру үшін судың үлкен көлемімен шайылады. Қолданар алдында, *бөлшектерсіз сумен* сыртқы және ішкі жууды қайталайды.

Зерттелетін препаратқа ауа көпіршіктерінің түсуіне, әсіресе препараттың сынамалары сынақ жүргізілетін ыдысқа алынған жағдайда жол бермеу керек.

Көлемі 25 мл және одан астам қаптамаларда парентеральді қолдануға арналған ерітінділерді сынау жеке қаптамаларда жүргізіледі. Құрамында 25 мл-ден кем емес қаптамалар үшін 10 немесе одан да көп қаптамалардың ішіндегісі 25 мл-ден кем емес көлемді алу үшін таза ыдысқа біріктіріледі. Сыналатын ерітіндіні, сондай-ақ, егер *бөлшектерсіз суды* пайдалану мүмкін болмаса, *бөлшектерсіз сумен* немесе бөлшектерсіз еріткішпен кейіннен 25 мл-ге дейін сұйылту арқылы қаптамалардың тиісті санының ішіндегісін араластыру жолымен дайындауға болады, бұл жеке фармакопоя бабында көрсетілуге тиіс.

Парентеральді қолдануға арналған ерітінділерді дайындауға арналған ұнтақтарды, Егер суды пайдалану мүмкін болмаса, *бөлшектерсіз сумен* немесе бөлшектерсіз тиісті

еріткіште ерітеді, бұл жеке фармакопоя бабында немесе сапа жөніндегі нормативтік құжатта көрсетілуге тиіс.

Сыналатын үлгілердің саны статистикалық маңызды нәтиже алу үшін жеткілікті болуы тиіс. Көлемі 25 мл және одан астам үлгілерді сынағандарды іріктеу қағидаларына сәйкес 10 данадан кем емес серияда сынауға болады.

1. Есептеу-фотометриялық әдіс

Жабдықтар. Сынақ жарық блоктау принципіне негізделген және бөлшектердің мөлшері мен тиісті мөлшердегі бөлшектердің санын анықтауға мүмкіндік беретін құрылғыларда жүргізіледі. Аспап 10-нан 25 мкм-ге дейінгі белгілі өлшемді сфералық бөлшектердің дисперсиясы (стандартты үлгі) арқылы калибрленеді. Стандартты үлгі бөлшектерсіз суда диспергирленеді. Дисперсия процесінде бөлшектердің агрегациялануына жол бермеу үшін абай болу керек.

Сынақ жүргізу жағдайларының жарамдылығын тексеру. Сынақ жүргізу үшін жағдайлардың (қоршаған ортаның, дайындалған шыны ыдыстың және пайдаланылатын судың) жарамдылығына алдын ала тексеру жүргізіледі. Ол үшін төменде сипатталған әдістемеге сәйкес әрқайсысы 5 мл бөлшектерден бос судың 5 сынағамасында механикалық қосындылардың болуы анықталады. Егер біріктірілген 5 сынама үшін 25 мл-де өлшемі 10 мкм және одан асатын бөлшектердің саны 25-тен асса, онда шарттар сынақ жүргізу үшін жарамсыз болады.

Сынақ жүргізудің дайындық кезеңдері қоршаған орта, шыны ыдыс және су сынақ жүргізуге жарамды болғанша қайталануы керек.

Әдістеме. Үлгінің ішіндегіні баяу 20 рет бұрап араластырады. Қажет болған жағдайда заттаңбалар мен жабу элементтерін мұқият алып тастайды. Ашылатын қаптаманың сыртқы беттерін бөлшектерден бос су ағынымен тазартады және ішіндегісінің қандай да бір ластануын болдырмай тығынды алып тастайды. Сыналатын ерітіндіні контейнердің ішіндегісінің көлеміне байланысты жоғарыда келтірілген нұсқауларға сәйкес дайындайды. Ауа көпіршіктерін кетіру үшін дайындалған ерітінді 2 минут тұруға қалдырылады немесе ультрадыбыспен өңделеді.

Көлемі кемінде 25 мл біріктірілген сынамада 10 және 25 мкм-ге тең немесе одан асатын бөлшектердің санын анықтайды. 4 өлшеу жүргізеді. Бұл ретте бірінші сынама үшін анықтау нәтижелерін есепке алмайды және сыналатын үлгідегі бөлшектердің орташа санын есептейді.

Нәтижелерді бағалау. Егер бір контейнерде мөлшері 10 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 6000-нан аспаса, ал мөлшері 25 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 600-ден аспаса, номиналды көлемі 100 мл және одан кем препараттар талаптарға жауап береді.

Нәтижелерді бағалау.

Егер бір контейнерде мөлшері 10 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 6000-нан аспаса, ал мөлшері 25 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 600-ден аспаса, номиналды көлемі 100 мл және одан кем препараттар талаптарға жауап береді

Егер 1 мл-де мөлшері 10 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 25-тен аспаса, ал мөлшері 25 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 3-тен аспаса, номиналды көлемі 100 мл-ден асатын препараттар, талаптарға жауап береді.

Егер бөлшектердің орташа саны көрсетілген мәндерден асып кетсе, онда препарат микроскопия әдісімен тексеріледі.

2. Электр сезгіш аймақтар әдісі (Култер әдісі)

Жабдықтар. Сынақ Култер есептегішін қолдану арқылы жүзеге асырылады, оның жұмысы бөлшектің ампертурадан өтуі кезінде пайда болатын электр импульстарын тіркеуге негізделген (диаметрі 100 мкм калибрленген тесік). Импульстің мөлшері бөлшектің мөлшеріне пропорционалды. Аспапта алынған нәтижелерге бөлшектердің түсі, бөлшектердің немесе сұйықтықтың сыну көрсеткіші, сондай-ақ бөлшектердің пішіні әсер етпейді.

Аспап белгілі өлшемі 10-нан 25 мкм-ге дейін болатын латекс бөлшектерінің дисперсиясы (стандартты үлгі) арқылы калибрленеді. Стандартты үлгі *бөлшектерсіз 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде* таралады.

Сынақ жүргізу жағдайларының жарамдылығын тексеру. Сынақ жүргізу үшін жағдайлардың (қоршаған ортаның, дайындалған шыны ыдыстың және пайдаланылатын *хлорид ерітіндісінің 0,9 %*) жарамдылығына алдын ала тексеру жүргізіледі. Ол үшін әрқайсысы 20 мл *0,9% натрий хлориді ерітіндісінің* 3 сынамасында механикалық қоспалардың болуы анықталады. Егер біріктірілген 3 сынама үшін 60 мл-де өлшемі 10 мкм бөлшектердің саны 25-тен асса, онда шарттар сынақ жүргізу үшін жарамсыз болады.

Сынақты өткізудің дайындық кезеңдері қоршаған орта, шыны ыдыс және *0,9% хлорид ерітіндісі* сынауды жүргізу үшін жарамды болғанша қайталануы қажет.

Әдістеме. Үлгінің ішіндегіні кем дегенде 20 рет баяу бұрап араластырады. Ашылатын қаптаманың сыртқы беттерін *бөлшектерсіз су* ағынымен тазартады, ішіндегісінің қандай да бір ластануына жол бермей, оны ашады. Сыналатын ерітіндіні "Сынақ жүргізу шарттары" бөлімінде келтірілген нұсқауларға сәйкес дайындайды.

Бөлшектерсіз еріткіш ретінде, әдетте, коммерциялық немесе зертханада дайындалған *0,9% натрий хлориді ерітіндісі* пайдаланылады.

Ауа көпіршіктерін кетіру үшін дайындалған ерітінді 2 минут тұруға қалдырылады немесе ультрадыбыспен өңделеді.

Көлемі кемінде 20 мл біріктірілген сынамада 10 және 25 мкм-ге тең немесе одан асатын бөлшектердің санын анықтайды.

Әрқайсысы 1,0 мл-ден кем емес үш өлшемнің нәтижелерін есепке алады және сыналатын үлгідегі бөлшектердің орташа санын есептейді.

Нәтижелерді бағалау. Егер бір контейнерде мөлшері 10 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 6000-нан аспаса, ал мөлшері 25 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 600-ден аспаса, номиналды көлемі 100 мл және одан кем препараттар талаптарға жауап береді.

Номиналды көлемі 100 мл-ден асатын препараттар, егер 1 мл-де мөлшері 10 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 25-тен аспаса, ал мөлшері 25 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 3-тен аспаса, талаптарға жауап береді.

Егер бөлшектердің орташа саны көрсетілген мәндерден асып кетсе, онда препарат микроскопия әдісімен тексеріледі.

3. Микроскопия әдісі

Жабдықтар: бинокулярлық микроскоп және фильтр қондырғысы.

Микроскоп окуляр-микрометрмен және екі жарықтандырғышпен жабдықталған. Микроскоп 100 есе үлкейтуге арналған.

Окуляр-микрометрдің көз өрісі – бұл диаметрге бөлінген шеңбер және қиылысулармен квадранттарға бөлінген үлкен шеңберден тұрады, диаметрі 10 және 25 мкм болатын мөлдір және қара стандартты шеңберлер және 10 мкм бөлу бағасы бар сызықтық шкала. Шкала аттестатталған объект-микрометр бойынша калибрленеді. Сызықтық шкаланың салыстырмалы қатесіне $\pm 2\%$ шегінде жол беріледі.

Сәулелендіргіштердің бірі – микроскопқа салынған жарқын эпископиялық жарықтандырғыш, екіншісі – сыртқы, фокусталған жарықтандырғыш, ол $10-20^\circ$ бұрышта шағылысқан бүйірлік жарықтандыруды қамтамасыз етеді.

Фильтр қондырғысы механикалық қосылыстарды ұстап тұруға арналған және әйнектен немесе басқа қолайлы материалдан жасалған фильтр ұстағышынан, вакуум көзі мен мембраналық филтрден тұрады. Мембраналық филтр тиісті мөлшерде болуы керек, сәйкес түсті болуы керек, таңбаланған немесе онсыз, тері тесігі 1,0 мкм немесе одан аз болуы тиіс.

Сынақ жүргізу жағдайларының жарамдылығын тексеру. Сынақ жүргізу үшін жағдайлардың (қоршаған ортаның, дайындалған шыны ыдыстың, фильтр жабдықтың және пайдаланылатын судың) жарамдылығына алдын ала тексеру жүргізіледі. Ол үшін төменде сипатталған әдістеме бойынша *бөлшектерден бос 50 мл суда* механикалық қосындылардың болуы анықталады. Егер филтрде 50 мл су өткізгеннен кейін 10 мкм және одан жоғары мөлшердегі бөлшектердің саны 20-дан асса немесе 25 мкм және одан жоғары мөлшердегі бөлшектердің саны 5-тен асса, онда сынақ жүргізу үшін жағдайлар жарамсыз.

Сынақтың дайындық кезеңдерін қоршаған орта, шыны ыдыс, фильтр жабдықтары мен су сынаққа жарамды болғанша қайталау қажет.

Әдістеме. Үлгінің ішіндегіні баяу 20 рет бұрап араластырады. Қажет болған жағдайда заттаңбалар мен жабу элементтерін мұқият алып тастайды. Ашылатын қаптаманың сыртқы беттерін *бөлшектерден бос су* ағынымен тазартады және ішіндегісінің қандай да бір ластануын болдырмай тығынды алып тастайды. Сыналатын ерітінді контейнердің ішіндегісінің көлеміне байланысты жоғарыда келтірілген нұсқауларға сәйкес дайындалады.

Күшейтілген мембрана фильтрі бар фильтр ұстағышының ішкі жағын бірнеше миллилитр *бөлшектерден бос сумен* сулайды. Ерітіндінің бүкіл көлемін немесе бір контейнердің көлемін филтрлеу үшін шұңқырға өткізіп, вакуумды қосады. Қажет болған жағдайда ерітіндіні барлық көлем сүзілгенге дейін бөліктерге қосады. Ерітіндіні соңғы қосқаннан кейін фильтр ұстағышының ішкі қабырғалары *бөлшектерден бос сумен* жуылады. Вакуум филтрнің беті сұйықтықтан босатылғанша қосылады. Фильтр слайдқа Петри шыныаяғына салынып, сәл ашық қақпағы бар ауада кептіріледі. Кептіру аяқталғаннан кейін фильтрі бар заттық шыны микроскоптың үстелшесіне орналастырылады және филтрнің бүкіл бетін шағылысқан жарықта қарайды. 10 мкм және одан үлкен бөлшектердің саны және 25 мкм және одан үлкен бөлшектердің саны анықталады. Фильтр бөлігін көруге рұқсат етіледі, содан кейін нәтиже филтрнің бүкіл аймағына экстраполяцияланады. Сыналатын препараттағы бөлшектердің орташа саны есептеледі.

Микроскопиялық әдіспен бөлшектерді есептеу кезінде дақтар немесе пленкалар типіндегі белгісіз морфологияның аморфты немесе басқа түзілімдерінің мөлшерін немесе санын анықтауға болмайды. Бұл жағдайда 1 немесе 2 әдісін пайдалану керек.

Нәтижелерді бағалау. Егер бір контейнерде мөлшері 10 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 3000-нан аспаса, ал мөлшері 25 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 300-ден аспаса, номиналды көлемі 100 мл және одан кем препараттар талаптарға жауап береді.

Номиналды көлемі 100 мл-ден асатын препараттар, егер 1 мл-де мөлшері 10 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 12-ден аспаса, ал мөлшері 25 мкм және одан артық бөлшектердің орташа саны 2-ден аспаса, талаптарға жауап береді.

Микроскопия әдісі төрелік болып табылады.

201090011-2019

2.1.9.11. Липофильді негіздегі суппозиторийлердің толық деформациялану уақытын анықтау

Сынақ берілген жағдайларда липофильді негізде жасалған суппозиторийлердің толық деформациясы үшін қажетті уақытты анықтауға мүмкіндік береді.

1-аспап (2.1.9.11.-1-сурет) ішкі диаметрі 15,5 мм және ұзындығы шамамен 140 мм түбі жалпақ шыны түтіктен (1) және диаметрі 12 мм-ге дейін төмен қарай кеңейетін диаметрі 5,0 мм өзек (2), диаметрі 5,2 мм саңылауы бар еркін сырғитын тірек

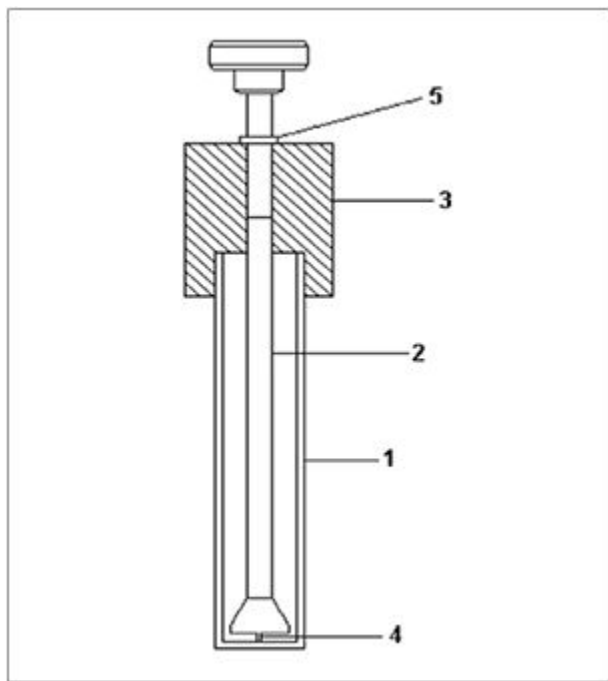
құрылғысымен (3) тұрады. Өзектің төменгі, жалпақ жағына диаметрі 1 мм және ұзындығы 2 мм металл ине (4) бекітілген. Өзектің жоғарғы жағында жылжымалы таңбалау сақинасы (5) бар.

Өзек 2 біріктірілген бөліктен тұрады: төменгі, пластмассадан жасалған және жоғарғы, пластмассадан немесе белгілі бір массадағы дискісібар металдан жасалған. Бүкіл өзектің массасы $30 \pm 0,4$ г құрайды.

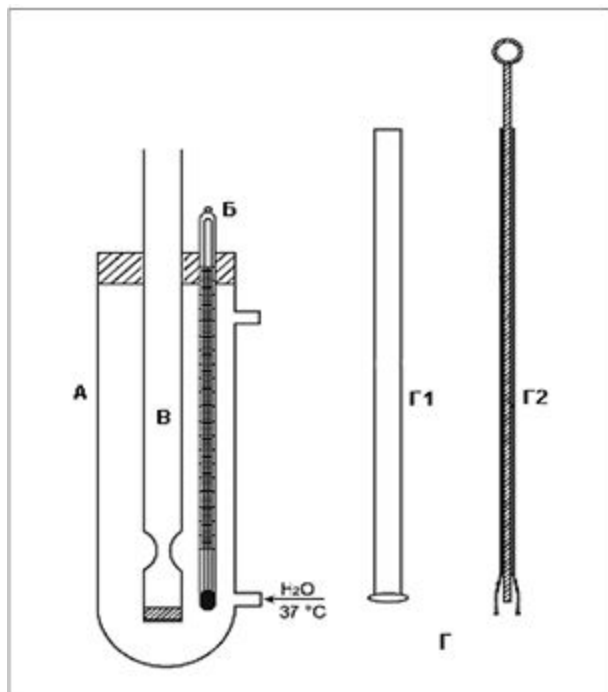
Әдістеме. Таңбалау сақинасының нөлдік позициясы орнатылады, ол үшін өзек түбіне жеткенше шыны түтікке енгізіледі және бұл позицияны тірек құрылғысымен бекітеді. Бұл ретте таңбалау сақинасы өзектің қолдау құрылғысының жоғарғы шеті деңгейіне (нөлдік позиция) жылжиды.

10 мл су шыны түтікке салынып, оны тігінен температурасы $(36,5 \pm 0,5)$ °С болатын су моншасына су бетінен кемінде 7 см тереңдікке батырады, бірақ ол су моншасының түбіне тиіп кетпеуі үшін. Суппозиторий түтікке ұшты ұшымен төмен қарай орналастырылады, содан кейін шыбық металл ине суппозиторийдің негізіне тигенге дейін енгізіледі. Осы сәттен бастап секундомер қосылады. Таңбалау сақинасының нөлдік жағдайына сәйкес келетін шыны түтік түбінің стерженін инемен жеткізу үшін қажетті уақытты тіркейді.

2-аспап (2.1.9.11.-2-сурет) қақпағы бар су моншасынан (А) тұрады, оған термометр (Б) және қысқа ұшынан тығынмен жабылған капиллярлық ауысымы бар шыны түтік (В) және кірістіру (Г) кіреді.



2.1.9.11.-1-сурет. – 1-аспап. 1 – шыны түтік; 2 – өзек; 3 – өзектің тірек құрылғысы; 4 – металл ине; 5 – таңбалау сақинасы нөлдік қалыпта



2.1.9.11.-2-сурет. – 2-аспап. А – су моншасы; Б – термометр; В – шыны түтік; Г1 – шыны өзек; Г2 – өткіш ендіріме.

Ендіріме ретінде мыналарды пайдалануға болады:

- түтік түріндегі екі жағынан дәнекерленген, төменгі ұшында қорғасын жиегі бар шыны өзек (Г1). Өзек салмағы $30 \pm 0,4$ г;

№ суппозиторийді бекіту үшін төмен қарай кеңейтімі бар штоктағы салмағы $7,5 \pm 0,1$ г өзектен тұратын енетін ендіріме (Г2); екі бөлігі де тот баспайтын болаттан жасалған.

Әдістеме. Су моншасының температурасын белгілеп, ұстап тұрады. $(36,5 \pm 0,5)$ °С. Түтікке (В) 5 мл су $(36,5 \pm 0,5)$ °с дейін қызған суппозиторий ұшы төмен және ендіріме (Г1 немесе Г2) енгізіледі. Секундомердің күшімен шыны түтіктің тарылған бөлігінің төменгі жиегіне жету үшін қажетті уақыт жазылады.

201090012-2019

2.1.9.12. Көп дозалы қаптамадан өлшенген дозалар массасының біркелкілігі

Осы сынақ дозалау құралы өлшеу құрылғысымен жабдықталған көп дозалы қаптамада шығарылатын ішке қабылдауға арналған дәрілік нысандар (түйіршіктер, ұнтақтар, сұйық дәрілік нысандар) дозалары массасының (көлемінің) біркелкілігін бағалау үшін пайдаланылады.

Өлшеу құрылғысының көмегімен бір немесе бірнеше көп дозалы пакеттерден кездейсоқ таңдалған 20 жеке дозаның әрқайсысының массасын анықтайды, содан кейін орташа массаны есептейді.

Қолайлылық критерийлері

Егер екеуден аспайтын жеке салмақ орташа салмақтан 10% артық ауытқып кетсе, дәрілік препарат сынақтан өтті деп есептеледі. Бұл ретте бірде-бір жеке масса орташа массадан 20%-дан артық ауытқымауы тиіс.

2010900013-2019

2.1.9.13. Оптикалық микроскопия

Оптикалық микроскопия деп оптикалық микроскоптың көмегімен көзге көрінбейтін дәрілік заттардың талданған үлгілерінің бөлшектерін бақылау және зерттеу әдістерінің жиынтығын атайды.

Осы әдіспен зерттелетін бөлшектердің мөлшері микроскоптың ажыратымдылығымен анықталады және әдетте 1 мкм немесе одан да көп. Алайда, қажет болған жағдайда жалпы үлкейтуі 1500-ден асатын микроскоптар қолданылуы мүмкін, бұл объектінің жеке құрылымдарының рұқсатымен 0,5 мкм-ден 0,1 мкм-ге дейінгі объектілерді сипаттауға мүмкіндік береді.

Қолданылу саласы

Фармакопоялық талдауда оптикалық микроскопия жұмсақ дәрілік нысандардың, суспензиялардың, эмульсиялардың, аэрозольдердің сапасын бақылау кезінде бөлшектердің мөлшерін анықтау үшін қолданылады; дәрілік нысандар технологиясында — заттар мен қосалқы заттардың ұсақталу дәрежесін анықтау үшін, сондай-ақ кристалдардың пішіні, түсі мен мөлшері заттың жеке сипаттамалары болғандықтан, кристалды заттарды зерттеу үшін қолданылады.

Жабдықтар

Әдетте оптикалық микроскопта объектив пен окуляр арқылы пайда болатын екі сатылы үлкейту жүйесі болады.

Микроскоптың барлық тораптары массивті тұғырға орнатылады. Тұғырда түтік ұстағыш орнатылған, онда линзасы мен көзілдірігі бар түтік нығайтылған. Линзаның астында жарықтандыру жүйесі (айна, коллектор, конденсатор) орналасқан заттық үстел орналасқан. Бақылау объектісін жарықтандыру үшін табиғи жарық пен арнайы жарық көздерін (кіріктірілген немесе сыртқы жарықтандырғыштар) пайдалануға болады, мысалы, 6 В 30 в галоген шамы.

Микроскоп қосымша құрылғылармен жабдықталуы мүмкін (фазалық-контрасттық құрылғылар, қара өрістің конденсаторлары, поляризаторлар, анализаторлар және т. б.) және таңдалған бақылау әдісіне байланысты ол жеңіл, қараңғы, фазалық-контрастты, поляризациялық және т. б. болуы мүмкін.

Сыналатын объект затқа арналған үстелге орналастырылады. Жарық көзінен жарық, жарық жүйесі, сынақ объектісі және объектив арқылы өтіп, окулярға немесе оның орнына орнатылған тіркеу жүйесіне, фото немесе бейнекамераға түседі. Окуляр арқылы өтетін жарық ағынында (мысалы, Келлер бойынша орталықтандырылған) объектіні визуалды зерттеу жүзеге асырылады, ал компьютерге қосылған цифрлық

фото- немесе бейнекамера объектінің бейнесін қайта тіркеуге мүмкіндік береді, содан кейін оларды жартылай немесе Толық автоматты режимде арнайы бағдарламалармен өңдеуге болады.

Микроскоптың ұлғаюы (линзаның, окулярдың және қосымша приставкалардың ұлғаюы) үлгінің ең кішкентай бөлшектерінің мөлшерін барабар сипаттау және анықтау үшін жеткілікті болуы тиіс.

Әрбір үлкейту диапазоны үшін объективтің максималды сандық апертурасын таңдау керек. Боялған объектілердің контрастын және егжей-тегжейлі бейнесін бақылау үшін салыстырмалы түрде тар спектрі бар түрлі-түсті фильтрлерді пайдалану ұсынылады. Түсті фильтрлерді ахроматикалық (түссіз) объектілер үшін де қолдануға болады.

Оптикалық жүйенің барлық элементтерін баптау, фокустау және калибрлеу микроскопқа қоса беріліп отырған нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Сынама дайындау

Сыналатын үлгілерді иммерсиялық сұйықтықты пайдалана отырып та, онсыз да зерттеуге болады. Қолданылатын иммерсиялық сұйықтықтың табиғаты көбінесе сыналатын үлгінің физикалық қасиеттерімен анықталады, ол онда ерімеуі керек. Егер басқа нұсқаулар болмаса, минералды май фармацевтикалық заттар мен көмекші заттарды зерттеу кезінде иммерсиялық сұйықтық ретінде қолданылады.

Ұнтақ бөлшектері бір жазықтықта болуы керек және жеке бөлшектер көрінетін етіп диспергирленуі керек (бөлшектердің жабысуына жол берілмейді).

Бұдан басқа, микроскопия үшін үлгіні дайындау кезінде (оның ішінде иммерсиялық сұйықтықта диспергирлеу кезінде) сыналатын үлгіге тән бөлшектердің бастапқы мөлшері және олардың мөлшері бойынша таралуы сақталуы тиіс.

Дәрілік нысандар фармакопея бабында көрсетілгендей, сұйылтусыз талданады немесе араластырылады.

Әдістеме

Ұнтақтарды зерттеу кезінде 5 – 100 мг ұнтақ қажет болған жағдайда суландырғыш агент қосып, 10 мл иммерсиялық сұйықтықта суспензияланады. Құрамында кемінде 10 мкг зат бар алынған гомогенді суспензияның 1-2 тамшысын микроскоптың есептеу алаңына заттық шыныға салады.

Әрбір субстанция үшін бөлшектер мөлшерінің шегі және осы шектен асатын бөлшектердің жол берілетін саны фармакопея бабында көрсетілген немесе жүргізілетін зерттеулердің мақсатымен айқындалады.

Дәрілік нысандарды талдау ("Бөлшектердің мөлшері" көрсеткіші бойынша) тиісті фармакопея бабында көрсетілгендей жүргізіледі.

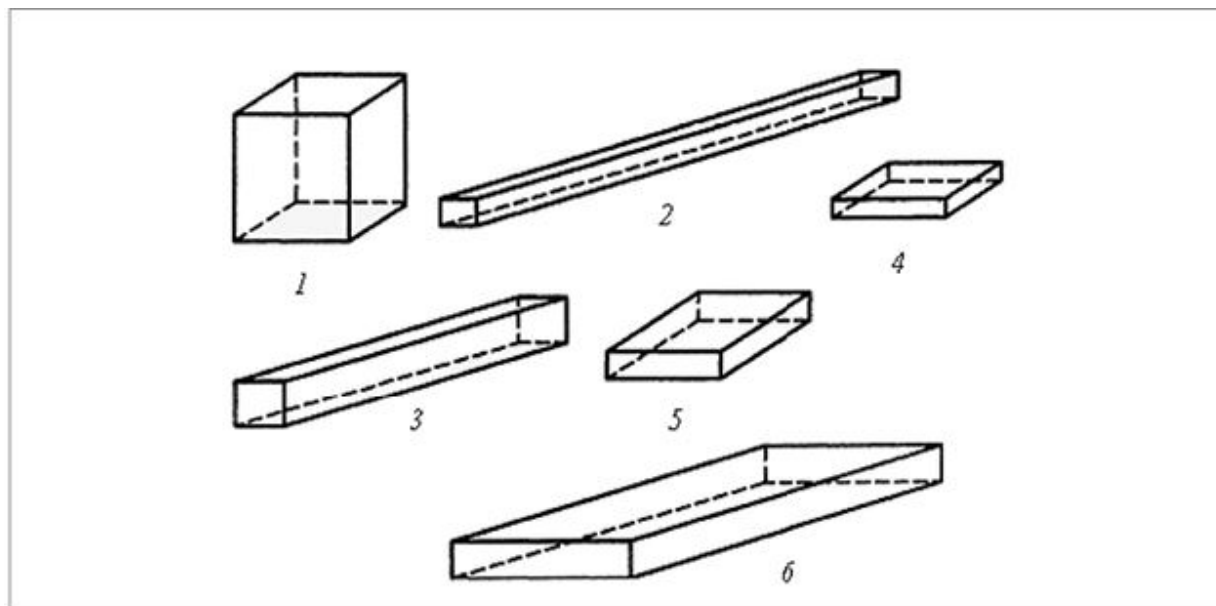
Бөлшектердің пішініне сипаттама

2.1.9.13.-1-суретте бөлшектердің ең көп таралған пішіндері ұсынылған.

Бөлшектер әртүрлі, белгісіз пішінде болуы мүмкін.

Бөлшектер мөлшерінің сипаттамасы

Бөлшектің мөлшерін анықтау әдісі оның пішініне байланысты. Сфералық бөлшектер үшін мөлшері диаметрмен анықталады. 2.1.9.13.-1-суретте көрсетілген бөлшектердің мөлшері, әдетте максималды ұзындықтың мәні бойынша анықталады.



2.1.9.13.-1-сурет. – Бөлшектердің пішіндері. 1 – тең қабырғалы: кубтық және сфералық бөлшектерді қоса алғанда, ұзындығы, ені және қалыңдығы бірдей бөлшектер; 2 — ине тәрізді: жұқа, ине тәрізді бөлшектер немесе ұзындығы мен қалыңдығына байланысты оған ұқсас; 3 – баған тәрізді: ені мен қалыңдығы инелерден үлкен ұзын, жұқа бөлшектер; 4 — қабыршақты: жұқа, ені мен ұзындығы бірдей; 5 – тақтайша: жалпақ, ұзындығы мен ені бірдей, бірақ қалыңдығы масштабқа қарағанда үлкен; 6 – планк тәрізді: үлкен, жұқа, ламельді бөлшектер.

2.1.9.13.-2-суретте тұрақты емес пішінді бөлшектерді сипаттау үшін жиі қолданылатын өлшемдер ұсынылған.

Бірлік бөлшегі, әдетте, ең кішкентай түзілімді білдіреді. Бөлшек сұйық немесе тұтқыр тамшы, моно немесе поликристалды, аморфты немесе агломерат болуы мүмкін; бөлшектер байланысты болуы мүмкін.

Ассоциация дәрежесі бойынша бөлшектерді келесі терминдермен сипаттауға болады:

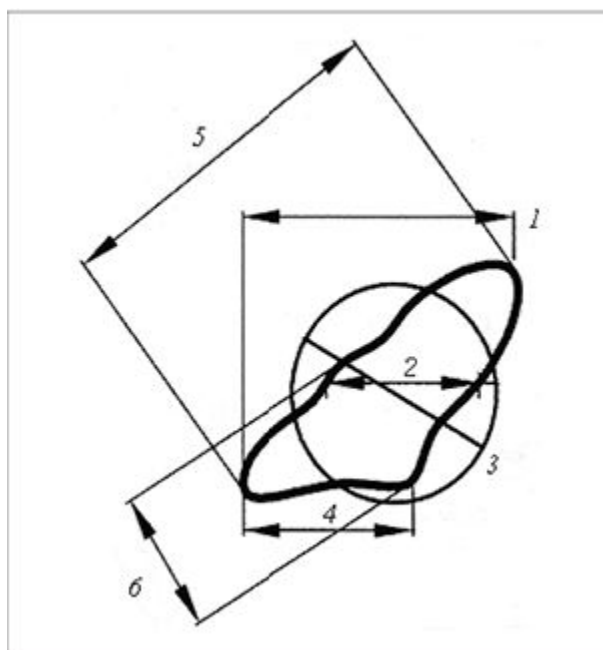
- *ламелларлар* – жинақталған тақталар;
- *агрегаттар* – жабысқан бөлшектердің массасы;
- *агломераттар* – балқытылған немесе цементтелген бөлшектер;
- *конгломераттар* – бөлшектердің екі немесе одан да көп түрлерінің қоспасы;
- *сферолиттер* – жұқа істікті кристалдардың сфералық кластері;
- *друздар* – өте ұсақ бөлшектермен жабылған бөлшектер.

Бөлшектердің бетін келесідей сипаттауға болады:

- *тегіс* – кедір-бұдырсыз, кедір-бұдырсыз немесе жабыспай;
- *бұдыр* – тегіс емес, тегіс емес;
- *сынғыш* – жартылай бөлінген, қираған, жарықтары бар;
- *кеуекті* – тесіктері немесе өтпелері бар;
- *шұбарланған* – кішкентай ойықтармен.

Бөлшектер сондай-ақ былайша сипатталуы мүмкін:

- *шеттерінің пішіні бойынша* – бұрыштық, серратталған, тегіс, өткір, сынғыш;
- *оптикалық қасиеттері бойынша* – боялған, мөлдір, мөлдір, мөлдір емес;
- *ақаулардың болуы бойынша* – қосусыз, қосумен.



2.1.9.13.-2-сурет – Тұрақты емес пішінді бөлшектердің мөлшерін анықтау әдістері. 1. Фере диаметрі-кездейсоқ бағытталған Бөлшекке қаса-тылған және окуляр шкаласына перпендикуляр параллель сызықтар арасындағы қашықтық; 2. Мартиннің диаметрі-кездейсоқ бағытталған бөлшектің проекция аймағын екі тең бөлікке бөлетін аккордтың ұзындығы; 3. Эквивалентті диаметр-шеңбердің диаметрі, оның ауданы бөлшектің проекция ауданына тең; 4. Көлденеңінен ең үлкен өлшем; 5. Ұзындық – окуляр шкаласына параллель бағытталған бөлшектің бір ұшынан екінші ұшына дейінгі максималды мөлшері; 6. Ені – ұзындыққа дұрыс бұрышпен өлшенген бөлшектің максималды мөлшері.- сферолиттер-жұқа істікті кристалдардың сфералық кластері

2010900014-2019

2.1.9.14. Дозаланған бірліктердің біркелкілігі

Дозаланған бірліктерді әрбір дозаланған бірлікте әсер етуші зат дозасының бір немесе бір бөлігі бар дозаланған дәрілік нысандар деп атайды. Дозаланған бірліктердің біркелкілігін сынаудың мақсаты дозаланған дәрілік нысанның жеке алынған бірліктері (таблеткалар, капсулалар, суппозиторийлер және т.б.) бойынша әсер етуші заттың біркелкі таралуын бақылау болып табылады. Осы сынақтың нәтижелері сыналатын дозаланған препараттың жеке алынған бірліктері бойынша әсер етуші зат құрамындағы таралуды сипаттайтын көрсеткіштерді сандық бағалауға мүмкіндік береді.

Дозаланған бірліктердің біркелкілігін (ДББ) қамтамасыз ету үшін әрбір серияның дәрілік нысаны бірлігіндегі әсер етуші заттың құрамы мәлімделген мөлшерден тар аралықта болуы тиіс.

Дозаланған бірліктердің біркелкілігін сынау құрамында бір және бірнеше белсенді заттар бар дозаланған препараттарға қолданылады.

Бұл сынаққа әдетте витаминді дәрілік препараттар; құрамында микроэлементтер бар дәрілік препараттар; құрамында өсімдік немесе жануар тектес белсенді компоненттер және тиісті негіздеме болған жағдайда басқа да препараттар, сондай-ақ жергілікті және сыртқа қолдануға арналған бір дозалы қаптамадағы суспензиялар, эмульсиялар, гельдер ұшырамайды.

Дозаланған бірліктердің біркелкілігін сынау екі тәсілмен орындалуы мүмкін:

- препараттың сынау үшін іріктелген әрбір дозаланған бірлігінде әсер етуші заттың құрамын жеке-жеке сандық анықтаумен (тікелей анықтау тәсілі – ТА);

- сынау үшін іріктелген әрбір препарат бірлігінің нетто массасын дәл анықтаумен (есептеу-массалық тәсіл – ЕМТ) (2.1.9.14-1-кесте).

Тікелей анықтау тәсілі кез келген дозаланған дәрілік нысандар үшін қолданылады.

Есептеу-массалық тәсілмен сынау мынадай дозаланған нысандар үшін қолданылады:

(1) бір дозалы қаптамадағы және жұмсақ капсуладағы ерітінділер;

(2) бір дозалы қаптамадағы және құрамында басқа белсенді және қосымша заттар жоқ қатты дәрілік нысандар (ұнтақтарды, түйіршіктерді және стерильді нысандарды қоса алғанда);

(3) шынайы ерітінділерден дайындалған және соңғы қаптамада лиофилизацияланған, әсер етуші немесе қосымша заттар қосылған немесе қосылмаған бір дозалы қаптамадағы қатты дәрілік нысандар (стерильділерді қоса алғанда); заттаңбада дайындау тәсілі көрсетіледі;

(4) қатты капсулалар, қабықшасыз немесе құрамында 25 мг және одан астам әсер етуші заты бар үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар және дозаланған бірлік массасынан немесе қатты капсула ішіндегі массасынан 25% және одан астам; көрсетілген мәндерден аз басқа әсер етуші заттар болған кезде құрамының біркелкілігін анықтайды (ТА).

Дозаланған бірліктердің біркелкілігін анықтау

Препараттың сыналатын сериясынан кездейсоқ түрде 30 бірлік мөлшерінде сынама алынады, оның ішінен еркін тәртіпте сынақтың бірінші кезеңін жүргізу үшін 10 бірлік алынады. Іріктелген бірліктердің әрқайсысында ТА немесе ЕМТ әдісі бойынша әсер етуші заттың құрамы анықталады. Дәрілік нысанның қалған 20 бірлігі сынақтың екінші кезеңін өткізу үшін сақталады.

Тікелей анықтау әдісі

Берілген дозаланған форма үшін көрсетілгендей анықтау жүргізеді. Дәрілік затты сандық анықтау және мазмұнның біркелкілігін сынау үшін әртүрлі әдістер қолданылатын жерлерде соңғы тест нәтижелері үшін түзету коэффициентін қолдану қажет болуы мүмкін.

Сыналатын препараттың іріктелген 10 бірлігінің әрқайсысында (n = 10) фармакопедия бабының тиісті бөлімінде келтірілген әдістеме бойынша әсер етуші заттың құрамын анықтайды. Сұйық немесе жұмсақ дәрілік түрлер үшін сынау кезінде анықтау әрбір қаптаманы мұқият араластыру арқылы орындалады. Алынған нәтижелердің әрқайсысы әсер етуші заттың номиналды құрамының бір дозадағы пайызымен (x1) көрсетіледі (I – талдау жүргізу тәртібі бойынша препарат бірлігінің нөмірі).

Есептеу-массалық әдіс

Әсер етуші заттарды(затты) сандық анықтау дәрілік препарат сериясының репрезентативтік үлгісінде қолайлы талдау әдісімен жүргізіледі. Алынған а нәтижесі номиналды санның пайызымен көрсетіледі (қолайлы мәнді есептеуді қараңыз). Концентрация (әсер етуші зат массасының дозаланған бірлік массасына қатынасы) барлық дозаланған бірліктер үшін біркелкі болып табылады. Анықтау үшін дәрілік препараттың кемінде 30 бірлігін алады және одан әрі дозаланған дәрілік нысанның әрбір түрі үшін нұсқауларға сәйкес сынауды орындайды.

2.1.9.14.-1-кесте – Дозаланған бірліктердің біркелкілігін сынау кезінде тікелей анықтау (ТА) және есептеу-массалық тәсілдерін (ЕМТ) қолдану

Дәрілік нысаны	Белсенді заттың дозасы және массалық үлесі			
	<25 мг және >25 %			>25 мг немесе <25 %
Таблеткалар	қабықсыз	ЕМТ		ТА
	үлбірлі қабықпен қапталған	ЕМТ		ТА
	ұзарту немесе престеу әдісімен қабықшамен қапталған	ТА		
Капсулалар	қатты	ЕМТ	ТА	ТА
	жұмсақ, құрамында суспензия, гель немесе эмульсия бар		ЕМТ	

Бір дозалы қаптамадағы түйіршіктер мен ұнтақтар	жұмсақ, құрамында ерітінді бар		EMT	
	бір компонентті көмекші жоқ-			
	малары заттар	ТА		
	құрамында екі және одан да көп әсер ететін заттар және/ немесе қосымша заттары бар			
Бір дозалы қаптамадағы лиофилизацияланған препараттар			EMT	
Бір дозалы ерітінділер			EMT	
қаптамада Парентеральді қолдануға және ішке қабылдауға арналған бір дозалы қаптамадағы суспензиялар, эмульсиялар, гельдер			ТА	
Суппозиторийлер			ТА	
Трансдермальды жүйелер			ТА	
Басқалар			ТА	

Қабықшасы жоқ немесе үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар. Таңдалған 10 таблетканың әрқайсысын дәл өлшейді. Әр таблеткадағы белсенді заттың құрамын жеке кесте-ток массасына және белсенді затты сандық анықтау нәтижесіне сүйене отырып есептейді.

Қатты капсулалар. Таңдалған 10 капсуланың әрқайсысын дәл өлшеңіз. Әрбір капсуланың мазмұны тиісті түрде алынады, содан кейін бос қабықты дәл өлшейді. Капсула құрамының массасы капсула массасы мен қабық массасының айырмашылығы бойынша есептеледі. Әрбір капсуладағы әсер етуші заттың құрамын капсула ішіндегі массаның және сандық анықтау нәтижесінің негізінде есептейді.

Жұмсақ капсулалар. Таңдалған 10 капсуланың әрқайсысын дәл өлшеңіз. Капсуланың ішіндегісін алып тастайды, оны таза және құрғақ құралмен (қайшы немесе скальпель) кеседі, қабықты қолайлы еріткішпен жуады. Еріткішті қабықтың бетінен кетіру үшін бөлме температурасында 30 минут қалдырады, ылғалдың сіңуіне немесе жоғалуына жол бермеңіз. Содан кейін қабықты өлшеп, капсуланың массасын есептейді.

Әрбір капсуладағы әсер етуші заттың құрамын капсула ішіндегі массаның және сандық анықтау нәтижесінің негізінде есептейді.

Басқа қатты дозаланған дәрілік нысандар. Анықтау қатты капсулаларға арналған нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Сұйық немесе жұмсақ дозаланған дәрілік нысандар. Таңдалған 10 қаптамадан алынған сұйықтықтың немесе жұмсақ мазмұнның мөлшерін дәл өлшейді. Қажет болса, тығыздықты алдын-ала анықтай отырып, балама көлемді есептейді. Әрбір қаптамадағы әсер етуші заттың құрамын қаптаманың ішіндегі массаның және сандық анықтау нәтижесінің негізінде есептейді.

Алынған нәтижелерді пайдалана отырып, препараттың әрбір бірлігінде әсер етуші заттың құрамы заттаңбада көрсетілген мәннен пайызбен (x) есептеледі:

$$x_i = w_i \cdot \frac{A}{W},$$

мұндағы: i — өлшеу реті бойынша препарат бірлігінің нөмірі;

W_i – сыналатын препарат бірлігінің таза салмағы;

W – препараттың бірліктерінде анықталған нетто орташа массасы

A – "Санын анықтау" бөлімінде көрсетілгендей, алынған және номиналды мәннен пайызбен алынған сыналатын препарат бірлігіндегі әсер етуші заттың құрамы.

Қолайлы мәнді есептеу

Сипатталған әдістердің кез келгені үшін XI мәндерінің жиынтығы орташа арифметикалық (X) және стандартты ауытқу (s) шамаларын есептейді.

Табылған шамаға сәйкес стандартты мән (M) таңдалады және алғашқы 10 дозаланған бірлік үшін (1-кезең) және одан әрі, қажет болған жағдайда, 30 дозаланған бірлік үшін (2 кезең) қолайлы мән (AV) формула бойынша есептеледі:

$$|M - \bar{X}| + ks.$$

Шамаларды белгілеу 2.1.9.14-кестеде келтірілген.-2. Қабылданған M мәнін қолдана отырып, 2.1.9.14-2-кестеде көрсетілгендей, қолайлы мәнді есептейді.

Қолайлылық критерийлері

Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде, егер алғашқы 10 дозаланған бірлік үшін қолайлы мән $L1$ -ден аз немесе оған тең болса, дозаланған бірліктердің біркелкілігіне қойылатын талаптар орындалды деп есептеледі. Егер 10 бірлік үшін қолайлы мән $L1$ -ден үлкен болса, қосымша 20 өлшенген бірлік сыналады және қолайлы мән қайтадан есептеледі.

Егер 30 дозаланған бірлік үшін соңғы қолайлы мән L1-ден аз немесе оған тең болса және әрбір дозаланған бірліктегі белсенді зат құрамының бірде-бір алынған мәні (1-L2 x 0,01) м-ден кем болмаса немесе қолайлы мәнді мазмұнның біркелкілігін тікелей анықтау әдісімен немесе массаның өзгеруін анықтау әдісімен есептеу кезінде (1 + L2 x 0,01) м-ден аспаса, талаптар орындалды деп есептеледі. Жеке монографияда басқа нұсқаулар болмаған кезде L1 – 15,0-ге, ал L2 – 25,0-ке тең.

2.1.9.14.-2-кесте – Эксперименттік деректерді өңдеу тәртібі

Белгілеу Анықтама Түсіндіру (шарттар) Формула немесе мәні

X номиналды мәнінен %-бен көрсетілген \bar{x} , x_2 , ...,

x_n) орташа арифметикалық мәні

x_1, x_2, \dots, x_n Сыналатын препарат бірлігіндегі әсер етуші

заттың номиналды мәнінен %-бен

көрсетілген құрамы

Сынаққа қатысатын препарат бірліктерінің саны (іріктеме көлемі)

n			
к	Қолайлылық константасы	егер $n = 10$, онда	2,4
		егер $n = 30$, онда	2,0
s	Стандартты ауытқу	1	$\sqrt{\frac{1}{n} \sum (x_i - \bar{X})^2} = 1$
RSD	Салыстырмалы стандартты ауытқу	1	$\frac{s}{\bar{X}} \cdot 100 = 100 \cdot \frac{s}{\bar{X}}$
M (1-жағдай)	Стандартты мәні	$98,5\% < X < 101,5\%$	X
егер $T < 101,5$ болса, қолданыл.		$X < 98,5\% \text{ } X > 101,5\%$	98,5% 101,5%
M (2-жағдай)	Стандартты мәні	$98,5\% < X < T$	X

егер $T > 101,5$

болса, қолданыл.		$X < 98,5\% \text{ } X > T$	98,5% T%
AУ	Қолайлы мәні, %-бен		$ M - X + k \cdot s$
L1	Барынша рұқс. етілген мәні АУ, %-бен		15,0
L2	Әрбір дозаланған бірліктің M санаулы мәнінен ауытқуының барынша рұқсат етілген шегі	Анықтаманың төменгі шегі-0,75 M, анықтаманың жоғарғы шегі-1,25 M; (l2= 25,0 мәніне негізделген)	Басқа нұсқаулар болмаған кезде

T Номиналды мәннен пайызбен көрс. өндіріс кезіндегі сыналатын үлгідегі талданатын компонент мөлшерінің нысаналы мәні.

Егер басқа нұсқаулар болмаса, онда

$T = 100\%$. $T > 100\%$ артық тұрақты-лық жөніндегі деректермен расталғанда

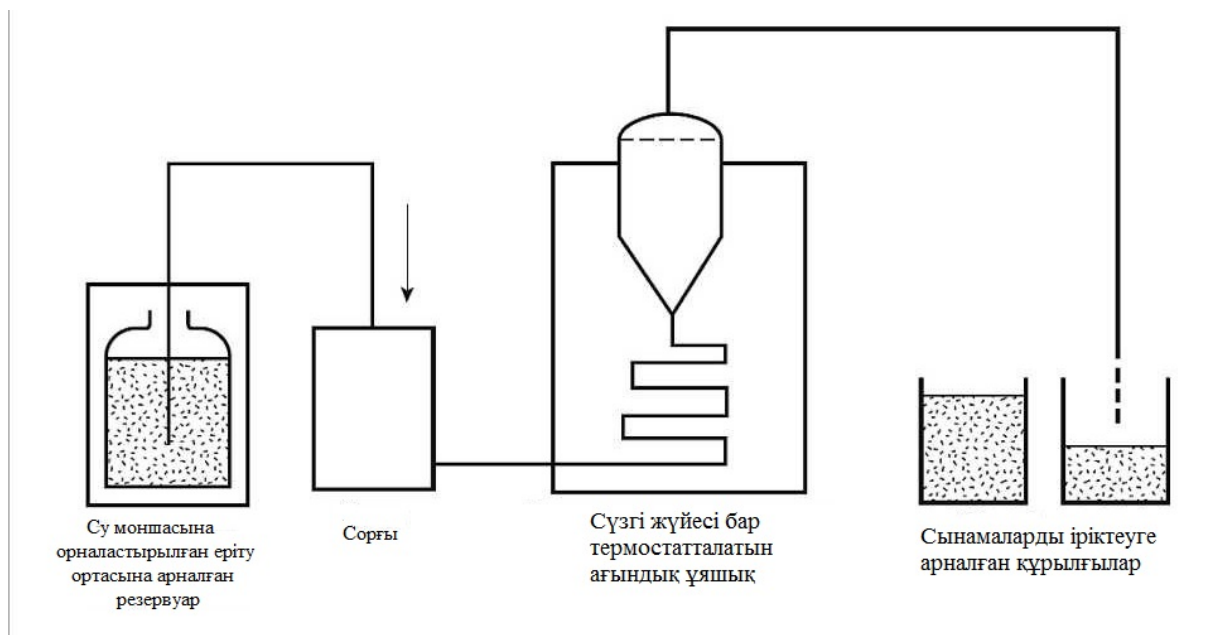
201090015-2019

2.1.9.15. Липофильді негіздегі дәрілік нысандар үшін ерітуге сынау

Бұл сынақ белгілі бір уақыт интервалында липофильді негіздегі дәрілік препараттардан (суппозиторийлер, жұмсақ капсулалар) еру ортасында босап шығуы тиіс екенін анықтауға арналған.

Бұл сынақтың шарттары жеке фармакопея мақаласында және тиісті жалпы фармакопея мақалаларында көрсетілген, атап айтқанда:

- еріту ортасы – құрамы мен көлемі;
- еріту ортасы ағынының жылдамдығы;
- еріту ортасының температурасы;
- сынама көлемі;
- сынама алу уақыты;
- еріту ортасында босаған әсер етуші затты немесе әсер етуші заттарды сандық анықтаудың талдамалық әдісі;
- номиналды құрамның пайызымен көрсетілген нормаланған уақыт ішінде еріту ортасында босап шығуы тиіс әсер етуші заттың мөлшері.



2.1.9.15.-1-сурет. "Ағындық ұяшық" аспабының схемасы

Жабдықтар

"Ағындық ұяшық" аспабы пайдаланылады (2.1.9.15-1-сурет), ол мыналардан тұрады

:

- су моншасына орналастырылған еріту ортасына арналған резервуар;
 - $(37,0 \pm 0,5)$ °С мәндер диапазонында еріту ортасының температурасын ұстап тұратын су моншасы;
- ағынды ұяшық арқылы еріту ортасын соратын сорғы;
- фильтр жүйесі бар термостатталатын ағындық ұяшық;
- сынамаларды іріктеуге арналған құрылғылар.

Ағын ұяшығы бір-біріне салынатын 3 мөлдір бөліктен тұрады (2.1.9.15-2-сурет):

I. Төменгі бөлігі толып кететін тесікпен байланысқан (1) 2 іргелес камерадан (А және Б) тұрады.

Еріту ортасы А камерасына жоғары ағынмен түседі, содан кейін Б камерасына өтеді, онда ағын төмен түседі және фильтр құрылғысына апаратын кішкене шығатын тесік (2) арқылы өтеді. Шығатын тесік алдында ірі бөлшектерді ұстап қалатын жүзі бар елеуіш (3) орнатылуы мүмкін.

II. Жасушаның ортаңғы бөлігінде еріту ортасының бетінде жүзетін липофильді толтырғыштарды (4) жинайтын қуыс бар. Металл тор (5) өрескел фильтр ретінде қызмет етеді.

III. Фильтр бөлігі қағаз, шыны немесе целлюлоза фильтр (6) жабдықталған.

Еріту ортасы

Егер еріту ортасы буферлік ерітінді болса, онда рН мәнін берілген мәнге дейін жеткізеді (рН мәнінің рұқсат етілген ауытқуы $\pm 0,05$). Қолданар алдында еріту ортасы ауасыздандырылуы керек.

Сынау әдістемесі

Сыналатын дәрілік препараттың бір дозаланған бірлігі А камерасына орналастырылады, ұяшық дайындалған фильтр бөлігімен жабылады. Еріту ортасы қолайлы температураға дейін қызады. Сорғыны қолдана отырып, $\pm 5\%$ ағым жылдамдығының ауытқуы бар ашық немесе жабық циклде ағынды құру үшін ұяшықтың төменгі бөлігі арқылы қыздырылған еріту ортасы енгізіледі. Еріту ортасы толып кететін саңылау деңгейіне жеткенде, ауа фильтр құрылғысына қосылған капилляр (7) арқылы шыға бастайды, ал В камерасы еріту ортасына толады. Белсенді зат оның физика-химиялық қасиеттеріне байланысты орта ерітіндіде бөлінеді.

Сынама алу

Сынамаларды іріктеу ашық және жабық циклді пайдалану кезінде ұяшықтан шығу кезінде жүргізіледі.

Іріктелген сынаманы белсенді заттың ерітіндіден адсорбциясын тудырмайтын және жеке фармакопоя бабында сипатталған талдау нәтижелеріне әсер етуі мүмкін еріту ортасымен экстрагирленетін заттары жоқ қолайлы кеуек мөлшері бар инертті фильтрні пайдалана отырып сүзеді.

Нәтижелерді түсіндіру

Көрсетілген уақыт ішінде ерітіндіге өткен әсер етуші заттың мөлшері номиналды құрамның пайызымен көрсетіледі. Жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде еріту ортасында 45 минуттан кейін әсер етуші заттың кемінде 75 % (Q) босап шығуы тиіс.

Сынақ дәрілік нысанның 6 бірлігінде жүргізіледі. Егер еріту ортасында босаған әсер етуші заттың мөлшері 2.1.9.15-1-кестеде, S\кезеңі, келтірілген өлшемдерге сәйкес келсе , сынақ нәтижелері қанағаттанарлық деп есептеледі.

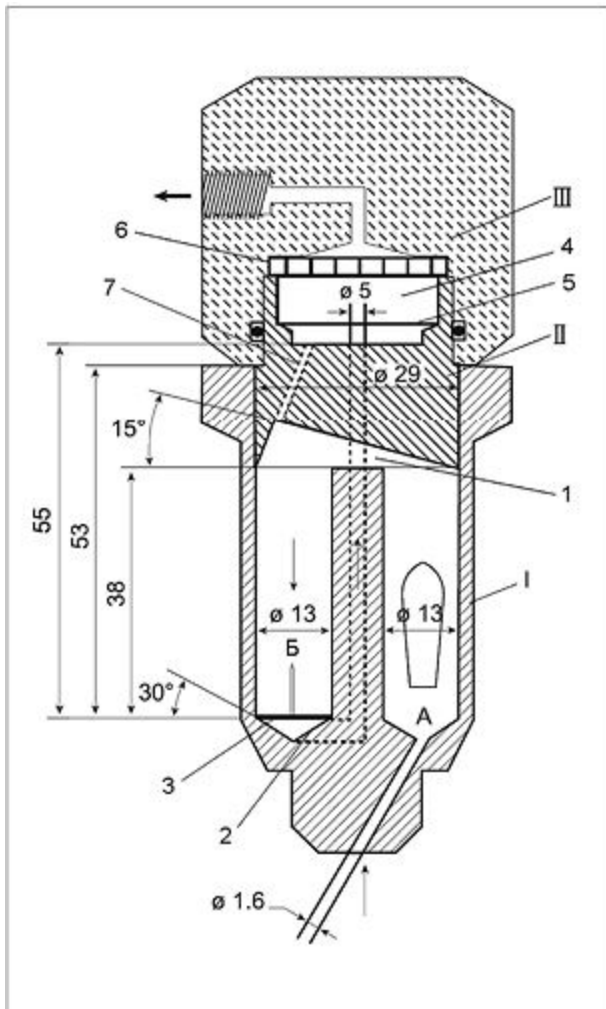
Егер бұл ретте ең болмағанда бір нәтиже жеке фармакопея бабында көрсетілген нормаға сәйкес келмесе, онда "еріту" сынағын дәрілік нысанның 6 бірлігінде қосымша қайталайды. Нәтижелерді түсіндіру кестеге сәйкес, S2 сатысы арқылы жүзеге асырылады..

2.1.9.15.-1-кесте – Липофильді негіздегі дәрілік препараттар үшін "Еру" сынағының нәтижелерін түсіндіру

Сатысы	Сыналатын үлгілердің саны	Дәрілік нысанның бір бірлігі
S1	6	Әрбір сыналатын бірлік үшін: еріту ортасында әсер етуші заттың номиналды құрамының кемінде Q + 5% босап шығуы тиіс
S2	6	Дәрілік нысанның 12 сыналатын бірлігінен (S1 + S2) босатылған әсер етуші заттың орташа мөлшері Q-дан кем болмауы тиіс және әрекет етуші заттың номиналдық құрамы үшін Q — 15% - дан кем емес еріту ортасына ауысатын бірде-бір бірлік болмауы тиіс
S3	12	Дәрілік нысанның 24 сыналатын бірлігінен (S1 + S2 + S3) босатылған әсер етуші заттың орташа мөлшері Q кем болмауы тиіс; тек 2 бірлік үшін Q-15% кем болуы мүмкін және бір бірлік үшін де әсер етуші заттың номиналды құрамының Q — 25% кем болмауы тиіс

Егер қайта сынау кезінде нәтижелер белгіленген критерийлерге сәйкес келмесе, сынақ дәрілік нысанның қосымша 12 бірлігінде қайталанатын. Нәтижелерді түсіндіру кестеге сәйкес жүргізіледі, S3 сатысы.

Жеке фармакопея бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде, Егер зерттеу сатыларының бірде-бірінде сынақ нәтижелері белгіленген критерийлерді қанағаттандырмаса, серия жарамсыз болады.



2.1.9.15.2-сурет – Ағын ұяшығы. Критерийлері миллиметрмен көрсетілген. А-жоғары ағынды камера; Б-төмен ағынды камера; 1-толып кететін тесік; 2-шығатын саңылау; 3-үшкірі бар елек; 4-толтырғыштарды жинауға арналған қуыс; 5-металл тор; 6-фильр; 7-капилляр

201090016-2019

2.1.9.16. Ішуге арналған сұйық дәрілік нысандар үшін алынатын көлем

Осы жалпы фармакопея бабы ішуге арналған сұйық дәрілік нысандарға қолданылады. Бұл сынақтар дәрілік нысандарға, олар сұйық дәрілік нысандар түрінде жеткізілгеніне немесе көрсетілген еріткіштің белгілі бір көлемінде қатты заттарды еріту арқылы алынғанына қарамастан қолданылады. Егер жеке фармакопея бабына немесе нормативтік құжаттамаға дозалаудың біркелкілігіне сынақ енгізілсе, сынақтар бір дозалы қаптамадағы дәрілік нысандар үшін жүргізілмейді.

ҚАПТАМАСЫНЫҢ КӨЛЕМІ 250 МЛ-ДЕН АСПАЙТЫН ДӘРІЛІК НЫСАНДАР

Егер жеке фармакопея бабында өзгеше көрсетілмесе, 30 қаптама іріктеледі және нақты дәрілік түр үшін төменде сипатталғандай сынауды орындайды.

Ишуге арналған ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар және басқа да сұйық дәрілік нысандар. 10 қаптаманың әрқайсысының ішіндегісін шайқайды және әдістемеге сәйкес сынақтар жүргізеді.

Ишуге арналған ерітінділер мен суспензияларды дайындауға арналған ұнтақтар. 10 қаптаманың әрқайсысының ішіндегісіне қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес заттаңбада көрсетілген еріткіштің өлшенген көлемі қосылады. Әрбір қаптаманың ішіндегісін шайқайды және әдістемеге сәйкес сынақ жүргізеді.

Әдістеме. Егер жеке фармакопоя бабында өзгеше көрсетілмесе, сынақ мынадай әдістеме бойынша жүргізіледі. Ауа көпіршіктерінің пайда болуын болдырмау үшін әрбір қаптаманың ішіндегісін сыйымдылығы өлшенетін көлемнен 2,5 есе артық емес жеке құрғақ өлшеуіш, калибрленген цилиндрлерге құяды. Егер жеке фармакопоя бабында немесе нормативтік құжаттамада өзгеше көрсетілмесе, әрбір қаптаманың ішіндегісін дозаланбаған препараттар үшін 30 минуттан аспайтын және бір дозалы дәрілік препараттар үшін 5 с аспайтын уақыт ішінде ағызуға рұқсат етіледі. Ауа көпіршіктері жоғалғаннан кейін әр цилиндрдегі сұйықтық көлемі өлшенеді.

Шағын көлемді бір дозалы дәрілік препараттар үшін алынатын көлемді былайша анықтауға болады:

- қаптаманың ішіндегісін алдын ала өлшенген құрғақ бюкске құйып, ішіндегісінің 5 с артық емес ағуына мүмкіндік береді;
- ішіндегісінің массасын анықтайды;
- тығыздықты анықтағаннан кейін алынған көлем есептеледі.

Қолайлылық критерийлері

Дозаланбаған препараттар үшін. 10 қаптаманың ішіндегісі көлемінің орташа мәні 100%-дан кем болмауы тиіс және қаптамалардың бірде-бірінде номиналды көлемнен 95%-дан кем болмауы тиіс.

Егер 10 қаптаманың ішіндегісі көлемінің орташа мәні заттаңбада көрсетілгеннен 100%-дан кем болса, бірақ қаптамалардың бірде-бірінің көлемі 95%-дан кем болмаса немесе 10 қаптаманың ішіндегісі көлемінің орташа мәні 100%-ды құраса және бір қаптамадан аспайтын көлемі 95%-дан кем, бірақ номиналды көлемнен 90%-дан кем болмаса, онда 20 қосымша қаптамада сынау орындалады.

30 қаптаманың ішіндегісі көлемінің орташа мәні номиналды көлемнің кемінде 100% -ын құрауы тиіс және 30 қаптаманың біреуінен аспайтын көлем 95%-дан кем, бірақ заттаңбада көрсетілгеннен кемінде 90% болуы мүмкін.

Бір дозалы дәрілік препараттар үшін. Егер ЖФБ 2.1.9.14 "Дозаланған бірліктердің біркелкілігі" талаптары қолданылмаса, онда 10 қаптаманың ішіндегісі көлемінің орташа мәні 100%-дан кем болмауы тиіс және 10 қаптаманың әрқайсысының көлемі номиналды көлемнің 95-тен 110%-ына дейінгі аралықта болуы тиіс.

Егер 10 қаптаманың ішіндегісінің орташа мәні номиналды көлемнен 100% кем болса, бірақ барлық қаптамалар үшін көлем 95 – 110% шегінен шықпаса немесе егер 10

қаптаманың ішіндегісінің орташа мәні кемінде 100% және бір қаптамадан аспайтын көлем 95-110% аралықтан тыс болса және 90 – 115% шегінен шықпаса, онда сынақ 20 қосымша қаптамаларда орындалады.

30 қаптамадан алынған 10 қаптаманың ішіндегі көлемі көлемінің орташа мәні номиналды көлемнің кемінде 100%-ын құрауы тиіс, 30 қаптаманың біреуінен аспайтын көлем 95-110% шегінен шығуы мүмкін, бірақ номиналды көлемнің 90-115% шегінде болуы тиіс.

ҚАПТАМАЛАРЫНЫҢ КӨЛЕМІ 250 МЛ-ДЕН АСАТЫН ДӘРІЛІК НЫСАНДАР

Анықтау жоғарыда аталған әдістемеге сәйкес бір қаптамадан жүргізіледі.

Бір қаптамадан алынған сұйықтық көлемі номиналды көлемнің кемінде 100% - ын құрауы тиіс.

201090017-2019

2.1.9.17. Қаптама ішіндегісінің массасы (көлемі)

Бұл сынақ дозаланған дәрілік нысандарға: жақпаларға, сыртқа және жергілікті қолдануға арналған сұйық дәрілік нысандарға, ұнтақтарға, аэрозольдерге, спрейлерге және басқа да дәрілік нысандарға, ішке қабылдауға арналған сұйық дәрілік нысандарды және парентеральді қолдануға арналған дәрілік нысандарды пайдалануға қолданылады.

Аэрозольдер мен спрейлерден басқа дәрілік нысандарға арналған әдістеме

Массасы бойынша таңбаланған қаптамалар үшін

Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде толтырылған 10 қаптама алынады және заттаңбалар алып тасталады. Әрбір қаптаманың сыртқы бетін мұқият жуады және кептіреді және қаптаманы жеке-жеке өлшейді. Әр қаптаманың ішіндегісін саны бойынша алып тастайды және қаптаманың барлық бөліктерін жеке фармакопоя бабында көрсетілген еріткішпен жуады. Әр қаптаманы кептіріп, қайтадан өлшеңіз. Массаның айырмашылығы бойынша пакеттің мазмұнын есептеңіз.

Көлемі бойынша таңбаланған қаптамалар үшін. Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған жағдайда, 10 қаптаманың әрқайсысының ішіндегісін 10 құрғақ өлшеуіш калибрленген цилиндрге құйып, сұйық сүйектерді толығымен ағызып жібереді. Әр қаптаманың мазмұнын анықтаңыз.

Қолайлылық критерийлері

10 қаптаманың ішіндегі массасының (көлемінің) орташа мәні номиналдыдан кем болмауы тиіс, әрбір жеке қаптаманың ішіндегі заттың массасы (көлемі) 60 г немесе 60 мл ішіндегі зат үшін номиналдыдан 90% кем болмауы немесе 60 г немесе 60 мл астам ішіндегі зат үшін номиналдыдан 95% кем болмауы тиіс.

Егер осы талап 2 және одан көп қаптамалар үшін орындалмаса, онда сынақ өтпеген болып есептеледі. Егер талап бір қаптама үшін орындалмаса, бірақ бұл ретте осы қаптама ішіндегісінің массасы (көлемі) номиналдыдан кемінде 85% болса, онда 20 қосымша қаптама ішіндегісінің массасын (көлемін) анықтайды.

30 қаптама ішіндегі заттың (көлемнің) орташа мәні номиналдыдан кем болмауы тиіс және ішіндегі заттың массасы (көлемі) 30 қаптаманың біреуінен артық болмауы 60 г немесе 60 мл және одан кем, немесе 60 г немесе 60 мл астам ішіндегі зат үшін номиналдыдан 90%-дан кем (бірақ 85%-дан кем емес) болуы мүмкін.

Аэрозольдер мен спрейлерге арналған әдістеме. Жеке фармакопоя бабында басқа нұсқаулар болмаған кезде толтырылған 10 қаптама алынады және заттаңбалар алып тасталады. Әрбір қаптаманың сыртқы бетін мұқият жуады және кептіреді және қаптаманы жеке-жеке өлшейді. Қауіпсіз технологияны қолдана отырып, әр қаптамадан ішіндегісін алып тастайды (мысалы, ішкі қысымды төмендету үшін салқындатады, клапанды ашып, төгеді). Ішіндегісінің қалдықтары жеке фармакопоя бабында көрсетілген еріткішпен қаптама элементтерін алып тастайды және шаяды. Резервуар, клапан және басқа бөліктер 100 °С температурада 5 минут қызады. Массаның айырмашылығы қаптаманың ішіндегісінің массасын анықтайды.

Қолайлылық критерийлері

10 қаптаманың әрқайсысының ішіндегі салмағы номиналдыдан кем болмауы тиіс.

2.2. РЕАКТИВТЕР

2.2. РЕАКТИВТЕР, СТАНДАРТТЫ ЕРІТІНДІЛЕР, БУФЕРЛІК ЕРІТІНДІЛЕР

202010001-2019

2.2.1.1. РЕАКТИВТЕР

Реактивтің немесе реактив ерітіндісінің атауын курсивпен бөлу және оны Р әрпімен белгілеу реактив төменде келтірілген тізбеге енгізілгенін және фармакопоялық мәртебеге ие екенін білдіреді. Реактивтер үшін келтірілген ерекшеліктер дәрілік заттарда қолдану үшін олардың сапасына кепілдік беруі міндетті емес. Сондай-ақ, реактивтердің сипаттамалары, қасиеттері, рұқсат етілген қоспалары, жалпы және жеке фармакопоя баптарының атаулары және олардың нөмірлері курсивпен көрсетілген.

Әрбір реактивтің сипаттамасы Chemical Abstract Service Registry (CAS) нөмірін қамтиды, мысалы, [9002-93-1].

Әрбір реактивтің сипаттамасына оған тән белгі бойынша, танылатын Chemical Abstract Service Registry (CAS) нөмірі кіреді, мысалы [9002-93-1].

Тізбеге енгізілген реактивтердің кейбірі уытты болып табылады және олармен жұмыс істеу кезінде тиісті сақтық шараларын сақтау қажет.

Реактивтерді сақтау мерзімдерін есептеуді қолданыстағы сапа жүйесіне сәйкес реактивтерді өндірушінің өзі немесе пайдаланушы жүргізеді.

Бояғыштардың (индикаторлардың) сипаттамасында "Түсті индексті" жазғаннан кейін нөмірдің алдында Color Index "C.I." (жақшада) анықтамалығы бойынша белгісі келтірілген.

Реактивтердің сулы ерітінділерін су *P* пайдалана отырып дайындайды. Егер реактив ерітіндісі "10 г/л хлорсутек қышқылының ерітіндісі" деген сөзбен сипатталса, ерітінді осы бөлімде келтірілген реактивтің концентрацияланған ерітіндісінің *сумен P* тиісті сұйылту арқылы дайындалады. Барий, кальций және сульфаттардың шекті құрамын сынау үшін қолданылатын реагенттердің ерітінділері *тазартылған судың P* көмегімен дайындалады. Егер еріткіштің атауы көрсетілмесе, олар су ерітіндісін білдіреді.

Реактивтер мен реактивтердің ерітінділері тығыз жабылған контейнерлерде сақталады. Таңбалау ұлттық заңнама талаптарына және халықаралық келісімдерге сәйкес келуі тиіс.

Хроматографияға арналған агароза. [9012-36-6].

Диаметрі 60 мкм-ден 140 мкм-ге дейінгі ісінген түйіршіктердің судағы 4% суспензиясы.

Эксклюзиялық хроматографияда салыстырмалы молекулалық массасы $6 \cdot 10^4$ -тен $20 \cdot 10^6$ -ға дейінгі ақуыздарды және салыстырмалы молекулалық массасы $3 \cdot 10^3$ -тен $5 \cdot 10^6$ -ға дейінгі полисахаридтерді бөлу үшін қолданылады.

Хроматографияға арналған көлденеңінен байланыстырылған агароза. [61970-08-9].

Агарозадан жоғары сілтілі ортада 2,3 дибромпропанолмен реакция арқылы алынады

Диаметрі 60 мкм-ден 140 мкм-ге дейінгі ісінген түйіршіктердің *судағы P* 4% суспензиясы.

Эксклюзиялық хроматографияда салыстырмалы молекулалық массасы $6 \cdot 10^4$ -тен $20 \cdot 10^6$ -ға дейінгі ақуыздарды және салыстырмалы молекулалық массасы $3 \cdot 10^3$ -тен $5 \cdot 10^6$ -ға дейінгі полисахаридтерді бөлу үшін қолданылады.

Хроматографияға арналған көлденеңінен байланыстырылған агароза P1. [65099-79-8].

Агарозадан жоғары сілтілі ортада 2,3 диб-ромпропанолмен реакция арқылы алынады.

Диаметрі 60 мкм-ден 140 мкм-ге дейінгі ісінген түйіршіктердің *судағы P* 4% суспензиясы.

Эксклюзиялық хроматографияда салыстырмалы молекулалық массасы $7 \cdot 10^4$ -тен $40 \cdot 10^6$ -ға дейінгі ақуыздарды және салыстырмалы молекулалық массасы $1 \cdot 10^5$ -тен $2 \cdot 10^7$ -ге дейінгі полисахаридтерді бөлу үшін қолданылады.

Электрофорезге арналған агароза. [9012-36-6].

Бейтарап сызықтық полисахарид, оның негізгі компоненті агардан алынады.

Ұнтақ ақ немесе ақшыл түсті. Мүлде суық суда ерімейді, ыстық суда бәсең ериді.

Ион алмасу хроматографиясына арналған агароза-ДЭАЭ. [57407-08-6]

Ауыстырылған диэтиламиноэтил топтары бар және сфералық түйіршіктер пайда болатын көлденең агароза.

Агароза/көлденеңінен байланыстырылған полиакриламид.

Өзара байланысқан полиакриламидті матрицадағы агароза; салыстырмалы молекулалық салмағы $2 \cdot 10^4$ -тен $35 \cdot 10^4$ -ке дейінгі глобулярлы ақуыздарды бөлу үшін қолданылады.

Агнузид. $C_{22}H_{26}O_{11}$. (M_r 466,4). [11027-63-7]. (1RS,4aSR6 5RS,7aRS)-5гидрокси-7-[[(4-гидрокси-бензоил)окси]метил]-1, 4a, 5, 7a-тетрагидроцик-лопента[с]пиран-1-ил b-D-глюкопиранозид.

Ақ немесе ақшыл кристалдар.

Аденин. $C_5H_5N_5$. (M_r 135,1). [73-24-5].

Адениннің құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5% және 101,0%-дан аспайтын 7Н-пурин-6-амин бар.

Ақ немесе ақшыл ұнтақ.

Суда және 96% этанолда бәсең ериді, сұйылтылған минералды қышқылдарда және сілтілі гидроксидтердің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Аденозин. $C_{10}H_{13}N_5O_4$. (M_r 267,24). [58-61-7].

6-Амино-9-b-D-рибофуранозил-9Н-пурин.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ, суда аздап ериді, ацетонда және 96% этанолда ерімейді, сұйылтылған қышқыл ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 234 °С.

Адипин қышқылы. $C_6H_{10}O_4$. (M_r 146,14). [124-04-9].

Метанолда тез еритін, ацетонда еритін, мұнай эфирінде мүлде ерімейтін призмалар түріндегі кристалдар.

Балқу температурасы шамамен 152 °С.

Адреналин. $C_9H_{13}NO_3$. (M_r 183,20). [51-43-4]. (1R)-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-(метиламино) этанол. 4-[(1R)-1-гидрокси-2-(метиламино) этил] бензол-1,2-диол.

Ұнтақ ақ немесе ақ түсте, жарық пен ауада біртіндеп қоңырға айналады, суда және 96% этанолда тез ериді, ацетонда ерімейді, минералды қышқылдар мен сілтілі гидроксидтердің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 215 °С.

Азомер Н. $C_{17}H_{12}NNaO_8S_2$. (M_r 445,4). [5941-07-1]. Натрий гидрогені-4-гидрокси-5-(2-гидроксибензилиденамин)-2,7-нафталин-дисульфонат.

Азомерин Н ерітіндісі.

0,45 г *азомерин Н Р* және 1 г *аскорбин қышқылы Р* суда *Р* нашар қызған кезде ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100 мл дейін жеткізеді.

Азот. N_2 . (M_r 28,01). [7727-37-9]. Жуылған және кептірілген азот.

Оттегісіз азот.

Азот Р пирогаллолының сілтілі ерітіндісі Р арқылы өту арқылы оттектен тазартылады.

Азот Р1. N₂. (M_r 28,01). [7727-37-9].

Құрамында кемінде 99,999 % (көл/көл) N₂ бар.

Көміртек моноксиді. 5 ppm-нен аз.

Оттегі. 5 ppm-нен аз.

Хроматографияға арналған азот. N₂. (M_r 28,01). [7727-37-9].

Құрамында кемінде 99,95 % (көл/көл) N₂ бар.

Азот диоксиді. NO₂. (M_r 46,01). [10102-44-0]. Азот оксиді (1У).

Құрамында кемінде 98,0 % (көл/көл) NO₂ бар.

Азот моноксиді. NO. (M_r 30,01). Азот оксиді (11).

Құрамында кемінде 98,0 % (көл/көл) NO бар.

Азот қышқылы. HNO₃. (M_r 63,01).[7697-37-2].

Құрамында кемінде 63,0 % (м/м) және 70% (м/м) HNO₃ бар.

Мөлдір түссіз немесе түссіз дерлік сұйықтық, сумен араласады.

d_{20}^{20}

1,384-тен 1,416-ға дейін.

10 г/л ерітінді күшті қышқыл болып табылады және нитраттарға реакция береді (2.1.3.1).

Ашықтық (2.1.2.1). Азот қышқылы мөлдір болуы керек.

Түсі (2.1.2.2, II әдіс). Азот қышқылының түсі Y₆ салыстыру ерітіндісінің бояуынан қарқынды болмауы тиіс.

Хлоридтер (2.1.4.4). 0,5 ppm артық емес.

5 г азот қышқылына 10 мл су Р және 0,3 мл күміс нитраты ерітіндісі Р2 қосылады, жарықтан қорғалған жерде 2 минут ұсталады. Алынған ерітіндінің опалесценциясы 13 мл су Р, 0,5 мл азот қышқылы Р, 0,5 мл хлорид-иондардың стандартты ерітіндісінің (5 ppm Cl⁻) Р және 0,3 мл күміс нитраты ерітіндісінің Р2 қоспасын пайдалана отырып дайындалған стандарттың опалесценциясынан қарқынды болмауы тиіс.

Сульфаттар (2.1.4.13). 2 ppm артық емес.

10 г азот қышқылына 0,2 г натрий карбонаты Р қосылады және құрғақ буланады; қалдық 15 мл тазартылған суда Р ерітіледі, 2 мл стандартты сульфат иондарының (10 ppm SO₄²⁻) ерітіндісі және 13 мл тазартылған судың Р көмегімен дайындалады.

Мышьяк (2.1.4.2, А әдісі). 0,02 ppm артық емес.

50 г азот қышқылына 0,5 мл күкірт қышқылы Р қосылады және ақ булар пайда болғанша ақырын қызады; 1 мл ерітінді 100 г/л гидроксилламин гидрохлориді Р

қосылады және сумен 2 мл көлемге жеткізіледі. Стандартты мышьяк иондарының 1,0 мл ерітіндісін (1 ppm As³⁺) Р қолдана отырып дайындайды.

Темір (2.1.4.9). 1 ppm артық емес.

Сульфат күліне сынау кезінде алынған тұнба сұйылтылған хлорсутек қышқылының Р 1 мл-де ерітіледі және ерітінді көлемін сумен Р 50 мл-ге дейін жеткізеді, алынған ерітіндінің 5 мл-ін сумен Р 10 мл-ге дейін жеткізеді.

Ауыр металдар (2.1.4.8, А әдісі). 2 ppm артық емес.

Темірді сынау үшін дайындалған 10 мл ерітіндіні сумен Р 20 мл көлемге дейін жеткізеді, алынған ерітіндінің 12 мл ауыр металдар сынағынан өтуге тиіс. Салыстыру ерітіндісі қорғасын иондарының стандартты ерітіндісін (2 ppm РЬ 2+) қолдана отырып дайындалады. Сульфат күлі. 10-3% артық емес.

100 г азот қышқылы құрғақ болған кезде мұқият буланып кетеді; қалған бөлігі Р күкірт қышқылының бірнеше тамшысымен суланып, бозғылт қызылға дейін қыздырады.

Санын анықтау. 1,50 г азот қышқылына шамамен 50 мл су Р қосылады және 1 мл натрий гидроксиді ерітіндісімен титрленеді, индикатор ретінде 0,1 мл Р метил қызыл ерітіндісін қолданады.

1 мл 1 натрий гидроксиді ерітіндісі 63,0 мг HNO₃ сәйкес келеді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Түтіндейтін азот қышқылы. [52583-42-3].

Мөлдір сұйықтық, сәл сарғыш түсті, ауада түтіндейді.

d_{20}^{20}

шамамен 1,5.

Сұйылтылған азот қышқылы.

Құрамында шамамен 125 г/л HNO₃ бар (Mr 63.01).

20 г Р азот қышқылы сумен Р 100 мл көлемге жеткізіледі.

Сұйылтылған азот қышқылы Р1.

40 г Р азот қышқылы Р сумен 100 мл көлемге жеткізіледі.

Сұйылтылған азот қышқылы Р2.

30 г Р азот қышқылы Р сумен 100 мл көлемге жеткізіледі.

Қорғасынсыз азот қышқылы.

Азот қышқылына Р арналған сынақтарға және мынадай қосымша сынақтарға шыдауы тиіс.

Қорғасын. 0,1 ppm артық емес.

Анықтау атомдық-абсорбциялық спектрометрия әдісімен жүргізіледі (2.1.2.22, II әдіс).

Сыналатын ерітінді. 100 г азот қышқылына Р 0,1 г сусыз натрий карбонаты Р қосылады және құрғақ буланады; қалдық Р суда аздап қыздырып, ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 50,0 мл-ге дейін жеткізеді.

Сіңіру қарқындылығы толқын ұзындығы 283,3 нм немесе 217,0 нм, қуыс қорғасын катоды бар шамды және ауа ацетилен жалынын сәулелену көзі ретінде қолданады.

Қорғасынсыз азот қышқылы, Р1.

Құрамында 1 мкг/кг аспайтын қорғасын бар Р азот қышқылы.

Сұйылтылған, қорғасынсыз азот қышқылы.

5 г қорғасыннан бос Р1 азот қышқылы тазартылған, иондалған суда Р ерітіледі және ерітіндінің көлемін 100 мл-ге дейін жеткізеді.

Қорғасын мен кадмийсіз азот қышқылы.

Азот қышқылына Р арналған сынақтарға және мынадай қосымша сынақтарға шыдауы тиіс.

Сыналатын ерітінді. 100 г азот қышқылына Р 0,1 г сусыз натрий карбонаты Р қосылады, құрғағанша буланады; қалдықты суда Р аздап қыздырып, ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 50,0 мл-ге дейін жеткізеді.

Кадмий. 0,1 ppm артық емес.

Кадмийдің құрамын атомдық-абсорбциялық спектрометрия әдісімен анықтайды (2.1.2.22. II әдіс). Сіңіру қарқындылығы 228,8 нм толқын ұзындығымен өлшенеді, ол қуыс кадмий катоды бар шамды және ауа ацетилен немесе ауа пропан жалынын сәулелену көзі ретінде пайдаланады.

Қорғасын. 0,1 ppm артық емес.

Қорғасын құрамы атомдық-абсорбциялық спектрометрия әдісімен анықталады (2.1.2.22, II әдіс). Жұтылу қарқындылығы толқын ұзындығы 283,3 нм немесе 217,0 нм, қуыс қорғасын катодты шам және ауа ацетилен жалыны арқылы өлшенеді.

Ауыр металдарсыз азот қышқылы.

Азот қышқылына Р арналған сынақтарға және мынадай қосымша сынақтарға шыдауы тиіс.

As 0,005 ppm артық емес.

Cd 0,005 ppm артық емес.

Cu 0,001 ppm артық емес.

Fe 0,02 ppm артық емес.

Hg 0,002 ppm артық емес.

Ni 0,005 ppm артық емес.

Pb 0,001 ppm артық емес.

Zn 0,01 ppm артық емес.

сұйылтылған, ауыр металдардан бос азот қышқылы.

Сұйылтылған азот қышқылына Р арналған сынақтарға және мынадай қосымша сынақтарға шыдауы тиіс. Ауыр металдардың ең жоғары құрамымен азот қышқылына Р арналған талаптарға сәйкес келеді.

As 0,005 ppm артық емес.

Cd 0,005 ppm артық емес.

Cu 0,001 ppm артық емес.

Fe 0,02 ppm артық емес.

Hg 0,002 ppm артық емес.

Ni 0,005 ppm артық емес.

Pb 0,001 ppm артық емес.

Zn 0,01 ppm артық емес.

Акриламид. C_3H_5NO . (M_r 71,08). [79-06-1]. Проп-2-енамид.

Түссіз немесе ақ түсті қабыршақ немесе ақ немесе ақ түсті кристалл ұнтақ. Суда және метанолда өте тез ериді, сусыз этанолда тез ериді. Балқу температурасы шамамен 84 °С.

Акриламид-бисакриламид (29:1) 30% ерітінді.

290 г акриламид Р және 10 г метилен-бисакри-ламид Р 1 л суда Р ерітіледі және сүзеді.

Акриламид-бисакриламид (36,5:1) 30% ерітінді.

292 г Р акриламид және 8 г Р метиленбис-акрил-ламид 1 л суда Р ерітіледі және сүзіледі.

Акрил қышқылы. $C_3H_4O_2$. (M_r 72,06). [79-10-7]. Проп-2-ен қышқылы.

Винилмуравин қышқылы.

Құрамында кемінде 99% $C_3H_4O_2$ бар.

0,02% монометилді эфир гидрохинонының ерітіндісімен тұрақтандырылған.

Күйдіргіш сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араластырылады. Оттегі болған кезде тез полимерленеді.

d_{20}^{20} шамамен 1,05.

n_{20}^{20} шамамен 1,421.

Қайнау температурасы шамамен 141 °С.

Балқу температурасы 12 °С-дан 15 °С-ға дейін.

Аланин. $C_3H_7O_2$. (M_r 89,1). [56-41-7].

Аланин құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5% және 101,0 % (25) -2-аминопропан қышқылы бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда ериді, 96% этанолда бәсең ериді.

Жарықтан қорғалған жерде сақталады.

в-Аланин. [107-95-9].

3-Аминопропион қышқылы Р қараңыз.

Алеурин қышқылы. $C_{16}H_{32}O_5$. (M_r 304,43). [533-87-9].

(9RS,10SR)-9,10,16-Тригидроксигексадека – жаңа қышқыл.

Ұнтақ ақ немесе ақ түсте, сипағанда майлы. Метанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 101 °С.

Ализарин S. $C_{14}H_7O_7 \cdot 8H_2O$. (M_r 360,27). [130-22-3].

Шульц көрсеткіші № 1145.

Түсті индексі (С. I.) № 58005.

Натрий 1,2-дигидроксиантрахинон - 3сульфоната моногидраты. Натрий 3,4 - дигидрокси-9,10 диоксо-9,10-дигидроантрацен-2 - сульфонат моногидраты.

Ұнтақ сарғыш-сары түсті. Суда және 96% этанолда тез ериді.

Ализарин S ерітіндісі.

Ерітінді 1 г/л.

Сезгіштікке сынау. Реактив перхлорат барийінің ерітіндісінің 0,05 М титрі белгіленгенде түсін сарыдан сарғыш-қызылға дейін өзгертеді.

Түсінің өзгеруі. рН 3,7-5,2 интервалында сарыдан күлгінге дейін.

Бұқа альбумині. [9048-46-8]. Сарысулық бұқа альбумині. Құрамында шамамен 96% ақуыз бар.

Ақ түстен ашық сарғыш қоңыр түске дейінгі ұнтақ.

Су (2.1.5.12). 3,0% артық емес.

Анықтау 0,800 г бұқа альбуминінен жүргізіледі.

Адамның альбумині.

Адамның сарысулық альбуминінің құрамында кемінде 96% альбумин бар.

Адамның альбумині ерітіндісі. [9048-46-8].

Адам альбумині ерітіндісі құрамында адам альбумині бар плазма ақуызының фракциясынан алынған стерильді сұйық препарат болып табылады.

Мөлдір, сәл тұтқыр сұйықтық сары, кәріптас немесе жасыл немесе түссіз.

Альбумин адам ерітіндісі Р1.

Адам альбумині Р ерітіндісін 9 г/л натрий хлориді ерітіндімен Р 1 г/л ақуыз концентрациясына дейін сұйылтады. рН ерітіндіні мұзды сірке қышқылымен Р 3,5 - 4,5 мәніне дейін жеткізеді.

Альдегиддегидрогеназа.

Наубайханалық ашытқыдан алынған фермент ацетальдегидті сірке қышқылына никотинамидаденинди-нуклеотид, рН 8,0 кезінде калий тұздары мен тиолдардың қатысуымен тотықтырады.

Альдегид дегидрогеназа ерітіндісі.

70 бірлікке тең альдегиддегидрогеназаның *P* мөлшері суда *P* ертіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 10 мл-ге дейін жеткізеді. Ерітінді 8 сағат ішінде 4°C температурада тұрақты болады.

Алюминий. Al . (M_r 26,98). [7429-90-5]. Жұмсақ, иілгіш металл ақ немесе ақ түсте, жолақтар, парақтар, ұнтақ, таспа немесе сым түрінде көкшіл түске ие. Ауада металды коррозиядан қорғайтын оксид пленкасы пайда болады.

Аналитикалық тазалық.

Алюминий-калий сульфаты. $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. (M_r 474,4). [7784-24-9]. Квасцы.

Құрамында 99,0%-дан кем емес және 100,5%-дан аспайтын $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ бар.

Түйіршікті ұнтақ немесе түссіз, мөлдір, кристалды масса.

Суда жақсы ериді, қайнаған суда өте жақсы ериді, глицеринде ериді, 96% этанолда ерімейді.

Алюминий нитраты. $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. (M_r 375,13). [7784-27-2]. Алюминий нитраты но-нагидрат.

Ауада жайылатын кристалдар. Суда және 96% этанолда өте тез ериді, ацетонда бәсең ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Сусыз алюминий оксиді. Al_2O_3 . (M_r 101,96). [1344-28-1]. Алюминий оксиді.

γ - Al_2O_3 -тен тұратын, құрғатылған және қыздыру арқылы белсендірілген алюминий оксиді. Бөлшектердің мөлшері 75 мкм-ден 150 мкм-ге дейін.

Негізгі алюминий оксиді.

Негізгі формадағы сусыз алюминий оксиді *P* хроматографиялық бағандарға жарамды.

pH (2.1.2.3). 9-дан 10-ға дейін.

5 минут ішінде көміртегі диоксиді жоқ 10 мл сумен *P* 1 г шайқау арқылы алынған суспензияның *pH* өлшенеді.

Бейтарап алюминий оксиді. Гидратталған алюминий оксиді.

Құрамында кемінде 47,0% және 60,0% аспайтын Al_2O_3 . (M_r 102,0) бар.

Ақ немесе ақшыл түсті аморфты ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, сұйылтылған минералды қышқылдар мен сілтілі гидроксидтердің ерітінділерінде ериді.

Алюминий хлориді. $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 241,43). [7784-13-6]. Алюминий хлориді гексагидраты. Құрамында кемінде 98,0% $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ бар. Ақтан сәл сарғышқа дейін, гигроскопиялық кристалл ұнтақ. Суда және 96% этанолда тез ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Алюминий хлориді ерітіндісі.

65,0 г алюминий хлориді суда *P* ерітіліп, ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100 мл-ге дейін жеткізеді. 0,5 г белсендірілген көмір *P* қосады, 10 минут араластырып, сүзеді. Үздіксіз араластыру кезінде фильтрге рН мәні шамамен 1,5 алынғанша 10 г/л натрий гидроксиді *P* (шамамен 60 мл) ерітіндісінің жеткілікті мөлшері қосылады.

Алюминий хлориді реактиві.

2,0 г алюминий хлориді *P* 100 мл 5 % (көл/көл) мұзды сірке қышқылының *P* ерітіндісінде метанолда *P* ериді.

Амидо-қара 10В. $C_{22}H_{14}N_6Na_2O_9S_2$. (M_r 617). [1064-48-8].

Шульц көрсеткіші №299.

Түс индексі (с.І.) № 20470.

Динатрий 5-амин-4-гидрокси-6-[(4 -нитро-фенил)азо]-3-(фенилазо)нафталин-2,7-дисульфонат.

Қара қоңырдан қараға дейінгі ұнтақ. Суда орташа ериді, 96% этанолда ериді.

Амидо-қара 10 В ерітіндісі.

Сірке қышқылының *P* - метанол *P* (10:90). еріткіштері қоспасындағы 5 г/л амидо-қара 10В ерітіндісі.

б-Амилаза. 1,4-а-И-Глюкан-глюканогидролаза.

Ақ түстен ашық қоңырға дейін ұнтақ.

а-Амилаза ерітіндісі.

Белсенділігі 800 ФАБ (франко-американдық бірлік)/г а-амилаза *P* ерітіндісі.

Аминоазобензол. $C_{12}H_{11}N_3$. (M_r 197,24). [60-09-3]. 4-(Фенилазо)анилин.

Түс индексі (С. І.) № 11000.

Қоңыр-сары түсті, көкшіл реңді істікті кристалдар. Суда аз ериді, 96% этанолда тез ериді. Балқу температурасы шамамен 128 °С.

2-Аминобензой қышқылы. $C_7H_7NO_2$. (M_r 137,14). [118-92-3]. Антранил қышқылы.

Ақ түстен бозғылт сарыға дейін кристалл ұнтақ. Суық суда орташа ериді, ыстық суда тез ериді, 96% этанол және глицерин.

96% этанол немесе эфирдегі ерітінділер, әсіресе глицеринде күлгін флуоресценцияны анықтайды.

Балқу температурасы шамамен 145 °С.

3-Аминобензой қышқылы. $C_7H_7NO_2$. (M_r 137,14). [99-05-8].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Ауада сулы ерітінділер қоңыр түске боялады. Балқу температурасы шамамен 174 °С. Жарықтан қорғалған жерде герметикалық ыдыста сақтайды ауа өткізбейтін контейнерде жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

4-Аминобензой қышқылы. $C_7H_7NO_2$. (M_r 137,14). [150-13-0].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, 96% этанолда тез ериді, мұнай эфирінде мүлде жоқ.

Балқу температурасы шамамен 187 °С. Хроматография. Анықтау Прокаин гидрохлоридінің жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі; хроматограммада тек бір негізгі дақ анықталуы тиіс.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

4-Аминобензой қышқылының ерітіндісі.

1 г 4-аминобензой қышқылы Р сусыз Р сірке қышқылының 18 мл, 20 мл су Р және 1 мл фосфор қышқылының Р қоспасында ерітіледі, қолданар алдында алынған ерітінді Р ацетонымен араластырылады (2:3).

N-(4-Аминобензоил)-L-глутамин қышқылы. $C_{12}H_{14}N_2O_5$. (M_r 266,25). [4271-30-1]. (2S)-2-[(4-Аминобензоил) амин]пентанди қышқылы.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 175 °С.

Аминобутанол. $C_4H_{11}NO$. (M_r 89,14). [5856-63-3]. 2-Аминобутанол.

Майлы сұйықтық. Сумен араласады, 96% этанолда ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 0,94.

d_{20}^{20}

шамамен 1,453. Қайнау температурасы шамамен 180 °С.

6-Аминогексан қышқылы. $C_6H_{13}NO_2$. (M_r 131,17). [60-32-2].

Түссіз кристалдар. Суда тез ериді, метанолда орташа ериді, сусыз этанолда мүлде ерімейді. Балқу температурасы шамамен 205 °С.

Аминогидроксинафталинсульфон қышқылы. $C_{10}H_9NO_4S$. (M_r 239,3). [116-63-2].

4-Амин-3-гидроксинафталин-1-сульфон қышқылы.

Ақ немесе сұр түсті істікті кристалдар, жарықтың әсерінен, әсіресе ылғалды жағдайда қызғылт түске айналады. Суда мүлде және 96% этанолда ерімейді, сілтілі металл гидроксиді ерітінділерінде және натрий метабисульфитінің ыстық ерітінділерінде ериді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Аминогидроксинафталинсульфон қышқылының ерітіндісі.

5,0 г Р сусыз натрий сульфиті, 94,3 г Р натрий гидросульфиті мен 0,7 г Р аминогидроксинафталин сульфон қышқылы араластырылады, алынған қоспаның 1,5 г Р суда ериді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 10,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндінің сақтау мерзімі-1 күн.

Аминогипур қышқылы. $C_9H_{10}N_2O_3$. (M_r 194,2). [61-78-9].

(4-Аминобензамидо)сірке қышқылы.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда орташа ериді, 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 200 °С.

Аминогиппур қышқылының реактиві.

3 г фтал қышқылы Р және 0,3 г аминогиппур қышқылы Р 96% этанолда Р ерітіледі және ерітінді көлемін сол еріткішпен 100 мл дейін жеткізеді.

Аминометилазариндиацет қышқылы. $C_{19}H_{15}NO_8 \cdot 2H_2O$. (M_r 421,4). [3952-78-1]. 2,2'[(3,4-дигидроксиантрахинон-3-ил)метилен-нитрило]дисірке қышқылының дигидраты.

Ашық қоңыр-сары немесе қызғылт-қоңыр түсті ұсақ кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, сілтілі металл гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 185 °С. *Кептіру кезінде массаның жоғалуы (2.1.2.31) 10,0% артық емес.*

Анықтау 1,000 г-дан жүргізіледі.

Аминометилазариндиуксус қышқылының ерітіндісі.

0,192 г *аминометилализаринді сірке қышқылын Р* 6 мл жаңа дайындалған 1 М *натрий гидроксиді ерітіндісінде Р* ерітіп, оған 750 мл *су Р*, 25 мл *сукцинат буферінің сН 4,6 Р* және 0,5 М *хлорсутек қышқылы* ерітіндісінің түсі күлгін-қызылдан сарыға дейін (pH 4,5-тен 5-ке дейін) өзгергенге дейін тамшылатып қосыңыз, содан кейін 100 мл *ацетон Р* қосып, 1000 мл-ге *сумен Р* сұйылтыңыз

Аминометилазаринди сірке қышқылының реактиві.

А ерітіндісі. 0,36 г *церий нитраты Р* суда *Р* ериді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 50 мл-ге дейін жеткізеді.

В ерітіндісі. 0,7 г *аминометилазаринди сірке қышқылы Р* 50 мл *суда Р* суспензияланады, шамамен 0,25 мл *концентрацияланған аммиак ерітіндісі Р* ерігенше қосылады, содан кейін 0,25 мл *мұзды сірке қышқылы Р* қосылады және ерітінді көлемін 100 мл дейін *сумен Р* жеткізеді.

С ерітіндісі. 6 г *натрий ацетаты Р* 50 мл *суда Р* ерітіледі, 11,5 мл *мұзды сірке қышқылы Р* қосылады және ерітінді көлемін *су Р* ерітіндісімен 100 мл-ге дейін жеткізеді.

33 мл *ацетонға Р* 6,8 мл *С ерітіндісі*, 1,0 мл *В ерітіндісі*, 1,0 мл *А ерітіндісі* қосылады және алынған ерітіндінің көлемін *сумен Р* 50 мл-ге дейін жеткізеді.

Сезгіштікке сынау. 1.0 мл *стандартты фторид ерітіндісіне (10 ppm F)* 19,0 мл *су Р* және 5.0 мл *аминометилазаринди сірке қышқылы реактиві* қосылады. 20 минуттан кейін ерітінді көк түске айналады.

Ерітіндінің сақтау мерзімі - 5 тәулік.

4-Аминометилбензой қышқылы. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151,16). [56-91-7].

Аминонитробензофенон. $C_{13}H_{10}N_2O_3$. (M_r 242,23). [1775-95-7]. 2-Амин-5-нитробен-зофенон.

Сары түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, тетрагидрофуранда ериді, метанолда аздап ериді. Балқу температурасы шамамен 160 °С.

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ 690-дан 720-ға дейін. Анықтау 233 нм толқын ұзындығында метанолда P 0,01 г/л ерітінді қолдана отырып жүргізіледі.

Аминопиразолон. $C_{11}H_{13}N_3O$. (M_r 203,2). [83-07-8]. 4-Амин-2,3-диметил-1 - фенилпира-золин-5-он.

Істікті кристалдар немесе ашық сары түсті ұнтақ. Суда орташа ериді, 96% этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 108 °С.

Аминопиразолон ерітіндісі.

pH 9,0 *буферлік ерітіндідегі* P 1 г/л ерітінді.

Аминополиэфир. $C_{18}H_{36}N_2O_6$. (M_r 376,49). [23978-09-8]. 4,7,13,16,21,24-гексаокс-1,10-диазабицикло [8,8,8]гексакозан.

Балқу температурасы 70 °С-дан 73 °С-қа дейін.

3-Аминопропанол. C_3H_9NO . (M_r 75,11).

[156-87-6]. 3-Аминопропан-1-ол. Пропаноламин.

Мөлдір түссіз тұтқыр сұйықтық.

d_{20}^{20}

шамамен 0,99.

n_{20D} шамамен 1,461.

Балқу температурасы шамамен 11 °С.

3-Аминопропион қышқылы. $C_3H_7NO_2$. (M_r 89,09). [107-95-9]. Аминопропан қышқылы. Р-Аланин.

Құрамында кемінде 99% $C_3H_7NO_2$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді, ацетонда мүлде ерімейді.

Балқу температурасы ыдырауымен шамамен 200 °С құрайды.

2-Аминофенол. C_6H_7NO . (M_r 109,13). [95-55-6].

Ашық сарғыш қоңыр кристалдар, тез қоңыр түске ие болады.

Суда орташа ериді, 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 172 °С.

Ауа өткізбейтін контейнерде жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

3-Аминофенол. C_6H_7NO . (M_r 109,13). [591-27-5].

Кристалдары ашық-сарғыш-қоңыр түсті. Суда орташа ериді.

Балқу температурасы шамамен 122 °С.

4-Аминофенол. C_6H_7NO . (M_r 109,13). [123-30-8].

Құрамында кем дегенде 95% C_6H_7NO болады.

Ақ түсті кристалл ұнтақ немесе ауа мен жарықтың әсерінен аздап боялған. Суда орташа ериді, сусыз этанолда ериді.

Балқу температурасы ыдырауымен шамамен 186 °С құрайды.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

4-Аминофоллий қышқылы. $C_{19}H_{20}N_8O_5$. (M_r 440,4). [54-62-6]. (25)-2-[[4-[[[(2,4-Диами-ноптеридин-6-ил)метил]амин]бензоил]ами-но]пентандион қышқылы. N-[4[[[(2,4-Диами-ноптеридин-6-ил)метил]амин]бензоил]-L-глуттамин қышқылы. Аминоптерин.

Ұнтақ сарғыш түсті.

Балқу температурасы шамамен 230 °С.

Аминохлорбензофенон. $C_{13}H_{10}ClNO$. (M_r 231,68). [719-59-5]. 2-Амин-5-хлорбензофенон.

Сары түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, ацетонда тез ериді, 96% этанолда ериді. Балқу температурасы шамамен 97 °С. құрамында кемінде 95,0%. $C_{13}H_{10}ClNO$ бар. Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Концентрацияланған аммиак ерітіндісі. NH_3 . (M_r 17,03).

Концентрацияланған аммиак ерітіндісі құрамында кемінде 25,0 % (м/м) және 30,0% (м/м) артық емес аммиак бар.

Мөлдір түссіз өте сілтілі сұйықтық.

Сумен және 96% этанолмен араласады.

Аммиак ерітіндісі.

Құрамында кемінде 170 г/л және 180 г/л NH_3 (M_r 17,03) көп емес.

67 г *концентрацияланған аммиак ерітіндісі* Р сумен Р 100 мл көлемге жеткізіледі.

d_{20}^{20}

0,931-ден 0,934-ке дейін.

Темірдің шекті құрамына сынауда пайдаланылатын *аммиак ерітіндісі* Р мынадай қосымша талаптардан өтуге тиіс: 5 мл *аммиак ерітіндісі* Р құрғақ болған кезде су моншасында буланады. Құрғақ қалдыққа 10 мл су Р, 2 мл ерітінді 200 г/л *лимон қышқылы* Р, 0,1 мл *тиогликоль қышқылы* Р және *аммиак ерітіндісі* Р сілтілік реакцияға дейін қосылады, алынған ерітіндінің көлемі сумен Р 20 мл дейін жеткізіледі.

Атмосфералық көмірқышқыл газынан сақтай отырып, 20 °С-дан төмен температурада сақтайды.

Сұйылтылған аммиак ерітіндісі Р1.

Құрамында кемінде 100 г/л және 104 г/л NH_3 (M_r 17,03) көп емес.

41 г концентрацияланған аммиак ерітіндісі Р сумен Р 100 мл көлемге жеткізіледі.

Сұйылтылған аммиак ерітіндісі Р2.

Құрамында кемінде 33 г/л және 35 г/л NH_3 (M_r 17,03) артық емес.

14 г концентрацияланған аммиак ерітіндісі Р сумен Р 100 мл көлемге жеткізіледі.

Сұйылтылған аммиак ерітіндісі Р3.

Құрамында кемінде 1,6 г/л және 1,8 г/л NH_3 (M_r 17,03) көп емес.

0,7 г концентрацияланған аммиак ерітіндісі Р сумен Р 100 мл көлемге жеткізіледі.

Сұйылтылған аммиак ерітіндісі Р4.

Құрамында кемінде 8,4 г/л және 8,6 г/л NH_3 (M_r 17,03) көп емес.

3,5 г концентрацияланған аммиак ерітіндісі Р сумен Р 100 мл көлемге жеткізіледі.

Қорғасыннан бос аммиак ерітіндісі.

Сұйылтылған аммиак ерітіндісі Р1 үшін сынақтарға және мынадай қосымша сынақтарға шыдауы тиіс.

20 мл қорғасынсыз аммиак ерітіндісіне 1 мл қорғасынсыз калий цианидінің ерітіндісін Р қосып, сумен Р 50 мл көлемге сұйылтыңыз және 0,10 мл натрий сульфидінің ерітіндісін Р қосыңыз. Алынған ерітіндінің түсі натрий сульфидісіз дайындалған анықтамалық ерітіндінің түсінен аса қарқынды болмауы керек.

Концентрацияланған аммиак ерітіндісі Р1.

Құрамында кемінде 30,0 % (м/м) NH_3 (M_r 17,03) бар.

Мөлдір түссіз сұйықтық.

d_4^{20} 0,892-ден аз.

Санын анықтау. 50,0 мл 1м хлорсутек қышқылы тығыны сүртілген колбаға құйылады, дәл өлшенеді, 2 мл концентрацияланған ерітіндісі Р1 қосылады және қайтадан өлшенеді. 1 м натрий гидроксиді ерітіндісімен Р титрленіз, индикатор ретінде 0,5 мл аралас метил қызыл ерітіндісін Р қолданыңыз.

1 мл 1 М хлорсутек қышқылы 17,03 мг NH_3 сәйкес келеді.

Атмосфералық көмірқышқыл газынан сақтай отырып, 20 ° С аспайтын температурада сақтау керек.

Аммоний ацетаты. $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_2$. (M_r 77,08). [631-61-8]. Аммоний ацетаты.

Ауада өте тез жайылатын түссіз кристалдар. Суда және 96% этанолда өте тез ериді. Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Аммоний ацетаты ерітіндісі.

150 г аммоний ацетатын Р суда Р ерітеді, 3 мл мұзды сірке қышқылын Р қосады және ерітінді көлемін 1000 мл-ге дейін жеткізеді.

Сақтау мерзімі 7 тәулік.

Аммоний ванадаты. NH_4VO_3 . (M_r 116,98). [7803-55-6]. Триоксованадат) аммоний.

Ақтан сәл сарғышқа дейін кристалл ұнтақ. Суда аздап ериді, *сұйылтылған аммиак ерітіндісінде Р1* ериді.

Аммоний ванадаты ерітіндісі.

1,2 г *аммоний ванадатын Р 95* мл суда *Р* ерітіп, ерітіндінің көлемін күкірт қышқылымен *Р 100* мл-ге дейін жеткізеді.

Аммоний гидрокарбонаты. NH_4HCO_3 . (M_r 79,06). [1066-33-7]. Аммоний гидрокарбонаты.

Құрамында кемінде 99% NH_4HCO_3 бар.

Аммоний гидрофосфаты. $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. (M_r 132,06). [7783-28-0].

Гидрофосфатиаммония.

Ақ немесе ақ түсті кристалдар немесе түйіршіктер. Гигроскопиялық, суда өте тез ериді, мүлде 96% этанолда ерімейді.

pH(2.1.2.3) шамамен 8. Ерітіндінің *pH* 200 г/л өлшейді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Аммоний дигидрофосфаты. $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{P}_0_4$. (M_r 115,03). [7722-76-1]. Аммоний дигидрофосфаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда тез ериді.

pH(2.1.2.3) шамамен 4,2. Ерітіндінің *pH* 23 г/л өлшейді.

(1R)-(-)-Аммоний 10-камфоросульффонаты. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_0_4\text{S}$. (M_r 249,3).

Құрамында кем дегенде 97,0% $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_0_4\text{S}$ бар.

$[\alpha]_D^{20} - 18 \pm 2$. Анықтау 50 г/л ерітіндіні пайдалып жүргізеді.

Аммоний карбонаты. [506-87-6]. Аммоний карбонаты.

Аммоний гидрокарбонаты (NH_4HCO_3 , M_r 79,1) және аммоний карбаматы ($\text{NH}_2\text{COONH}_4$, M_r 78,1) қоспасы әртүрлі сандық арақатынаста.

Ақ немесе ақшыл түсті мөлдір масса. Судың шамамен төрт бөлігінде баяу ериді. Қайнаған суда ыдырайды. Аммоний карбонаты еркін күйде кемінде 30 % (м/м) NH_3 (M_r 17,03) шығарады.

Санын анықтау. 2,00 г аммоний карбонаты 25 мл суда *Р* ерітіледі, ақырындап 50,0 мл 1 М хлорсутегі қышқылы қосылады және 1 мл *натрий гидроксиді ерітіндісімен* титрленеді, индикатор ретінде 0,1 мл *сарғылт метил Р ерітіндісін* қолданады.

1 мл 1 М хлорсутегі қышқылы 17,03 мг NH_3 -ке сәйкес келеді.

20 °С-дан төмен температурада сақтайды.

Аммоний карбонаты ерітіндісі.

Ерітінді 158 г/л.

Аммоний карбонаты ерітіндісі P1.

20 тонна *аммоний карбонаты P* 20 мл *сұйылтылған P1 аммиак ерітіндісінде* ерітіліп, ерітінді көлемін *Сумен P* 100 мл-ге дейін жеткізеді.

Аммоний молибдаты. $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. (M_r 1235,9). [12054-85-2].

Гептамолибдата тексаммония тетратидрат.

Түссіз кристалдар немесе сарғыштан жасыл түске дейінгі кристалдар. Суда ериді, мүлде 96% этанолда ерімейді.

Аммоний молибдаты ерітіндісі.

Ерітінді 100 г/л.

Аммоний молибдаты ерітіндісі P2.

5,0 т *аммоний молибдаты P* 30 мл *P* суды қыздырып ерітіледі, содан кейін салқындатылады және рН-ны *сұйылтылған аммиак ерітіндісімен P2* 7,0 мәніне дейін жеткізеді, алынған ерітіндінің көлемі *сумен P* 50 мл-ге дейін жеткізіледі.

Аммоний молибдаты ерітіндісі P3.

A ерітіндісі. 5 тонна *аммоний молибдаты P* ерітіндісі 20 мл *P* суды қыздырып ерітіледі.

B ерітіндісі. 150 мл 96% *этанолды P* 150 мл *сумен* араластырады. Салқындаған кезде 100 мл күкірт қышқылын қосыңыз.

Қолданар алдында *B* ерітіндісіне *A* ерітіндісін 80: 20 қатынасында қосыңыз.

Аммоний молибдаты ерітіндісі P4.

1,0 т *аммоний молибдаты P* суда *P* ерітіледі, сол еріткішпен 40 мл көлеміне жеткізіледі, 3 мл *хлорсутегі қышқылы P*, 5 мл *хлор қышқылының ерітіндісі P* қосылады және *ацетон p* ерітіндісінің көлемін 100 мл-ге дейін жеткізеді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Сақтау мерзімі 1 ай.

Аммоний молибдаты ерітіндісі P5.

1,0 т *аммоний молибдаты P* 40,0 мл ерітіндіде 15 % (көл/көл) күкірт қышқылы *P* ерітіндісінде ерітіледі.

Ерітінді күн сайын дайындалады.

Аммоний молибдаты ерітіндісі P6.

Шамамен 40 мл *суға P* 10 мл *күкірт қышқылы P* мұқият қосылады, араластырылады, салқындатылады және қоспаның көлемін 100 мл-ге дейін жеткізеді, 2,5 т *аммоний молибдаты P* және 1 т *церий сульфаты P* қосылады, ерігенге дейін 15 минут шайқалады.

Аммоний молибдаты рективі.

25 т/л *аммоний молибдаты P* ерітіндісі, 100 т/л *аскорбин қышқылы P* ерітіндісі және 294,5 т/л (H_2SO_4) *күкірт қышқылы P* ерітіндісі дәйекті түрде араласады, содан кейін 2 мл *су P* көлемі қосылады.

Сақтау мерзімі 1 тәулік.

Аммоний молибдаты реактиві Р1.

10 мл ерітінді 60 т/л *арсенат динатриясы Р*, 50 мл *молибдат аммоний ерітіндісі Р*, 90 мл *күкірт қышқылы сұйылтылған Р* араласады және ерітінді көлемін 200 мл дейін жеткізеді.

Қызғылт сары шыныдан жасалған құтыда 37 °С температурада 24 сағат бойы сақтайды.

Аммоний молибдаты реактиві Р2.

50 тонна *аммоний молибдаты Р* 600 мл суда ериді, 250 мл суық суға *Р* 150 мл *күкірт қышқылы Р* қосылады және салқындатылады. Екі ерітіндіні араластырыңыз.

Сақтау мерзімі 1 тәулік.

Аммоний нитраты. NH_4NO_3 . (M_r 80,04). [6484-52-2]. Аммоний нитраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Гитроскопиялық, суда өте тез ериді, метанолда тез ериді, 96% этанолда ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Аммоний нитраты Р1.

Аммоний нитраты Р үшін талаптарға және мынадай қосымша сынақтарға шыдауы тиіс.

Қышқылдығы (2.1.2.4). Ерітіндінің сәл қышқыл реакциясы болуы керек.

Хлоридтер (2.1.4.4). 100 ppm артық емес.

Анықтау 0,50 т-дан жүргізіледі.

Сульфаттар (2.1.4.13). 150 ppm артық емес.

Анықтау 1,0 т-дан жүргізіледі.

Сульфат күлі (2.1.4.14). 0,05% артық емес.

Анықтау 1,0 т-дан жүргізіледі.

Аммоний оксалаты. $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$. (M_r 142,11). [6009-70-7]. Оксалат аммоний моногидраты. Түссіз кристалдар. Суда ериді.

Аммоний оксалаты ерітіндісі.

Ерітінді 40 г/л.

Аммоний персульфаты. $(\text{NH}_0_2\text{S}_2\text{O}_8)$. (M_r 228,2). [7727-54-0]. Диаммоний пероксодисульфаты.

Ақ немесе ақ түсті кристалл ұнтақ немесе түйіршіктер. Суда тез ериді.

Аммоний пирролидиндитиокарбаматы. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$. (M_r 164,29). [5108-96-3]. Аммоний 1-пирролидинил-дитиоформиаты.

Ақтан ашық сарыға дейін кристалл ұнтақ. Суда орташа ериді, 96% этанолда бәсең ериді.

Зығыр қапшықта аз мөлшерде аммоний карбонаты бар контейнерде сақтайды.

Аммоний рейнекаты. $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NCS})_4(\text{NH}_3)_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$. (M_r 354,44). [13573-16-5].

Аммоний диаминтет-ракис(изотиоцианато)хромат (III) моногидраты.

Ұнтақ немесе қызыл кристалдар. Суық суда орташа ериді, ыстық суда және 96% этанолда ериді.

Аммоний рейнекаты ерітіндісі.

Ерітінді 10 г/л. Қолданар алдында бірден дайындалады.

Аммоний сульфаматы. $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{NH}_4$. (M_r 114,12). [7773-06-0]. Аммоний сульфаматы

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Гигроскопиялық, суда өте тез ериді, 96% этанолда аз ериді. Балқу температурасы шамамен 130 °С. Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Аммоний сульфаты. $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. (M_r 132,14). [7783-20-2]. Диаммоний сульфаты.

Түссіз кристалдар немесе түйіршіктер ақ немесе ақ түсте болады. Суда өте тез ериді, ацетонда және 96% этанолда ерімейді.

pH (2.1.2.3). 4,5-тен 6,0-ге дейін.

Көміртегі диоксидінсіз судағы *P* 50 г/л ерітіндінің pH-ын өлшейді.

Сульфат күлі (2.1.4.14). 0,1 % артық емес.

Аммоний сульфидінің ерітіндісі.

Күкірт сутегімен *P* қаныққан 120 мл сұйылтылған *P1* аммиак ерітіндісіне 80 мл сұйылтылған *P1* аммиак ерітіндісі қосылады. Қолданар алдында бірден дайындаңыз.

Аммоний тиоцианаты. NH_4SCN . (M_r 76,12). [1762-95-4]. Аммоний тиоцианаты.

Ауада бұлдыр түссіз кристалдар. Суда өте тез ериді, 96% этанолда ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Аммоний тиоцианаты ерітіндісі.

Ерітінді 76 г/л.

Аммоний формиаты. CH_5NO_2 . (M_r 63,06). [540-69-2]. Аммоний формиаты.

Бұлдыр кристалдар немесе түйіршіктер. Суда өте тез ериді, 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы 119 °С-дан 121 °С-қа дейін.

Аммоний хлориді. NH_4Cl . (M_r 53,49). [12125-02-9].

Аммоний хлориді құрғақ субстанцияға шаққанда құрамында 99,0%-дан кем емес және 100,5%-дан аспайтын NH_4Cl бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда тез ериді.

Аммоний хлориді ерітіндісі.

Ерітінді 107 г/л.

Аммоний церий (IV) нитраты. $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$. (M_r 548,2). [16774-21-3].

Диаммоний-церий гексанитраты (ГУ).

Сарғыш-сары кристалл ұнтақ немесе қызғылт сары мөлдір кристалдар. Суда ериді.

Аммоний церий (IV) сульфаты.

$(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 633). [10378-47-9]. Тетрасульфат тетрааммоний-церий(IV) дигидраты.

Кристалл ұнтақ немесе қызғылт сары түсті кристалдар. Суда баяу ериді.

Аммоний цитраты. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$. (M_r 226,18). [3012-65-5]. Диаммоний гидроцитраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

$pH(2.1.2.3)$. Шамамен 4,3.

Ерітіндінің pH 22,6 г/л өлшейді.

Амокеициллин тригидраты. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. (M_r 419,4).

Амокеициллин тригидраты сусыз субстанцияға қайта есептегенде құрамында кемінде 95,0% және 102,0%-дан артық емес (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амин-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амин]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло-3.2.0]гептан- 2-карбон қышқылы тригидраты.

Ашыту өнімінен алынған жартылай синтетикалық өнім.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда аз ериді, 96% этанолда бәсең ериді, майлы майларда мүлде ерімейді. Ол сұйылтылған қышқылдарда және сілтілі металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Анетол. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$. (M_r 148,20). [4180-23-8]. 1-Метокси-4-(пропен-1-ил)- бензол.

20 °С-дан 21 °С-ға дейінгі температурада ақ немесе ақ түсті кристалды масса, 23 °С-дан жоғары температурада - сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолда тез ериді, этилацетатта және мұнай эфирінде ериді. Шамамен 1,56.

Қайнау температурасы шамамен 230 °С.

Газды хроматографияда қолданылатын анетол мынадай сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау Газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес анетолды сынақ ерітіндісі ретінде қолдана отырып жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген тране-анетолдың мөлшері 99,0%-дан кем болмауы тиіс (ұстап қалу уақыты шамамен 41 минут).

***p*-Анизидин.** $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$. (M_r 123,15). [104-94-9]. 4-Метоксианилин.

Құрамында кемінде 97,0% $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда орташа ериді, сусыз этанолда ериді.

Терінің тітіркенуін тудырады; сенсбилизатор.

0 °С-дан 4 °С-ға дейінгі температурада жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Сақтау кезінде *p*-анизидин тотығу салдарынан қараяды. Тотыққан *p*-анизидинді төмендегіше қалпына келтіруге және түсін өзгертуге болады: 20 г *p*-анизидин Р 500 мл

суда P $75^{\circ}C$ температурада ерітіп, 1 г натрий сульфиті P мен 10 г белсендірілген көмір P қосып, 5 минут араластырып, фильтрден өткізеді. Алынған сүзінді салқындатылып, кем дегенде 4 сағат $0^{\circ}C$ температурада сақталады, содан кейін сүзіледі. Алынған кристалдар $0^{\circ}C$ температураға дейін салқындатылған *сыдың* P аз мөлшерімен жуылады және фосфор (У) оксиді P үстіндегі вакуумда кептіріледі.

Анилин. C_6H_7N . (M_r 93,13). [62-53-3]. Бензоламин.

Түссіз немесе сәл сарғыш түсті сұйықтық. Суда ериді, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 1,02.

Қайнау температурасы $183^{\circ}C$ -дан $186^{\circ}C$ -ға дейін.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Анилин гидрохлориді. C_6H_8ClN . (M_r 129,59). [142-04-1]. Бензоламин гидрохлориді.

Құрамында кемінде 97,0% C_6H_8ClN бар.

Кристалдар. Ауа мен жарыққа ұшыраған кезде қараяды.

Балқу температурасы шамамен $198^{\circ}C$.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Анион алмасу шайыры.

2% дивинилбензолмен көлденеңінен байланыстырылған полистиролдан тұратын полимер торына қосылған төрттік аммоний топтары $[CH_2N+(CH_3)_3]$ бар хлорланған шайыр. Түйіршіктер түрінде шығарылады, олардың мөлшері жеке фармакопоя мақаласында көрсетілуі керек.

Шайырды шыны фильтрде (40) (2.1.2) 1 М натрий гидрокеиді ерітіндісімен жуу ерітіндісінде хлоридтерге теріс реакцияға дейін жуады, содан кейін жуған суда P бейтарап реакция алғанға дейін Сумен P жуады. Аммиактан, P -дан жаңа дайындалған суда суспензияланады және атмосфералық көмірқышқыл газынан қорғайды.

Анион алмасу шайыры Р1.

Метакрилаттан тұратын торға қосылған төрттік аммоний топтары бар шайыр $[CH_2N+(CH_3)_3]$.

Күшті негізгі анион алмасу шайыры.

8% дивинилбензолмен көлденеңінен байланыстырылған полистиролдан тұратын полимер торына қосылған төрттік аммоний топтары $[CH_2N+(CH_3)_3]$, тип 1] бар гидроксидті түрдегі гель тәрізді шайыр. Мөлдір қоңыр түйіршіктер. Бөлшектердің мөлшері: 0,2 мм-ден 1,0 мм-ге дейін. Ылғал мөлшері шамамен 50% құрайды. Толық айналым сыйымдылығы. Кемінде 1,2 мэкв/мл.

Хроматографияға арналған өте қарапайым анионды алмасу шайыры.

Дивинилбензолмен көлденеңінен байланыстырылған латекс торына қосылған төрттік аммоний топтары бар шайыр.

Анис альдегиді. $C_8H_8O_2$. (M_r 136,15). [123-11-5]. 4-Метоксибензальдегид.

Майлы сұйықтық. Суда бәсең ериді, 96% этанолмен араласады. Қайнау температурасы шамамен 248 °С. Газды хроматографияда қолданылатын анис альдегиді келесі сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен жеке фармакопея бабында анис майы көрсетілген жағдайларда, сынақ ерітіндісі ретінде анис альдегидін қолдана отырып жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген анис альдегидінің құрамы кемінде 99,0% болуы тиіс.

Анис альдегиді ерітіндісі.

0,5 мл анис альдегиді Р, 10 мл мұзды сірке қышқылы Р, 85 мл метанол Р және 5 мл күкірт қышқылы Р қатарынан араластырылады.

Анис альдегиді ерітіндісі Р1.

10 мл анис альдегидіне Р 90 мл 96% этанол Р қосылады, араластырылады және 10 мл күкірт қышқылы Р қосылады және қайтадан араластырылады.

Антитромбин III. [90170-80-2]. Антитромбин III адам плазмасынан гепарин-агароз бағанасын қолдану арқылы хроматографиялық жолмен бөліп алады. Үлестік белсенділігі кемінде 6 МЕ/мг болуы тиіс.

Антитромбин III ерітіндісі Р1.

Антитромбин III Р өндірушінің нұсқауларына сәйкес өңделеді және 1 МЕ/мл белсенділікке дейін pH 7,4 натрий хлоридінің трис(гидроксиметил)аминометан буферлік ерітіндісімен Р сұйылтылады.

Антитромбин III ерітіндісі Р2.

Антитромбин III Р өндірушінің нұсқауларына сәйкес өңделеді және pH 7,4 Р-ден 0,5 МЕ/мл белсенділікке дейін натрий хлоридінің трис(гидро-ксиметил)аминометан буферлік ерітіндісімен сұйылтылады.

Антитромбин III ерітіндісі Р3.

Антитромбин III Р өндірушінің нұсқауларына сәйкес өңделеді және pH 6,5 Р-ден 0,3 МЕ/мл белсенділікке дейін фосфатты буферлік ерітіндімен сұйылтылады.

Антитромбин III ерітіндісі Р4.

Антитромбин III Р өндірушінің нұсқауларына сәйкес өңделеді және pH 8,4 Р-ден 0,1 МЕ/мл белсенділікке дейін трис(гидро-ксиметил)аминометан-ЭДТА буферлік ерітіндісімен сұйылтылады.

Антитромбин III ерітіндісі Р5.

Антитромбин III Р өндірушінің нұсқауларына сәйкес өңделеді және pH 8,4 Р1-ден 0,125 МЕ/мл белсенділікке дейін трис(гидро-ксиметил)аминометан-ЭДТА буферлік ерітіндісімен сұйылтылады.

Антитромбин III ерітіндісі Р6.

Антитромбин IIIP өндірушінің нұсқауларына сәйкес өңделеді және рН 8,4 Р1-ден 1,0 МЕ/мл белсенділікке дейін трис(гидро-ксиметил)аминометан-ЭДТА буферлік ерітіндісімен сұйылтылады.

Антрацен. С₁₄Н₁₀. (M_r 178,22). [120-12-7]. Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, хлороформда аздап ериді. Балқу температурасы шамамен 218 °С.

Антрацен. С₁₄Н₁₀О. (M_r 194,23). [90-44-8]. 9-(10Н)-Антраценон.

Ашық сары түсті кристалл ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 155 °С.

Апигенин. С₁₅Н₁₀О₅. (M_r 270,24). [520-36-5]. 4',5,7-Тригидроксифлавонон.

Сарғыш түсті жеңіл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда орташа ериді.

Балқу температурасы ыдырауымен шамамен 310 °С.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) Рим түймедағының гүлдері жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес метанолда Р 10 мкл 0,25 г/л ерітіндісін қолдана отырып жүзеге асырылады. Хроматограмманың жоғарғы үштен бірінде сарғыш-жасыл флуоресценциясы бар негізгі аймақ анықталуы керек.

Апигенин 7-глюкозид. С₂₁Н₂₀О₁₀. (M_r 432,6). [578-74-5]. Апигетрин. 7-(Р-Н-глюкопирано-зил-окси)-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4Н-1-бензопиран-4-он.

Сарғыш түсті жеңіл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда орташа ериді.

Балқу температурасы 198 °С-дан 201 °С-ға дейін.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) Рим түймедағының гүлдері жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес метанолда Р 10 мкл ерітінді 0,25 г/л қолдана отырып жүзеге асырылады. Хроматограмманың үштен бірінде сарғыш флуоресценциясы бар негізгі аймақ анықталуы керек.

Сұйық хроматографияда қолданылатын апигенин 7-глюкозид келесі сынақтан өтуі тиіс.

Санын анықтау. Анықтау түймедақ гүлдерінің жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес сұйық хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. 10,0 мг апегинин 7-глюкозиді метанолда Р ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100 мл дейін жеткізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген апегинин 7-глюкозидінің құрамы 95,0%-дан кем болмауы тиіс.

Апротинин. С₂₈4Н₄₃₂Н₈₄О₇₉С₇. (M_r 6511). [9087-70-1].

Апротинин – 58 аминқышқылдарының тізбегінен тұратын полипептид. Ол химотрипсин, калликреин, плазмин және трипсин сияқты бірнеше протеолитикалық

ферменттердің стехиометриялық белсенділігін тежейді. Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда ап - ротининнің миллиграммға кемінде 3,0 ЕФЕ белсенділігі бар.

Ақшыл түсті ұнтақ, гигроскопиялық.

Суда және изотоникалық ерітінділерде ериді, органикалық еріткіштерде мүлде ерімейді.

Арабиноза. $C_5H_{10}O_5$. (M_r 150,13). [87-72-9]. (3Я,45',55)-тетрагидро-2Н-пиран-2,3,4,5-тетрол. L-Арабинопираноза. L-(+)-Арабиноза.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда тез ериді.

[a]_D20 +103-тен +105-ке дейін. Анықтау шамамен 0,05% % NH_3 бар *P* суда 50 г/л ерітіндіні қолдану арқылы жүзеге асырылады.

Арбутин. $C_{12}H_{16}O_7$. (M_r 272,25). [497-76-7]. Арбутозид. 4-Еидроксифенил-β-D-глюкопиранозид.

Кішкентай жылтыр Ақ немесе ақшыл түсті істікті кристалдар. Суда тез ериді, ыстық суда өте тез ериді, 96% этанолда ериді.

Хроматография. Анықтау *Аю жапырақтары* жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүзеге асырылады. Хроматограммада тек бір негізгі дақ анықталуы керек.

Аргинин. $C_6H_{14}N_4O_2$. (M_r 174,2).[74-79-3].

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5% және 101,0 % (2S)-2-амин-5-гуанидинопентан қышқылы бар.

Бұл ферменттеу өнімі немесе ақуыз гидролизаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар, гигроскопиялық.

Суда тез ериді, 96% этанолда бәсең ериді.

Аргон. Ar. (Ar 39,95). [7440-37-1].

Құрамында кемінде 99,995 % (көл/көл) Ar бар.

Көміртегі моноксиді ("Көміртегі моноксиді" ЖФБ, I әдіс). 0,6 ppm (көл/көл) артық емес.

Титрлеуге ағынның жылдамдығы 4 л/сағ болғанда 10 л *аргон P* өткеннен кейін 0,5 мл 0,002 M *натрий тиосульфаты ерітіндісі* жұмсалуды тиіс.

Аргон P1. Ar. (Ar 39,95). [7440-37-1].

Құрамында кемінде 99,99990 % (көл/көл) Ar бар.

Хроматографияға арналған аргон. Ar. (Ar 39,95). [7440-37-1].

Құрамында кемінде 99,95 % (көл/көл) Ar бар.

Аскорбин қышқылы. $C_6H_8O_6$. (M_r 176,1). [50-81-7].

Құрамында кемінде 99,0% және 100,5%-дан аспайтын (5R)-5-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5H)-она.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе ауа мен ылғалдың әсерінен түсін өзгертетін түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, 96% этанолда орташа ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 190 °С.

Аскорбин қышқылының ерітіндісі.

50 мг аскорбин қышқылы Р 0,5 мл суда ерітіледі және ерітіндінің көлемін диметилформамид Р 50 мл дейін жеткізеді.

Аспарагин қышқылы. $C_4H_7NO_4$. (M_r 133,1). [56-84-8].

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5% және 101,5% (2S)-2-аминобутандин қышқылы бар.

Ақ немесе ақшыл кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда ерімейді, мүлде алкогольде ерімейді. Сұйылтылған минералды қышқылдарда және сілтілі металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

L-Аспартил-L-фенилаланин. $C_{13}H_{16}N_2O_5$. (M_r 280,28). [13433-09-5]. (S)-3-амин-N-[(S)-1-карбокси-2-фенилэтил]-сукцин қышқылы. Ұнтақ ақ немесе ақ түсте. Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 210 °С.

Ацеталь. $C_6H_{14}O_2$. (M_r 118,17). [105-57-7]. Ацетальдегидтің диэтилацеталы. 1,1-Диэтоксиэтан.

Мөлдір түссіз, ұшпа сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,824.

n_D^{20}

шамамен 1,382.

Қайнау температурасы шамамен 103 °С.

Ацетальдегид. C_2H_4O . (M_r 44,05). [75-07-0]. Этаналь.

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,788.

n_D^{20}

шамамен 1,332.

Қайнау температурасы шамамен 21 °С.

Ацетилацетамид. $C_4H_7NO_2$. (M_r 101,1).

[5977-14-0]. 3-Оксобутанамид.

Балқу температурасы 53 °С-дан 56 °С-ға дейін.

Ацетилацетон. $C_5H_8O_2$. (M_r 100,12).

[123-54-6]. 2,4-Пентандион.

Түссіз немесе сәл сарғыш түсті, тез тұтанатын сұйықтық. Суда тез ериді, ацетонмен, 96% этанолмен және мұзды сірке қышқылымен араласады. n_D 1,452-ден 1,453-ке дейін.

Қайнау температурасы 138 °С-дан 140 °С-ға дейін.

Ацетилацетон реактиві Р1.

100 мл аммоний ацетаты Р ерітіндісіне 0,2 мл ацетилацетон Р қосылады.

Ацетилацетон реактиві Р2.

0,2 мл ацетилацетон Р, 3 мл мұзды сірке қышқылы Р және 25 г аммоний ацетаты Р суда Р ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100 мл дейін жеткізеді.

А-Ацетил-ε-капролактам. $C_8H_{13}NO_2$. (M_r 155,19). [1888-91-1].

А-Ацетилгексан-6-лактам.

Түссіз сұйықтық. Сусыз этанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,100.

n_D^{20}

шамамен 1,489.

Қайнау температурасы шамамен 135 °С.

А-Ацетилнейрамин қышқылы. $C_{11}H_{19}NO_9$. (M_r 309,27). [131-48-6]. О-сиал қышқылы.

Ақ немесе ақшыл түсті істікті кристалдар. Суда және метанолда ериді, сусыз этанолда аз ериді, ацетонда мүлде ерімейді.

[α]_{20D} шамамен 36. 0 бөлу 10 г/л ерітінді көмегімен жүзеге асырылады.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 186 °С.

Ацетилтирозин этил эфирі. $C_{13}H_{17}NO_4 \cdot H_2O$. (M_r 269,29). [36546-50-6].

А-Ацетил-Ь-тирозин этил эфирінің моногидраты. Этил-(S)-2-ацетамидо-3-(4 - гидроксифе-нил)пропанат моногидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ; химотрипсинді сандық анықтауға жарамды.

[α]_{20D} +21-ден +25-ке дейін. Анықтау 96% этанолда Р 10 г/л ерітіндісін қолдану арқылы жүзеге асырылады.

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ 60-тан 68-ге дейін. Анықтау 96% этанолда Р 278 нм толқын ұзындығында өтеді.

Этил эфирінің ацетилтирозині 0,2 м ерітінді.

0,54 г этил эфирінің ацетилтирозинін Р 96% этанолда Р ерітеді және ерітінді көлемін сол еріткішпен 10,0 мл дейін жеткізеді.

N-Ацетилтриптофан. $C_{13}H_{14}NO_3$. (M_r 246,26). [1218-34-4]. 2-Ацетиламино-3-(индол-3-ил)пропан қышқылы.

Ұнтақ ақ немесе ақшыл немесе түссіз кристалдар. Суда аздап ериді, сілтілі металдардың гидроксиді ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 205 °С.

Санын анықтау. Анықтау Триптофан жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес сұйық хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. 10,0 мг ацетонитрил Р - су Р (10:90) еріткіштерінің қоспасында ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол қоспамен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген N-ацетилтриптофанның құрамы 99,0%-дан кем болмауы тиіс.

Ацетилхлорид. C_2H_3ClO . (M_r 78,50). [75-36-5].

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда және 96% этанолда ыдырайды, этилен хлоридімен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,10.

Дистилляцияның температуралық шегі (2.1.2.11). 49 °С-дан 53 °С-ға дейін; кем дегенде 95% айдау керек.

Ацетилхолин хлориді. $C_7H_{16}ClNO_2$. (M_r 181,66). [60-31-1].

Кристалл ұнтақ. Суық суда және 96% этанолда тез ериді, ыстық суда және сілтілі ерітінділерде ыдырайды.

-20 °С температурада сақтайды.

Ацетилэвгенол. $C_{12}H_{14}O_3$. (M_r 206,24). [93-28-7]. 2-Метокси-4-(2-пропенил) фенилацетат.

Сары майлы сұйықтық. 96% этанолда тез ериді, суда мүлде ерімейді.

n_{20D} шамамен 1,521.

Қайнау температурасы 281 °С-дан 282 °С-ға дейін.

Газды хроматографияда қолданылатын ацетилэвгенол келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес, ацетилэвгенолды сынақ ерітіндісі ретінде қолдана отырып, қалампыр майы арқылы жүзеге асырылады.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген ацетилэвгенолдың құрамы кемінде 98,0% болуы тиіс.

Ацетон. C_3H_6O . (M_r 58,08). [67-64-1].

Ацетон пропанонды білдіреді. Мөлдір, түссіз, ұшпа сұйықтық. Сумен, 96% спиртпен араласады. Булардың өрт қаупі бар.

Ацетонитрил. C_2H_3N (M_r 41,05). [75-05-8]. Метилцианид. Этаннитрил.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Сумен, ацетонмен және метанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 0,78.

n_{20}^{20D} шамамен 1,344.

100 г/л ацетонитрил ерітіндісі лакмус қағазына бейтарап реакцияға ие.

Айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 80 °С-82 °С; кем дегенде 95% айдау керек.

Спектрофотометрия үшін қолданылатын ацетонитрил келесі қосымша сынақтан өтуге керек.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). Максимум 0,01.

Анықтау компенсациялық сұйықтық ретінде суды *P* пайдалана отырып, 255 нм-нн 420 нм-ге дейінгі толқын ұзындығы аймағында жүзеге асырылады.

Хроматографияға арналған ацетонитрил.

Ацетонитрил *P* қараңыз.

Хроматографияда қолданылатын ацетонитрил келесі қосымша сынақтардан өтуге тиіс.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). Максимум 0,01.

Анықтама өтемдік сұйықтық ретінде суды *P* пайдалана отырып, 240 нм толқын ұзындығында жүргізеді.

Құрамы (2.1.2.27). 99,8% кем емес.

Ацетонитрил *P1*.

Ацетонитрилге қойылатын талаптарға және келесі қосымша талаптардан өтуге керек.

Құрамы. 99,9%-дан кем емес C_2H_3N .

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). 0,01 артық емес.

Компенсациялық сұйықтық ретінде суды *P* пайдалана отырып, 200 нм толқын ұзындығында өлшенеді.

Барбалоин. $C_{21}H_{22}O_9H_2O$. (M_r 436,4). [1415-73-2]. Алоин. 1,8-Ди-гидрокси-3-гидрокси-метил-10- β -D-глюкопиранозил-10H-антрацен-9-он.

Сарыдан қою сарыға дейін кристалл ұнтақ немесе істікті кристалдар ауа мен жарықтың әсерінен қараяды. Суда және 96% этанолда орташа еритін, ацетонда, аммиак ерітінділерінде және сілтілі металл гидроксидтерінде ериді.

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ мәндері:

- толқын ұзындығы 269 нм кезінде шамамен 192;
- толқын ұзындығы 296,5 нм кезінде шамамен 226;
- толқын ұзындығы 354 нм кезінде шамамен 259.

Анықтау сусыз затқа қайта есептегенде метанолын *P* еріткіш ретінде пайдалану арқылы жүргізіледі.

Хроматография. Анықтау Шырғанақ қабығының жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі; хроматограммада тек бір негізгі дақ анықталуы тиіс.

Барбитал. $C_8H_{12}N_2O_3$. (M_r 184,2). [57-44-3].

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайтын 5,5-диэтилпиримидин-2,4,6 (1H, 3H, 5H) - трион бар.

Кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар ақ немесе ақ түсте болады.

Суда аздап ериді, қайнаған суда және алкогольде ериді, сілтілі гидроксидтермен, карбонаттармен және аммиакпен суда еритін қосылыстар түзеді.

Барбитал натрий. $C_8H_{11}N_2NaO_3$. (M_r 206,2). [144-02-5]. Натрий туындысы 5,5-ди-этил-1H,3H,5H-пиримидин-2,4,6-трион.

Құрамында кемінде 98,0% $C_8H_{11}N_2NaO_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Барбитур қышқылы. $C_4H_4N_2O_3$. (M_r 128,09). [67-52-7]. 1H,3H,5H-Пиримидин-2,4,6-трион.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда аз ериді, қайнаған суда және сұйылтылған қышқылдарда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 253 °С.

Барий ацетаты. $C_4H_6BaO_4$. (M_r 255,42). [543-80-6]. Ацетатбарий.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда ериді.

$d_{20}^{20} 2,47$.

Барий гидроксиді. $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$. (M_r 315,47). [12230-71-6]. Барий гидроксиді октагидраты.

Түссіз кристалдар. Суда ериді. Улы.

Барий гидроксиді ерітіндісі.

Ерітінді 47,3 г / л.

Барий карбонаты. $BaCO_3$. (M_r 197,34). [513-77-9]. Барий карбонаты.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ немесе борпылдақ масса. Суда мүлде ерімейді. Улы.

Барий нитраты. $Ba(NO_3)_2$. (M_r 261,3). [10022-31-8]. Барий нитраты.

Суда тез еритін кристалдар немесе кристалл ұнтақ 96% этанол мен ацетонда бәсең ериді.

Балқу температурасы шамамен 590 °С.

Барий сульфаты. $BaSO_4$. (M_r 233,4). [7727-43-7].

Ұнтақ ақ немесе ақшыл түсті, жұқа, қатты бөлшектерден тұрады.

Суда мүлде және органикалық еріткіштерде ерімейді. Қышқылдар мен сілтілі металл гидроксидтерінің ерітінділерінде бәсең ериді.

Барий хлориді. $BaCl_2 \cdot 2H_2O$. (M_r 244,3). [10326-27-9]. Барий хлориді дигидраты.

Түссіз кристалдар. Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді. Улы.

Барий хлориді ерітіндісі Р1.

Ерітінді 61 г/л.

Барий хлориді ерітіндісі Р2.

Ерітінді 36,5 г / л.

Бензальдегид. C_7H_6O . (M_r 106,1). [100-52-7].

Түссіз немесе сәл сарғыш сұйықтық. Суда аз ериді, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,05.

n_{20}^{20D} шамамен 1,545.

Айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 177 °С-дан 180 °С-ға дейін; кем дегенде 95% айдау керек.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Бензил. $C_{14}H_{10}O_2$. (M_r 210,2). [134-81-6]. Ди-фенилэтандион.

Сары түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда, этилацетатта және толуолда ериді.

Балқу температурасы 95 °С.

Бензилбензоат. $C_{14}H_{12}O$. (M_r 212,2). [120-51-4].

Құрамында кемінде 99,0% және 100.5% фенилметилбензоат бар.

Түссіз немесе дерлік түссіз кристалдар немесе түссіз немесе дерлік түссіз майлы сұйықтық.

Хроматография. Анықтау *Перуан бальзамы* жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жұқа кабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі, 20 мкл 0,3 % (көл/көл) ерітіндісін қолдана отырып, *Р этилацетатта* жүргізеді. Хроматограммада бүрку мен қыздырудан кейін шамамен 0,8 с R_f бар негізгі жолақ анықталуы керек.

Бензил спирті. C_7H_8O . (M_r 08,1). [100-51-6]. Фенилметанол.

Құрамында кемінде 98,0% және 100.5 % C_7H_8O бар.

Мөлдір, түссіз, майлы сұйықтық.

Суда ериді, 96% этанолмен, майлы және эфир майларымен араласады.

Салыстырмалы тығыздығы 1,043-тен 1,049-ға дейін.

Бензилпенициллин натрий тұзы. $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$. (M_r 356,4). [69-57-8].

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда 95,0% кем емес және 102,0% артық емес натрий бар (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-7-ок-со-6-[(фенилацетил)амин]-4-тиа-1-азабицик-ло [3.2.0]гептан-2-карбоксилат.

Субстанция *Penicilliumnotatum* немесе байланысты организмдердің кейбір штамдарының өсуімен шығарылады.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Гигроскопиялық.

Суда өте тез ериді, 96% этанолда аз ериді, метиленхлоридте мүлде ерімейді.

2-Бензилпиридин. $C_{12}H_{11}N$. (M_r 169,2). [101-82-6].

Құрамында кемінде 98,0% $C_{12}H_{11}N$ бар.

Сары сұйықтық.

Балқу температурасы 13 °С-дан 16 °С-ға дейін.

4-Бензилпиридин. $C_{12}H_{11}N$. (M_r 169,2). [2116-65-6].

Құрамында кемінде 98,0% $C_{12}H_{11}N$ бар. Сары сұйықтық.

Балқу температурасы 72 °С-дан 78 °С-ге дейін.

Бензилциннамат. $C_{16}H_{14}O_2$. (M_r 238,3). [103-41-3]. Бензил-3-фенил-проп-2-енат.

Түссіз немесе сарғыш түсті кристалдар. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 39 °С.

Хроматография. Анықтау *Перуан бальзамы* жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі, 20 мкл 0,3 % (көл/көл) ерітіндісін қолдана отырып, *этилацетатта Р* жүргізеді. Хроматограммада бүрку мен қыздырудан кейін шамамен 0,6 с R_f бар негізгі жолақ анықталуы керек.

Этил эфирінің бензоиларгинині гидрохлориді. $C_{15}H_{23}ClN_4O_3$. (M_r 342,8). [2645-08-1]. Ж-Бензоил-Ь-аргинин этил эфирінің гидрохлориді. Этил-(S)-2-бензамид-5-гуанидиновалерат гидрохлориді.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Сусыз суда және этанолда өте тез ериді.

[α]_{20D} -15-тен -18-ге дейін. Анықтау 10 г/л ерітінді көмегімен жүзеге асырылады.

Балқу температурасы шамамен 129 °С.

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ 310-нан 340-қа дейін. Анықтау 0,01 г/л ерітіндісін қолдана отырып, толқын ұзындығы 227 нм кезінде жүргізеді.

N-Бензоил-L-пролил-L-фенилаланил-L-аргинин 4-нитроанилид ацетаты. $C_{35}H_{42}N_8O_8$. (M_r 703).

Бензоилхлорид. C_7H_5ClO . (M_r 140,6). [98-88-4].

Түссіз көзден жас ағызатын сұйықтық. Суда және 96% этанолда ыдырайды.

d_{20}^{20} шамамен 1,21.

Қайнау температурасы шамамен 197 °С.

Бензол. C_6H_6 . (M_r 78,1). [71-43-2].

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолмен араласады.

Қайнау температурасы шамамен 80 °С.

Бензоин. $C_{14}H_{12}O_2$. (M_r 212,3). [579-44-2]. 2-Гидрокси-1,2-дифенил-этанон.

Сәл сарғыш түсті кристалдар. Суда бәсең ериді, ацетонда тез ериді, ыстық 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 137 °С.

Бензой қышқылы. $C_7H_6O_2$. (M_r 122,1). [65-85-0].

Құрамында кемінде 99,0% және 100,5%-дан аспайтын бензол карбон қышқылы бар. Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда аз ериді, қайнаған суда ериді, 96% этанол мен қанық майларда тез ериді

Бензофенон. $C_{13}H_{10}O$. (M_r 182,2). [119-61-9]. Дифенилметанон.

Призмалар түріндегі кристалдар. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 48 °С.

1,4-Бензохинон. $C_6H_4O_2$ (M_r 108,1). [106-51-4]. Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

Құрамында кемінде 98,0% $C_6H_4O_2$ бар.

Бензетоний хлориді. $C_{27}H_{42}ClNO_2 \cdot H_2O$. (M_r 466,1). [121-54-0]. Бензил-диметил[2-[2-[4-(1,1,3,3-тетраметил-бутил)фенокси]этокси] этил]аммоний хлорид моногидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті ұсақ ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда және 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 163 °С.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Бергаптен. $C_{12}H_8O_4$. (M_r 216,2). [484-20-8]. 5-Метоксипсорален.

Түссіз кристалдар. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда орташа ериді, мұзды сірке қышқылында аздап ериді.

Балқу температурасы шамамен 188 °С.

Бетулин. $C_{30}H_{50}O_2$. (M_r 442,7). [473-98-3]. Луп-20(39)-ен-3b,28-диол.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Балқу температурасы 248 °С-дан 251 °С-ға дейін.

Бисбензимид. $C_{25}H_{27}Cl_3N_6O \cdot 5H_2O$. (M_r 624). [23491 -44-3]. 4-[5-[5-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензимидазол-2-ил]бензимидазол-2-ил]фенол три- гидрохлорид пентагидраты.

Бисбензимидтің негізгі ерітіндісі.

5 мг бисбензимид суда *P* ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100 мл дейін жеткізеді.

Қараңғы жерде сақтайды.

Бисбензимидтің жұмыс ерітіндісі.

Бисбензимидтің *P* 100 мкл негізгі ерітіндісін пайдаланар алдында *pH* 7,4 фосфатты буферлі физиологиялық ерітіндімен *P* 100 мл көлемге жеткізеді.

Биурет. $C_2H_5N_3O_2$. (M_r 103,1). [108-19-0].

Ақ немесе ақшыл түсті, гигроскопиялық кристалдар. Суда ериді, 96% этанолда орташа ериді.

Ыдырай отырып, балку температурасы 188 °С-дан 190 ° С-қа дейін.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Биурет реактиві.

1,5 г мыс (II) пентагидрат сульфаты *P* және 6,0 г калий-натрий тартраты *P* 500 мл суда *P* ерітіледі, 300 мл ерітіндіге 100 г/л натрий гидроксиді *P* қосылады, ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000 мл-ге дейін жеткізеді және араластырады.

Бифенил. C₁₂H₁₀. (M_r 154,2). [92-52-4].

Балку температурасы 68 °С-дан 70 °С-ға дейін.

Блоктау ерітіндісі.

10 % (көл/көл) сірке қышқылының *P* ерітіндісі.

Бор трифториді. BF₃. (M_r 67,8). [7637-07-2]. Бор трифториді.

Түссіз газ.

Бор трифторидінің метанолдағы ерітіндісі.

Метанолдағы *P* 140 г/л бор трифториді *P* ерітіндісі.

Бор трихлориді. BCl₃. (M_r 117,2). [10294-34-5]. Бор трихлориді.

Түссіз газ. Сумен қатты әсер етеді. Қолайлы еріткіштерде (2-хлорэтанол, метиленхлорид, гексан, гептан, метанол) ерітінді түрінде қолданылады.

n_{20D} шамамен 1,420.

Қайнау температурасы шамамен 12,6 °С.

Алдын ала ескерту. Уытты, коррозияны тудырады.

Бор трихлоридінің метанолдағы ерітіндісі.

Метанолдағы *P* 120 г/л BCl₃ ерітіндісі.

-20 °С температурада жарықтан қорғалған жерде, негізінен ампулаларда сақтайды.

Бор қышқылы. H₃BO₃. (M_r 61,8). [10043-35-3].

Құрамында кемінде 99,0% және 100,5%-дан аспайтын H₃BO₃ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ, жылтыр пластиналар түссіз, жанасуға майлы немесе ақ немесе ақ түсті кристалдар.

Суда ериді, 96% этанол, қайнаған суда тез ериді және 85% глицерин.

Борнеол. C₁₀H₁₈O. (M_r 154,3). [507-70-0].

эн-до-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ол.

Түссіз кристалдар. Ол тез сублимацияланады, суда ерімейді, 96% этанол мен мұнай эфирінде тез ериді.

Балку температурасы шамамен 208 °С.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен жүзеге (2.1.2.26) жүргізіледі, жұқа қабат ретінде силикагель *G P* пайдаланады. Хроматографиялық пластинаның басталу сызығына 1 г/л толуолда *P* 10 мкл ерітінді жағады. Хлороформда хроматографиялайды. Еріткіштің алдыңғы жағы бастау сызығынан 10 см өткенде,

пластина камерадан шығарылады, ауада кептіріледі және 200 мм₂ плитаға 10 мл қолданып, *анис альдегидінің Р* ерітіндісімен шашыратылады, 10 минут ішінде 100 °С-дан 105 °С-қа дейінгі температурада кептіріледі. Хроматограммада тек бір негізгі дақ пайда болуы тиіс.

Борнилацетат. C₁₂H₂₀O₂. (M_r 196,3).

[5655-61-8]. эндо-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1] гепт-2-илацетат.

Түссіз кристалдар немесе түссіз сұйықтық. Суда бәсең ериді, 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 28 °С.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен жүзеге (2.1.2.26) жүргізіледі, жұқа қабат ретінде *силикагель G Р* пайдаланады. Хроматографиялық пластинаның басталу сызығына 2 г/л *толуолда Р* 10 мкл ерітінді жағады. *Хлороформда* хроматографиялайды. Еріткіштің алдыңғы жағы бастау сызығынан 10 см өткенде, пластина камерадан шығарылады, ауада кептіріледі және 200 мм₂ плитаға 10 мл қолданып, *анис альдегидінің Р* ерітіндісімен шашыратылады, 10 минут ішінде 100 °С-дан 105 °С-қа дейінгі температурада кептіріледі. Хроматограммада тек бір негізгі дақ пайда болуы тиіс

Алмаз көк. [6104-59-2].

Қышқыл көк 83 Р қараңыз.

Бром. Br₂. (M_r 159,8). [7726-95-6].

Бумен пісіру сұйықтығы қоңыр-қызыл. Суда аз ериді, 96% этанолда ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 3,1.

Бром ерітіндісі.

30 г *бром Р* және 30 г *калий бромиді Р* суда *Р* ерітіледі және ерітінді көлемі сол еріткішпен 100 мл дейін жеткізіледі.

Бром суы.

3 мл *бром Р* 100 мл *сумен Р* қаныққанға дейін шайқайды.

Артық *бромда Р* жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Бром суы Р1.

0,5 мл *бром Р* 100 мл *сумен Р* шайқалады.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Сақтау мерзімі 7 тәулік.

5-Бром-2'-дезоксипуридин. C₉H₁₁BrN₂O₅. (M_r 307,1). [59-14-3]. 5-Бром-1-(2-дезоксидеокси-β-*эритро*-пентофуранозил)-1 Н,3Н-пиримидин- 2,4-дион.

Балқу температурасы шамамен 194 °С.

Хроматография. Анықтау *Йодоксиуридин (0669)* жеке бабындағы нұсқауларға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен жүргізіледі; 5 мкл ерітінді 0,25 г/л жағылады; хроматограммада тек бір негізгі дақ анықталуы керек.

Бромелайндар. [37189-34-7].

Ananas comosus Merr-ден алынған протеолитикалық ферменттер концентраты.

Ұнтақ күңгірт сары түсті.

Белсенділігі: 1 г бромелайн 45 °С және рН 4,5 температурада 20 мин ішінде *P* желатин ерітіндісінен шамамен 1,2 г амин азотын босатуы керек.

Бромелайн ерітіндісі.

pH5,5 фосфатты буферлік ерітінді P – 9 г/л натрий хлориді P (1:9) ерітіндісі еріткіштер қоспасындағы 10 г/л бромелайн *P* ерітіндісі.

Бромсутек қышқылы 30%. [10035-10-6]. 30% мұзды сірке қышқылындағы *P* бромсутекті қышқыл.

Ашар алдында ішіндегісін абайлап газсыздандырады.

Сұйылтылған бромсутек қышқылы.

5,0 мл 30% бромсутек қышқылы *P* қара шыныдан жасалған құтыларға салынып, *аргон P* атмосферасында полиэтилен тығындармен тығындалады және жарықтан қорғалған жерде сақталады.

Қолданар алдында бірден 5,0 мл мұзды сірке қышқылын *P* қосып, араластырады.

Қараңғы жерде сақтайды.

Бромсутек қышқылы 47%.

47% (м/м) судағы *P* бромсутекті қышқыл.

Сұйылтылған бромсутек қышқылы P1.

Құрамында 7,9 г/л HBr бар.

16,81 г 47% бромсутекті қышқыл *P* суда *P* ериді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000 мл-ге дейін жеткізеді.

Бромкрезол жасыл. $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$. (M_r 698). [76-60-8]. 3',3'',5',5''-Тетрабром-м-крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3Н-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2,6-дибром-3-метилфенол)-*S,S*-диоксид.

Қоңыр түсті реңктері бар ақ ұнтақ. Суда аз ериді, 96% этанолда және сілтілі металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Бромкрезол жасыл ерітіндісі.

50 мг бромкрезол жасыл *P* 0,72 мл 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісінде және 20 мл 96% этанолда *P* ерітіледі, ерітінді көлемін *сумен P* 100 мл-ге дейін жеткізеді.

Сезгіштікке сынау.

Диокид көміртегінің 100 мл суға *P* 0,2 мл бромкрезол жасыл ерітіндісі қосылады; көк түс пайда болады, ол 0,2 мл 0,02 М артық емес хлорсутегі қышқылын қосқанда жасылға айналуы керек.

Түсінің өзгеруі. рН 3,6-5,2 интервалында сарыдан көкке дейін.

Бромкрезол жасыл және метил қызыл ерітіндісі.

0,15 г бромкрезол жасыл Р және 0,1 г метил қызыл Р 180 мл сусыз этанолда Р ерітіліп, ерітінді көлемін 200 мл-ге дейін жеткізеді.

Бромкрезол күлгін. $C_{21}H_{16}Br_2O_5S$. (M_r 540,2). [115-40-2]. 3',3''-Дибром-о-крезол-сульфонфталеин. 4,4'-(3Н-2,1-бенз-оксатиол-3-илиден)бис(2-бром-6-метилфенол)-S,S-диоксид.

Ұнтақ қызғылт түсті. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда және сілтілі металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Бромкрезол күлгін ерітіндісі.

50 мг күлгін бромкрезол Р 0,92 мл 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісінде және 20 мл 96% этанолда Р ерітеледі, ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге дейін жеткізеді.

Сезгіштікке сынау.

Диоксид көміртегісіз 100 мл суға Р 0,2 мл бромкрезол күлгін ерітіндісі мен 0,05 мл 0,02 М натрий гидроксиді ерітіндісі қосылады; көкшіл-күлгін бояу пайда болады, ол 0,2 мл 0,02 м хлорсутегі қышқылы қосылған кезде сарыға айналуы керек.

Түсінің өзгеруі. рН 5,2-6,8 интервалында сарыдан көкшіл-күлгінге дейін.

Бромтимол көк. $C_{27}H_{28}Br_2O_5S$. (M_r 624). [76-59-5]. 3',3''-Дибромтимолсульфон-фталеин. 4,4'-(3Н-2,1-Бензоксатиол-3-илиден) бис(2-бром-6-изопропил-3-метилфенол) S,S-диоксид.

Қызыл-қызғылттан қоңырға дейінгі түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда және сілтілі металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Бромтимол көк ерітіндісі Р1.

50 мг бромтимол көк Р 4 мл 0,02 М натрий гидроксиді ерітіндісі Р мен 20 мл 96% этанол Р қоспасында ерітеді, ерітінді көлемін сумен Р 100 мл дейін жеткізеді.

Сезгіштікке сынау.

Диоксид көміртегісіз 100 мл суға Р 0,3 мл бромтимол көк ерітіндісін Р1 қосады; сары түсті бояу пайда болады, ол 0,1 мл 0,02 М артық емес натрий гидроксиді хлорсутегі қышқылы қосылған кезде сарыға айналуы керек.

Түсінің өзгеруі. рН 5,8-7,4 интервалында сарыдан көкке дейін.

Бромтимол көк ерітіндісі Р2.

Диметилформамидтегі Р 10 г ерітінді.

Бромтимол көк ерітіндісі Р3.

0,1 г бромтимол көкке Р 3,2 мл 0,05 М натрий гидроксиді ерітіндісі және 5 мл этанол Р (90%, көл/көл) қосылады, ерігенге дейін қыздырылады, алынған ерітінді салқындатылады және этанол Р (90%, көл/көл) 250 мл көлемге жеткізіледі.

Бромтимол көк ерітіндісі Р4.

100 мг бромтимол көк Р 96% этанол мен судың Р тең көлеміндегі қоспада ерітіледі және ерітіндінің көлемін еріткіштердің сол қоспасымен 100 мл дейін жеткізеді. Қажет болған кезде сүзеді.

БКФ (BRP) индикатор ерітіндісі.

0,1 г Р бромтимол көк Р, 20 мг Р метил қызыл және 0,2 г Р фенолфталеин 96% Р этанолда ерітіледі, ерітінді көлемін сол еріткішпен 100 мл дейін жеткізеді және сүзеді.

Бромфенол көк. $C_{19}H_{10}Br_4O_5S$. (M_r 670). [115-39-9]. 3',3'',5',5''-Тетрабромфенол-сульфон-фталеин. 4,4'-(3Н-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2,6-дибромфенол)-S,S-диоксид.

Ұнтақ ашық-қызғылт сары-сары түсті. Суда бәсең ериді, 96% этанолда аз ериді, сілтілі металл гидроксиді ерітінділерінде тез ериді.

Бромфенол көк ерітіндісі.

0,1 г бромфенол көк Р 1,5 мл 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісі мен 20 мл 96% Р этанол қоспасында ерітіледі, ерітінді көлемін сумен Р 100 мл дейін жеткізеді.

Сезгіштікке сынау.

Диоксид көміртегінен бос 20 мл суға Р 0,05 мл бромфенол көк ерітіндісі мен 0,05 мл 0.1 М хлорсутек қышқылын қосады; сары түс пайда болады, ол 0,1 мл 0,1 М натрий гидроксиді қосылған кезде көкшіл-күлгінге айналуы керек.

Түсінің өзгеруі. рН 2,8-4,4 интервалында сарыдан көкшіл-күлгінге дейін.

Бромфенол көк ерітіндісі Р1.

50 мг бромфенол көк Р 3,73 мл 0,02 М натрий гидроксиді ерітіндісінде Р абайлап қыздырғанда ерітіледі және сумен Р 100 мл көлемге жеткізіледі.

Бромфенол көк ерітіндісі Р2.

0,2 г Р бромфенол көк 3 мл 0.1 М натрий гидроксиді ерітіндісін және 10 мл 96% Р этанолды қыздырып ерітеді; алынған ерітіндіні салқындатады және 96% Р этанол 100 мл көлемге жеткізеді.

Бруцин. $C_{23}H_{26}N_2O_4$. (M_r 394,5). [357-57-3]. 2,3-Диметоксистрихнин-10-он. 2,3-Диметоксистрихнин.

Түссіз кристалдар. Суда аз ериді, 96% этанолда тез ериді. Балқу температурасы шамамен 178 °С.

Бутанол. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,12). [71-36-3]. Бутан-Пол.

Мөлдір түссіз сұйықтық. 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,81.

Қайнау температурасы 116 °С-дан 119 °С-ға дейін.

2-Бутанол Р1. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,12). [78-92-2]. Бутан-2-ол. втор-Бутил спирті.

Құрамында кемінде 99,0% $C_4H_{10}O$ бар. Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда ериді, 96% этанолмен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,81.

Айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 99 °С-дан 100 °С-ға дейін; кем дегенде 95% айдау керек.

Санын анықтау. Анықтау Изопропил спирті жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Бутиламин. $C_4H_{11}N$. (M_r 73,14). [109-73-9]. Бутан-1-амин.

Айдайды және 1 ай бойы пайдаланады. Түссіз сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араласады.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,401.

Қайнау температурасы шамамен 78 °С.

трет-Бутиламин. [75-64-9].

1,1-Диметилэтиламин Р. қараңыз.

Бутилацетат. $C_6H_{12}O_2$. (M_r 116,16). [123-86-4]. Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда аз ериді, 96% этанолмен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,88.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,395.

Айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 123 °С-дан 126 °С-ға дейін; кем дегенде 95% айдау керек.

Бутилацетат Р1.

Газды хроматография әдісімен анықталған бутил ацетаты 99,5%-дан кем болмауы тиіс.

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда аз ериді, 96% этанолмен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,883.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,395.

Бутанол. 0,2% артық емес. Анықтау Газды хроматография әдісімен жүргізіледі.

***n*-Бутилформиат.** 0,1 % артық емес. Анықтау Газды хроматография әдісімен жүргізіледі.

Су. 0,1 % артық емес.

Бутилбор қышқылы. $C_4H_{11}BO_2$. (M_r 101,94). [4426-47-5].

Құрамында кемінде 98% $C_4H_{11}BO_2$ бар. Балқу температурасы 90 °С-дан 92 °С-ға дейін.

трет-Бутилгидропероксид. $C_4H_{11}BO_2$. (M_r 90,12). [75-91-2]. 1,1-

Диметилэтилгидропероксид.

Тұтанғыш сұйықтық. Органикалық еріткіштерде ериді.

d_{20}^{20} шамамен 0,898.

n_{20D} шамамен 1,401.

Балқу температурасы 35 °С.

Бутилгидрокситолуол. $C_{15}H_{24}O$. (M_r 220,4). [128-37-0].

Бутилгидрокситолуол 2,6-бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенолды білдіреді.

Ақ немесе сарғыш-ақ түсті кристалл ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, ацетонда өте тез ериді, алкоголь мен өсімдік майларында тез ериді.

Бөтелкедегі гидрокситолуол. [128-37-0].

Бутилгидрокситолуол Р қараңыз.

трет-Бутилметил эфирі. [1634-04-4].

1,1-Диметилэтилметиловый эфир Р қараңыз.

Бутилпарагидроксibenзоат. $C_{11}H_{14}O_3$. (M_r 194,2). [94-26-8].

Құрамында кемінде 98,0% және 102,0%-дан аспайтын бутил-4-гидроксibenзоат бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда бәсең ериді, 96% этанол мен метанолда тез ериді.

Бутиролактон. $C_4H_6O_2$. (M_r 86,09). [96-48-0]. Дигидро-2(3*H*)-фуранон.

γ -Бутиролактон.

Майлы сұйықтық. Сумен араласады, метанолда ериді.

n_D^{20}

шамамен 1,435.

Қайнау температурасы шамамен 204 °С.

Валерен қышқылы. $C_{15}H_{22}O_2$. (M_r 234,33). [3569-10-6]. (2*E*)-3-[(4*S*, 7*R*, 7*aR*)-3,7-Диме-тил-2,4,5,6,7,7 а-гексагидро-1*H*-инден-4-ил]-2-метилпроп-2-ен қышқылы.

Қайнау температурасы 134 °С-дан 138 °С-ға дейін.

Валериан қышқылы. $C_5H_{10}O_2$. (*Mr* 102,13). [109-52-4]. Пентан қышқылы.

Түссіз сұйықтық. Суда ериді, 96% этанолда тез ериді.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,94.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,409.

Қайнау температурасы шамамен 186 °С.

Ванилин. $C_8H_8O_3$. (*Mr* 152,1). [121-33-5].

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 101.0%-дан аспайтын 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид бар.

Ақ немесе сәл сарғыш түсті кристалл ұнтақ немесе істікті кристалдар.

Суда аз ериді, 96% этанол мен метанолда тез ериді. Сілтілік металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Ванилин реактиві.

100 мл ерітіндіге 10 г/л ванилин Р 96% этанолда Р 2 мл күкірт қышқылы Р тамшылармен мұқият қосылады.

Сақтау мерзімі 2 тәулік.

Фосфор қышқылындағы ванилин ерітіндісі.

1,0 г ванилин Р 25 мл 96% этанолда Р ерітіледі, 25 мл су Р және 35 мл фосфор қышқылы Р қосылады.

Шарап қышқылы. $C_4H_6O_6$. (*Mr* 150,1). [87-69-4].

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,5% және 101.0% (2R,3R)-2,3-дигидроксибутандион қышқылы бар.

Субстанция шарап жасау процесінде экстракция арқылы алынған табиғи өнім болып табылады.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда өте жақсы ериді, 96% этанолда тез ериді.

Винилацетат. $C_4H_6O_2$. (*Mr* 86,09). [108-05-4]. Этенил ацетаты.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,930.

Қайнау температурасы шамамен 72 °С.

2-Винилпиридин. C_7H_7N . (*Mr* 105,14).[100-69-6].

Сары түсті сұйықтық. Сумен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,97.

n_D^{20}

шамамен 1,549.

1-Винилпирролидин-2-он. C_6H_9NO . (M_r 111,14). [88-12-0]. 1-Этенилпирролидин-2-он.

Құрамында кемінде 99,0% C_6H_9NO бар.

Мөлдір түссіз сұйықтық.

Су (2.1.5.12). 0,1 %-дан артық емес. Анықтау еріткіш ретінде 50 мл сусыз метанол P мен 10 мл бутиролактонның P қоспасын пайдаланып, 2,5 г жүргізіледі.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен жүргізеді.

Хроматографиялауды мынадай жағдайларда газды хроматографта жалынды-иондаушы детектормен жүргізіледі:

- мөлшері 30 м x 0,5 мм, 20 000 P макрогол қабатымен жабылған кварцты капиллярлы колонка.

P хроматографияға арналған газ-гелий жеткізуші;

температура:

	Уақыт (мин)	Температура (°C)
Колонка	0-1	80
	1 - 12	80 → 190
	12-27	190
Сынамаларды енгізуге арналған құрылғы		190

Жеткізуші газ ағынының жылдамдығын 1-винилпирролидин-2-ге сәйкес келетін шекті ұстап тұру уақыты шамамен 17 минутты құрайтындай етіп реттей отырып, сыналатын заттың 0,3 мкл хроматографиялайды.

Хроматографиялауға арналған октадецилсилильді винилполимер. Сфералық нысандағы бөлшектер түріндегі винил спиртінің октадецилсиланмен сополимері (5 мкм). 17 % көміртегі бар.

Винилхлорид. C_2H_3Cl . (M_r 62,50). [75-01-4]. Түссіз газ. Органикалық еріткіштерде аз ериді.

Висмут негізгі нитраты. $4BiNO_3(OH)_2 \cdot BiO(OH)$. (M_r 1462). [1304-85-4].

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді.

Висмут негізгі нитраты P1.

Құрамында азот пентоксидіне (N_2O_5) шаққанда кемінде 71,5 % және 74 %-дан аспайтын висмут (Bi) және кемінде 14,5 %, бірақ 16,5 %-дан аспайтын нитрат бар.

Висмут негізгі нитратының ерітіндісі.

5 г негізгі висмут нитратын Р1 8,4 мл азот қышқылы Р мен 50 мл су Р қоспасында ерітеді, ерітінді көлемін сумен Р 250 мл-ге дейін жеткізеді және қажет болса фильтрден өткізеді.

Қышқылдық. 10 мл-ге 0,05 мл қызғылт сары метил ерітіндісін Р қосады; ерітіндінің түсі 5,0 мл-ден 6,25 мл-ге дейін 1 М натрий гидроксид ерітіндісін қосқан кезде өзгеруге тиіс.

Су. H₂O. (M_r 18,02). [7732-18-5].

Жеке фармакопея бабындарда басқа нұсқаулар болмаған кезде, стерильді және апирогенділерді қоспағанда, дәрілік заттарды дайындауға арналған тазартылған.

Жоғары тазартылған су. H₂O. (M_r 18,02).

Инъекцияға арналған суды пайдалану жағдайларынан басқа, дәрілік заттарды дайындауға арналған биологиялық сапасы жоғары су.

Басқа да ыңғайлы әдістермен ұштастыра отырып, екі қайтара кері осмос жолымен ауызсудан алады, мысалы, ультрафильтрлеу және деионизация арқылы. Су тазарту жүйесін тиісінше күтіп-ұстау және техникалық қызмет көрсету қажет.

Жоғары тазартылған судың тиісті сапасын қамтамасыз ету үшін валидацияланған әдістерді пайдаланады және өндіріс процесінде электр өткізгіштігі мен микробиологиялық тазалығын тұрақты түрде бақылап отырады.

Микроорганизмдер мен кез келген басқа контаминациялардың өсуін болдырмауды қамтамасыз ететін жағдайларда сақтап, пайдаланады.

Су Р1.

Дистилляцияланған судан Р көп рет дистилляциялау арқылы дайындайды. Пайдалану алдында силикат немесе борсиликат шыныдан жасалған дистилляциялауға арналған колбада 15 мин қайнатумен көміртегі диоксидін алып тастайды, суытады. Басқа қолайлы әдісті пайдалануға жол беріледі. Бірінші рет пайдаланған кезде бұрын пайдаланылған дистилляциялауға арналған және 121 °С температурада 1 сағат бойы автоклавирленген сумен Р толтырылған колбаны пайдаланған дұрыс. Тікелей пайдаланар алдында 50 мл суды Р метил қызыл ерітінді бойынша Р бейтараптандырады, яғни түсі қызғылт сары-қызыл болуы керек (қызыл-күлгін немесе сары емес), ол 0,05 мл Р1 метил қызыл ерітіндіні қосқан кезде рН 5,5 ± 0,1 мәніне сәйкес келуге тиіс.

Кондуктометриялық түрмен 25 °С температурада айқындалған электрөткізгіштігі, 1 мкСм·см-1 (қараңыз. Су) аспайды.

Дистиллирленген су.

Дистилляция арқылы алынған Су Р.

Дистиллирленген деиондалған су.

Кемінде 0,18 МОм·м кедергімен дистилляциялау арқылы алынған деиондалған су Р.

Инъекцияға арналған су. H₂O. (M_r 18,02).

Парентеральдық дәрілік препараттарды дайындауға арналған еріткіш ретінде пайдаланылатын су (инъекцияға арналған бөлшеп оралмаған немесе пайдаланар алдында парентеральдық субстанциялар мен дәрілік препараттарды ерітуге немесе араластыруға арналған су (инъекцияға арналған стерильденген су)).

Хроматографиялауға арналған су.

Үлестік кедергісі кемінде 0,18 МОм·м, дистилляция арқылы, иондық алмасу, кері осмос немесе басқа қолайлы тәсілмен, уәкілетті орган ауызсуға қойған белгіленген талаптарға сәйкес келетін суды пайдаланып алынған *Деиондалған су Р*. Судың сапасы оны хроматографияда пайдалану кезінде айтарлықтай кедергі келтіретін пиктер немесе сезгіштікке жоғалтулар байқалмайтындай болуға тиіс. Буландырушы детекторлармен (мысалы, жарықты шашыратқыш детектормен, бөлшек детекторымен, зарядталған аэрозоль детекторымен) немесе масс-спектрометриялық детекторлармен толқындардың ұзындығы қысқа (яғни 230 нм кем) болған кезде УФ-детекторлаумен изократиялық элюирлеу кезінде немесе градиенттік элюирлеу кезінде органикалық көміртегінің жалпы болуы 5 мкг/кг-дан аспайтын суды пайдалану қажет болуы мүмкін.

Аммиактан ажыратылған су.

100 мл суға *Р* 0,1 мл күкірт қышқылын *Р* қосады, қайта айдаудың температуралық шектерін (2.1.2.11) анықтайтын аспапты пайдалана отырып қайта айдайды, бастапқы 10 мл алып тастайды және келесі 50 мл жинайды.

Нитраттардан ажыратылған су.

100 мл суға *Р* бірнеше миллиграмм калий перманганатын *Р* және барий гидроксидін *Р* қосады; қайта айдаудың температуралық шектерін (2.1.2.11) анықтайтын аспапты пайдалана отырып қайта айдайды, бастапқы 10 мл алып тастайды және келесі 50 мл жинайды.

Көміртек диоксидінен ажыратылған су.

Р суды салқындату және сақтау кезінде атмосфералық әсерді сақтай отырып, бірнеше минут қайнатады немесе кедергісі кемінде 0,18 МОм·м деиондалған су.

Бөлшектерден ажыратылған су.

Саңылауларының мөлшері 0,22 мкм мембранды фильтр арқылы суды *Р* филтроден өткізеді.

Хроматографиялауға арналған сутегі. H_2 . (M_r 2,016). [1333-74-0].

Құрамында кемінде 99,95 % (көл/көл) H_2 бар.

Сутегі пероксидінің концентрацияланған ерітіндісі. [7722-84-1].

Сутегі пероксидінің ерітіндісі (30 %) кемінде 29,0 % (м/м) және 31,0 % (м/м) аспайтын H_2O_2 (M_r 34,01) бар.

Субстанцияның бір көлемі шамамен оттегінің 110 көлеміне сәйкес келеді. Ыңғайлы стабилизатор қосылуы мүмкін. Түссіз мөлдір сұйықтық.

Сутегі пероксидінің араластырылған ерітіндісі. [7722-84-1].

Сутегі пероксидінің ерітіндісі (3 %) кемінде 2,5 % (м/м) және 3,5 % (м/м) аспайтын H_2O_2 қамтиды (M_r 34,01).

Осы ерітіндінің бір көлемі шамамен оттегінің 10 мөлшеріне сәйкес келеді. Ыңғайлы стабилизатор қосылуы мүмкін. Түссіз мөлдір сұйықтық.

Қалыпқа келтіруші қоспа.

Біртекті қоспа алу үшін алдын ала ұсақталған реактивтерді біртіндеп араластырады: 20 мг калий бромиді Р, 0,5 г гидразин сульфаты Р және 5 г натрий хлориді Р.

Галактоза. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$. (M_r 180,16). [59-23-4]. D-(+)-Галактоза.

Кристалл ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда тез ериді.

[α]20D +79-дан +81-ге дейін. Анықтау құрамында шамамен 0,05 % NH_3 Р бар судағы 100 г/л ерітіндісін пайдалана отырып жүргізіледі.

1,6-Галактозилгалактоза. $\text{C}_6\text{H}_{22}\text{O}_{11}$. (M_r 342,30). [5077-31-6]. 6-0-b-D-Галактопиранозил-D-галактопираноз.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ.

Галактурон қышқылы. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_7$. (M_r 194,14). [685-73-4]. D-(+)-галактурон қышқылы. (2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5-Тетрагидрокси-6-оксо-гексан қышқылы.

[α]20D шамамен + 53. Анықтау 100 г/л ерітіндіні пайдаланып жүргізіледі.

Галла қышқылы. $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5\text{H}_2\text{O}$. (M_r 188,13). [5995-86-8]. 3,4,5-Тригидроксибензой қышқылы моногидраты.

Кристалл ұнтақ немесе ұзын істік, түссіз немесе шамалы сарғыш түсті кристалдар. Суда ериді, ыстық суда, 96 % этанолда және глицеринде тез ериді. Галла қышқылы 120 °С температурада кристалданған суды жоғалтады.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 260 °С.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) Аюқұлақ жапырағы жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі; хроматограммада негізгі бір ғана дақ анықталуға тиіс.

Гарпагозид. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$. (M_r 494,5).

Кристалл ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ, өте гигроскопиялық. Суда және 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы 117 °С-дан 121 °С-ға дейін.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Гваязулен. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$. (M_r 198,30). [489-84-9]. 1,4-Диметил-7-изопропилазулен.

Қара көк түсті кристалдар немесе көк түсті сұйықтық. Суда тым аз ериді, қанық және эфир майларымен және сұйық парафинмен араласады, 96 % этанолда бәсең ериді, түссіз ерітінді қалыптастыра отырып, 500 г/л күкірт қышқылында және 80 % (м/м) фосфор қышқылында ериді.

Балқу температурасы шамамен 30 °С.

Жарықтан және ауадан қорғалған жерде сақтайды.

Гваяк шайыры.

Guaiacum officinale L. және *Guaiacum sanctum* L. ағашының өзегінен алынған шайыр . Қызғылт-қоңыр немесе жасыл-қоңырқай түсті қатты, майда фрагменттер, сынған жері жалтырап тұрады.

Гексадиметрин бромиді. $(C_{13}H_{30}Br_2N)_n$. [28728-55-4]. 1,5-Диметил-1,5-диазаундекаметилен-полиметобромид. Поли(1,1,5,5-тетраметил-1,5-азо-ниаундекаметилендибромид).

Аморфты ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ, гигроскопиялық. Суда ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Гексакозан. $C_{26}H_{54}$. (M_r 366,70). [630-01-3].

Түссіз немесе ақ немесе ақшыл түсті үлпектер.

Балқу температурасы шамамен 57 °С.

2,2',2'',6,6',6''-Гекса(1,1-диметилэтил)-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил) трисметилен]трифенол. $C_{54}H_{78}O_3$. (M_r 775). 2,2',2'',6,6',6''-Гекса-трет-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5 бензолтриил)трисметилен]три-фенол.

Кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, ацетонда ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 144 °С.

Гексаметилдисилазан. $C_6H_{19}NSi_2$. (M_r 161,39). [999-97-3].

Мөлдір түссіз сұйықтық.

d_{20}^{20}

шамамен 0,78.

n_D^{20}

шамамен 1,408.

Қайнау температурасы шамамен 125 °С.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Гексаметилентетрамин. $C_6H_{12}N_4$. (M_r 140,19). [100-97-0]. Гексамин. 1,3,5,7-Тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]-декан.

Түссіз кристалл ұнтақ. Суда өте тез ериді.

Гексан. C_6H_{14} . (M_r 86,18). [110-54-3].

Түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолмен араласады.

0,659-дан 0,663-ке дейін.

n_D^{20}

1,375-тен 1,376-ға дейін.

Қайта айдаудың температуралық шектері (2.1.2.11). 67 °С-дан 69 °С-ға дейін; кемінде 95 % қайта айдалуға тиіс.

Спектрофотометрияда пайдаланылатын гексан мынадай сынақтан өтуге тиіс.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). Ең үлкені 0,01. Компенсациялық сұйықтық ретінде суды *P* пайдалана отырып, 260 нм-дан 420 нм-ға дейінгі толқындардың ұзындығы саласында анықтауды жүргізеді.

Гексиламин. $C_6H_{15}N$. (*M_r* 101,19). [111-26-2]. Гексан-1-амин.

Түссіз сұйықтық. Суда аз ериді, 96 % этанолда ериді.
шамамен 0,766.

n_D^{20}

шамамен 1,418.

Қайнау температурасы 127 °С-дан 131 °С-ға дейін.

Хроматографиялауға арналған гелий. He. (*A_r* 4,003). [7440-59-7].

Кемінде 99,995 % (көл/көл) He бар.

Гемоглобин. [9008-02-0].

Азот. 15 %-дан 16 %-ға дейін.

Темір. 0,2 %-дан 0,3 %-ға дейін.

Кептірген кезде салмағын жоғалтуы (2.1.2.31). 2 %-дан аспайды.

Сульфат күлі (2.1.4.14). 1,5 %-дан аспайды.

Гемоглобин ерітіндісі.

2 г гемоглобинді *P* сыйымдылығы 250 мл стақанға салады, араластырылған 75 мл хлорсутек қышқылын *P2* қосады және толық ерігенге дейін араластырады. 1 М хлорсутек қышқылымен рН 1.6 ± 0.1 -ге дейін жеткізеді. Алынған ерітіндіні араластырылған хлорсутек қышқылының *P2* көмегімен сыйымдылығы 100 мл колбаға ауыстырады және 25 мг тиомерсал *P* қосады.

Күнделікті 5 ± 3 °С температурада дайындайды; пайдаланар алдында рН 1,6-ға жеткізеді.

2 °С-дан 8 °С-ға дейінгі температурада сақтайды.

Гепарин. [9041 -08-1]. Натрий гепарині.

Сүтқоректілердің тінінен алынған сульфатталған гликозаминогликан натрий тұзы бар субстанция. Субстанцияны ірі қара малдың өкпесінің тінінен де, шошқа, ірі қара мал немесе қой ішегінің шырышты қабатынан да алады. Субстанцияны толық гидролиздеген кезде D-глюкозамин, D-глюкурон қышқылы, L-идурон қышқылы, сірке қышқылы және күкірт қышқылы пайда болады. Субстанцияның қанның қоюлануын баяулататын өзіне тән қасиеті бар. Белсенділігі құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 180 МЕ/мг болуға тиіс.

Гигроскопиялық ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ.

Суда тез ериді.

Гепариназа I. [9025-39-2]. Гепаринлиаза (EC 4.2.2.7).

Құрамында D-глюкуронат немесе L-идуронат (1 → 4)-байланысқан қалдықтарын және 2-сульфамин-2-дезоксид-6-сульфо- D-глюкозаның (1 → 4)- байланысқан қалдықтарын қамтитын элиминирлеумен полисахаридтерді ерітетін *Flavobacteriumheparinum* ферменті, қалпына келмейтін түптерде 4-дезоксид-α-D-глюк-4-энуронозилді топтармен олигосахаридтер құрады.

Гепариназа II. [149371-12-0].

Гексозамин мен урон қышқылы қалдықтары (идурон және глюкурон қышқылы қалдықтары) арасында (1 → 4)-байланысы бар сульфатталған полисахаридтер тізбегінің деполимеризациясын туындататын, *Flavobacteriumheparinum* алынған фермент. Реакция нәтижесінде қанықпаған урон қышқылы бар олигосахаридтер (негізінен дисахаридтер) түзіледі.

Гепариназа III. [37290-86-1]. Гепаринсульфатлиаза.

Олигосахаридтер (негізінен дисахаридтер) түзетін, қанықпаған урон қышқылы бар гексозамин мен урон қышқылы қалдықтары арасында (1 → 4)-байланысы бар сульфатталған полисахаридтер тізбегінің деполимеризациясын туындататын *Flavobacteriumheparinum* алынған фермент.

Гептан. C₇H₁₆. (M_r 100,2). [142-82-5].

Түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолмен араласады.

0,683-тен 0,686-ға дейін.

n_D^{20}

1,387-ден 1,388-ге дейін.

Қайта айдаудың температуралық шектері (2.1.2.11). 97 °C-дан 98 °C-ға дейін; кемінде 95 %-ы қайта айдалуға тиіс.

Геранилацетат. C₁₂H₂₀O₂. (M_r 196,3). [105-87-3]. (E)-3,7-Диметил-окта-2,6-диен-1-ил-ацетат.

Түссіз немесе бәсең сары түсті сұйықтық, раушан гүлінің және лаванданың бәсең иісі бар.

Газды хроматографияда пайдаланылатын геранилацетат мынадай сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Тәрәнжі гүлдері майы жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес, сыналатын ерітінді ретінде геранилацетатты пайдаланып жүргізіледі.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген геранилацетат кемінде 98,0 % болуға тиіс.

Гиалуронидазаны сұйылтқыш.

0,140 г гидролизденген желатинді Р 37 °С температурада рН 6,4 Р-мен судың Р фосфаттық буферлік ерітіндісінің тең көлемдерінің 200 мл қоспасында ерітеді.

Сақтау мерзімі 2 сағат.

Гидразин сульфаты. $\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. (M_r 130,12). [10034-93-2]. Гидразин сульфаты.

Түссіз кристалдар. Суық суда бәсең ериді, ыстық суда (50 °С) ериді және қайнап тұрған суда тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Мышьяк (2.1.4.2, А әдісі). 1 ppm аспайды. Анықтау 1,0 г. жүргізіледі.

Сульфатты күл (2.1.4.14). 0,1 %-дан аспайды.

Гидрокортизон ацетаты. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$. (M_r 404,5). [50-03-3].

Гидрокортизон ацетаты құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 97,0% және 102,0% аспайтын 11b,17-дигидрокси-3,20-диоксопрегна-4-ен-21-ил ацетатын қамтиды.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолда және метиленхлоридте аз ериді.

Гидроксиламин гидрохлориді. NH_4ClO . (M_r 69,5). [5470-11-1].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда ериді.

Гидроксиламин гидрохлоридінің ерітіндісі Р2.

2,5 г гидроксиламин гидрохлоридін Р 4,5 мл ыстық суда Р ерітеді, *жасыл-сарғыш түске боялғанша* 40 мл 96 % этанол Р, 0,4 мл көк бромфенол ерітіндісін Р2 және 0,5 М спиртті калий гидроксиді ерітіндісінің жеткілікті мөлшерін қосады, ерітінді мөлшерін 96 % этанолмен Р 50,0 мл-ге жеткізеді.

Гидроксиламиннің спирттік ерітіндісі.

3,5 г гидроксиламин гидрохлоридін Р 95 мл этанолда (60 %, көл/көл) Р ерітеді, ерітінді қанық сары түске боялғанға дейін этанолдағы (60 %, көл/көл) Р 2 г/л метилді қызғылт-сары 0,5 мл ерітіндісі Р мен 0,5 М калий гидроксидінің спирттегі (60 %, көл/көл) ерітіндісінің жеткілікті мөлшерін құяды, этанолмен (60 %, көл/көл) Р 100 мл көлемге дейін жеткізеді.

Гидроксиламиннің сілтілік ерітіндісі.

Тікелей пайдаланар алдында 139 г/л гидроксиламин гидрохлориді ерітіндісінің Р және 150 г/л натрий гидроксиді Р ерітіндісінің бірдей көлемін араластырады.

Гидроксиламиннің сілтілік ерітіндісі Р1.

А ерітіндісі. 12,5 г гидроксиламин гидрохлоридін Р метанолда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

В ерітіндісі. 12,5 г натрий гидроксидін Р метанолда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында А және В ерітінділерінің бірдей көлемдерін араластырады.

4-Гидроксибензой қышқылы. $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$. (M_r 138,12). [99-96-7].

Кристалдар. Суда тым аз ериді, 96 % этанолда өте тез ериді, ацетонда ериді.

Балқу температурасы 214 °С-дан 215 °С-ға дейін.

4-Гидроксиизофталат қышқылы. $C_8H_6O_5$. (M_r 182,13). [636-46-4]. 4-Гидроксибензол-1,3-дикарбон қышқылы.

Істікті немесе пластинкалар түріндегі кристалдар. Суда тым аз ериді, 96 % этанолда тез ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 314 °С.

Гидроксиметилфурфурол. $C_6H_6O_3$. (M_r 126,11). [67-47-0]. 5-Гидроксиметилфурфурол.

Істікті кристалдар. Суда, ацетонда және 96 % этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 32 °С.

Көк гидроксинафтол натрий тұзы. $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{11}S_3$. (M_r 620,5). [63451-35-4]. Тринатрий 2,2'-дигидрокси-1,1'-азонафталин-3',4,6'-трисульфонат.

12-Гидроксистеарин қышқылы. $C_{18}H_{36}O_3$. (M_r 300,48). [106-14-9]. 12-Гидроксиоктадекан қышқылы.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Балқу температурасы 71 °С-дан 74 °С-ға дейін.

5-Гидроксиурацил. $C_4H_4N_2O_3$. (M_r 128,09). [496-76-4]. Изобарбитур қышқылы. Пиримидин-2,4,5-триол.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 310 °С.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) Фторурацил жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі; хроматограммада шамамен 0,3 R_f негізгі бір ғана дақ анықталуға тиіс.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Гидроксихинолин. C_9H_7NO . (M_r 145,16). [148-24-3]. 8-Гидроксихинолин. Хинолин-8-ол.

Ақ немесе сәл сарғыш түсті кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, ацетонда, 96 % этанолда және араластырылған минералды қышқылдарда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 75 °С. Сульфатты күл (2.1.4.14). 0,05 %-дан аспайды.

Гидрохинон. $C_6H_6O_2$. (M_r 110,11). [123-31-9]. Бензол-1,4-диол.

Ауа мен жарықтың әсерімен қараятын түссіз немесе ақ түсті, істікті, ұсақ кристалдар. Суда, 96 % спиртте ериді. Балқу температурасы шамамен 173 °С. Жарықтан және ауадан қорғалған жерде сақтайды.

Гидрохинон ерітіндісі.

0,5 г гидрохинонды Р суда Р ерітеді, 20 мкл күкірт қышқылын Р қосады және сумен Р 50 мл көлемге дейін жеткізеді.

Гиосциамин сульфаты. $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S \cdot 2H_2O$. (M_r 713). [620-61-1]. Бис-[(1R,3r,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил(2S)-3-гидрокси-2фенилпро-паноат]сульфат дигидраты.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,0 % және 101,0% аспайтын $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз инелер.

Суда өте тез ериді, 96 % этанолда бәсең ериді немесе ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 203 °С.

Гиосцин гидробромиді. $C_{17}H_{22}BrNO_4 \cdot 3H_2O$. (M_r 438,3). [6533-68-2]. (1R, 2R, 4S, 5S, 7s)-9-метил-3-оксо-9-азотрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нон-7-ил(2S)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат гидробромиді тригидраты.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0 % және 101,0 %-дан аспайтын $C_{17}H_{22}BrNO_4$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, 96 % этанолда ериді.

Гиперозид. $C_{21}H_{20}O_{12}$. (M_r 464,4). 2-(3,4-Ди- гидроксифенил)-3-β-D-галактопиранозилокси-5,7-дигидроксихромен-4-он.

Ақшыл-сары түсті істікті кристалдар. Метанолда ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 240 °С.

Абсорбция (2.1.2.24). Метанолдағы ерітіндісінің Р толқындардың ұзындығы 25 м және 364 нм болған кезде екі сіңіру максимумы бар.

Гипоксантин. $C_5H_4N_4O$. (M_r 136,11). [68-94-0]. 1-Н-Пурин-6-он.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда тым аз ериді, қайнап тұрған суда бәсең ериді, араластырылған қышқылдарда және сілтілік металдар гидроксидтерінің араластырылған ерітінділерінде ериді, шамамен 150 °С температурада балқымай, ыдырайды.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография (2.1.2.26) әдісімен Меркаптопурин жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі; хроматограммада бір ғана негізгі дақ анықталуға тиіс.

Гипофосфит реактиві.

10 г натрий гипофосфитін Р 20 мл суда Р бәсең қыздырып ерітеді және ерітінді көлемін хлорсутек қышқылымен Р 100 мл-ге дейін жеткізеді, тұндырады және декантирлейді немесе шынымақта арқылы сүзеді.

Гистамин дигидрохлориді. $C_5H_9N_3 \cdot HCl$ (M_r 184,1). [56-92-8]. 2-(1Н-Имидазол-4-ил)этан-1-амин дигидрохлориді.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5 % және 101,0 %-дан аспайтын $C_5H_{11}Cl_2N_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Гиг- роскопиялы. Суда өте тез ериді, 96 % спиртте ериді.

Гистамин ерітіндісі.

9 г/л *натрий хлориді Р* ерітіндісі, құрамында негіз-гистаминге шаққанда 0,1 мкг/мл гистамин фосфаты немесе гистамин дигидрохлориді бар.

Гистидин гидрохлориді моногидраты. $C_6H_9ClN_3O_2 \cdot H_2O$. (M_r 209,6). [123333-71-1]. (RS)-2-Амино-3-(имидазол-4-ил)пропан қышқылы гидрохлориді моногидраты.

Түссіз кристалдар немесе кристалл ұнтақ. Суда ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 250 °С.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) Гистамин дигидрохлориді жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі; хроматограммада бір ғана негізгі дақ анықталуға тиіс.

Гитоксин. $C_{41}H_{64}O_{14}$. (M_r 781). [4562-36-1]. *Гликозид Digitalis purpurea L.* 3b-(0-2,6-Дидезокси-b-D-рибо-гексопиранозил-(14)-0-2,6-дидезокси-b-D-рибогексопиранозил-(14)-2,6-дидезокси-b-D-рибогексопиранозилокси)- 14,16b-дигидрокси-5b, 14b-кард-20(22) енолид.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда және органикалық ерітінділердің көпшілігінде мүлде ерімейді, пиридинде ериді.

$[\alpha]_D^{20}$.

20дан +24-ке дейін. Анықтау хлороформның Р және метанолдың Р бірдей көлемдерінің қоспасындағы 5 г/л ерітіндіні пайдаланып жүргізіледі.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) Оймақгүл жапырақтары жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі; хроматограммада бір ғана негізгі дақ анықталуға тиіс.

Гликоли қышқылы. $C_2H_4O_3$. (M_r 76,05). [79-14-1]. 2-Гидроксисірке қышқылы.

Кристалдар. Суда, ацетонда, 96 % этанолда және метанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 80 °С.

Глиоксальгидроксианил. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. (M_r 240,26). [1149-16-2]. Глиоксаль-бис(2-гид- роксианил).

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Ыстық 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 200 °С.

Глиоксаль ерітіндісі. [107-22-2].

Шамамен 40 % (м/м) глиоксаль бар.

Санын анықтау. 1,000 г глиоксаль ерітіндісін тығыз шыны тығыны бар колбаға салады, 20 мл 70 г/л гидроксилламин гидрохлоридінің ерітіндісін Р және 50 мл су Р қосады, 30 мин бойы ұстайды және ерітіндінің түсі қызыл түстен жасыл түске ауысқанға дейін 1 мл 1 М қызыл метилдің аралас ерітіндісін Р индикатор ретінде пайдалана отырып, натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді. Бақылау тәжірибесін қатар жүргізеді.

1 М натрий гидроксиді ерітіндісінің 1 мл-і 29,02 мг глиоксальға сәйкес келеді ($C_2H_2O_2$).

Глицерин. $C_3H_8O_3$. (M_r 92,1). [56-81-5].

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 98,0 % (м/м) және 101,0 % (м/м) аспайтын пропан-1,2,-триол бар.

Шәрбат тәріздес, сипағанда майлы, түссіз немесе дерлік түссіз мөлдір сұйықтық. Өте гигроскопиялық.

Сумен және 96 % этанолмен араласады, малоацетонда ериді, тұтқыр және эфирлі майларда мүлде ерімейді.

Глицерин (85 %).

Пропан-1,2,3-триолдың судағы ерітіндісі, құрамында кемінде 83,5 % (м/м) және 88,5 % (м/м) аспайтын пропан-1,2,3-триол бар ($C_3H_8O_3$, M_r 92,1).

Шәрбат тәріздес, сипағанда майлы, түссіз немесе дерлік түссіз, тұнық сұйықтық. Өте гигроскопиялық.

Сумен және 96 % этанолмен араласады, ацетонда аз ериді, тұтқыр және эфирлі майларда дерлік ерімейді.

Глицин. $C_2H_5NO_2$. (M_r 75,1). [56-40-6].

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5 % және 101,0 %-дан аспайтын 2-аминдік сірке қышқылы бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда тез ериді, 96 % этанолда тым аз ериді.

Глициррет қышқылы. $C_{30}H_{46}O_4$. (M_r 470,7). [471-53-4]. Глицирретин қышқылы. 12,13-Дидегидро-3 β -гидрокси-11-оксоолеан-30 қышқылы.

а және β -глициррет қышқылдарның қоспасы, онда β -изомер басым болады.

Ақ түстен сарғыш-қоңыр түске дейінгі ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолда және мұздатылған сірке қышқылында ериді.

[α]20D +145-тен +155-ке дейін. Анықтау сусыз этанолда 10,0 г/л Р ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жұқа қабат ретінде силикагель GF₂₅₄ Р пайдаланып жүргізіледі, оның суспензиясын фосфор қышқылының 0,25 % (көл/көл) ерітіндісін Р пайдаланып дайындайды.

Хроматографиялық пластинкаға хлороформның R және метанолдың R бірдей көлемдерінің қоспасындағы 5 г/л глициррет қышқылының 5 мкл ерітіндісін жағады. *Метанол R - хлороформ R (5:95)* еріткіштерінің қоспасында хроматографиялайды. Ерітінділер беті 10 см-ден асқан кезде, хроматограмманы ультракүлгін жарықта толқын ұзындығы 254 нм кезінде қарайды. Хроматограммада b-глициррет қышқылына сәйкес келетін бір қара дақ (R_F шамамен 0,3) және a-глициррет қышқылына сәйкес келетін кішірек дақ (R_F шамамен 0,5) анықталуға тиіс. Пластинкаға *анисті альдегид ерітіндісін* R шашады және 100 °C-дан 105 °C-ға дейінгі температурада 10 мин бойы қыздырады. Екі дақ көкшіл-күлгін түске боялуға тиіс; олардың арасында көк-күлгін түстің болуына жол беріледі.

Глутамин қышқылы. $C_5H_9NO_4$. (M_r 147,1). [56-86-0].

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5 % және 100,5 %-дан аспайтын (2S)-2-аминопентандин қышқылы бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Қайнап тұрған суда тез ериді, суық суда бәсең ериді, сірке қышқылында, ацетонда және спиртте мүлде ерімейді.

Глутаровый альдегид. $C_5H_8O_2$. (M_r 100,1). [111-30-8].

Майлас сұйықтық. Суда ериді. n_D^{25} шамамен 1,434.

Қайнау температурасы шамамен 188 °C.

Глутар қышқылы. $C_5H_8O_4$. (M_r 132,12). [110-94-1]. Пентандион қышқылы.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Глюкоза. $C_6H_{12}O_6$. (M_r 180,2). [50-99-7].

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 97,5 % және 102,0% аспайтын D-глюкопираноза бар. Крахмалдан алады.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда тез ериді, 96 % этанолда тым аз ериді.

Глюкозамин гидрохлориді. $C_6H_{14}ClNO_5$. (M_r 215,6). [66-84-2]. D-Глюкозамин гидрохлориді.

Кристалдар. Суда ериді.

$[\alpha]_{20D} +100$, 30 минуттан кейін +47,5-ке дейін төмендейді. Анықтау 100 г/л судағы R ерітіндіні пайдаланып жүргізіледі.

D-Глюкурон қышқылы. $C_6H_{10}O_7$. (M_r 194,14). [6556-12-3].

Вакуумда кептірілген құрғақ затқа (2.1.2.31) шаққанда кемінде 96,0 % $C_6H_{10}O_7$ бар. Суда және 96 % этанолда ериді.

Мутаротацияны былай анықтайды:

$[\alpha]_D^{24}$

+11,7→ +36,3.

Санын анықтау. 0,150 г сусыз метанолда Р азот атмосферасында араластыра отырып ерітеді және ерітіндіні еріту және титрлеу кезінде атмосфералық көміртек диоксидінің әсерінен қорғай отырып 0,1 М тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісімен тенциометриялы түрде (2.1.2.19) титрлейді.

0,1 М тетрабутиламмоний-гидроксиді ерітіндісінің 1 мл-і 19,41 мг $C_6H_{10}O_7$ сәйкес келеді.

Гольмий(III) оксиді. Ho_2O_3 . (M_r 377,86). [12055-62-8]. Гольмий оксиді (III).

Сарғыш түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді.

Гольмий перхлорат ерітіндісі.

141 г/л ($HC1O_4$) хлор қышқылы Р ерітіндісіндегі 40 г/л гольмий оксидінің Р ерітіндісі.

Гуанидин гидрохлориді. CH_5N_3HCl . (M_r 95,53). [50-01-1]. Гуанидин гидрохлориді.

Кристалл ұнтақ. Суда және 96 % этанолда тез ериді.

Гуанин. $C_5H_5N_5O$. (M_r 151,13). [73-40-5]. 2-Амино-1,7-дигидро-6Н-пурин-6-он.

Ақ немесе ақшыл түсті аморфты ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда аз ериді, аммиак ерітінділерінде және сілтілік металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Гуммиарабик.

Акация *Acaciasenegal* L. Willd. (син. *Senegalia Senegal* (L.) Britton), африкадан шыққан *Acacia* басқа түрлерінің және *Acaciaseyal* Delile діңдері мен бұтақтарындағы табиғи немесе арнайы жасалған тіліктерден бөлінетін, ауада қатаятын, жабысқақ масса.

Гуммиарабик толық дерлік, бірақ 2 сағат ішінде өз салмағынан екі есе су көлемінде ериді. Беткі қабатта өсімдік бөлшектерінің өте ұсақ кесектері қалады. Алынған сұйықтық түссіз немесе сарғыш, тығыз, тұтқыр, жабысқақ, мөлдір болады және көк лакмус қағазында қышқылдығы аз реакциясы болады.

Практически 96 % этанолда тіптен ерімейді.

Гуммиарабик ерітіндісі.

100 г гуммиарабикті Р 1000 мл суда Р механикалық араластырғышпен 2 сағат бойы араластырып ерітеді. Тұнық ерітінді алғанға дейін 30 мин бойы шамамен 2000g жеделдете отырып центрифугалайды.

Сыйымдылығы шамамен 250 мл полиэтилен контейнерлерде 0 °С-дан -20 °С-ға дейінгі температурада сақтайды.

Дантрон. $C_{14}H_8O_4$. (M_r 240,21). [117-10-2]. 1,8-Дигидроксиантрахин. 1,8-Дигидроксиан-трацен-9,10-дион.

Қызғылт-сары түсті кристалл ұнтақ. Суда дерлік ерімейді, этанолда (96 %) бәсең ериді, сілтілік гидроксидтер ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 195 °С.

Дейтерий оксиді. ${}^2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 20,03). [7789-20-0]. Дейтерийленген су. Дейтерийлеу дәрежесі кемінде 99,7 %.

d_{20}^{20}

шамамен 1,11

шамамен 1,328.

Қайнау температурасы шамамен 101 °С.

Дейтерийленген сірке қышқылы.

$\text{C}_2{}^2\text{H}_4\text{O}_2$. (M_r 64,08). [1186-52-3]. Тетрадейтерий-сірке қышқылы. Сірке- d_3 қышқылы- d . Дейтерийлеу дәрежесі кемінде 99,7 %.

d_{20}^{20}

шамамен 1,12

n_D^{20}

шамамен 1,368.

Қайнау температурасы шамамен 115 °С. Балқу температурасы шамамен 16 °С.

Дейтерийленген ацетон. $\text{C}_3{}^2\text{H}_6\text{O}$. (M_r 64,12). [666-52-4]. Ацетон- d_6 . (${}^2\text{H}_6$)-Ацетон.

Дейтерийлеу дәрежесі кемінде 99,5 %. Мөлдір түссіз сұйықтық. Сумен, диметилформамидпен, этанолмен және метанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,87.

n_{20D} шамамен 1,357.

Қайнау температурасы шамамен 55 °С.

Су және дейтерий оксиді. 0,1 %-дан аспайды.

Дейтерийленген диметисульфоксид. $\text{C}_2{}^2\text{H}_6\text{OS}$. (M_r 84,17). [2206-27-1]. (${}^2\text{H}_6$)-Диметилсульфоксид. Диметилсульфоксид- d_6 .

Дейтерийлеу дәрежесі кемінде 99,8 %.

Тұтқыр, дерлік түссіз, тым гигроскопиялық сұйықтық. Суда, ацетонда және сусыз этанолда ериді.

d_{2020} шамамен 1,18.

Балқу температурасы шамамен 20 °С.

Су және дейтерий оксиді. 0,1 %-дан аспайды. Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Дейтерийленген метанол. $\text{C}^2\text{H}_4\text{O}$. (M_r 36,07). [811-98-3]. (${}^2\text{H}_4$)-Метанол. Метанол- d .

Дейтерийлеу дәрежесі кемінде 99,8 %. Мөлдір түссіз сұйықтық. Сумен, 96 % этанолмен және метиленхлоридпен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,888.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,326.

Қайнау температурасы шамамен 65,4 °С.

Дейтерийленген хлороформ. $C^2H_3Cl_3$. (M_r 120,38). [865-49-6]. (2H_4)-Хлороформ. Хлороформ-d.

Дейтерийлеу дәрежесі кемінде 99,7 %. Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, ацетонмен, 96 % этанолмен араласады. Күміс фольгамен тұрақтандырылуы мүмкін.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 1,51.

шамамен 1,445.

Қайнау температурасы шамамен 60 °С.

Су және дейтерий оксиді. 0,05 %-дан көп емес.

Декан. $C_{10}H_{22}$. (M_r 142,28). [124-18-5]. Түссіз сұйықтық. Суда мүлде ерімейді.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,411.

Қайнау температурасы шамамен 174 °С.

Деканол. $C_{10}H_{22}O$. (M_r 158,28). [112-30-1]. Декан-1-ол.

Тұтқыр сұйықтық, 6 °С температурада қатайды. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда ериді.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,436.

Қайнау температурасы шамамен 230 °С.

Декстран 2000 көк. [9049-32-5].

$2 \cdot 10^6$ орташа молекулярлық массасы бар декстраннан затты көк түске бояйтын полициклдік хромофор енгізе отырып дайындайды. Алмасу дәрежесі 0,017. Қатыру кезінде кептіреді. Суда Р және сулы тұзды ерітінділерде тез және толық ериді.

pH 7-мен Р 1 г/л фосфаттық буферлік ерітіндінің 280 нм толқын ұзындығы кезінде ең үлкен сіңіруі (2.1.2.24) болады.

Хроматографиялауға арналған көлденең байланыстырылғын декстран Р2.

Шар тәріздес нысандағы гранулалар, молекулярлық салмағы $15 \cdot 10^2$ -ден $30 \cdot 10^3$ -ке дейінгі пептидтер мен белоктарды бөлу үшін жарамды. Құрғақ гранулалардың диаметрі 20 мкм-дан 80 мкм-ға дейін.

Хроматографиялауға арналған көлденең байланыстырылған декстран Р3.

Шар тәріздес нысандағы гранулалар, молекулярлық салмағы $4 \cdot 10^3$ -тен $15 \cdot 10^4$ -ке дейінгі пептидтер мен белоктарды бөлу үшін жарамды. Құрғақ гранулалардың диаметрі 40 мкм-дан 120 мкм-ға дейін.

Декстроза. [50-99-7]. Қараңыз. *Глюкоза Р.*

2'-Дезоксиуридин. $C_9H_{12}N_2O_5$. (M_r 228,2). [951-78-0]. 1-(2-Дезокси- β -D-эритро-пентофуранозил)-1*H*,3*H*-пиримидин-2,4-дион.

Балқу температурасы шамамен 165 °С.

Хроматография. Анықтау Йодоксиуридин жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес ЖҚХ әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі; 0,25 г/л 5 мкл ерітінді жағады; хроматограммада бір ғана негізгі дақ анықталуға тиіс.

Диазобензолсульфон қышқылының ерітіндісі Р1.

0,9 г *сульфанил қышқылын Р* 30 мл *хлорсутек қышқылының Р* және 70 мл *суға Р* араластырылған қоспасында ерітеді. 3 мл алынған ерітіндіге 50 г/л *натрий нитритінің Р* 3 мл ерітіндісін қосады, мұзды моншада 5 мин бойы салқындатады, одан кейін 12 мл *натрий нитритінің* ерітіндісін қосады, тағы салқындатады және *сумен Р* 100 мл көлемге жеткізеді. Реактивті мұзды моншаға салады. Мұзды моншада 15 мин бойы ұстап, тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

3-3'-Диаминобензидин тетрагидрохлориді. $C_{12}H_{18}Cl_4N_4 \cdot 2H_2O$. (M_r 396,14). [7411-49-6]. 3,3',4,4'-Дифенилтетрамин.

Ақшыл немесе сәл қызғылт түсті ұнтақ. Суда ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 280 °С.

Диаммоний гидрофосфаты. $(NH_4)_2HPO_4$. (M_r 132,06). [7783-28-0]. Диаммоний гидрофосфаты.

Ақ түсті кристалдар немесе гранулалар. Гигроскопиялы, суда өте тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

pH(2.1.2.3). Шамамен 8. 200 г/л ерітіндінің pH өлшейді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Диатомит. [91053-39-3].

Ұсақ гранулалы ақ немесе ақшыл түсті, қатқан диатомит балдырларының немесе олардың сынықтарының кремнийлі қабықтарынан алынған ұнтақ.

Суда, 96 % этанолда мүлде ерімейді. Микроскоптың көмегімен Ч500-ге үлкейте отырып сәйкестендіреді.

Газды хроматографияға арналған диатомит.

Ұсақ гранулалы ақ немесе ақшыл түсті, қатқан диатомит балдырларының немесе олардың сынықтарының кремнийлі қабықтарынан алынған ұнтақ. Суда, 96 % этанолда мүлде ерімейді. Микроскоптың көмегімен х 500-ге үлкейте отырып сәйкестендіреді; *хлорсутек қышқылымен Р* өңдеу және *сумен Р* шаю арқылы тазартады. *Бөлшектерінің мөлшері.* № 180 фильтрде 5 %-дан артық қалмауы керек және № 125 фильтрден 10 %-дан аспайтындай өтуі керек.

Газды хроматографияға арналған диатомит Р1.

Ұсақ гранулалы ақ немесе ақшыл түсті, қатқан диатомит балдырларының немесе олардың сынықтарының кремнийлі қабықтарынан алынған ұнтақ. Суда, 96 % этанолда мүлде ерімейді. Микроскоптың көмегімен х 500-ге үлкейте отырып сәйкестендіреді; *хлорсутек қышқылымен Р* өңдеу және *сумен Р* шаю арқылы тазартады.

Бөлшектерінің мөлшері. № 250 фильтрде 5 %-дан артық қалмау керек және № 180 фильтрден 10 %-дан аспайтындай өтуі керек.

Газды хроматографияға арналған диатомит Р2.

Ұсақ гранулалы ақ немесе ақшыл түсті, қатқан диатомит балдырларының немесе олардың сынықтарының кремнийлі қабықтарынан алынған, беткі қабатының үлестік алаңы шамамен 0,5 м²/г ұнтақ. Суда, 96 % этанолда мүлде ерімейді. Микроскоптың көмегімен х 500-ге үлкейте отырып сәйкестендіреді; *хлорсутек қышқылымен Р* өңдеу және *сумен Р* шаю арқылы тазартады.

Бөлшектерінің мөлшері. № 180 фильтрде 5 %-дан артық қалмау керек және № 125 фильтрден 10 %-дан аспайтындай өтуі керек.

Газды хроматографияға арналған силандалған диатомит.

Газды хроматографияға арналған, диметилдихлорсиланмен немесе басқа қолайлы силандайтын реагенттермен силандалған *диатомит Р*.

Газды хроматографияға арналған силандалған диатомит Р1.

Ұсақталған отқа төзімді қызыл кірпіштен алады және диметилдихлорсиланмен немесе басқа қолайлы силандайтын реагенттермен силандайды. *Хлорсутек қышқылымен Р* өңдеу және *сумен Р* шаю арқылы тазартады.

Дибензил. С₁₄Н₁₄. (М_r 182,26). [103-29-7]. 1,2-Дифенилэтан.

Ақ түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, метиленхлоридте өте тез ериді, ацетонда тез ериді, 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы 50 °С-дан 53 °С-ға дейін.

Дибутил эфири. С₈Н₁₈О. (М_r 130,23). [142-96-1].

Түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолмен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,77.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,399.

Егер дибутил эфири пероксид сынақтарынан өтпесе, қайта айдамайды.

Пероксидтер. Крахмалдың калий йодидімен 8 мл ерітіндісін Р тығыз шыны тығыны бар, сыйымдылығы 12 мл және диаметрі шамамен 1,5 см цилиндрге салады, сынайтын эфирмен толық толтырады, тығынмен жабады және араластырады. Қараңғы жерде 30 мин бойы ұстайды. Боялмауға тиіс.

Кез келген қосылған стабилизатордың атауы және концентрациясы затбелгісінде көрсетілуге тиіс.

Дибутилфталат. $C_{16}H_{22}O_4$. (M_r 278,34). [84-74-2]. Дибутил(бензол-1,2-дикарбоксилат).

Мөлдір түссіз немесе бәсең боялған майлы сұйықтық. Суда тым аз ериді, ацетонмен , 96 % спиртпен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

1,043-тен 1,048-ге дейін.

$$n_D^{20}$$

1,490-нан 1,495-ке дейін.

10,11-Дигидрокарбамазепин. $C_{15}H_{14}N_2O$. (M_r 238,28). [3564-73-6]. 10,11-Дигидро-5Н-добензо[b,f]азепин-5-карбоксамид.

Балқу температурасы 205 °С-дан 210 °С-ға дейін.

Дигидроксинафталин. [132-86-5].

Қараңыз. 1,3-Дигидроксинафталин Р.

1,3-Дигидроксинафталин. $C_{10}H_8O_2$. (M_r 160,17). [132-86-5]. Нафталин-1,3-диол.

Әдетте қоңырқай-күлгін түсті кристалл ұнтақ. Суда және 96 % этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 125 °С.

2,7-Дигидроксинафталин. $C_{10}H_8O_2$. (M_r 160,2). [582-17-2]. Нафталин-2,7-диол.

Істікті кристалдар. Суда, 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 190 °С.

2,7-Дигидроксинафталин ерітіндісі.

10 мг 2,7-дигидроксинафталинді Р 100 мл күкірт қышқылында Р ерітеді және түсі жоғалғанға дейін ұстайды. Сақтау мерзімі 2 тәулік.

Дигитоксин. $C_{41}H_{64}O_{13}$. (M_r 765). [71-63-6]. 3P-[(0-2,6-Дидеокси-b-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-0-2,6-дидеокси-b-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидеокси-b-D-рибо-гексопиранозил)окси]-14-гидрокси-5b,14b-кард-20(22)-энолид.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 95,0 % және 103,0%-дан аспайтын $C_{41}H_{64}O_{13}$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, метанол мен метиленхлоридтің бірдей көлемдерінің қоспасында тез ериді, спиртте және метанолда аз ериді.

Дигитонин. $C_{56}H_{92}O_{29}$. (M_r 1229). [11024-24-1]. 3P-[0-P-0-Глюкопиранозил-(1→3)-0-b-D-галактопиранозил-(1→2)-0-[b-D-ксилопиранозил-(1→3)]-0-b-D-галактопиранозил-(1→4)-0-b-D-галактопиранозилокси]-(25R)-5a-спиростан-2a,15b-диол.

Кристалдар. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолда бәсең ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Дидодецил-3,3'-тиодипропанат. $C_{30}H_{58}O_4S$. (M_r 514,8). [123-28-4].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, ацетонда және мұнай эфирінде тез ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 39 °С.

Диизобутилкетон. $C_9H_{18}O$. (M_r 142,24). [108-83-8].

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда аз ериді, органикалық ерітінділердің көпшілігімен араласады.

n_D^{20}

шамамен 1,414.

Қайнау температурасы шамамен 168 °С.

Диизопропил эфирі. $C_6H_{14}O$. (M_r 102,17). [108-20-3].

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда тым аз ериді, 96 % этанолмен араласады.

0,723-тен бастап 0,728-ге дейін.

Қайнау температурасы 67 °С-дан 69 °С-ға дейін.

Егер дибутил эфирі пероксид сынақтарынан өтпесе, қайта айдамайды

Пероксидтер. Крахмалдың калий йодидімен 8 мл ерітіндісін Р тығыз шыны тығыны бар, сыйымдылығы 12 мл және диаметрі шамамен 1,5 см цилиндрге салады, сынайтын эфирмен толық толтырады, тығынмен жабады және араластырады. Қараңғы жерде 30 мин бойы ұстайды. Боялмауға тиіс.

Кез келген қосылған стабилизатордың атауы және концентрациясы затбелгісінде көрсетілуге тиіс. Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Дикалий гидрофосфаты. K_2HPO_4 . (M_r 174,18). [7758-11-4]. Дикалий гидрофосфаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ, гигроскопиялық. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Дикалий гидрофосфаты тригидраты. $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$. (M_r 228,22). [16788-57-1].

Гидрофосфат дикалий тригидраты.

Түссіз, ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ немесе кристалдар, гигроскопиялық. Суда тез ериді.

Дикарбосидин гидрохлориді. $C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_6$. (M_r 461,3). [56455-90-4]. 4,4'-[(4,4'-Диаминодифенил-3,3'-диил) диокси]дибутан қышқылы дигидрохлориді.

Диметикон. [9006-65-9]. а-Триметилсилил- w-метилполи [окси(диметилсиландиил)]

Поли(диметилсилоксан) дихлордиметилсилан мен хлортриметилсиланды гидролиздеу және поликонденсациялау арқылы алады. Атауынан кейінгі санымен ерекшеленетін, өзара өзгеше диметикон маркалары болады, ол сан номиналды кинематикалық тұтқырлықты білдіреді.

Диметикондарды полимеризациялау дәрежесі ($n = 20 - 400$) $20 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ –ден $1300 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ -ге дейінгі номиналды кинематикалық тұтқырлыққа сәйкес келуге тиіс.

Номиналды тұтқырлығы $50 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ немесе одан төмен диметикондар сырттан пайдалануға ғана арналған.

Мөлдір, тұтқырлығы әртүрлі түссіз сұйықтық.

Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолда тым аз ериді немесе дерлік ерімейді, этилацетатпен, метилэтилкетонмен және толуолмен араласады.

Диметиламинобензальдегид. $C_9H_{11}NO$. (M_r 149,2). [100-10-7]. 4-Диметиламинобензальдегид.

Ақ немесе сарғыш-ақ түсті кристалдар. 96 % этанолда және сұйылтылған қышқылдарда ериді.

Балқу температурасы шамамен $74 \text{ }^\circ\text{C}$.

Диметиламинобензальдегид ерітіндісі Р1.

0,2 г диметиламинобензальдегидті Р 20 мл 96 % этанолда Р ерітеді, 0,5 мл хлорсутек қышқылын Р қосады, алынған ерітіндіні белсендірілген көмірмен шайқайды Р және фильтрлейді. Ерітіндінің түсі йод ерітіндісінің Р3 түсінен қанық болмауға тиіс. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Диметиламинобензальдегид ерітіндісі Р2.

0,2 г диметиламинобензальдегидті Р 4,5 мл су Р мен 5,5 мл хлорсутек қышқылының Р қоспасында қыздырмай ерітеді. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Диметиламинобензальдегид ерітіндісі Р6.

0,125 г диметиламинобензальдегидті Р 35 мл су Р мен 65 мл күкірт қышқылының Р салқындатылған қоспасында ерітеді, 50 г/л темір(III) хлоридінің Р 0,1 мл. ерітіндісін қосады. Пайдаланар алдында жарықтан қорғалған жерде 24 сағат ұстайды.

Бөлме температурасында 7 тәулік; тоңазытқышта – бірнеше ай бойы сақтайды.

Диметиламинобензальдегид ерітіндісі Р7.

1,0 г диметиламинобензальдегидті Р 50 мл хлорсутек қышқылында Р ерітеді және 50 мл 96 % этанол Р қосады. Жарықтан қорғалған жерде ұстайды.

Сақтау мерзімі 1 ай.

Диметиламинобензальдегид ерітіндісі Р8.

0,25 г диметиламинобензальдегидті Р 5 г фосфор қышқылы Р, 45 г су Р және 50 г сусыз сірке қышқылы Р қоспасында ерітеді. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

4-Диметиламиндаршын альдегиді. $C_{11}H_{13}NO$. (M_r 175,23). [6203-18-5]. 3-(4-Диме-тиламинофенил)пропеналь.

Қызғылт сарыдан қызғылт сары-қоңыр түске дейінгі кристалдар немесе ұнтақ. Жарыққа сезімтал келеді.

Балқу температурасы шамамен 138 °С.

4-Диметиламиндаршын альдегиді ерітіндісі.

2 г 4-диметиламиндаршын альдегидін Р 100 мл хлорсутек қышқылы Р1 мен 100 мл этанол Р қоспасында ерітеді.

Тікелей пайдаланар алдында ерітіндіні сусыз этанолмен Р 4 есе араластырады.

Диметиламинонафталинсульфонилхлорид. $C_{12}H_{12}ClNO_2S$. (M_r 269,75). [605-65-2].

5-Диметиламино-1-нафталинсульфонилхлорид.

Сары түсті кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, метанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 70 °С.

Диметиланилин. [121-69-7].

Қараңыз. N,N-Диметиланилин Р.

N,N-Диметиланилин. $C_8H_{11}N$. (M_r 121,18). [121-69-7].

Мөлдір майлы сұйықтық. Жаңадан қайта айдаған дерлік түссіз, сақтау кезінде қызғылт-қоңырқай түске дейін қараданады. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда тез ериді.

n_D^{20}

шамамен 1,558.

Қайта айдаудың температуралық шектері (2.1.2.11). 192 °С-дан 194 °С-ға дейін; кемінде 95 %-ы қайта айдалуға тиіс.

2,6-Диметиланилин. $C_8H_{11}N$. (M_r 121,18). [87-62-7]. 2,6-Ксилидин.

Түссіз сұйықтық. Суда бәсең ериді, 96 % этанолда ериді.

шамамен 0,98.

2,3-Диметиланилин. $C_8H_{11}N$. (M_r 121,18). [87-59-2]. 2,3-Ксилидин.

Сарғыш түсті сұйықтық. суда бәсең ериді, 96 % этанолда ериді.
0,993-ден 0,995-ке дейін.

n_D^{20}

шамамен 1,569.

Қайнау температурасы шамамен 224 °С.

Диметилацетамид. C_4H_9NO . (M_r 87,12). [127-19-5]. N,N-Диметилацетамид.

Кемінде 99,5 % C_4H_9NO бар. Түссіз сұйықтық. Сумен және органикалық ерітінділердің көпшілігімен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,94.

n_D^{20}

шамамен 1,437.

Қайнау температурасы шамамен 165 °С.

Диметилглиоксим. $C_4H_8N_2O_2$. (M_r 116,12). [95-45-4]. 2,3-Бутандиондиоксим.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суық суда дерлік ерімейді, қайнап тұрған суда тым аз ериді, 96 % этанолда ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 240 °С.

Сульфатты күл (2.1.4.14). 0,05 % көп емес.

Диметилдециламин. $C_{17}H_{27}N$ (M_r 185,4). [1120-24-7]. N,N-Диметилдециламин.

Кемінде 98,0 % (м/м) $C_{17}H_{27}N$ бар. Қайнау температурасы шамамен 234 °С.

Диметилкарбонат. $C_3H_6O_3$. (M_r 90,1). [616-38-6]. Көмір қышқылының диметил эфирі

Сұйықтық. Суда ерімейді, 96 % этанолмен араласады.

d_4^{17}

шамамен 1,065

n_D^{20}

шамамен 1,368.

Қайнау температурасы шамамен 90 °С.

Диметилды сары. $C_{14}H_{15}N_3$. (M_r 225,29). [60-11-7].

Шульц көрсеткіші № 28.

Түсінің индексі (С. I.) № 11020.

4-(Диметиламино)азобензол. Метилді сары.

Сары түсті ұсақ кристалдар немесе сары немесе қызғылт сары түсті үлпектер. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда тым аз ереді.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі, жұқа қабат ретінде силикагель *G P* пайдаланады. Хроматографиялық пластинкаға метиленхлоридтегі 0,1 г/л 10 мкл ерітінді *P* жағады және дәл осы ерітіндіде хроматографиялайды, ерітіндінің қабаты кемінде 10 см өтуге тиіс; хроматограммада бір ғана негізгі дақ анықталуға тиіс.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Диметилді сары және орацетті көктің ерітіндісі.

10 мг диметилді сары *P* мен 10 мг орацетті көкті *B P* 300 мл метиленхлоридте *P* ерітеді.

***N,N*-Диметилоктиламин.** $C_{10}H_{23}N$. (M_r 157,30). [7378-99-6]. Октилдиметиламин.

Түссіз сұйықтық.

d_{20}^{20}

шамамен 0,765.

n_D^{20}

шамамен 1,424.

Қайнау температурасы шамамен 195 °С.

1,3-Диметил-2-имидозолидинон. $C_5H_{10}N_2O$. (M_r 114,15). [80-73-9].

N,N'-Диметилэтиленнесепнэр. 1,3-Диметил-2-имидозолидон.

n_D^{20}

шамамен 1,4720.

Қайнау температурасы шамамен 224 °С.

Диметилкарбонат. $C_3H_6O_3$. (M_r 90,08). [616-38-6]. Көмір қышқылының диметил эфирі.

Сұйықтық. Суда ерімейді, 96 % этанолмен араласады.

d_4^{17}

шамамен 1,065

n_D^{20}

шамамен 1,368.

Қайнау температурасы шамамен 90 °С.

Диметилпиперазин. $C_6H_{14}N_2$. (M_r 114,19). [106-58-1]. 1,4-Диметилпиперазин.

Түссіз сұйықтық. Сумен және 96 % этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,85.

n_D^{20}

шамамен 1,446.

Қайнау температурасы шамамен 131 °С.

Диметилстеариламид. $C_{20}H_{41}NO$. (M_r 311,55). N,N-Диметилстеариламид.

Ақ немесе дерлік ақ түсті қатты масса. Ацетонды қоса алғанда, органикалық ерітінділердің көпшілігінде ериді.

Балқу температурасы: шамамен 51 °С.

Диметилсульфоксид. C_2H_6OS . (M_r 78,1). [67-68-5]. Сульфинилбисметан.

Түссіз сұйықтық немесе түссіз кристалдар, гигроскопиялық.

Сумен және 96 % этанолмен араласады. спектрофотометрияда пайдаланылатын диметилсульфоксид мынадай қосымша сынаққа сәйкес келуге тиіс.

Оптикалық тығыздықты (2.1.2.24) компенсациялық сұйықтық ретінде суды Р пайдаланып анықтайды:

толқын ұзындығы 262 нм болғанда ең үлкені 1,00

толқын ұзындығы 270 нм болғанда ең үлкені 0,46, толқын ұзындығы 290 нм болғанда ең үлкені 0,16, толқын ұзындығы 340 нм және одан артық болғанда ең үлкені 0,01.

Диметилсульфон. $C_2H_6O_2S$. (M_r 94,13). [67-71-0].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда тез ериді, ацетонда және 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы 108 °С-дан 110 °С-ға дейін.

Диметилтетрадециламин. $C_{16}H_{35}N$. (M_r 241,46). N,N-Диметилтетрадециламин.

Кемінде 98,0 % (м/м) және 101,0 %-дан (м/м) аспайтын $C_{16}H_{35}N$ бар.

Мөлдір немесе дерлік мөлдір, түссіз немесе сарғыш түсті сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, ацетонмен, 96 % этанолмен және метанолмен араласады.

шамамен 0,80.

Қайнау температурасы шамамен 260 °С.

Су (2.1.5.12). 0,3 % (м/м) көп емес.

Санын анықтау. 0,200 г 10 мл 96 % этанолда Р ерітеді және 0,1 М хлорсутек қышқылымен ерітінді қызыл түске боялғанша титрлейді, индикатор ретінде метилді қызылдың Р 0,1 мл ерітіндісін пайдаланады.

1 мл 0,1 М хлорсутек қышқылы 24,15 мг $C_{16}H_{35}N$ сәйкес келеді.

2,6-Диметилфенол. $C_8H_{10}O$. (M_r 122,16). [576-26-1].

Түссіз істікті кристалдар. Суда аз ериді, 96 % этанолда тез ериді.

Қайнау температурасы шамамен 203 °С. Балқу температурасы 46 °С-дан 48 °С-ға дейін.

3,4-Диметилфенол. $C_8H_{10}O$. (M_r 122,16). [95-65-8].

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалдар. Суда аз ериді, 96 % этанолда тез ериді.

Қайнау температурасы шамамен 226 °С. Балқу температурасы 25 °С-дан 27 °С-ға дейін.

Диметилформаид. C_3H_7NO . (M_r 73,09). [68-12-2].

Мөлдір түссіз сұйықтық. Сумен және 96 % этанолмен араласады.

0,949-дан 0,952-ге дейін.

Қайнау температурасы шамамен 153 °С.

Су (2.1.5.12). 0,1 %-дан көп емес.

Диметилформаид диэтилацеталі. $C_7H_{17}NO_2$. (M_r 147,22). [1188-33-6]. *N,N*-диметилформаид диэтилацеталі.

n_D^{20}

шамамен 1,40.

Қайнау температурасы: 128 °С-дан 130 °С-ға дейін.

1,1-Диметилэтиламин. $C_4H_{11}N$. (M_r 73,14). [75-64-9]. 2-Амино-2-метилпропан. трет-

Бутиламин.

Сұйықтық. 96 % этанолмен араласады.

шамамен 0,694.

n_D^{20}

шамамен 1,378.

Қайнау температурасы шамамен 46 °С.

1,1-Диметилэтилметил эфирі. $C_5H_{12}O$. (M_r 88,15). [1634-04-4]. 2-Метокси-2-метилпропан. трет-Бутилметил эфирі.

Түссіз мөлдір тұтанғыш сұйықтық.

n_D^{20}

шамамен 1,376.

Ең аз өткізуді (2.1.2.24) компенсациялық сұйықтық ретінде суды пайдаланып анықтайды:

толқын ұзындығы 240 нм болғанда кемінде 0,30;

толқын ұзындығы 255 нм болғанда кемінде 0,10;

толқын ұзындығы 280 нм болғанда кемінде 0,01.

Диметоксипропан. $C_5H_{12}O_2$ (M_r 104,15). [77-76-9]. 2,2-Диметоксипропан.

Түссіз сұйықтық. Ылғал ауаның немесе судың әсерімен ыдырайды.
шамамен 0,847.

n_D^{20}

шамамен 1,378.

Қайнау температурасы шамамен 83 °С.

Димидий бромиді. $C_{20}H_{18}BrN_3$. (M_r 380,28). [518-67-2]. 3,8-Диамино-5-метил-6-фенилфенантридиний бромиді.

Қара қызыл түсті кристалдар. 20 °С температурадағы суда аз ериді, 60 °С температурадағы суда және 96 % этанолда бәсең ериді.

Димидий бромиді мен көк сульфанның аралас ерітіндісі.

0,5 г димидий бромидін *P* және 0,25 г көк сульфанды *P* этанол *P* - су *P* (1:9) еріткіштерінің 30 мл ыстық қоспасында жеке ерітеді және араластырады. Екі ерітіндіні қосады және ерітінділердің дәл сол қоспасымен ерітінді көлемін 250 мл-ге жеткізеді. 20 мл алынған ерітіндіні ала шамамен 250 мл сумен *P* алдын араластырылған 20 мл 14,0 % (көл/көл) күкірт қышқылы *P* ерітіндісімен қосады, сумен *P* 500 мл көлемге дейін жеткізеді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Динатрий арсенаты. $Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$. (M_r 312,01). [10048-95-0]. Гидроарсенат(V) динатрий гептагидраты.

Ауада кристалдар желге мүжіледі. Суда тез ериді, глицеринде ериді, 96 % спиртте аз ериді. Судағы ерітіндінің лакмус бойынша сілтілік реакциясы бар.

d_{20}^{20}

шамамен 1,87.

Балқу температурасы шамамен 57 °С (тез қыздырған кезде).

Динатрий гидрофосфаты. $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$. (M_r 358,1). [10039-32-4]. Динатрий фосфаты додекагидраты.

Кемінде 98,5 % және 102,5 % аспайтын $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ бар.

Түссіз мөлдір кристалдар, желге жеңіл мүжіледі.

Суда өте тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Динатрий гидрофосфаты ерітіндісі.

90 г/л ерітінді.

Динатрий сусыз гидрофосфаты. Na_2HPO_4 . (M_r 141,96). [7558-79-4]. Динатрий гидрофосфаты.

Динатрий гидрофосфаты дигидраты. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 178,0). [10028-24-7]. Динатрий фосфаты дигидраты.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,0 % және 101,0 % аспайтын бар.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Динатрий гидрофосфаты додекагидраты. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. (M_r 358,1). [10039-32-4].

Динатрий фосфаты додекагидраты.

Кемінде 98,5 % және 102,5 % аспайтын $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ бар.

Түссіз мөлдір кристалдар, желге жеңіл мүжіледі.

Суда өте тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Динатрий гидроцитраты. $\text{C}_6\text{H}_6\text{Na}_2\text{O}_7 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$. (M_r 263,11). [144-33-2]. Қышқыл натрий цитраты. Динатрий 2-гидроксипропаны-1,2,3-трикарбоксилат қышқыл сесквигидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. 2 бөліктен аз суда ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Динатрий тетрабораты. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. (M_r 381,4). [130396-4]. Тетраборат динатрий декагидраты. Бура.

Кемінде 99,0 % және 103,0 % аспайтын $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ бар.

Кристалл ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ немесе түссіз кристалдар немесе түсін жоғалтқан кристалл массалар.

Суда ериді, қайнап тұрған суда өте жақсы ериді, глицеринде тез ериді.

Бура ерітіндісі.

9,55 г динатрий тетраборатын Р күкірт қышқылында Р су моншасында қыздырып ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол қышқылмен 1 л-ге жеткізеді.

Динитробензоилхлорид. $\text{C}_7\text{H}_3\text{ClN}_2\text{O}_5$. (M_r 230,56). [99-33-2]. 3,5-Динитробензоилхлорид.

Сары немесе жасылқай-сары түсті жартылай мөлдір ұнтақ немесе сарғыш кристалдар, ацетонда және толуолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 68 °С.

Жарамдылығын сынау. 1 мл сусыз этанолға Р 0,1 г динитробензоилхлорид Р, 0,05 мл сұйылтылған күкірт қышқылын Р қосады және кері тоңазытқышпен 30 мин бойы

қайнатады. Содан кейін су моншасында булайды, алынған қалдыққа 5 мл *гептан Р* қосады, қайнағанға дейін қыздырады және ыстық ерітіндіні фильтрлейді. Алынған ерітіндіні бөлме температурасына дейін салқындатады, түзілген кристалдарды *гептанның Р* аздаған порцияларымен жуады және кептіру шкафында кептіреді.

Кристалдардың балқу температурасы (2.1.2.14.) 94 °С-дан 95 °С-ға дейін болуға тиіс

Динитробензой қышқылы. $C_7H_4N_2O_6$. (M_r 212,12). [99-34-3]. 3,5-Динитробензой қышқылы.

Кристалдар дерлік түссіз. Суда аз ериді, 96 % спиртте өте тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 206 °С.

Динитробензой қышқылы ерітіндісі.

96 % этанолдағы *Р* 20 г/л ерітінді.

Динитробензол. $C_6H_4N_2O_4$. (M_r 168,11). [99-65-0]. 1,3-Динитробензол.

Кристалл ұнтақ немесе сарғыш түсті кристалдар. Суда мүлде ерімейді, 96 % спиртте аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 90 °С.

Динитробензол ерітіндісі.

96 % этанолдағы *Р* 10 г/л ерітінді.

Динитрофенилгидразин. $C_6H_6N_4O_4$. (M_r 198,14). [119-26-6]. 2,4-Динитрофенилгидразин.

Қызғылт-қызғылт сары түсті кристалдар. Суда тым аз ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 203 °С (бірден балқыту әдісі).

Динитрофенилгидразин сірке-хлорсутек ерітіндісі.

0,2 г динитрофенилгидразинді *Р* 20 мл метанолда *Р* ерітеді, сірке қышқылы *Р* мен хлорсутек қышқылының *Р* 1 бірдей көлемдерінің 80 мл қоспасын қосады және араластырады.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Динитрофенилгидразин хлорсутек ерітіндісі.

0,50 г динитрофенилгидразинді *Р* сұйылтылған хлорсутек қышқылында *Р* қыздыра отырып ерітеді, ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді, салқындатады және фильтрлейді.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Динонилфталат. $C_{26}H_{42}O_4$. (M_r 418,6). [28553-12-0].

Түссіз немесе ашық сары түсті тұтқыр сұйықтық.

0,97-ден 0,98-ге дейін.

1,482-ден 1,489-ға дейін.

Қышқылдығы. 5,0 г 25 мл сумен *P* 1 мин. бойы шайқайды. Қабаттар бөлінгеннен кейін су қабатын бөліп алады, 0,1 мл *фенолфталеин ерітіндісін P* қосады; ерітіндінің түсі 0,3 мл-ден аспайтын 0,1 М *натрий гидроксиді* ерітіндісін (фталъ қышқылына шаққанда 0,05 %) қосқан кезде өзгеруге тиіс.

Су (2.1.5.12). 0,1 %-дан аспайды.

Диоксан. $C_4H_8O_2$. (M_r 88,11). [123-91-1]. 1,4-Диоксан.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Сумен және органикалық ерітінділердің көпшілігімен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 1,03.

Қатаю температурасы (2.1.2.17) 9 °С-дан 11 °С-ға дейін.

Су (2.1.5.12). 0,5 % аспайды.

Егер диоксан пероксидтерге сынаудан өтпесе, қайта айдамайды.

Пероксидтер. 8 мл *крахмалдың калий йодидімен ерітіндісін P* тығыз шыны тығыны бар, сыйымдылығы 12 мл және диаметрі шамамен 1,5 см цилиндрге салады, толығымен диоксанмен толтырады және араластырады. Қараңғы жерде 30 мин бойы ұстайды. Боялмауға тиіс. Сұйықтықты *сцинтилляция үшін пайдаланылатын диоксан тиісті тазалық дәрежесінде болуға тиіс.*

Диоксанның бастапқы ерітіндісі.

1,00 г *диоксанды P* суда *P* ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді. 5,0 мл алынған ерітіндіні *сумен P* 50,0 мл (1,0 мг/мл) көлемге жеткізеді.

Диоксан ерітіндісі.

50,0 мл бастапқы *диоксан* ерітіндісін *P* сумен *P* 100,0 мл (0,5 мг/мл диоксан) көлемге жеткізеді.

Диоксан ерітіндісі P1.

10,0 мл *диоксан* ерітіндісін *P* сумен *P* 50,0 мл (0,1 мг/мл диоксан) көлемге жеткізеді.

Ди(октадецил)-3,3'-тиодипропанат. $C_{42}H_{82}O_4S$. (M_r 683,2). [693-36-7].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, метиленхлоридте жеңіл ериді, ацетонда, 96 % этанолда және мұнай эфирінде бәсең ериді.

Балқу температурасы 58 °С-дан 67 °С-ға дейін.

2,2'-Ди(октадецилокси)-5,5'-спироби(1,3,2-диоксафосфоринан). $C_{41}H_{82}O_6P_2$. (M_r 733,0).

Ақ немесе дерлік ақ түсті қатты балауыз тәрізді зат. Суда мүлде ерімейді, гидрокарбонат ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы 40 °С-дан 70 °С-ға дейін.

Диоктадецилдисульфид. $C_{36}H_{74}S_2$. (M_r 571,1). [2500-88-1].

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді.

Балқу температурасы $53\text{ }^\circ\text{C}$ -дан $58\text{ }^\circ\text{C}$ -ға дейін.

Дитизон. $C_{13}H_{12}N_4S$. (M_r 256,33). [60-10-6]. 1,5-Дифенилтиокарбазон.

Көкшіл-қара немесе қоңыр-қара немесе қара түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда ериді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Дитизон ерітіндісі.

Хлороформдағы 0,5 г/л ерітінді Р.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Дитизон ерітіндісі Р2.

40,0 мг дитизонды Р хлороформда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 1000 мл-ге жеткізеді. 30,0 мл алынған ерітіндіні хлороформмен Р 100,0 мл көлемге жеткізеді.

Титр орнату. 0,1354 г $HgCl_2$ баламалы сынап (11) хлоридінің Р мөлшерін сұйылтылған күкірт қышқылы Р мен судың Р бірдей көлемдерінің қоспасында ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткіштер қоспасымен 100,0 мл-ге жеткізеді. 2,0 мл алынған ерітіндіні сұйылтылған күкірт қышқылы Р мен судың Р бірдей көлемдерінің қоспасымен 100,0 мл (ерітінді содержит 20 ppm Hg^{2+}) көлемге жеткізеді. 1,0 мл алынған ерітіндіні бөлгіш воронкаға салады, 50 мл сұйылтылған күкірт қышқылын Р, 140 мл су Р және 10 мл 200 г/л гидроксилламин гидрохлориді Р ерітіндісін қосады. Дитизонның алынған ерітіндісімен титрлейді; титрантты әрбір қосқаннан кейін қоспаны жиырма рет шайқайды, титрлеудің аяғына қарай қоспаны қабаттары бөліну үшін қалдырады, одан кейін хлороформды қабатын алып тастайды және көкшіл-жасыл түс алынғанға дейін титрлеуді жалғастырады. Ерітіндінің бір миллилитріндегі дитизонның мөлшеріне баламалы миллиграмдағы сынап мөлшерін (Э) мына формула бойынша есептейді: $\text{Э} = 20/V$, мұндағы V – титрлеуге жұмсалған дитизон ерітіндісінің көлемі, миллилитрде.

Дитизон Р1. [60-10-6].

Қараңыз. Дитизон Р.

5,5'-Дитиобис(2-нитробензой қышқылы). $C_{14}H_8N_2O_8S_2$. (M_r 396,35). [69-78-3]. 3-Карбокси-4-нитрофенилдисульфид. Эльман реактиві.

Сары түсті ұнтақ. 96 % этанолда бәсең ериді.

Балқу температурасы шамамен $242\text{ }^\circ\text{C}$.

Дитиол. $C_7H_8S_2$. (M_r 156,26). [496-74-2]. Толуол-3,4-дитиол. 4-Метилбензол-1,2-дитиол.

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалдар, гигроскопиялық. Метанолда және сілтілік металдар гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 30 °С.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Дитиол реактиві.

1 г дитиолға Р 2 мл тиоликоль қышқылын Р қосады және 20 г/л натрий гидроксиді ерітіндісімен Р 250 мл көлемге жеткізеді. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Дитиотреитол. $C_4H_{10}O_2S_2$. (M_r 154,24). [27565-41-9]. трео-1,4-Димеркаптобутан-2,3-диол.

Істікті, бәсең гигроскопиялық кристалдар. Суда, ацетонда және сусыз этанолда тез ериді. Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Дифениламин. $C_{12}H_{11}N$. (M_r 169,22). [122-39-4].

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалдар. Суда аз ериді, 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы: шамамен 55 °С.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Дифениламин ерітіндісі.

Күкірт қышқылындағы 1 г/л ерітінді Р.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Дифениламин ерітіндісі Р1.

Күкірт қышқылындағы 10 г/л ерітінді Р.

Ерітінді түссіз болуға тиіс.

Дифениламин ерітіндісі Р2.

1 г дифениламинді Р 100 мл мұзды сірке қышқылында Р ерітеді және 2,75 мл күкірт қышқылын Р қосады. Ерітіндіні бірден пайдаланады.

Дифенилантрацен. $C_{26}H_{18}$. (M_r 330,42). [1499-10-1]. 9,10-Дифенилантрацен.

Сарғыштан сары түске дейінгі кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді.

Балқу температурасы шамамен 248 °С.

Дифенилбензидин. $C_{24}H_{20}N_2$. (M_r 336,43). [531-91-9]. *N,N'*-Дифенилбензидин. *N,N'*-Дифенилбифенил-4,4'-диамин.

Ақ немесе сұрлау ренкі бар ақ түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, ацетонда және 96 % этанолда аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 248 °С.

Нитраттар. 8 мг 5 мл су Р мен 45 мл азоттан ажыратылған күкірт қышқылының суытылған қоспасында Р ерітеді; алынған ерітінді түссіз немесе шамалап көгілдір түсті болуға тиіс.

Сульфатты күл (2.1.4.14). 0,1 %-дан аспайды.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Аминэтил эфирлі дифенилбор қышқылы. $C_{14}H_{16}BNO$. (M_r 225,09). [524-95-8].

Ақ немесе сәл сарғыш түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 193 °С.

Дифенилкарбазид. $C_{13}H_{14}N_4O$. (M_r 242,3). [140-22-7]. 1,5-

Дифенилкарбондигидразид.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ, ауада біртіндеп қызғылттанады. Суда тым аз ериді, ацетонда, 96 % этанолда және мұзды сірке қышқылында ериді.

Балқу температурасы: шамамен 170 °С.

Сульфатты күл (2.1.4.14). 0,1 %-дан аспайды.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Дифенилкарбазид ерітіндісі.

0,2 г дифенилкарбазидті Р 10 мл мұзды сірке қышқылында Р ерітеді және ерітінді көлемін этанолмен Р 100 мл-ге жеткізеді. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Дифенилкарбазон. $C_{13}H_{12}N_4O$. (M_r 240,26). [538-62-5]. 1,5-Дифенилкарбазон.

Қызғылт сары-сары түсті кристалл ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда өте тез ериді.

Балқу температурасы: ыдырай отырып шамамен 157 °С.

Дифенилкарбазон-сынапты реактиві.

А ерітіндісі. 0,1 г дифенилкарбазонды Р этанолда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 50 мл-ге жеткізеді.

В ерітіндісі. 1 г сынап (11) хлоридін Р этанолда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 50 мл-ге жеткізеді. А және В ерітінділерінің бірдей көлемдерін араластырады.

Дифенилоксазол. $C_{15}H_{11}NO$. (M_r 221,25). [92-71-7]. 2,5-Дифенилоксазол.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, метанолда ериді, диоксанда және мұзды сірке қышқылында бәсең ериді.

Балқу температурасы шамамен 70 °С.

$$E_{1\text{ см}}^{1\%}$$

шамамен 1260. Анықтау толқын ұзындығы 305 нм болғанда, ерітінді ретінде метанолды Р пайдаланып жүргізіледі.

Сұйықтықты сцинтилляция үшін пайдаланылатын дифенилоксазолдың тиісті тазалық дәрежесі болуға тиіс.

Дифенилфениленоксид полимері.

2,6-дифенил-п-фениленоксид полимері.

Шар тәріздес нысандағы, ақ немесе дерлік ақ түсті кеуекті гранулалар; гранулалар мөлшері өздері пайдаланылатын сынақтарда көрсетіледі.

Дихлорбензол. $C_6H_4Cl_2$. (M_r 147,00). [95-50-1]. 1,2-Дихлорбензол.

Түссіз майлы сұйықтық.

Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолда ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 1,31.

Қайнау температурасы шамамен 180 °С.

Дихлорофос. $C_4H_7Cl_2O_4P$. (M_r 220,98). [62-73-7]. 2,2-Дихлорвинилдиметилфосфат.

Түссізден қоңырқай-сары түске дейінгі сұйықтық.

Суда ериді, органикалық еріткіштердің көпшілігімен араласады.

n_D^{20}

шамамен 1,452.

Дихлорсірке қышқылы. $C_2H_2Cl_2O_2$. (M_r 128,94). [79-43-6].

Түссіз сұйықтық. Сумен, 96 % этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 1,566.

n_D^{20}

шамамен 1,466.

Қайнау температурасы шамамен 193 °С.

Дихлорсірке қышқылы ерітіндісі.

67 мл дихлорсірке қышқылын Р сумен Р 300 мл көлемге жеткізеді және аммиак ерітіндісімен Р көк лакмус қағазы бойынша бейтараптандырады. Салқындатады, 33 мл дихлорсірке қышқылын Р қосады және сумен Р 600 мл көлемге жеткізеді.

Дихлорфенолиндофенол натрий тұзы.

$Cl_2H_6Cl_2NNaO_2 \cdot 2H_2O$. (M_r 326,11). [620-45-1]. Натрий 2,6-дихлор-N-(4-гидроксифенил)-1,4-бензохинонмоноимин дигидраты.

Қара-жасыл түсті ұнтақ.

Суда және этанолда тез ериді. Судағы ерітінді қара-көк түсті болады, ол ерітіндіні қышқылдатқанда қызғылт түске ауысады.

Дихлорфенолиндофенолдың титрленген ерітіндісі.

50,0 мг дихлорфенолиндофенол натрий тұзын Р 100,0 мл суда Р ерітеді және фильтрлейді.

Титр орнату. 20,0 мг аскорбин қышқылын Р 200 г/л метафосфор қышқылының 10 мл жаңадан дайындалған ерітіндісінде Р ерітеді және ерітіндінің көлемін сумен Р 250,0 мл-ге жеткізеді. 5,0 мл алынған ерітіндіні дихлорфенолиндофенолдың дайындалған ерітіндісімен 0,01 мл бөлу бағасы бар микробюреткамен 10 с бойы кетпейтін қызғылт бояуға боялғанға дейін тез титрлейді, титрлеу уақыты 2 мин артық болмауға тиіс. Дихлорфенолиндофенол ерітіндісін 1 мл-і 0,1 мг аскорбин қышқылына ($C_6H_8O_6$) сәйкес келетін ерітінді алғанға дейін сумен Р араластырады.

Сақтау мерзімі 3 тәулік.

Титрді тікелей пайдаланар алдында орнатады.

Дихлорфлуоресцеин. $C_{20}H_{10}Cl_2O_5$. (M_r 401,2). [76-54-0]. 2,7-Дихлорфлуоресцеин. 2-(2,7-Дихлор-6-гидрокси-3-оксо-3*H*-ксантен-9-ил)бен-зой қышқылы.

Сарғыш-қоңырдан сары-қызғылт сарыға дейінгі түсті ұнтақ.

Суда аз ериді, 96 % этанолда және сұйылтылған сілтілік металдар гидроксидтерінің ерітінділерінде сарғыш-жасыл флуоресценция түзе отырып тез ериді.

Дихлорхинонхлоримид. $C_6H_2Cl_3NO$. (M_r 210,44). [101-38-22]. 2,6-Дихлор- N-хлор-1,4-бензохинонмоноимин.

Ақшыл сарыдан жасыл-сары түске дейінгі кристалл ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда және сұйылтылған сілтілік металдар гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 66 °С.

Дициклогексиламин. $C_{12}H_{23}N$. (M_r 181,32). [101-83-7]. N,N-Дициклогексиламин.

Түссіз сұйықтық.

Суда бәсең ериді, жай органикалық ерітінділермен араласады.

n_D^{20}

шамамен 1,484.

Қайнау температурасы шамамен 256 °С.

Қатаю температурасы (2.1.2.17). 0 °С-дан 1 °С-ға дейін.

Дициклогексилнесепнәр. $C_{13}H_{24}N_2O$. (M_r 224,34). [2387-23-7]. 1,3-

Дициклогексилнесепнәр.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 232 °С.

Диэтаноламин. $C_4H_{11}NO_2$ (M_r 105,14). [111-42-2]. 2,2'-Иминобисэтанол.

Сәл сарғыш түсті мөлдір тұтқыр сұйықтық немесе ауада жайылатын кристалдар, шамамен 28 °С температурада балқиды.

Суда, ацетонда және метанолда өте тез ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 1,09.

pH (2.1.2.3). 10,0-нан 11,5-ке дейін.

50 г/л ерітіндінің pH өлшейді.

Сілтілік фосфатазада сынақта пайдаланылатын диэтаноламин мына қосымша талаптан өтуге тиіс.

Этаноламин. 1,0 %-дан аспайды.

Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) ішкі стандарт ретінде *пропаноламинді Р* пайдалана отырып жүргізіледі.

Ішкі стандарт *ерітіндісі*. 1,00 г *3-аминопропаноламинді Р* ацетонда *Р* ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 10,0 мл-ге жеткізеді.

Сыналатын ерітінді (а). 5,00 г диэтиламинді ацетонда *Р* ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 10,0 мл-ге жеткізеді.

Сыналатын ерітінді (b). 5,00 г диэтиламинді ацетонда *Р* ерітеді, 1,0 мл ішкі стандарт ерітіндісін қосады және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 10,0 мл-ге жеткізеді.

Салыстыру ерітінділері. 0,50 г *этаноламинді Р* ацетонда *Р* ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 10,0 мл-ге жеткізеді. 0,5 мл, 1,0 мл және 2,0 мл алынған ерітіндіге 1,0 мл-ден ішкі стандарт ерітіндісін қосады және әрбір ерітінді көлемін ацетонмен *Р* 10,0 мл-ге жеткізеді.

Хроматографиялауды жалынды-ионизациялық детекторы бар газды хроматографта жүргізеді. Сыналатын әрбір ерітіндінің 1,0 мкл-ін және әрбір салыстыру ерітіндісінің 1,0 мкл-ін мынадай жағдайларда хроматографиялайды:

колонка мөлшері 1 м x 4 мм, бөлшектерінің мөлшері 180 мкм-нан 250 мкм-ға дейінгі дифенилфениленоксид полимерімен *Р* толтырылған;

хроматографиялауға арналған жеткізуші газ азот Р;

жеткізуші газдың жылдамдығы 40 мл/мин;

	Уақыты (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 → 3	125
	3 → 176	125 → 300
Сынаманы енгізуге арналған құрылғы		250
Детектор		280

Диэтиламин. $C_4H_{11}N$. (M_r 73,14). [109-89-7]. Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Күшті сілтілік реакциясы бар, сумен және 96 % этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,71.

Қайнау температурасы шамамен 55 °С.

Диэтиламиноэтилдекстран.

Гидрохлорид нысанындағы анионалмастырушы шайыр. Сумен гель түзетін ұнтақ.

N,N -Диэтиланилин. $C_{10}H_{15}N$. (M_r 149,23). [91-66-7].

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,938.

Қайнау температурасы шамамен 217 °С.

Балқу температурасы шамамен -38 °С.

Ди(2-этилгексил)фталат. $C_{24}H_{38}O_4$. (M_r 390,56). Ди(2-этилгексил)бензол-1,2-дикарбоксилат.

Мөлдір майлы сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, органикалық ерітінділерде ериді.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,98.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,486.

Тұтқырлығы (2.1.2.9). Шамамен 80 мПа·с.

Диэтиленгликоль. $C_4H_{10}O_3$. (M_r 106,12). [111-46-6]. 2,2'-Оксидиэтанол.

Кемінде 99,5 % (м/м) $C_4H_{10}O_3$ бар. Мөлдір түссіз гигроскопиялық сұйықтық. Сумен , ацетонмен және 96 % этанолмен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 1,118.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,447.

Қайнау температурасы 244 °С-дан 246 °С-ға дейін. Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Диэтилфенилендиамин сульфаты. $Cl_0H_{18}N_2O_4S$. (M_r 262,3). [6283-63-2]. N,N'-Диэтил-п-фенилендиамин сульфаты. N,N'-Диэтилбензол-1,4-диамин сульфаты.

Ақ немесе сәл сарғыш түсті ұнтақ. Суда ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 185 °С.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Диэтилфенилендиамин сульфаты ерітіндісі.

250 мл суға Р 2 мл күкірт қышқылы Р мен 25 мл 0,02 М динарий эдетат ерітіндісін қосады. Алынған ерітіндіде 1,1 г диэтилфенилендиамин сульфатты Р ерітеді және сумен Р 1000 мл көлемге жеткізеді. Түссіз ерітіндіні ғана пайдаланады.

Жарықтан қорғалған салқын жерде сақтайды.

Сақтау мерзімі 1 ай.

N,N-Диэтилэтан-1,2-диамин. [100-36-7].

Қараңыз. N,N-диэтилэтилендиамин Р.

N,N-Диэтилэтилевдиамин. C₆H₁₆N₂. (M_r 116,20). [100-36-7].

Кемінде 98,0 % C₆H₁₆N₂ бар.

Сәл майлы, түссіз немесе сәл сарғыш түсті, аммиактың иісі күшті сұйықтық. Теріге, көзге және шырышты қабатқа тітіркендіріп әсер етеді.

d_{20}^{20}

шамамен 0,827.

Қайнау температурасы 145 °С-дан 147 °С-ға дейін.

Су (2.1.5.12). 1,0%-дан көп емес. Анықтау 0,500 г. жүргізіледі.

Диэтокситетрагидрофуран. C₈H₁₆O₃. (M_r 160,2). [3320-90-9]. 2,5-

Диэтокситетрагидрофуран. *Цис- және транс-изомерлер қоспасы.*

Мөлдір түссіз немесе сәл сарғыш түсті сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда және басқа органикалық ерітінділердің көпшілігінде ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 0,98.

n_D^{20}

шамамен 1,418.

Натрий докузаты. C₂₀H₃₇NaO₇S. (M_r 444,6). [577-11-7]. Натрий 1,4-бис[(2-этилгексил)окси]-1,4-диоксобутан-2-сульфонат.

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 98,0 % және 101,0 %-дан аспайтын C₂₀H₃₇NaO₇S бар.

Балауыз тәрізді ақ немесе дерлік ақ түсті масса немесе үлпектер. Гигроскопиялық.

Суда бәсең ериді, 96 % этанолда және метиленхлоридте тез ериді.

Дотриаконтан. C₃₂H₆₆. (M_r 450,9). [544-85-4]. n-Дотриаконтан.

Ақ немесе дерлік ақ түсті пластинкалар. Суда мүлде ерімейді, гександа бәсең ериді.

Балқу температурасы шамамен 69 °С.

Қоспалар. а-токо-феролацетатқа тән t_R ұстап тұру уақыты бар 0,1 %-дан аспайтын қоспалар; анықтау а-Токоферолацетат жеке бабындағы нұсқауларға сәйкес газды хроматография әдісімен жүргізіледі.

Желатин. [9000-70-8].

Жартылай сілтілік немесе қышқылды гидролизбен және/немесе ферментті гидролизбен және/немесе термиялық гидролизбен алынған жануарлар коллагенінің тазартылған ақуызы.

Гидролиз гель түзетін және гель түзбейтін желатин түрлерін жасауға алып келеді. Желатиннің алуан түрлері мөлдірлігі мен тұнықтығы әртүрлі дәрежелі су ерітінділерін түзеді. Арнайы пайдаланылатын желатин үшін мөлдірлігі мен түсінің өзіне тән ерекшелігі болуына жол беріледі.

Гель түзетін желатин. Боз сары немесе сәл сарғыш-қоңыр түсті қатты зат, әдетте жартылай мөлдір жапырақшалар, жұлымдар, гранулалар немесе ұнтақ түрінде кездеседі. Кәдімгі органикалық ерітінділерде тіпті ерімейді, суық суда бөртеді, қыздырған кезде коллоидті ерітінді түзеді, ол салқындатқанда шамалы тығыз гель нысанына келеді.

Гель түзбейтін желатин. Боз сары немесе ақ түсті гранулалар немесе ұнтақ. Суық немесе жылы суда ериді, кәдімгі органикалық ерітінділерде дерлік ерімейді.

Гидролизденген желатин.

50 г желатинді Р 1000 мл суда Р ерітеді. Қаныққан бумен автоклавта 121° С температурада 90 мин бойы өңдейді және лиофилизациялайды.

Темір. Fe. (A_r 55,85). [7439-89-6].

Сұр түсті ұнтақ немесе сым. Сұйылтылған минералды қышқылдарда ериді.

Темір (III) аммоний сульфаты.

$FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$. (M_r 482,2). [7783-83-7]. Темір аммонийі дисульфаты (III) додекагидраты.

Боз күлгін түсті, ауада түссізденетін кристалдар. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Темір (III) аммоний сульфаты ерітіндісі Р2.

100 г/л ерітінді.

Пайдаланар алдында қажет болса фильтрлейді.

Темір (III) аммоний сульфаты ерітіндісі Р5.

30,0 г темір (III) аммоний сульфатын Р 40 мл азот қышқылымен Р шайқайды және ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізеді. Егер ерітінді лай болса, оны центрифугалайды немесе фильтрлейді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Темір (III) аммоний сульфаты ерітіндісі Р6.

20 г темір (III) аммоний сульфатын Р 75 мл суда Р ерітеді, 10 мл 2,8 % (көл/көл) күкірт қышқылы ерітіндісін Р қосады және ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізеді.

Темір (III) нитраты. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. (M_r 404,0). [7782-61-8]. Темір нитраты (III) наонагидраты.

Кемінде 99,0 % (м/м) $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ бар.

Ашық күлгін түсті кристалдар немесе кристалл масса. Суда өте тез ериді.

Бос қышқыл: 0,3 % (HNO_3 түрінде) көп емес.

Темір салицилаты ерітіндісі.

0,1 г темір (III) аммоний сульфатын Р 2 мл сұйылтылған күкірт қышқылы Р мен 48 мл су Р қоспасында ерітеді, ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізеді. Алынған ерітіндіге 50 мл 11,5 г/л натрий салицилат ерітіндісін Р, 10 мл сұйылтылған сірке қышқылы Р, 80 мл 136 г/л натрий ацетат ерітіндісін Р қосады және ерітінді көлемін сумен Р 500 мл-ге жеткізеді. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Ауа өтпейтін контейнерде жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Темір (III) сульфаты. $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. [15244-10-7]. Гидратирленген темір сульфаты (III).

Сарғыш-ақ түсті ұнтақ, қатты гигроскопиялы, ауада ыдырайды. Суда және 96 % этанолда аз ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Темір (III) хлориді. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 270,30). [10025-77-1]. Темір хлориді (III) гексагидраты.

Сары-қызғылт сары немесе қоңыр түсті, ауада жайылатын кристалл масса. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда ериді. Жарықтың әсерімен темір (III) хлориді және оның ерітінділері жартылай қалпына келеді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Темір (III) хлориді ерітіндісі Р1.

105 г/л ерітінді.

Темір (III) хлориді ерітіндісі Р2.

13 г/л ерітінді.

Темір (III) хлориді ерітіндісі Р3.

2,0 г темір (III) хлоридін Р этанолда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100,0 мл-ге жеткізеді.

Темір (III) хлориді және сульфамин қышқылы реактиві.

Ерітіндіде 10 г/л темір (III) хлориді Р және 16 г/л сульфамин қышқылы Р бар.

Темір (II) сульфаты. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. (M_r 278,0). [7782-63-0]. Темір (II) сульфаты гептагидраты.

Кемінде 98,0 % және 105,0 %-дан аспайтын $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ бар.

Ашық жасыл түсті кристалл ұнтақ немесе көгілдір-жасыл кристалдар. Ауада желмен мүжіледі.

Суда тез ериді, қайнап тұрған суда өте тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Блғал ауада қоңыр түске боялып тотығады.

Темір (II) сульфаты ерітіндісі P2.

0,45 г темір (II) хлоридін P 50 мл 0,1 М хлорсутек қышқылында ерітеді және ерітінді көлемін көміртек диоксидінен бос сумен P 100 мл-ге жеткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Жасанды асқазан шырыны.

2,0 г натрий хлоридін P және 3,2 г пепсин ұнтағын P суда P ерітеді, 80 мл 1 М хлорсутек қышқылын қосады және ерітінді көлемін сумен P 1 л-ге жеткізеді.

Тромбоциттерді алмастырушы.

0,5-1 г фосфолипидтерге P 20 мл ацетон P қосады және 2 сағат бойы шайқайды, одан кейін 2 мин бойы центрифугалайды және тұнба астындағы сұйықтықты төгеді. Қалдықты вакуумда (су сорғысы) кептіреді, 20 мл хлороформ P қосады, 2 сағат бойы шайқайды және вакуумның астында филтрлейді; алынған қалдықты 5-10 мл 9 г/л натрий хлориді P ерітіндісінде суспензиялайды.

Санын анықтауда IX факторын пайдалану үшін БСО суспензияларын кейіннен сұйылтулар арасындағы коагуляция уақытының айырмашылығы шамамен 10 с болатындай етіп 9 г/л натрий хлориді P ерітіндісінде сұйылтылған суспензия дайындайды.

Сұйылтылған суспензияларды $-30\text{ }^\circ\text{C}$ температурада сақтайды.

Сақтау мерзімі 6 апта.

Изатин. $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$. [M_r 147,13]. [91-56-5]. Индолин-2,3-дион.

Сарғыш-қызыл түсті ұсақ кристалдар. Суда аз ериді, ыстық суда, 96 % этанолда ериді, тұра келе сары түске ауысатын күлгін түске бояла отырып, сілтілік металдар гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы жартылай сублимациялана отырып, шамамен $200\text{ }^\circ\text{C}$.

Сульфатты күл (2.1.4.14). 0,2 %-дан аспайды.

Изатин реактиві.

6 мг темір (III) сульфатын P 8 мл суда P ерітеді, 50 мл күкірт қышқылын P араластырып қосады; алынған ерітіндіге 6 мг изатин P қосады және ерігенге дейін араластырады.

Ерітінді ашық сары түсті болуға тиіс, қызғылт сары немесе қызыл түсті болмауға тиіс.

Изоамил спирті. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$. (M_r 88,15). [123-51-3]. 3-Метилбутан-1-ол.

Түссіз сұйықтық. Суда аз ериді, 96 % этанолмен араласады. Қайнау температурасы шамамен 130 °С.

Изоандростерон. $C_{19}H_{30}O_2$. (M_r 290,44). [481-29-8]. Эпиандростерон. 3b-Гидрокси-5a-андростан-17-он.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, органикалық ерітінділерде ериді.

$[\alpha]_{20D} + 88$. Анықтау 20 г/л метанолдағы Р ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Балқу температурасы 172 °С-дан 174 °С-ға дейін.

DA: $14,24 \cdot 10^3$. Анықтау толқын ұзындығы 304 нм болғанда, 1,25 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Изоментол. $C_{10}H_{20}O$. (M_r 156,27). [23283-97-8]. (+)-Изоментол:

(1S, 2R, 5 R)-2-изопропил-5-метилциклогексанол.

(±)-Изоментол: (1S,2R,5R) мен (1R,2S,5S-2-изопропил-5-метил-циклогексанолдың тең бөліктерінің қоспасы. Түссіз кристалдар. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда өте тез ериді.

$[\alpha]_D^{20}$

(+)-ИЗОМЕНТОЛ шамамен +24. Анықтау 96 % этанолдағы 100 г/л Р ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Қайнау температурасы (+) — ИЗОМЕНТОЛ шамамен 218 °С.

Қайнау температурасы (±) — ИЗОМЕНТОЛ шамамен 218 °С.

Балқу температурасы (+) — ИЗОМЕНТОЛ шамамен 80 °С.

Балқу температурасы (±) — ИЗОМЕНТОЛ шамамен 53 °С.

(+)-ИЗОМЕНТОН. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,25). (1R)-цис-п-Ментан-3-он. (1R)-цис-2-Изопропил-5-метилциклогексанон.

Әртүрлі ментон мөлшері бар. Түссіз сұйықтық. Суда тым аз ериді, 96 % этанолда ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 0,904.

n_D^{20}

шамамен 1,453.

$[\alpha]_D^{20}$

шамамен +93,2.

Газды хроматографияда пайдаланылатын изоментон мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) *Бұрыш жалбыз майы* жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес, сыналатын ерітінді ретінде (+)-изоментонды пайдалана отырып жүргізіледі.

Ішкі нормаға келтіру әдісімен есептелген изоментонның мөлшері 80,0 %-дан кем болмауға тиіс.

Изопропиламин. C_3H_9N . (M_r 59,11). [75-31-0]. Пропан-2-амин.

Түссіз, өте ұшпа, тұтанғыш сұйықтық.

n_D^{20}

шамамен 1,374.

Қайнау температурасы 32 °С-дан 34 °С-ға дейін.

Изопропилмиристат. $C_{17}H_{34}O_2$. (M_r 270,5). [110-27-0]. 1-Метилэтилтетрадеканоксид.

Кемінде 90,0 % $C_{17}H_{34}O_2$ бар.

Мөлдір, түссіз, майлы сұйықтық.

Сумен араласпайды, 96 % этанолмен, метилхлоридпен, қанық майлармен және сұйық парафинмен араласады.

Салыстырмалы тығыздығы шамамен 0,853.

4-Изопропилфенол. $C_9H_{12}O$. (M_r 136,19). [99-89-8].

Кемінде 98 % $C_9H_{12}O$ бар.

Қайнау температурасы: шамамен 212 °С.

Балқу температурасы: 59 °С-дан 61 °С-ға дейін.

Имидазол. $C_3H_4N_2$. (M_r 68,08). [288-32-4].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ; суда және 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 90 °С.

Иминодибензил. $C_{14}H_{13}N$ (M_r 195,26). [494-19-9]. 10,11-Дигидродибенз[*b,f*]азепин.

Боз сары түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, ацетонда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 106 °С.

Индигокармин. $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$. (M_r 466,4). [860-22-0].

Шульц көрсеткіші № 1309.

Түсінің индексі (С. I.) № 73015.

Динарий 3,3'-диоксо-2,2'-бисиндолиден-5,5'-дисульфонаты. Әдетте натрий хлориді бар.

Көк түстен күлгін-көк түске дейінгі ұнтақ немесе мыстай жылтыр көк түсті гранулалар. Суда бәсең ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді. Су ерітіндісінен натрий хлориді шөгеді.

Индигокармин ерітіндісі.

0,2 г индигокарминді Р 10 мл хлорсутек қышқылы Р мен азоттан бос 200 г/л күкірт қышқылының 990 мл ерітіндісі қоспасында ерітеді, Р.

Ерітінді мынадай сынақтан өтуге тиіс.

10 мл алынған ерітіндіні 1,0 мг калий нитратының Р 10 мл судағы Р ерітіндісіне қосады, азоттан бос 20 мл күкірт қышқылын Р бірден қосады және қайнағанға дейін қыздырады. Ерітіндінің көк түсі 1 минут ішінде кетуге тиіс.

Индигокармин ерітіндісі Р1.

4 г индигокарминді Р суды жеке порциялармен 900 мл көлемге дейін қоса отырып суда Р ерітеді, одан кейін 2 мл күкірт қышқылын Р қосады және ерітінді көлемін сумен Р 1000 мл-ге жеткізеді.

Титр орнату. 10,0 мл нитраттың стандартты ерітіндісін (100 ppm NO_3) Р сыйымдылығы 100 мл ернеуі кең конус колбаға құяды, 10 мл су Р, 0,05 мл индигокармин ерітіндісін Р1 қосады және бірден (бір рет, бірақ абайлап) 30 мл күкірт қышқылын Р қосады. Алынған ерітіндіні дайындалған индигокармин Р1 ерітіндісімен тұрақты көк түс алғанға дейін бірден титрлейді.

Титрлеуге жұмсалған миллилитрдегі (V) көлем 1 мг NO_3 сәйкес келеді.

Индигосульфоқышқыл ерітіндісі.

1 г индигокарминді Р 25 мл күкірт қышқылында Р ерітеді, одан кейін тағы 25 мл күкірт қышқылын Р қосады және ерітіндіні суға абайлап құя отырып, сумен Р 1000 мл көлемге дейін араластырады.

Индометацин. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$. (M_r 357,8). [53-86-1]. 2-[1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ил]сірке қышқылы.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,0 % және 102,0 % аспайтын $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ бар.

Ақ немесе сары кристалл ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда бәсең ериді.

Индофенол көк. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. (M_r 276,33). [132-31-0]. N [4-(Диметиламино) фенил] 1,4-нафтохинонмоноимин.

Шульц көрсеткіші № 939.

Түс индексі (С.І.) № 49700.

Күлгін-қара түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26), жұқа қабат ретінде силикагельді G Р пайдалана отырып жүргізіледі. Хроматографиялық

пластинкаға 0,1 г/л метиленхлоридтегі Р 10 мкл ерітіндіні жағады және осы ерітіндіде хроматографиялайды. Ерітіндінің беткі қабаты кемінде 10 см болуға тиіс. Хроматограммада бір ғана негізгі дақ анықталуға тиіс. Стартта дақтың болуына жол беріледі.

Ионалмасушы күшті қышқылды шайыр.

8 % дивинилбензолмен көлденең байланыстырылған полистиролдан тұратын торға қосылған сульфон қышқылының топтарымен протондалған формадағы шайыр. Сфера нысанындағы гранулалар түрінде шығарылады; басқа нұсқаулар болмаған кезде бөлшектерінің мөлшері 0,3 мм-ден 1,2 мм-ге дейін болады.

Сыйымдылығы. 50 %-дан 60 %-ға дейін құрамында су болған кезде 4,5 ммоль/г-дан 5 ммоль/г-ға дейін.

Колонканы дайындау. Басқа нұсқаулар болмаса ішкі диаметрі 20 мм және толу биіктігі шамамен 200 мм, 400 мм кеуекті шыныдан жасалған, ішіне қарай дәнекерленген дискісі бар түтікті пайдаланады. Шайырды алдын ала *сумен Р араластырады*, алынған жүзіндіні бөлшектер арасында ауа көпіршіктерінің пайда болуына жол бермей түтікке жібереді. Жұмыс кезінде сұйықтық шайырдың беткі қабатынан төмен түспеуге тиіс.

Егер шайыр протондалған формада болса, 50 мл-ді бейтараптандыру үшін 0,05 мл-ден аспайтын *0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісі қажет болғанға дейін сумен Р шаяды.*

Индикатор ретінде 0,1 мл *қызғылт сары метил ерітіндісін Р* пайдаланады. Егер шайыр натрий формасында болса немесе регенерациялауды қажет етсе, колонка арқылы шамамен 100 мл *хлорсутек қышқылы Р1* мен *судың Р* тең көлемдерінің қоспасын ақырындап жібереді, содан кейін жоғарыда жазылғандай *сумен Р* шаяды.

Йод. I2. (*Mr* 253,8). [7553-56-2].

Кемінде 99,5 % және 100,5 %-дан аспайтын I2 бар.

Сұрлау-күлгін түсті, металл тәрізді жылтыр кристалл пластинкалар немесе ұсақ кристалдар.

Суда тым аз ериді, 96 % этанолда ериді, глицеринде аз ериді, концентрацияланған йодид ерітінділерінде өте тез ериді.

Бөлме температурасында баяу желмен мүжіледі.

Йод ерітіндісі Р1.

10,0 мл 0,05 М йод ерітіндісін 0,6 г *калий йодидіне Р* қосады және ерітінді көлемін *сумен Р* 100,0 мл-ге жеткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Йод ерітіндісі Р2.

10,0 мл 0,05 М йод ерітіндісіне 0,6 г *калий йодидін Р* қосады және ерітінді көлемін *сумен Р* 1000 мл-ге жеткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Йод ерітіндісі P3.

2,0 мл йод ерітіндісін P1 сумен P 100,0 мл көлемге жеткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Йод ерітіндісі P4.

14 г йодты P 400 г/л калий йодидінің 100 мл ерітіндісінде P ерітеді, 1 мл сұйылтылған хлорсутек қышқылын P қосады және ерітінді көлемін сумен P 1000 мл-ге жеткізеді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Йодтың спирттік ерітіндісі.

96 % этанолдағы 10 г/л ерітінді P. Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Йодтың хлороформдағы ерітіндісі.

Хлороформдағы 5 г/л ерітінді P.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Йодты крахмалды қағаз.

Фильтрлейтін қағаз жолақтарын 100 мл крахмал P және иодид калий ерітіндісіне салады. Сұйықтықтың артығын алып тастайды. Жарықтан қорғалған жерде кептіреді.

Сезгіштікке сынау. 0,05 мл 0,1 M натрий нитратының ерітіндісін 4 мл хлорсутек қышқылымен араластырады P және сумен P 100 мл көлемге дейін сұйылтады. Ерітіндінің бір тамшысын йодты крахмалды қағазға тамызады; көк түске боялуға тиіс.

Йод бромиді. $\text{I} \cdot \text{Br}$. (M_r 206,8). [7789-33-5]. Иод бромиді.

Көкшіл-қара түстен қоңырқай-қара түске дейінгі кристалдар. Суда, 96 % этанолда және мұзды сірке қышқылында тез ериді.

Қайнау температурасы шамамен 116 °C.

Балқу температурасы шамамен 40 °C.

Жарықтан қорғалған салқын жерде сақтайды.

Йод бромиді ерітіндісі.

20 г йод бромидін P мұзды сірке қышқылында P ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 1000 мл-ге жеткізеді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Йод пентаоксиді, қайта кристалдандырылған. I_2O_5 . (M_r 333,81). [12029-98-0]. Иод оксиді (V).

Кемінде 99,5 % I_2O_5 бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе ақ түстен сұрғылт ақ түске дейінгі гранулалар. Гигроскопиялы, суда HIO_3 түзе отырып өте тез ериді.

Қыздырған кездегі тұрақтылығы. Алдын ала 200 °C температурада 1 сағат бойы ұсталған 2 г йод пентоксидін 50 мл суда P ерітеді; ерітінді түссіз болуға тиіс.

Санын анықтау. 0,100 г қайта кристалдандырылған йод пентоксидін 50 мл суда P ерітеді, 3 г калий йодидін P және 10 мл сұйылтылған хлорсутек қышқылын P қосады.

Босап шыққан йодты *0,1 М натрий тиосульфатының ерітіндісімен* индикатор ретінде 1 мл *крахмал ерітіндісін Р* пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфатының ерітіндісі 2,782 мг I_2O_5 сәйкес келеді.

Ауа өтпейтін контейнерде жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

2-Йодбензой қышқылы. $C_7H_5IO_2$. (M_r 248,02). [88-67-5].

Ақ түстен ашық-сары түске дейінгі кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 160 °С.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография (2.1.2.26) әдісімен, жұқа қабат ретінде *хроматографиялауға арналған целлюлозаны F₂₅₄ Р* пайдалана отырып жүргізіледі. Хроматографиялық пластинка стартының сызығына 40 мг-ны 4 мл 0,1 М *натрий гидроксиді ерітіндісінде еріту және сумен Р* 10 мл көлемге дейін араластыру арқылы дайындалған 20 мкл 2-йодбензой қышқылының ерітіндісін жағады. *Су Р – мұзды сірке қышқылы Р - толуол Р (20:40:40)* ерітінділерінің қоспасын шайқау кезінде алынған үстіңгі қабатты қозғалмалы фаза ретінде пайдалана отырып хроматографиялайды. Ерітінділердің беткі қабаты 12 см-ден асқанда пластинканы толқын ұзындығы 254 нм УК-жарықта қарайды. Хроматограммада бір ғана негізгі дақ анықталуға тиіс.

2-Йодгиппур қышқылы. $C_9H_8INO_3 \cdot 2H_2O$. (M_r 341,10). [147-58-0]. 2-(2-Йодбензамидо)сірке қышқылы дигидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда бәсең ериді.

Балқу температурасы шамамен 170 °С.

Су (2.1.5.12). 9 %-дан 13 %-ға дейін. Анықтау 1,000 г жүргізіледі.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен, (2.1.2.26) жұқа қабат ретінде *хроматографиялауға арналған целлюлозаны F₂₅₄ Р* пайдалана отырып жүргізіледі. Хроматографиялық пластинка стартының сызығына 40 мг-ны 4 мл 0,1 М *натрий гидроксиді ерітіндісінде еріту және сумен Р* 10 мл көлемге дейін араластыру арқылы дайындалған 20 мкл 2-йод-гиппур қышқылының ерітіндісін жағады. *Су Р – мұзды сірке қышқылы Р - толуол Р (20:40:40)* ерітінділерінің қоспасын шайқау кезінде алынған үстіңгі қабатты қозғалмалы фаза ретінде пайдалана отырып хроматографиялайды. Ерітінділердің беткі қабаты 12 см-ден асқанда пластинканы толқын ұзындығы 254 нм УК-жарықта қарайды. Хроматограммада бір ғана негізгі дақ анықталуға тиіс.

Йодсутек қышқылы. HI. (M_r 127,91). [10034-85-2].

Йодсутек қышқылын қайта айдау кезінде *көміртек диоксидін Р немесе азот Р* өткізе отырып, қызыл фосфордың үстімен қайда айдайды. Түссіз немесе дерлік түссіз, тұрақты температурада қайнап тұрған, 126 °С-дан 127 °С-ға дейінгі температурада

қайта айдалатын қоспаны (НІ 55 %-дан 58 %-ға дейін) пайдаланады. Қышқылды кішігірім қоңыр түсті, көміртект диоксидімен Р немесе азотпен Р алдын ала үрленген, шыны тығындары бар шыны флакондарға құяды, парафинмен герметизациялайды.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Йод қышқылы. H_5IO_6 . (M_r 227,94). [10450-60-9].

Кристалдар. Суда тез ериді, 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 122 °С.

Йодплатинат реактиві.

3 мл 100 г/л хлорплатина қышқылы ерітіндісіне Р 97 мл су Р және 100 мл калий йодиді ерітіндісін 60 г/л Р қосады.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Йодкүкірт реактиві.

Араластырғышқа, термометрге және түтікшеге арналған үш тесігі бар, кептіргішпен толтырылған, сыйымдылығы 3-4л түбі дөңгелек колбадан тұратын, реактив дайындауға арналған құрылғы дайындау процесінде жабық және құрғақ болуға тиіс. Колбаға 700 мл сусыз пиридин Р және 700 мл монометил эфирі этиленгликолін Р салады, фосфор(V) оксидінің Р үстінде алдын ала кептірілген 220 г ұсақталған йодты Р үнемі араластыра отырып қосады. Араластыруды йод толық ерігенге дейін (шамамен 30 мин) жалғастырады, одан кейін колбаны -10 °С температураға дейін салқындатады және үнемі араластыра отырып 190 г күкірт диоксидін Р тез қосады. Реакциялық қоспаның температурасы 30 °С-дан аспауға. Салқындатады.

Титр орнату. Титрлеуге арналған ыдысқа шамамен 20 мл сусыз метанол Р салады және дайындалған йодкүкірт реактивімен (2.1.5.12) титрлейді. Дәл өлшенген мөлшерде су Р қосады және суды анықтауды жалғастырады. 1 мл йодкүкірт реактивіне сәйкес келетін судың мөлшерін миллиграммен есептейді.

1 мл йодкүкірт реактиві кемінде 3,5 мг суға сәйкес келеді.

Атмосфералық ылғалдың ерітіндіге әсер етуін болдырмау үшін қауіпсіздік шаралары қабылдануы тиіс. Титрді тікелей пайдаланар алдында орнатады.

Құрғақ контейнерде сақтайды.

Йодсірке қышқылы. $\text{C}_2\text{H}_3\text{IO}_2$. (M_r 185,95). [64-69-7].

Түссіз немесе ақ немесе дерлік ақ түсті кристалдар. Суда және 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы 82 °С-дан 83 °С-ға дейін.

5-Йодурацил. $\text{C}_4\text{H}_3\text{IN}_2\text{O}_2$. (M_r 237,98). [696-07-1]. 5-Йод-1Н,3Н-пиримидин-2,4-дион.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 276 °С.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26), Йодоксиуридин жеке фармакопоя бабының нұсқауларына сәйкес жүргізіледі.

Хроматографиялық пластинкаға 0,25 г/ л 5 мкл ерітінді жағады; алынған хроматограммада бір ғана негізгі дақ болуға тиіс.

Йодэтан. C_2H_5I . (M_r 155,97). [75-03-6].

Құрамы: кемінде 99 %.

Түссізден сәл сарғыш түске дейінгі сұйықтық, ауа мен жарықтың әсерімен қараяды. 96 % этанолмен және органикалық ерітінділердің көпшілігімен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 1,95.

n_D^{20}

шамамен 1,513.

Қайнау температурасы шамамен 72 °С.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Кадмий. Cd. (A_r 112,41). [7440-43-9].

Күміс түстес-ақ түсті жылтыр металл. Суда мүлде ерімейді, азот қышқылында және ыстық хлорсутек қышқылында тез ериді.

Казеин. [9000-71-9].

Сүттен алынған ұқсас фосфопротеиндер қоспасы.

Ақ немесе дерлік ақ түсті аморфты ұнтақ немесе гранулалар. Суда және полярлы емес органикалық еріткіштерді тым аз ериді, концентрациялы хлорсутек қышқылында боз-күлгін түске бояла отырып ериді. Қышқылдармен және негіздермен тұздар түзеді. Казеиннің изоэлектрлік нүктесі рН шамамен 4,7 болады. Сілтілік ерітінділерінің поляризация беті сол жаққа айналады.

Калий бикарбонаты. [298-14-6].

Қараңыз. Калий гидрокарбонаты Р.

Калий бикарбонатының қаныққан, метанолды ерітіндісі.

Қараңыз. Калий гидрокарбонатының қаныққан, метанолды ерітіндісі Р.

Калий броматы. $KBrO_3$. (M_r 167,00). [7758-01-2]. Калий броматы.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар немесе гранулалы ұнтақ. Суда ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Калий бромиді. KBr . (M_r 119,0). [7758-02-3]. Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,50 % және 101,0 %-дан аспайтын KBr бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда және глицеринде тез ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Инфрақызыл абсорбциялық спектрофотометрияда (2.1.2.23) пайдаланылатын калий бромиді мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

250 °С температурада 1 сағат бойы алдын ала кептірілген, жуандығы 2 мм калий бромиді дискінің ИҚ-спектрінің толқындардың ұзындығы 4000 см⁻¹ до 620 см⁻¹ интервалында дерлік түзу базалық сызығы болуы керек. Толқындардың ұзындығы 3440 см⁻¹ және 1630 см⁻¹ болған кезде судағы максимумдарды қоспағанда, базалық сызықтан жоғары 0,02-ден асатын максимумдар болмауға тиіс.

Калий гидрокарбонаты. КНСО₃. (M_r 100,11). [298-14-6]. Калий гидрокарбонаты.

Мөлдір түссіз кристалдар. Суда тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Қаныққан, метанолды калий гидрокарбонаты ерітіндісі.

0,1 г калий гидрокарбонатын Р 0,4 мл суда Р су моншасында қыздырып ерітеді, 25 мл метанол Р қосады және ерігенге дейін қыздыруды жалғастырып, айналдырып араластырады.

Калий гидроксиді. КОН. (M_r 56,11). [1310-58-3]. Калий гидроксиді.

КОН-ға шаққанда кемінде 85,0 % және 100,5 %-дан аспайтын сілтілер қоспасы бар.

Ақ немесе дерлік ақ түсті таяқшалар, пластинкалар немесе формасыз кесектер түріндегі қатты кристалл масса. Ауада жайылады. Гигроскопиялық. Көміртек диоксидін сіңіреді.

Суда өте тез ериді, 96 % этанолда тез ериді.

Калий гидроксиді 2 М спиртті ерітіндісі.

12 г калий гидроксидін Р 10 мл суда Р ерітеді және ерітінді көлемін 96 % этанолмен Р 100 мл-ге жеткізеді.

Калий гидроксиді 0,5 М спирттік ерітіндісі (10 %, көл/көл).

28 г калий гидроксидін Р 100 мл 96 % спиртте Р ерітеді және ерітінді көлемін сумен Р 1000 мл-ге жеткізеді.

Калий гидроксиді спирттік ерітіндісі.

3 г калий гидроксидін Р 5 мл суда Р ерітеді және ерітінді көлемін альдегидтерден бос 96 % спиртпен 100 мл-ге жеткізеді. Мөлдір ерітіндіні декантациялайды. Ерітінді дерлік түссіз болуға тиіс.

Калий гидроксиді спирттік ерітіндісі Р1.

6,6 г калий гидроксидін Р 50 мл суда Р ерітеді және ерітінді көлемін этанолмен Р 1000 мл-ге жеткізеді.

Калий гидросульфаты. КНСО₄. (M_r 136,17). [7646-93-7]. Калий гидросульфаты.

Мөлдір, түссіз, гигроскопиялық кристалдар. Өте қышқыл ерітінді түзе отырып суда тез ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Калий гидротартраты. С₄Н₅КO₆. (M_r 188,18). [868-14-4]. Калий гидро(2R,3R)-2,3-дигидроксибутан-1,4-диоат.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз, сәл күнгірт кристалдар. Суда аз ериді, қайнап тұрған суда ериді, этанолда 96 % тым аз ериді.

Калий гидрофталаты. $C_8H_5KO_4$. (M_r 204,22). [877-24-7]. Калий гидробензол-1,2-дикарбоксилат.

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалдар. Суда ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Калий гидрофталаты 0,2 М ерітіндісі.

Калий гидрофталаты ерітіндісінде Р 1000 мл $C_8H_5KO_4$ шаққанда 40,84 г калий гидрофталаты бар.

Түссіз, ақ немесе дерлік ақ түсті ұнтақ немесе кристалдар, гигроскопиялық. Суда тез ериді.

Калий дигидрофосфаты. KH_2PO_4 . (M_r 136,1). [7778-77-0]. Калий дигидрофосфаты.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,0 % және 100,5 %-дан аспайтын KH_2PO_4 бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Калий дигидрофосфаты 0,2 М ерітіндісі.

Калий дигидрофосфаты Р ерітіндісінде 1000 мл-дегі KH_2PO_4 шаққанда 27,22 г бар.

Калий дихроматы. $K_2Cr_2O_7$. (M_r 294,2). [7778-50-9]. Дикалий дихроматы.

Спектрофотометрлерді калибрлеуге арналған калий дихроматында (2.1.2.24) 130 °С температурада кептірілген құрғақ затқа шаққанда кемінде 99,9 % $K_2Cr_2O_7$ болуға тиіс.

Қызғылт сары-қызыл түсті кристалдар. Суда ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Санын анықтау. 1,000 г калий дихроматын суда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 250,0 мл-ге жеткізеді. 50,0 мл алынған ерітіндіні сыйымдылығы 500 мл колбаға салады, 100 мл судағы Р 4 г калий йодидінен Р, 2 г натрий гидрокарбонатынан Р және 6 мл хлорсутек қышқылынан Р тұратын жаңа дайындалған ерітінді қосады. Колбаны тығынмен жабады, жарықтан қорғалған жерде 5 мин бойы ұстайды және индикатор ретінде йодтан бос 1 мл крахмал ерітіндісін Р пайдалана отырып 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 4,903 мг $K_2Cr_2O_7$ сәйкес келеді.

Калий дихроматы ерітіндісі.

106 г/л ерітінді.

Калий дихроматы ерітіндісі Р1.

5 г/л ерітінді.

Калий йодаты. KIO_3 . (M_r 214,0). [7758-05-6].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда ериді.

Калий йодиді. KI . (M_r 166,0). [7681-11-0]. Калий йодиді.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0 % және 100,5 % аспайтын КІ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда өте тез ериді, глицеринде тез ериді, 96 % этанолда ериді.

Калий йодиді ерітіндісі. 166 г/л ерітінді.

Калий йодидінің йодталған ерітіндісі.

2 г йодты *P* және 4 г калий йодидін *P* 10 мл суда *P* ерітеді, толық ерігеннен кейін ерітінді көлемін сумен *P* 100 мл-ге жеткізеді.

Калий йодиінің қаныққан ерітіндісі.

Көміртек диоксидінен *P* бос суда қаныққан калий йодидінің ерітіндісінде *P* ерімеген кристалдар болуға тиіс. 0,5 мл калий йодидінің қаныққан ерітіндісін 30 мл хлороформ *P* - сірке қышқылы *P* қоспасымен (2:3) араластырады, 0,1 мл крахмал ерітіндісін *P* қосады; егер көк түс пайда болса, онда ол 0,05 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісін қосқан кезде жоғалуға тиіс.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Калий йодовисмутат ерітіндісі.

0,85 г негізгі висмут нитратына *P* 40 мл су *P*, 10 мл мұзды сірке қышқылы *P* және 20 мл 400 г/л калий йодиді ерітіндісін *P* қосады.

Калий йодвисмутаты ерітіндісі P1.

100 г шарап қышқылын *P* 400 мл суда *P* ерітеді, 8,5 г негізгі висмут нитратын *P* қосады, 1 сағат бойы шайқайды, 200 мл 400 г/л калий йодиді *P* ерітіндісін қосады және тез шайқайды. 24 сағат ұстайды және фильтрлейді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Калий йодвисмутаты ерітіндісі P2.

Негізгі ерітінді. 1.7 г негізгі висмут нитратын *P* және 20 г шарап қышқылын *P* 40 мл суда *P* суспензиялайды. Суспензияға 40 мл 400 г/л калий йодиді *P* ерітіндісін қосады, 1 сағат бойы шайқайды және фильтрлейді.

Ерітіндіні сақтау мерзімі қызғылт сары шыны флакондарда сақтағанда бірнеше күн.

Бүркуге арналған ерітінді. Тікелей пайдаланар алдында 5 мл негізгі ерітіндіні 15 мл сумен *P* араластырады.

Калий йодвисмутат сұйылтылған ерітіндісі.

100 г шарап қышқылын *P* 500 мл суда *P* ерітеді және 50 мл калий йодвисмутаты ерітіндісін *P* қосады.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Калий карбонаты. K_2CO_3 . (M_r 138,21). [584-08-7]. Дикалий карбонаты.

Ақ немесе ақшыл түсті гранулалы ұнтақ; гигроскопиялық. Суда өте тез ериді, сусыз этанолда дерлік ерімейді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Калий-натрий тартраты. $C_4H_4KNaO_6 \cdot 4H_2O$. (M_r 282,22). [6381-59-5].

Түссіз призмалық кристалдар. Суда өте тез ериді.

Калий нитраты. KNO_3 . (M_r 101,1). [7757-79-1].

Түссіз кристалдар. Суда өте тез ериді.

Калий периодаты. KIO_4 . (M_r 230,0). [7790-21-8].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда ериді.

Калий перманганаты. KMnO_4 . (M_r 158,0). [7722-64-7]. Калий перманганаты.

Кемінде 99,0 % және 100,5 % аспайтын KMnO_4 бар.

Қара-күлгін немесе қоңырқай-қара түсті гранулалы ұнтақ немесе қара-күлгін немесе дерлік қара түсті кристалдар, әдетте металл тәрізді жылтырайды.

Суық суда ериді, қайнап тұрған суда тез ериді.

Кейбір органикалық заттармен әрекеттескенде ыдырайды.

Калий перманганатының фосфор қышқылындағы ерітіндісі.

3 г калий перманганатын Р 15 мл фосфор қышқылы Р және 70 мл су Р қоспасында ерітеді, ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізеді.

Калий перманганаты ерітіндісі.

30 г/л ерітінді.

Калий перренаты. KReO_4 . (M_r 289,3). [10466-65-6]. Калий перренаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда ериді, 96 % этанолда, метанолда және пропиленгликольде аз ериді.

Калий персульфаты. $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. (M_r 270,32). [7727-21-1]. Дикалий пероксидисульфаты

Түссіз кристалдар немесе ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда бәсең ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Судағы ерітінділер бөлме температурасында, қыздырған кезде тезірек ыдырайды.

Калий пироантимонаты. KSb(OH)_6 . (M_r 262,90). [12208-13-8]. Калий гексагидроксиантимонаты(V).

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар немесе кристалл ұнтақ. Суда бәсең ериді.

Калий пироантимонаты ерітіндісі.

2 г калий пироантимонатын Р 95 мл ыстық суда Р ерітеді, тез салқындатады, 50 мл судағы Р 2,5 г калий гидроксиді Р бар ерітіндіні және 1 мл сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісін Р қосады. 24 сағат бойы ұстайды, фильтрлейді және сумен Р 150 мл көлемге жеткізеді.

Калий плюмбит ерітіндісі.

1,7 г қорғасын ацетатын Р, 3,4 г калий цитратын Р және 50 г калий гидроксидін Р суда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

Калий сульфаты. K_2SO_4 . (M_r 174,26). [7778-80-5]. Дикалий сульфаты.

Түссіз кристалдар. Суда ериді.

Калий тартраты. $C_4H_4K_2O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$. (M_r 235,27). [921-53-9]. (2R,3R)-2,3-дигидроксибутан-1,4-дикалий гемигидрат диоаты.

Ақ немесе дерлік ақ түсті гранулалы ұнтақ немесе кристалдар. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда тым аз ериді.

Калий тетраодмеркураты ерітіндісі.

1,35 г *сынап хлоридін Р* 50 мл *суда Р* ерітеді, 5 г *калий йодидін Р* қосады және ерітіндінің көлемін *сумен Р* 100 мл-ге жеткізеді.

Калий тетраодмеркураты сілтілік ерітіндісі.

11 г *калий йодидін Р* және 15 г *сынап йодидін Р* *суда Р* ерітеді, ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында алынған ерітінді мен 250 г/л *натрий гидроксиді Р* ерітіндісінің бірдей көлемдерін араластырады.

Калий тетраоксалаты. $C_4H_3KO_8 \cdot 2H_2O$. (M_r 254,19). [6100-20-5]. Калий дигидраты тетраоксалаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда бәсең ериді, қайнап тұрған суда ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Калий тиоцианаты. $KSCN$. (M_r 97,18). [333-20-0]. Калий тиоцианаты.

Ауада жайылатын түссіз кристалдар. Суда және 96 % этанолда өте тез ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Калий тиоцианаты ерітіндісі.

97 г/л ерітінді.

Калий ферриперйодат ерітіндісі.

1 г *калий перйодатын Р* 5 мл жаңа дайындалған 120 г/л *калий гидроксиді* ерітіндісінде *Р* ерітеді, 20 мл *су Р* және 1,5 мл *темір(III) хлориді ерітіндісін Р1* қосады, жаңа дайындалған 120 г/л *калий гидроксиді Р* ерітіндісімен 50 мл көлемге жеткізеді.

Калий феррицианид. $K_3[Fe(CN)_6]$. (M_r 329,26). [13746-66-2]. Трикалий гексацианоферраты(III).

Қызыл түсті кристалдар. Суда тез ериді.

Калий феррицианиді ерітіндісі.

5 г *калий феррицианидті Р* *аздаған мөлшердегі суда Р* шаяды, *суда Р* ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Калий ферроцианиді. $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$. (M_r 422,39). [14459-95-1].

Гексацианоферрат(II) тетракалий тригидраты.

Сары түсті мөлдір кристалдар. Суда тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Калий ферроцианиді ерітіндісі.

53 г/л ерітінді.

Калий хлораты. KClO_3 . (M_r 122,55). [3811-04-9]. Калий хлораты.

Ақ немесе дерлік ақ түсті ұнтақ немесе гранулалар, немесе кристалдар. Суда ериді.

Калий хлориді. KCl . (M_r 74,6). [7447-40-7]. Калий хлориді.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0 % және 101,0 % аспайтын KCl бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, сусыз этанолда дерлік ерімейді.

Инфрақызыл абсорбциялық спектрофотометрия (2.1.2.23) үшін пайдаланылатын калий хлориді мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

250 °С температурада 1 сағат бойы алдын ала кептірілген, жуандығы 2 мм калий хлориді дискінің ИҚ-спектрінің толқындардың ұзындығы 4000 см^{-1} до 620 см^{-1} интервалында дерлік түзу базалық сызығы болуы керек. Толқындардың ұзындығы 3440 см^{-1} және 1630 см^{-1} болған кезде судағы максимумдарды қоспағанда, базалық сызықтан жоғары 0,02-ден асатын максимумдар болмауға тиіс.

Калий хлориді 0,1 М ерітіндісі.

Калий хлориді ерітіндісінде Р 1000 мл-дегі KCl шаққанда 7,46 г KCl бар.

Калий хроматы. K_2CrO_4 . (M_r 194,19). [7789-00-6]. Дикалий хроматы.

Сары түсті кристалдар. Суда тез ериді.

Калий хроматы ерітіндісі.

50 г/л ерітінді.

Калий цианиді. KCN . (M_r 65,12). [151-50-8]. Калий цианиді.

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалл ұнтақ немесе масса, немесе гранулалар. Суда тез ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Калий цианиді ерітіндісі.

100 г/л ерітінді.

Калий цитраты. $\text{C}_6\text{H}_5\text{K}_3\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 324,4). [6100-05-6]. Трикалий 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат.

Калий цитратында сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 99,0 % және 101,0 % аспайтын $\text{C}_6\text{H}_5\text{K}_3\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті гранулалы ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Гигроскопиялық. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Кальконкарбон қышқылы. [3737-95-9].

Қараңыз. Хальконкарбон қышқылы Р.

Кальконкарбон қышқылы индикаторлық қоспасы.

Қараңыз. Хальконкарбон қышқылы индикаторлық қоспасы Р.

Кальций ацетаты. $\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4$. (M_r 158,2). [62-54-4]. Кальций диацетаты.

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 101,0% аспайтын $C_4H_6CaO_4$ бар.

Гигроскопиялық ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ.

Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Кальций гидроксиді. $Ca(OH)_2$. (M_r 74,09). [1305-62-0]. Кальций дигидроксиді.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Судың 600 бөлігінде дерлік толық ериді.

Кальций гидроксиді ерітіндісі.

Жаңадан дайындалған қаныққан ерітінді.

Кальций карбонаты. $CaCO_3$. (M_r 100,1). [471-34-1]. Кальций карбонаты.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5 % және 100,5 % аспайтын $CaCO_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді.

Кальций карбонаты Р1.

Кальций карбонатына Р арналған талаптардан және мынадай қосымша талаптан өтуге тиіс.

Хлоридтер (2.1.4.4). 50 ppm аспайды.

Кальций лактаты. $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$. (M_r 308,3). [41372-22-9]. Кальций лактаты пентагидраты.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,0% және 102,0% аспайтын бис (2-кальций гидроксипропаноаты) немесе кальций пентагидраттары (2R)-, (2S)- және (2RS) - 2-гидроксипропаноаттары қоспасы бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл немесе гранулалы ұнтақ, ауада аздап желге мүжіледі.

Суда ериді, қайнап тұрған суда тез ериді, 96 % этанолда тым аз ериді.

Кальций сульфаты. $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$. (M_r 145,14). [10034-76-1]. Кальций гемигидраты сульфаты.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Шамамен судың 1500 бөлігінде суда ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді. Массасы кальций сульфаты массасының жартысына тең сумен араласқан кезде ұнтақ қатты кеуекті массаға айнала отырып тез қатаяды.

Кальций сульфаты ерітіндісі.

5 г кальций сульфатын Р 100 мл сумен Р 1 сағат бойы шайқайды және фильтрлейді.

Кальций хлориді. $CaCl_2 \cdot 2H_2O$. (M_r 147,0). [10035-04-8]. Кальций хлориді дигидраты

Кальций хлориді дигидратында кемінде 97,0 % және 103,0 % аспайтын $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Гигроскопиялық.

Суда тез ериді, 96 % этанолда ериді.

Кальций хлориді ерітіндісі.

73,5 г/л ерітінді.

Кальций хлориді 0,01 М ерітіндісі.

0,147 г кальций хлоридін Р суда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100,0 мл-ге жеткізеді.

Кальций хлориді 0,02 М ерітіндісі.

2,94 г кальций хлоридін Р 900 мл суда Р ерітеді, 6,0-дан 6,2-ге дейінгі шекте ерітіндінің рН белгілейді және ерітінді көлемін сумен Р 1000 мл-ге жеткізеді.

2 °С-дан 8 °С-ға дейінгі температурада сақтайды.

Кальций хлориді 0,025 М ерітіндісі.

0,368 г кальций хлоридін Р суда Р ерітеді және ерітінді көлемін сумен Р 100,0 мл-ге жеткізеді.

Кальций хлориді Р1. $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (M_r 183,05). Кальций хлориді тетрагидраты.

0,05 аспайтын ppmFe бар.

Кальций хлориді сусыз. CaCl_2 . (M_r 110,98). [10043-52-4]. Кальций хлориді.

Құрғақ затқа шаққанда кемінде 98,0 % CaCl_2 бар.

Ақ немесе дерлік ақ түсті, ауаға жайылатын гранулалар. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда және метанолда тез ериді.

Кептірген кезде салмағын (2.1.2.31) жоғалтуы 5,0 %-дан аспайды. Анықтау 200 °С температурада кептіру шкафында жүргізіледі.

Ауа өтпейтін контейнерде ылғалдың әсерінен қорғап сақтайды.

Айлауық ағашы бұршағының шырышы.

Ceratonia siliqua L. Тауб жемісі сүйегінің ұнтақталған эндоспермі.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ, құрамында негізінен галактоман-ногликоннан тұратын, 70 %-дан 80 %-ға дейін суда еритін шырыш бар.

Камфора. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$. (M_r 152,2). [76-22-2].

Рацемиялық камфора (1*RS*,4*RS*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он білдіреді.

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалл ұнтақ немесе борпылдақ кристалл масса. Тіптен бөлме температурасында тез ұшып кетеді.

Суда аз ериді, 96 % этанолда және мұнай эфирінде өте тез ериді, қанық майларда тез ериді, глицеринде бәсең ериді.

Газды хроматографияда пайдаланылатын камфора мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау Лаванда майы жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. 10 г/л сыналатын субстанцияның гександағы ерітіндісі Р.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген камфораның құрамы кемінде 95,0 % болуға тиіс.

(1S)-(+)-10-Камфоросульфон қышқылы. $C_{10}H_{16}O_4S$. (M_r 232,30). [3144-16-9]. (1S,4R)
-(+)-2-Оксо-10-борненосульфон қышқылы. [(15)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил]метан сульфон қышқылы. Рейхлер қышқылы.

Призма түріндегі кристалдар. Гигроскопиялы, суда ериді.

Кемінде 99,0 % (1 S)-(+)-10-камфоросульфон қышқылы бар.

$[\alpha]_D^{20}$

+ 20 ± 1. Анықтау 43 г/л судағы Р ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 194 °С.

ДА (2.2.41): $10,2 \cdot 10^3$. Анықтау толқын ұзындығы 290,5 нм болғанда, 1,0 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Каолин жеңіл. [1332-58-7].

Тазартылған табиғи гидратацияланған алюмосиликат. Лайықты диспергаторы бар.

Ақ немесе ақшыл түсті жеңіл ұнтақ, құрамында жымдасқан қатты бөлшектер бар, сипағанда майлы келеді. Суда және минералды қышқылдарда мүлде ерімейді.

Ірі бөлшектер. 0,5 %-дан аспайды.

5,0 г каолинді тығыз шыны тығыны бар, ұзындығы шамамен 160 мм және диаметрі 35 мм цилиндрге салады, 60 мл 10 г/л *натрий пирофосфаты* Р ерітіндісін қосады, тез шайқайды және 5 мин бойы ұстайды. Тамшуырдың көмегімен беткі қабаттан шамамен 5 см төмен деңгейде 50 мл сұйықтықты алады және төгіп тастайды. Қалған сұйықтыққа жоғарыдағы сипаттамаға сәйкес 50 мл су Р қосады, шайқайды, 5 мин бойы ұстайды және 50 мл алып тастайды. Бұл операцияны жалпы көлемі 400 мл алып тасталғанға дейін қайталайды. Қалған суспензияны булайтын шыныаяққа ауыстырады, су моншасында құрғағанша қайнатады және 100 °С-дан 105 °С-ға дейінгі температурада тұрақты массаға дейін кептіреді. Қалдық массасы 25 мг-дан аспауға тиіс.

Ұсақ бөлшектер. 5,0 г каолинді 250 мл суда Р 2 мин бойы тез шайқап диспергациялайды және бірден диаметрі 50 мм шыны цилиндрге төгеді. Тамшуырдың көмегімен 20 мл алады, фарфор шыныаяққа салады, су моншасында құрғағанша қайнатады және 100 °С-дан 105 °С-ға дейінгі температурада тұрақты массаға дейін кептіреді. Екінші қалдық массасы бірінші қалдық массасының 70 %-ынан кем болмауға тиіс.

Каприл спирті.

Қараңыз. Деканол Р.

Карбазол. $C_{12}H_9N$. (M_r 167,19). [86-74-8]. Дибензопиррол.

Кристалдар. Суда мүлде ерімейді, ацетонда тез ериді, сусыз этанолда аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 245 °С.

Карбомер. [9007-20-9].

Көлденең байланыстырылған акрил қышқылының полимерінде 80 °С температурада 1 сағат бойы кептіргеннен кейін карбоксил топтарының көп мөлшері болады (CO₂H, 56 %-дан 68 %-ға дейін).

Орташа молекулярлық массасы шамамен $3 \cdot 10^6$.

pH (2.1.2.3) шамамен 3.

10 г/л суспензияның pH өлшейді.

Карбофенотион. C₁₁H₁₆ClO₂PS₃. (M_r 342,87). [786-19-6]. *O,O*-Диэтил-S-[[4-хлорфенил)тио] метил]фосфордитиоат.

Сарғыш түсті сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, органикалық ерітінділермен араласады.

d_4^{25}

шамамен 1,27.

Ланолин жеке фармакопее бабы үшін сертификатталған салыстыру ерітіндісі пайдаланылуы мүмкін (изооктанда 10 нг/мкл).

Карвакрол. C₁₀H₁₄O. (M_r 150,22). [499-75-2]. 5-Изопропил-2-метилфенол.

Қоңырқай түсті сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96 % спиртте өте тез ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 0,975.

n_D^{20}

шамамен 1,523.

Қайнау температурасы шамамен 237 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын карвакрол мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау *Бұрыш жалбыз майы* жеке фармакопее бабындағы нұсқауларға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. 0,1 10 мл ацетонда ерітеді Р.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген карвакрол кемінде 95,0 % болуға тиіс.

Карвон. C₁₀H₁₄O. (M_r 150,2). [2244-16-8]. (+)-*п*-мета-6,8-диен-2-он. (5S)-2-Метил-5-(1-метилэтенил)циклогекс-2-енон.

Сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,965.

n_D^{20}

шамамен 1,500.

$[\alpha]_D^{20}$

шамамен +61.

Қайнау температурасы шамамен 230 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын карвон мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау *Бұрыш жалбыз майы* жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) сыналатын ерітінді ретінде карвонды пайдалана отырып жүргізіледі.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген карвон 98,0 %-дан кем болмауға тиіс.

Катехин. $C_{15}H_{14}O_6 \cdot H_2O$. (M_r 290,3, сусыз зат үшін). [154-23-4]. (+)-(2R,3S)-

2-(3,4-Дигидроксифенил)3,4-дигидро-2H-хромен-3,5,7-триол.

Катехол. Цианиданол. Цианидол.

Катионалмасушы шайыр.

Көлденең байланыстырылған 8 % дивинилбензол полистиролдан тұратын полимер торшасына қосылған сульфон қышқылы топтары бар протондалған формадағы шайыр. Сфералық гранулалар түрінде шығарылады.

Катионалмасушы шайыр P1.

Көлденең байланыстырылған 4 % дивинилбензол полистиролдан тұратын полимер торшасына қосылған сульфон қышқылы топтары бар протондалған формадағы шайыр. Сфералық гранулалар түрінде шығарылады.

Катионалмасушы күшті шайыр (кальцийлі формасы).

Көлденең байланыстырылған 8 % дивинилбензол полистиролдан тұратын полимер торшасына қосылған сульфон қышқылы топтары бар кальцийлі формадағы шайыр.

Катионалмасушы күшті шайыр (натрийлі формасы).

Көлденең байланыстырылған дивинилбензол полистиролдан тұратын полимер торшасына қосылған сульфон қышқылы топтары бар натрийлі формадағы шайыр.

Кетостеарил спирті. [67762-27-0].

Қатты алифатты спирттер қоспасы, негізінен октадекан-1-ол (стеарил спирті, $C_{18}H_{38}O$, M_r 270,5) және гексадекан-1-ол (цетил спирті, $C_{16}H_{34}O$, M_r 242,4), жануарлардан немесе өсімдіктерден алынған.

Құрамында 40,0%-дан аз стеарил спирті бар және жиынтығында кемінде 90,0% стеарил спирті және цетил спирті бар.

Ақ немесе боз-сары түсті балауыз тәрізді масса, пластиналар, үлпектер немесе гранулалар.

Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда және мұнай эфирінде ериді. Балқытқан кезде қанық майлармен, парафинмен және ерітілген жүн майымен араласады.

Кизельгур G.

Хлорсутек қышқылымен өңделген және кальцинирленген, шамамен 15 % кальций сульфаты гемигидраты қосылған кизельгурдан тұрады.

Сұрғылт-ақ түсті ұсақ ұнтақ; сумен ысқылаған кезде сұр түс анығырақ бола түседі. Орташа бөлшектерінің мөлшері 10 мкм-ден 40 мкм-ге дейін.

Кальций сульфаты. Анықтау *силикагель G P* үшін көрсетілген әдіспен жүргізіледі. *pH (2.1.2.3).* 7-ден 8-ге дейін. *Көміртек диоксидінен бос* 10 мл суда 1 г 5 мин бойы араластыру арқылы алынған суспензияның pH өлшейді.

Хроматографиялық бөлу қабілеті. Анықтау жұқа қабатты хроматография (2.1.2.26) әдісімен жүргізіледі. Пластинкаларды кизельгурдың G 2,7 г/л *натрий ацетаты* ерітіндісімен P жүзіндісін пайдалана отырып дайындайды. Хроматографиялық пластинка стартының сызығына 0,1 г/л лактоза, сахароза, глюкоза мен фруктозаның *пиридиндегі P* 5 мкл ерітіндісін жағады. *Су P - 2-пропанол P - этилацетат P (12:23:65)* ерітінділері жүйесінде хроматографиялайды. Ерітінділер бетінің 14 см қашықтыққа өту уақыты 40 мин. Пластинканы ауада кептіреді, *анис альдегиді P* ерітіндісімен шамамен 10 мл жұмсай отырып бүркеді және 100 °C-дан 105 °C-ға дейінгі температурада 5 мин бойы қыздырады.

Хроматограммада анық, "қалдықсыз" жақсы бөлінген төрт дақ анықталуға тиіс.

Кизельгур, хроматографиялауға арналған.

Ақ немесе сарғыш-ақ түсті жеңіл ұнтақ. Суда, сұйылтылған қышқылдарда және органикалық ерітінділерде мүлде ерімейді.

Фильтрлеу жылдамдығы. Кеуекті шыныдан жасалған (100) пластинкасы және пластинканың үстінде 0,10м және 0,20 м биіктікте екі белгісі бар, мөлшері 0,25 м x 10 мм хроматографиялық колонканы пайдаланады. Колонканы сыналатын затпен бірінші белгіге дейін толтырады, ал екінші белгіге дейін *сумен P* толтырады. Колонкадан алғашқы тамшылар аға бастағанда екінші белгіге дейін *сумен P* тағы *толтырады* және колонкадан алғашқы 5 мл судың ағу уақытын өлшейді. Ағынның жылдамдығы кемінде 1 мл/мин болуға тиіс.

Түсі (2.1.2.2, метод I). Фильтрлеу жылдамдығына сынау кезінде алынған элюат түссіз болуға тиіс.

Қышқылдығы немесе сілтілігі. 1,00 г-ға 10 мл су P қосады, тез шайқайды және 5 мин бойы ұстайды. Суспензияны жуынды суда бейтарап реакцияға дейін, алдын ала ыстық *сумен P* жуылған фильтр арқылы фильтрлейді. 2,0 мл фильтратқа 0,05 мл *қызыл метил P* ерітіндісін қосады; ерітінді сары түске боялуға тиіс. 2,0 мл фильтратқа 0,05 мл *фенолфталеин ерітіндісін P1* қосады; ерітіндінің сәл қызғылт түске боялуына жол беріледі.

Суда еритін заттар. 10,0 г-ды мөлшері 0,25 м x 10 мм хроматографиялық колонкаға салады, сумен Р элюирлейді, алғашқы 20 мл элюатты жинайды, кепкенге дейін булайды, қалдықты 100 °С-дан 105 °С-ға дейінгі температурада кептіреді. Қалдық массасы 10 мг-дан артық болмауға тиіс.

Темір (2.1.4.9). 200 ppm-нан көп емес.

0,50 г-ға 10 мл хлорсутек қышқылы Р1 мен судың Р тең көлемдерінің қоспасын қосады, тез шайқайды, 5 мин бойы ұстайды және фильтрлейді. 1,0 мл фильтрат темірге сынақтан өтуге тиіс.

Қыздырғаннан кейін массасын жоғалтуы. 0,5 %-дан көп емес.

Қыздыру кезінде (600 ± 50 °С) заттың түсі қоңыр немесе қара болуға тиіс.

Оттегі. O₂. (M_r 32,00).

Кемінде 99,99 % (көл/көл) O₂ бар.

Азот және аргон. 100 ppm көп емес.

Көміртек диоксиді. 10 ppm көп емес.

Көміртек монооксиді. 5 ppm көп емес.

Қышқылды көк 83. C₄₅H₄₄N₃NaO₇S₂. (M_r 826). [6104-59-2].

Түс индексі (С. I.) № 42660.

Бриллиант көк. Кумасси бриллиант көк Р 250.

Қоңыр түсті ұнтақ. Суық суда ерімейді, қайнап тұрған суда және сусыз этанолда аз ериді, күкірт қышқылында, мұзды сірке қышқылында және сұйылтылған сілтілік металдар гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

Қышқылды көк 90. C₄₇H₄₈N₃NaO₇S₂. (M_r 854). [6104-58-1].

Түс индексі (С. I.) № 42655.

Натрий [4-[[4-[(4-этоксифенил)амино]фенил][[4-(этил)(3-сульфонатбензил)амино]фенил]метилен]циклогекса-2,5-диен-1-илиден](этил)-(3-сульфонатбензил)аммоний.

Күлгін жылтыры бар және металл сияқты жылтырағы бар сеппеленген бөлшектерімен қара-қоңыр түсті ұнтақ. Суда және сусыз этанолда ериді.

Кептірген кезде салмағын жоғалтуы (2.1.2.31). 5,0 % көп емес. 0,500 г кептіру шкафында 100 °С-дан 105 °С-ға дейінгі температурада кептіреді.

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$

құрғақ затқа шаққанда 500-ден артық. Анықтау толқын ұзындығы 577 нм болғанда, 0,01 г/л буферлік ерітіндідегі рН 7,0 ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Кептірген кезде салмағын жоғалтуы (2.1.2.31). 5,0 % көп емес.

0,500 г кептіру шкафында 100 °С-дан 105 °С-ға дейінгі температурада кептіреді.

Қышқылды көк 92. C₂₆H₁₆N₃Na₃O₁₀S₃. (M_r 695,6). [3861-73-2].

Түс индексі (С. I.) № 13390.

Көк кумасси. Аназолен натрий. Тринатрий 8-гидрокси-4'-(фениламино)азонафталин - 3,5',6-трисульфонаты.

Қара-көк түсті кристалдар. 96 % этанолда аз ериді, суда, ацетонда және этиленгликоль моноэтил эфирінде ериді.

Қышқылды көк 92 ерітіндісі.

0,5 г қышқылды көк 92 Р 10 мл мұзды сірке қышқылы Р, 45 мл 96 % этанол Р мен 45 мл су Р қоспасында ерітеді.

Клобетазол пропионаты. $C_{25}H_{32}ClFO_5$ (M_r 467,0). [25122-46-7].

21-Хлор-9-фтор-11b,17-дигидрокси-16b-метилпрегна-1,4диен-3,20-дион-17-пропионат.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда ерімейді, 96 % этанолда және ацетонда ериді.

$[\alpha]_D^{20}$

: шамамен + 104 (диоксанда).

Балқу температурасы шамамен 196 °С.

Кобальт нитраты. $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$. (M_r 291,0). [10026-22-9]. Кобальт нитраты (II) гексагидраты.

Анар түстес ұсақ кристалдар. Суда өте тез ериді.

Кобальт хлориді. $CoCl_2 \cdot 6H_2O$. (M_r 237,93). [7791-13-1]. Кобальт хлориді (II), гексагидрат.

Қызыл түсті кристалл ұнтақ немесе қара-қызыл түсті кристалдар. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда ериді.

Кодеин. $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$. (M_r 317,4). [6059-47-8]. 7,8-Дидегидро-4,5а-эпокси-3-метокси-17-метил- морфинан-6а-ол.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0 % және 101,0%-дан аспайтын $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$ бар.

Ақ немесе дерлік ақ кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Қайнап тұрған суда ериді, 96 % этанолда тез ериді.

Кодеин фосфаты. $C_{18}H_{24}NO_7P \cdot SH_2O$. (M_r 406,4). [52-28-8]. 7,8-Дидегидро-4, 5а - эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6а-ола фосфат гемигидраты.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5 % және 101,0 %-дан аспайтын $C_{18}H_{24}NO_7P \cdot SH_2O$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ, немесе кішігірім түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, 96 % этанолда аз ериді немесе тым аз ериді.

Конго қызыл. $C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$. (M_r 696,7). [573-58-0]. Динатрий (бифенил-4,4'-диил-бис- 2,2'азо)бис(1-аминонафталин-4-сульфонат).

Шульц көрсеткіші № 360.

Түс индексі (С.І.) № 22120.

Қоңырқай-қызыл түсті ұнтақ. Суда ериді.

Конго қызыл қағаз.

Фильтрлеу қағазын конго қызыл Р ерітіндісіне бірнеше минутқа салады. Кептіреді.

Конго қызыл ерітіндісі.

0,1 г конго қызылды Р 20 мл 96 % этанол Р мен су Р қоспасында ерітеді және ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізеді.

Сезгіштікке сынау. Көміртек диоксидінен бос 100 мл суға, Р 0,2 мл конго қызыл мен 0,3 мл 0,1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісін қосады; көк түске боялады, ол 0,3 мл-ден аспайтын 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосқан кезде қызғылт түске ауысуға тиіс.

Түсінің өзгеруі. рН 3,0-5,0 интервалында көктен қызғылт түске дейін.

Даршын альдегиді. C_9H_8O . (M_r 132,16). [104-55-2]. 3-Фенилпропеналь.

Сарғыштан жасылдау-сары түске дейінгі майлы сұйықтық. Суда аз ериді, 96 % этанолда өте тез ериді.

n_D^{20}

шамамен 1,620.

Салқын, жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Кортизон. $C_{21}H_{28}O_5$. (M_r 360,44). [53-06-5].

Кемінде 95,0 % $C_{21}H_{28}O_5$ бар.

Балқу температурасы 223 °С-дан 228 °С-ға дейін.

Кортизон ацетаты. $C_{23}H_{30}O_6$. (M_r 402,5). [50-04-4]. 17-Гидрокси-3,11,20-триооксопрегн- 4-ен-21-илацетат.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 97,0% және 103,0% аспайтын $C_{23}H_{30}O_6$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, метиленхлоридте тез ериді, диоксанда ериді, ацетонда бәсең ериді, 96% этанолда және метанолда аз ериді. Полиморфизмі бар.

Кофеин. $C_8H_{10}N_4O_2$. (M_r 194,2). [58-08-2]. 1,3,7-Триметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5 % және 101,5 % аспайтын $C_8H_{10}N_4O_2$ бар.

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалл ұнтақ немесе жібектей кристалдар. Тез сублимирленеді.

Суда бәсең ериді, қайнап тұрған суда тез ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Сілтілік бензоаттардың немесе салицилаттардың концентрацияланған ерітінділерінде ериді.

Кофе қышқылы. $C_9H_8O_4$. (M_r 180,16). [331-39-5]. (E)-3-(3,4-дигидроксифенил) пропан қышқылы.

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалдар немесе пластинкалар. Ыстық суда және 96 % этанолда тез ериді, суық суда бәсең ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 225 °С.

pH 7,6 жаңа дайындалған ерітіндінің толқындардың ұзындығы 293 нм және 329 нм болған кезде екі сіңіру максимумы бар (2.1.2.24).

Еритін крахмал. [9005-84-9].

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ.

Крахмал ерітіндісі.

1,0 г *еритін крахмалды P P 5* мл *сумен P* ұнтаққа айналдырып үккілейді, алынған қоспаны үнемі араластыра отырып, 10 мг *сынап йодиді бар* 100 мл қайнап тұрған *суға P* баяу құяды.

Реактивті әрбір пайдаланған сайын сезгіштікке сынауды жүргізеді.

Сезгіштікке сынау. 1 мл крахмал ерітіндісі мен 20 мл *су P* қоспасына шамамен 50 мг *калий йодиді P* және 0,05 мл *йод ерітіндісін P1* қосады; ерітінді көк түске боялуға тиіс.

Крахмал ерітіндісі P1.

1 г *еритін крахмалды P* аз мөлшердегі суық *сумен P* араластырады. Алынған қоспаны араластырып тұрып 200 мл қайнап тұрған *суға P* қосады, 250 мг *салицил қышқылын P* қосады, 3 мин бойы қайнатады және бірден салқындатады.

Сақтау мерзімі. 4 °С-дан 10 °С-ға дейінгі температурада 2 аптадан 3 аптаға дейін.

Жаңа крахмал ерітіндісін баламалылық тұрғысынан көк түстен түссізге бірден ауыспаған жағдайда дайындайды.

Сезгіштікке сынау. 2 мл *крахмал ерітіндісіне P1* 20 мл *су P*, шамамен 50 мг *калий йодидін P* және 0,05 мл *йод ерітіндісін P1* қосады; алынған ерітіндінің түсі көк болуға тиіс.

Крахмал ерітіндісі P2.

1,0 г *еритін крахмалды P* 5 мл *сумен P* үккілейді және қоспаны араластырып тұрып 100 мл қайнап тұрған *суға P* құяды. Жаңа дайындалған ерітіндіні пайдаланады.

Сезгіштікке сынау. 1 мл *крахмал ерітіндісіне P1* 20 мл *су P*, шамамен 50 мг *калий йодидін P* және 0,05 мл *йод ерітіндісін P1* қосады; алынған ерітіндінің түсі көк болуға тиіс.

Йодидтерден бос крахмал ерітіндісі,

Ерітіндіні *крахмал ерітіндісіне P арналған нұсқауларға сәйкес*, бірақ сынап йодидінсіз дайындайды. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Калий йодиді бар крахмал ерітіндісі.

0,75 г калий йодидін P 100 мл суда P ерітеді, қайнағанға дейін қыздырады және араластырып тұрып 0,5 г еритін крахмалдың P 35 мл судағы P ерітіндісін құяды. 2 мин бойы қайнатады және салқындатады.

Сезгіштікке сынау.

15 мл крахмалдың калий йодидімен ерітіндісінен, 0,05 мл мұзды сірке қышқылынан P және 0,3 мл йод ерітіндісінен тұратын қоспа P2; қоспаның түсі көк болуға тиіс.

Крезол. C₇H₈O. (M_r 108,14). [95-48-7]. о-Крезол. 2-Метилфенол.

Кристалдар немесе жарықта және ауада қараятын суытылған сұйықтық. Сусыз этанолмен араласады, шамамен судың 50 бөлігінде және сілтілік металдар гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 1,05.

n_D^{20}

1,540-тан 1,550-ге дейін.

Қайнау температурасы шамамен 190 °С.

Қатаю температурасы (2.1.2.17). 30,5 °С-дан төмен емес.

Булағаннан кейінгі қалдық. 0,1 %-дан аспайды (м/м).

Су моншасында булайды және 100 °С-дан 105 °С-ға дейінгі температурада кептіреді

Оттегінен, жарықтан және ылғалдан қорғалған жерде сақтайды, пайдаланар алдында қайта айдайды.

Крезолды қызыл. C₂₁H₁₈O₅S. (M_r 382,4). [1733-12-6]. Крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3Н-2,1-Бензоксагиол-3-илиден)бис-(2-метилфенол)S,S -диоксид.

Қызғылт-қоңыр түсті кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, 96 % этанолда және сұйылтылған сілтілік металдар гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

Крезолды қызыл ерітіндісі.

0,1 г крезолды қызылды P 2,65 мл 0,1 M натрий гидроксиді ерітіндісі мен 20 мл 96 % этанол P қоспасында ерітеді, ерітінді көлемін сумен P 100 мл-ге жеткізеді.

Сезгіштікке сынау. Көміртек диоксидінен бос 100 мл суға P 0,1 мл крезолды қызыл ерітіндісін және 0,15 мл 0,02 M натрий гидроксиді ерітіндісін қосады; қызыл күрең-қызыл түске боялады, ол 0,15 мл және одан аспайтын 0,02 M хлорсутек қышқылын қосқан кезде сары түске ауысуға тиіс.

Түсінің өзгеруі. рН 7,0-ден 8,6-ға дейінгі интервалда сарыдан қызыл түске дейін.

м-Крезолды қызылкүрең. $C_{21}H_{18}O_5S$. (M_r 382,43). [2303-01-7].

м-Крезолсульфонфталеин.

Зәйтүн жасыл түсті кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, 96 % этанолда, мұзды сірке қышқылында және метанолда ериді.

м-Крезолды қызылкүрең ерітіндісі.

0,1 г м-крезолды қызылкүреңді Р 13 мл 0,01 М натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітеді, ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізеді және араластырады.

Түсінің өзгеруі. рН 1,2-ден 2,8-ге дейінгі интервалда қызылдан сарыға дейін. рН 7,4-тен 9,0-ға дейінгі интервалда сарыдан күлгінге дейін.

Кремнийвольфрам қышқылы.

$H_4SiW_{12}O_{40} \cdot H_2O$. [11130-20-4].

Ауаға жайылатын ақ немесе сарғыш-ақ түсті кристалдар. Суда және 96 % этанолда өте тез ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Кристалл күлгін. $C_{25}H_{30}ClN_3$. (M_r 408,0). [548-62-9].

Шульц көрсеткіші № 78.

Түс индексі (С. I.) № 42555. Гексаметилпарарозанилин хлориді.

Қара жасыл түсті кристалдар немесе ұнтақ. Суда және 96 % этанолда ериді.

Кристалл күлгін ерітіндісі.

0,5 г кристалл күлгінді Р сусыз сірке қышқылында Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

Сезгіштікке сынау. 50 мл сусыз сірке қышқылына Р 0,1 мл кристалл күлгін ерітіндісін қосады; көгілдір-күлгін түске боялады, ол 0,1 мл 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісін қосқан кезде көгілдір-жасыл түске ауысуы тиіс.

Ксантгидрол. $C_{13}H_{10}O_2$. (M_r 198,22). [90-46-0]. 9-Ксантенол.

Кемінде 90,0 % $C_{13}H_{10}O_2$ бар. Ақтан ашық-сары түске дейінгі ұнтақ. Суда тым аз ериді, 96 % этанолда және мұзды сірке қышқылында ериді. Сондай-ақ 90 г/л-дан 110 г/л-ға дейінгі метанолдағы ксантгидрол бар Р ерітінді түрінде де болады.

Балқу температурасы шамамен 123 °С.

Санын анықтау. 0,300 г ксантгидролды сыйымдылығы 250 мл колбаға салады, 3 мл метанолда Р ерітеді немесе 3,0 мл ерітіндіні пайдаланады. 50 мл мұзды сірке қышқылын Р және шайқап тұрып тамшылатып 20 г/л несепнәр Р 25 мл ерітіндісін қосады. 12 сағат ұстайды, одан кейін шыны фильтр (16) арқылы фильтрлейді (2.1.1.2). Фильтрдегі шөгіндіні 20 мл 96 % этанолмен Р шаяды, 100 °С-дан 105 °С-ға дейінгі температурада кептіреді және өлшейді.

Шөгіндінің 1 г-ы 0,9429 г ксантгидролға сәйкес келеді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды. Метанолды ерітіндіні герметикалық жабылған кішігірім ампулаларда сақтайды және қажет болса пайдаланар алдында фильтрлейді.

Ксантгидрол Р1.

Ксантгидролға Р арналған талаптардан және мынадай қосымша талаптан өтуге тиіс. Кемінде 98 % $C_{13}H_{10}O_2$ бар.

Ксантгидрол ерітіндісі.

100 мл сусыз сірке қышқылына Р 0,1 мл 100 г/л ксантгидролдың Р метанолдаға Р ерітіндісін, 1 мл хлорсутек қышқылын Р қосады және пайдаланар алдында 24 сағат ұстайды.

Ксиленол қызғылт сары. $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$. (M_r 761). [3618-43-7]. Тетранатрий 3,3'-(3Н--2,1-бензоксатиол-3-илиден)бис[(6-гидрокси-5-метил-3,1-фенилен) метилениминобисацетат] S,S-диоксид.

Қызғылт-қоңырқай түсті кристалл ұнтақ. Суда ериді.

Ксиленол қызғылт сарының индикаторлық қоспасы.

Ксиленол қызғылт сарының Р 1 бөлігін калий нитратының Р 99 бөлігімен ұнтақ қылып үккілейді.

Сезгіштікке сынау.

50 мл суға Р 1 мл сұйылтылған сірке қышқылын Р, 50 мг ксиленол қызғылт сарының индикаторлық қоспасын және 0,05 мл ерітінді қорғасын(II) нитратын Р қосады. Ерітіндінің түсі сарыдан күлгін-қызылға ауысқанға дейін гексаметилентетраминді Р қосады; 0,1 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісін қосқаннан кейін ерітіндінің түсі сарыға ауысуға тиіс.

Ксилоза. $C_5H_{10}O_5$. (M_r 150,1). [58-86-6]. D-Ксилопираноза.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз инелер.

Суда тез ериді, ыстық 96% этанолда ериді.

Ксилол. C_8H_{10} . (M_r 106,17). [1330-20-7].

Изомерлер қоспасы. Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолмен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,867.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,497.

Қайнау температурасы шамамен 138 °С.

о-Ксилол. C_8H_{10} . (M_r 106,17). [95-47-6]. 1,2-Диметилбензол.

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолмен араласады

шамамен 0,881.

n_{20D} шамамен 1,505.

Қайнау температурасы шамамен 144 °С.

Балқу температурасы шамамен -25 °С.

м-Ксилол. C_8H_{10} . (M_r 106,17). [108-38-3]. 1,2-Диметилбензол.

Мөлдір түссіз, тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,884.

n_D^{20}

шамамен 1,497.

Қайнау температурасы шамамен 139 °С.

Балқу температурасы шамамен 47 °С.

Жүгері майы.

Zea mays L. тұқымынан сығу немесе экстракциялау арқылы алынатын майлы сұйықтық.

Ашық-сары немесе сары түсті мөлдір май.

Суда және 96% этанолда мүлде ерімейді, мұнай эфирімен (40 - 60 °С) және метиленхлоридпен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,920.

n_D^{20}

шамамен 1,474.

Кумасси бояғыш ерітіндісі.

1,25 г/л қышқыл көктің 83 Р мұзды сірке қышқылы Р - метанол Р - су Р ерітінділері (1:4:5) қоспасындағы ерітіндісі. Филтрлейді.

Кумасси көк. [3861-73-2]. Қараңыз. Қышқылды көк 92 Р.

Кумасси көк ерітіндісі. Қараңыз. Қышқылды көк ерітіндісі 92 Р.

Куркумин. $C_{21}H_{20}O_6$. (M_r 368,38). [458-37-7]. 1,7-Бис(4-гидрокси-3-метоксифенил) гепта-1,6-диен-3,5-дион.

Қызғылт сары-қоңыр түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, мұзды сірке қышқылында ериді.

Балқу температурасы шамамен 183 °С.

Лавандулол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,25). [498-16-8]. (R)-5-метил-2-(1-метилэтил)-4-гексан-1-ол.

Өзіне тән иісі бар майлы сұйықтық.

Газды хроматографияда пайдаланылатын лавандулол мынадай сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) *Лаванда майы* жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. Сыналатын субстанция.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген лавандулол кемінде 90,0 % болуға тиіс.

Лавандулол ацетаты. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196,3). [25905-14-0]. 2-Изопропенил-5-метилгекс-4-ен-1-ил ацетат.

Өзіне тән иісі бар түссіз сұйықтық.

Газды хроматографияда пайдаланылатын лавандулол ацетаты мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) *Лаванда майы* жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. Сыналатын субстанция.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген лавандулол ацетаты 93,0 % болуға тиіс.

Лакмус. [1393-92-6].

Шульц көрсеткіші № 1386.

Rosella, Лесанога немесе басқа әртүрлі қына түрлерінен алынған көк-күлгін түсті пигмент. Суда ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Түсінің өзгеруі. рН 5-8 интервалында қызылдан көк түске дейін.

Лакмус көк қағаз.

Лакмустың ірі етіп ұсақталған 10 бөлігін *P* 96 % этанолдың *P* 100 бөлігімен 1 сағат бойы қайнатады. Спиртті декантациялайды, қалдыққа 96 % этанолдың *P* 45 бөлігінен және судың *P* 55 бөлігінен тұратын қоспаны қосады. 2 күннен кейін мөлдір сұйықтықты декантациялайды, фильтрлеу қағазының жолақтарына алынған ерітіндіні сіңдіреді және кептіреді.

Сезгіштікке сынау. Мөлшері 10 мм x 60 мм фильтрлеу қағазының жолағын 10 мл 0,02 М хлорсутек қышқылы мен 90 мл судың *P* қоспасына салады. Шайқаған кезде қағаз 45 с ішінде қызыл түске боялуға тиіс.

Лакмус қызыл қағаз.

Лакмустың көк экстрактына көк түсі қызылға ауысқанға дейін сұйылтылған хлорсутек қышқылын тамшылатып құяды. Фильтрлеу қағазының жолақтарына алынған ерітіндіні сіңдіреді және кептіреді.

Сезгіштікке сынау. Мөлшері 10 мм x 60 мм фильтрлеу қағазының жолағын 10 мл 0,02 М хлорсутек қышқылы мен 90 мл судың Р қоспасына салады. Шайқаған кезде қағаз 45 с бойы көк түске боялады.

Лактобион қышқылы. $C_{12}H_{22}O_{11}$. (M_r 358,30). [96-82-2].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда тез ериді, 96 % этанолда дерлік ерімейді.

Балқу температурасы шамамен 115 °С.

Лактоза. $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$. (M_r 360,3). [5989-81-1]. Лактоза моногидраты. О-b-d-Галактопиранозил-(1→4)-a-d-глюкопираноз.

Ақ немесе дерлік ақ кристалл ұнтақ.

Суда тез ериді, этанолда (96%) мүлде ерімейді.

Лантан (III) нитраты. $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. (M_r 433,0). [10277-43-7].

Лантан нитраты (III) гексагидраты. Ауаға жайылатын түссіз кристалдар.

Суда тез ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Лантан (III) нитраты ерітіндісі.

50 г/л ерітінді.

Лантан триоксиді. La_2O_3 . (M_r 325,81). [1312-81-8]. Лантан(III) оксиді.

Дерлік ақ түсті аморфты ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, сұйылтылған минералды қышқылдарда ериді, ауадан көміртек диоксидін сіңіреді.

Кальций. 5 ppm көп емес.

Лантан хлориді ерітіндісі.

58,65 г лантан триоксидіне Р 100 мл хлорсутек қышқылын Р баяу қосады, қайнағанға дейін қыздырады, салқындатады және ерітінді көлемін сумен Р 1000,0 мл-ге жеткізеді.

Лаурил спирті. $C_{12}H_{26}O$. (M_r 186,3). [112-53-8]. Додекан-1-ол.

d_{20}^{20}

шамамен 0,820.

Қайнау температурасы 24 °С-дан 27 °С-ға дейін.

Кемінде 98,0 % $C_{12}H_{26}O$ бар. Газды хроматография әдісімен анықтайды.

Лейцин. $C_6H_{13}NO_2$. (M_r 131,2). [61-90-5]. (2S)-2-Амин-4-метилпентан қышқылы.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5 % және 101,0 % аспайтын $C_6H_{13}NO_2$ бар.

Ферментация өнімін, экстракт немесе ақуыз гидролизатын білдіреді.

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалл ұнтақ немесе жылтыр пластинкалар.

Суда бәсең ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Сұйылтылған минералды қышқылдарда және сұйылтылған сілтілік металдар гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

Лимонен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,23). [5989-27-5]. D-Лимонен. (+)-*l*-Мента-1,8-диен. (R)-4-Изопропенил-1-метилциклогекс-1-ен.

Түссіз сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда ериді.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,84.

$$n_D^{20}$$

1,471-ден 1,474-ке дейін.

$$[\alpha]_D^{20}$$

шамамен + 124.

Қайнау температурасы 175 °С-дан 177 °С-ға дейін.

Газды хроматографияда пайдаланылатын лимонен мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Бұрыш жалбыз майы жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес сыналатын ерітінді ретінде лимоненді пайдалана отырып жүргізіледі.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген лимонен кемінде 99% болуға тиіс.

Лимон қышқылы моногидраты.

$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$. (M_r 210,1). [5949-29-1]. 2-Гидрокси-пропан-1,2,3-трикарбон қышқылы моногидраты.

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 99,5 % және 100,5 % аспайтын $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ, түссіз кристалдар немесе гранулалар. Ауада желмен мүжіледі.

Суда өте тез ериді, 96 % этанолда тез ериді.

Темірге сынауда пайдаланған кезде лимон қышқылы мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

0,5 г лимон қышқылын 10 мл суда *P* ерітеді, 0,1 мл *тиогликоль қышқылын P* қосады, араластырады, сілтілік реакцияға дейін *аммиак* ерітіндісін *P* қосады және алынған ерітіндінің көлемін *сумен P* 20 мл-ге жеткізеді. Ерітінді қызғылт түске боялмауға тиіс.

Лимон қышқылы сусыз. $C_6H_8O_7$. (M_r 192,1). [77-92-9]. 2-Гидроксипропан-1,2,3-трикарбон қышқылы.

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 99,5 % және 100,5 %-дан аспайтын $C_6H_8O_7$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ, түссіз кристалдар немесе гранулалар.

Суда өте тез ериді, 96 % этанолда тез ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 153 °С.

Лимон майы.

Жылумен өңдеусіз механикалық құралдарды пайдалана отырып, *Citrus limon (L.) Burman fil* жас қабығынан алынған эфир майы.

Мөлдір, жылжымалы, боз-сары немесе жасылтқым-сары сұйықтық. Төмен температурада лайланады. Өзіне тән иісі бар.

Линалил ацетаты. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196,3). [115-95-7]. (RS)-1,5-диметил-1 -винилгекс-4 -енил-ацетат.

Түссіз немесе сәл сары, бергамоттың және лаванданың күшті иісі бар сұйықтық.

$$d_{25}^{25}$$

0,895-тен 0,912-ге дейін.

$$n_D^{20}$$

1,448-ден 1,451-ге дейін.

Қайнау температурасы шамамен 215 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын Линалил ацетаты мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Тәрәнжі гүлінің майы жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес, сыналатын ерітінді ретінде линалил ацетатын пайдалана отырып жүргізіледі.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген линалилацет кемінде 95,0 % болуға тиіс.

Линалол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,25). [78-70-6]. (RS)-3,7-Диметил-окта-1,6-диен-3-ол.

Екі стереоизомер (ликареол және кориандрол) қоспасы.

Сұйықтық. Суда мүлде ерімейді.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,860.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,462.

Қайнау температурасы шамамен 200 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын линалол мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Газды хроматография (2.1.2.27) әдісімен *Анис майы* жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес, сыналатын ерітінді ретінде линалолды пайдалана отырып жүргізеді.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген линалол кемінде 98,0 % болуға тиіс.

Литий. Li. (Ar 6,94). [7439-93-2].

Жұмсақ металл, жаңа кескен жері күміс түстес-сұр түсті, ауамен байланысқан кезде тез көмескіленеді. Сутегін және литий гидроксиді ерітіндісін түзе отырып, сумен шапшаң реакцияға түседі; сутегін және литий метоксиді ерітіндісін түзе отырып метанолда ериді; мұнай эфирінде дерлік ерімейді.

Мұнай эфирдің немесе сұйық парафиннің астында сақтайды.

Литий гидроксиді. LiOH·H₂O. (M_r 41,96). [1310-66-3]. Гидроксид литий моногидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті гранулалы ұнтақ. Күшті сілті болып табылады, суды және көміртек диоксидін тез сіңіреді, суда ериді, 96 % этанолда бәсең ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Литий карбонаты. Li₂CO₃. (M_r 73,89). [554-13-2]. Дилитий карбонаты.

Ақ немесе ақшыл түсті жеңіл ұнтақ. Суда бәсең ериді, 96 % этанолда тым аз ериді. Қаннықан ерітіндіде 20 °С температурада шамамен 13 г/л Li₂CO₃ болады.

Литий сусыз метабораты. LiBO₂. (M_r 49,75). [13453-69-5]. Литий метабораты.

Литий сульфаты. Li₂SO₄·H₂O. (M_r 127,96). [10102-25-7]. Дилитий сульфаты моногидраты.

Түссіз кристалдар. Суда тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Литий хлориді. LiCl. (M_r 42,39). [7447-41-8]. Литий хлориді.

Кристалл ұнтақ немесе гранулалар, немесе кубик кристалдар; ауада жайылады. Суда тез ериді, ацетонда және 96 % этанолда ериді. Судағы ерітінділердің бейтарап немесе бәсең сілтілік реакциясы бар. Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Люголь ерітіндісі.

0,5 г йодты *P* және 1 г калий йодидін *P* судың *P* аздаған мөлшерінде ерітеді және алынған ерітінді көлемін сумен *P* 100 мл-ге жеткізеді.

Магний. Mg. (Ar 24,31). [7439-95-4].

Күміс түстес-ақ түсті таспа, немесе жоңқа, немесе сым немесе сұр түсті ұнтақ.

Магний ацетаты. C₄H₆MgO₄·4H₂O (M_r 214,45). [16674-78-5]. Магний ацетаты тетрагидраты.

Ауада жайылатын түссіз кристалдар. Суда және 96 % этанолда тез ериді. Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Магний нитраты. $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 256,41). [13446-18-9]. Магний нитраты гексагидраты.

Ауада жайылатын түссіз мөлдір кристалдар. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда тез ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Магний нитраты ерітіндісі.

17,3 г магний нитратын Р 5 мл суда Р абайлап қыздырып ерітеді, 80 мл 96 % этанол Р қосады, салқындатады және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100,0 мл-ге жеткізеді

Магний нитраты ерітіндісі Р1.

20 г магний нитратын Р ($\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) дистилляцияланған деиондалған Р суда абайлап қыздырып ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді. Тікелей пайдаланар алдында 10 мл алынған ерітіндіні дистилляцияланған деиондалған сумен Р 100 мл көлемге жеткізеді. 5 мкл ерітіндіде 0,06 мг $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ бар.

Магний оксиді. MgO . (M_r 40,30). [1309-48-4]. Магний жеңіл оксидінде қыздырылған субстанцияға шаққанда кемінде 98,0 % және 100,5 % аспайтын MgO бар.

Ақ немесе ақшыл түсті ұсақ аморфты ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді. Араластырылған қышқылдарда газ көпіршіктерін бәсең бөле отырып ериді.

Магний оксиді Р1.

Мынадай өзгерістерді қоса алғанда магний оксидіне Р арналған талаптардан өтуге тиіс.

Мышьяк (2.1.4.2, әдіс А). 2 ppm көп емес.

0,5 г магний оксидін 5 мл су Р мен 5 мл хлорсутек қышқылы Р1 қоспасында ерітеді.

Ауыр металдар (2.1.4.8, әдіс А). 10 ppm көп емес. 1,0 г магний оксидін 3 мл су Р мен 7 мл хлорсутек қышқылы Р1 қоспасында ерітеді, 0,05 мл фенолфталеин ерітіндісін Р және концентрацияланған аммиак ерітіндісін Р қызғылт түс алғанға дейін қосады. Аммиактың артық бөлігін мұзды сірке қышқылымен Р бейтараптандырады, 0,5 мл қышқылдың артығын қосады, сумен Р 20 мл көлемге жеткізеді және қажет болғанда фильтрлейді. 12 мл ерітінді ауыр металдарға сынақтан өтуге тиіс. Салыстыру ерітіндісін 5 мл стандартты қорғасын ерітіндісі (1 ppm Pb^{2+}) Р мен 5 мл суды Р пайдалана отырып дайындайды.

Темір (2.1.4.9). 50 ppm көп емес. 0,2 г магний оксидін 6 мл сұйылтылған хлорсутек қышқылында Р ерітеді және ерітінді көлемін сумен Р 10 мл-ге жеткізеді.

Магний ауыр оксиді. MgO . (M_r 40,30). [1309-48-4].

Қыздырылған субстанцияға шаққанда кемінде 98,0 % және 100,5 % аспайтын MgO бар.

Ақ немесе ақшыл түсті ұсақ ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді. Араластырылған қышқылдарда газ көпіршіктерін бәсең бөле отырып ериді.

Магний сульфаты. $MgSO_4 \cdot 7H_2O$. (M_r 246,5). [10034-99-8]. Мыс сульфаты (II) гептагидраты.

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0 % және 100,5 % аспайтын $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе жылтыр түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, қайнап тұрған суда өте тез ериді, 96 % этанолда мүлде ерімейді.

Магний хлориді. $MgCl_2 \cdot 6H_2O$. (M_r 203,3). [7791-18-6]. Магний хлориді гексагидраты.

Кемінде 98,0 % және 101,0 % аспайтын $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ бар.

Түссіз кристалдар. Гигроскопиялық.

Суда өте тез ериді, легко 96 % этанолда ериді.

Макрогол 200. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 200.

Мөлдір түссіз немесе дерлік түссіз тұтқыр сұйықтық. Ацетонда және сусыз этанолда тез ериді, қанық майларда дерлік ерімейді.

d_{20}^{20}

шамамен 1,127.

n_D^{20}

шамамен 1,450.

Макрогол 200 P1.

500 мл *макроголды 200 P* сыйымдылығы 1000 мл түбі дөңгелек колбаға салады, ротациялық буландырғышты және 1,5 кПа-дан 2,5 кПа-ға дейінгі вакуумды пайдалана отырып 60 °C температурада 6 сағат бойы ұшпа заттарды айдайды.

Макрогол 300. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 300.

Мөлдір, тұтқыр, түссіз немесе дерлік түссіз гигроскопиялық сұйықтық.

Сумен араласады, ацетонда, 96 % этанолда және метиленхлоридте өте тез ериді, қанық және минералды майларда дерлік ерімейді.

Макрогол 400. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 400.

Мөлдір, тұтқыр, түссіз немесе дерлік түссіз гигроскопиялық сұйықтық.

Сумен араласады, ацетонда, 96 % этанолда және метиленхлоридте өте тез ериді, қанық және минералды майларда дерлік ерімейді.

Макрогол 600. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 600.

Мөлдір, тұтқыр, түссіз немесе дерлік түссіз гигроскопиялық сұйықтық.

Сумен араласады, ацетонда, 96 % этанолда және метиленхлоридте өте тез ериді, қанық және минералды майларда дерлік ерімейді.

Макрогол 1000. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 1000.

Ақ немесе дерлік ақ, гигроскопиялы, балауыз тәріздес немесе парафин тәріздес масса.

Суда өте тез ериді, 96 % этанолда және метиленхлоридте тез ериді, қанық және минералды майларда дерлік ерімейді.

Макрогол 1500. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 1500.

Ақ немесе дерлік ақ, балауыз тәріздес немесе парафин тәріздес масса.

Суда және метиленхлоридте өте тез ериді, 96 % этанолда тез ериді, қанық және минералды майларда дерлік ерімейді.

Макрогол 20 000. Полиэтиленгликоль 20 000.

Ақ немесе дерлік ақ, балауыз тәріздес немесе парафин тәріздес масса.

Суда өте тез ериді, метиленхлоридте ериді, 96 % этанолда, қанық және минералды майларда мүлде ерімейді.

Макрогол 20 000 2-нитротерефталат.

Полиэтиленгликоль 20 000 2-нитротерефталат.

Макрогол 20 000 Р 2-нитротерефталат қышқылымен өңдеумен модификацияланған.

Қатты балауыз тәріздес, ақ немесе дерлік ақ түсті масса. Ацетонда ериді.

Малахитті жасыл. $C_{23}H_{25}ClN_2$. (M_r 364,91). [123333-61-9]. [4-[[4-(диметиламино)фенил]фенил-метилен]-циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диметиламмоний хлориді.

Шульц көрсеткіші № 754.

Түс индексі (С. I.) № 42000.

Металл жылтырағы бар жасыл түсті кристалдар. Суда көкшіл-жасыл түсті ерітінді түзе отырып өте тез ериді, 96 % этанолда және метанолда ериді.

96 % этанолдағы Р 0,01 г/л ерітіндінің толқын ұзындығы 617 нм болғанда сіңіруі ең үлкен (2.1.2.24) болады.

Малахитті жасыл ерітіндісі.

Сусыз сірке қышқылындағы 5 г/л ерітінді Р.

Малеин қышқылы. $C_4H_4O_4$. (M_r 116,1). [110-16-7]. (Z)-Бутендион қышқылы.

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 99,0 % және 101,0% аспайтын $C_4H_4O_4$ бар.

Ақ түсті кристалл ұнтақ. Суда және 96 % этанолда тез ериді.

Малеин ангидридi. $C_4H_2O_3$. (M_r 98,06). [108-31-6]. Бутендион ангидридi. 2,5-Фурандион.

Ақ немесе дерлік ақ түсті кристалдар. Суда малеин қышқылын түзе отырып ериді, ацетонда және этилацетатта өте тез ериді, толуолда, 96 % этанолда күрделі эфир түзе отырып тез ериді, мұнай эфирінде тым аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 52 °С.

Толуолда ерімейтін кез келген қалдық 5 %-дан аспауға тиіс (малеин қышқылы).

Малеин ангидридi ерiтiндiсi.

5 г малеин ангидридiн Р толуолда Р ерiтедi және ерiтiндi көлемiн дәл сол ерiткiшпен 100 мл-ге жеткiзедi.

Сақтау мерзiмi 1 ай. Ерiтiндi лайланған жағдайда филтрлейдi.

Маннит. $C_6H_{14}O_6$. (M_r 182,2). [69-65-8]. D-маннитол.

Сусыз субстанцияға шаққанда кемiнде 97,0 % және 102,0 % аспайтын $C_6H_{14}O_6$ бар.

Ақ немесе ақшыл түстi кристалдар немесе ұнтақ.

Суда тез еридi, 96 % этанолда мүлде ерiмейдi.

Полиморфизм тудырады.

Манноза. $C_6H_{12}O_6$. (M_r 180,16). [3458-28-4]. D-(+)-Манноза.

Ақ немесе ақшыл түстi кристалл немесе ұсақ кристалл ұнтақ. Суда өте тез еридi, сусыз этанолда аз еридi.

$[\alpha]_D^{20}$

+ 13,7-ден + 14,7-ге дейiн. Анықтау шамамен 0,05 % NH_3 бар 200 г/л судағы ерiтiндiнi Р пайдалана отырып жүргiзiледi.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 132 °С.

Марганец сульфаты. $MnSO_4 \cdot H_2O$. (M_r 169,02). [10034-96-5]. Марганец сульфаты (II) моногидраты.

Боз-қызғылт түстi кристалл ұнтақ немесе кристалдар. Суда тез еридi, 96 % этанолда мүлде ерiмейдi.

Қыздырғаннан кейiн массасын жоғалтуы. 10,0 %-дан 12,0 %-ға дейiн. Анықтау 500 ± 50 °С температурада 1,000 г жүргiзiледi.

Май қышқылы. $C_4H_8O_2$. (M_r 88,11). [107-92-6]. Бутан қышқылы.

Кемiнде 99,0 % $C_4H_8O_2$ бар. Майлы сұйықтық. Сумен және 96 % этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,96.

n_D^{20}

шамамен 1,398.

Қайнау температурасы шамамен 163 °С.

Мыс(II) ацетаты. $C_4H_6CuO_4 \cdot H_2O$. (M_r 199,65). [6046-93-1]. Мыс ацетаты (II) моногидраты.

Көгілдір-жасыл түсті кристалдар немесе ұнтақ. Қайнап тұрған суда тез ериді, суда және 96 % этанолда ериді, 85 % глицеринде аз ериді.

Мыс(II) нитраты. $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$. (M_r 241,62). [10031-43-3]. Мыс нитраты (II) тригидраты.

Көк түсті кристалдар. Гигроскопиялы, суда өте тез ериді, судағы ерітіндінің өте қышқыл реакциясы бар, 96 % этанолда және сұйылтылған азот қышқылында тез ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Мыс сульфаты пентагидраты. $CuSO_4 \cdot 5H_2O$. (M_r 249,67). [7758-99-8]. Мыс сульфаты (II) пентагидраты.

Көк түсті ұнтақ немесе кристалдар. Ауада желмен баяу мүжіледі, суда өте тез ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Мыс сульфаты ерітіндісі.

125 г/л ерітінді.

Мыс тетрааммиакат аммиакты ерітіндісі.

34,5 г мыс сульфатын *P* 100 мл суда *P* ерітеді, араластырып тұрып концентрацияланған аммиак ерітіндісін *P* түзілген қалдық ерігенге дейін тамшылатып қосады. Температураны 20 °С-дан төмен ұстай отырып, үздіксіз шайқау арқылы 30 мл концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісін *P* тамшылатып қосады. Шыны фильтр арқылы фильтрлейді (2.1.1.2), тұнық фильтрат алғанға дейін сумен *P* шаяды. 200 мл концентрацияланған аммиак ерітіндісімен *P* шайқайды және шыны фильтр арқылы фильтрлейді (2.1.1.2), одан кейін тұнбаны барынша азайту үшін қайта фильтрлейді.

Мыс хлориді. $CuCl_2 \cdot 2H_2O$. (M_r 170,48). [10125-13-0]. Мыс хлориді(II) дигидраты.

Жасылдау-көгілдір түсті ауада жайылатын ұнтақ немесе кристалдар, құрғақ ауада желмен мүжіледі. Суда, 96 % этанолда және метанолда тез ериді, ацетонда бәсең ериді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

Мыс эдетаты ерітіндісі.

20 г/л мыс ацетатының 2 мл ерітіндісіне *P* 2 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісін қосады және ерітінді көлемін сумен *P* 50 мл-ге жеткізеді.

Мыс-тартрат ерітіндісі.

A ерітіндісі. 34,6 г мыс(II) сульфатын *P* суда *P* ерітеді, ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 500 мл-ге жеткізеді.

В ерітіндісі. 173 г калий-натрий тартратын Р және 50 г натрий гидроксидін Р 400 мл суда Р ерітеді. Қайнағанға дейін қыздырады, салқындатады, алынған ерітінді көлемін көміртек диоксидінен бос сумен Р 500 мл-ге жеткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында А және В ерітінділерінің бірдей көлемдерін араластырады.

Мыс-тартрат ерітіндісі Р2.

5 г/л мыс сульфаты Р және 10 г/л калий тартраты Р бар 1 мл ерітіндіні 50 мл натрий карбонаты ерітіндімен Р1 араластырады.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Мыс-тартрат ерітіндісі Р3.

10 г/л мыс сульфаты пентагидраты Р ерітіндісі мен 20 г/л натрий тартраты Р ерітіндісінің бірдей көлемдерін араластырады.

1,0 мл алынған ерітіндіге 50 мл натрий карбонаты ерітіндісін Р2 қосады. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Мыс-тартрат ерітіндісі Р4.

А ерітіндісі. 150 г/л мыс сульфаты Р ерітіндісі.

В ерітіндісі. 2,5 г сусыз натрий карбонатын Р, 2,5 г калий-натрий тартратын Р, 2,0 г натрий гидрокарбонатын Р және 20,0 г сусыз натрий сульфатын Р суда Р ерітеді, алынған ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында А және В ерітінділерін 1:25 қатынаста араластырады.

Мыс-цитрат ерітіндісі.

25 г мыс сульфатын Р, 50 г лимон қышқылын Р және 144 г сусыз натрий карбонатын Р суда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 1000 мл-ге жеткізеді.

Мыс-цитрат ерітіндісі Р1.

25 г мыс сульфатын Р, 50 г лимон қышқылын Р және 144 г сусыз натрий карбонатын Р суда Р ерітеді және ерітінді көлемін дәл сол еріткішпен 1000 мл-ге жеткізеді (сыналатын ерітінді).

Ерітіндіні мына талаптардан өтетіндей етіп түзетеді:

а) 25,0 мл сыналатын ерітіндіге 3 г калий йодидін Р қосады, одан кейін абайлап аздаған порциялармен 25 мл 25 % (м/м) күкірт қышқылы ерітіндісін Р қосады және индикатор ретінде 0,5 мл крахмал ерітіндісін Р пайдалана отырып, 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлейді, оны титрлеудің аяғында қосады.

Титрлеуге 24,5 мл-ден 25,5 мл-ге дейін 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі жұмсалуда тиіс.

б) 10,0 мл сыналатын ерітіндіні сумен Р 100,0 мл көлемге жеткізеді және араластырады. 10,0 мл алынған ерітіндіге 25,0 мл 0,1 М хлорсутек қышқылын қосады, 1

сағат бойы су моншасында қыздырады, салқындатады, сумен *P* бастапқы көлемге жеткізеді және индикатор ретінде 0,1 мл *фенолфталеин ерітіндісін P10* пайдалана отырып, 1 *M* натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді.

Титрлеуге 5,7 мл-ден 6,3 мл-ге дейін 0,1 *M* натрий гидроксиді ерітіндісі жұмсалуға тиіс.

с) 10,0 мл сыналатын ерітіндіні сумен *P* 100,0 мл көлемге жеткізеді және араластырады. 10,0 мл алынған ерітіндіні индикатор ретінде 0,1 мл *фенолфталеин ерітіндісін P1* пайдалана отырып, 0,1 *M* хлорсутек қышқылымен титрлейді.

Титрлеуге 6,0 мл-ден 7,5 мл-ге дейін 0,1 *M* хлорсутек қышқылы жұмсалуға тиіс.

Мыс. Су. (A_r 63,55). [7440-50-8].

Тазартылған фольга, жоңқа, сым немесе электролиттік таза металл ұнтақ.

Мезитилоксид. $C_6H_{10}O$. (M_r 98,14). [141-79-7]. 4-Метилпент-3-ен-2-он.

Түссіз майлы сұйықтық. 30 бөлік суда ериді, органикалық ерітінділердің көпшілігімен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,858.

Қайнау температурасы 129 °C-дан 130 °C-ға дейін.

Меклозин гидрохлориді. $C_{25}H_{27}Cl_2N_2$. (M_r 463,9). [1104-22-9]. 1-[(RS)-(4-Хлорфенил) фенилметил]-4-[(3-метилфенил) метил] пиперазин дигидрохлориді.

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 98,0 % және 102,0 % аспайтын $C_{25}H_{27}Cl_2 \cdot 2HCl$ бар.

Ақ немесе сарғыш-ақ түсті кристалл ұнтақ, сәл гигроскопиялық.

Суда аз ериді, 96 % этанолда және метиленхлоридте ериді.

Меламин. $C_3H_6N_6$. (M_r 126,14). [108-78-1]. 1,3,5-Триазин-2,4,6-триамин.

Ақ немесе ақшыл түсті аморфты ұнтақ. Суда және 96 % этанолда тым аз ериді.

Менадион. $C_{11}H_8O_2$. (M_r 172,2). [58-27-5]. 2-Метилнафталин-1,4-дион.

Менадионда құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5 % және 101,0% аспайтын $C_{11}H_8O_2$ бар.

Боз-сары кристалл ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, толуолда тез ериді, спиртте және метанолда бәсең ериді. Жарыққа сезімтал.

Ментилацетат. $C_{12}H_{22}O_2$. (M_r 198,3). [2623-23-6]. 2-Изопропил-5-метилциклогексилацетат.

Түссіз сұйықтық. Суда аз ериді, 96 % этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,92.

n_D^{20}

шамамен 1,447.

Қайнау температурасы шамамен 228 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын ментилацетат мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Бұрыш жалбыз майы жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес ментилацетатты сыналатын ерітінді ретінде пайдалана отырып жүргізіледі.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген ментилацетат кемінде 97,0 % болуға тиіс

Ментол. $C_{10}H_{20}O$. (M_r 156,3). [2216-51-5].

Левоментол (1R,2S,5R)-5-метил-2-(1-метилэтил) циклогексанолды білдіреді.

Призмалық немесе істікті, түссіз, жылтыр кристалдар.

Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда және мұнай эфирінде өте тез ериді, қанық майларда және вазелин майында тез ериді, глицеринде тым аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 43 °С.

Рацемикалық ментол (1RS,2SR,5RS)-5-метил-2-(1-метилэтил) циклогексанолдың бірдей бөлшектерінің қоспасын білдіреді.

Сусымалы немесе агломераттар түріндегі кристалл ұнтақ немесе призмалық немесе істікті түссіз жылтыр кристалдар.

Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда және мұнай эфирінде өте тез ериді, қанық майларда және сұйық парафинде тез ериді, глицеринде тым аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 34 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын ментол мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Рацемикалық ментол жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес Жақын қоспалар сынағында газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген ментола кемінде 98,0 % болуға тиіс.

Ментон. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,25). [14073-97-3]. (2S,5R)-2-Изопропил-5-метил-циклогексанон. (-)-транс-п-ментан-3-он. Әртүрлі изоментон мөлшері бар.

Түссіз сұйықтық. Суда тым аз ериді, 96 % этанолда өте тез ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 0,897.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,450.

Газды хроматографияда пайдаланылатын ментон мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау жүргізеді газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Бұрыш жалбыз майы жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес ментонды сыналатын ерітінді ретінде пайдалана отырып жүргізіледі.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген ментон 90,0 %-дан кем болмауға тиіс.

Ментофуран. $C_{10}H_{14}O$. (M_r 150,22). [17957-94-7]. 3,9-Эпокси-п-мента-3,8-диен. 3,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран.

Сәл көкшіл түсті сұйықтық. Суда тым аз ериді, 96 % этанолда ериді.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,965.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,480.

$$[\alpha]_D^{20}$$

шамамен + 93.

Қайнау температурасы 196 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын ментофуран мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Бұрыш жалбыз майы жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес ментофуранды сыналатын ерітінді ретінде пайдалана отырып жүргізіледі.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген ментофуран 97,0 %-дан кем болмауға тиіс.

Меркаптопурин. $C_5H_4N_4S \cdot H_2O$. (M_r 170,2). [6112-76-1]. 7H-Пурин-6-тиол моногидраты.

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 98,5 % және 101,0 % аспайтын $C_5H_4N_4S \cdot H_2O$ бар.

Сары түсті кристалл ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолда аз ериді.

Сілтілік металдар гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

2-Меркаптоэтанол. C_2H_6OS . (M_r 78,13). [60-24-2].

Сұйықтық, сумен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 1,116.

Қайнау температурасы шамамен 157 °С.

Метакрил қышқылы. $C_4H_6O_2$. (M_r 86,09). [79-41-4]. 2-Метилпроп-2-ен қышқылы.

Түссіз сұйықтық.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,431.

Қайнау температурасы шамамен 160 °С.

Балқу температурасы шамамен 16 °С.

Метанил сары. $C_{18}H_{14}N_3NaO_3S$. (M_r 375,38). [587-98-4]. Натрий 3-[4-(фениламино) фенилазо]бензолсульфонат.

Шульц көрсеткіші № 169.

Түс индексі (С. I.) № 13065.

Қоңырқай-сары түсті ұнтақ. Суда және 96 % этанолда ериді.

Метанил сары ерітіндісі.

Метанолдағы 1 г/л *P* ерітінді.

Сезгіштікке сынау. 50 мл сусыз сірке қышқылына *P* 0,1 мл метанил сары ерітіндісін қосады; қызғылт-қызыл түс пайда болады, ол 0,05 мл 0,1 *M* хлор қышқылы ерітіндісін қосқан кезде күлгін түске ауысады.

Түсінің өзгеруі. рН 1,2-2,3 интерваланда қызылдан қызғылт сары-сары түске дейін.

Метанол. CH_4O . (M_r 32,04). [67-56-1].

Мөлдір түссіз, тұтанғыш сұйықтық. Сумен және 96 % этанолмен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

0,791-ден 0,793-ке дейін.

Қайнау температурасы 64 °С-дан 65 °С-ға дейін.

Метанол Р1.

Метанолға Р арналған және мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Оптикалық тығыздықты (2.1.2.24) компенсациялық сұйықтық ретінде суды Р пайдаланып анықтайды:

толқын ұзындығы 210 нм болғанда ең үлкені 0,70, толқын ұзындығы 220 нм болғанда ең үлкені 0,30, толқын ұзындығы 230 нм болғанда ең үлкені 0,13, толқын ұзындығы 250 нм болғанда ең үлкені 0,02, толқын ұзындығы 260 нм болғанда ең үлкені 0,01 және одан көп.

Метанол Р2.

Сұйықтықты хроматографияда пайдаланылатын Метанол Р2 мынадай талаптан өтуге тиіс.

Кемінде 99,8 % CH_4O бар.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). 0,17 көп емес. Толқын ұзындығы 225 нм болғанда , компенсациялық сұйықтық ретінде суды Р пайдаланып өлшейді.

Метанол қышқылдандырылған.

1,0 мл хлорсутек қышқылын Р1 метанолмен Р 100,0 мл көлемге жеткізеді.

Метанол сусыз. [67-56-1].

1000 мл метанолды Р 5 г магниймен Р өңдейді. Қажет болса 0,1 мл сынап хлориді Р ерітіндісін қосып реакция шақырады. Газ бөлінуі тоқтағаннан кейін сұйықтықты қайта айдайды, айдалған затты құрғақ контейнерге сақтайды және ылғалдан қорғайды.

Су (2.1.5.12). 0,3 г/л көп емес.

Альдегидтерден бос метанол.

25 г йодты Р 1л метанолда Р ерітеді, алынған ерітіндіні үнемі араластыра отырып 400 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісіне қосады, одан кейін 150 мл су Р қосады және 16 сағатқа қалдырады. Фильтрлейді және йодоформ иісі кеткенге дейін кері тоназытқышпен қайнатады. Ерітіндіні фракциялық қайта айдау арқылы қайта айдайды.

10^{-3} % көп емес альдегидтер мен кетондар бар.

Метансульфон қышқылы. $\text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$. (M_r 96,1). [75-75-2].

Шамамен 20 °С температурада қатаятын мөлдір түссіз сұйықтық.

Сумен араласады, толуолда аз ериді, гександа дерлік ерімейді.

d_{20}^{20}

шамамен 1,48.

n_D^{20}

шамамен 1,430.

Метафосфор қышқылы. $(\text{HPO}_3)_x$ [37267-86-0].

Белгілі бір мөлшерде натрий метафосфаты бар шыны тәріздес кесектер немесе таяқшалар. Гироскопиялы, суда өте тез ериді.

Нитраттар. 1,0 г-ды 10 мл сумен Р қайнатады, салқындатады, 1 мл индигокармин ерітіндісін Р, 10 мл азоттан бос күкірт қышқылын Р қосады және қайнағанға дейін қыздырады. Көк түс толық жоғалып кетпеуге тиіс.

Қалпына келтіретін заттар. H_3PO_3 шаққанда 0,01 % көп емес.

35,0 г 50 мл суда Р ерітеді, 5 мл 200 г/л күкірт қышқылы Р ерітіндісін, 50 мг калий бромидін Р және 5,0 мл 0,02 М калий броматы ерітіндісін қосады және су моншасында 30 мин бойы қыздырады; салқындатады, 0,5 г калий йодидін Р қосады және бөлінген

йодты 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен, индикатор ретінде 1 мл крахмал ерітіндісін Р пайдалана отырып титрлейді. Бақылау тәжірибесін жүргізеді.

1 мл 0,02 М калий броматы ерітіндісі 4,10 мг H_3PO_3 сәйкес келеді.

Ауа өтпейтін контейнерде сақтайды.

4-Метиламинофенол сульфаты.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. (M_r 344,38). [55-55-0]. Метол.

Түссіз кристалдар. Суда өте тез ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 260 °С.

Метилантранилат. $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$. (M_r 151,16). [134-20-3]. Метил-2-аминобензоат.

Түссіз кристалдар немесе түссізден сарғыш түске дейінгі. Суда ериді, 96 % этанолда тез ериді.

Балқу температурасы 24 °С-дан 25 °С-ға дейін.

Газды хроматографияда пайдаланылатын метилантранилат мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Тәрәнжі гүлдерінің майы жеке фармакопоя бабының нұсқауларына сәйкес, сыналатын ерітінді ретінде метилантранилатты пайдалана отырып жүргізіледі.

Іштен қалыпқа келтіру әдісімен есептелген метилантранилат 95,0 %-дан кем болмауға тиіс.

Метиларахидат. $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2$. (M_r 326,56). [1120-28-1]. Метилэйкозаноат.

Кемінде 98,0 % $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2$ бар.

Анықтау газды хроматография әдісімен (2.4.22) жүргізіледі.

Ақтан сары түске дейінгі кристалл масса. 96 % этанолда және мұнай эфирінде ериді

Балқу температурасы шамамен 46 °С.

Метилацетат. $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$. (M_r 74,08). [79-20-9].

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда ериді, 96 % этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,933.

n_D^{20}

шамамен 1,361.

Қайнау температурасы 56 °С-дан 58 °С-ға дейін.

Метилбегенат. $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_2$. (M_r 354,61). [929-77-1]. Метилдокозаноат.

Балқу температурасы 54 °С-дан 55 °С-ға дейін.

Метилбензотиазолонгидразон гидрохлориді. $C_8H_{10}ClN_3S \cdot H_2O$. (M_r 233,72).

[38894-11-0]. 3-Метилбензотиазол-2(3H)-он гидразон гидрохлориді моногидраты.

Дерлік ақ немесе сарғыш түсті кристалл ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 270 °С.

Альдегидтерді анықтау үшін жарамдылығын сынау. 2 мл альдегидтерден бос метанолға Р 60 мкл 1 г/л пропан альдегидінің Р метанолдағы альдегидтерден бос ерітіндісін Р және 5 мл 4 г/л метилбензотиазолонгидразон гидрохлориді ерітіндісін қосады, араластырады және 30 минутқа қалдырады. Пропан альдегиді жоқ бақылау ерітіндісін дайындайды. Сыналатын және бақылау ерітіндісіне 25,0 мл-ден 2 г/л *темір(III) хлориді Р* ерітіндісін қосады, әрбір ерітіндінің көлемін *ацетонмен Р* 100,0 мл-ге жеткізеді және араластырады. Сыналатын ерітіндінің толқын ұзындығы 660 нм болғанда, компенсациялық сұйықтық ретінде бақылау ерітіндісін пайдалану арқылы өлшенген оптикалық тығыздығы (2.1.2.24) кемінде 0,62 болуға тиіс.

2-Метилбутан. C_5H_{12} . (M_r 72,15). [78-78-4]. Изопентан.

Кемінде 99,5 % C_5H_{12} бар.

Түссіз, тез тұтанғыш сұйықтық.

d_{20}^{20}

шамамен 0,621.

n_D^{20}

шамамен 1,354.

Қайнау температурасы шамамен 29 °С.

Су (2.1.5.12). 0,02 % көп емес.

Булағаннан кейінгі қалдық. 3·10⁻⁴ % көп емес.

Оптикалық тығыздығын (2.1.2.24) компенсациялық сұйықтық ретінде суды Р пайдаланып анықтайды: толқын ұзындығы 210 нм болғанда ең үлкені 0,30, толқын ұзындығы 220 нм болғанда ең үлкені 0,07, толқын ұзындығы 240 нм болғанда ең үлкені 0,01 және одан көп.

2-Метилбутен. C_5H_{10} . (M_r 70,13). [513-35-9].

Өте тез тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолмен араласады.

Қайнау температурасы 37,5 °С-дан 38,5 °С-ға дейін.

Метилдеканوات. $C_{11}H_{22}O_2$. (M_r 186,29). [110-42-9].

Кемінде 99,0 % $C_{11}H_{22}O_2$ бар.

Мөлдір түссіз немесе сары түсті сұйықтық. Мұнай эфирінде ериді.

d_{20}^{20}

0,871-ден 0,876-ға дейін.

n_D^{20}

1,425-тен 1,426-ға дейін.

Бөтен қоспалар. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі, мына заттар ерітінділерінің әрқайсысының бірдей көлемдерін хроматографиялайды:

0,02 г/л метилдеcanoаттың дисульфид көміртегіндегі Р ерітіндісі (ерітінді А), 2 г/л метилдеcanoаттың дисульфид көміртегіндегі Р ерітіндісі (В ерітіндісі), көміртек дисульфиді ерітіндісі Р (ерітінді С).

Хроматографиялауды Ланолин жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес бутилгидрокситолуолды сынау жағдайларында жүргізеді.

(В) ерітіндісі хроматограммасында, негізгі пик пен ерітінді пигін қоспағанда, барлық пиктер алаңдарының жиынтығы (А) ерітіндісі хроматограммасындағы негізгі пик алаңынан кем болуға тиіс.

3-О-Метилдопамин гидрохлориді. $C_9H_{14}ClNO_2$. (M_r 203,67). [1477-68-5]. 4-(2-Аминоэтил)-2-метоксифенол гидрохлориді.

Балқу температурасы 213 °С-дан 215 °С-ға дейін.

4-О-Метилдопамин гидрохлориді. $C_9H_{14}ClNO_2$. (M_r 203,67). [645-33-0]. 5-(2-Аминоэтил)-2-метоксифенол гидрохлориді.

Балқу температурасы 207 °С-дан 208 °С-ға дейін.

Метиленбисакриламид. $C_7H_{10}N_2O_2$. (M_r 154,17). [110-26-9]. *N,N'*-Метиленбиспропенамид.

Ақ немесе ақшыл түсті өте ұсақ ұнтақ. Суда аз ериді, 96 % этанолда ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы 300 °С.

Метилен көк. $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot H_2O$. (M_r 319,90, сусыз). [122965-43-9]. 3,7-Диметиламинофенотиазин-5 хлориді.

Шульц көрсеткіші № 1038.

Түс индексі (С. I.) № 52015.

Өртүрлі гидратирленген формаларда болады және құрамында 22 %-ға дейін су бар.

Қара жасыл немесе жасыл-қола түсті кристалл ұнтақ. Суда тез ериді, 96 % этанолда ериді.

Метиленхлорид. CH_2Cl_2 . (M_r 84,93). [75-09-2]. Дихлорметан.

Түссіз сұйықтық. Суда бәсең ериді, 96 % этанолмен араласады.

Қайнау температурасы 39 °С-дан 42 °С-ға дейін.

Флуориметрияда пайдаланылатын метиленхлорид мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Флуоресценция. Толқын ұзындығы 365 нм жарықпен сәулелендірген кезде толқын ұзындығы 460 нм болғанда қабат қалыңдығы 1 см кюветте өлшенген сіңіру (2.1.2.20) дәл сондай жағдайларда өлшенген, 0,5 М күкірт қышқылы ерітіндісіндегі 2Ч10-Зрртхинина Р бар ерітіндінің сіңіруінен қарқындырақ болуға тиіс.

Метиленхлорид қышқылдандырылған.

100 мл метиленхлоридке Р 10 мл хлорсутек қышқылын Р қосады, шайқайды. Қабаттар бөлінгеннен кейін төменгі қабатты пайдаланады.

Метилизобутилкетон. С₆Н₁₂О. (M_r 100,16). [108-10-1]. 4-Метил-2-пентанон.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда аз ериді, органикалық ерітінділердің көпшілігімен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,80.

Қайнау температурасы шамамен 115 °С.

Қайта айдаудың температуралық шектері (2.1.2.11). 100 мл қайта айдайды. Қайта айдау температурасының интервалы 4,0 °С-дан аспауға тиіс; 1 мл-ден 95 мл-ге дейін қайта айдалуға тиіс.

Булаудан кейінгі қалдық. 0,01 % көп емес. Су моншасында булайды, қалдықты 100 °С-дан 105 °С-ға дейінгі температурада кептіреді.

Метилизобутилкетон Р1.

50 мл жаңа қайта айдалған метилизобутилкетонды Р 0,5 мл хлорсутек қышқылымен Р1 1 мин бойы шайқайды. Қабаттар бөлінгеннен кейін төменгі қабатты алып тастайды. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Метилкапрат.

Қараңыз. Метилдеканат Р.

Метилкаприлат. С₉Н₁₈О₂. (M_r 158,24). [111-11-5]. Метилоктаноат.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,876.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,417.

Қайнау температурасы 193 °С-дан 194 °С-ға дейін.

Метилкапроат. С₇Н₁₄О₂ (M_r 130,18). [106-70-7]. Метилгексаноат.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,885.

n_D^{20}

шамамен 1,405.

Қайнау температурасы: 150 °С-дан 151 °С-ға дейін.

Метиллаурат. $C_{13}H_{26}O_2$. (M_r 214,34). [111 -82-0]. Метилдодеканоат.

Кемінде 98,0 % $C_{13}H_{26}O_2$ бар. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Түссіз немесе сары түсті сұйықтық. 96 % этанолда ериді мұнай эфирінде және.

d_{20}^{20} шамамен 0,87.

n_D^{20}

шамамен 1,431.

Балқу температурасы шамамен 5 °С.

Метиллигноцерат. $C_{25}H_{50}O_2$. (M_r 382,66). [2442-49-1]. Метилтетракозаноат.

Үлпектер.

Балқу температурасы шамамен 58 °С.

Метиллинолеат. $C_{19}H_{34}O_2$. (M_r 294,47). [112-63-0]. Метил-(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат.

d_{20}^{20} шамамен 0,888.

n_D^{20}

шамамен 1,466.

Қайнау температурасы 207 °С-дан 208 °С-ға дейін.

Метиллиноленат. $C_{19}H_{32}O_2$. (M_r 292,46). [301-00-8]. Метил-(9Z, 12Z, 15Z)-октадека-9,12,15-триеноат. Метил-а-линоленат.

d_{20}^{20} шамамен 0,901.

n_D^{20}

шамамен 1,471.

Қайнау температурасы шамамен 207 °С.

Метилмаргарат. $C_{18}H_{36}O_2$. (M_r 284,48). [1731-92-6]. Метилгептадеканоат.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ.

Балқу температурасы 32 °С-дан 34 °С-ға дейін.

Сереноа пальмасы жемістері жеке фармакопея бабындағы май қышқылдарының жиынтығын санмен анықтау кезінде пайдаланылатын метилмаргарат мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) *Сереноа пальмасы жемістері жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.*

Қалыптандыру әдісімен есептелген метилмаргарат кемінде 97 % болуға тиіс.

Метилметакрилат. $C_5H_8O_2$. (M_r 100,12). [80-62-6]. Метил-2-метилпроп-2-еноат.

Түссіз сұйықтық.

n_D^{20}

шамамен 1,414.

Қайнау температурасы шамамен 100 °С.

Балқу температурасы шамамен - 48 °С.

Қолайлы тұрақтандырғыш реагенті бар.

Метилмиристат. $C_{15}H_{30}O_2$. (M_r 242,40). [124-10-7]. Метилтетрадеканоат.

Кемінде 98,0 % $C_{15}H_{30}O_2$ бар. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Түссіз немесе ашық-сары түсті сұйықтық. 96 % спиртте және мұнай эфирінде ериді.

d_{20}^{20} шамамен 0,87.

n_D^{20}

шамамен 1,437.

Балқу температурасы шамамен 20 °С.

Метил жасыл. $C_{26}H_{33}Cl_2N_3$. (M_r 458,5). [7114-03-6].

2-[[4-(Диметиламино)фенил][4-(диметилиминио)циклогекса-2,5-диенилиден]-метилфенил]три-метиламмоний дихлориді.

Шульц көрсеткіші 788.

Түс индексі (С. I.) № 42585.

Жасыл түсті ұнтақ. Суда, күкірт қышқылында ериді, сары түс пайда болады, сумен сұйылтылған кезде жасылға айналады.

Метил жасыл-йодомеркурат қағазы.

Қолайлы фильтрлеу қағазының жұқа жолақтары 40 г/л метил жасыл Р ерітіндісіне батырылады, ауада кептіріледі, содан кейін 1 г/л калий йодиді Р және 200 г/л сынап йодиді Р бар ерітіндіге батырылады.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды. Сақтау мерзімі 48 сағ.

Метил қызыл. $C_{15}H_{15}N_3O_2$. (M_r 269,30). [493-52-7]. 2-(4-Диметиламинофенилазо) бензой қышқылы.

Шульц көрсеткіші № 250.

Түс индексі (С.І.) № 13020.

Қою қызыл түсті ұнтақ немесе күлгін түсті кристалдар.

Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда ериді.

Метил қызыл аралас ерітіндісі.

0,1 г метил қызыл Р мен 50 мг метил көкті Р 100 мл 96 % этанолда Р ерітеді.

Түсінің өзгеруі. рН 5,2-5,6 интервалында қызыл-күлгіннен жасылға дейін.

Метил қызыл ерітіндісі.

50 М_r метил қызыл Р 1,86 мл 0,1 м натрий гидроксиді ерітіндісінде және 50 мл 96% этанол Р қоспасында ерітіледі, ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізеді.

Сезгіштікке сынау. Көміртегі диоксиді жоқ 100 мл суға Р 0,0 мл метил қызыл Р ерітіндісі және 0,05 мл 0,02 М хлорсутегі қышқылы қосылады; қызыл тотығу пайда болады, ол 0,1 мл 0,02 м натрий гидроксиді ерітіндісін қосқан кезде сарыға айналуы тиіс.

Түсінің өзгеруі. рН 4,4-6,0 интервалында қызылдан сарыға дейін.

Метил қызғылт сары. C₁₄H₁₄K₃NO₃8. (M_r 327,33). [547-58-0]. Натрий 4'-(диметиламин)азобензол-4-сульфонат.

Шульц көрсеткіші № 176.

Түс индексі (С. І.) № 13025. Сарғыш-сары түсті кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Метил қызғылт сары аралас ерітіндісі.

20 мг метил қызғылт сары Р және 0,1 г бромкрезол жасыл Р 1 мл 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітіліп, ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізеді.

Түсінің өзгеруі. рН 3,0-4,4 интервалында сарғыштан сарғыш-жасылға дейін.

Метил қызғылт сары ерітіндісі.

0,1 г метил қызғылт сарыны Р 80 мл суда Р ерітеді және 96% этанолмен Р ерітіндісінің көлемін 100 мл-ге жеткізеді.

Сезгіштікке сынау. Көміртегі диоксиді жоқ 100 мл суға Р 0,1 мл метил қызғылт сары Р ерітіндісі қосылады; сары бояу пайда болады, ол 0,1 мл-ден аспайтын 0,1 М хлорсутегі қышқылын қосқанда қызылға айналуы тиіс.

Түсінің өзгеруі. рН 3,0-4,4 интервалында қызылдан сарыға дейін.

Метилолеат. C₁₉H₃₆O₂. (M_r 296,49). [112-62-9]. Метил-(9z)-октадек-9-енат.

Құрамында кемінде 98,0% C₁₉H₃₆O₂ бар. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Түссіз немесе сәл сары түсті сұйықтық. 96% этанол мен мұнай эфирінде ериді.

d₂₀ 20 шамамен 0,88.

n_D^{20}

шамамен 1,452.

Метилпальмитат. $C_{17}H_{34}O_2$. (M_r 270,45). [112-39-0]. Метилгексадеканонат.

Құрамында кемінде 98,0% $C_{17}H_{34}O_2$ бар. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Ақ немесе сары түсті кристалл масса. 96% этанол мен мұнай эфирінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 30 °С.

Метилпальмитолат. $C_{17}H_{32}O_2$ (M_r 268,43). [1120-25-8]. Метил-(9z)-гексадек-9-еноат

d2020 шамамен 0,876.

 n_D^{20}

шамамен 1,451.

Метилпарагидроксибензоат. $C_8H_8O_3$. (M_r 152,1). [99-76-3]. Метил-4-гидроксибензоат.

Құрамында кемінде 98,0% және 102,0%-дан артық емес $C_8H_8O_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда өте аз ериді, 96% этанол мен метанолда тез ериді.

4-Метилпентан-2-ол. $C_6H_{14}O$. (M_r 102,17). [108-11-2].

Мөлдір түссіз, ұшпа сұйықтық.

d2020 шамамен 0,802.

 n_D^{20}

шамамен 1,411.

Қайнау температурасы шамамен 132 °С.

Метилпиперазин. $C_5H_{12}N_2$. (M_r 100,16). [109-01-3]. 1-Метилпиперазин.

Түссіз сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араласады.

d2020 шамамен 0,90.

 n_D^{20}

шамамен 1,466.

Қайнау температурасы шамамен 138 °С.

4-(4-Метилпиперидин-1-ил)пиридин. $C_{11}H_{16}N_2$. (M_r 176,26). [80965-30-6].

Мөлдір сұйықтық.

 n_D^{20}

шамамен 1,565.

2-Метилпропанол. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,12). [78-83-1]. Изобутил спирті. 2-Метилпропан-1-ол.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда ериді, 96% этанолмен араласады.
 d_{20}^{20} шамамен 0,80.

n_D^{20}

,397-ден 1,399-ға дейін.

Қайнау температурасы шамамен 107 °С.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 107 °С-дан 109 °С-ға дейін; кем дегенде 96% қайта айдалуға тиіс.

2-Метил-2-пропанол. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,12). [75-65-0]. 1,1-Диметилэтил спирті. трет-Бутил спирті.

Мөлдір түссіз сұйықтық немесе кристалл масса. Суда ериді, 96% этанолмен араласады.

Қатаю температурасы (2.1.2.17). Шамамен 25 °С.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 81 °С-дан 83 °С-ға дейін; кем дегенде 95% қайта айдалуға тиіс.

Метилстеарат. $C_{19}H_{38}O_2$. (M_r 298,5). [112-61-8]. Метилоктадеканоат.

Құрамында кемінде 98,0% $C_{19}H_{38}O_2$ бар.

Анықтау газды хроматография әдісімен (2.4.22) жүргізіледі.

Ақ немесе сары түсті кристалл масса. 96% этанол мен мұнай эфирінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 38 °С.

Метилтридеканоат. $C_{14}H_{28}O_2$. (M_r 228,37). [1731-88-0].

Түссіз немесе сәл сарғыш түсті сұйықтық. 96% этанол мен мұнай эфирінде ериді.
 d_{20}^{20} шамамен 0,86.

n_D^{20}

шамамен 1,441.

Балқу температурасы шамамен 6 °С.

Метилтрикозаноат. $C_{24}H_{48}O_2$. (M_r 368,64). [2433-97-8]. Трикозан қышқылының метил эфирі.

Құрамында кемінде 99,0% $C_{24}H_{48}O_2$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда мүлде ерімейді, гександа ериді.

Балқу температурасы 55 °С-ден 56 °С-ға дейін.

Метилфенилоксазолилбензол. $C_{26}H_{20}N_2O_2$. (M_r 392,45). [3073-87-8]. 1,4-Бис[2-(4-метил-3-фенил)оксазолил]-бензол.

Көк флуоресценциясы бар жасыл-сары түсті ұсақ ұнтақ немесе ұсақ кристалдар. 96% этанолда ериді, ксилолда баяу ериді.

Балқу температурасы шамамен 233 °С.

Сұйық сцинтилляция үшін пайдаланылатын метилфенилоксазолилбензол тазалық дәрежесіне сәйкес болуы тиіс.

Метилцеллолоза 450. [9004-67-5]. Целлюлозаның метил эфирі.

Ішінара О-метилденген целлюлозаның құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 26,0% және 33,0%-дан аспайтын метоксигрупп (-OCH₃ M_r 31,03) бар.

Ақ, сарғыш-ақ немесе сұр-ақ түсті ұнтақ немесе түйіршіктер. Кептіруден кейін гигроскопиялық.

Ыстық суда, ацетонда, сусыз этанолда және толуолда мүлде ерімейді. Коллоидті ерітінді түзе отырып, суық суда ериді.

Номиналды тұтқырлығы: 450 мПа·с.

Метилциннамат. $C_{10}H_{10}O_2$. (M_r 162,19). [103-26-4].

Түссіз кристалдар. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда ериді.

n_D^{20}

шамамен 1,56

Қайнау температурасы шамамен 260 °С.

Балқу температурасы 34 °С-дан 36 °С-ға дейін.

Метилэтилкетон. C_4H_8O . (M_r 72,11). [78-93-3]. Этилметилкетон. 2-Бутанон.

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда өте тез ериді, 96% этанолмен араласады. d_{20}^{20} шамамен 0,81.

Қайнау температурасы 79 °С-дан 80 °С-ға дейін.

Метилэйкозеноат. $C_{21}H_{40}O_2$. (M_r 324,54). [2390-09-2]. Метил-(11Z)-эйкоз-11-еноат.

L-Метионин. $C_5H_{11}NO_2S$. (M_r 149,2). [63-68-3]. (2S)-2-Амино-4-(метилсульфанил) бутан қышқылы.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайтын $C_5H_{11}NO_2S$ бар.

Ақ немесе ақшыл кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда ериді, 96% этанолда өте аз ериді.

Метоксифенилсірке қышқылы. $C_9H_{10}O_3$. (M_r 166,17). [7021-09-2]. (RS)-2-Метокси-2-фенилсірке қышқылы.

Ақ түсті кристалл ұнтақ немесе ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда бәсең ериді, 96% этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 70 °С.

Метоксифенилацет қышқылының реактиві.

2,7 г метоксифенилсірке қышқылы Р 6 мл тетраметиламмоний гидроксиді Р ерітіндісінде ертіледі және 20 мл сусыз этанол Р қосады.

Пластикалық контейнерде сақтайды.

(RS)-Метотрексат. $C_{20}H_{22}N_8O_5$. (M_r 454,4). [60388-53-6]. (RS)-2-[4-[[[(2,4-диаминоптери-дин-6-ил)метил]-метиламин]бензоиламин] пентандион қышқылы.

Құрамында кемінде 96,0% $C_{20}H_{22}N_8O_5$ бар.

Балқу температурасы шамамен 195 °С.

Миозмин. $C_9H_{10}N_2$ (M_r 146,19). [532-12-7]. 3-(4,5-Дигидро-3Н-пиррол-2-ил) пиридин.

Түссіз кристалдар.

Балқу температурасы шамамен 45 °С.

Миристил спирті. $C_{14}H_{30}O$. (M_r 214,39). [112-72-1]. Тетрадекан-1-ол.

d_{20}^{20} шамамен 0,823.

Балқу температурасы 38 °С-дан 40 °С-ға дейін.

Миристицин. $C_{11}H_{12}O_3$. (M_r 192,21). [607-91-0]. 5-Аллил-1-метокси-2,3-метилendioксибензол. 4-Метокси-6-(проп-2-енил)-1,3-бензодиоксол.

Түссіз майлы сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолда аз ериді, толуол мен ксилолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,144.

n_D^{20}

шамамен 1,540.

Қайнау температурасы 276 °С-дан 277 °С-ға дейін.

Балқу температурасы шамамен 173 °С.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) Жұлдызды жеміс анисі жеке фармакопоя бабының нұсқауларына сәйкес жүргізіледі; алынған хроматограммада тек бір негізгі дақ анықталуға тиіс.

Салқын, жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Газды хроматографияда қолданылатын мирицицицин келесі қосымша талаптардан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Мускат майы жеке фармакопоя бабына сәйкес жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген миристицинді сақтау кем дегенде 95,0% болуы тиіс.

р-Мирцен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,23). [123-35-3]. 7-Метил-3-метиленокта-1,6-диен.

Жағымды иісі бар майлы сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолмен араласады, мұзды сірке қышқылында және сілтілі металл гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

d_{20}^{20} шамамен 0,794.

n_D^{20}

шамамен 1,470.

Газды хроматографияда қолданылатын р-Мирцен келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) сыналатын ерітінді ретінде Р-мирценді пайдаланып, Бұрышты жалбыз майы жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген Р-мирценнің құрамы кемінде 90,0% болуы тиіс.

Молекулалық елек.

Молекулалық елек натрий алюмосиликатынан тұрады. Ол тері тесігінің критерийлері 0,4 нм және диаметрі 2 мм болатын шарлар түрінде болады.

Молибденванадийлі реактив.

Сыйымдылығы 150 мл стаканда ұнтаққа үгітілген 4 г аммоний молибдаты Р және 0,1 г аммоний ванадаты Р араластырылады, 70 мл су Р қосылады және ерігенше шыны таяқшамен араластырылады. Бірнеше минуттан кейін мөлдір ерітінді пайда болуы тиіс, оған 20 мл азот қышқылы Р қосылады және ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізеді.

Сүт қышқылы. $C_3H_6O_3$. (M_r 90,1). [50-21-5].

2-гидроксипропан қышқылының, оның лактоил-сүт қышқылы және полисүт қышқылы сияқты конденсация өнімдерінің және судың қоспасы. Сүт қышқылы мен полисүт қышқылы арасындағы тепе-теңдік концентрация мен температураға байланысты. Әдетте бұл рацемат ((RS) - сүт қышқылы).

Құрамында кемінде 88,0 % (м/м) және 9,2,0 %-дан (м/м) аспайтын $C_3H_6O_3$ бар.

Түссіз немесе ашық сары түсті сироп тәрізді сұйықтық.

Сумен және 96% этанолмен араласады.

Сүт қышқылы реактиві.

А ерітіндісі. 60 мл сүт қышқылына Р 45 мл алдын ала фильтрленген қызыл суданмен G Р қыздырмай қанықтырылған сүт қышқылы Р ерітіндісі қосылады. Сүт қышқылы қызусыз баяу қанықтырылады, сондықтан әрдайым артық бояу қажет.

В ерітіндісі. 10 мл қаныққан *анилин Р* ерітіндісін дайындайды және фильтрден өткізеді.

С ерітіндісі. 75 мг калий йодиді *Р* суда *Р* ерітіліп, сол еріткішпен 70 мл көлеміне жеткізіледі. Алынған ерітіндіге 10 мл 96% этанол *Р* және 0,1 г йод *Р* қосылады және шайқалады.

А және В ерітінділері араластырылады, С ерітіндісі қосылады.

Морфин гидрохлориді. $C_{17}H_{20}ClNO_3 \cdot 3H_2O$. (M_r 375,8). [6055-06-7].

7,8-Дидегидро-4,5а-эпокси- 17-метилморфинан-3,6а-диолгидрогидрат.

Құрамында сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 98,0% және 102,0%-дан аспайтын $C_{17}H_{20}ClNO_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл, кристалл ұнтақ немесе түссіз, жібектей инелер немесе текше массалар құрғақ ауада ұшып кетеді.

Суда ериді, 96% этанолда аз ериді, толуолда мүлде ерімейді.

Морфолин. C_4H_9NO . (M_r 87,12). [110-91-8]. Тетрагидро-1,4-оксазин.

Түссіз, гигроскопиялық, тұтанғыш сұйықтық. Суда және 96% этанолда ериді. d_{20}^{20} шамамен 1,01.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 126 °С-дан 130 °С-ға дейін; кем дегенде 95% қайта айдалуға тиіс.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Мочевина. CH_4N_2O . (M_r 60,1). [57-13-6].

Құрамында сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 98,5% және 101,5%-дан аспайтын карбамид бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе мөлдір кристалдар. Аздап гигроскопиялық.

Суда өте тез ериді, 96% этанолда ериді, метиленхлоридте мүлде ерімейді.

Сусыз құмырсқа қышқылы. CH_2O_2 (M_r 46,03). [64-18-6].

Құрамында кемінде 98,0% (м/м) CH_2O_2 бар.

Түссіз сұйықтық. Коррозияны тудырады, сумен және 96% этанолмен араласады. d_{20}^{20} шамамен 1,22.

Санын анықтау. 10 мл су *Р* конустық колбаға салынып, дәл өлшенеді, шамамен 1 мл сусыз құмырсқа қышқылын тез қосып, қайтадан өлшенеді.

50 мл су *Р* қосып, индикатор ретінде 0,5 мл фенолфталеин *Р* ерітіндісін қолдана отырып, 1 м натрий гидроксиді ерітіндісімен титрленеді.

1 мл 1 м натрий гидроксиді ерітіндісі 46,03 мг CH_2O_2 -ге сәйкес келеді.

Мышьяк триоксиді. As_2O_3 . (M_r 197,8). [1327-53-3]. Мышьяк оксиді(III).

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе масса. Суда аздап ериді, қайнаған суда ериді.

Натрий. Na. (A_r 22,99). [7440-23-5].

Жаңа кесілген металл жылтыр күміс-сұр бетке ие. Ауада ол тез күңгірттенеді және натрий карбонатына айналатын натрий оксидіне толық тотығады. Сутегі мен натрий гидроксидін қалыптастыру үшін сумен қатты әрекеттеседі; сутегі мен натрий метилатын қалыптастыру үшін сусыз метанолда ериді; мұнай эфирінде мүлде ерімейді. Мұнай эфирінде немесе сұйық парафинде сақтайды.

Натрий азиді. NaN_3 . (M_r 65,02). [26628-22-8]. Натрий азиді.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ және ақ түсті кристалдар. Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Натрий арсениті. NaAsO_2 . (M_r 129,91). [7784-46-5]. Натрий метаарсениті.

Натрий арсениті ерітіндісі.

5,0 г натрий арсениті Р 30 мл 1 М натрий гидроксиді Р ерітіндісінде ерітіліп, 0 °С температураға дейін салқындатылады және 65 мл сұйылтылған хлорсутек қышқылын Р араластыру арқылы қосылады.

Натрий аскорбаты ерітіндісі. [134-03-2].

3,5 г аскорбин қышқылы Р 20 мл 1 м натрий гидроксиді Р ерітіндісінде ериді. Пайдаланар алдында бірден дайындаңыз.

Натрий ацетаты. $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. (M_r 136,1). [6131-90-4]. Натрий ацетаты тригидраты.

Құрамында құрғақ субстанцияға есептегенде кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайтын $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ бар.

Ақ немесе ақшыл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда өте тез ериді, 96% этанолда ериді.

Сусыз натрий ацетаты. $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$. (M_r 82,03). [127-09-3].

Түссіз кристалдар немесе түйіршіктер. Суда өте тез ериді, 96% этанолда баяу ериді.

Кептіру кезінде салмақ жоғалтуы (2.1.2.31). 2,0%-дан артық емес. Анықтау 105 °С температурада жүргізіледі.

Натрий бикарбонаты. [144-55-8].

Натрий гидрокарбонаты Р қараңыз.

Натрий бутансульфонаты. $\text{C}_4\text{H}_9\text{NaO}_3\text{S}$. (M_r 160,16). [2386-54-1]. Натрий бутансульфонаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда ериді.

Балқу температурасы 300 °С-дан жоғары.

Натрий висмутататы. NaBiO_3 . (M_r 279,97). [12232-99-4]. Натрий висмутататы.

Құрамында кемінде 85,0% NaBiO_3 бар.

Сары немесе сарғыш-қоңыр түсті ұнтақ. Ылғалдың немесе жоғары температураның әсерінен баяу ыдырайды, суық суда мүлде ерімейді.

Санын анықтау. 0,200 г-ны 10 мл калий йодиді Р ерітіндісінде 200 г/л суспензияланады, 20 мл сұйылтылған Р күкірт қышқылы қосылады және 1 мл крахмал Р ерітіндісін индикатор ретінде қолдана отырып, сарғыш түс алғанға дейін 0,1 м натрий тиосульфатының ерітіндісімен титрленеді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфатының ерітіндісі 14,00 мг NaBiO_3 сәйкес келеді.

Натрий вольфраматы. $\text{NaW}_4\text{-}2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 329,9). [10213-10-2]. Натрий вольфраматы дигидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. 96% этанолда мүлде ерімейтін ерітінді қалыптастыру үшін суда тез ериді.

Натрий гексансульфонаты. $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NaO}_3\text{S}$. (M_r 188,2). [2832-45-3]. Натрий гексансульфонаты.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда тез ериді.

Натрий гептансульфонаты. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NaO}_3\text{S}$. (M_r 202,3). [22767-50-6]. Натрий гептансульфонаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл масса. Суда тез ериді, метанолда ериді.

Натрий гептансульфонаты моногидраттары. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NaO}_3\text{S-H}_2\text{O}$. (M_r 220,3).

Құрамында сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 96% $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NaO}_3\text{S}$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда ериді, сусыз этанолда өте аз ериді.

Су (2.1.5.12). 8% артық емес. Анықтау 0,300 г-дан жүргізіледі.

Санын анықтау. 0,150 г 50 мл сусыз сірке қышқылында Р ерітіледі және 0,1 м хлор қышқылы ерітіндісімен потенциометриялық титрленеді (2.1.2.19).

1 мл 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісі 20,22 Мг $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NaO}_3\text{S}$ сәйкес келеді.

Натрий гидрокарбонаты. NaHCO_3 . (M_r 84,0). [144-55-8]. Натрий гидрокарбонаты.

Құрамында кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайтын NaHCO_3 бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Құрғақ затты немесе оның ерітіндісін жылыту натрий гидрокарбонатының натрий карбонатына біртіндеп айналуына әкеледі.

Натрий гидрокарбонаты ерітіндісі.

Ерітінді 42 г/л.

Натрий гидроксиді. NaOH . (M_r 40,00). [1310-73-2]. Натрий гидроксиді.

Құрамында шаққанда сілтілер жиынтығының кемінде 97,0% және 100,5%-дан аспайтын NaOH бар.

Түйіршіктер, таяқшалар немесе пластиналар түріндегі ақ немесе ақшыл түсті кристалл масса. Ауада жайылады, ауаның көміртегі диоксидін оңай жұтады.

Суда өте тез ериді, 96% этанолда тез ериді.

Натрий гидроксиді ерітіндісі.

20,0 г *натрий гидроксидін Р суда Р* ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100,0 мл-ге жеткізеді. Ерітінді концентрациясы индикатор ретінде *метил қызғылт сары Р* ерітіндісін қолдана отырып, 1 М *хлорсутегі қышқылымен* титрлеумен анықталады; қажет болған жағдайда ерітінді 200 г/л концентрациясына дейін күшейтіледі немесе сұйылтылады.

Натрий гидроксиді ерітіндісі 2М.

84 г *натрий гидроксидін Р көміртегі диоксиді жоқ суда Р* ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000,0 мл-ге жеткізеді.

Сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісі.

8,5 г *натрий гидроксидін Р суда Р* ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

Натрий гидроксиді метанол ерітіндісі.

40 мг *натрий гидроксидін Р 50 мл суда Р* ерітеді, алынған ерітінді салқындатылып, 50 мл *метанол Р* қосылады.

Натрий гидроксиді метанол ерітіндісі Р1.

200 мг *натрий гидроксидін Р 50 мл суда Р* ерітеді, алынған ерітінді салқындатылып, 50 мл *метанол Р* қосылады.

Натрий гидроксиді концентрацияланған ерітіндісі.

42 г *натрий гидроксидін Р суда Р* ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

Натрий гидросульфаты. NaHSO_4 . (M_r 120,1). [7681-38-1]. Натрий гидросульфаты.

Суда тез ериді, қайнаған суда өте тез ериді. 96% этанолда натрий сульфаты мен бос күкірт қышқылына ыдырайды.

Балқу температурасы шамамен 315 °С.

Натрий гидросульфиті. NaHSO_3 . (M_r 104,1). [7631-90-5]. Натрий гидросульфиті.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда тез ериді, 96% этанолда баяу ериді.

Ауада күкірт диоксиді ішінара жоғалады және біртіндеп сульфатқа тотығады.

Натрий гипобромитінің ерітіндісі.

20 мл *концентрацияланған натрий гидроксиді Р* ерітіндісі және 500 мл *су Р* мұз ваннасында араластырылады, 5 мл *бром ерітіндісі Р* қосылады және ерігенше мұқият араластырылады. Тікелей пайдаланар алдында дайындалады.

Натрий гипофосфиті. $\text{NaH}_2\text{PO}_2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 106,0). [10039-56-2]. Натрий фосфинатының моногидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Гигроскопиялық, суда тез ериді, 96% этанолда ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Натрий гипохлоритінің концентрацияланған ерітіндісі.

Құрамында 25 г/л-ден 30 г/л-ге дейін белсенді хлор бар.

Сұйықтық сарғыш түсті, сілтілі реакцияға ие.

Санын анықтау. 50 мл су Р бар колбаға 1 г калий йодиді Р және 12,5 мл сұйылтылған сірке қышқылын Р сумен Р 10,0 мл натрий гипохлоритінің концентрацияланған ерітіндісін сумен Р 100,0 мл көлемге дейін жеткізеді, алынған ерітіндінің 10,0 мл реактивтері бар колбаға құяды және 1 мл крахмал Р ерітіндісін индикатор ретінде пайдалана отырып, 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 3,546 Мг белсенді хлорға сәйкес келеді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Натрий глюкоуронаты. $C_6H_9NaO_7 \cdot H_2O$. (M_r 234,1).

Натрий D-глюкоуронатының моногидраты.

$[\alpha]_D^{20}$

шамамен +21,5. Анықтау 20 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Натрий дезоксирибонуклеаты. (Шамамен 85% салыстырмалы молекулалық салмағы 2-10⁷ немесе одан көп). [73049-39-5].

Ақ немесе ақшыл түсті талшықты зат; бұзау тимусынан алынады.

Жарамдылыққа сынау. 10 мг рН 6,5 имидазол буферлік ерітіндіде Р ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол буферлік ерітіндімен 10,0 мл-ге жеткізеді (А ерітіндісі). 2,0 мл А ерітіндісі рН 6,5 имидазол буферлік ерітіндісімен Р 50,0 мл көлеміне дейін жеткізіледі, алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығы (2.1.2.24), толқын ұзындығы 260 нм кезінде өлшенеді, 0,4-тен 0,8-ге дейін болуы тиіс.

0,5 мл А ерітіндісіне 0,5 мл рН 6,5 имидазол буферлік ерітіндісі Р, 3 мл ерітінді 25 г/л хлор қышқылы қосылады; центрифугаланатын тұнба пайда болады. Толқын ұзындығы 260 нм болатын тұнба үстіндегі сұйықтықтың оптикалық тығыздығы 1 мл болатын рН 6,5 имидазол буферлік ерітіндісінен Р және 3 мл хлор қышқылының 25 г/л ($HClO_4$) ерітіндісінен тұратын қоспа пайдаланып өлшенеді. Оптикалық тығыздығы 0,3-тен аспауы тиіс.

Екі пробирканың әрқайсысына 0,5 мл А ерітіндісі және 0,5 мл стрептодорназа салыстыру ерітіндісі, олардың құрамында 10 МЕ/мл рН 6,5 имидазол буферлік ерітіндіде Р бір пробиркаға 3 мл 25 г/л ($HClO_4$) хлор қышқылы қосылады; тұнба пайда болады, ол центрифугаланады және тұнба үстіндегі сұйықтық (А) жиналады. Басқа

пробирканы 37 °С температурада 15 минут қыздырады, 3 мл ерітіндіні 25 г/л хлор қышқылына қосады, центрифугалайды және тұнба үстіндегі сұйықтықты (В) жинайды. Тұндыру үстіндегі сұйықтықтың (В) оптикалық тығыздығын 260 нм толқын ұзындығында компенсациялық ерітінді ретінде қондыру үстіндегі сұйықтықты (А) пайдалана отырып өлшейді. Оптикалық тығыздық кемінде 0,15 болуы тиіс.

Натрий декансульфонаты. $C_{10}H_{21}Na_3S$. (M_r 244,3). [13419-61-9].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе қабыршақ. Суда тез ериді, метанолда ериді.

Натрий дигидрофосфаты. $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$. (M_r 156,0). [13472-35-0]. Натрий дигидрофосфатының дигидраты.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,0% және 100,5%-дан аспайтын NaH_2PO_4 бар.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда өте тез ериді, 96% этанолда өте аз ериді.

Сусыз натрий дигидрофосфаты. NaH_2PO_4 . (M_r 120,0). [7558-80-7].

Ақ немесе ақшыл түсті, гигроскопиялық ұнтақ.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Натрий дигидрофосфатының моногидраты. $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$. (M_r 138,0). [10049-21-5].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар немесе түйіршіктер, ауада аздап бұлдыр. Суда тез ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Натрий дитиониті. $Na_2S_2O_4$. (M_r 174,1). [7775-14-6]. Натрий дитиониті.

Ақ немесе сұр-ақ түсті кристалл ұнтақ; ауада тотығады. Суда өте тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Натрий диэтилдитиокарбаматы. $C_5H_{10}NNaS_2 \cdot 3H_2O$. (M_r 225,3). [20624-25-3].

Түссіз немесе ақ түсті кристалдар. Суда тез ериді, 96% этанолда ериді. Түссіз су ерітіндісі.

Натрий додецилсульфаты. [151-21-3].

Натрий лаурил сульфатын қараңыз.

Құрамында кемінде 99,0% натрий додецил-сульфаты бар.

Натрий йодиді. NaI . (M_r 149,9). [7681-82-5]. Натрий йодиді.

Құрғақ субстанцияға шаққанда құрамында кемінде 99,0% және 100,5%-дан аспайтын NaI бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Гигроскопиялық.

Суда өте тез ериді, 96% этанолда тез ериді.

Натрий карбонаты. $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. (M_r 286,1). [6132-02-1]. Натрий карбонатының декагидраты.

Құрамында кемінде 36,7% және 40,0%-дан аспайтын Na_2CO_3 бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз, мөлдір кристалдар. Ауада ауа райы.

Суда тез ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Сусыз натрий карбонаты. Na_2CO_3 . (M_r 106,0). [497-19-8]. Динатрий карбонаты.

Ақ немесе ақшыл түсті, гигроскопиялық ұнтақ. Суда тез ериді.

Шамамен 300 °С температурада кептіру кезінде массаның жоғалуы 1%-дан аспауы тиіс.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Натрий карбонаты ерітіндісі.

106 г/л *сусыз натрий карбонаты Р* ерітіндісі.

Натрий карбонаты ерітіндісі Р1.

0,1 м *натрий гидроксиді ерітіндісіндегі 20 г/л сусыз натрий карбонаты Р*.

Натрий кобальтинитриті. $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$. (M_r 403,9). [13600-98-1]. Натрий гексанитрокобальтаты(Ш).

Ұнтақ сарғыш-сары түсті. Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Натрий кобальтинитриті ерітіндісі.

Ерітінді 100 г/л.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Натрий лаурилсульфаты. [151-21-3]. Натрий лаурилсульфаты.

Негізінен натрий додецилсульфатынан тұратын натрий алкилсульфаттарының қоспасы ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NaO}_4\text{S}$, M_r 288,4). Субстанцияда $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NaO}_4\text{S}$ шаққанда кемінде 85,0% натрий алкилсульфаттары бар.

Ақ немесе бозғылт сары түсті ұнтақ немесе кристалдар.

96% этанолда жартылай еритін опалесцирлеуші ерітінді қалыптастыру үшін суда тез ериді.

Натрий метабисульфиті. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. (M_r 190,1). [7681-57-4]. Натрий дисульфиті.

Құрамында кемінде 95,0% және 100,5 %-дан аспайтын $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Натрий метансульфонаты. $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{Na}$. (M_r 118,1). [2386-57-4].

Ақ немесе ақшыл түсті, гигроскопиялық кристалл ұнтақ.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Натрий молибдаты. $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 242,0). [10102-40-6]. Динатрий молибдатының дигидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда тез ериді.

Натрий нафтохинонсульфонаты. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{NaO}_5\text{S}$. (M_r 260,2). [521-24-4]. Натрия 1,2-нафтохинон-4-сульфонат.

Сарыдан сарғыш-сарыға дейін кристалл ұнтақ. Суда тез ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Натрий нитраты. NaNO_3 . (M_r 85,0). [7631-99-4]. Натрий нитраты.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ немесе түйіршіктер немесе ауада бұлдыр түссіз мөлдір кристалдар.

Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Натрий нитриті. NaNO_2 . (M_r 69,0). [7632-00-0]. Натрий нитриті.

Құрамында кемінде 97,0% NaNO_2 бар.

Ақ немесе ақшыл түсті түйіршіктелген ұнтақ немесе сәл сарғыш түсті кристалл ұнтақ. Суда тез ериді.

Санын анықтау. 0,100 г натрий нитриті Р 50 мл суда Р ерітіледі, 50,0 мл 0,02 м калий перманганатын, 15 мл сұйылтылған күкірт қышқылын Р, 3 г калий йодиді Р қосады және титрлеудің соңында индикатор ретінде 1 мл крахмал ерітіндісін Р қолдана отырып, 0,1 м натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрленеді.

1 мл 0,02 калий перманганатының ерітіндісі 3,450 мг NaNO_2 -ге сәйкес келеді.

Натрий нитритінің ерітіндісі.

Ерітінді 100 г/л.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Натрий нитропруссиді. $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 298,0). [13755-38-9]. Пентацианонит-розилферрат(III) натрий дигидраты.

Ұнтақ немесе кристалдар қызғылт қоңыр түсті. Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Натрий оксалаты. $\text{C}_2\text{Na}_2\text{O}_4$. (M_r 134,0). [62-76-0]. Натрий оксалаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Натрий октансульфонаты. $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}$. (M_r 216,3). [5324-84-5].

Құрамында кемінде 98,0 % $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе қабыршақ. Суда тез ериді, метанолда ериді.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). Ерітіндінің оптикалық тығыздығы 54 г/л толқын ұзындығы 200 нм кезінде 0,10-нан, ал толқын ұзындығы 250 нм кезінде 0,01-ден аспауы тиіс.

Натрий октилсульфаты. $C_8H_{17}NaO_4S$. (M_r 232,3). [142-31-4].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе қабыршақ. Суда тез ериді, метанолда ериді.

Натрий пентансульфонаты. $C_5H_{11}NaO_3S$. (M_r 174,2). [22767-49-3].

Ақ немесе ақшыл түсті қатты кристалды зат. Суда ериді.

Натрий перйодаты. $NaIO_4$. (M_r 213,9). [7790-28-5]. Натрий метаперйодаты.

Құрамында кемінде 99,0% $NaIO_4$ бар.

Кристалл ұнтақ немесе ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда және минералды қышқылдарда ериді.

Натрий перйодаты ерітіндісі.

1,07 г *натрий периодаты Р* суда *Р* ерітіледі, 5 мл *ерітілген күкірт қышқылы Р* қосып, ерітінді көлемін 100.0 мл-ге жеткізеді. Пайдаланар алдында тікелей дайындалады.

Натрий перхлораты. $NaClO_4 \cdot H_2O$. (M_r 140,5). [7791-07-3]. Натрий перхлораты.

Құрамында кемінде 99,0 % $NaClO_4$, H_2O бар.

Ақ немесе ақшыл түсті, ауада бұлдыр кристалдар. Суда өте тез ериді.

Тығыз жабық контейнерде сақтайды.

Натрий пикраты сілтілі ерітіндісі.

20 мл *пикрин ерітіндісі Р* мен 10 мл 50 г/л *натрий гидроксиді Р* ерітіндісін араластырады, ерітінді көлемін 100 мл-ге жеткізіледі.

Сақтау мерзімі дайындалған сәттен бастап 2 күн.

Натрий пирофосфаты. $Na_4P_2O_7 \cdot 10H_2O$. (M_r 446,1). [13472-36-1]. Дифосфат тетранатриясы декагидраты.

Түссіз, сәл ауа-райы кристалдары. Суда тез ериді.

Натрий родизонаты. $C_6Na_5O_6$. (M_r 214,0). [523-21-7]. [(3,4,5,6-тетраоксо-циклогекс-1-ен-1,2-илен-диокси)]динатрий.

Кристалдар күлгін. Сарғыш-сары ерітінді қалыптастыру үшін суда ериді.

Ерітінділер тұрақсыз және пайдаланатын күні дайындалады.

Натрий салицилаты. $C_7H_5NaO_3$. (M_r 160,1). [54-21-7]. Натрий 2-гидроксибензолкарбоксилат.

Құрғақ субстанцияға шаққанда құрамында кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайтын $C_7H_5NaO_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе кішкентай түссіз кристалдар немесе жылтыр тақталар.

Суда тез ериді, 96% этанолда баяу ериді.

Сусыз натрий сульфаты. [7757-82-6].

600 °С-дан 700 °С-ға дейінгі температурада қыздырылған сусыз натрий сульфаты *Сусыз натрий сульфаты* жеке фармакопоя бабында көрсетілген талаптардан өтуге тиіс.

Кептіру кезінде салмақ жоғалту (2.1.2.31). 0,5%-дан артық емес. Анықтау 130 °С температурада жүргізіледі.

Натрий сульфиді. $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$. (M_r 240,2). [1313-84-4]. Динатрий сульфиді наонагидраты.

Түссіз, тез сарғайған кристалдар ауада бұлдыр. Суда өте тез ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Натрий сульфидінің ерітіндісі.

12 г *натрий сульфиді Р су Р - глицерин (85 %) Р* (10:29) еріткіштердің қоспасын 45 мл қыздырып ерітіледі, содан кейін ерітіндінің көлемін еріткіштердің сол қоспасымен 100 мл-ге жеткізеді. Ерітінді түссіз болуы тиіс.

Натрий сульфиді. $\text{Na}_2\text{SO}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$. (M_r 252,2). [10102-15-5]. Натрий сульфидінің гептагидраты.

Құрамында кемінде 48,0% және 52,5%-дан аспайтын $\text{Na}_2\text{SO}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ бар.

Түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, 96% этанолда өте аз ериді.

Сусыз натрий сульфиді. Na_2SO_3 . (M_r 126,0). [7757-83-7]. Натрий сульфиді.

Құрамында кемінде 95,0% және 100,5%-дан аспайтын Na_2SO_3 бар.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда тез ериді, 96% этанолда өте аз ериді.

Натрий тартраты. $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 230,1). [6106-24-7]. Динатрий (2R, 3R)-2,3-дигидрокси- бутандиоат дигидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар немесе түйіршіктер. Суда өте тез ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Натрий тетрадейтериметилсилапентанаты. $\text{C}_6\text{H}_9^2\text{H}_4\text{NaO}_2\text{Si}$. (M_r 172,3). Натрий (2,2,3,3-тетрадейтеро)-4,4-диметил-4-силапентанаты.

Дейтерирлеу дәрежесі 99 %-дан кем емес. Ақ түсті кристалл ұнтақ. Суда, этанолда және метанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 300 °С.

Су және дейтерий оксиді. 0,5% артық емес.

Натрий тетрафенилбораты. $\text{NaB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$. (M_r 342,2). [143-66-8].

Көлемді ұнтақ ақ немесе сәл сарғыш түсті. Суда және ацетонда тез ериді.

Натрий тетрафенилбораты ерітіндісі.

Ерітінді 10 г/л. Қажет болған кезде пайдаланар алдында фильтрден өткізеді.

Сақтау мерзімі 7 тәулік.

Натрий тиогликоляты. $C_2H_3NaO_2S$. (M_r 114,1). [367-51-1]. Натрий меркаптоацетаты.

Түйіршіктелген ұнтақ немесе ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Гигроскопиялық, суда және метанолда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Натрий тиосульфаты. $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$. (M_r 248,2). [10102-17-7]. Натрий тиосульфаты.

Құрамында кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайтын $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ бар.

Мөлдір түссіз кристалдар. Құрғақ ауада ұшып кетеді.

Суда өте тез ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді. Кристалдану суында шамамен 49 °C температурада ериді.

Натрий флуоресцеинаты. $C_{20}H_{10}Na_2O_5$. (M_r 376,3). [518-47-8]. Натрий флуоресцеині. Динатрий 2-(3-оксо-6-оксидо-3Н-ксантен-9-ил)бензоаты.

Шульц көрсеткіші № 880.

Түс индексі (С. I.) № 45350.

Ұнтақ қызғылт-қызыл. Суда тез ериді. Сулы ерітінділерде қарқынды сарғыш-жасыл флуоресценция бар.

Натрий формиаты. $CHNaO_2$. (M_r 68,0). [141-53-7]. Натрий метаноаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе бұлдыр түйіршіктер. Суда және глицеринде ериді, 96% этанолда аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 253 °C.

Натрий фторид. NaF . (M_r 41,99). [7681-49-4]. Натрий фториді.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5% және 100,5%-дан аспайтын NaF бар. Ақ немесе ақшыл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Натрий хлориді. $NaCl$ (M_r 58,44). [7647-14-5]. Натрий хлориді.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 100,5%-дан аспайтын $NaCl$ бар. Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар немесе ақ дәндер.

Суда тез ериді, сусыз этанолда мүлде ерімейді.

Натрий хлориді ерітіндісі.

20% ерітінді (м/м).

Натрий хлориді қаныққан ерітіндісі.

Натрий хлоридінің Р 1 бөлігі судың Р 2 бөлігімен араласады, мезгіл-мезгіл шайқалып, тұндырады. Қажет болса, пайдаланар алдында ерітіндіні деканттайды және фильтрден өткізеді.

Натрий цетостеарилсульфаты.

Натрий цетилсульфаты. ($C_{16}H_{33}NaO_4S$; M_r 344,5) және натрий стеарилсульфаты ($C_{18}H_{37}NaO_4S$; M_r 372,5) қоспасы. Құрамында сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% натрий цетилсульфаты және кемінде 40,0% натрий цетилсульфаты бар. Тиісті буферлік ерітіндіні қосуға рұқсат етіледі.

Ақ немесе бозғылт сары түсті аморфты немесе кристалл ұнтақ.

Бұлдыр ерітінді қалыптастыру үшін ыстық суда ериді, суық суда мүлде ерімейді, ішінара 96% этанолда ериді.

Натрий цитраты. $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$. (M_r 294,1). [6132-04-3]. Тринатрий 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат дигидраты.

Сусыз субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайды.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түйіршіктелген кристалдар, ылғалды ауада аздап ериді.

Суда тез ериді, 96% сусыз этанолда мүлде ерімейді.

Натрий эдетаты. $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$. (M_r 372,2). [6381-92-6]. Динатрий диэфирі (этилендинитрило)тетраацетат дигидраты.

Құрамында кемінде 98,5% және 101,0 %-дан аспайтын $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Нафталин. $C_{10}H_8$. (M_r 128,2). [91-20-3].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда мүлде ерімейді, эфирде тез ериді, 96% спирте ериді.

Балқу температурасы шамамен 80 °С. *Сұйық сцинтилляция үшін пайдаланылатын нафталин тазалық деңгейіне сәйкес болуы тиіс.*

Нафтарзон. $C_{16}H_{11}AsN_2Na_2O_{10}S_2$ (M_r 576,3). [3688-92-4]. Торин. Динатрий 4-[(2-арсонофе- нил)азо]-3-гидроксинафталин-2,7-дисульфаты.

Қызыл түсті ұнтақ. Суда ериді.

Нафтарзон ерітіндісі.

Ерітінді 0,58 г/л.

Сезгіштікке сынау. 50 мл-ге 96% этанол Р 20 мл су Р, 1 мл 0,05 М күкірт қышқылы ерітіндісі Р, 1 мл нафтарзон ерітіндісі қосылады және ерітіндінің түсі сарғыш-сарыдан сарғыш-қызылт түске ауысқанға дейін 0,025 МР барий перхлораты ерітіндісі титрленеді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Сақтау мерзімі 7 тәулік.

Нафтиламин. $C_{10}H_9N$ (M_r 143,2). [134-32-7]. 1-Нафтиламин.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ, жарық пен ауаның әсерінен қызғылт түске айналады. Суда аз ериді, 96% этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 51 °С.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Нафтилэтилендиамин дигидрохлориді. $C_{12}H_{16}Cl_2N_2$. (M_r 259,2). [1465-25-4]. N-0-Нафтил)этилендиамин дигидрохлориді.

Құрамында кристалданған метанол болуы мүмкін.

Ақ немесе сарғыш-ақ түсті ұнтақ. Суда ериді, 96% этанолда аз ериді.

а-Нафтол. $C_{10}H_8O$. (M_r 144,2). [90-15-3]. 1-Нафтол.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз немесе ақ түсті кристалдар, жарықтың әсерінен күнгірт болады. Суда аз ериді, 96% этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 95 °С.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

а-Нафтол ерітіндісі.

0,10 г *а-нафтолды* *P* 3 мл ерітіндіде 150 г/л *натрий гидроксиді* *P* ерітеді және ерітінді көлемін *сумен P* 100 мл-ге жеткізеді.

б-Нафтол. $C_{10}H_8O$. (M_r 144,2). [135-19-3]. 2-Нафтол.

Ақ немесе сәл қызғылт түсті пластинкалар немесе кристалдар. Суда өте аз ериді, 96% этанолда өте тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 122 °С.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

б-Нафтол ерітіндісі.

5 г жаңа кристалданған *б-нафтол P* 40 мл *сұйылтылған натрий гидроксиді P* ерітіндісінде ерітіледі және ерітінді көлемін 100 мл-ге *сумен* жеткізеді.

Пайдаланар алдында бірден дайындалады.

б-Нафтол ерітіндісі P1.

3,0 M_r *ф-нафтол P* 50 мл *күкірт қышқылында P* ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол қышқылмен 100,0 мл-ге жеткізеді.

Пайдаланар алдында бірден дайындалады.

Нафтолбензеин. $C_{27}H_{18}O_2$. (M_r 374,4). [145-50-6]. *а-Нафтолбензеин. 4-[(4-гидрокси-нафтален-1-ил)(фенил)метилен]нафтален-1(4Н)-он.*

Ұнтақ қоңыр-қызыл немесе жылтыр кристалдар қоңыр-қара түсті. Суда мүлде ерімейді, 96% этанол мен мұзды сірке қышқылында ериді.

Нафтолбензеин ерітіндісі.

Сусыз сірке қышқылында 2 г/л ерітінді.

Сезгіштікке сынау. 50 мл *мұзды сірке қышқылына P* 0,25 мл *нафтолбензеин* ерітіндісі қосылады; қоңыр-сары түсті бояу пайда болады, ол *хлор қышқылының* 0,05 мл 0,1 М ерітіндісін қосқанда жасылға айналуы тиіс.

Нерилацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196,3). [141-12-8]. (2)-3,7-Диметилокта-2,6-диенилацетаты.

Түссіз майлы сұйықтық.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,907.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,460.

Қайнау температурасы 134 °С. Газды хроматография қолданылатын нерил ацетаты келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Апельсин гүлінің майы жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес, нерилацетатын сынақ ерітіндісі ретінде қолдана отырып жүргізіледі.

Нерилацетаттың қалыпқа келтіру әдісімен есептелген мөлшері кемінде 93,0% болуы тиіс.

транс-Неролидол. $C_{15}H_{26}O$. (M_r 222,4). [40716-66-3]. 3,7,11-Триметилдодека-1,6,10-триен-3-ол.

Сұйықтық сәл сары түсті, лалагүлдің немесе алқаптың лалагүлінің жеңіл иісі бар. Суда мүлде және глицеринде ерімейді, 96% этанолмен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 0,876.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,479.

Қайнау температурасы 121-145 °С-дан 146 °С-ға дейін.

Газды хроматографияда қолданылатын транс-Неролидол келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Апельсин гүлінің майы жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес, сынақ ерітіндісі ретінде транс-неролидолды қолдана отырып жүргізіледі.

Нормалау әдісімен есептелген транс-неролидолдың құрамы 90,0 % - дан кем болмауы тиіс.

Никель-алюминий қорытпасы.

Құрамында 48%-дан 52%-ға дейін алюминий (Al, Ar 26,98) және 48%-дан 52%-ға дейін никель (Ni, Ar 58,70) бар.

Пайдаланар алдында ұсақ ұнтаққа дейін ұнтақтайды (180) (2.9.12).

Суда мүлде ерімейді, минералды қышқылдарда ериді.

Никель-галогендерсіз алюминий қорытпасы.

Құрамында 48%-дан 52%-ға дейін алюминий (Al, Ar 26,98) және 48% - дан 52%-ға дейін никель (Ni, Ar 58,71) бар.

Сұр түсті ұсақ ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, минералды қышқылдарда тұз түзеді.

Хлоридтер. 10 ppm артық емес.

0,400 г қорытпаны 40 мл қоспада күкірт қышқылы *P* - сұйылтылған азот қышқылы *P* (67:33) ерітеді. Ерітіндіні құрғақ дерлік буланады, қалдық суда ериді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 20,0 мл-ге жеткізеді. 10,0 мл сынақ ерітіндісіне 1,0 мл 0,1 М күміс нитраты ерітіндісі қосылады, 15 минуттан кейін фильтрден өткізеді және фильтратқа 0,2 мл натрий хлориді ерітіндісі қосылады (10 мкг/мл С1). 5 минуттан кейін алынған ерітіндінің опалесценциясы 1,0 мл 0,1 М күміс нитрат ерітіндісі бар сыналатын ерітіндінің екінші жартысының опалесценциясынан аспауы тиіс.

Никель(II) сульфаты. NiSO₄·7H₂O. (M_r 280,9). [10101-98-1]. Никель сульфатының гептагидраты.

Кристалл ұнтақ немесе жасыл кристалдар. Суда тез ериді, 96% этанолда аз ериді.

Никель (II) хлориді. NiCl₂. (Mr 129,6). [7718-54-9]. Никель хлориді сусыз.

Сары түсті кристалл ұнтақ. Суда өте тез ериді, 96% этанолда ериді. Ауа болмаған кезде сублимацияланады және аммиакты оңай сіңіреді. Су ерітіндісі қышқыл реакцияға ие.

Никотинамид аденин динуклеотиді. C₂₁H₂₇N₇O₁₄P₂. (Mr 663). [53-84-9].

Ақ немесе ақшыл түсті, өте гигроскопиялық ұнтақ. Суда тез ериді.

Никотинамид аденин динуклеотид ерітіндісі.

40 мг *P* никотинамидаденин динуклеотиді *P* суда ерітіледі және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 10 мл-ге жеткізеді.

Пайдаланар алдында бірден дайындайды.

Ніл көк А. C₂₀H₂₁N₃O₅S. (M_r 415,5). [3625-57-8].

Шульц көрсеткіші № 1029.

Түс индексі (С.І.) № 51180.

5-Амин-9-(диэтиламино)бензо[а]фенокс-зинилий гидросульфаты.

Қола жылтырлығы бар жасыл түсті кристалл ұнтақ. 96% этанолда, мұзды сірке қышқылында және пиридинде баяу ериді.

Этанолдағы *P* 0,005 г/л ерітіндісі (50 %, көл/көл) толқын ұзындығы 640 нм болған кезде максималды сіңуіне ие (2.1.2.24).

Ніл көк А ерітіндісі.

10 г/л сусыз сірке қышқылы ерітіндісі *P*.

Сезгіштікке сынау. Сусыз Р сірке қышқылының 50 мл-ге 0,25 мл Ніл көк а ерітіндісі қосылады; көк бояу пайда болады, ол 0,1 мл 0,1 М хлор қышқылының ерітіндісін қосқанда көк-жасылға айналады.

Түсінің өзгеруі. Интервалда көк түстен қызылға дейін рН 9,0- 13,0.

Нингидрин. $C_9H_4O_3 \cdot H_2O$. (M_r 178,1). [485-47-2].

1,2,3-Индантрион моногидраты.

Ақ немесе сәл сары түсті кристалл ұнтақ. Суда және 96% этанолда ериді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Нингидрин және қалайы хлориді реагенті.

0,2 г нингидрин Р 4 мл ыстық суда ерітіледі, 5 мл ерітінді 1,6 г/л қалайы хлориді Р қосылады, 30 минутқа қалдырылады, фильтрден өткізіледі және 2 °С-дан 8 °С-ға дейінгі температурада сақталады. Пайдаланар алдында алынған ерітіндінің 2,5 мл-ге 5 мл Р су және 45 мл 2-пропанол Р қосылады.

Нингидрин және қалайы(II) хлорид реактиві Р1.

4 г нингидрин Р 100 мл этиленгликоль Р моноэтил эфирінде ерітіледі, 1 г катион алмасу Р шайырынан (300 мкм-ден 840 мкм-ге дейін) абайлап сілкіп, фильтрден өткізеді (А ерітіндісі). 0,16 г қалайы(Р) Р хлориді 100 мл буферлік ерітіндіде рН 5,5 Р (В ерітіндісі) ерітіледі. Пайдаланар алдында А және В ерітінділерінің тең көлемін араластырыңыз.

Нингидрин ерітіндісі.

Сұйылтылған сірке қышқылы Р-бутанол Р (5:95) еріткіштер қоспасындағы 2 г/л нингидрин Р ерітіндісі.

Нингидрин ерітіндісі Р1.

1,0 г нингидрин Р 50 мл 96% этанол Р ерітіліп, 10 мл мұзды сірке қышқылы қосылады.

Нингидрин ерітіндісі Р2.

3 г нингидрин Р 100 мл ерітіндіде 45,5 г/л натрий метабисульфит Р ерітіледі.

Нингидрин ерітіндісі Р3.

Сусыз сірке қышқылы Р - бутанол Р (5:95) еріткіштер қоспасындағы 4 г/л нингидрин Р ерітіндісі.

Нингидрин ерітіндісі Р4.

Сусыз сірке қышқылы Р - 2-пропанол Р (5:95) еріткіштер қоспасындағы 3 г/л нингидрин Р ерітіндісі

Нитроанилин. $C_6H_6N_2O_2$. (M_r 138,1). [100-01-6]. 4-Нитроанилин.

Ашық сары түсті кристалл ұнтақ. Суда өте аз ериді, қайнаған суда баяу ериді, 96% этанолда ериді, күшті минералды қышқылдармен суда еритін тұздарды құрайды.

Балқу температурасы шамамен 147 °С.

Нитробензальдегид. $C_7H_5NO_3$. (M_r 151,1). [552-89-6]. 2-Нитробензальдегид.

Сары түсті істікті кристалдар. Суда аздап ериді, 96% этанолда тез ериді, бумен сублимацияланады.

Балқу температурасы шамамен 42 °С.

Нитробензальдегидті қағаз.

0,2 г нитробензальдегид *P* 10 мл ерітіндіде 200 г/л натрий гидроксиді *P* ерітіндісінде ерітіледі. Ерітіндінің сақтау мерзімі - 1 сағат, ұзындығы 10 см және ені 0,8 - 1 см баяу фильтрлеуші қағаз жолағының төменгі жартысы алынған ерітіндіге батырылады. Артық реактив фильтрлеуші қағаздың екі парағының арасындағы жолақты сулау арқылы жойылады. Дайындағаннан кейін бірнеше минут ішінде қолданыңыз.

Нитробензальдегид ерітіндісі.

0,12 г нитробензальдегид *P* ұнтағы 10 мл сұйылтылған *P* натрий гидроксиді ерітіндісіне қосады, 10 минут шайқайды және фильрден өткізеді. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Нитробензилхлорид. $C_7H_6ClNO_2$. (M_r 171,6). [100-14-1]. 4-Нитробензилхлорид.

Кристалдары ашық сары түсті. Лакримацияны тудырады. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда өте тез ериді.

Нитробензоилхлорид. $C_7H_4ClNO_3$. (M_r 185,6). [122-04-3]. 4-Нитробензоилхлорид.

Ауада бұлдыр сары түсті кристалдар немесе кристалл масса. Натрий гидроксиді ерітіндісінде сарғыш-қызғылт түсті қалыптастыру үшін ериді. Балқу температурасы шамамен 72 °С.

4-(4-Нитробензил)пиридин. $C_{12}H_{10}N_2O_2$. (M_r 214,2). [1083-48-3].

Сары түсті ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 70 °С.

4-Нитробензой қышқылы. $C_7H_5NO_4$. (M_r 167,1). [62-23-7].

Сары кристалдар.

Балқу температурасы шамамен 240 °С.

Нитробензол. $C_6H_5NO_2$. (M_r 123,1). [98-95-3]. Түссіз немесе сәл сарғыш түсті сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолмен араласады.

Қайнау температурасы шамамен 211 °С. Динитробензол. 0,1 мл нитробензолға 5 мл ацетон *P*, 5 мл су *P* және 5 мл концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісі *P* қосылады және шайқалады; қабаттарды бөлгеннен кейін жоғарғы қабат түссіз болуы тиіс.

Нитрозодипропиламин. $C_6H_{14}N_2O$. (M_r 130,2). [621-64-7]. Дипропилнитрозамин.

Сұйықтық. Этанол мен концентрацияланған қышқылдарда ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 0,915.

Қайнау температурасы шамамен 78 °С.

Тазалық дәрежесі химиллюминесценцияны анықтауға жарамды.

Нитрозодипропиламин ерітіндісі.

Құрамында *нитрозодипропиламин Р* бар ыдыстың тығынын инъекциялық инемен тесіп, 78,62 г *этанол Р* енгізіледі, 1:100 қатынасында сусыз Р этанолмен сұйылтылады және 0,5 мл қақпақтары қысылған контейнерлерге салынады.

Қараңғы жерде 5 °С температурада сақтайды.

Нитрометан. CH_3NO_2 . (M_r 61,0). [75-52-5]. Мөлдір түссіз майлы сұйықтық. Суда аз ериді, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

1,132-ден 1,134-ке дейін.

n_D^{20}

1,381-ден 1,383-ке дейін.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 100 °С-103 °С; кем дегенде 95% айдалуға тиіс.

Нитромолибденованадий реактиві.

А ерітіндісі. 10 г *аммоний молибдаты Р* суда *Р* ерітіледі, 1 мл *аммиак ерітіндісі Р* қосылады және ерітінді көлемі 100 мл-ге сумен реттеледі.

В ерітіндісі. 2,5 г *аммоний ванадаты Р* ыстық суда *Р* ерітіледі, 14 мл *азот қышқылы Р* қосылады және ерітінді көлемін 500 мл-ге жеткізеді.

96 мл *азот қышқылына Р* 100 мл *А* ерітіндісі, 100 мл *В* ерітіндісі қосылады және ерітінді көлемін 500 мл-ге сумен жеткізеді.

Нитротетразол көк. $\text{C}_4\text{O}_2\text{H}_3\text{N}_4$. (M_r 818). [298-83-9]. 3,3'-(3,3'-Диметокси-4,4'-дифенилен)ди[2-(4-нитрофенил)-5-фенил-2Н-тетразолия]дихлорид. *п*-Нитротетразол көк.

Кристалдар. Метанолда мөлдір сары ерітінді қалыптастыру үшін ериді.

Ыдырай отырып, балку температурасы шамамен 189 °С.

Нитрофурантоин. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5$. (M_r 238,2). [67-20-9]. 1-[[[5-нитрофуран-2-ил)метилден]амин]имидазолидин-2,4-дион.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,0% және 102,0% аспайтын $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5$ бар.

Кристалл ұнтақ немесе сары кристалдар, суда өте аз ериді және 96% этанол, диметилформамидте ериді.

(5-Нитро-2-фурил)метилден диацетаты. $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_7$. (M_r 243,2). [92-55-7].

Нитрофурфурол диацетаты. 5-Нитрофурфуриліден диацетаты. Сары түсті кристалдар.

Балқу температурасы шамамен 90 °С.

Нитрохромды реактив.

0,7 г калий дихроматы *P* азот қышқылында ериді және ерітіндінің көлемін сол қышқылмен 100 мл-ге жеткізіледі.

Нитроэтан. $C_2H_5NO_2$. (M_r 75,1). [79-24-3]. Мөлдір түссіз майлы сұйықтық.

Қайнау температурасы шамамен 114 °С.

Нордазепам. $C_{15}H_{11}ClNO_2$. (M_r 270,7). [1088-11-5].

7-Хлор-2,3-дигидро-5-фенил-Ш-1,4-бензодиа- зепин-2-он.

Ақ немесе ашық сары түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда аз ериді. Балқу температурасы шамамен 216 °С.

D,L-Норлейцин. $C_6H_{13}NO_2$. (M_r 131,2). [616-06-8]. (RS)-2-Амин-гексан қышқылы.

Жылтыр кристалдар. Суда және 96% этанолда баяу ериді, қышқылдарда ериді.

Норпсевдоэфедрин гидрохлориді. $C_9H_{14}ClNO$. (M_r 187,7). [53643-20-2]. (1*P*,2*R*) немесе (1*S*,2*S*)-2-Амин-1-фенилпропанол гидрохлориді. Кристалл ұнтақ. Суда ериді.

Балқу температурасы 180 °С-дан 181 °С-ға дейін.

Носкапин гидрохлориді. $C_{22}H_{24}ClNO_7 \cdot H_2O$. (M_r 467,9). [912-60-7]. (3*S*)-6,7-Диметокси-3-[(5*R*)-4-метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,3-диоксо[4,5-*g*-]изохинолин-5-ил]-2-бензо-фуран-1(3*H*)-он гидрохлорид гидраты.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда 99,0%-дан кем емес және 101,0%-дан аспайтын $C_{22}H_{24}ClNO_7$ бар.

Ақ немесе ақшыл кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Гигроскопиялық.

Суда және 96% этанолда тез ериді. Су ерітінділері аздап қышқыл, ерітінділер тұрғанда негіз тұнбаға түсуі мүмкін.

Балқу температурасы ыдыраумен шамамен 200 °С.

Түссіздендіретін ерітінді.

Еріткіштердің: мұзды сірке қышқылы *P* - метанол *P* - су *P* (1:4:5) қоспасы.

Октадецил[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропионат]. $C_{35}H_{62}O_3$. (M_r 530,9). [2082-79-3]. Октадецил-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат.

Ақ немесе сәл сарғыш түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, ацетон мен гександа өте тез ериді, метанолда аз ериді.

Балқу температурасы 49 °С-ден 55 °С-ға дейін.

Октанол. $C_8H_{18}O$. (M_r 130,2). [111-87-5]. Октанол-1. Каприл спирті.

Түссіз сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,828.

Қайнау температурасы шамамен 195 °С.

3-Октанон. $C_8H_{16}O$. (M_r 128,2). [106-68-3]. Октан-3-он. Этилпентилкетон.

Өзіне тән иісі бар түссіз сұйықтық.

d_{20}^{20}

шамамен 0,822.

n_D^{20}

шамамен 1,415.

Қайнау температурасы шамамен 167 °С.

Газды хроматографияда қолданылатын 3-Октанон келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Лаванда майы жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес 3-октанонды сынақ ерітіндісі ретінде қолдана отырып жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген 3-октанонның құрамы 98,0% - дан кем болмауы тиіс.

Октоксинол 10. $C_{34}H_{62}O_{11}$ (орташа). (M_r 647). [9002-93-1]. а-[4-(1,1,3,3-Тетраметил-бутил)фенил]w-гидроксиполи-(оксиэтилен).

Ашық сары түсті мөлдір тұтқыр сұйықтық. Сумен, ацетонмен және 96% этанолмен араласады, толуолда ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Олеамид. $C_{18}H_{35}NO$. (M_r 281,5). (9X)-0кта-дек-9-еноамид.

Ақтан сарғышқа дейін ұнтақ немесе түйіршіктер. Суда мүлде ерімейді, метиленхлоридте өте тез ериді, сусыз этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 80 °С.

Зәйтүн майы. [8001-25-0]. Піскен *OleaеuropaeaL* жемістерінен суық басу әдісімен немесе басқа механикалық әдіспен алынған майлы сұйықтық.

Ашық сары немесе жасыл-сары сұйықтық.

96% этанолда мүлде ерімейді, мұнай эфирімен араласады (50 - 70 °С).

10 °С дейін салқындаған кезде ол бұлдыр болады және шамамен 0 °С температурада май тәрізді массаға айналады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,913.

Қалайы хлориді. $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 225,6). [10025-69-1]. Қалайы дихлориді дигидраты.

Құрамында кемінде 97,0% $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ бар. Түссіз кристалдар. Суда өте тез ериді, 96% этанолда, мұзды сірке қышқылында, сұйылтылған және концентрацияланған сутегі хлоридінде тез ериді.

Санын анықтау. 0,500 г шыны ашасы бар колбаға салынып, 15 мл *хлорсутек қышқылында Р* ерітіліп, 10 мл *су Р* және 5 мл *хлороформ Р* қосылады. Хлороформ қабаты түссізденгенге дейін *калий йодатының 0,05 ерітіндісімен* тез титрленеді.

1 мл 0,05 М *калий йодаты ерітіндісі* 22,56 мг $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ сәйкес келеді.

Қалайы хлориді ерітіндісі.

20 г *қалайы Р* сутек бөлінісі тоқтағанға дейін 85 мл *хлорсутек қышқылымен Р* қыздырылады, салқындатады. Ерітіндіні ауадан қорғайтын асқын *қалайыда Р* сақтайды.

Қалайы хлориді ерітіндісі Р1.

Пайдаланар алдында *қалайы хлоридінің Р* ерітіндісі сұйылтылған Р (1:10) *хлорсутек қышқылымен* сұйылтылады.

Қалайы (II) хлорид ерітіндісі Р2.

8 г *қалайы хлоридіне Р* 100 мл 20 % (көл/көл) *хлорсутек қышқылының Р* ерітіндісі қосылады, ерітіндіге дейін шайқалады, қажет болған жағдайда 50 °С температурада су моншасында қыздырылады және 15 минут ішінде Р азотын өткізеді. Тікелей пайдаланар алдында дайындалады.

Қалайы. Sn. (Ar 118,7). [7440-31-5].

Күміс-ақ түсті түйіршіктер. Сутегі бөлінуімен сутегі қышқылында ериді.

Мышьяк (2.1.4.2, А әдісі). 10 ppm артық емес. 0,1 г мышьяк сынағынан өтуге тиіс.

Орацет көк 2Р. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. (M_r 314,3). [4395-65-7].

Түс индексі № 61110. 1-Амин-4-(фениламин)-антрацен-9,10-дион.

Балқу температурасы шамамен 194 °С.

Орцин. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 142,2). [6153-39-5]. 5-Метилбензол-1,3-диол моногидраты.

Жарыққа сезімтал кристалл ұнтақ.

Қайнау температурасы шамамен 290 °С.

Балқу температурасы 58 °С-дан 61 °С-ға дейін.

Осмий (УШ) оксиді. OsO_4 . (M_r 254,2). [20816-12-0].

Ашық сары түсті істікті кристалдар немесе сары түсті кристалдық масса.

Гигроскопиялық, жарықты сезгіш, суда, 96% этанолда ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Осмий (УШ) оксиді ерітіндісі.

0,05 м күкірт қышқылының ерітіндісіндегі 2,5 г/л ерітінді.

Палладий. Pd. (A_r 106,4). [7440-05-3].

Сұрғылт-ақ түсті металл. Сутегі қышқылында ериді.

Палладий хлориді. PdCl_2 . (M_r 177,3). [7647-10-1].

Қызыл түсті кристалдар.

Балқу температурасы 678 °С-дан 680 °С-ға дейін.

Палладий хлориді ерітіндісі.

1 г палладий хлориді Р 10 мл жылы хлорсутегі қышқылында Р ерітіледі, алынған ерітінді сұйытылған хлорсутегі қышқылының Р және Р суының тең көлемінің қоспасымен 250 мл көлеміне дейін жеткізіледі.

Пальмитин қышқылы. $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (M_r 256,4). [57-10-3]. Гексадекан қышқылы.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалды қабыршақтар. Суда мүлде ерімейді, ыстық 96% этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 63 °С.

Хроматография. Анықтау *Хлорамфеникол пальмитаты* жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі; алынған хроматограммада тек бір негізгі дақ анықталуға тиіс.

Пальма сереноа жемістері жеке фармакопея бабында майлы қышқылдардың мөлшерін анықтау кезінде қолданылатын пальмит қышқылы қосымша келесі талаптардан өтуге тиіс.

Санын анықтау. *Пальма сереноа жемістері* жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген пальмит қышқылының мөлшері кемінде 98% болуы тиіс.

Панкреатин ұнтағы.

Сүтқоректілердің жаңа немесе мұздатылған ұйқы безінен алынады. Құрамында протолитикалық, липолитикалық және амилолитикалық белсенділігі бар түрлі ферменттер бар.

1 мг панкреатин құрамында кемінде 1.0 ЕФЕ жалпы протолитикалық белсенділік, 15 ЕФЕ липолитикалық белсенділік және 12 ЕФЕа - милолитикалық белсенділік бар.

Аздап қоңыр, аморфты ұнтақ.

Ішінара суда ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Папаверин гидрохлориді. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$. (M_r 375,9). [61-25-6]. 1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорид.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайтын $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе кристалдар.

Суда баяу ериді, 96% этанолда аз ериді.

Парозанилин гидрохлориді. $C_{19}H_{18}ClN_3$. (M_r 323,8). [569-61-9]. 4-[Бис(4-аминофенил) метилен]цикло-гекса-2,5-диениминий хлориді.

Шульц көрсеткіші № 779.

Түс индексі (С.І.) № 42500.

Кристалл ұнтақ көкшіл-қызыл түсті. Суда аздап ериді, сусыз этанолда ериді. Су мен этанолдағы ерітінділер қарқынды қызыл түске ие, күкірт қышқылы мен сутегі хлоридіндегі ерітінділер сары түске ие.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 270 °С.

Парозанилиннің түссіз ерітіндісі.

0,1 г парозанилин гидрохлориді *P* шыны тығыны бар колбаға салынады, 60 мл су *P* және 1,0 г сусыз натрий сульфитінің *P* ерітіндісі немесе 2,0 г натрий сульфитінің *P* ерітіндісі немесе 0,75 г натрий метабисульфитінің ерітіндісі 10 мл суға *P* қосылады, содан кейін араластыру кезінде ақырындап 6 мл *P* хлорсутекті сұйылтылған қышқылдары қосылады, колбаны тығынмен жабады және ерігенге дейін араластыруды жалғастырады, алынған ерітіндінің көлемі сумен *P* 100 мл-ге жеткізіледі.

Ерітінді дайындалғаннан кейін 12 сағаттан кейін қолданылады.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Сұйық парафин [8042-47-5].

Мұнайдан алынатын сұйық қаныққан көмірсутектердің тазартылған қоспасы.

Түссіз, мөлдір майлы сұйықтық; күндізгі жарықта флуоресцентті емес.

Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда аз ериді, көмірсутектермен араласады.

Жұмсақ ақ парафин.

Мұнайдан алынған және түссіз көмірсутектердің жартылай сұйық қоспасы. Суда мүлде және 96% этанолда ерімейді, мұнай эфирінде *P1* ериді; ерітінді кейде әлсіз опалесценцияны анықтайды.

Парацетамол. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151,2). [103-90-2]. X-(4-гидроксифенил)ацетамид.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 101,0% $C_8H_9NO_2$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда баяу ериді, 96% этанолда тез ериді, метиленхлоридте өте аз ериді.

4-аминофенолсыз парацетамол.

Парацетамол *P* судан *P* қайта кристалдандырады және 70 °С температурада вакуумда кептіріледі; процедура парацетамол келесі сынақтан өткенге дейін қайталанатын: 5 г кептірілген парацетамол тең мөлшерде метанол *P* және су *P* қоспасында ерітіліп, ерітіндінің көлемін 100 мл еріткіштердің бірдей қоспасымен жеткізеді. жарықтан қорғалған жерде 30 минут. Көк немесе жасыл бояу пайда болмауы тиіс.

Пенициллиназа ерітіндісі.

10 г казеин гидролизаты, 2,72 г калий дигидрофосфаты Р және 5,88 г натрий цитраты Р 200 мл суда Р ерітіледі, рН 200 г/л натрий гидроксиді Р ерітіндісімен 7,2 мәніне дейін жеткізіледі және сумен Р 1000 мл көлеміне дейін жеткізіледі. 0,41 г магний сульфатын Р 5 мл Р суда ерітеді, 1 мл ерітінді 1,6 г/л темір(II) аммоний сульфатын Р қосады және ерітінді көлемін сумен Р 10 мл-ге жеткізеді. Екі ерітінді де автоклавта қыздыру арқылы зарарсыздандырылады, салқындатылады, араластырылады, конустық колбаларда жұқа қабаттарға бөлінеді және *Bacillus cereus* (NOTCс 9946) өсіріледі. Колбаларды 18 °С-дан 37 °С-ға дейінгі температурада өсудің айқын белгілеріне дейін ұстайды, содан кейін 35 °С-дан 37 °С-ға дейінгі температурада 16 сағат бойы ұстап тұрады, максималды аэрацияны қамтамасыз ету үшін үнемі шайқайды. Центрифугаланады, тұнба үстіндегі сұйықтық мембраналық фильтрация әдісімен стерильденеді. 1,0 мл пенициллиназа ерітіндісінің құрамында кемінде 0,4 микрокатал (сағатына бензилпенициллин қышқылына дейін кемінде 500 мг бензилпенициллиннің гидролизіне сәйкес келеді) 30 °С температурада және рН 7, бензилпенициллиннің концентрациясы ферменттік қанықтыру үшін қажетті деңгейден төмен түспеген жағдайда болады.

Пенициллиназа ерітіндісіндегі бензилпенициллин бойынша пенициллиназа үшін Михаэлис константасы шамамен 12 мкг/мл құрайды.

Стерильділік (2.1.6.1). Стерильділік сынағынан өтуге тиіс. 0 °С-дан 2 °С-ға дейінгі температурада сақтайды және 2-3 тәулік бойы пайдаланады. Лиофилизацияланған препаратты дәнекерленген ампулаларда бірнеше ай бойы сақтайды.

Пентан. C₅H₁₂. (M_r 72,2). [109-66-0].

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда өте аз ериді, ацетонмен, сусыз этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,63.

n_D^{20}

шамамен 1,359

Қайнау температурасы шамамен 36 °С.

Спектрофотометрияда қолданылатын пентан келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Минималды өткізу (2.1.2.24) өтемдік сұйықтық ретінде Р суын пайдалану арқылы анықталады.

толқын ұзындығы 200 нм кезінде 0,70,

толқын ұзындығы 210 нм кезінде 0,30,

толқын ұзындығы 220 нм кезінде 0,07,

толқын ұзындығы 230 нм кезінде 0,03,

толқын ұзындығы 240 нм кезінде 0,01.

1,2-Пентавдиол. $C_5H_{12}O_2$. (M_r 104,2). [5343-92-0]. (2RS)-Пентан-1,2-диол.

d_{20}^{20}

шамамен 0,971.

n_D^{20}

шамамен 1,439.

Қайнау температурасы 201 °С.

Пентанол. $C_5H_{12}O$. (M_r 88,1). [71-41-0]. 1-Пентанол.

Түссіз сұйықтық. Суда баяу ериді, 96% этанолмен араласады.

n_D^{20}

шамамен 1,410.

Қайнау температурасы шамамен 137 °С.

Пентаэритритилтетраakis[3-(3,5-ди(1,1-ди-метилэтил)-4-гидрокси-фенил) пропионат]. $C_{73}H_{108}O_{12}$. (M_r 1178). [6683-19-8]. Пентаэритри- тилтетраakis[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси- фенил)пропионат]. 2,2'-бис(Гидроксиметил)про- пан-1,3-диолтетраakis[3-[3,5-ди(1,1диметил-этил) -4-гидроксифенил]]пропионат.

Ақ түстен сәл сарыға дейін кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, ацетонда өте тез ериді, метанолда ериді, гександа аз ериді.

Балқу температурасы 110 ° С-дан 125 °С-ға дейін.

а-нысаны 120 °С-125 °С.

б-нысаны 110 °С-дан 115 °С-ға дейін.

трет-Пентил спирті. $C_5H_{12}O$. (M_r 88,1). [75-85-4]. трет-Амил спирті. 2-Метил-2-бутанол.

Ұшпа тұтанғыш сұйықтық. Суда тез ериді, 96% этанол мен глицеринмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,81.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 100 °С-дан 104 °С-ға дейін; кем дегенде 95% қайта айдалуға тиіс.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Пепсин ұнтағы. [9001-75-6].

Ұнтақ шошқалардың, ірі қара малдың немесе қойдың асқазанының шырышты қабығынан алынады. Құрамында қышқыл ортада белсенді асқазан протеиназалары бар (рН 1 – 5).

Құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 0,5 ЕФЕ/мг белсенділігі бар.
Ақ немесе сәл сары кристалды немесе аморфты ұнтақ. Гигроскопиялық.
Суда ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.
Су ерітінділерінде әлсіз опалесценция және аздап қышқыл реакция бар.

Құм.

Кремний диоксидінің ақ немесе сәл сұр түсті түйіршіктері, бөлшектердің мөлшері 150 мкм-ден 300 мкм-ге дейін.

Мұнай эфирі. [8032-32-4]. Мұнай эфирі 50-70 °С.

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық, флуоресцентті емес. Суда мүлде ерімейді, 96% алкогольмен араласады.

$$d_{20}^{20}$$

0,661-ден 0,664-ке дейін.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 50 °С-дан 70 °С-ға дейін.

Мұнай эфирі Р1. Мұнай эфирі 40-60 °С.

Мынадай өзгерістермен Р мұнай эфиріне арналған талаптарға шыдауы тиіс:

$$d_{20}^{20}$$

0,630-дан 0,656-а дейін.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 30 °С-ден 40 °С-ға дейін.

0 °С температурада лайланбауы тиіс.

Мұнай эфирі Р3. Мұнай эфирі 100-120 °С.

Мынадай өзгерістермен мұнай эфиріне Р арналған талаптардан өтуге тиіс:

$$d_{20}^{20}$$

0,720 бастап.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 100 °С-дан 120 °С-ға дейін.

Су (2.1.5.12). 0,03 %-дан артық емес.

Пикрин қышқылы. $C_6H_3N_3O_7$. (M_r 229,1). [88-89-1].

2,4,6-Тринитрофенол.

Призмалар немесе сары плиталар. Суда және 96% этанолда ериді.

Ылғалданған сумен Р сақтайды.

Пикрин қышқылының ерітіндісі.

Ерітінді 10 г/л.

Пикрин қышқылының ерітіндісі Р1.

100 мл пикрин қышқылының Р қаныққан ерітіндісіне 0,25 мл концентрацияланған натрий гидроксиді Р ерітіндісі қосылады.

а-Пинен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,2). [7785-70-8]. (1R,5R)-2,6,6-Триметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен.

Сұйықтық. Сумен араласпайды.

d_{20}^{20}

шамамен 0,859.

n_D^{20}

шамамен 1,466.

Қайнау температурасы 154 °С-дан 156 °С-ға дейін.

Газды хроматографияда пайдаланылатын а-Пинен мынадай қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) а-пиненді сынақ ерітіндісі ретінде қолдана отырып, *Апельсин гүлінің майы* жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген а-Пиненнің мөлшері кемінде 99% болуы тиіс.

б-Пинен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,2). [127-91-3]. 6,6-Диметил-2-метиленбицикло[3.1.1]гептан.

Скипидарға ұқсайтын иісі бар түссіз, майлы сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолмен араласады.

Газды хроматографияда қолданылатын б-Пинен келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) б-Пиненді сынақ ерітіндісі ретінде қолдана отырып, *Апельсин гүлінің майы* жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізеді.

б-Пиненнің мөлшері кемінде 95,0 % болуы тиіс.

Пиперазин гидраты. $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$. (M_r 194,2). [142-63-2]. Пиперазин еексагираты.

Құрамында кемінде 98,0% және 101,0%-дан аспайтын $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$ $C_4H_{10}K_2 \cdot 6H_2O$ бар.

Түссіз кристалдар.

Суда және 96% этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 43 °С.

Пиперидин. $C_5H_{11}N$. (M_r 85,2). [110-89-4]. Гексагидропиперидин.

Түссіз немесе сәл сарғыш түсті сұйықтық, сілтілі реакцияға ие. Сумен, 96% этанолмен және мұнай эфирімен араласады.

Қайнау температурасы шамамен 106 °С.

Пиридин-2-амин. $C_5H_6N_2$. (M_r 94,1). [504-29-0].

2-Аминопиридин.

Ірі кристалдар. Суда және 96% этанолда ериді.

Қайнау температурасы шамамен 210 °С.

Балқу температурасы шамамен 58 °С.

Пиридилазонафтол. $C_{15}H_{11}N_3O$. (M_r 249,3). [85-85-8]. 1-(2-Пиридилаз)-2-нафтол.

Кірпіш-қызыл түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда, метанолда және сілтілі металл гидроксидтерінің ыстық сұйылтылған ерітінділерінде ериді. Балқу температурасы шамамен 138 °С.

Пиридилазонафтол ерітіндісі.

Сусыз этанолдағы P 1 г/л ерітінді.

Сезгіштікке сынау. 50 мл суға P рН 4,4 P , 0,10 мл 0,02 м натрий эдетаты ерітіндісі және 0,25 мл пиридилазонафтол ерітіндісі бар 10 мл ацетатты буферлік ерітінді қосылады; 0,15 мл ерітінді 5 г/л мыс сульфаты P қосылғаннан кейін түсі ашық сарыдан күлгінге дейін өзгеруі тиіс.

Пиридин. C_5H_5N (M_r 79,1). [110-86-1].

Мөлдір түссіз гигроскопиялық сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араласады.

Қайнау температурасы шамамен 115 °С.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Пиридин сусыз.

Пиридин P сусыз натрий карбонаты P үстінде кептіріледі, фильтрден өткізіледі және тазартылады.

Су (2.1.5.12). 0,01 % (м/м) аспайды.

Пиридиний гидробромиді пербромиді. $C_5H_6Br_3N$ (M_r 319,8). [39416-48-3].

Пиридиний трибромиді(1-).

Қызыл кристалдар.

Пирожүзім қышқылы. $C_3H_4O_3$. (M_r 88,1). [127-17-3]. 2-Оксопропан қышқылы.

Сұйықтық сарғыш түсті. Сумен және сусыз этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 1,267.

n_D^{20}

шамамен 1,413.

Қайнау температурасы шамамен 165 °С.

Пирогаллол. $C_6H_6O_3$. (M_r 126,1). [87-66-1]. Бензол-1,2,3-триол.

Ауа мен жарықтың әсерінен ақ немесе делік ақ түсті кристалдар қоңырға айналады. Суда өте тез ериді, 96% этанол, дисульфид көміртегінде аз ериді. Ауаның әсерінен сулы ерітінділер, тіпті тезірек сілтілі ерітінділер оттегінің сіңуіне байланысты қоңыр түске ие болады.

Балқу температурасы шамамен 131 °С.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Пирогаллола сілтілі ерітіндісі.

0,5 г пирогаллол Р 2 мл көміртегі диоксиді жоқ суда Р ерітіледі. 12 г калий гидроксиді Р 8 мл көміртегі диоксиді жоқ суда Р ерітіледі.

Тікелей пайдаланар алдында екі ерітіндіні араластырады.

Пирокатехин. $C_6H_6O_2$. (M_r 110,1). [120-80-9]. Бензол-1,2-диол.

Түссіз немесе сәл сары түсті кристалдар. Суда, ацетонда, 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 102 °С. Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Тромбоциттер құрамы төмен плазма.

45 мл адам қанын 50 мл сыйымдылығы 5 мл, 38 г/л натрий цитраты Р стерильді ерітіндісі бар пластмасса шприцпен алады және сол мезетте 30 мин бойы 4 °С температурада 1500g үдеумен центрифугалайды. Плазманың қалқып шыққан қабатының жоғарғы 2/3 пластмасса шприцінің көмегімен іріктейді және бірден 30 мин бойы 4 °С температурада 3500g үдеумен центрифугалайды. Сұйықтықтың жоғарғы 2/3 қабатын алады және оны -40 °С немесе одан төмен температурада пластмасса түтіктердің қажетті мөлшерінде тез қатырады. Пластикалық жабдықты немесе силиконмен өңделген жабдықты қолданады.

Адам плазминогені. [9001-91-6].

Қан құрамындағы зат плазминге, қан ұйығыштарында фибрин лизисін жүзеге асыратын ферментке дейін белсендірілуі мүмкін.

Плазма субстраты.

Плазма адам немесе бұқа қанынан бөлінеді, 38 г/л натрий цитраты Р ерітіндісіне жиналады, оның көлемі плазма көлемінің 1/9 құрайды немесе 20 г/л динатрий гидроцитраты Р және 25 г/л глюкоза Р, оның көлемі плазма көлемінің 2/7 құрайды. Бірінші жағдайда субстрат қан жиналған күні дайындалады; екінші жағдайда субстрат қан жиналған күннен бастап 2 күн ішінде дайындалады.

-20 °С температурада сақтайды.

Плазма субстраты Р1.

Қанды алу және өңдеу үшін су жұқпайтын жабдық (қолайлы пластмассадан немесе силиконмен өңделген әйнектен жасалған) қолданылады. Қанның қажетті көлемі кемінде бес қойдың әрқайсысынан жиналады. Іріктеу үшін 15 мл антикоагулянт ерітіндісінде 285 мл қан жеткілікті, бірақ көлемі одан аз жиналуы да мүмкін. Қан тірі жануардан немесе сою кезінде жинауға арналған ыдыстың түбіне жету үшін жеткілікті

ұзындығы бар қолайлы канюляға бекітілген инені пайдаланып алынады. Алғашқы бірнеше миллилитр алынып тасталады және тек еркін ағып жатқан қан жиналады. Қан құрамында 8.7 г *натрий цитраты Р* және 100 мл суда *Р* 4 мг *апротинин Р* бар антикоагулянт ерітіндісінің жеткілікті мөлшеріне жиналады. Қан мен антикоагулянт ерітіндісінің ара қатынасы 19:1 болуға тиіс. Жинау кезінде және жиналғаннан кейін бірден қан аздап араластырылады, көбіктенуге жол бермейді. Жинау аяқталған соң ыдысты жауып, 10 °С-дан 15 °С-ға дейінгі температурада салқындатады. Салқындағаннан кейін барлық колбалардың ішіндегісін айқын гемолиз немесе тромбтардың пайда болуы байқалатындарды қоспағанда біріктіріледі және жиналған қанды 10 °С-дан 15 °С-ға дейінгі температурада сақтайды. Мүмкіндігінше, жиналғаннан кейін 4 сағат ішінде біріктірілген қан 1000g-ден 2000g-ге дейін 10 °С-дан 15 °С-ға дейінгі температурада 30 минут бойы центрифугаланады. Тұнба бетіндегі сұйықтықты бөліп алып, 5000g жылдамдықпен 30 минут бойы центрифугалайды. (Қажет болған жағдайда, мөлдір плазманы алу үшін үлкен үдеумен центрифугалауға болады, мысалы, 30 минут ішінде 20000g жылдамдықпен, бірақ бұл ретте фильтрлеуге жол берілмейді). Тұнба бетіндегі сұйықтықты бөліп алу тиіс, дереу мұқият араластырып, гепаринді толық санын анықтау үшін жеткілікті бөліктері бар тығындары бар шағын контейнерлерге плазма субстратын салыңыз (мысалы, 10 мл-ден 30 мл-ге). Бірден - 70 °С-дан төмен температураға дейін салқындатылады (мысалы, контейнерлерді сұйық азотқа батыру арқылы) және -30 °С-дан төмен температурада сақталады. Егер санын анықтау жағдайында ол пайдаланылған анықтау әдісіне сәйкес келетін тромбтың пайда болу уақытын қамтамасыз етсе және тік логарифмдік қисықтардың алынуын қамтамасыз етсе, плазма гепарин санын анықтау үшін плазма субстраты ретінде жарамды. Пайдалану алдында плазманың қажетті бөлігін су моншасында 37 °С температурада ерітеді, толық ерігенше абайлап араластырады. Ерітілген плазма 10 °С-дан 20 °С-ға дейінгі температурада болады және дереу қолданылады. Қажет болса, плазманың бір рет мұздатылған субстраты аздап центрифугаланады, бірақ фильтрден өткізбейді.

Плазма субстраты Р2.

IX факторының әдеттегі мөлшерінің 1%-дан азы бар адам қанынан дайындалады. Қан 38 г/л *натрий цитраты Р* ерітіндісіне жиналады, оның көлемі плазма көлемінің 1/9 құрайды.

Пластмасса контейнерлерде аз мөлшерде - 30 °С немесе одан төмен температурада сақтайды.

V факторы жеткіліксіз мөлшердегі плазма субстраты.

Туа біткен жеткіліксіздігі бар донордан алынған плазманы қолданған дұрыс немесе оны келесідей дайындайды: плазманы 13,4 г/л *натрий оксалаты Р* ерітіндісіне жиналған адам қанынан ажыратады, оның көлемі қан көлемінің 1/10 құрайды. 37 °С температурада 24 сағаттан 36 сағатқа дейін инкубацияланады, әдіс бойынша

анықталған ұю уақыты, қанның ұюы *V* факторының *P* ерітіндісінің сипаттамаларына сәйкес, 70 с-дан 100 с-ға дейін болуы тиіс. Егер ұю уақыты 70 с-тан аз болса, онда 12 сағаттан 24 сағатқа дейін қайтадан инкубацияланады.

-20 °C немесе одан төмен температурада аз мөлшерде сақтайды.

Повидон. $C_{6n}H_{9n+2}N_nO_n$. [9003-39-8]. а-Гидро-*w*-гидрополи[1-(2-оксопирролидин-1-ил)эти-лен].

1-этенил-пирролидин-2-он сызықты полимерлерден тұрады. Сусыз станцияға шаққанда құрамында кемінде 11,5% және 12,8%-дан аспайтын азот (N; Ar 14,01) бар.

Повидонның әртүрлі түрлері олардың ерітіндідегі тұтқырлығымен сипатталады, олар *K* мәні ретінде көрсетілген, *K* номиналды мәні 10-нан 120-ға дейін.

Ақ немесе сарғыш-ақ түсті ұнтақ немесе плиталар. Гигроскопиялық.

Суда тез ериді, 96% этанол және метанол, ацетонда өте аз ериді.

Күнбағыс майы.

Helianthus annuus L тұқымынан механикалық сығумен немесе экстракциямен алынған майлы сұйықтық. Тиісті антиоксидантты қосуға болады.

Мөлдір ашық сары сұйықтық.

Суда мүлде және 96% этанолда ерімейді, петролей эфирімен (40-60 °C) араласады.

d_{20}^{20}

0,921.

n_D^{20}

шамамен 1,474.

Поли(диметил)(дифенил)силоксан. DB-5, SE52.

Газды хроматографияға арналған қозғалмайтын фаза.

Құрамында 95% металл топтары және 5% DB-5, SE52 фенил топтары бар.

Поли(диметил) (75)(дифенил)(25)силоксан.

Газды хроматографияға арналған қозғалмайтын фаза.

Құрамында 75% металл топтары және 25% фенил топтары бар.

Поли(диметил) (85)(дифенил)(15)силоксан. PS086.

Газды хроматографияға арналған қозғалмайтын фаза. Құрамында 85% металл топтары және 15% фенил топтары бар.

Поли(диметил)(дифенил)(дивинил)силоксан. SE54.

Газды хроматографияға арналған қозғалмайтын фаза.

Құрамында 94% металл топтары, 5% фенил топтары және 1% винил топтары бар.

Поли(диметил)силоксан.

Силиконды каучук (метил). Жартылай сұйық түссіз шайыр түрінде болатын органосиликон полимері.

Төменде көрсетілгендей сипаттамалық тұтқырлығы шамамен 115 мл/г болуы тиіс. 1,5 г, 1 г және 0,3 г поли(диметил)силоксанды сыйымдылығы 100 мл өлшегіш колбаларда 0,1 мг дейінгі дәлдікпен өлшейді, 40 мл-ден 50 мл-ге *толуол Р* қосады, ерігенге дейін шайқайды және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100,0 мл-ге жеткізеді. Әрбір ерітіндінің тұтқырлығын (2.1.2.9) және *толуол Р* тұтқырлығын сол жағдайларда анықтайды. Әр ерітіндінің концентрациясы *толуолмен Р* сұйылту арқылы екі есе азаяды және алынған ерітінділердің тұтқырлығы анықталады.

c - концентрациясы, г/100 мл; t_1 — сыналатын ерітіндінің ағу уақыты; t_2 - *толуолдың* ағу уақыты; p_1 — сыналатын ерітіндінің тұтқырлығы, МПас; p_2 - *толуолдың* тұтқырлығы, мПас; d_1 — сыналатын ерітіндінің салыстырмалы тығыздығы; d_2 — *толуолдың* салыстырмалы тығыздығы.

Салыстырмалы тығыздық мәндерін алу үшін келесі деректер қолданылады:

Концентрация (с), г/100 мл	Салыстырмалы тығыздығы(d)
0 0.5	1,000
0,5 - 1,25	1,001
1,25-2,20	1,002
2,20-2,75	1,003
2,75-3,20	1,004
3,20-3,75	1,005
3,75-4,50	1,006

Үлестік тұтқырлығын ($h_{\text{үл}}$) теңдеу бойынша анықтайды:

$$\eta_{\text{үл}} = \frac{\eta_1 - \eta_2}{\eta_2} = \frac{t_1 d_1}{t_2 d_2} - 1.$$

Келтірілген тұтқырлықты ($p_{\text{кел}}$) мына теңдеу бойынша анықтайды:

$$\eta_{\text{кел}} = \frac{\eta_{\text{үл}}}{c}$$

Сипаттамалық тұтқырлық (η) алдыңғы теңдеуді $c = 0$ -ге экстраполяциялау арқылы алынады. Ол үшін $P/c = 0$ -ге экстраполяция арқылы C функциясы ретінде $h_{\text{үл}}/c$ немесе $\log h_{\text{үл}}/c$ қисығы құрылады. Сипаттамалық тұтқырлық мл/г түрінде көрсетіледі, сондықтан алынған мәнді 100-ге көбейту тиіс. Натрий хлоридінің дискісіне

тетрахлориді көміртегінің R бірнеше тамшысында диспергирленген затты қолдану арқылы алынған инфрақызыл жұтылу спектрі (2.1.2.23) винил топтарына сәйкес келетін толқын ұзындығы 3053 см^1 болғанда сіңірілмеуі тиіс.

Кептіру кезінде салмақ жоғалту (2.1.2.31). 2,0 %-дан артық емес. Анықтау 1,0 г-нан жүргізіледі, вакуумда $350 \text{ }^\circ\text{C}$ температурада 15 минут бойы кептіреді, 0,8%-дан аспайды. Анықтау 2,000 г-нан жүргізіледі, 2 сағат бойы $200 \text{ }^\circ\text{C}$ температурада кептіріледі.

Полиметилфенилсилоксан.

Газды хроматографияға арналған қозғалмайтын фаза.

Құрамында 50% металл топтары және 50% фенил топтары бар. (Орташа молекулалық салмағы 4000). Өте тұтқыр сұйықтық (тұтқырлығы шамамен 1300 мПа-с).

$$d_{25}^{25}$$

шамамен 1,09.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,540.

Поли[метил(95)фенил(5)]силоксан.

Поли(диметил)(дифенил)силоксан R қараңыз.

Поли[метил(94)фенил(5)винил(1)]силоксан.

Поли(диметил)-(дифенил)(дивинил)си- локсан R . қараңыз.

Полиоксилденген кастор майы.

Ашық сары түсті сұйықтық, шамамен $26 \text{ }^\circ\text{C}$ температурада мөлдір болады.

Полисорбат 20. [9005-64-5].

Ішінара этерифицирленген май қышқылдарының, негізінен лаурин (додекан) қышқылының сорбитпен және оның этоксилирленген ангидридтерімен әрбір сорбитол немесе оның ангидридтері үшін шамамен 20 моль этилен оксидінің қоспасы.

Майлы сары немесе қоңыр-сары түсті, мөлдір немесе сәл бозарған сұйықтық.

Суда, сусыз этанолда, этилацетатта және метанолда ериді, қанық майлар мен сұйық парафинде ерімейді.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 1,10.

Тұтқырлығы $25 \text{ }^\circ\text{C}$ температурада шамамен 400 мПас.

Полисорбат 80. Твин-80. [9005-65-6].

Ішінара этерифицирленген май қышқылдарының, негізінен *Олеин қышқылының*, сорбитпен және оның этоксилденген ангидридтерімен, әр сорбит пен оның ангидридіне шамамен 20 моль этилен оксидімен қоспасы.

Майлы, түссіз немесе қоңыр-сары, мөлдір немесе сәл бозарған сұйықтық.

Сумен, сусыз этанолмен, этилацетатпен және метанолмен араласады, қанық майлар мен сұйық парафинде ерімейді.

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 1,10.

Тұтқырлығы 25 °С температурада шамамен 400 мПас.

Полистирол 900-1000. [9003-53-6].

Газды хроматографияда калибрлеу үшін қолданылатын органикалық стандарт. M_w шамамен 950. M_w/M_n 1,10.

Поли(цианопропил)силоксан.

100% цианопропил топтарымен ауыстырылған полисилоксан.

Поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]-силоксан.

Газды хроматографияға арналған қозғалмайтын фаза.

Құрамында 6% цианопропилфенил топтары және 94% диметил топтары бар.

Поли(цианопропил)(7)(фенил)(7)(метил)(86)-силоксан.

Газды хроматографияға арналған қозғалмайтын фаза.

7% цианопропил топтарымен, 7% фениль топтарымен және 86% диметил топтарымен алмастырылған полисилоксан.

Поли(цианопропил)(фенилметил)силоксан.

Газды хроматографияға арналған қозғалмайтын фаза.

Құрамында 90% цианопропил топтары және 10% фенилметил топтары бар.

Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан.

Құрамында 25% цианопропил топтары, 25% фенил топтары және 50% металдық топтар бар. (Орташа молекулалық салмағы 8000).

Өте тұтқыр сұйықтық (тұтқырлығы шамамен 9000 мПа·с).

$$d_{20}^{20}$$

шамамен 1,10.

$$n_D^{20}$$

шамамен 1,502.

Полиэтиленгликольадипинат. $(C_8H_{12}O_4)_n$. $[M_r (172,2)n]$.

Ақ немесе ақшыл түсті балауыз тәріздес масса. Суда мүлде ерімейді. Балқу температурасы шамамен 43 °С.

Полиэтиленгликольсукцинат. $(C_6H_8O_4)_n$. $[M_r (144,1)n]$.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді.

Балқу температурасы шамамен 102 °С.

Хроматографияға арналған полиэфир гидроксилденген гель.

Гидроксил топтарына гидрофильді беті бар бөлшектердің мөлшері аз гель. Молекулалық салмағы 210⁵ -тен 2,5-10⁶-ға дейін декарттық эксклюзия шегі бар.

Прокаин гидрохлориді. C₁₃H₂₁ClN₂O₂. (M_r 272,8). 2-(Диэтиламин)этил 4-аминобензоат гидрохлориді.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайтын C₁₃H₂₁ClN₂O₂ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда өте тез ериді, 96% этанолда ериді.

Б-Пролил-L-фенилаланил-L-аргинин 4-нитроанилид дигидро-хлориды. C₂₆H₃₆N₈O₅. (M_r 612).

Пропанол. C₃H₈O. (M_r 60,1). [71-23-8].

1-Пропанол.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араластырылады.

d_{20}^{20}

0,802-ден 0,806-ға дейін.

Қайнау температурасы шамамен 97,2 °С.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 96°С-дан 99°С-ға дейін; кем дегенде 95% қайта айдалуға тиіс.

Пропанол Р1. [71-23-8].

Пропанол Р қараңыз.

2-Пропанол. C₃H₈O. (M_r 60,1). [67-63-0]. Изопропил спирті.

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,785.

Қайнау температурасы 81 °С-ден 83 °С-ға дейін.

2-Пропанол Р1.

2-пропанол Р талабынан және келесі қосымша талаптардан өтуге тиіс:

n_D^{20}

шамамен 1,378.

Су (2.1.5.12) 0,05% артық емес. Анықтау 10 г-нан жүргізіледі.

Минималды өткізу (2.1.2.24) өтемдік сұйықтық ретінде суды Р пайдалану арқылы анықталады.

толқын ұзындығы 210 нм кезінде 25%
толқын ұзындығы 220 нм кезінде 55%
толқын ұзындығы 230 нм кезінде 75%
толқын ұзындығы 250 нм кезінде 95%
толқын ұзындығы 260 нм кезінде 98%
2-Пропанол P2. [67-63-0].

Изопропил спиртің қараңыз.

Пропаноламин. C_3H_9NO . (M_r 75,1). [156-87-6].

3-Амино-1пропанол.

Мөлдір түссіз тұтқыр сұйықтық.

d_{20}^{20}

шамамен 0,99.

n_{20D} шамамен 1,461.

Балқу температурасы: шамамен 11 °С.

Пропилацетат. $C_5H_{10}O_2$. (M_r 102,1). [109-60-4].

d_{20}^{20}

шамамен 0,888.

Қайнау температурасы шамамен 102 °С. балқу температурасы: -95 °С.

Пропиленгликоль. $C_3H_8O_2$. (M_r 76,1).

[57-55-6]. (RS)-Пропан-1,2-диол.

Тұтқыр, мөлдір, түссіз, гигроскопиялық сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араласады.

Пропиленоксид. C_3H_6O . (M_r 58,1). [75-56-9]. Түссіз сұйықтық. 96% этанолмен араласады.

Пропилпарагидроксибензоат. $C_{10}H_{12}O_3$. (M_r 180,2). [94-13-3]. Пропил-4-гидроксибензоат.

Құрамында кемінде 98,0% және 102,0%-дан аспайтын $C_{10}H_{12}O_3$ % бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Суда өте аз ериді, 96% этанол мен метанолда тез ериді.

Пропан қышқылы. $C_3H_6O_2$. (M_r 74,1). [79-09-4].

Майлы сұйықтық. 96% этанолда ериді, сумен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,993.

n_{20D} шамамен 1,387.

Қайнау температурасы: шамамен 141 °С.

Балқу температурасы: шамамен -21 °С.

Пропан альдегиді. С₃Н₆О. (Мг 58,1). [123-38-6]. Пропаналь.

Сұйықтық. Суда тез ериді, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 0,81.

n_{20D} шамамен 1,365

Қайнау температурасы шамамен 49 °С. Балқу температурасы -81 °С.

Пропан ангидридi. С₆Н₁₀О₃. (Мг 130,1). [123-62-6].

Мөлдір түссіз сұйықтық. 96% этанолда ериді.

d_{20}^{20}

шамамен 1,01. Қайнау температурасы шамамен 167 °С.

Пропан ангидридiнiң реактивi.

1 г толуолсульфон қышқылы Р 30 мл мұзды сірке қышқылында Р ериді және 5 мл пропан ангидридiн Р қосады. Сақтау мерзімі 1 тәулік.

Протамин сульфаты. [9009-65-8].

Ол ұрықтан немесе балықтың уылдырығынан алынған негізгі пептидтердің сульфаттарынан тұрады, әдетте *Salmonidae* және *Clupeidae* түрлері. Ерітіндідегі геогринмен байланысады, оның антикоагулянттық белсенділігін тежейді; талдау жағдайында тұнба пайда болады. 1 мг протамин сульфаты құрғақ субстанцияға шаққанда кем дегенде 100 МЕ гепаринді тұндырады.

Ақ немесе ақшыл ұнтақ. Гигроскопиялық.

Суда баяу ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Протеаза *Staphylococcus aureus* штамм V8. Тип WII-B. [66676-43-5].

Микробиологиялық жасушадан тыс протеолитикалық фермент. Лиофилизацияланған рошок құрамында 1 Мг ерітіндіде 500 бірліктен 1000 бірлікке дейін болады.

Уытты қара 11. С₂₀Н₁₂Н₃NaO₇Б. (Мг 461,4). [1787-61-7]. Натрий 2-гидрокси-1-[(1-гидроксинафт-2-ил)азо]-6-нитронафталин-4-сульфонат. Эриохром қара.

Шульц көрсеткіші № 241.

Түс индексі (С.І.) № 14645.

Қоңыр-қара түсті ұнтақ. Суда және 96% этанолда ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Уытты қара 11 индикаторлық қоспасы.

1 г уытты қара 11 99 г натрий хлоридімен Р араластырады.

Сезгіштікке сынау. 50 мг индикаторлық қоспаны 100 мл суда *P* ерітеді; қоңыр-күлгін бояу пайда болады, ол 0,3 мл сұйылтылған аммиак ерітіндісін *P1* қосқанда көкке айналуы тиіс. 10 г/л магний сульфатының *P* 0,1 мл ерітіндісін келесі қосқанда, түс күлгінге өзгеруі тиіс. Ауа өткізбейтін контейнерде, жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Уытты қара 11 индикаторлық қоспасы *P1*.

1 г *P* уытты қара 11 0,4 г *P* метил апельсин және 100 г *P* натрий хлориді араластырылады.

Берік қызыл В, тұз. $C_{17}H_{13}N_3O_9S_2$. (M_r 467,4). [49735-71-9]. 2-Метокси-4-нитробензолдиазоний гидронафталин-1,5-дисульфонат.

Шульц көрсеткіші № 155.

Түс индексі (С.І.) № 37125.

Сарғыш-сары түсті ұнтақ. Суда ериді, 96% этанолда аз ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде жарықтан қорғалған жерде 2 °С-ден 8 °С-ға дейінгі температурада сақталады.

Берік көк В, тұз. $C_{14}H_{12}Cl_2N_4O_2$. (M_r 339,2). [84633-94-3]. 3,3'-Диметокси(бифенил)-4,4'-бисдиазоний дихлориді.

Шульц көрсеткіші № 490.

Түс индексі (С.І.) № 37235.

Қара-жасыл түсті ұнтақ. Суда ериді. Мырыш хлоридімен тұрақтандырылған.

Температурасы 2 °С-ден 8 °С-ға дейін ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Айқындауыш ерітінді.

2,5 мл ерітіндіге 20 г/л лимон қышқылы *P* 0.27 мл формальдегир *P* қосады және с умен *P* 500,0 мл көлеміне дейін жеткізіледі.

Пулегон. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152,2). [89-82-7]. (R)-2-Изопропилиден-5-метилциклопексанон. (+)-п-Мент-4-ен-3-он.

Түссіз майлы сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 0,936.

n_{20D} 1,485-тен 1,489-ға дейін.

$[\alpha]_D^{20}$

+ 19,5-тен + 22,5-ке дейін.

Қайнау температурасы 222 °С-ден 224 °С-ға дейін.

Газды хроматографияда пайдаланылатын пулегон келесі толық сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Бұрышты жалбыз майы жеке фармакопоя бабының нұсқауларына сәйкес пулегонды сынақ ерітіндісі ретінде қолдана отырып жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген пулегонның құрамы кемінде 98,0% болуы тиіс.

Натрий додецилсульфатының қатысуымен полиакриламидті гелдегі электрофорезге арналған жұмыс ерітіндісі [SDS-PAGE].

151,4 г *трис(гидроксиметил)амин-метан P*, 721,0 г *глицин P*, 50,0 г *натрий лаурилсульфат P* суда *P* ерітіледі және ерітінді көлемін сол еріткішпен 5000 мл-ге жеткізеді. Сұйылтылған ерітіндінің рН (2.1.2.3) өлшенеді. рН 8,1-ден 8,8-ге дейін болуы тиіс.

Раклоприд тартраты. $C_{19}H_{26}ClN_2O_9$. (M_r 497,3). [98185-20-7].

Раклоприд-L-тартраты.

Ақ немесе ақшыл түсті қатты зат, жарыққа сезімтал, суда ериді.

$[\alpha]_D^{20}$

+ 0,3. Анықтау 3 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Балқу температурасы шамамен 141 °С.

Рамноза. $C_6H_{12}O_5H_2O$. (M_r 182,2). [6155-35-7].

(2R,3R,4R,5R,6S)-6-Метилтетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетрол моногидраты. 6-Дезокси-а L-маннопираноза моногидраты. а-L-Рамнопиранозы моногидрат L-(+)-Рамноза моногидраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда тез ериді.

$[\alpha]_D^{20}$

+7,8-ден +8,3-ке дейін. Анықтау шамамен 0,05% NH_3 бар суда *P* 50 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Рапонтицин. $C_{21}H_{24}O_9$. (M_r 420,4). [155-58-8].

3-Гидрокси-5-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этенил]фенил-Р-0-глюкопиранозид.

Сарғыш-сұр түсті кристалл ұнтақ. 96% этанол мен метанолда ериді.

Хроматография. Анықтау *Рауғаш тамыры* жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі; хроматограммада тек бір негізгі дақ анықталуға тиіс.

Рапс майы.

Brassica napus L. және *Brassica campestris L.* тұқымдарынан сығу немесе алу арқылы алынған майлы сұйықтық. Тиісті антиоксидантты қосуға болады.

Мөлдір ашық сары сұйықтық.

Суда мүлде және 96% этанолда ерімейді, мұнай эфирімен (40 - 60 °С) араласады.

d_{20}^{20} шамамен 0,917.

n_{20D} шамамен 1,473.

ТСХ пластиналарының жарамдылығын анықтауға арналған ерітінді.

1,0 мл-ден 0,5 г/л қызыл суданды *G P* ерітіндісін толуолда *P*, жаңа дайындалған ерітінді 0,5 г/л метил қызғылт-сары *P* сусыз *P* спиртте, 0,5 г/л бромкрезол жасыл *P* ацетонда *P*, ерітінді 0,25 г/л метил қызыл *p* ацетонда *P* араластырады және алынған ерітінді көлемін ацетонмен *P* 10,0 мл-ге жеткізеді.

Суды микросандық анықтауға арналған электролит ерітіндісі.

Сатуға болатын сусыз реактив немесе органикалық негіздерден, күкірт диоксидінен және қолайлы еріткіште ерітілген йодтан тұратын суды колориметриялық титрлеуге арналған сусыз реактивтердің комбинациясы.

Резорцин. $C_6H_6O_2$. (M_r 110,1). [108-46-3]. Бензол-1,3-диол.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 98,5% және 101,0%-дан аспайтын $C_6H_6O_2$ бар.

Кристалл ұнтақ немесе кристалдар түссіз немесе сәл қызғылт-сұр түсті, жарық пен ауаның әсерінен қызарады. Суда және 96% этанолда өте жақсы ериді.

Резорцин реактиві.

80 мл хлорсутегі қышқылына *P* 10 мл ерітінді 20 г/л резорцинол *P*, 0,25 мл ерітінді 25 г/л мыс(II) сульфаты *P* қосылады және *P* сумен 100,0 мл көлемге дейін жеткізіледі.

Дайындағаннан кейін 4 сағаттан кейін қолданыңыз.

2 °C-дан 8 °C-ға дейінгі температурада сақтайды.

Сақтау мерзімі 7 тәулік.

Рибоза. $C_5H_{10}O_5$. (M_r 150,1). [50-69-1]. D-Рибоза.

Суда ериді, 96% этанолда аз ериді.

Балқу температурасы 88 °C-ден 92 °C-ға дейін.

Рицинолеин қышқылы. $C_{18}H_{34}O_3$. (M_r 298,5). [141-22-0].

(9Z,12R)-12-гидроксиоктадец-9-ен қышқылы. 12-Гидроксиолеин қышқылы.

Сарыдан сарғыш-қоңырға дейінгі тұтқыр сұйықтық. Құрамында кастор майының гидролизімен алынған май қышқылдарының қоспасы бар. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолда өте тез ериді.

d_{20}^{20} шамамен 0,942.

n_{20}^{20} шамамен 1,472.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 285 °C.

Родамин В. $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$. (M_r 479,0). [81-88-9]. [9-(2-Карбоксифенил)-6-(диэтилами- но)-3Н-ксантен-3-илиден]диэтиламмоний хлориді.

Шульц көрсеткіші № 864.

Түс индексі (С. I.) № 45170.

Жасыл немесе ұнтақ қызғылт-күлгін кристалдар. Суда және 96% этанолда өте тез ериді.

Родамин 6G. $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$. (M_r 479,0). [989-38-8]. 9-[2-(этоксикарбонил)фенил]-3,6-бис(этиламино)-2,7-диметилксантинилий хлориді.

Түс индексі (С. I.) №45160. Қоңыр-қызыл түсті ұнтақ.

Розмарин қышқылы. $C_{18}H_{16}O_8$. (M_r 360,3). [20283-92-5].

Балқу температурасы 170 °С-дан 174 °С-ға дейін.

Сынап. Hg. (A_r 200,6). [7439-97-6].

Күміс-ақ түсті сұйықтық, сфералық тамшыларға шашырайды, олар қағазға үйкелгенде металл із қалдырмайды.

d₂₀20 шамамен 13,5.

Қайнау температурасы шамамен 357 °С.

Сынап ацетаты. $C_4H_6HgO_4$. (M_r 318,7).

[1600-27-7]. Сынап диацетаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда өте тез ериді, 96% этанолда ериді.

Сынап ацетаты ерітіндісі.

3,19 г *сынап ацетаты Р сусыз сірке қышқылында Р* ерітіледі және ерітіндінің көлемі сол қышқылмен 100 мл-ге жеткізіледі. Қажет болған жағдайда алынған ерітінді 0,05 мл кристалды күлгін ерітіндісін *Р* индикатор ретінде қолдана отырып, 0,1 М *хлор қышқылы ерітіндісімен* бейтараптандырылады.

Сынап бромиді. $HgBr_2$. (M_r 360,4). [7789-47-1]. Сынап дибромиді.

Ақ немесе ашық сары түсті кристалдар немесе кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, 96% этанолда ериді.

Сынап-бромид қағазы.

Тік бұрышты шыныаяққа 50 г/л *сынап бромиді Р ерітіндісі сусыз этанолға Р* салынады, ерітіндіге тығыздығы 80 г/м² ақ фильтрлеуіш қағаздың кесектерін батырады (фильтрлеу жылдамдығы 10 см² беті бар фильтр арқылы 20 °С температурада 100 мл суды фильтрлеу кезінде секундпен көрсетілген фильтрлеу уақытына тең және 6,7 кПа тұрақты қысымы: 40 с-тан 60 с-қа дейін), өлшемі 1,5 см x 20 см, екі есе бүктелген. Қағаз металл емес жіпке ілінеді, бұл артық сұйықтықтың ағып кетуіне мүмкіндік береді, жарықтан қорғалған жерде кептіреді. Әр жолақтың әр ұшынан 1 см кесіңіз және қағаздың қалған бөлігін қыры 1,5 см квадраттарға немесе диаметрі 1,5 см дискілерге кеседі.

Қара қағазға оралған шыны тығынмен контейнерде сақтайды.

Сынап йодиді. HgI_2 . (M_r 454,4). [7774-29-0]. Сынап дийодиді.

Ашық қызыл түсті тығыз кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, ацетонда, 96% этанолда баяу ериді, *калий йодидінің Р* артық ерітіндісінде ериді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Сынап нитраты. $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 342,6). [7783-34-8]. Сынап динитратының моногидраты.

Түссіз немесе сәл боялған кристалдар. Гигроскопиялық, азот қышқылының аз мөлшері болған кезде суда ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Сынап оксиді. HgO . (M_r 216,6). [21908-53-2]. Сары сынап оксиді. Сынап оксиді.

Сарыдан қызғылт-сары түске дейінгі ұнтақ. Суда мүлде және 96% этанолда ерімейді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Сынап сульфаты ерітіндісі. [7783-35-9].

1 г сынап оксиді Р 20 мл су Р және 4 мл күкірт қышқылы Р қоспасында ерітіледі.

Сынап тиоцианаты. $\text{Hg}(\text{SCN})_2$. (M_r 316,7). [592-85-8]. Сынап ди(тиоцианаты).

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда өте аз ериді, 96% этанолда аз ериді, натрий хлоридінің ерітінділерінде ериді.

Сынап тиоцианаты ерітіндісі.

0,3 г тиоцианат сынабы Р сусыз Р этанолда ерітіледі және ерітіндінің көлемі сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізіледі.

Сақтау мерзімі 7 тәулік.

Сынап (II) хлориді. HgCl_2 . (M_r 271,5). [7487-94-7]. Сынап хлориді (11).

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,5% және 100,5%-дан аспайтын HgCl_2 бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз немесе ақ немесе ақшыл түсті кристалдар немесе ауыр кристалл масса.

Суда және глицеринде ериді, 96% этанолда тез ериді.

Сынап (II) хлориді ерітіндісі.

Ерітінді 54 г/л.

Қызыл рутений. $[(\text{NH}_3)_5\text{RuORu}(\text{NH}_3)_4\text{ORu}(\text{NH}_3)_5]\text{Cl}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. (M_r 858). [11103-72-3].

Қоңыр-қызыл түсті ұнтақ. Суда ериді.

Қызыл рутений ерітіндісі.

Қорғасын(II) ацетаты ерітіндісіндегі Р 0,8 г/л ерітіндісі.

Рутин. [250249-75-3].

Рутозид тригидратын Р қараңыз.

Рутозид тригидраты. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. (M_r 665). [250249-75-3]. Рутин тригидраты.

2-(3,4-Дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4Н-хромен-3-ил-6-0-(6Дезокси-а-L-маннопиранозил)-b-D-глюкопиранозид тригидраты.

Сары түсті кристалл ұнтақ, жарықта күңгірт болады. Суда өте аз ериді, қайнаған судың шамамен 400 бөлігінде ериді, 96% этанолда аз ериді, сілтілі металдар мен аммиак гидроксиді ерітінділерінде ериді.

Бдырай отырып, балқу температурасы шамамен 210 °С.

96% этанолдағы Р рутозид ерітіндісі толқын ұзындығы 259 нм және 362 нм болатын екі максималды сіңіру деңгейіне ие (2.1.2.24).

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Сабинен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,2). [3387-41-5]. Туй-4(10)-ен.

4-Метилен-1 -изопропилбицикло [3.1.0]гексан.

Түссіз майлы сұйықтық.

Газды хроматографияда қолданылатын сабинен келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. *Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Апельсин гүлінің майы жеке фармакопея бабының нұсқауларына сәйкес, нерилацетатын сынақ ерітіндісі ретінде қолдана отырып жүргізіледі.*

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген сабиненнің құрамы 95,0% - дан кем болмауы тиіс.

Салицил қышқылы. $C_7H_6O_3$. (M_r 138,1). [69-72-7]. 2-Гидроксibenзолкарбон қышқылы.

Құрғақ субстанцияға шаққанда құрамында кемінде 99,0% және 100,5%-дан аспайтын $C_7H_6O_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ, ақ немесе түссіз істікті кристалдар.

Суда аз ериді, 96% этанолда тез ериді, метиленхлоридте бәсең ериді.

Салицил альдегиді. $C_7H_6O_2$. (M_r 122,1). [90-02-8].

2-Гидроксibenзальдегид.

Мөлдір түссіз майлы сұйықтық.

d_{20}^{20} шамамен 1,167.

n_{20}^{20} 1,574.

Қайнау температурасы шамамен 196 °С.

Балқу температурасы шамамен -7 °С.

Салицил альдегиді азины. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. (M_r 240,3). [959-36-4].

2,2'-Азино-диметилдифенол.

0,30 г гидразин сульфаты Р 5 мл суда Р ерітіледі, 1 мл мұзды сірке қышқылы Р және 2 мл жаңадан дайындалған 20 % (көл/көл) салицил альдегиді Р ерітіндісі 2-пропанол Р қосылады. Сары тұнба пайда болғанға дейін араластырылады, содан кейін Р метиленхлоридінің екі порциясымен 15 мл шайқалады. Сусыз натрий сульфатының Р үстінде кептірілген біріктірілген органикалық сығындылар декантирленеді немесе

фильтрленеді және құрғағанша буланады. Тұнба метанол Р – толуол Р (40:60) еріткіштер қоспасынан салқындаған кезде қайта кристалданады. Кристалдар вакуумда кептіріледі.

Балқу температурасы шамамен 213 °С.

Хроматография. Анықтау гидразинге сынауда Повидон жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі; хроматограммада тек бір негізгі дақ анықталуға тиіс.

Сантонин. $C_{15}H_{15}O_3$. (M_r 246,3). (-)-а-Сантонин. 3,5а,9-Триметил-3а,5,5 а,9b тетрагидро-3Н4Н-нафто[1,2]-фуран-2,8-дион.

Жарықтың әсерінен сарғайған түссіз жылтыр кристалдар. Суда өте аз ериді, ыстық 96% спиртте тез ериді, этанолда баяу ериді.

Балқу температурасы 174 °С-ден 176 °С-ға дейін.

$[a]_D^{18}$ – этанолда 173.

Хроматография. Анықтау сынақтағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

С сәйкестендіру Арника гүлдері жеке фармакопоя бабында; 10 мкл ерітіндіден алынған хроматограммада шамамен 0,5 R_f бар қара дақ анықталуға тиіс. Хроматограмма анис альдегидінің Р ерітіндісімен шашыратылады, 105 °С температурада 5-10 минут қыздырылады. Күндізгі жарықта хроматограммада бастапқыда сары дақ пайда болады, содан кейін ол тез күлгін-қызыл түске айналады.

Сахароза. $C_{12}H_{22}O_{11}$. (M_r 342,3). [57-50-1].

b-D-Фруктофуранозил а -D-глюкопиранозидті білдіреді.

Субстанцияда қоспалар жоқ. Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе жылтыр , түссіз немесе ақ немесе ақшыл түсті кристалдар.

Суда еріту өте оңай, 96% этанолда аз ериді, сусыз этанолда мүлде ерімейді.

Қорғасын(II) ацетаты. $C_4H_6O_4Pb \cdot 3H_2O$. (M_r 379,3). [6080-56-4]. Қорғасын диацетаты тригидраты.

Ауада желге мүжілетін түссіз кристалдар. Суда тез ериді, 96% этанолда ериді.

Қорғасын-ацетат қағаз.

Тығыздығы 80 г/м² болатын фильтрлеуші қағаз сұйытылған сірке қышқылы Р – қорғасын (II) ацетаты Р (1:10) қоспасына батырылады, содан кейін ол алынып, кептіріліп, өлшемі 15 мм x 40 мм жолақтарға кесіледі.

Қорғасын-ацетат мақта.

Гигроскопиялық мақта сұйытылған сірке қышқылы Р – қорғасын (II) ацетаты Р (1:10) қоспасына батырылады. Мақтаны қыспай, артық сұйықтық жояды, содан кейін оны бірнеше қабатталған фильтрлеуші қағазға салынады және ауада кептіреді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Қорғасын (II) ацетаты ерітіндісі.

Көміртегі диоксидінсіз судағы Р 95 г/л ерітінді.

Қорғасын (II) ацетаты негізгі ерітіндісі. [1335-32-6]. Қорғасын сірке суы.

Құрамында шамамен $C_8H_{14}O_{10}Pb_3$ формуласына сәйкес келетін қосылыс түрінде 16,7 % (м/м) және 17,4 % (м/м) Pb (A_r 207,2) бар.

40,0 г қорғасын(II) ацетаты Р көміртегі диоксидінсіз 90 мл суда Р ерітіледі. рН ерітінді концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісімен Р 7,5 мәніне дейін жеткізіледі, центрифугаланады және мөлдір түссіз тұнба үстіндегі ерітінді қолданылады.

Жақсы жабылған контейнерде сақтау кезінде ерітінді мөлдір болуы тиіс.

Қорғасын диоксиді. PbO_2 . (M_r 239,2). [1309-60-0]. Қорғасын диоксиді.

Қыздырған кезде оттегін шығаратын қара қоңыр ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, хлор бөле отырып, хлорсутекті қышқылда, сутегі пероксидінің, қымыздық қышқылының немесе басқа да қалпына келтіретін реагенттердің, сілтілі металдар гидроксидтерінің ыстық концентрацияланған ерітінділерінің қатысуымен сұйылтылған азот қышқылында ериді.

Қорғасын (II) нитраты. $Pb(NO_3)_2$. (M_r 331,2). [10099-74-8]. Қорғасын динитраты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда тез ериді.

Қорғасын (II) нитраты ерітіндісі.

Ерітінді 33 г/л.

Селен. Se. (A_r 79,0). [7782-49-2].

қоңыр-қызылдан қараға дейінгі ұнтақ немесе түйіршіктер. Суда мүлде және 96% этанолда ерімейді, азот қышқылында ериді.

Балқу температурасы шамамен 220 °С.

Селен қышқылы. H_2SeO_3 . (M_r 129,0). [7783-00-8].

Ауада жайылатын кристалдар. Суда тез ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Күкірт. S. (A_r 32,07). [7704-34-9].

Құрамында кемінде 99,0% және 101,0-дан аспайтын % S бар.

Сары ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді, көміртегі дисульфидінде ериді, өсімдік майларында аз ериді.

Балқу температурасы шамамен 120 °С.

Көптеген бөлшектердің мөлшері 20 мкм-ден аспайды, бөлшектердің мөлшері 40 мкм-ден аспауы тиіс.

Күміс диэтилдитиокарбаматы. $C_5H_{10}AgNS_2$. (M_r 256,1). [1470-61-7].

Бозғылт сарыдан сұр-сарыға дейінгі ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, пиридинде ериді.

Былайша дайындайды. 1,7 г күміс нитраты *P* 100 мл суда *P* ерітіледі, 2,3 г натрий диэтилдитиокарбаматы *P* 100 мл суда *P* бөлек ерітіледі. Екі ерітінді де 10 ° C температураға дейін салқындатылады, содан кейін оларды араластырады және араластырған кезде шыны фильтрде (2.1.2) сары түсті тұнба жиналады, 200 мл суық су *P* жуылады және вакуумда 2-3 сағат кептіріледі.

Күміс диэтилдитиокарбамат түсін өзгертпеуі немесе қатты иісі болмауы тиіс.

Күміс нитраты. AgNO₃. (M_r 169,9). [7761-88-8]. Күміс нитраты (1).

Құрамында кемінде 99,0% және 100,5 %-дан аспайтын AgNO₃ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе мөлдір түссіз кристалдар.

Суда өте тез ериді, 96% этанолда ериді.

Күміс нитраты аммиак ерітіндісі.

2,5 г күміс нитраты *P* 80 мл суда *P* ерітіледі, тұнба ерігенше сұйылтылған *P1* аммиак ерітіндісі тамшылармен қосылады және ерітінді мөлшері р суымен 100 мл-ге жеткізіледі. Тікелей пайдаланар алдында дайындалады.

Күміс нитраты ерітіндісі P1.

Ерітінді 42,5 г/л.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Күміс нитраты ерітіндісі P2.

Ерітінді 17 г/л.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Күміс нитраты пиридиндегі ерітінді.

85 г/л пиридиндегі *P* ерітінді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Күміс нитрат реагенті.

Тікелей пайдаланар алдында дайындалады.

3 мл концентрацияланған аммиак *P* ерітіндісі мен 40 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісінің қоспасына 8 мл ерітінді 200 г/л күміс нитраты *P* араластырып, ерітінді көлемін 200 мл-ге жеткізеді.

Күміс оксиді. Ag₂O. (M_r 231,7). [20667-12-3]. Күміс оксиді (1).

Қоңыр-қара түсті ұнтақ. Суда мүлде және 96% этанолда ерімейді, сұйылтылған азот қышқылы мен аммиак ерітінділерінде тез ериді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Күміс-марганец қағазы.

Баяу фильтрлеуші қағаздың жолақтары құрамында 8,5 г/л марганец сульфаты *P* және 8,5 г/л күміс нитраты *P* бар ерітіндіге батырылады, бірнеше минут ұсталады, қышқылдар мен сілтілердің буларының әсерінен қорғайтын фосфор(*У*) оксидінің *P* үстінен кептіріледі.

Серин. C₃H₇NO₃. (M_r 105,1). [56-45-1]. (25)-2-Амино-3-гидроксипропан қышқылы.

Құрғақ субстанцияға шаққанда құрамында кемінде 98,5% және 101,0%-дан аспайтын $C_3H_7NO_3$ бар.

Бұл ашыту өнімі немесе ақуыз гидролизаты.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда тез ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Күкірт қышқылы. H_2SO_4 . (M_r 98,1). [7664-93-9].

Құрамында 95,0 % (м/м) және 97,0 % (м/м) H_2SO_4 бар.

Түссіз каустикалық майлы консистенциясы өте гигроскопиялық сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен қарқынды жылу шығарумен араласады.

d_{20}^{20} 1,834-тен 1,837-ге дейін.

10 г/л ерітінді күшті қышқыл болып табылады және сульфаттарға реакция береді (2.1.3.1).

Ашықтығы (2.1.2.1). Күкірт қышқылы мөлдір болуы тиіс.

Түсі (2.1.2.2, II әдіс). Күкірт қышқылы түссіз болуы тиіс.

Тотықтырғыш заттар. Мұқият салқындаған кезде 40 мл суға *P* 20 г күкірт қышқылы, содан кейін 0,5 мл 0,002 М калий перманганатының ерітіндісі қосылады; күлгін түс кем дегенде 5 минут сақталуы тиіс.

Хлоридтер. 0,5 ppm артық емес.

Салқындату кезінде абайлап 10 г күкірт қышқылын 10 мл суға *P* қосады, салқындатады және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 20 мл-ге жеткізеді, 0,5 мл *P2* күміс нитратының *P* ерітіндісін қосады және жарықтан қорғалған жерде 2 минут ұстайды. Алынған ерітінді хлоридтер сынағынан өтуге тиіс. Салыстыру ерітіндісі 1 мл стандартты хлорид ерітіндісі (5 ppm Cl^-) *P*, 19 мл су *P* және 0,5 мл күміс нитраты ерітіндісі *P2* көмегімен дайындалады.

Нитраттар. 0,5 ppm артық емес.

50 г немесе 27,2 мл күкірт қышқылын салқындаған кезде байыппен 15 мл суға *P* қосады, содан кейін мұзды сірке қышқылында *P* 0,2 мл жаңадан дайындалған 50 г/л бруцин *P* ерітіндісін қосады, 5 минуттан кейін алынған ерітіндінің түсі 12,5 мл су *P*, 50 г азотсыз күкірт қышқылы *P*, 2,5 мл стандартты нитрат ерітіндісі (10 ppm NO_3^-) *P* және 0,2 мл ерітінді мұзды сірке қышқылына *P* 50 г/л бруцин *P* қосады.

Аммоний. 2 ppm артық емес.

Салқындату кезінде абайлап 2,5 г күкірт қышқылын суға *P* қосады, ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 20 мл-ге жеткізеді, салқындатады және тамшылап 10 мл 200 г/л натрий гидроксиді *P* ерітіндісін және 1 мл калий тетрайомеркураты сілті ерітіндісін қосады; ерітіндіні бояу 5 мл стандартты ерітінді - аммоний (1 ppm NO_4^-) *P*, 15 мл су *P*, 10 мл 200 г/л натрий гидроксиді ерітіндісін *P* және 1 мл калий тетрайомеркураты сілті ерітіндісін *P* пайдалана отырып дайындалған стандартты ерітіндінің бояуынан қарқынды болмауы тиіс.

Мышьяк (2.1.4.2, А әдісі). 0,02 ppm артық емес.

Салқындату кезінде 50 г күкірт қышқылына 3 мл азот қышқылы Р қосылады, 10 мл көлеміне дейін абайлап булайды, салқындатылады, алынған қалдыққа 20 мл су Р қосылады және 5 мл көлеміне дейін булайды. Ерітінді мышьяк сынағынан өтуге тиіс. Ерітінді мышьяк сынағынан өтуге тиіс. Салыстыру ерітіндісі 1,0 мл стандартты мышьяк ерітіндісін (1 ppm As+) Р падалана отырып әзірленеді.

Темір (2.1.4.9). 1 ppm артық емес.

Қыздырудан кейін қалдықты анықтау кезінде алынған күл қалдығын 1 мл сұйылтылған хлорсутек қышқылында Р аздап қыздырғанда ерітеді және ерітінді көлемін сумен Р 50,0 мл-ге жеткізеді, алынған ерітіндінің 5 мл сумен Р 10 мл көлемге дейін жеткізеді. Ерітінді темір сынағынан өтуге тиіс.

Ауыр металдар (2.1.4.8, А әдісі). 2 ppm артық емес.

Темір сынағына дайындалған 10 мл ерітіндіні Р сумен 20 мл көлемге дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің 12 мл ауыр металдар сынағынан өтуге тиіс. Салыстыру ерітіндісі стандартты қорғасын ерітіндісін (2 ppm Pb²⁺) Р пайдалана отырып әзірленеді.

Қыздырудан кейінгі қалдық. 10-3%-дан көп емес. Анықтау 100 г күкірт қышқылынан ашық жалынның үстіндегі кішкене тигельде мұқият булау және қалдықты қызыл ыстыққа дейін қыздыру арқылы жүргізіледі.

Санын анықтау. 30 мл су Р тазартылған шыны тығыны бар колбаға салынып, дәл өлшенеді, 0,8 мл күкірт қышқылы қосылады, салқындатылады және қайтадан өлшенеді. 1 м натрий гидроксиді ерітіндісімен титрленіз, индикатор ретінде 0,1 мл метил қызыл ерітіндісін Р қолданыңыз.

1 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісі 49,04 мг H₂SO₄ сәйкес келеді.

Шыныдан немесе басқа инертті материалдан жасалған, кептелген шыны тығыны бар контейнерде сақтайды.

Күкірт қышқылының 5 М ерітіндісі.

28 мл күкірт қышқылы Р сумен Р 100 мл-ге сұйылтылады.

Күкірт қышқылы 2,5 м спирт ерітіндісі.

Үнемі салқындату және араластыру кезінде 14 мл күкірт қышқылы Р 60 мл сусыз Р этанолға Р қосылады, салқындатылады және ерітінді көлемін сусыз этанолмен Р 100 мл-ге жеткізеді.

Күкірт қышқылы 0,25 м спирт ерітіндісі.

10 л 2,5 М күкірт қышқылының спирт ерітіндісі Р сусыз этанолмен Р 100 мл-ге жеткізіледі.

Күкірт қышқылының спирт ерітіндісі.

Үнемі салқындату және араластыру кезінде 20 мл күкірт қышқылына P 60 мл 96% этанол P қосады, салқындатады және ерітіндінің көлемін 96% этанолмен P 100 мл-ге жеткізеді.

Пайдаланар алдында бірден дайындайды.

Сұйылтылған күкірт қышқылы.

Құрамында 98 г/л H_2SO_4 бар.

5,5 мл күкірт қышқылы P 60 мл суға P қосылады, салқындатылады және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 100 мл-ге жеткізеді.

Санын анықтау. 30 мл су P құйылған ысылған шыны тығыны бар колбаға салынып, 10,0 мл сұйылтылған күкірт қышқылы қосылады және индикатор ретінде 0,1 мл метил қызыл ерітіндісін P пайдалана отырып, 1 м натрий гидроксиді ерітіндісімен титрленеді.

1 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісі 49,04 мг H_2SO_4 сәйкес келеді.

Күкірт қышқылы – формальдегид реактиві.

2 мл формальдегид P мен 100 мл күкірт қышқылы P ерітіндісінің қоспасы.

Азотсыз күкірт қышқылы.

Күкірт қышқылына P арналған талаптардан және келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Нитраттар. 5 мл суға P 45 мл күкірт қышқылы абайлап қосылады, 40 °C температураға дейін салқындатылады және 8 мг дифенилбензидин P қосылады; алынған ерітінді түссіз немесе сәл бозғылт көк болуы тиіс.

Азотсыз күкірт қышқылы, P1.

Азотсыз күкірт қышқылына арналған талаптардан өтуге тиіс. Мөлшері 95,0%-дан (м/м) 95,5%-ға (м/м) дейін.

Ауыр металдарсыз бос күкірт қышқылы.

Төмендегі шектерден аспайтын ауыр металдардан тұратын күкірт қышқылына P арналған талаптардан өтуге тиіс.

As: 0,005 ppm.

Cd: 0,002 ppm.

Cu: 0,001 ppm.

Fe: 0,05 ppm.

Hg: 0,005 ppm.

Ni: 0,002 ppm.

Pb: 0,001 ppm.

Zn: 0,005 ppm.

Күкірт қышқылы P1. H_2SO_4 . (M_r 98,1). [7664-93-9].

Құрамында 75 % (көл/көл) H_2SO_4 бар.

Күкіртсутегі. H_2S . (M_r 34,08). [7783-06-4].

Газ. Суда аз ериді.

Күкіртсутегі P1. H_2S . (M_r 34,08). [7783-06-4]. Құрамында кемінде 99,7 % (көл/көл) H_2S бар.

Күкірт диоксиді. SO_2 . (M_r 64,1). [7446-09-5].

Күкіртті ангидрид.

Түссіз газ. Сығылған кезде түссіз сұйықтыққа айналады.

Күкірт диоксиді P1. SO_2 . (M_r 64,1). [7446-09-5]

Құрамында кемінде 99,9 % (көл/көл) SO_2 бар.

Су мөлшері жоғары жылжымалы фазаларды пайдалану үшін алкилмен байланысқан , хроматографияға арналған силикагель.

Су мөлшері жоғары жылжымалы фазаларды пайдалану үшін жарамды біріктірілген алкилді топтары бар ұсақ ұнтақталған силикагель.

Су мөлшері жоғары жылжымалы фазаларды пайдалану үшін алкилмен байланысқан , хроматографияға үшін эндкепирленген силикагель.

Су мөлшері жоғары жылжымалы фазаларды пайдалану үшін жарамды біріктірілген алкилді топтары бар ұсақ ұнтақталған силикагель. Негізгі қосылыстармен өзара әрекеттесуді азайту үшін қалған силанол топтарының көпшілігі мұқият қорғалады.

Силикагель G. [112926-00-8].

Құрамында шамамен 13% кальций сульфаты гемигидраты бар. Бөлшектердің мөлшері шамамен 15 мкм құрайды.

Кальций сульфаты. 0,25 г ысылған шыны тығыны бар колбаға салынады, 3 мл сұйылтылған хлорсутек қышқылы *P* және 100 мл су *P* қосылады, 30 минут бойы қатты шайқалады, шыны фильтр арқылы филтреден өткізіледі (2.1.1.2) және қалдықты жуады . Филтрат су мен жуу суы біріктіріліп, кальций құрамын комплексометрия әдісімен анықтайды (2.1.5.11).

1 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісі 14,51 M_r $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$ -ға сәйкес келеді.

pH (2.1.2.3). 1 г көміртегі диоксидінсіз 10 мл сумен *P* 5 мин бойы шайқайды. pH суспензия шамамен 7.

Көміртегі диоксидінсіз 10 мл сумен 1 г-ны 5 минут бойы шайқау арқылы алынған суспензияның pH өлшенеді.

Силикагель GF₂₅₄. [112926-00-8].

Құрамында шамамен 13% кальций сульфаты гемигидраты және шамамен 1,5% флуоресцентті индикатор бар, толқын ұзындығы 254 нм болатын оңтайлы сіңіру қарқындылығы бар.

Бөлшектердің мөлшері шамамен 15 мкм құрайды.

Кальций сульфаты. Анықтау силикагель *GP* үшін көрсетілген әдіспен жүргізіледі. pH (2.1.2.3). *GP* силикагельге арналған талаптан өтуге тиіс.

Флуоресценция. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен жүргізіледі (2.1.2.26), жұқа қабат ретінде GF₂₅₄P силикагель қолданылады. Хроматографиялық пластинкаға он нүктеде 1 мкл-ден 10 мкл-ге дейін 1 г/л бензой қышқылының Р ерітіндісі еріткіштер: құмырсқа қышқылы Р - 2-пропанол Р (10:90) қоспасында дәйекті түрде өсіп отыратын көлемдерді жағады. Дәл сол еріткіштер қоспасында хроматографияланады. Еріткіштердің алдыңғы жағы шамамен 10 см өткенде, пластина кептіріліп, толқын ұзындығы 254 нм болатын ультракүлгін сәулесінде кептіріледі. Флуоресцентті фондағы хроматограмманың жоғарғы үштен бірінде 2 мкг және одан жоғары бастап бензой қышқылының кара дақтары анықталуға тиіс.

Силикагель Н. [112926-00-8].

Бөлшектердің мөлшері шамамен 15 мкм құрайды.

рН (2.1.2.3). *силикагельге GP* қойылатын талаптардан өтуге тиіс.

Силанизацияланған силикагель Н.

Жұқа қабат дайындау. Силанизацияланған Р силикагель HF₂₅₄ қараңыз.

Хроматографиялық бөлу қабілеті. Силанизацияланған Р силикагель HF₂₅₄ арналған сынақтан өтуге тиіс.

Силикагель HF₂₅₄.

Құрамында 254 нм толқын ұзындығында оңтайлы сіңіру қарқындылығы бар шамамен 1,5% флуоресцентті индикатор бар. Бөлшектердің мөлшері шамамен 15 мкм құрайды.

рН (2.1.2.3). GP силикагельге қойылатын талаптардан өтуге тиіс.

Флуоресценция. Силикагель GF₂₅₄P қойылатын талаптардан өтуге тиіс.

Силанизацияланған силикагель HF₂₅₄.

Құрамында 254 нм толқын ұзындығында оңтайлы сіңіру қарқындылығы бар шамамен 1,5% флуоресцентті индикатор бар.

Жұқа қабатты дайындау. 30 г ерітінділердің 60 мл қоспасымен: *метанол Р – су Р (1:2)* 2 минут бойы қатты шайқалады. Мұқият тазартылған плиталар қолдану үшін құрылғыны қолдана отырып, қалыңдығы 0,25 мм қабатпен жабылған. Қапталған тақталар ауада кептіріледі, содан кейін 30 минут ішінде 100 °С-дан 105 °С-ға дейін қызады.

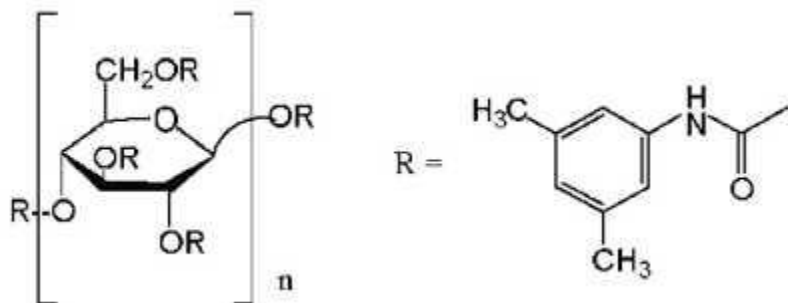
Хроматографиялық бөлу қабілеті. Сыйымдылығы 250 мл конустық колбаға 0,1 г метиллаурат Р, метилмирилат Р, метилпальмитат Р және метилстеарат Р салынады, 40 мл спиртті калий гидроксиді Р ерітіндісі қосылады және су моншасында кері тоназытқышпен 1 сағат бойы қыздырылады, ерітіндіні 100 мл су Р-нің көмегімен бөлгіш құйғышқа өткізеді, сұйылтылған хлорсутек қышқылы Р-мен (рН 2-ден 3-ке дейін) қышқылдандырады және 10 мл-дан хлороформ Р-ның үш порциясымен шайқайды. Біріктірілген хлороформды сығындылар сусыз натрий сульфаты Р үстінен

кептіріледі, фильтрден өткізіледі және су моншасында кептіріледі. Қалдықты 50 мл хлороформда Р ерітеді. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26), жұқа қабат ретінде силанизацияланған силикагель HF254 қолданыла отырып жүргізіледі.

Хроматографиялық пластинада үш нүктеде 10 мкл хлороформ ерітіндісі жағылады және мұзды сірке қышқылы Р - су Р - диоксан Р (10:25:65) ерітінділері жүйесінде хроматографияланады. Еріткіштердің алдыңғы жағы 14 см өткенде, пластина 120 °С температурада 30 минут кептіріледі, салқындатылады, 35 г/л фосфор-молибден қышқылы Р ерітіндісімен 2-пропанолда Р шашыратылады және дақтар пайда болғанға дейін 150 °С температурада қыздырылады. Пластина ақ фон алынғанша аммиак буымен өңделеді. Хроматограммаларда төрт айқын бөлінген жақсы анықталған дақтар анықталуға тиіс.

Хиральдық бөлуге арналған силикагель ОС.

Келесі туындымен жабылған, бөлшектердің мөлшері 5 мкм өте жұқа ұсақталған, хроматографияға арналған силикагель:



Хроматографияға арналған аминопропилметилсилильді силикагель.

Беткі жағы аминопропилметилсилил топтарымен химиялық түрлендірілген, ұсақ бөлшектердің мөлшері бар силикагель.

Сусыз силикагель. [112926-00-8].

Аморфты кремний қышқылы, ішінара құрғаған және полимерленген, 20 °С температурада оның массасына қатысты судың шамамен 30% сіңіреді. Суда мүлде ерімейді, ішінара натрий гидроксиді ерітінділерінде ериді. Ылғалдылықты анықтау үшін қолайлы индикаторды қамтиды; затбелгіде гидратталған пішінді сусыз пішінге ауыстыру кезінде түс өзгеруі көрсетілген.

Хроматографияға арналған бутилсилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы бутилсилил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Сфероидальық кремний диоксиді: 30 нм.

Кеуек көлемі: 0,6 см³/г.

Бетінің ауданы: 80 м²/г.

Хроматографияға арналған гексилсилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы гексиллил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы гексиллил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған гидрофильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы гидрофильді қасиеттер беру мақсатында түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған диметилоктадециллилді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы диметилоктадециллил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Бетінің ауданы: 300 м²/г.

Хроматографияға арналған диольді силикагель.

Дигидроксипропилді топтарымен ұластырылған кремний диоксидінің сфералық бөлшектері. Ұсақ саңылауларының мөлшері 10 нм.

Хроматографияға арналған силикагель.

Өте жұқа ұсақталған силикагель.

Хроматографияға арналған силикагель, күшті анионит.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы төртінші аммоний топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

pH қолдану 2-ден 8-ге дейін.

Хроматографияға арналған, катион алмасатын қышқылы күшті силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы сульфон қышқылының топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған амилазамен түрлендірілген силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, бөлшектердің мөлшері 10 мкм және беткі жағы амилазамен химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған нитрильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы цианопротилсиллил тобымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған нитрильді силикагель P1.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы кеуекті сфералық бөлшектерден тұратын, химиялық байланысқан нитрилді топтар бар силикагель.

Хроматографияға арналған нитрильді силикагель P2.

Цианопротилсиллил топтармен химиялық түрлендірілген беткі жағы өте таза силикагель. Құрамында 20 ppm-ден аз металдар бар.

Хроматографияға арналған октадеканоиламинопротилді силикагель.

Октадеканил топтары арқылы ацилденген амин-протиллил топтары арқылы химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған октадецилсилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, октадецилилил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған октадецилсилильді силикагель P1.

Өте таза, өте жұқа ұсақталған, октадецилсилил тобымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Металдардың мөлшері 20 ppm-ден аз болуы тиіс.

Хроматографияға арналған октадецилсилильді силикагель P2.

Өте таза, өте жұқа ұсақталған, кеуек мөлшері 15 нм және беті полициклді хош иісті көмірсутектерді талдауға арналған октацилилил топтарымен (көміртегі мөлшері 20%) химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматография үшін негіздерге қатысты дезактивацияланған октадецил силикагелі.

Өте жұқа ұсақталған силикагель; октадецилилил топтарын енгізер алдында оны негізгі компоненттермен әрекеттесуді азайту үшін көптеген силоксан көпірлерін мұқият жуып, гидролиздеу арқылы алдын ала өңдейді.

Негіздерге қатысты дезактивацияланған, хроматография үшін эндкепирленген октадецилсилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған және майда саңылаулары шамамен 10 нм, құрамында шамамен 16% көміртегі бар силикагель. Октадецилилилил топтарын енгізер алдында оны мұқият жуу және көптеген беткі силоксан көпірлерінің гидролизі арқылы алдын ала өңдейді. Негізгі қосылыстармен кез келген әрекеттесуді одан әрі азайту үшін қалған силанол топтардың көпшілігін жою үшін мұқият эндкепирленеді.

Хроматография үшін эндкепирленген октадецилсилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған және беткі жағы октадецилсилил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель. Негізгі қосылыстармен өзара әрекеттесуді азайту үшін қалған силанол топтардың көпшілігін жою үшін мұқият эндкепирленеді.

Хроматографияға арналған эндкепирленген октадецилсилильді силикагель P1.

Өте таза, өте жұқа ұсақталған, саңылауларының мөлшері 10 нм және беткі жағы октадецилсилил топтарымен (көміртегі мөлшері 19%) химиялық түрлендірілген силикагель. Негізгі қосылыстармен өзара әрекеттесуді азайту үшін қалған силанол топтардың көпшілігін жою үшін мұқият эндкепирленеді.

Металдардың мөлшері 20 ppm-ден аз болуы тиіс.

Хроматографияға арналған октилсилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, октилсилил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған октилсилильді силикагель P1.

Өте жұқа ұсақталған, октилсилил және металл топтарымен (екі рет байланысқан фаза) химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған октилсилильді силикагель P2.

Өте таза, өте жұқа ұсақталған, саңылауларының мөлшері 10 нм және беткі жағы октилсилил топтарымен химиялық түрлендірілген (құрамында 19% көміртегі бар) силикагель. Металдардың мөлшері 20 ppm-ден аз болуы тиіс.

Хроматографияға арналған негіздерге қатысты дезактивацияланған октилсилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған силикагель; октилсилил топтарын енгізер алдында негізгі компоненттермен әрекеттесуді азайту үшін оны мұқият жуу және көптеген беткі силанол көпірлерінің гидролизі арқылы алдын ала өңдейді.

Хроматографияға арналған октилсилильді эндкепирленген силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, бөлшектердің мөлшері 3 мкм-ден 10 мкм-ге дейін және беткі жағы октилсилил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель. Негізгі қосылыстармен әрекеттесуді азайту үшін көптеген силанол топтарды жою үшін мұқият эндкепирленеді.

Хроматографияға арналған триметилсилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы триметилсилил тобымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған фенилсилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған және беткі жағы фенил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Хроматографияға арналған фенилсилильді силикагель P1.

Өте жұқа ұсақталған бөлшектердің мөлшері 5 мкм және беткі жағы фенил топтарымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Сфероидальқ кремний диоксиді: 8 нм.

Бетінің үлестік ауданы: 180 м²/г.

Көміртегі мөлшері: 5,5%.

Хроматографияға арналған цианосилильді силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, беткі жағы цианосилил тобымен химиялық түрлендірілген силикагель.

Эксклюзиялық хроматографияға арналған силикагель.

Өте жұқа ұсақталған, бөлшектердің мөлшері 10 мкм және өте гидрофильді беті бар силикагель. Тесігінің орташа диаметрі шамамен 30 нм. Ол рН 2-ден 8-ге дейінгі сулы ерітінділермен және органикалық еріткіштермен үйлесімді. 1-10³-тен 3 10⁵-ке дейінгі молекулалық салмағы бар ақуыздарды бөлуге жарамды.

Синенсетин. C₂₀H₂₀O₇. (M_r 372,4). [2306-27-6]. 3',4',5,6,7-Пентаметоксифлаван.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 177 °С.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). Метанолдағы Р синенсетин ерітіндісінің ультракүлгін спектрі 243 нм, 268 нм және 330 нм-де максимумға ие болуы тиіс.

Санын анықтау. Анықтау *Яван шайы* жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес сұйық хроматография әдісімен (2.1.2.28) жүргізіледі. Қалыпқа келтіру әдісімен есептелген синенсетиннің құрамы кемінде 95% болуы тиіс.

Сквалан. $C_{30}H_{62}$. (M_r 422,8). [111-01-3]. 2,6,10,15,19,23-Гексаметилтетракозан.

Түссіз майлы сұйықтық. Қанық майларда тез ериді, ацетонда, 96% этанолда, сірке қышқылында және метанолда аз ериді.

d_{20}^{20} 0,811-ден 0,813-ке дейін.

n_{20}^{20D} 1,451-ден 1,453-ке дейін.

Әлсіз катионитті шайыр.

Әлсіз катион алмасу шайыры P қараңыз.

Қышқылы күшті ион алмасу шайыры.

8% дивинилбензолмен көлденеңінен байланыстырылған полистиролдан тұратын торға қосылған сульфон қышқылының топтары бар протондалған шайыр. Сфералық түйіршіктер түрінде шығарылады; басқа нұсқаулар болмаған кезде бөлшектердің мөлшері 0,3 мм-ден 1,2 мм-ге дейін.

Сыйымдылығы. Су мөлшері 50%-дан 60%-ға дейін болған кезде 4,5 ммоль/г-дан 5 ммоль/г-ға дейін.

Колонканы дайындау. Басқа нұсқаулар болмаған жағдайда, ұзындығы 400 мм, ішкі диаметрі 20 мм және толтыру биіктігі шамамен 200 мм кеуекті шыны дискісі бар түтік қолданылады. Шайыр алдын ала *сумен P* араластырылады. Алынған қалқыма бөлшектер арасында ауа көпіршіктерінің пайда болуына жол бермей, түтікке енгізіледі. Жұмыс кезінде сұйықтық шайырдың бетінен төмен түспеуі тиіс. Егер шайыр протондалған түрде болса, онда индикатор ретінде 0,1 мл *метил қызғылт сары P ерітіндісін* пайдалана отырып, 50 мл-ны бейтараптандыру үшін 0,05 мл-дан аспайтын 0,1 мл *натрий гидроксиді* қажет болғанша *су P-мен* жуылады. Егер шайыр натрий түрінде болса немесе қалпына келтіруді қажет етсе, колонка арқылы шамамен 100 мл тең көлемдегі *хлорсутегі қышқылы P1* мен *су P* қоспасы баяу өтеді, содан кейін жоғарыда сипатталғандай *су P-мен* жуылады.

Сополимер стирол-дивинилбензол.

Өзара байланысқан полимерден қатты кеуекті түйіршіктер. Түйіршіктердің әртүрлі критерийлері бар әртүрлі брендтер бар. Түйіршектер мөлшері ол қолданылатын сынақтарда реактивтің атауынан кейін көрсетіледі.

Этилвинилбензолдивинилбензол сополимері.

Сфералық пішінді қатты кеуекті түйіршіктер көлденеңінен байланыстырылған полимерден тұрады. Түйіршіктердің әртүрлі критерийлері бар әртүрлі маркалар болады. Түйіршіктердің мөлшері ол қолданылатын сынақтарда реактивтің атауынан кейін көрсетіледі.

Этилвинилбензолдивинилбензол сополимері P1.

Номиналды үлестік ауданы 500 м²/г-дан 600 м²/г-ға дейін және кеуектердің орташа мөлшері 7,5 нм болатын көлденеңінен байланыстырылған полимерден сфералық пішінді қатты кеуекті түйіршіктер. Түйіршіктердің әртүрлі критерийлері бар әртүрлі маркалар болады. Түйіршіктердің мөлшері ол қолданылатын сынақтарда реактивтің атауынан кейін көрсетіледі.

Сорбит. C₆H₁₄O₆. (M_r 182,2). [50-70-4]. D-глюцит (D-сорбит).

Сусыз субстанцияға шаққанда құрасында кемінде 97,0% және 102,0%-дан аспайтын C₆H₁₄O₆ бар.

Ақ немесе ақшыл кристалл ұнтақ.

Суда өте жақсы ериді, 96% этанолда ерімейді.

Полиморфизмге ие.

Сорбитті қараңыз.

Спирт. [64-17-5].

Этанол (96 %) P қараңыз.

Спирт (X пайыз, көл/көл).

Этанол (x % көл/көл) P қараңыз.

Альдегидтерсіз алкоголь.

1200 мл 96% этанол P 5 мл ерітінді 400 г/л күміс нитраты P және 10 мл салқындатылған ерітінді 500 г/л калий гидроксиді P араластырып, сілкіп, бірнеше күн бойы тұндырылады және фильтрден өткізіледі.

Фильтрат тікелей пайдаланар алдында айдалады.

Стеарин қышқылы. C₁₈H₃₆O₂. (M_r 284,5). [57-11-4]. Октадекан қышқылы.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ немесе қабыршақ. Майлы жанасу, суда мүлде ерімейді, ыстық 96% этанолда ериді.

Балку температурасы: шамамен 70 °С. *Сереноа пальмасы жемістері жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес май қышқылдарының мөлшерін анықтау үшін пайдаланылатын стеарин қышқылы келесі талаптарға қосымша сәйкес келуі тиіс.*

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) *Сереноа пальмасы жемістері* жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген стеарин қышқылының құрамы кемінде 98% болуы тиіс.

Стрептомицин сульфаты. C₄₂H₈₄O₃₆S₃. (M_r 1457). [3810-74-0]. Бис[N,N-бис(аминоими-нометил)-4-О-[5-дезоксидезокси-2-О-[2-дезоксидезокси-2(метил-амино)-(-L-глюкопиранозил)]-3-С-формил-α-L-ликсофуранозил]-D-стрептамин] трисульфаты.

Антибиотик *Streptomyces griseus* белгілі бір штамдарымен өндіріледі немесе кез келген басқа жолмен шығарылады. Тұрақтандырғыштарды қосуға болады.

Микробқа қарсы белсенділік құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 720 МЕ/мг болуы тиіс.

Субстанцияларды өндіру тәсілдері қан қысымын төмендететін заттардың құрамын болдырмауы немесе барынша азайтуы тиіс.

Егер субстанция мынадай сынақтан өтсе, өнімді өндіру тәсілі валидацияланған болып саналады:

Аномальді уыттылық (2.1.6.3). Әр тінтуірге *инъекцияға арналған 0,5 мл суда Р* 1 мг субстанция бар ерітінді енгізіледі.

Ақ немесе ақшыл, гигроскопиялық ұнтақ.

Суда өте тез ериді, этанолда мүлде ерімейді.

Стронций карбонаты. SrCO_3 . (M_r 147,6). [1633-05-2].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ.

Құрамында кемінде 99,5% SrCO_3 бар.

Судан қызыл G. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$. (M_r 278,3). 1-[(2-Метоксифенил)азо]нафталин-2-ол.

Шульц көрсеткіші № 149.

Түс индексі (С. I.) № 12150.

Еритін қызыл 1.

Қызғылт қоңыр түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді.

Хроматография. Анықтау жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26), жүргізіледі, жұқа қабат ретінде *силикагель G Р* пайдаланылады. Хроматографиялық пластинкаға 10 мкл ерітінді 0,1 г/л *метиленхлорид Р* қолданылады және сол еріткіште хроматографияланады. Еріткіштің алдыңғы бөлігінің ұзындығы басталу сызығынан шамамен 10 см. Алынған хроматограммада тек бір негізгі дақ анықталуға тиіс.

Судан қызғылт сары. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. (M_r 248,3). [842-07-9].

Түс индексі (С. I.) № 12055.

1-(Фенилазо)нафталин-2-ол. Судан I.

Қызғылт-қызыл түсті ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, метилен хлоридінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 131 °С.

Судан III. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. (M_r 352,4).

Жасыл металл жылтырлығы бар қоңыр ұнтақ.

Суда ерімейді, хлороформда ериді, мұзды сірке қышқылында ериді, этанолда, майлы және эфир майларында еріту қиын.

Судан III ерітіндісі.

0,01 г *судан III Р* 5 мл 96% *этанолда* ерітіледі және 5 мл *глицерин Р* қосады.

Сульфамин қышқылы. $\text{H}_3\text{NO}_3\text{S}$. (M_r 97,1). [5329-14-6].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ немесе кристалдар. Суда тез ериді, ацетонда, 96% этанолда және метанолда баяу ериді.

Ыдырай отырып, балку температурасы шамамен 205 °С.

Сульфаниламид. $C_6H_8N_2O_2S$. (M_r 172,2). [63-74-1]. 4-Аминобензолсульфонамид.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ. Суда аздап ериді, қайнаған суда, ацетонда, сұйылтылған қышқылдарда және сілтілі металл гидроксиді ерітінділерінде тез ериді, 96% этанол мен мұнай эфирінде баяу ериді.

Балку температурасы шамамен 165 °С.

Сульфанил қышқылы. $C_6H_7NO_3S$. (M_r 173,2). [121-57-3].

4-Аминобензолсульфон қышқылы.

Түссіз кристалдар. Суда баяу ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Сульфан көк. $C_{27}H_{31}N_2NaO_6S_2$ (M_r 566,6). [129-17-9]. Дисульфид көк. Қышқыл көк

1. Патенттік көк VF. Көк VS. Натрий [[4-(диэтиламино)фенил](2,4-дисульфonatoфенил)метилен]циклогекса-2,5-ди-ен-1-илиден]диэтиламмоний.

Шульц көрсеткіші № 769.

Түс индексі (C.I.) № 42045.

Күлгін ұнтақ. Суда ериді. Сұйылтылған ерітінділер көк түске ие, олар концентрацияланған хлорсутек қышқылы қосылған кезде сарыға айналады.

Сульфатиазол. $C_9H_9N_3O_2S_2$. (M_r 255,3). [72-14-0]. 4-Амино-М-(тиазол-2-ил) бензол-суль-фонамид.

Ақ немесе сарғыш-ақ түсті ұнтақ немесе кристалдар. Суда өте аз ериді, ацетонда ериді, 96% этанолда аз ериді. Сұйылтылған минералды қышқылдарда, гидроксидтер мен сілтілі металл карбонаттарының ерітінділерінде ериді.

Балку температурасы шамамен 200 °С.

Сульфомолибден реактиві P2.

Шамамен 50 мг аммоний молибдаты Р 10 мл күкірт қышқылында Р ерітіледі.

Сульфомолибден реактиві P3.

2,5 г аммоний молибдаты Р қыздырылған кезде 20 мл суда Р, 28 мл күкірт қышқылы Р қыздырылады, сумен Р 50 мл көлеміне жеткізіледі, содан кейін салқындатылады. Екі ерітінді араластырылады және ерітіндінің көлемі су Р-мен 100 мл-ге жеткізіледі.

Полиэтилен контейнерде сақтайды.

Сульфосалицил қышқылы. $C_7H_6O_6S \cdot 2H_2O$. (M_r 254,2). [5965-83-3]. 2-Гидрокси-5-сульфо-бензой қышқылы.

Кристалл ұнтақ немесе Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда және 96% этанолда өте тез ериді.

Балку температурасы шамамен 109 °С.

Сурьма-калий тартраты. $C_8H/K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$. (M_r 668). [28300-74-5]. Дикалий ди[тартрат(4-)0¹,0²,0³,0⁴]бис[антимонат(Ш)]тригидраты.

Ақ немесе ақшыл түйіршіктелген ұнтақ немесе мөлдір түссіз кристалдар. Суда және глицеринде ериді, қайнаған суда тез ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді. Су ерітіндісі аздап қышқыл реакцияға ие.

Сурьма(III) хлориді. $SbCl_3$. (M_r 228,1). [10025-91-9]. Сурьма трихлориді.

Түссіз кристалдар немесе мөлдір кристалл масса. Гигроскопиялық, этанолда тез ериді, сумен гидролизденеді.

Блғалдан қорғайтын ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Сурьма (III) хлориді ерітіндісі.

30 г сурьма (*W*) хлориді *P* этанолсыз хлороформның *P* 15 мл екі порциясымен тез жуылады; жуу ерітінділері алынып тасталады, ал жуылған кристалдар этанолсыз 100 мл хлороформда *P* аздап қызған кезде ерітіледі. Ерітінді сусыз натрий сульфатының *P* бірнеше граммының үстінде сақталады.

Сурьма хлоридінің ерітіндісі P1.

A ерітіндісі. 110 г сурьма хлориді *P* ерітіндісі 400 мл этиленхлоридінде *P* ерітіледі, 2 г сусыз *P* алюминий оксиді қосылады, араластырылады және шыны фильтр арқылы фильтрден өткізіледі (40) (2.1.1.2). Этиленхлоридпен *P* фильтрат көлемін 500,0 мл-ге жеткізеді және араластырады. Қабаттың қалыңдығы 2 см кюветте 500 нм толқын ұзындығы кезінде өлшенген алынған ерітіндінің опикалық тығыздығы (2.1.2.24) 0,07-ден аспауы тиіс.

B ерітіндісі. Созғыш шкафта 100 мл жаңа тазартылған ацетилхлорид *P* және 400 мл этиленхлорид *P* араластырылады.

90 мл *A* ерітіндісі мен 10 мл *B* ерітіндісі араластырылады.

Тығыны кептелген қызғылт сары шыны флакондарда сақтайды.

Сақтау мерзімі 7 тәулік. Бояу пайда болған кезде реактив жарамсыз.

Қоян эритроциттерінің суспензиясы.

Қоян эритроциттерінің 1,6% (көл/көл) суспензиясын былайша дайындайды: шыны шарлармен шайқай отырып, қоянның 15 мл жаңадан алынған қанынан фибринді алып тастайды, содан кейін 10 мин ішінде 2000 g жеделдете отырып центрифугалайды және 30 мл-ден 9 г/л натрий хлориді *P* ерітіндісінің үш порциясымен эритроциттерді жуады. Эритроциттердің 1,6 мл суспензиясын еріткіштердің қоспасымен *pH* 7,2 *P* буферлік ерітіндісі - 9 г/л натрий хлориді *P* (1:9) ерітіндісі 100 мл көлеміне дейін жеткізіледі.

Тагатоza. $C_6H_{12}O_6$. (M_r 180,16). [87-81-0]. D-ликсо-Гексулоза.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ.

[α] $_{20D}$ -2,3. Анықтау 21,9 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жүргізіледі.

Балқу температурасы 134 °C-ден 135 °C-ға дейін.

Таллий сульфаты. Tl_2SO_4 . (M_r 504,8). [7446-18-6]. Диталлий сульфаты.

Ақ немесе ақшыл түсті ромбоидты призмалар. Суда аз ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Тальк. $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$. (M_r 379,3). [14807-96-6].

Табиғи гидратталған магний силикатының ұнтағы құрамында хлориттер (гидратталған алюминий және магний силикаттары), магнезиттер (магний карбонаты), кальциттер (кальций карбонаты) және доломиттер (кальций және магний карбонаттары) басым болатын байланысты минералдардың әр түрлі құрамы болуы мүмкін.

Жеңіл біртекті ұнтақ ақ немесе ақшыл түсті, жанасуға майлы (абразивті емес).

Суда мүлде ерімейді, 96% этанол, қышқылдардың сұйылтылған ерітінділері және сілтілі металл гидроксидтері.

Танин қышқылы. [1401-55-4]. Тері илеуге қолданылатын қышқыл.

Сарғыштан ашық қоңырға дейін жылтыр таразылар немесе аморфты ұнтақ. Суда өте тез ериді, 96% этанолда тез ериді, ацетонда ериді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Теофиллин. $C_7H_8N_4O_2$. (M_r 180,2). [58-55-9]. 1,3-Диметил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион.

Құрғақ субстанцияға шаққанда құрамында кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайны $C_7H_8N_4O_2$ бар.

Ақ немесе ақшыл кристалл ұнтақ.

Ол суда аз ериді, 96% этанолда баяу ериді, сілтілі металл гидроксидтерінің ерітінділерінде, аммиакта және минералды қышқылдарда ериді.

а-Терпинен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,2). [99-86-5]. 1-Изопропил-4-метилциклогекса-1,3-диен

d₂₀20 шамамен 0,837.

n₂₀D 1,478-ден бастап.

Қайнау температурасы шамамен 174 °С.

Газды хроматографияда қолданылатын а-Терпинен келесі сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау Шай ағашы майының жеке фармакопея мақаласындағы нұсқауларға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген а-терпиненнің құрамы кемінде 90% болуы тиіс.

γ-Терпинен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,2). [99-85-4]. 1-Изопропил-4-метилцикло-гекса-1,4-диен.

Майлы сұйықтық.

Газды хроматографияда пайдаланылатын γ-Терпинен келесі сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Бұрышты жалбыз майы жеке фармакопея бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. Сыналатын зат.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген у-терпиненнің құрамы кемінде 93,0% болуы тиіс.

Терпинен-4-ол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,2). [562-74-3].

4-Метил-1-(1-метилэтил)циклогекс-3-ен- 1-ол. п-Мент-1-ен-4-ол.

Түссіз майлы сұйықтық.

Газды хроматографияда пайдаланылатын Терпинен-4-ол келесі сынақтан өтуге тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Лаванда майы жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. Сыналатын зат.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген терпинен-4-ол мөлшері кемінде 90,0% болуы тиіс.

а-Терпинеол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,2). [98-55-5]. (й5)-2-(4-Метилциклогекс-3-енил)-2-пропанол.

Түссіз кристалдар. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда ериді.

d_{20}^{20} шамамен 0,935.

n_{20}^{20D} шамамен 1,483.

$[a]_{20}^{20D}$ шамамен 92,5.

Балқу температурасы шамамен 35 °С.

Құрамында 1%-дан 3%-ға дейін b-терпинеол болуы мүмкін.

Газды хроматографияда пайдаланылатын а-Терпинеол келесі сынақтан өтуге тиіс тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газ хроматография әдісімен (2.1.2.27) Анис майы жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. Гександағы Р 100 г/л.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген а-Терпинеолдың мөлшері кемінде 97,0% болуы тиіс.

Тестостерон. $C_{19}H_{28}O_2$. (M_r 288,4). [58-22-0]. 17Р-Гидроксиандро ст-4-ен-3-он.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 97,0% және 103,0%-дан аспайтын $C_{19}H_{28}O_2$. $C_{19}H_{28}O_2$ бар.

Ақ немесе ақшыл кристалл ұнтақ немесе түссіз немесе сарғыш-ақ кристалдар.

Суда мүлде ерімейді, алкогольде және метиленхлоридте тез ериді, қанық майларда мүлде ерімейді.

Балқу температурасы шамамен 155 °С.

Тестостерон пропанаты. $C_{22}H_{32}O_3$. (M_r 344,5). [57-85-2]. 3-Оксоандрост-4-ен-17b-илпропаноат.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 97,5% және 102,0%-дан аспайтын $C_{22}H_{32}O_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда мүлде ерімейді, ацетонда және 96% этанолда тез ериді, қанық майларда ериді.

Тетрабутиламмоний гидроксиді.

$C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$. (M_r 800). [147741-30-8]. Құрамында кемінде 98,0 % $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда ериді.

Санын анықтау. 1,000 г-ды 100 мл суда *P* ерітеді және 0,1 м хлорсутегі қышқылымен потенциометрикалық титрленеді (2.1.2.19). Соңғы тәжірибе параллель түрде жүргізіледі.

1 мл 0,1 М хлорсутегі қышқылы 80,0 мг $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$ -ға сәйкес келеді.

Тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісі (104 г/л).

Құрамында 104 г/л $C_{16}H_{37}NO$ (M_r 259,5) бар, тиісті тазалық дәрежесіндегі реагентті сұйылту арқылы дайындалған ерітінді.

Тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісі (400 г/л).

Тиісті тазалық дәрежесінің 400 г/л $C_{16}H_{37}NO$ (M_r 259,5) бар ерітіндісі.

Тетрабутиламмоний гидросульфаты. $C_{16}H_{37}NO_4S$. (M_r 339,5). [32503-27-8].

Кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда және метанолда тез ериді.

Балқу температурасы: 169 °C-дан 173 °C-ға дейін.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). 0,05 артық емес.

Ерітіндінің оптикалық тығыздығы 50 г/л толқын ұзындығы аймағында 240 нм-ден 300 нм-ге дейін өлшенеді.

Тетрабутиламмоний дигидрофосфаты. $C_{16}H_{38}NO_4P$. (M_r 339,5). [5574-97-0].

Ақ немесе ақшыл түсті, гигроскопиялық ұнтақ.

pH (2.1.2.3) шамамен 7,5. Ерітіндінің pH 170 г/л өлшейді.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). Шамамен 0,10.

Ерітіндінің оптикалық тығыздығы 210 нм толқын ұзындығымен 170 г/л өлшенеді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Тетрабутиламмоний йодиді. $C_{16}H_{36}IN$. (M_r 369,4). [311-28-4].

Құрамында кемінде 98,0 % $C_{16}H_{36}IN$ бар.

Ақ немесе сәл боялған кристалл ұнтақ немесе кристалдар. 96% этанолда ериді.

Сульфат күлі (2.1.4.14). 0,02%-дан артық емес.

Санын анықтау. 1,200 г 30 мл суда *P* ерітіледі, 50,0 мл 0,1 м күміс нитраты ерітіндісі және 5 мл сұйылтылған азот қышқылы *P* қосылады.

Артық күміс нитраты 2 мл темір(III) аммоний сульфаты P2 ерітіндісін индикатор ретінде пайдаланып, аммоний тиоцианатының 0,1 ертіндісімен титрленеді.

1 мл 0,1 күміс нитраты ерітіндісі 36,94 мг $C_{16}H_{36}IN$ -ға сәйкес келеді.

Тетрагептиламмоний бромиді. $C_{28}H_{60}BrN$. (M_r 490,7). [4368-51-8].

Ақ немесе сәл боялған кристалл ұнтақ немесе кристалдар.

Балқу температурасы $89\text{ }^\circ\text{C}$ -дан $91\text{ }^\circ\text{C}$ -ға дейін.

Тетрагексиламмоний гидросульфаты. $C_{24}H_{53}NO_4S$. (M_r 451,8). [32503-34-7].

N,N,N-тригексилгексан-1-аминогидроген сульфаты.

Ақ немесе ақшыл кристалдар.

Балқу температурасы $100\text{ }^\circ\text{C}$ -дан $102\text{ }^\circ\text{C}$ -ға дейін.

Тетрагидрофуран. C_4H_8O . (M_r 72,1). [109-99-9]. Тетраметиленоксид.

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Сумен, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 0,89.

Егер тетрагидрофуран пероксидтерге сынақтан өте алмаса, қайта айдауға болмайды.

Пероксидтер. 8 мл крахмал ерітіндісін калий йодидімен Р сыйымдылығы 12 мл және диаметрі шамамен 1,5 см кептелген тығыны бар цилиндрге салады, толығымен тетрагидрофуранмен толтырады, содан кейін араластырады және қараңғы жерде 30 минут ұстайды.

Спектрофотометрияда пайдаланылатын тетрагидрофуран келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс тиіс.

Минималды өткізу (2.1.2.24). Анықтау су Р компенсациялық сұйықтық ретінде пайдалану арқылы жүргізіледі.

толқын ұзындығы 255 нм кезінде 20%,

толқын ұзындығы 270 нм кезінде 80%,

толқын ұзындығы 310 нм кезінде 98%.

Тетрадекан. $C_{14}H_{30}$. (M_r 198,4). [629-59-4]. n-Тетрадекан.

Құрамында кемінде 99,5 % (м/м) $C_{14}H_{30}$ бар. Түссіз сұйықтық.

d_{20}^{20} шамамен 0,76.

n_{20}^{20} шамамен 1,429.

Қайнау температурасы шамамен $252\text{ }^\circ\text{C}$. Балқу температурасы шамамен $-5\text{ }^\circ\text{C}$.

Тетрадециламмоний бромиді. $C_{40}H_{84}BrN$. (M_r 659). [14937-42-9]. Тетракис(децил) аммоний бромиді.

Ақ немесе сәл боялған кристалл ұнтақ немесе кристалдар.

Балқу температурасы $88\text{ }^\circ\text{C}$ -дан $89\text{ }^\circ\text{C}$ -ға дейін.

Тетразол көк. $C_{40}H_{32}Cl_2N_8O_2$. (M_r 728). [1871-22-3].

3,3'-(3,3'-Диметокси[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[2,5-дифенил-2Н-тетразолий]дихлорид.

Сары түсті кристалдар. Суда аз ериді, 96% этанол мен метанолда тез ериді, ацетонда мүлде ерімейді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен $245\text{ }^\circ\text{C}$.

Тетраметиламмоний гидроксиді. $C_4H_{13}NO \cdot 5H_2O$. (M_r 181,2).

[10424-65-4]. Тетраметиламмоний гидроксиді пентагидраты.

ТЖСХ-ға арналған біліктілік.

Тетраметиламмоний гидроксиді ерітіндісі. [75-59-2].

Құрамында кемінде 10,0% (м/м) $C_4H_{13}NO$ (M_r 91,2) бар.

Мөлдір түссіз немесе сәл боялған сұйықтық. Сумен және 96% этанолмен араласады.

Санын анықтау. 1,000 г-ға 50 мл су *P* қосылады және 0,05 мл күкірт қышқылының ерітіндісімен титрленеді, индикатор ретінде 0,1 мл метил қызыл *P* ерітіндісін қолданады.

1 мл 0,05 м күкірт қышқылының ерітіндісі 9,12 мг $C_4H_{13}NO$ -ға сәйкес келеді.

Тетраметиламмоний гидроксиді сұйылтылған ерітіндісі.

10 мл тетраметиламмоний гидроксиді *P* ерітіндісі альдегидтерсіз этанолмен *P*, 100 мл көлеміне дейін жеткізіледі. Пайдаланар алдында бірден дайындалады.

Тетраметиламмоний гидросульфаты. $C_4H_{13}NO_4S$. (M_r 171,2). [80526-82-5].

Гигроскопиялық ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 295 °С.

Тетраметиламмоний хлориді. $G_4H_{12}ClN$ (M_r 109,6). [75-57-0].

Түссіз кристалдар. Суда және 96% этанолда ериді.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 300 °С.

Тетраметилдиаминодифенилметан. $C_{17}H_{22}N_2$. (M_r 254,4). [101-61-1]. 4,4'-Метилен-бис-(МА-диметиланилин).

Ақтан көкшіл-ақ түске дейінгі кристалдар немесе парақшалар. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда аз ериді, минералды қышқылдарда ериді.

Балқу температурасы шамамен 90 °С.

Тетраметилдиаминодифенилметан реактиві.

A ерітіндісі. 2,5 г тетраметилдиаминодифенилметан *P* ерітіндісі 10 мл мұзды сірке қышқылында ерітіліп, 50 мл су *P* қосылады.

B ерітіндісі. 5 г калий йодиді *P* 100 мл суда *P* ерітіледі.

C ерітіндісі. 0,30 г нингидрин *P* 10 мл мұзды сірке қышқылында *P* ерітіліп, 90 мл су *P* қосылады.

A және *B* ерітінділері араластырылады, алынған ерітіндіге 1,5 мл *C* ерітіндісі қосылады.

Тетраметилсилан. $C_{14}H_{12}Si$ (M_r 88,2). [75-76-3]. Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда өте аз ериді, ацетонда және 96% этанолда ериді.

d_{20}^{20} шамамен 0,64.

n_{20}^{20} шамамен 1,358.

Қайнау температурасы шамамен 26 °С.

Ядролық магниттік резонанс спектроскопиясында пайдаланылатын тетраметилсилан келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

ЯМР спектрінде дейтерирленген хлороформдағы Р тетраметилсилан ерітіндісінің шамамен 10 % (көл/көл) бүйірлік байланыстар мен хлороформның айналуына сәйкес келетіндерді қоспағанда, кез келген бөгде сигналдың қарқындылығы тетраметилсиланның негізгі сигналының екі жағында 59,1 Гц қашықтықта орналасқан С-13 бүйірлік сызықтарының қарқындылығынан аспауы тиіс.

Тетраметилэтилендиамин. $C_6H_{16}N_2$. (M_r 116,2). [110-18-9].

N,N,N',N'-Тетраметилэтилендиамин. Түссіз сұйықтық. Сумен, 96 % этанолмен араласады.

d2020 шамамен 0,78.

n20D шамамен 1,418.

Қайнау температурасы шамамен 121 °С.

Тетрахлорэтан. $C_2H_2Cl_4$. (M_r 167,9). [79-34-5]. 1,1,2,2-Тетрахлорэтан.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда аз ериді, 96% этанолмен араласады.

d2020 шамамен 1,59.

n20D шамамен 1,495.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 145 °С-дан 147 °С-ға дейін; кем дегенде 95% қайта айдау тиіс.

Тетраэтиламмоний гидроксиді ерітіндісі. $C_8H_{16}NO$. (M_r 147,3).

[77-98-5].

Ерітінді 200 г/л; түссіз сұйықтық, күшті сілті болып табылады.

d2020 шамамен 1,01.

n20D шамамен 1,372.

ТЖСХ-ға арналған біліктілік.

Тетраэтиламмоний гидросульфаты.

$C_8H_{16}NO_4S$. (M_r 227,3). [16873-13-5]. Гигроскопиялық ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 245 °С.

Тетраэтиленпентамин. $C_8H_{23}N_5$. (M_r 189,3). [112-57-2]. 3,6,9-Тризаундекан-1,11-диамин.

Түссіз сұйықтық. Ацетонда ериді.

d2020 шамамен 1,506.

Құрғақ және салқын жерде сақтайды.

Тиамазол. $C_4H_6N_2S$. (M_r 114,2). [60-56-0]. Метимазол. 1-Метил-1#-имидазол-2-тиол.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда тез ериді, 96% этанол мен метиленхлоридте ериді.

Балқу температурасы шамамен 145 °С.

2-(2-Тиенил)сірке қышқылы. $C_6H_6O_2S$. (M_r 142,1). [1918-77-0].

Қоңыр түсті ұнтақ. Балқу температурасы шамамен 65 °С.

Тимин. $C_5H_6N_2O_2$. (M_r 126,1). [65-71-4]. 5-Метилпиримидин-2,4-(1 Н,3Н)-дион.

Қысқа істікті кристалдар немесе плиталар. Суық суда аздап ериді, ыстық суда ериді, сілтілі металдардың гидроксиді ерітінділерінде ериді.

Тимол. $C_{10}H_{14}O$. (M_r 150,2). [89-83-8]. 5-Метил-2-(метилэтил)фенол.

Түссіз кристалдар.

Суда өте аз ериді, 96% этанолда өте тез ериді, эфир және қанық майларда тез ериді, глицеринде баяу ериді. Сілтілік металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Газды хроматографияда пайдаланылатын тимол келесі сынақтан өтуге тиіс тиіс.

Санын анықтау. Анықтау газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) Бұрышты жалбыз майы жеке фармакопоя бабындағы нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Сыналатын ерітінді. 0,1 г 10 мл ацетонла Р.

Ішкі стандарттау әдісімен есептелген тимолдың мөлшері кем дегенде 95,0% болуы тиіс.

Тимол көк. $C_{27}H_{30}O_5$. (M_r 466,6). [76-61-9]. Тимолсульфонфталеин. 4,4'-(3Н-2,1-бенз-окса-тиол-3-или-ден)бис[2-изопропил-5-метил-фенол]5,5-диоксид.

Қоңыр-жасылдан жасыл-көкке дейін кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, 96% этанолда және сілтілі металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Тимол көк ерітіндісі.

0,1 г тимол көк Р 2,15 мл 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісі мен 20 мл 96% этанол Р қоспасында ерітіледі, ерітінді көлемін сумен Р 100 мл-ге жеткізіледі.

Сезгіштікке сынау. Көміртегі диоксидінсіз 100 мл суға Р 0,1 мл тимол көк ерітіндісі және 0,2 мл 0,02 м натрий гидроксиді ерітіндісі қосылады; көк бояу пайда болады, ол 0,15 мл 0,02 М хлорсутегі қышқылын қосқанда сарыға айналуы тиіс.

Түсінің өзгеруі. рН 1,2 -2,8 интервалында қызылдан сарыға дейін. рН 8,0-9,6 интервалында зәйтүн жасылынан көкке дейін.

Тимолфталеин. $C_{28}H_{30}O_4$. (M_r 430,5). [125-20-2]. 3,3-Бис(4-гидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)-3Н-изобензофуран-1 -он.

Ақтан сарғыш-аққа дейінгі ұнтақ. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда және сілтілі металл гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Тимолфталеин ерітіндісі.

96% этанолда Р 1 г/л ерітінді.

Сезгіштікке сынау. Көміртегі диоксидінсіз 100 мл суға Р 0,2 мл тимолфталеин ерітіндісі қосылады, ерітінді түссіз болады; 0,05 мл 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосқан кезде ерітіндінің көк бояуы пайда болуы тиіс.

Түсінің өзгеруі. рН 9,3-10,5 интервалында түссізден көкке дейін.

Тиоацетамид. C_2H_5NS . (M_r 75,1). [62-55-5]. Кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда және 96% этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 113 °С.

Тиоацетамид ерітіндісі.

40 г/л ерітінді.

Тиоацетамид реактиві.

0,2 мл тиоацетамид Р ерітіндісіне 1 мл қоспа, 5 мл су Р, 15 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісі және 20 мл 85% глицерин Р қосылады, су моншасында 20 с бойы қыздырылады.

Тиобарбит қышқылы. $C_4H_4N_2O_2S$. (M_r 144,2). [504-17-6]. 4,6-Дигидрокси-2-сульфанилпиримидин.

Тиогликоль қышқылы. $C_2H_4O_2S$. (M_r 92,1). [68-11-1]. 2-Меркапто-сірке қышқылы.

Түссіз сұйықтық. Сумен араласады, 96% этанолда ериді.

Тиомерсал. $C_9H_9HgNaO_2S$. (M_r 404,8). [54-64-8]. Натрий меркуротиолаты. Натрий 2-[(этилмеркурио)тио]бензоаты.

Сарғыш-ақ түсті жеңіл кристалл ұнтақ. Суда өте тез ериді, 96% этанолда тез ериді.

Тиомочевина. CH_4N_2S . (M_r 76,1). [62-56-6].

Кристалл ұнтақ немесе ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда және 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 178 °С.

Тирамин. $C_8H_{11}NO$. (M_r 137,2). [51-67-2]. 4-(2-Аминоэтил)фенол.

Кристалдар. Суда аздап ериді, сусыз ыстық этанолда ериді.

Балқу температурасы 164 °С-дан 165 °С-ға дейін.

Тирозин. $C_8H_{11}NO_3$. (M_r 181,2). [60-18-4]. 2-Амино-3-(4-гидроксифе-нил)пропион қышқылы.

Кристалл ұнтақ немесе ақшыл түсті кристалдар немесе түссіз кристалдар.

Суда аздап ериді, сусыз ацетон мен этанолда мүлде ерімейді, сұйылтылған сутегі қышқылында және сілтілі металл гидроксидтерінің ерітінділерінде ериді.

Титан. Ті. (Аг 47,88). [7440-32-6].

Құрамында кемінде 99% Ті бар.

Диаметрі 0,5 мм-ден аспайтын металл ұнтақ немесе жұқа сым немесе сорғыш.

Балқу температурасы шамамен 1668 °С.

Тығыздығы шамамен 4,507 г/см³.

Титан диоксиді. TiO_2 . (M_r 79,9). [13463-67-7].

Құрамында кемінде 98,0% және 100,5%-дан аспайтын TiO_2 бар.

Ақ немесе ақшыл түсті ұнтақ.

Суда мүлде ерімейді. Сұйылтылған минералды қышқылдарда ерімейді, концентрацияланған ыстық күкірт қышқылында баяу ериді.

Титан хлориді. $TiCl_3$. (M_r 154,3). [7705-07-9]. Титан трихлориді.

Қызғылт-күлгін түсті, ауада бұлдыр кристалдар. Суда және 96% этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 440 °С.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Титан хлориді ерітіндісі.

100 г/л (НС1) хлорсутек қышқылының ерітіндісіндегі 150 г/л ерітіндісі.

d_{20}^{20} шамамен 1,19.

Титан хлориді және күкірт қышқылы ерітіндісі.

20 мл титан(III) хлориді Р ерітіндісін 13 мл күкірт қышқылымен Р абайлап араластырады, сары бояу алынғанға дейін концентрацияланған пероксид сутегі ерітіндісінің Р жеткілікті мөлшерін қосады, ақ будың бөлінуі басталғанға дейін қыздырады және салқындатады. Сумен Р сұйылтады, түссіз ерітінді алынғанша булау және су Р қосу қайталанады. Ерітіндінің көлемі сумен Р 100 мл-ге жеткізіледі.

Титан сары. $C_{28}H_{19}N_5Na_2O_6S_4$. (M_r 696). [1829-00-1]. Тиазол сары. Динатрий 2,2'-[1-триазен-1,3-диил)ди-4,1-фени-лен]бис-[6-метил-бензотиазол-7-сульфонат].

Шульц көрсеткіші № 280.

Түс индексі (С. I.) № 19540.

Сарғыш-қоңыр түсті ұнтақ. Суда және 96% этанолда тез ериді.

Титан сары қағазы.

Фильтрлеуші қағаздың жолақтары титан сары Р ерітіндісіне батырылады, бірнеше минут ұсталады және бөлме температурасында кептіріледі.

Титан сары ерітіндісі.

Ерітінді 0,5 г/л.

Сезгіштікке сынау. 10 мл суға Р 0,1 мл титан сары ерітіндісі, 0,2 мл стандартты магний ерітіндісі (10 ppm Mg^{2+}) Р және 1,0 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісі қосылады. Алынған ерітінді магнийді қоспағанда, дәл осылай дайындалған салыстыру ерітіндісімен салыстырылады; ерітіндінің айқын қызғылт түсі байқалуы тиіс.

Тозиларгинин метил эфирі гидрохлориді. $C_{14}H_{23}ClN_4O_4S$. (M_r 378,9). [1784-03-8]. N-Тозил-L-аргинин метил эфирі гидрохлориді. Метил(S)-5-гуанидино-2-(4-метилбензол-сульфонамид)валерат гидрохлориді.

[α] D_{20}^{20} -12-ден -16-ға дейін. Анықтау 40 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жүргізеді.

Балқу температурасы шамамен 145 °С.

Тозиларгинин метил эфирі гидрохлориді ерітіндісі.

98,5 мг тозиларгинин метил эфирі гидрохлоридіне Р рН 8,1 трис (гидроксиметил) аминотанының 5 мл буферлік ерітіндісін Р қосады, ерігенге дейін шайқайды, 2,5 мл

метил қызыл аралас ерітіндісін *P* қосады және ерітінді көлемін сумен *P* 25,0 мл-ге жеткізеді.

Тозиллизилхлорметан гидрохлориді.

$C_{14}H_{22}Cl_2N_2O_3S$. (M_r 369,3). [4238-41-9]. N-Тозил-L-лизилхлорметан гидрохлориді.
(3S)-7-Амин-1-хлор-3-(4-метилбензолсульфонамид)гептан-2-он гидрохлориді.

[a] 20D -7-ден 9-ға дейін. Анықтау 20 г/л ерітіндісін пайдалана отырып жүргізіледі.

Ыдырай отырып, балқу температурасы шамамен 155 °С.

$E_{1cm}^{1\%}$ 310-нан 340-қа дейін. Анықтау 230 нм толқын ұзындығында, компенсациялық сұйықтық ретінде су *P* пайдалана отырып жүргізіледі.

Тозилфенилаланилхлоридметан. $C_{17}H_{18}ClNO_3S$. (M_r 351,9). [402-71-1].
N-Тозил-L-фенилаланилхлорметан.

[a] 20D – 85-тен -89-ға дейін. Анықтауды 96% этанол 10 г/л ерітіндісін пайдалана отырып жүргізеді.

$E_{1cm}^{1\%}$ 290-нан 320-ға дейін. Анықтауды 96% этанолда *P* толқын ұзындығы 228,5 нм кезінде жүргізеді.

o-Толидин. $C_{14}H_{16}N_2$. (M_r 212,3). [119-93-7]. 3,3,'-Диметилбензидин.

Құрамында кемінде 97,0% $C_{14}H_{16}N_2$ бар.

Ашық қоңыр түсті кристалл ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 130 °С.

o-Толидин ерітіндісі.

0,16 г *o*-толидин *P* 30,0 мл мұзды сірке қышқылында *P* ерітіледі, 1,0 г калий йодиді *P* қосылады және ерітінді көлемін сумен *P* 500,0 мл-ге жеткізеді.

o-Толуидин. C_7H_9N . (M_r 107,2). [95-53-4]. 2-Метиланилин.

Бозғылт сары түсті сұйықтық, ауа мен жарықтың әсерінен қызғылт-қоңырға айналады. Суда аз ериді, 96% этанол мен сұйылтылған қышқылдарда ериді.

d_{20}^{20} шамамен 1,01.

n_{20}^{20} шамамен 1,569.

Қайнау температурасы шамамен 200 °С.

Ауа өткізбейтін контейнерде жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

n-Толуидин. C_7H_9N (M_r 107,2). [106-49-0]. 4-Метиланилин.

Жылтыр пластиналар немесе қабыршақтар. Суда аздап ериді, ацетон мен 96% этанолда тез ериді.

Балқу температурасы шамамен 44 °С.

o-Толуидин гидрохлориді. $C_7H_{10}ClN$. (M_r 143,6). [636-21-5].

2-Метиланилин гидрохлориді. 2-Метилбензамин гидрохлориді.

Құрамында кемінде 98,0% $C_7H_{10}ClN$ бар.

Балқу температурасы 215 °С-дан 217 °С-ға дейін.

Толуидин көк. $C_{15}H_{16}ClN_3S$. (M_r 305,8). [92-31-9]. Толуидин көк О.

3-Амин-7-диметиламин-2-метилфенотиази- на-5-иум хлорид.

Шульц көрсеткіші № 1041.

Түс индексі (С.І.) № 52040.

Қара-жасыл түсті ұнтақ. Суда ериді, 96% этанолда аз ериді.

Толуол. C_7H_8 . (M_r 92,1). [108-88-3]. Метилбензол.

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда өте аз ериді, 96% этанолмен араласады. d_{20}^{20} 0,865-тен 0,870-ке дейін.

Қайнау температурасы шамамен 110 °С.

Күкіртсіз толуол.

Толуолға Р арналған талаптардан және келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Құрамында күкірті бар қосылыстар. 10 мл толуолға 1 мл сусыз этанол Р, 3 мл калий плумбиті Р ерітіндісі қосылады және 15 минут бойы кері тоңазытқышпен қайнатылады. 5 минуттан кейін су қабаты қараймауға тиіс.

Тиофенге байланысты заттар. 2 мл толуолды 5 мл изатин реактивінен Р 5 мин бойы шайқайды және 15 мин қалдырады; төменгі қабатта көк бояу байқалмауы тиіс.

о-Толуолсульфонамид. $C_7H_9NO_2S$. (M_r 171,2). [88-19-7].2-

Метилбензолсульфонамид.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, 96% этанол мен сілтілі металл гидроксиді ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 156 °С.

п-Толуолсульфонамид. [70-55-3]

Толуолсульфонамид Р қараңыз.

Толуолсульфонамид. $C_7H_9NO_2S$. (M_r 171,2). [70-55-3]. 4-Метилбензолсульфонамид. п-Толуолсульфонамид.

Құрамында кемінде 99,0 % $C_7H_9NO_2S$ бар.

Ақ немесе ақшыл түсті кристалл ұнтақ. Суда аз ериді, 96% этанол мен сілтілі металл гидроксиді ерітінділерінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 136 °С.

Толуолсульфон қышқылы. $C_7H_8O_3S \cdot H_2O$. (M_r 190,2). [6192-52-5]. 4-Метил-бензолсульфон қышқылы.

Құрамында кемінде 87,0 % $C_7H_8O_3S$ бар.

Кристалл ұнтақ немесе ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда тез ериді, 96% этанолда ериді.

Трагакант. [9000-65-1].

Astragalus gummifer Labil-дың және *Astragalus*-тың Батыс Азиядан келген басқа да түрлерінің діңі мен бұтақтарының табиғи немесе арнайы жасалған кесінділерінен бөлінетін ауаны қатайтатын жабысқақ масса.

Треонин. $C_4H_9NO_3$. (M_r 119,1). [72-19-5]. (2S,3R)-2-Амино-3-гидроксидан қышқылы.

Ақуызды ашыту немесе гидролиздеу өнімі.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 101,0%-дан аспайтын $C_4H_9NO_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда ериді, 96% этанолда мүлде ерімейді.

Триамцинолон. $C_{21}H_{27}FO_6$. (M_r 394,4). [124-94-7]. 9-Фтор-11 b,16a,17,21-тетрагидрок-си-прегна-1,4-диен-3,20-дион.

Кристалл ұнтақ.

Балқу температурасы 262 °С-дан 263 °С-ға дейін.

Триацетин. $C_9H_{14}O_6$. (M_r 218,2). [102-76-1]. Пропан-1,2,3-триил триацетат. Глицерин триацетаты.

Мөлдір түссіз немесе сарғыш түсті сұйықтық. Суда ериді, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,16.

n_{20}^{20D} шамамен 1,43.

Қайнау температурасы шамамен 260 °С.

Трикозан. $C_{23}H_{48}$. (M_r 324,6). [638-67-5].

Ақ немесе ақшыл түсті кристалдар. Суда мүлде ерімейді, гександа ериді.

Балқу температурасы шамамен 48 °С.

Триметилпентан. C_8H_{18} . (M_r 114,2). [540-84-1]. Изооктан. 2,2,4-Триметилпентан.

Түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолда ериді.

d_{20}^{20} 0,691-ден 0,696-ға дейін.

n_{20}^{20D} 1,391-ден 1,393-ке дейін.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 98 °С-дан және 100 °С-ға дейін; кем дегенде 95% айдалуға тиіс.

Спектрофотометрияда пайдаланылатын триметилпентан келесі қосымша сынақтан өтуге тиіс.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24): 0,01-ден аспайды.

Анықтау компенсациялық сұйықтық ретінде суды Р пайдалана отырып, 250 нм-ден 420 нм-ге дейінгі толқын ұзындығы аймағында жүргізіледі.

Триметилпентан Р1.

Мынадай өзгеріспен триметилпентанға Р арналған талаптардан өтуге тиіс.

Оптикалық тығыздығы (2.1.2.24). 0,07-ден аспайды.

Анықтау компенсациялық сұйықтық ретінде суды Р пайдалана отырып, 220 нм-ден 360 нм-ге дейінгі толқын ұзындығы аймағында жүргізіледі.

Трис(гидроксиметил)аминометан. $C_4H_{11}NO_3$. (M_r 121,1). [77-86-1].

Аминометили-динетри(метанол). Трометамин.

Құрамында құрғақ субстанцияға шаққанда кемінде 99,0% және 100,5%-дан аспайтын $C_4H_{11}NO_3$ бар.

Ақ немесе ақшыл кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда тез ериді, алкогольде баяу ериді, этилацетатта өте аз ериді.

Трис(гидроксиметил)аминометан ерітіндісі.

Трис(гидроксиметил)аминометан Р ерітіндісі құрамында 1000,0 мл 24,22 г $C_4H_{11}NO_3$ бар.

Трисцианоэтоксипропан. $C_{12}H_{17}N_3O_3$. (M_r 251,3). 1,2,3-Трис(2-цианоэтокси)пропан.

Қоңыр-сары тұтқыр сұйықтық. Метанолда ериді.

Газды хроматографияда бекітілген фаза ретінде қолданылады.

d2020 шамамен 1,11.

Тұтқырлығы (2.1.2.9). Шамамен 172 мПа·с.

Трифенилметанол. $C_{19}H_{16}O$. (M_r 260,3). [76-84-6]. Трифенилкарбинол.

Түссіз кристалдар. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда тез ериді.

Трифенилтетразолий хлориді. $C_{19}H_{15}ClN_4$. (M_r 334,8). [298-96-4]. 2,3,5-Трифенил-2Н-тетразолий хлориді.

Құрамында кемінде 98,0 % $C_{19}H_{15}ClN_4$ бар.

Бозғылт сары немесе күңгірт сары ұнтақ. Суда, ацетонда және 96% этанолда ериді.

Ыдырай отырып, балку температурасы шамамен 240 °С.

Санын анықтау. 1,000 г 5 мл сұйылтылған азот қышқылының Р және 45 мл судың Р қоспасында ериді, 50,0 мл 0,1 м күміс нитраты ерітіндісін қосып, қайнағанға дейін қыздырады. Салқындатады, 3 мл дибутилфталат Р қосады, қатты шайқайды және индикатор ретінде 2 мл темір(III) аммоний сульфаты Р2 ерітіндісін пайдаланып, 0,1 М аммоний тиоцианатының ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 күміс нитраты ерітіндісі 33,48 мг $C_{19}H_{15}ClN_4$ сәйкес келеді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Трифенилтетразолий хлориді ерітіндісі.

Альдегидтерсіз 96% спирттегі Р 5 г/л ерітінді.

Жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Трифторсірке қышқылы. $C_2HF_3O_2$. (M_r 114,0). [76-05-1].

Құрамында кемінде 99 % $C_2H_5O_2$ бар. Сұйықтық, ацетонмен және 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,53.

Қайнау температурасы шамамен 72 °С. Протеиндерді секвентациялауға жарамды біліктілікті пайдаланады.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Трифторсірке ангидридi. $C_4F_6O_3$. (M_r 210,0). [407-25-0].

Түссіз сұйықтық.

d_{20}^{20} шамамен 1,5.

Трихлортрифторэтан. $C_2Cl_3F_3$. (M_r 187,4). [76-13-1]. 1,1,2-Трихлор-1,2,2-трифторэтан.

Түссіз, ұшпа сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, ацетонмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,58.

Қайта айдау температурасының шегі (2.1.2.11). 47 °С-дан 48 °С-ға дейін; кем дегенде 98% айдалуға тиіс.

Трихлорсірке қышқылы. $C_2HCl_3O_2$. (M_r 163,4). [76-03-9].

Түссіз кристалдар немесе кристалл масса. Ауада өте оңай, суда және 96% этанолда өте тез ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Трихлорсірке қышқылының ерітіндісі.

40,0 г трихлорсірке қышқылын Р суда Р ерітеді және ерітіндінің көлемін сол еріткішпен 1000,0 мл-ге жеткізеді. Концентрация натрий гидроксидінің 0,1 ертіндісімен титрлеумен анықталады және қажет болған жағдайда 40 ± 1 г/л концентрациясына дейін жеткізіледі.

1,1,1-Трихлорэтан. $C_2H_3Cl_3$. (M_r 133,4). [71-55-6]. Метилхлороформ.

Тұтанбайтын сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, ацетон мен метанолда ериді.

d_{20}^{20} шамамен 1,34.

n_{20}^{20} шамамен 1,438.

Қайнау температурасы шамамен 74 °С.

Трихлорэтилен. C_2HCl_3 . (M_r 131,4). [79-01-6].

Түссіз сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,46.

n_{20}^{20} шамамен 1,477.

Триэтаноламин. $C_6H_{15}NO_3$. (M_r 149,2). [102-71-6]. 2,2',2''-Нитрилотриэтанол.

Құрамында сусыз субстанцияға шаққандагі негіздердің жалпы санынан кемінде 99,0 % (м/м) және 103,0%-дан аспайтын (м/м) $C_6H_{15}NO_3$ бар.

Мөлдір, тұтқыр, түссіз немесе сәл сары сұйықтық, өте гигроскопиялық.

Сумен және 96% этанолмен араласады, метиленхлоридте ериді.

Триэтиламин. $C_6H_{15}N$ (M_r 101,2). [121-44-8]. ДХ-Диэтилэтанамин.

Түссіз сұйықтық. 18.7 °С-дан төмен температурада суда аздап ериді, 96% этанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 0,727

n_{20}^{20} шамамен 1,401.

Қайнау температурасы шамамен 90 °С.

Триэтилендиамин. $C_6H_{12}N_2$. (M_r 112,2). 1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан.

Кристалдар өте гигроскопиялық. Бөлме температурасында оңай сублимацияланады.

Суда, сусызэцетонда және этанолда тез ериді.

Қайнау температурасы шамамен 174 °С.

Балқу температурасы шамамен 158 °С.

Ғуа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Бұқа тромбині. [9002-04-4].

Фибриногенді фибринге айналдыратын бұқа плазмасынан алынған ферменттік препарат. Сарғыш-ақ түсті ұнтақ.

0 °С-дан төмен температурада сақтайды.

Адам тромбині. [9002-04-4].

Адамның құрғақ тромбині. Адам фибриногенін фибринге айналдыратын ферментті препарат. Адамның сұйық плазмасынан рН, иондық күш пен температураны бақылау жағдайында қолайлы тұздар мен органикалық еріткіштерді тұндыру арқылы алынады.

Сарғыш-ақ түсті ұнтақ. 9 г/л натрий хлориді ерітіндісінде тез ериді, бұлдыр бозғылт сары түс пайда болады.

Азот атмосферасында жабылған шыны контейнерлерде 25°С-дан аспайтын температурада сақтайды.

Адам тромбині ерітіндісі.

Адам тромбині Р өндірушінің нұсқауларына сәйкес қалпына келтіріледі және трис(гидроксиметил)аминометан-натрий хлориді буферлік ерітіндісімен рН 7,4 Р 5 МЕ/мл концентрациясына дейін сұйылтылады.

Тромбопластин.

Жануарлардың миынан (әдетте қояндардан) немесе адам плацентасынан бөлініп шыққан немесе фосфолипидтер қосылған рекомбинантты ДНҚ технологиясын пайдалана отырып өндірілген мембраналық тіндік фактор гликопротеині мен фосфолипидтен тұратын препарат. Препарат протромбин уақытын өлшеу үшін күнделікті талдау үшін жасалады және құрамында кальций болуы мүмкін.

Силикагель қабаты бар ЖҚХ плитасы.

Шыны, металл немесе пластиктен жасалған, қолайлы қалыңдығы мен бөлшектерінің мөлшері бар силикагель қабатымен жабылған (әдетте ұсақ бөлшектерінің мөлшері бар пластиналар үшін 2 мкм-ден 10 мкм-ге дейін [Тиімділігі жоғары жұқа қабатты хроматография, ТЖЖҚХ] және қарапайым ЖҚХ пластиналар үшін 5 мкм-ден 40 мкм-ге дейін) төсем. Қажет болған кезде бөлшектердің мөлшері ол пайдаланылатын сынақтарда сорбент атауынан кейін көрсетіледі.

Сорбентте байланыстырушы органикалық зат болуы мүмкін.

Хроматографиялық бөлу қабілеті. Пластинкаға *пластинкаларының Р ЖҚХ жарамдылығын анықтау үшін ерітіндінің* қажетті көлемі жағылады (кәдімгі пластинка үшін 10 мкл және ұсақ бөлшектердің мөлшері бар пластинка үшін 1 мкл-ден 2 мкл-ге дейін). *Метанол Р – толуол Р (20:80)* еріткіштер жүйесінде хроматографиялайды. Еріткіштердің алдыңғы жағы пластина ұзындығының үштен екісінен өткенде, егер ол төрт айқын бөлінген дақтарды көрсе, ол жарамды деп саналады:

- 0,15-тен аспайтын R_F бар бромкрезол жасыл дағы,
- 0,1-ден 0,25-ке дейінгі шектегі R_F бар метил қызғылт сары дағы,
- 0,35-тен 0,55-ке дейінгі шектегі R_F бар метил қызыл дағы,
- 0,75-тен 0,98-ге дейінгі шектегі R_F бар судан қызыл дағы.

ЖҚХ пластиналарының жарамдылығын анықтауға арналған ерітінді.

Толуолда Р 1,0 мл-дан 0,5 г/л қызыл судан G Р ерітіндісі, этанолда Р жаңа дайындалған 0,5 г/л метил қызғылт сары Р ерітіндісі, ацетонда Р 0,5 г/л бромкрезол жасыл Р ерітіндісі, ацетонда Р 0,25 г/л метил қызыл Р ерітіндісі араластырылады және алынған ерітіндінің көлемі *ацетонмен Р 10,0 мл-ге* жеткізіледі.

F_{254} силикагель қабаты бар ЖҚХ пластинка.

Мынадай өзгерістермен силикагель қабаты бар пластинканың ЖҚХ Р талаптарынан өтуі тиіс.

Құрамында толқын ұзындығы 254 нм болатын ең көп жұтылатын флуоресцентті индикатор бар.

Флуоресценцияны сөндіру. Пластинкаға кәдімгі ЖҚХ пластинка үшін 1 мкл-ден 10 мкл-ге дейін және *этанол Р - циклогексан Р (15:85)* еріткіштерінің қоспасында 1 г/л *бензой қышқылы Р* ерітіндісінің 0,2 мкл-ден 2 мкл-ге дейін біртіндеп өсетін көлемдері бес нүктеде жағылады. Сол еріткіштер қоспасында хроматографияланады. Ерітінділердің алғашқылары пластина ұзындығының жартысынан өткен кезде оны камерадан шығарып алады және еріткіштер ұшып кеткенше кептіреді. Пластинканы толқын ұзындығы 254 нм болатын УК-жарықта қарайды. Кәдімгі ЖҚХ пластинкаларында бензой қышқылы шамамен 2 мкг немесе одан да көп мөлшерде қолданылатын хромның ортасында флуоресцентті фонда қара дақтар түрінде пайда болуы тиіс. ТЖЖҚХ пластиналарында бензой қышқылы шамамен 0,2 мкг және одан да

көп мөлшерде қолданылатын хроматограмманың ортасында флуоресцентті фонда қара дақтар түрінде пайда болуы тиіс.

F₂₅₄ силикагель Р қабаты бар ЖҚХ пластинкасы.

Мынадай өзгеріспен *силикагель Р қабаты бар ЖҚХ пластинкасының* талаптарынан өтуі тиіс.

Құрамында байланыстырушы зат ретінде кальций сульфаты гемигидраты бар.

F₂₅₄ силикагель қабаты бар ЖҚХ пластинкасы.

Мынадай өзгерістермен *силикагель Р қабаты бар ЖҚХ пластинкасының* талаптарынан өтуге тиіс.

Құрамында байланыстырушы зат ретінде кальций сульфаты гемигидраты және толқын ұзындығы 254 нм болатын ең көп сіңуі бар флуоресцентті индикатор бар.

Флуоресценцияны сөндіру. F₂₅₄ силикагель Р қабаты бар ЖҚХ пластинкасының талаптарынан өтуге тиіс.

Силанизацияланған силикагель қабаты бар ЖҚХ пластинкасы.

Шыны, металл немесе пластиктен жасалған, қолайлы қалыңдығы мен бөлшектерінің мөлшері бар силанизацияланған силикагель қабатымен жабылған (әдетте ұсақ бөлшектерінің мөлшері бар пластиналар үшін 2 мкм-ден 10 мкм-ге дейін [Тиімділігі жоғары жұқа қабатты хроматография, ТЖЖҚХ] және қарапайым ЖҚХ пластиналар үшін 5 мкм-ден 40 мкм-ге дейін) төсем. Қажет болған кезде бөлшектердің мөлшері ол пайдаланылатын сынақтарда сорбент атауынан кейін көрсетіледі.

Сорбентте байланыстырушы органикалық зат болуы мүмкін.

Хроматографиялық бөлу қабілеті. 0,1 г метиллаурат Р, метилмеристат Р, метилпальмитат Р және метилстеарат Р сыйымдылығы 250 мл конустық колбаға салынады, 40 мл спиртті калий гидроксидінің Р ерітіндісін қосады және су моншасында кері тоңазытқышпен 1 сағат бойы қыздырады. Ерітіндіні салқындатып, 100 мл су Р көмегімен бөлгіш воронкаға көшіреді, 2-ден 3-ке дейін рН мәніне дейін сұйылтылған хлорсутек қышқылымен Р қышқылдандырады және 10 мл-ден метилхлоридтің Р үш порциясымен шайқайды. Біріктірілген метилхлоридті сығындылар сусыз натрий сульфатының Р үстінен кептіріледі, фильтрден өткізіледі және құрғақ су моншасында буланады. Құрғақ қалдықты 50 мл метилхлоридте Р (сыналатын ерітінді) ерітеді. Анықтау Силанизацияланған силикагель Р қабаты бар ЖҚХ пластинкасын пайдалана отырып жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі. Сыналатын ерітіндінің қажетті көлемі үш нүктеде пластинкаға жағылады (кәдімгі ЖҚХ пластинкасы үшін шамамен 10 мкл және бөлшектердің мөлшері аз ТЖЖҚХ пластиналары үшін 1 мкл-ден 2 мкл-ге дейін). Мұзды сірке қышқылы Р – су Р – диоксан Р (10:25:65) еріткіштер жүйесінде хроматографиялайды. Еріткіштердің алдыңғы жағы пластинка ұзындығының үштен екі бөлігінен өткен кезде, ол камерадан шығарылып, 120 °С температурада 30 минут бойы кептіріледі. Пластинка

салқындатылып, 35 г/л фосфор-молибден қышқылының Р ерітіндісімен 2-пропанолда Р шашыратылып, дақтар пайда болғанға дейін 150 °С температурада қыздырылады. Содан кейін пластинка ақ түсті фон алынғанша аммиак буымен өңделеді. Пластинка, егер онда анық бөлінген төрт дақ байқалса, жарамды деп саналады.

F_{254} силанизацияланған силикагель қабаты бар ЖҚХ пластинкасы.

Мынадай өзгеріспен *силанизацияланған силикагель Р қабаты бар ЖҚХ пластинкасына арналған талаптардан өтуге тиіс.*

Құрамында толқын ұзындығы 254 нм болатын ең көп жұтылатын флуоресцентті индикатор бар.

Туйон. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152,2). [76231-76-0]. 4-Метил-1-(1-метилэтил)бицикло[3.1.0]гексан-3-он.

Түссіз немесе түссіздеу сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолда және басқа да көптеген органикалық еріткіштерде ериді.

Қара тушь ерітіндісі.

Сұйық қара тушь 1:10 қатынасында *сумен Р* сұйылтылады.

Төмен қысымды көмірсутектер (L типі).

Майлы масса. Бензол мен толуолда ериді.

Көміртегі диоксиді. CO_2 . (M_r 44,01). [124-38-9].

Құрамында кемінде 99,5% (көл/көл) CO_2 бар, газ тәрізді күйде.

Түссіз газ. 1 газдың көлемі судың шамамен 1 көлемінде 20°С температурада және 101 кПа қысымда ериді.

Көміртек диоксиді P1. CO_2 . (M_r 44,01).

Құрамында кемінде 99,995 % (көл/көл) CO_2 бар.

Көміртегі монооксиді. 5 ppm-нан аз.

Оттегі. 25 ppm-нан аз.

Азот қышқылы. 1 ppm-нан аз.

Көміртек диоксиді P2. CO_2 . (M_r 44,01). [124-38-9].

Құрамында кемінде 99 % (көл/көл) CO_2 бар.

Көміртек дисульфиді. CS_2 (M_r 76,1). [75-15-0].

Түссіз немесе сарғыш түсті тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, сусыз этанолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,26.

Қайнау температурасы 46 °С-дан 47 °С-ға дейін.

Көміртек монооксиді. CO. (M_r 28,01). [630-08-0].

Құрамында кемінде 99,97 % (көл/көл) CO бар.

Көміртек монооксиді P1. CO. (M_r 28,01). [630-08-0].

Құрамында кемінде 99 % (көл/көл) СО бар.

Көміртек тетраглориді. CCl_4 . (M_r 153,8). [56-23-5]. Тетраглорметан.

Түссіз сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96% этанолмен араласады.
 d_{20}^{20} 1,595-тен 1,598-ге дейін.

Қайнау температурасы 76 °С-дан 77 °С-ға дейін.

Белсендірілген көмір. [64365-11-3].

Жоғары адсорбциялық қабілетті қамтамасыз ететін тиісті карбонизация процестері арқылы өсімдік материалынан алады.

Құмсыз, қара, жеңіл ұнтақ.

Барлық қарапайым еріткіштерде мүлде ерімейді.

Хроматографияға арналған графиттелген көмір.

Тізбектің ұзындығы C_9 -дан асатын көміртегі тізбектері.

Бөлшектердің мөлшері 400 мкм-ден 850 мкм-ге дейін.

Салыстырмалы тығыздығы 0,72.

Бетінің ауданы 10 м² / г.

400 °С-дан жоғары температурада қолданбайды.

P1 хроматографияға арналған графиттелген көмір.

Көміртектің алтықырлы орналасқан атомдарының жазық қабаттарыннан тұратын көміртектің кеуекті сфералық бөлшектері.

Бөлшектердің мөлшері 5 мкм-дан 7 мкм-ға дейін.

Кеуектілігі 0,7 см³/г.

Сірке ангидридi. $C_4H_6O_3$. (M_r 102,1). [108-24-7].

Құрамында кемінде 97,0 % (м/м) $C_4H_6O_3$ бар.

Мөлдір түссіз сұйықтық.

Қайнау температурасы 136 °С-ден 142 °С-ге дейін.

Сандық анықтау. 2,00 г берік кептелген тығыны бар шыны колбаға орналастырады, 50,0 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітеді, 1 сағ бойы кері тоңазытқышпен қайнатады және индикатор ретінде 0,5 мл Р фенолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып, 1 М хлор-сутекті қышқылмен титрлейді. 1 г (V_1) титрлеуге жұмсалған 1 М натрий гидроксиді ерітіндісінің миллилитрі санын есептейді. 2,00 г берік кептелген тығыны бар шыны колбаға орналастырады, 20 мл Р циклогександа ерітеді, мұзда салқындатады, содан кейін салқындатылған қоспаға 10 мл Р анилин және 20 мл Р циклогексан қосады, 1 сағ бойы кері тоңазытқышта қайнатады, 50,0 мл 1 М натрий гидроксидін қосады, қарқынды араластырады және 0,5 мл Р фенолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып, 1 М хлор-сутекті қышқылмен титрлейді. 1 г (V_2) титрлеуге жұмсалған М натрий гидроксиді ерітіндісінің миллилитрі санын есептейді.

Құрамындағы $C_4H_6O_3$ пайызын мына формула бойынша есептейді: $10,2 (V_1 - V_2)$.

P1 сірке ангидридi ерiтiндiсi.

25,0 мл *P* сірке ангидридiн *P* сусыз пиридинде ерiтедi және осы ерiткiшпен 100,0 мл мөлшерiне дейiн жеткiзедi.

Жарық пен ауадан қорғай отырып сақталады.

Күкiрт қышқылы ерiтiндiсi сірке ангидридi.

5 мл *P* сірке ангидридi мен 5 мл *P* күкiрт қышқылын абайлап араластырады. Алынған қоспаны тамшылатып суыған кезде 50 мл *P* сусыз этанолға қосады.

Тiкелей пайдалану алдында дайындайды.

Сусыз сірке қышқылы. $C_2H_4O_2$. (M_r 60,1). [64-19-7].

Құрамында кемiнде 99,6 % (м/м) $C_2H_4O_2$ бар.

Түссiз сұйықтық немесе ақ түстi немесе ақ түстес жылтырақ папоротник тәрiздес кристалдар. Жеңiл араласады немесе суда, 96 % этанолда, 85 % глицеринде және майлы әрi эфир майларының көбiнде жеңiл еридi.

d 2020 1,052-ден 1,053-ке дейiн.

Қайнау температурасы 117 °C-ден 119 °C-ге дейiн.

100 г/л ерiтiндi күштi қышқыл болып табылады (2.1.2.4).

Сiрке қышқылының 5 г/л ерiтiндiсi, бейтарапталған *P2* сұйылтылған аммиак ерiтiндiсi, ацетаттарға (b) реакция бередi (2.1.3.1).

Қатаю температурасы (2.1.2.17). 15.8 °C төмен емес.

Су (2.1.5.12). 0,4 %-дан артық емес.

Егер құрамында су 0,4 %-дан артын болса, *P* сірке ангидридiнiң есептелген мөлшерiн қосады.

Жарық түспейтiн жерде сақталады.

Мұзды сірке қышқылы. $C_2H_4O_2$. (M_r 60,1). [64-19-7].

Құрамында кемiнде 99,0 % (м/м) және 100,5 % (м/м) артық емес $C_2H_4O_2$ бар.

Кристаллды масса немесе мөлдiр, түссiз, ұшпалы сұйықтық.

Сумен, 96 % этанолмен және метиленхлоридпен араластырылады.

Сiрке қышқылы.

Құрамында кемiнде 290 г/л және 310 г/л аспайтын $C_2H_4O_2$ (M_r 60,1) бар.

30 г *P* мұзды сірке қышқылын *P* сумен 100 мл мөлшерге дейiн жеткiзедi.

Сұйылтылған сiрке қышқылы.

Құрамында кемiнде 115 г/л және 125 г/л аспайтын $C_2H_4O_2$ бар (M_r 60,1).

12 г *P* мұзды сірке қышқылын *P* сумен 100 мл мөлшерге дейiн жеткiзедi.

P1 сұйылтылған сiрке қышқылы.

Құрамында кемiнде 57,5 г/л және 62,5 г/л аспайтын $C_2H_4O_2$ бар (M_r 60,1).

6 г мұзды сірке қышқылын *P* сумен 100 мл мөлшерге дейiн жеткiзедi.

Уридин. $C_9H_{12}N_2O_6$. (M_r 244,2). [58-96-8]. 1-b-D-Рибофуранозилурацил.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристалл ұнтақ. Суда ерітеміз.

Балқу температурасы шамамен 165 °С.

Қанды ұйыту V факторының ерітіндісі.

Қанды ұйыту V факторының ерітіндісі мынадай тәсілмен немесе VIII факторды болдырмайтын кез келген басқа тәсілмен дайындалуы мүмкін.

V факторы реактивін жаңадан оксалатталған бұқаның плазмасын 4 °С температурада дайындалған *P* аммоний сульфатының қаныққан ерітіндісімен 4°С температурада фракциялаумен дайындайды. 38 %-дан 50 %-ға дейінгі қанығу интервалында тұнатын және VIII факторымен айтарлықтай ластанбаған V факторды қамтитын фракцияны бөліп алады. Аммоний сульфатын диализбен бөліп шығарады және адам қанының кәдімгі жаңа плазмасында болатын V факторының 10 %-дан 20 %-ға дейінгі мөлшерін қамтитын ерітінді алғанға дейін 9 г/л *P* натрий хлориді ерітіндісімен сұйылтады.

V факторын сандық анықтау. Сәйкесінше 10 және 20 көлемді буферлік ерітіндінің бірінің көлемін қамтитын *pH* 7,3 *P* имидазольды буферлік ерітіндіде фактор препаратын екі түрде сұйылтып дайындайды. Ерітіндінің әрқайсысын мынадай әдіспен сынақтан өткізеді: 0,1 мл *V факторсыз P* плазма субстратын, 0,1 мл сынақтан өткізілетін ерітіндіні, 0,1 мл *P* тромбопластин реактиві мен 0,1 мл ерітіндіге г/л *P* кальций хлоридін араластырып, қанның ұю уақытын, яғни көзбен немесе тиісті аспаптардың көмегімен бақылауға болатын кальций хлориді ерітіндісін қосқан сәт пен фибриннің пайда болуының алғашқы белгісі аралығындағы интервалды өлшейді. Осындай әдіспен сәйкесінше оннан 1 көлемді (*V* факторға 100 % сәйкес келеді), 50-де 1 көлемді (20 %), 100-де 1 көлемді (10 %) және 1000-де 1 көлемді (1 %) қамтитын *pH* 7,3 *P* имидазольды буферлік ертіндідегі адам қанының кәдімгі плазмасының төрт ерітіндісі қанының ұюы уақытын белгілейді (екі қосарлы белгілеу). Екіжақты логарифмді қағазды пайдалана отырып, адам плазмасының әрбір ерітіндісі үшін *V* факторын пайыздық қамту эквивалентінен қанның ұю уақытының орташа мәнін пайызбен жазады және *V* факторының екі сұйылтылған ерітіндісі үшін *V* факторын қамтуын интерполяция көмегімен пайызбен анықтайды. Екі нәтиженің орташа мәні сынақтан өткізілетін ерітіндідегі *V* факторының пайыздық қамтылуын көрсетеді. Ерітіндіні 20 °С аспайтын температурада мұздатылған күйде сақтайды.

Бұқаның Ха коагуляция факторы. [9002-05-5]. Протромбинді тромбинге айналдыратын фермент. Жартылай тазартылған препаратты бұқаның сұйық плазмасынан алады; сонымен қатар оны Руссел улы сұр жыланының уы секілді жарамды активатордың көмегімен X фактордың зимогенін белсендендіру арқылы алуға болады.

Лиофилизацияланған препаратты $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ температурада, мұздатылған ерітіндіні $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ төмен температурада сақтайды.

Бұқа ерітіндісінің Ха факторы.

Өндірушінің нұсқаулықтарына сәйкес қалпына келтіреді және $pH\ 7,4$ Р-мен трис(гидроксиметил)аминометан-натрий хлоридінің буферлік ерітіндісімен ерітеді.

Оптикалық жазықтықты өзгерту минутына 0,20 аспауы тиіс. Өлшеуді $pH\ 7,4$ Р-мен трис(гидроксиметил)аминометан-натрий хлоридінің буферлік ерітіндісі өтемақылық сұйықтық ретінде пайдалана отырып толқынның 405 нм (2.1.2.24) ұзындығы кезінде жүргізеді.

Р1 бұқа ерітіндісінің Ха факторы.

Өндірушінің нұсқаулықтарына сәйкес қалпына келтіреді және $pH\ 8,4$ Р қосылған трис(гидроксиметил) ЭДТА буферлік ерітіндісімен 1,4 нкат/мл-ге дейін сұйылтады.

Феназон. $C_{11}H_{12}N_2O$. ($M_r\ 188,2$). [60-80-0]. 1,5-Диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он.

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 99,0 % және 101,0 % аспайтын $C_{11}H_{12}N_2O$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристалл ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда, 96 % этанолда және метиленхлоридта жеңіл ериді.

Фенантрен. $C_{14}H_{10}$. ($M_r\ 178,2$). [85-01-8].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристалдар. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолда орташа ериді.

Балқу температурасы шамамен $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Фенантролин гидрохлориді. $C_{12}H_9ClN_2H_2O$. ($M_r\ 234,7$). [3829-86-5]. 1,10-Фенантролин гидрохлориді моногидраты.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас ұнтақ. Суда жеңіл ериді, 96 % этанолда ериді.

Ыдырап балқу температурасы шамамен $215\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Фенилаланин. $C_9H_{11}NO_2$. ($M_r\ 165,2$). [63-91-2]. (2S)-2-Аминді-3-фенилпропанды қышқыл.

Ферментация немесе ақуызды гидролиздеу өнімі.

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 98,5 % және 101,0% аспайтын $C_9H_{11}NO_2$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристалл ұнтақ немесе жылтырақ ақ үлпек.

Суда орташа ериді, 96 % этанолда өте аз ерітеміз, сұйылтылған минералды қышқылдарда және сұйылтылған сілтілік металдардың гидроксидтері ерітінділерінде ерітеміз.

Фенилгидразин гидрохлориді. $C_6H_9ClN_2$. ($M_r\ 144,6$). [59-88-1].

Ақ түсті немесе ақ түскен ұқсас кристалл ұнтақ, ауаның ықпалымен қоңыр түске боялады. Суда және 96 % этанолда ерітеміз.

Ыдырап балқу температурасы шамамен 245 °С.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Фенилгидразин гидрохлориді ерітіндісі.

0,9 г *P* фенилгидразин гидрохлоридін 50 мл *P* суда ерітеді, *P* белсендірілген көмірмен түссіздендіреді және сүзгіден өткізеді. Сүзіндіге 30 мл *P* хлорлы сутегі қышқылын қосып, ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 250 мл-ге дейін жеткізеді.

Фенилгидразиннің күкірт қышқылындағы ерітіндісі.

Алдын ала *P* 85 % этанолдан (об/об) қайта кристалдандырылған 65 мг *P* фенилгидразин гидрохлоридін *P* су - *P* күкірт қышқылы (80:170) еріткіштер қоспасында ерітеді және осы еріткіштер қоспасымен 100 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

Тікелей пайдалану алдында дайындайды.

а-Фенилглицин. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151,2). [2835-06-5]. (*RS*)-2-Амино-2-фенил сірке қышқылы.

Д-Фенилглицин. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151,2). [875-74-1]. (*2R*)-2-Амино-2-фенил сірке қышқылы.

Кемінде 99 % $C_8H_9NO_2$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ.

n-Фенилендиамин дигидрохлориді. $C_6H_{10}Cl_2N_2$. (M_r 181,1). [615-28-1]. 1,4-Диаминобензол дигидрохлориді.

Ақ түсті немесе аздап боялған кристалл ұнтақ немесе кристалдар. Ауада қызыл түске өзгереді. Суда жеңіл ериді, 96 % этанолда аздап ериді.

Фенилизотиоцианат. C_7H_5NS . (M_r 135,2). [103-72-0].

Сұйықтық. Суда ерімейді, 96 % этанолда ериді.

d_{20}^{20} шамамен 1,13.

n_{D20} шамамен 1,65.

Қайнау температурасы шамамен 221 °С.

Балқу температурасы шамамен –21 °С.

Феноксibenзамин гидрохлориді. $C_{18}H_{23}Cl_2NO$. (M_r 340,3). *N*-(2-Хлорэтил)-*N*-(1-метил-2-феноксиэтил)- бензиламин гидрохлориді.

Құрғақ затқа қайта есептегенде кемінде 97,0 % және 103,0 % артық емес $C_{18}H_{23}Cl_2NO$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристалл ұнтақ. Суда орташа ериді, 96 % этанолда жеңіл ерітеміз.

Балқу температурасы шамамен 138 °С.

Құрғату кезінде масса жоғалтуы (2.1.2.31). Кемінде 0,5 %.

24 сағат бойы 670 Па аспайтын қысымда *P* фосфор(V) оксидімен құрғатады.

Сандық анықтау. 0,500 г этанол, *P* қосылмаған 50,0 мл хлороформда ерітеді және 20 мл-ден 0,01 *M* хлорлы сутегі қышқылы үлесімен үш бөлікке ажыратып шығарып алады. Қышқылды қабатты шығарып тастайды, ал хлороформды қабатты мақта арқылы сүзгіден өткізеді. Алынған 5,0 мл сүзіндіні этанол, *P* қосылмаған хлороформмен 500,0 мл мөлшерге дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығын ең жоғары 272 нм толқын ұзындығында жабық кюветте өлшейді. 56,3-ке тең сіңіру үлес көрсеткішін қабылдай отырып, құрамындағы $C_{18}H_{23}Cl_2NO$ есептейді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Фенокси сірке қышқылы. $C_8H_8O_3$. (M_r 152,1). [122-59-8]. 2-Феноксиэтан қышқылы.

Ақ түске ұқсас кристалдар. Суда орташа ериді, 96 % этанолда және мұзды сірке қышқылында жеңіл ерді.

Балқу температурасы шамамен 98 °С.

Хроматография. Анықтауды *Феноксиметилпе-нициллин* жеке фармакопепялық құжаты көрсеткіштеріне сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) өткізеді; алынған хроматограммада тек бір негізгі таңба болуы тиіс.

Феноксиэтанол. $C_8H_{10}O_2$. (M_r 138,2). [122-99-6]. 2-Феноксиэтанол.

Мөлдір түссіз майлы сұйықтық. Суда аз ериді, 96 % этанолда жеңіл ериді.

d_{20}^{20} шамамен 1,11.

n_{D20} шамамен 1,537.

Қатаю температурасы (2.1.2.17). 12 °С төмен емес.

Фенол. C_6H_6O . (M_r 94,1). [108-95-2].

Кемінде 99,0 % және 100,5 % аспайтын C_6H_6O қамтиды.

Түссін немесе әлсіз қызғылт түсті немесе бозарыңқы сары түсті кристалдар немесе кристалды масса. Ауада жайылады.

Суда ериді, 96 % этанолда, глицеринде, метиленхлоридте өте жеңіл ериді.

Фенолды қызыл. [143-74-8].

Ашық қызыл түс пен қанық қызыл түс аралығындағы кристалл ұнтақ. Суда өте аз ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Фенолды қызыл ерітінді.

0,1 г *P* фенолды қызылды 2,82 мл 0,1 *M* натрий гидроскиді ерітіндісі мен 20 мл 96 % *P* этанол қоспасында ерітеді, ерітіндіні *P* сумен 100 мл дейінгі мөлшерге жеткізеді.

Сезімталдығын сынақтан өткізу. 00 мл көміртек диоксиді, *P* қосылмаған суға 0,1 мл фенолды қызыл ерітіндісін қосады; 0,1 мл аспайтын 0,02 *M* раствора натрий гидроскиді

ерітіндісін қосқан кезде қызыл-күлгін түске өзгеруі тиіс сары түске боялу пайда болады

Түсін өзгертуі. рН 6,8-8,4 интервалда сары түстен қызғыш-күлгін түске дейін.

Р2 фенолды қызыл ерітіндісі.

А ерітінді. 33 мг Р фенолды қызылды 1,5 мл Р сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітеді және ерітінді мөлшерін Р сумен 100 мл дейін жеткізеді.

В ерітінді. 25 мг Р аммоний сульфатын 235 мл Р суда ерітеді, 105 мл Р сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісін және 135 мл Р сұйылтылған сірке қышқылын қосады.

В ерітіндіні 25 мл А ерітіндісімен араластырады. Қажет болған жағдайда, рН ерітіндіні 4,7-ге дейін жеткізеді.

Р3 фенол қызыл ерітіндісі.

А ерітіндісі. 33 мг Р фенол қызыл ерітіндісін 1,5 мл сұйылтылған Е натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 50 мл-ге дейін жеткізеді.

В ерітіндісі. 50 мг Р аммоний сульфатын 235 мл Р суда ерітеді; 105 мл Р сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісін және 135 мл Р сұйылтылған сірке қышқылын қосады.

В ерітіндіні 25 мл А ерітіндісімен араластырады. Қажет болған жағдайда, рН ерітіндіні 4,7 мәніне дейін жеткізеді.

Фенолфталеин. $C_{20}H_{14}O_4$. (M_r 318,3). [77-09-8]. 3,3-Бис(4-гидрокси-фенил)-3Н-изобензофуран-1-он.

Ақ пен сарғыш ақ түс аралығындағы ұнтақ. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолда ериді.

Фенолфталеин ерітіндісі.

0,1 г Р фенолфталеинді 80 мл 96 % Р этанолмен ерітеді және ерітінді мөлшерін Р сумен 100 мл дейін жеткізеді.

Сезімталдығын сынақтан өткізу. 100 мл көміртек диоксиді, Р қосылмаған суға 0,1 мл фенолфталеин ерітіндісін қосады; 0,2 мл аспайтын 0,02 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосқан кезде ерітіндінің түсі түссіз күйден қызғылт түске дейін өзгеруі тиіс.

Түсін өзгертуі. рН 8,2-10,0 интервалда түссіз күйден ашық қызғылт түске дейін.

Р1 фенолфталеин ерітіндісі.

Р этанолдағы 10 г/л ерітінді.

Фенолфталеинді қағаз.

Сүзгіш қағазды бірнеше минут *Р фенолфталеин ерітіндісіне* салып алып, кептіреді.

Фенхон. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152,2). [7787-20-4]. (1R)-1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он.

Майлы сұйықтық. 96 % этанолмен араласады, суда мүлдем ерімейді.

n D20 шамамен 1,46.

Қайнау температурасы 192 °С-ден 194 °С-ге дейін.

Газды хроматографияда пайдаланылатын фенхон мынадай сынақтарға төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтауды сынақ ерітіндісі ретінде фенхонды пайдалана отырып, *Ащы фенхель* жеке фармакопея құжатында көрсетілген талаптармен газды хроматография (2.1.2.27) әдісімен өткізеді.

Құрамында ішкі нормалау әдісімен есептелген фенхон 98,0 % болуы тиіс.

Ферроин. [14634-91-4].

0,7 г *P* темір(II) сульфаты мен 1,76 г *P* фенантролин гидрохлоридін 70 мл *P* суда ерітеді және ерітіндінің мөлшерін осы еріткішпен 100 мл дейін жеткізеді.

Сезімталдығын сынақтан өткізу. 50 мл *P* сұйылтылған күкірт қышқылына 0,1 мл *P* ферроин қосады. 0,1 мл 0,1 М аммоний церий нитраты ерітіндісін қосқаннан кейін ерітінді қызыл түстен ашық көк түске боялуы тиіс.

Ферроцифен. $C_{26}H_{16}FeN_6$. (M_r 468,3). [14768-11-7]. Дицианобис(1, 10-фенантролин) темір(II).

Күлгін-қола түсті кристалл ұнтақ. Суда және 96 % этанолда мүлдем ерімейді.

Жарықтан қорғалған құрғақ орында сақтайды.

Конго қызыл фибрин.

1,5 г фибринді *P* 96 % (об/об) этанолдағы 20 г/л *P* конго қызыл 50 мл ерітіндісінде түні бойы қойып қояды, сосын сүзгіден өткізеді. Фибринді промывают *P* суда жуады және *P* эфирде сақтайды.

Жуылған фибринді ұсақ бөлшектерге кеседі және *P* спирттегі (90 %, об/об) 20 г/л *P* конго қызыл ерітіндісінде түні бойы қалдырады және сүзгіден өткізеді; фибринді *P* сумен жуады және *P* эфирде сақтайды.

Көк фибрин.

1,5 г фибринді *P* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылының 1 % (об/об) ерітіндісіндігі 5 г/л *P* индигокармин 30 мл ерітіндісінде араластырады, қоспаны 80 °С температураға дейін қыздырады және араластыра отырып осы температурада шамамен 30 мин ұстайды, салқындатады және сүзгіден өткізеді. Тұнбаны 1 % (об/об) *P* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылы ерітіндісінде қайта суспендияландырып және мұқият жуады және шамамен 30 мин араластыра отырып сүзгіден өткізеді. Тұнбаны үш рет жуады, 50 °С температурады кептіреді және ұсақтайды.

Фибриноген. [9001-32-5]. Адамның лиофилизацияланған фибриногені.

Тромбинді қосқан кезде фибринге айналатын адам плазмасының еритін компонентін қамтитын плазма ақуызы фракциясының зарарсыздандырылған лиофилизацияланған препараты. *Франциялауға арналған адам плазмасы* жеке фармакопея құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес адам плазмасынан алынған. Препарат тұздар, буферлер және тұрақтандырғыштар секілді эксципиенттерді қамтуы мүмкін.

Қайта қалпына келтірген кезде ерітіндінің құрамында кемінде 10 г/л фибриноген болуы тиіс.

Ақ түсті немесе бозғылт сары түсті гигроскопиялық ұнтақ немесе сусымалы құрғақ зат.

Препараттың ерітіндісін тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Белгілеуіш ерітінді.

250 мл *P* метанолға 0,27 мл *P* формальдегид қосады және *P* сумен 500,0 мл мөлшерге дейін жеткізеді.

Полиакриламидті гельде изоэлектрлік фокустеуге арналған белгілеуіш ерітінді.

1 л *P* суда 35 г *P* сульфосалицильді қышқыл мен 100 г *P* трихлор сірке қышқылын қамтитын ерітінді.

Флороглюцин. $C_6H_6O_3 \cdot 2H_2O$. (M_r 162,1). [6099-90-7]. Бензол-1,3,5-триол.

Ақ немесе сарғыш түсті кристалдар. Суда аз ериді, 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы шашамен 223 °С (бірден балқыту әдісі).

Флороглюцин ерітіндісі.

96 % *P* этанолдағы 100 г/л *P* флороглюциннің 1 мл ерітіндісіне 9 мл *P* хлорлы сутегі қышқылын қосады.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Флуоресцеин. $C_{20}H_{12}O_5$. (M_r 332,3). [2321-07-5].

3',6'-Дигидроксиспиро[изобензофуран-1(3*H*),9'-[9*H*]ксантен]-3-он.

Қызыл сары-қызыл түсті ұнтақ. Суда мүлдем ерімейді, жылы 96 % эталонда, сілтілі металдар гидроксидтері ерітінділерінде ериді. Ерітіндіде флуоресцеин жасыл түсті әлсіз сәулеленеді.

Балқу температурасы шамамен 315 °С.

Құтыруға қарсы флуоресцеин-түйіндес сарысу.

Құтыру инактивтелген вирусымен иммунитеттендірілген жарамды жануарлардың сарысуынан дайындалған құтыруға қарсы антителаның жоғары деңгейімен иммунды глобулинді фракция; иммунды глобулин флуоресцеинизотиоцианатпен түйіндестірілген.

Флуфенамин қышқылы. $C_{14}H_{10}F_3NO_2$. (M_r 281,2). [530-78-9]. 2-[[3-(Трифторметил) фенил] амино]бензой қышқылы.

Бозғылт-сары түсті кристалл ұнтақ немесе үшкір кристалдар. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолда жеңіл ериді.

Балқу температурасы 132 °С-ден 135 °С-ге дейін.

Фолий қышқылы. $C_{19}H_{19}N_7O_6$. (M_r 441,4). [75708-92-8]. (2*S*)-2-[[4-[[[(2-амино-4-оксо-1,4-дигид-роптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]амино] пентан-дионды қышқыл.

Сусыз субстанцияға қайта есептегенде кемінде 96,0 % және 102,0% аспайтын $C_{19}H_{19}N_7O_6$ қамтиды.

Сарғыш немесе қызыл сары түсті кристалл ұнтақ.

Суда және көптеген органикалық еріткіштерде мүлдем ерімейді. Сұйылтылған қышқылдар мен сілтілердің ерітінділерінде ериді.

Формальдегид. [50-00-0].

Қараңыз: *P формальдегид ерітіндісі*.

Формальдегид ерітіндісі.

Формальдегид ерітіндісі (35 %) кемінде 34,5% (м/м) және 38,0% (м/м) аспайтын формальдегидті (CH_2O ; M_r 30,03) қамтиды.

Тұрақтандырғыш ретінде метанолды қамтиды.

Мөлдір түссіз сұйықтық.

Сумен және 96 % этанолмен араластырады.

Сақтау кезінде көмескіленіп лайлануы мүмкін.

Күкірт қышқылындағы формальдегид ерітіндісі.

2 мл *P формальдегид* ерітіндісін 100 мл *P күкірт қышқылымен* араластырады.

Формаид. CH_3NO . (M_r 45,0). [75-12-7].

Мөлдір түссіз майлы, гигроскопиялық сұйықтық. Сумен және 96 % этанолмен араласады. Сумен гидролизделеді.

d 2020 шамамен 1,134.

Қайнау температурасы шамамен 210 °С.

Құрамында кемінде 99,5 % CH_3NO бар.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Өңделген формаид.

1,0 г *P* сульфаминді қышқылды 5 % (об/об) *P* суды қамтитын 20,0 мл *P* формаидте ыдыратады.

Формаид P1.

P формаидке арналған талаптарға және мынадай қосымша сынақтарға төзуі тиіс.

Су (2.1.5.12). 0,1 % аспайтын. Анықтауды *P* сусыз метанолдың тең мөлшерімен өткізеді.

Фосфор(V) оксиді. P_2O_5 . (M_r 141,9). [1314-56-3]. Дифосфор пентаоксиді. Фосфорлы ангидрид.

Ауада балқитын ақ түсті немесе ақ түске ұқсас аморфты ұнтақ. Суда жылу бөле отырып гидраттар түзеді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Фосфор қышқылы. H_3PO_4 . (M_r 98,0). [7664-38-2].

Кемінде 84,0 % (м/м) және 90,0% (м/м) аспайтын H_3PO_4 қамтиды.

Мөлдір, түссіз шәрбат тәрізді сұйықтық, тоттандырады. Төмен температурада сақтаған кезде 28 °С төмен температурада балқымайтын түссіз кристалл массаға қатаюы мүмкін. Сумен және 96 % этанолмен араласады.

d 2020 шамамен 1,7.

Сұйылтылған фосфор қышқылы.

Кемінде 9,5 % (м/м) және 10,5 % (м/м) аспайтын H_3PO_4 (M_r 98,0) қамтиды.

Дайындау: 885 г Р суға 115 г Р фосфор қышқылын қосып, араластырады.

Р1 сұйылтылған фосфор қышқылы.

93 мл Р сұйылтылған фосфор қышқылын Р сумен 1000 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

Фосфорлы-вольфрамды қышқыл ерітіндісі.

10 г Р натрий вольфраматына 8 мл Р фосфор қышқылы мен 75 мл Р су қосады, кері тоназытқышпен 3 сағ бойы қыздырады, суытады және Р су ерітіндісімен 100 мл мөлшеріне жеткізеді.

Фосфорлы-молибденді қышқыл.

$12\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. [51429-74-4].

Қызыл сары-сары түсті ұсақ кристалдар. Суда жеңіл ериді, 96 % этанолда ериді.

Фосфорлы-молибденді қышқыл ерітіндісі.

4 г Р фосфорлы-молибденді қышқылды Р суда ерітеді, ерітіндінің мөлшерін осы еріткішпен 40 мл дейін жеткізеді. Суыған кезде абайлап 60 мл Р күкірт қышқылын қосады. Тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Фосфорлы-молибденді-вольфрамды реактив.

100 г Р натрий вольфрамат және 25 г Р натрий молибдатты 700 мл Р суда ерітеді, 100 мл Р хлорлы сутегі қышқылы мен 50 мл Р фосфор қышқылын қосады. Қоспаны кері тоназытқышпен 10 сағат бойы шыны колбада қыздырады, 150 г Р литий сульфатын, 50 мл Р су және бірнеше Р бром тамшысын қосады. Артық бром ажырағанға дейін қайнатады (15 мин), салқындатады, ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді және сүзгіден өткізеді. Реактив сары түске боялуы тиіс. Егер реактив жасыл түске боялса, пайдалану үшін жарамсыз болады, бірақ Р бром бірнеше тамшысымен қайнату арқылы қайта қалпына келтірілуі мүмкін. Артық бромды міндетті түрде қайнатып ажыратады.

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтайды.

Сұйылтылған фосфорлы-молибденді-вольфрамды реактив.

Р фосфорлы-молибденді-вольфрамды реактивті Р сумен (1:2) араластырады.

Фруктоза. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$. (M_r 180,2). [57-48-7].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ.

Суда жеңіл ериді, 96 % этанолда ериді.

Фталазин. $C_8H_6N_2$. (M_r 130,1). [253-52-1].

Бозғылт сары түсті кристалдар. Суда жеңіл ериді, этанолда, этилацетатта және метанолда ериді.

Балқу температурасы $89\text{ }^\circ\text{C}$ -ден $92\text{ }^\circ\text{C}$ -ге дейін.

Фтал қышқылы. $C_8H_6O_4$. (M_r 166,1). [88-99-3]. Бензол-1,2-дикарбон қышқылы.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Ыстық суда және 96 % этанолда ериді.

Фтал альдегиді. $C_8H_6O_2$. (M_r 134,1). [643-79-8]. Бензол-1,2-дикарбоксальдегид.

Сары түсті кристал ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен $55\text{ }^\circ\text{C}$.

Ауа өтпейтін, жарықтан қорғалған орында сақтайды.

Фтал альдегиді реактиві.

2,47 г *P* бор қышқылын 75 мл *P* суда ерітеді, 450 г/л *P* калий гидроксиді ерітіндісімен 10,4 мәніне дейін рН белгілейді және *P* сумен 100 мл мөлшеріне дейін жеткізеді. 1,0 г *P* фтал альдегидін 5 мл *P* метанолда ерітеді, дайындалған 95 мл бор қышқылы ерітіндісін және 2 мл *P* тиогликол қышқылын қосады және 450 г/л *P* калий гидроксиді ерітіндісімен рН мәнін 10,4 дейін жеткізеді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Сақтау мерзімі 3 тәулік.

Фтал ангидриді. $C_8H_4O_3$. (M_r 148,1). [85-44-9]. Изобензофуран-1,3-дион.

Кемінде 99,0 % $C_8H_4O_3$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас ұлпек.

Қайнау температурасы $130\text{ }^\circ\text{C}$ -ден $132\text{ }^\circ\text{C}$ -ге дейін.

Сандық анықтау. 100 мл *P* суда 2,000 г ерітеді, кері тоңазытқышта 30 мин бойы қайнатады, салқындатады және индикатор ретінде *P* фенолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып

кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и титруют 1 *M* натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 1 *M* натрий гидроксиді ерітіндісі 74,05 мг $C_8H_4O_3$ сәйкес келеді.

Фтал ангидриді ерітіндісі.

42 г *P* фтал ангидриді 300 мл *P* сусыз пиридинде ерітеді және 16 сағат бойы ұстайды.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Сақтау мерзімі 7 тәулік.

Фталеинді қызыл күрең. $C_{32}H_{32}N_2O_{12} \cdot xH_2O$. (M_r 637 сусыз субстанция үшін). [2411-89-4]. Метилфталеин. 2,2',2''-[*o*-Крезолфталеин-3',3''-бис(метиленинитрило)]

тетрасірке қышқылы. (1,3-Дигидро-3-оксо-изобензофуран-1-илиден)бис[(6-гидрокси-5-метил-3,1-фенилен)бис (метиленимино) дисірке қышқылы].

Сарғыш ақ түстен қоңырқай түске дейінгі аралықтағы ұнтақ. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолда ериді. Реактив сатылымға натрий тұзы түрінде шығарылады: сарғыш ақ түстен қоңырқай түске дейінгі аралықтағы ұнтақ; суда ериді, 96 % этанолда мүлдем ерімейді.

Сезімталдығын сынақтан өткізу. 10 мг 1 мл *P* аммиакпен қоюландырылған ерітіндіде ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 100 мл дейін жеткізеді. Алынған 5 мл ерітіндіге 95 мл *P* су, 4 мл *P* аммиакпен қоюландырылған ерітінді, 50 мл 96 % *P* этанол және 0,1 мл 0,1 М барий хлориді ерітіндісін қосады; 0,15 мл 0,1 М натрий эдетат ерітіндісін қосқаннан кейін түссіз күйге өзгертін көк-күлгін түске боялады.

2-Фтор-2-дезоксидеокси-β-D-глюкоза. $C_6H_{11}FO_5$. (M_r 182,2). [86783-82-6].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ.

Балқу температурасы 174 °С-ден 176 °С-ге дейін.

2-Фтор-2-дезоксидеокси-β-D-манноза. $C_6H_{11}FO_5$. (M_r 182,1). [38440-79-8].

Түссіз жұмсақ зат.

Фтординитробензол. $C_6H_3FN_2O_4$. (M_r 186,1). [70-34-8]. 1-Фтор-2,4-динитробензол.

Бозғылт сары түсті кристалдар немесе сұйықтық. Пропиленгликольде ериді.

Балқу температурасы шамамен 29 °С.

Кемінде 99,0 % $C_6H_3FN_2O_4$ қамтиды. Анықтауды газды хроматография әдісімен жүргізеді.

1-Фтор-2-нитро-4-(трифторметил)-бензол. $C_7H_3F_4NO_2$. (M_r 209,1). [367-86-2].

Балқу температурасы шамамен 197 °С.

Фторсутек қышқылы. HF. (M_r 20,01). [7664-39-3].

Кемінде 40,0 % (м/м) HF қамтиды.

Мөлдір түссіз сұйықтық.

Қатты қыздырудан кейінгі қалдық. Кемінде 0,05 % (м/м).

Фторсутек қышқылын платинадан жасалған тигельде булайды, қалдығын тұрақты массаға дейін абайлап қатты қыздырады.

Сандық анықтау. 50,0 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісі құйылған шыны берік кептелген қақпағы бар нақты дәл өлшенген колбаға 2 г фторсутек қышқылын қосады және салмағын өлшейді. Индикатор ретінде 0,5 мл *P* фенолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып 0,5 М күкірт қышқылымен тиртлейді.

1 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісі 20,01 мг HF сәйкес келеді.

Полиэтилен контейнерде сақтайды.

Фукоза. $C_6H_{12}O_5$. (M_r 164,2). [6696-41-9]. 6-Дезокси-1-L-галактоза.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас ұнтақ. Суда және 96 % этанолда ериді.

[α] D₂₀ шамамен – 76.

Анықтауды 90 г/л ерітіндіде еріткеннен кейін 24 сағаттан кейін жүргізеді.

Балқу температурасы шамамен 140 °С.

Негізгі фуксин. [632-99-5].

Розанилин гидрохлориді (C₂₀H₂₀ClN₃; M_r 337,9; түсінің индексі (С. I.) № 42510; Шульц көрсеткіші № 780) мен пара-розанилин гидрохлоридінің (C₁₉H₁₈ClN₃; M_r 323,8; түсінің индексі № 42500; Шульц көрсеткіші № 779) қоспасы.

Қажет болған жағдайда мынадай тәсілмен тазартады: 1 г негізгі фуксинді 250 мл *P* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылында ерітеді, бөлме температурасында 2 сағат бойы ұстайды, сүзгіден өткізеді; алынған сүзіндіні *P* сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісімен бейтараптандырады және оның 1 мл-ден 2 мл-ге дейін артық бөлігін қосады. Шыны сүзгі арқылы сүзгіден өткізеді (40) (2.1.1.2), тұнбаны *P* сумен жуады, алдын ала қайнауға дейін қыздырылған 70 мл *P* метанолда ерітеді және 80 °С температурада 300 мл *P* су қосады. Салқындатады және сүзгіден өткізеді; кристалдарды вакуумда кептіреді.

Жасыл-қола түсті жылтырайтын кристалдар. Суда және 96 % этанолда ериді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Түссіздендірілген фуксин ерітіндісі.

0,1 г *P* негізгі фуксинді 60 мл *P* суда ерітеді, 1 г *P* сусыз натрий сульфитін немесе 10 мл *P* судағы 2 г *P* натрий сульфитін қамтитын ерітіндіні қосады. Баяу, тұрақты араластыра отырып 2 мл *P* хлорлы сутегі қышқылын қосады, ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 100 мл дейін жеткізеді.

Жарық түспейтін орында кемінде 12 сағат ұстайды, *P* белсендірілген көмірмен түссіздендіреді және сүзгіден өткізеді. Егер ерітінді лайланса, оны пайдаланар алдында сүзгіден өткізеді. Егер ерітіндіні бабына келтіру кезінде күлгін түске боялса, оны қайтадан *P* белсендірілген көмірмен түссіздендіреді.

Сезімталдығын сынақтан өткізу. 1,0 мл-ге 1,0 мл *P* су және 0,1 мл альдегидтері жоқ *P* спирт қосады. 0,1 г/л формальдегидті (CH₂O, M_r 30,0) қамтитын 0,2 ерітіндіні қосады. 5 мин ішінде ерітінді ашық қызғылт түске боялуы тиіс.

Жарық түспейтін орында сақтайды.

Фуксина обесцвеченный раствор Р1.

1 г *P* негізгі фуксинге 100 мл *P* су қосады, 50 °С температураға дейін қыздырады және әлсін-әлсін араластырып салқындатады. 48 сағат бойы ұстайды, араластырады және сүзгіден өткізеді. 4 мл сүзіндіге 6 мл *P* хлорлы қышқыл қосып, араластырады және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 100 мл дейін жеткізеді. Ерітіндіні дайындап болғаннан соң 1 сағаттан кейін пайдаланады.

Фурфурол. C₅H₄O₂. (M_r 96,1). [98-01-1]. 2-Фуральдегид. 2-Фуранкарбальдегид.

Мөлдір майлы сұйықтық, түссіз немесе қоңыр-сары түсті. Судың 11 бөлігімен араласады, 96 % этанолмен араласады.

d 2020 1,155-тен 1,161-ге дейін.

Ажыратудың температуралық шектері (2.1.2.11). 159 °С және 163 °С; кемінде 95 % ажыратылуы тиіс.

Қараңғы орында сақтайды.

Хальконкарбон қышқылы. $C_{21}H_{14}N_2O_7S$. (M_r 438,4). [3737-95-9]. 2-Гидрокси-1-(2-гидрокси-4-сульфо-1-нафтилазо) нафталин-3-карбон қышқылы.

Қоңыр-қара түсті ұнтақ. Суда аз ериді, ацетонда және 96 % этанолда өте аз ериді, сұйылтылған натрий гидроксиді ерітінділерінде орташа ериді.

Хальконкарбон қышқылы индикаторлық қоспасы.

R хальконкарбон қышқылының бір бөлігін R натрий хлоридінің 99 бөлігімен араластырады.

Сезімталдығын сынақтан өткізу. 50 мг хальконкарбон қышқылы индикаторлық қоспасын 2 мл *R концентрацияланған натрий гидроксиді* ерітіндісі мен 100 мл *R су* қоспасында ерітеді; 1 мл *R магний сульфаты* 10 г/л ерітіндісі мен 0,1 мл *R кальций хлориді* 1,5 г/л ерітіндісін қосқан кезде күлгін түске ауысуы тиіс көк түс пайда болады; 0,15 мл *натрий эдетаті 0,01 M ерітіндісін* қосқан кезде қайтадан көк түске боялады.

Хинальдин қызылы. $C_{21}H_{23}IN_2$. (M_r 430,3). [117-92-0]. 2-[2-[4-(Диметиламино) фенил]этенил]-1-этилхинолин йодид.

Қанық көк-қара түсті ұнтақ. Суда орташа ериді, 96 % этанолда жеңіл ериді.

Хинальдинды қызыл ерітіндісі.

0,1 г *R хинальдин қызылын R метанолда* ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100 мл дейін жеткізеді.

Түсін өзгертуі. рН 1,4-3,2 интервалда түссіз күйден қызыл түске дейін.

Хингидрон. $C_{12}H_{10}O_4$. (M_r 218,2). [106-34-3]. 1,4-бензохинон мен гидрохинонның эквимолекулярлық қосылысы.

Жылтыр кристалдар немесе қанық-жасыл түсті кристал ұнтақ. Суда аз ериді, қайнаған суда орташа ериді, 96 % этанолда және концентрацияланған аммиак ерітіндісінде ериді.

Балқу температурасы шамамен 170 °С.

Хинидин. $C_{20}H_{24}N_2O_2$. (M_r 324,4). [56-54-24]. (S)-(6-Метоксихинол-4-ил) [(2R,4S,5R)5-винилхинукли-дин-2-ил]метанол.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Суда өте аз ериді, 96 % этанолда орташа ериді, метанолда аз ериді.

[a]_D20 шамамен +260.

Анықтауды *R сусыз эталонда* 10 г/л ерітіндіні пайдалана отырып өткізеді.

Балқу температурасы шамамен 172 °С.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Хинидин сульфаты. $C_{40}H_{50}N_4O_8S \cdot 2H_2O$. (M_r 783). [6591-63-5]. Бис[(S)-[(2R,4S,5R)-5-этинил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксихинолин-4-ил) метанол] сульфатадигидрат.

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 99,0 % және 101,0 % аспайтын $C_{40}H_{50}N_4O_8S$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе жібектей түссіз қылқандар.

Суда аз ериді, қайнаған суда және 96 % этанолда ериді, ацетонда мүлем ерімейді.

Хинин. $C_{20}H_{24}N_2O_2$. (M_r 324,4). [130-95-0]. (R)-(6-Метоксихинол-4-ил)[(2S,4S,5R)-5-винил-хинуклидин-2-ил]метанол.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас микрокристал ұнтақ. Суда өте аз ериді, қайнаған суда аз ериді, сусыз этанолда өте жеңіл ериді.

[α]_D²⁰ шамамен –167.

Анықтауды *P* сусыз этанолда 10 г/л ерітіндіні пайдалана отырып өткізеді.

Балқу температурасы шамамен 175 °С.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Хинин гидрохлориді. $C_{20}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2H_2O$. (M_r 396,9). [6119-47-7]. (R)-[(2S,4S,5R)-5-Этенил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксихинолин-4-ил) метанол гидрохлориді дигидраты.

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 99,0 % және 101,0 % аспайтын $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас немесе түссіз, жұқа, жібектей қылқандар, көбіне кластерлерде.

Суда ериді, 96 % этанолда жеңіл ериді.

Хининасульфат. $C_{40}H_{50}N_4O_8S \cdot 2H_2O$. (M_r 783). [6119-70-6].

Бис [(|R)-[(2S,4S,5R)-5-этинил-1-азабицикло [2.2.2]окт-2-ил](6-метоксихинолин-4-ил)метанол] сульфат дигидраты түріндегі алкалоидты моносульфаттар.

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 99,0 % және 101,0 % аспайтын $C_{40}H_{50}N_4O_8S$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе жұқа, түссіз қылқандар.

Суда аз ериді, қайнаған суда және 96 % этанолда орташа ериді.

Хлоралгидрат. $C_2H_3Cl_3O_2$. (M_r 165,4). [302-17-0]. 2,2,2-Трихлорэтан-1,1-диол.

Кемінде 98,5 % және 101,0 % аспайтын $C_2H_3Cl_3O_2$ қамтиды.

Түссіз мөлдір кристалдар.

Суда өте жақсы ериді, 96 % этанолда жеңіл ериді.

Хлоралгидрат ерітіндісі.

20 мл *P* судағы 80 г ерітінді.

Хлорамин. $C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3H_2O$. (M_r 281,7). [7080-50-4]. Тригидрат N-хлор-4-метилбензол-сульфонимидат натрий.

Кемінде 98,0 % және 103,0 % аспайтын $C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3H_2O$ қамтиды.

Ақ түсті немесе аздап сарғыш түсті кристал ұнтақ.

Суда жеңіл ериді, 96 % этанолда ериді.

Хлорамин ерітіндісі.

20 г/л ерітінді.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

P1 хлорамин ерітіндісі.

0,1 г/л *P* хлорамин ерітіндісі. Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

P2 хлорамин ерітіндісі.

0,2 г/л *P* хлорамин ерітіндісі.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Хлоранилин. C_6H_6ClN . (M_r 127,6). [106-47-8]. 4-Хлоранилин.

Кристалдар. Ыстық суда ериді, 96 % этанолда жеңіл ериді.

Балқу температурасы шамамен 71 °С.

Хлорацетанилид. C_8H_8ClNO . (M_r 169,6). [539-03-7]. 4'-Хлорацетанилид.

Кристал ұнтақ. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 178 °С.

4-Хлорбензолсульфонамид. $C_6H_6ClNO_2S$. (M_r 191,6). [98-64-6].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 145 °С.

Хлорбутанол. $C_4H_7Cl_3O$. (M_r 177,5). [57-15-8]. 1,1,1-Трихлор-2-метилпропан-2-ол-1.

Сусыз субстанцияға қайта есептегенде кемінде 98,0 % және 101,0 % аспайтын $C_4H_7Cl_3O$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Жеңіл сублимацияланады.

Суда аз ериді, 96 % этанолда өте жеңіл ериді, 85 % глицеринде ериді.

Балқу температурасы шамамен 95 °С (алдын ала кептірусіз).

Хлор қышқылы. $HClO_4$. (M_r 100,5). [7601-90-3].

Кемінде 70,0 % (*m/m*) және 73,0 % (*m/m*) артық емес $HClO_4$ қамтиды.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Сумен жеңіл араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,7.

Сандық анықтау. 2,50 г хлор қышқылына 50 мл *P* су қосады және индикатор ретінде 0,1 мл *P* метил қызыл ерітіндісін пайдалана отырып, 1*M* натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді.

1мл 1 *M* натрий гидроксиді ерітіндісі 100,5 мг HClO_4 сәйкес келеді.

Хлор қышқылы ерітіндісі.

8,5 мл *P* хлор қышқылын *P* сумен 100 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

Хлорлы сутегі қышқылы. HCl . (M_r 36,46). [7647-01-0].

Кемінде 35,0 % (м/м) және 39,0 % аспайтын (м/м) HCl қамтиды.

Мөлдір түссіз түтіндейтін сұйықтық.

Сумен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,18.

2 М хлорлы сутегі қышқылы.

206,0 г *P* хлорлы сутегі қышқылын *P* сумен 1000,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

3 М хлорлы сутегі қышқылы.

309,0 г *P* хлорлы сутегі қышқылын *P* сумен 1000,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

6 М хлорлы сутегі қышқылы.

618,0 г *P* хлорлы сутегі қышқылын *P* сумен 1000,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

P1 хлорлы сутегі қышқылы.

250 г/л HCl қамтиды.

70 г *P* хлорлы сутегі қышқылын *P* сумен 100 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

Брондалған хлорлы сутегі қышқылы.

100 мл *P* хлорлы сутегі қышқылына 1 мл *P* бром ерітіндісін қосады.

Метанолдағы хлорлы сутегі қышқылы.

4,2 мл *P* хлорлы сутегі қышқылын *P2* метанолмен 1000,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

Этанолдағы хлорлы сутегі қышқылы.

5,0 мл 1 *M* хлорлы сутегі қышқылын 96 % *P* этанолмен 500,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

Сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылы.

73 г/л HCl қамтиды.

20 г *P* хлорлы сутегі қышқылын *P* сумен 100 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

P1 сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылы.

0,37 г/л HCl қамтиды.

1,0 мл *P* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылын *P* сумен 200,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

P2 сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылы.

30 мл 1 *M* хлорлы сутегі қышқылы ерітіндісін *P* сумен 1 л мөлшеріне дейін жеткізеді; ерітінді рН $1,6 \pm 0,1$.

Қорғасын қосылмаған хлорлы сутегі қышқылы.

P хлорлы сутегі қышқылына арналған талаптарға және мынадай қосымша сынақтарға төзімді болуы тиіс.

Қорғасын (2.1.2.21, I әдіс). 20 ppm артық емес. Анықтауды атомды-эмиссиялық спектрометрия әдісімен жүргізеді.

Сынақтан өткізілетін ерітінді. 200 г хлорлы сутегі қышқылын кварцты тигельге құйып, құрғағанға дейін буландырады, алынған қалдыққа қайнау температурасынан төмен температурада *P* азот қышқылын дистилляциялап дайындалған 5 мл азот қышқылын қосып, құрғағанға дейін булайды. Алынған қалдыққа қайнау температурасынан төмен температурада *P* азот қышқылын дистилляциялап дайындалған 5 мл азот қышқылын қосады.

Салыстыру ерітінділері. Салыстыру ерітінділерін қайнау температурасынан төмен температурада *P* азот қышқылын дистилляциялап дайындаған сұйылтылған азот қышқылы қосылған *P* қорғасын иондарының стандартты ерітіндісін (0,1 ppm Pb^{2+}) пайдалана отырып дайындайды.

Эмиссияның интенсивтілігін 220,35 нм толқын ұзындығында өлшейді.

Ауыр металдар қосылмаған хлорлы сутегі қышқылы.

P хлорлы сутегі қышқылына арналған талаптарға және концентрациясы төменде көрсетілген мөлшерден аспауы тиіс ауыр металдарға төзімді болуы тиіс:

As 0,005 ppm артық емес.

Cd 0,003 ppm артық емес.

Cu 0,003 ppm артық емес.

Fe 0,05 ppm артық емес.

Hg 0,005 ppm артық емес.

Ni 0,004 ppm артық емес.

Pb 0,001 ppm артық емес.

Zn 0,005 ppm артық емес.

Ауыр металдар қосылмаған сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылы.

P сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылына арналған талаптарға және концентрациясы төменде көрсетілген мөлшерден аспауы тиіс ауыр металдарға төзімді болуы тиіс:

As 0,005 ppm артық емес.

Cd 0,003 ppm артық емес.

Cu 0,003 ppm артық емес.

Fe 0,05 ppm артық емес.

Hg 0,005 ppm артық емес.

Ni 0,004 ppm артық емес.

Pb 0,001 ppm артық емес.

Zn 0,005 ppm артық емес.

2-Хлор-2-дезоксид-Д-глюкоза. $C_6H_{11}ClO_5$. (M_r 198,6). [14685-79-1].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристалдар. Өте ылғал жұтқыш ұнтақ. Суда және диметилсульфоксидте ериді, 96 % этанолда мүлдем ерімейді.

2-Хлор-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид. $C_{10}H_{12}ClNO$. (M_r 197,7). [1131-01-7].

3-Хлор-2-метиланилин. C_7H_8ClN . (M_r 141,6). [87-60-5]. 6-Хлор-2-толуидин.

Сумен араласпайды, сусыз этанолда аз ериді.

d 2020 шамамен 1,171.

n D20 шамамен 1,587.

Қайнау температурасы шамамен 115 °С.

Балқу температурасы шамамен 2 °С.

2-Хлорникотин қышқылы. $C_6H_4ClNO_2$. (M_r 157,6). [2942-59-8]. 2-Хлорпирдин-3-карбон қышқылы.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 177 °С.

Кемінде 95 % $C_6H_4ClNO_2$ камтиды.

2-Хлор-4-нитроанилин. $C_6H_5ClN_2O_2$. (M_r 172,6). [121-87-9].

Сары түсті кристал ұнтақ. Метанолда жеңіл ериді.

Балқу температурасы шамамен 107 °С.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

2-Хлор-5-нитробензой қышқылы. $C_7H_4ClNO_4$. (M_r 201,6). [2516-96-3].

Балқу температурасы 165 °С-ден 168 °С-ге дейін.

Хлороген қышқылы. $C_{16}H_{18}O_9$. (M_r 354,3). [327-97-9]. (1S,3R,4R,5R)-3-[(3,4-Дигидроксициннамоил)окси]-1,4,5-три-гидрокси-циклогексанкарбон қышқылы.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Қайнаған суда, ацетонда және 96 % этанолда жеңіл ериді.

d D25 шамамен -35,2.

Балқу температурасы шамамен 208 °С.

Хроматография. Анықтауды *А сәйкестендіруде* сипатталған талаптарда стандартталған *Белладонна жапырақтарының құрғақ экстрактісі* жеке фармокопепялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес жұқа қабатты хроматография (2.1.2.26) әдісімен жүргізіледі; хроматограммада тек бір ғана таңба табылуы тиіс.

Сұйық хроматография үшін пайдаланылатын хлороген қышқылы қосымша мынадай сынақтарға төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтауды *Артишок жапырақтары* жеке фармакопейлық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес сұйық хроматография (2.1.2.28) әдісімен жүргізеді.

Құрамы кемінде 97,0 % болуы тиіс.

Хлороформ. CHCl_3 . (M_r 119,4). [67-66-3]. Трихлорметан.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда аз ериді, 96 % этанолмен араласады.

d 2020 1,475-тен 1,481-ге дейін.

Қайнау температурасы шамамен 60 °С.

Этанол. 0,4 % (м/м) бастап 1,0 % (м/м) дейін.

Қышқылдандырылған хлороформ.

100 мл *P* хлороформға 10 мл *P* хлорлы сутегі қышқылын қосады, сілкіп шайқайды, тұндырады және 2 қабатқа бөледі.

Этанол қосылмаған хлороформ.

200 мл *P* хлороформды *P* сумен жуады, әрқайсысы 100 мл төрт бөлікте сілкіп шайқайды. 24 сағат бойы 20 г *P* сусыз натрий сульфатымен кептіреді. Сүзіндіні бастапқы 20 мл айдауды шығарып тастай отырып, 10 г *P* сусыз натрий сульфатынан өткізеді.

Тікелей пайдаланар алдында дайындайды.

Амиленмен тұрақтандырылған хлороформ. CHCl_3 . (M_r 119,4).

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда аз ериді, 96 % этанолмен араласады.

Су. Кемінде 0,05 %.

Буландырудан кейінгі қалдық. Кемінде 0,001 %.

Минималды өткізуі (2.1.2.24). Өтемақылқ сұйықтық ретінде *P* суды пайдалана отырып анықтайды:

255 нм толқын ұзындығында кемінде 50 %,

260 нм толқын ұзындығында кемінде 80 %,

300 нм толқын ұзындығында кемінде 98 %.

Сандық анықтау. Кемінде 99,8 % CHCl_3 .

Анықтауды газды хроматография әдісімен жүргізеді.

Хлорплатина қышқылы. $\text{H}_2\text{Cl}_6\text{Pt}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 517,9). [18497-13-7]. Гексахлорплатина(IV) қышқылы гексагидраты.

Кемінде 37,0 % (м/м) платинаны (A_r 195,1) қамтиды.

Қоңыр-қызғыл түсті кристалдар немесе кристал масса. Суда өте жеңіл ериді, 96 % этанолда ериді.

Сандық анықтау. 0,200 г хлорплатина қышқылын тұрақты массаға дейін 900 ± 50 °С температурада қыздырады және қалдықты (платинаны) өлшейді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

3-Хлорпропан-1,2-диол. $C_3H_7ClO_2$. (M_r 110,5). [96-24-2].

Түссіз сұйықтық. Суда, 96 % этанолда ериді.

d_{20}^{20} шамамен 1,322.

n_{D20} шамамен 1,480.

Қайнау температурасы шамамен 213 °С.

5-Хлорсалицил қышқылы. $C_7H_5ClO_3$. (M_r 172,6). [321-14-2].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Метанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 173 °С.

Хлортиазид. $C_7H_6ClN_3O_4S_2$. (M_r 295,7). [58-94-6]. 6-Хлор-2H-1,2,4-бензотиадизин-7-сульфонамид-1,1-диоксид.

Кемінде 98,0 % $C_7H_6ClN_3O_4S_2$ камтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Суда өте аз ериді, ацетонда орташа ериді, 96 % этанолда аз ериді, сілтілі металдар гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

Хлортриметилсилан. C_3H_9ClSi . (M_r 108,6). [75-77-4].

Ауада түтейтін мөлдір түссіз сұйықтық.

d_{20}^{20} шамамен 0,86.

n_{D20} шамамен 1,388.

Қайнау температурасы шамамен 57 °С.

Хлорлы сірке қышқылы. $C_2H_3ClO_2$. (M_r 94,5). [79-11-8].

Ауада балқитын түссіз немесе ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристалдар. Суда өте жеңіл ериді, 96 % этанолда ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Хлорфенол. C_6H_5ClO . (M_r 128,6). [106-48-9]. 4-Хлорфенол.

Түссіз немесе түссіз күйге ұқсас кристалдар. Суда аз ериді, 96 % этанолда және сілтілі металдар гидроксидтері ерітінділерінде өте жеңіл ериді.

Балқу температурасы шамамен 42 °С.

2-Хлорэтанол. C_2H_5ClO . (M_r 80,5). [107-07-3.]

Түссіз сұйықтық. 96 % этанолда ериді.

d_{20}^{20} шамамен 1,197.

n_{D20} шамамен 1,442.

Қайнау температурасы шамамен 130 °С.

Балқу температурасы шамамен –89 °С.

2-Хлорэтанол ерітіндісі.

125 мг *P* 2-хлорэтанолды *P* 2-пропанолда ерітеді және осы еріткішпен ерітінді мөлшерін 50 мл дейін жеткізеді. Алынған 5 мл ерітіндіні *P* 2-пропанолмен 50 мл мөлшерге дейін жеткізеді.

Хлорэтиламин гидрохлориді. $C_2H_7Cl_2N$. (M_r 116,0). [870-24-6]. 2-Хлорэтанамин гидрохлориді.

Балқу температурасы шамамен 145 °С.

(2-Хлорэтил) диэтиламин гидрохлориді. $C_6H_{15}Cl_2N$. (M_r 172,1). [869-24-9].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Суда және метанолда өте жеңіл ериді, метиленхлоридта жеңіл ериді, гександа мүлдем ерімейді.

Балқу температурасы шамамен 211 °С.

Холестерин. $C_{27}H_{46}O$. (M_r 386,7). [57-88-5].

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 95,0 % холест-5-ен-3 β -ол мен кемінде 97,0 % және 103,0 % артық емес стеролды қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ.

Суда мүлдем ерімейді, ацетонда және 96 % этанолда орташа ериді. Жарыққа сезімтал.

Холин хлориді. $C_5H_{14}ClNO$. (M_r 139,6). [67-48-1]. (2-Гидроксиэтил) триметиламмоний хлориді.

Ауада балқитын кристалдар. Суда және 96 % этанолда өте жеңіл ериді.

Хроматография. Анықтауды *Суксаметоний хлориді* жеке фармакопоялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес 5 мкл *P* метанолдағы 0,2 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) өткізеді; хроматограммада тек бір негізгі таңба табылуы тиіс.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Хроматрихлорид гексагидраты. $[Cr(H_2O)_4Cl_2]Cl \cdot 2H_2O$. (M_r 266,5). [10060-12-5].

Қанық жасыл түсті кристал ұнтақ, ылғал тартқыш.

Тотықтандырғыштардың әсеріне қорғай отырып, құрғақ орында сақтайды.

Хром(VI) оксиді. CrO_3 . (M_r 100,0). [1333-82-0]. Хрома(VI) оксиді.

Ауада балқитын қанық қоңыр-қызыл түсті үшкір кристалдар немесе түйіршіктер. Суда өте жеңіл ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Хромазуrol S. $C_{23}H_{13}Cl_2Na_3O_9S$. (M_r 605). [1667-99-8]. Тринатрий 5-[(3-карбоксилато-5-метил-4-оксо-циклогекс-2,5-диен-1-илиден) (2,6-дихлор-3-сульфо-натофенил)метил]-2-гидрокси-3-метилбензоат.

Шульц көрсеткіші № 841.

Түсінің индексі (С. I.) № 43825.

Қоңыр-қара түсті ұнтақ. Суда ериді, 96 % этанолда аз ериді.

Хром-калий сульфаты. $\text{CrK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. (M_r 499,4). [7788-99-0]. Хромоды квасцтар.

Күлгін-қызыл немесе қара түсті ірі кристалдар. Суде жеңіл ериді, 96 % этанолда мүлдем ерімейді.

Хромды қоспа.

P күкірт қышқылындағы *P* хром(VI) оксидінің қаныққан ерітіндісі.

Хромды қанық көк. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{Na}_2\text{O}_9\text{S}_2$. (M_r 518,8). [1058-92-0]. Динатрий 2-[(5-хлор-2-окси-фенил)азо]-1,8-диоксинафталин-3,6-дисульфонат. Хромды қанық көк қышқыл. 13 көк қышқыл.

Қанық-қоңыр немесе қара түсті ұнтақ. Суде жеңіл ериді.

Хромды қанық көк индикаторлық қоспасы.

0,25 г *P* хромды қанық көк пен 25 г *P* натрий хлоридін үккіште ұнтақтайды және араластырады.

Хромды қанық көк ерітінді.

0,5 г *P* хромды қанық көкті 10 мл *P* *pH* 10,0 аммиак буферлік ерітіндісімен ерітеді және 95 % (об/об) этанолмен 100 мл мөлшерге дейін жеткізеді.

Сақтау мерзімі 1 ай.

Хромотроп ПВ. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$. (M_r 513,4). [548-80-1]. Динатрий 4,5-дигидрокси-3-(4-нитрофе-нилазо)нафталин -2,7-дисульфонат.

Шульц көрсеткіші № 67.

Түсінің индексі (С. I.) № 16575.

Қызыл-қоңыр түсті ұнтақ. Суда сары-қызыл түсті ерітінді қалыптастыра отырып ериді, 96 % этанолда мүлдем ерімейді.

Хромотроп П В ерітіндісі.

P күкірт қышқылындағы 0,05 г/л ерітінді.

Хромотроп қышқылының натрий тұзы.

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Na}_2\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 400,3). [5808-22-0]. Динатрий 4,5-дигидрокси-нафталин-2,7-дисульфонат дигидраты. Динатрий 1,8-дигидрокси-нафталин-3,6-дисульфонат дигидраты.

Шульц көрсеткіші № 1136.

Сарғыш ақ түсті ұнтақ. Суда ериді, 96 % этанолда мүлдем ерімейді.

P1 хромогенді субстраты.

N-а-бензилоксикарбонил-*D*-аргинил-*L*-глицил-*L*-аргинин-4-нитроанилид дигидрохлоридін *P* суда 0.003 М ерітінді алынғанға дейін ерітеді. Пайдалану алдында трис(гидроксиметил)аминометана эдетат *pH* 8,4 *P* буферлік ерітіндісімен 0,0005 М ерітінді алынғанға дейін ерітеді.

P2 хромогенді субстраты.

D-фенилаланил-L-пипеколил-L-аргинин-4-нитроанилид дигидрохлоридін *P* суда 0,003 М ерітінді алғанға дейін ерітеді. Пайдалану алдында *трис(гидроксиметил) аминометана эдетат рН 8,4 P* буферлік ерітіндісімен 0,0005 М ерітінді алынғанға дейін ерітеді.

Цезий хлориді. CsCl. (M_r 168,4). [7647-17-8]. Цезий хлориді.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас ұнтақ. Суда өте жеңіл ериді, метанолда жеңіл ериді, ацетонда мүлдем ерімейді.

Хроматографияға арналған целлюлоза. [9004-34-6].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас бөлшектері 30 мкм аз ұсақ біртекті ұнтақ.

Жұқа қабатты дайындау. 15 г-ын 100 мл *P* суда суспензиялайды және 60 с бойы электр араластырғышта гомогендейді. Мұқият тазартылған пластинаға 0,1 мм қалыңдықтағы қабатты жағуға арналған аспапты пайдалана отырып жағады. Ауада кептіреді.

P1 Хроматографияға арналған целлюлоза.

Микрокристал целлюлоза.

Жұқа қабатты дайындау. 25 г целлюлозаны 90 мл *P* суда суспензиялайды және 60 с бойы электр араластырғышта гомогендейді. Мұқият тазартылған пластинаға 0,1 мм қалыңдықтағы қабатты жағуға арналған аспапты пайдалана отырып жағады. Ауада кептіреді.

F₂₅₄ хроматографияға арналған целлюлоза.

F₂₅₄ микрокристал целлюлоза. 254 нм толқын ұзындығында максималды қарқындылықта флуоресценттік индикаторды қамтитын ақ түсті немесе ақ түске ұқсас бөлшектерінің орташа көлемі 30 мкм аз жұқа ылғал тартқыш ұнтақ.

Жұқа қабатты дайындау. 100 мл *P* суда 25 г суспензиялайды және 60 с бойы электр араластырғышта гомогендейді. Мұқият тазартылған пластинаға 0,1 мм қалыңдықтағы қабатты жағуға арналған аспапты пайдалана отырып жағады. Ауада кептіреді.

Церий нитраты. Ce(NO₃)₃•6H₂O. (M_r 434,3). [10294-41-4]. Тринитрат церий гексагидраты.

Түссіз және шамалы сары түс аралығындағы кристал ұнтақ. Суда және 96 % этанолда жеңіл ериді.

Церий сульфаты. Ce(SO₄)₂•4H₂O. (M_r 404,3). [10294-42-5]. Церий(IV) тетрагидрат сульфаты.

Сары немесе қызыл сары-сары түсті кристал ұнтақ немесе кристалдар. Суда өте аз ериді, сұйылтылған қышқылдарда баяу ериді.

Цетилтриметиламмоний бромиді. C₁₉H₄₂BrN. (M_r 364,5). [57-09-0]. Цетримоний бромиді. *N*-Гексадецил-*N,N,N*-триметиламмоний бромиді.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Суда ериді, 96 % этанолда жеңіл ериді.

Балқу температурасы шамамен 240 °С.

Цетримид. [8044-71-1].

Триметилтетрадециламмоний бромидінен тұрады және додецил- және гексадецилтриметилам-моний бромидінің аздаған мөлшерін қамтуы мүмкін.

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 96,0 % және 101,0 % артық емес $C_{17}H_{38}BrN$ (M_r 336,4) ретінде есептелген алкилтриметиламмоний бромидтерін қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас көлемді, сусымалы ұнтақ.

Суда және спиртке жеңіл ериді.

Цетил спирті. $C_{16}H_{34}O$. (M_r 242,4). [36653-82-4]. Гексадекан-1-ол.

Кемінде 95,0 % $C_{16}H_{34}O$ қамтиды.

Балқу температурасы шамамен 48 °С.

Цианобромид ерітіндісі. [506-68-3].

Р бромды суға салқындаған кезде сары түсі өзгергенге дейін 0,1 М аммоний тиоцианат ерітіндісін тамшылатып қосады.

Тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Цианогуанидин. $C_2H_4N_4$. (M_r 84,1). [461-58-5]. Дициандиамид. 1-Цианогуанидин.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Суда және 96 % этанолда орташа ериді, метилхлоридте мүлдем ерімейді.

Балқу температурасы шамамен 210 °С.

Цианокобаламин. $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$. (M_r 1355). [68-19-9]. (-(5,6-Диметилбензимидазол-1-ил)кобамид цианиді.

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 96,0 % және 102,0 % артық емес $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ қамтиды. Ферментация арқылы алынады.

Қанық қызыл түсті кристал ұнтақ немесе қанық қызыл түсті кристалдар.

Суда және 96 % этанолда орташа ериді, ацетонда мүлдем ерімейді. Өте ылғал тартқыш сусыз субстанция.

Цианды сірке қышқылы. $C_3H_3NO_2$. (M_r 85,1). [372-09-8].

Ақ түсті немесе сарғыш ақ түсті ылғал тартқыш кристалдар. Суда жақсы ериді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Циклогексан. C_6H_{12} . (M_r 84,2). [110-82-7].

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда мүлдем ерімейді, органикалық еріткіштермен араласады.

d 2020 шамамен 0,78.

Қайнау температурасы шамамен 80,5 °С.

Спектрофотометрияда пайдаланылатын циклогексан мынадай қосымша сынақтарға төзімді болуы тиіс.

Оптикалық тығыздығын (2.1.2.24) өтемақылдық сұйықтық ретінде *P* суды пайдалана отырып анықтайды.

220 нм толқын ұзындығында 0,35 артық емес,

235 нм толқын ұзындығында 0,16 артық емес,

240 нм толқын ұзындығында 0,05 артық емес,

250 нм толқын ұзындығында 0,01 артық емес.

P1 циклогексан.

P циклогексанға арналған талаптарға және мынадай қосымша талапқа төзімді болуы тиіс.

460 нм толқын ұзындығында (365 нм толқын ұзындығымен жарық шоғымен сәулелендіру кезінде) өлшенген сіңіру қарқындылығы 0,05 *M* күкірт қышқылы ерітіндісіндегі 0,002 ppm *P* хинин ерітіндісін сіңіруден қарқынды болмауы тиіс.

Циклогексиламин. $C_6H_{13}N$. (M_r 99,2). [108-91-8].

Түссіз сұйықтық. Суда ериді, кең таралған еріткіштермен араласады.

n_{D20} шамамен 1,460.

Қайнау температурасы 134 °C-ден 135 °C-ге дейін.

Циклогексилендинитрилтетра сірке қышқылы. $C_{14}H_{22}N_2O_8 \cdot H_2O$. (M_r 364,4). *транс*-Циклогексилен-1,2-динитрил-*N,N,N',N'*-тетра-сірке қышқылы.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ.

Балқу температурасы шамамен 204 °C.

3-Циклогексилпропан қышқылы. $C_9H_{16}O_2$. (M_r 156,2). [701-97-3].

Түссіз сұйықтық.

d_{2020} шамамен 0,998.

n_{D20} шамамен 1,4648.

Қайнау температурасы шамамен 130 °C.

а-Циклодекстрин. $C_{36}H_{60}O_{30}$. (M_r 972). [10016-20-3]. Циклогексакис(14)-(а-И-глюкопиранозил). Цикломальтогексаоза. Альфадекс.

б-Циклодекстрин. $[C_6H_{10}O_5]_7$. (M_r 1135). [7585-39-9].

Циклогептакис-(14)-(а-D-глюкопиранозил) (цикломальтогептаоза или б-циклодекстрин).

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 98,0 % және 101,0% артық емес $[C_6H_{10}O_5]_7$ камтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас аморфты немесе кристал ұнтақ.

Суда және пропиленгликолда орташа ериді, сусыз этанолда және метиленхлоридте мүлдем ерімейді.

Модификацияланған хиралды хроматографияға арналған β -циклодекстрин.

P поли(диметил)(85)(дифенил)(15)силоксандағы 2,3-ди-0-этил-6-0-трет-бутил-диметил-силлил- P -циклодекстриннің 30 % ерітіндісі.

P1 модификацияланған хиралды хроматографияға арналған β -циклодекстрин.

P поли(диметил)(85)(дифенил)(15)силоксандағы 2,3-ди-0-ацетил-6-0-трет-бутилсиллил- β -циклодекстриннің 30 % ерітіндісі.

***n*-Цимен.** $C_{10}H_{14}$. (M_r 134,2). [99-87-6]. 1-Изопропил-4-метилбензол.

Түссіз сұйықтық. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолда ериді.

d_{20}^{20} шамамен 0,858.

n_{D20} шамамен 1,4895.

Қайнау температурасы 175 °C-ден 178 °C-ге дейін.

Газды хроматографияда пайдаланылатын n-Цимен мынадай сынаққа төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтау Бұрыш жалбызының майы жеке фармакопаялық құжатында көрсетілген талаптарда сынақтан өткізілетін ерітінді ретінде *n*-цименді пайдалана отырып газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген *n*-цименді қамтуы кемінде 96,0 % болуы тиіс.

Цинарин. $C_{25}H_{24}O_{12}$. (M_r 516,4). [30964-13-7]. (1a, 3a, 4a, 5b)-1,3-Бис[[3-(3,4-дигидроксифенил)-1-оксо-2-пропенил]-окси]4,5-дигидрокси- циклогексанкарбонды қышқыл.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас, иіссіз аморфты масса.

Цинеол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,3). [470-82-6]. 1,8-Цинеол. Эвкалиптол. 1,8-Эпокси-*n*-ментан.

Түссіз сұйықтық. Суда мүлдем ерімейді. Сусыз этанолмен араласады.

d_{20}^{20} 0,922-ден 0,927-ге дейін.

n_{D20} 1,456-дан 1,459-ға дейін.

Қатаю температурасы (2.1.2.17). 0 °C-ден 1 °C-ге дейін.

Ажыратудың температуралық шектері (2.1.2.11). 174 °C-ден 177 °C-ге дейін.

Фенол. 1 г-ын 20 мл *P* суда сілкіп шайқайды. Қабаттар бөлінгеннен кейін 10 мл сулы қабатқа 0,1 мл раствора **железа(III) хлорида P1 темір(III) хлориді** ерітіндісін қосады. Ерітінді күлгін түске боялмауы тиіс.

Терпентин майы. 1 г цинеолды 5 мл 90 % *P* этанолда (об/об) ерітеді, жаңа дайындалған *P* бромды суды тамшылатып қосады. 30 мин бойы өзгермейтін сары түске боялуы үшін 0,5 мл артық емес жұмсалуды тиіс.

Буланудан кейінгі қалдық. 0,05 % артық емес.

10,0 мл-ге 25 мл *P* су қосады, суда булайды, қалдықты 100 °C-ден 105 °C-ге дейінгі температурада тұрақты масса алынғанға дейін кептіреді.

Газды хроматографияда қолданылатын цинеол мынадай қосымша сынақтарға төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтау Бұрыш жалбызының майы жеке фармакопоялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес сынақтан өткізілетін ерітінді ретінде цинеолды пайдалана отырып, газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізіледі.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген цинеолды қамтуы кемінде 98,0 % болуы тиіс.

1,4-Цинеол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,3). [470-67-7]. 1-Метил-4-(1-метилэтил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан. 1-Изопропил-4-метил-7-оксабицикло[2.2.1]гептан.

Түссіз сұйықтық.

d_{420} шамамен 0,900.

n_{D20} шамамен 1,445.

Қайнау температурасы шамамен 173 °С.

Мырыш. Zn. (A_r 65,4). [7440-66-6].

Құрамында кемінде 99,5 % Zn қамтиды.

Ақ күміс түсті цилиндрлер, түйіршіктер, шарлар немесе көк түсті жылтырақ үгінді.

Күшәла (2.1.4.2, А әдісі). 0,2 ppm артық емес. 5,0 г мырышты 15 мл *P* хлорлы сутегі қышқылы мен 25 мл *P* су қоспасында ерітеді.

Белсендірілген мырыш.

Цилиндрлер немесе шар түріндегі мырышты конус пішінді колбаға орналастырады, метал толығымен бататындай етіп 50 ppm *P* хлорплатина қышқылы ерітіндісінің жеткілікті мөлшерін қосады, 10 мин кейін сумен шаяды, судан ажыратады және дерек кептіреді.

Күшәла. 5 г белсендірілген мырышқа 15 мл *P* хлорлы сутегі қышқылын, 25 мл *P* су, 0,1 мл *P* қалайы(II) хлориді ерітіндісін және 5 мл *P* калий йодиді ерітіндісін қосады. Одан әрі күшәла сынағындағы нұсқаулықтарға сәйкес (2.1.4.2, А әдісі) әрекет етеді. *P* сынап-бромидті қағаздың түсі өзгермеуі тиіс.

Белсенділігі. Күшәла сынағына пайдаланылған реактивтерді қолданып, сынақты қайталайды, 1 мкг күшәланы қамтитын ерітіндіні қосады. *P* сынап-бромидті қағаздың түсі елеулі өзгереді.

Мырыш ацетаты. $(C_2H_3O_2)_2Zn \cdot 2H_2O$. (M_r 219,5). [5970-45-6]. Мырыш ацетатының дигидраты.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас, ауада аздап иісі шығатын жылтырақ кристалдар. Суда жеңіл ериді, 96 % этанолда ериді. 100 °С температурада кристалданған суды жоғалтады.

d_{2020} шамамен 1,735.

Балқу температурасы шамамен 237 °С.

Мырыш ацетаты ерітіндісі.

5,9 г Р мырыш ацетатын 600 мл Р су мен 150 мл Р мұзды сірке қышқылы қоспасында араластыра отырып ерітеді. Араластыру кезінде 150 мл Р концентрацияланған аммиак ерітіндісін қосады, бөлме температурасына дейін салқындатады және Р аммиак рН ерітіндісімен 6,4 мәніне дейін жеткізеді, ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Мырыш оксиді. ZnO. (M_r 81,4). [1314-13-2]. Мырыш оксиді.

Қыздырылған субстанцияға қайта есептегенде кемінде 99,0 % және 100,5 % артық емес ZnO қамтиды.

Қатты бөлшектер қосылмаған ақ түсті немесе ашық сары-ақ түсті жұмсақ аморфты ұнтақ.

Суда және 96 % этанолда мүлдем ерімейді, сұйылтылған минералды қышқылдарда ериді.

Мырыш ұнтағы. Zn. (A_r 65,4). [7440-66-6].

Кемінде 90,0 % Zn (A_r 65,4) қамтиды.

Сұр түсті өте ұсақ ұнтақ. Р сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылында ериді.

Мырыш сульфаты. ZnSO₄•7H₂O. (M_r 287,5). [7446-20-0]. Мырышгептагидрат сульфаты.

Кемінде 99,0 % және 104,0 % ZnSO₄•7H₂O қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе түссіз мөлдір кристалдар. Ауада иістенеді.

Суда өте жеңіл ериді, 96 % этанолда мүлдем ерімейді.

Мырыш хлориді. ZnCl₂. (M_r 136,3). [7646-85-7]. Мырыш хлориді.

Кемінде 95,0 % және 100,5 % ZnCl₂ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе ақ түсті таяқшалар. Ауада балқып ериді.

Суда өте жеңіл ериді, 96 % этанолда және глицеринде жеңіл ериді.

Құмырсқа қышқылындағы мырыш хлориді ерітіндісі.

20 г Р мырыш хлоридін 80 г Р сусыз құмырсқа қышқылы 850 г/л ерітіндісінде ерітеді.

Мырыш хлоридінің йодталған ерітіндісі.

20 г Р мырыш хлориді мен 6,5 г Р калий йодидін 10,5 мл Р суда ерітеді, 0,5 г Р йод қосады және 15 мин бойы сілкіп шайқайды. Қажет болған жағдайда сүзгіден өткізеді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Мырыш йодиді және крахмал ерітіндісі.

10 мл Р судағы 2 г мырыш хлориді ерітіндісіне 0,4 г Р ерітілген крахмал қосады және крахмал ерігенге дейін қыздырады. Бөлме температурасына дейін салқындағаннан кейін үгінді түріндегі 0,10 г Р мырышты қамтитын 1,0 мл түссіз

ерітінді мен *P* судағы 0,2 г *P* йод қосады, ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 100 мл дейін жеткізеді, сүзгіден өткізеді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Сезімталдығын сынақтан өткізу. 0,05 мл *P* натрий нитраты ерітіндісін *P* сумен 50 мл мөлшеріне дейін жеткізеді. Алынған 5 мл ерітіндіге 0,1 мл *P* сұйылтылған күкірт қышқылы мен дайындалған 0,05 мл мырыш йодиді мен крахмал ерітіндісін қосып, араластырады; ерітінді көк түске боялады.

Цинхонидин. $C_{19}H_{22}N_2O$. (M_r 294,4). [485-71-2]. (*R*)-(Хинол-4-ил)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Суда және петролейн эфирінде өте аз ериді, 96 % этанолда орташа ериді.

а D20 – 105-110 аралығында. Анықтауды 96 % *P* этанолдағы 50 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жүргізеді.

Ыдырап балқу температурасы шамамен 208 °С.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Цинхонин. $C_{19}H_{22}N_2O$. (M_r 294,4). [118-10-5]. (*S*)-(Хинол-4-ил)[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил] метанол.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Суда өте аз ериді, 96 % этанолда және метанолда орташа ериді.

[*a*] D20 + 225 және + 230 аралығында. Анықтауды 96 % *P* этанолдағы 50 г/л ерітіндіні пайдалана отырып жүргізеді.

Балқу температурасы шамамен 263 °С.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Цирконил нитраты. Шамамен $ZrO(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ формуласына сәйкес келетін негізгі тұз. [14985-18-3].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе кристалдар. Ылғал тартқыш, суда ериді. Сулы ерітіндісі мөлдір немесе аздап опалесцирленеді.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Цирконил нитраты ерітіндісі.

P су – *P* хлорлы сутегі қышқылы (40:60) еріткіштері қоспасындағы 1 г/л ерітінді.

Цирконил хлориді. Шамамен $ZrCl_2O \cdot 8H_2O$ формуласына сәйкес келетін негізгі тұз. [15461-27-5].

Кемінде 96,0 % $ZrCl_2O \cdot 8H_2O$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе кристалдар. Суда және 96 % этанолда жеңіл ериді.

Сандық анықтау. 0,600 г-ын 5 мл *P* азот қышқылы және 50 мл *P* су қосында ерітеді, 50,0 мл күміс нитраты 0,1 М ерітіндісін, 3 мл *P* дибутилфталат ерітіндісін қосады,

шайқап араластырады және индикатор ретінде 2 мл P2 темір(III) аммонийі ерітіндісін пайдалана отырып, қызыл-сары түске боялғанға дейін аммоний тиоцианат 0,1 М ерітіндісімен титрлейді.

1 мл күміс нитраты 0,1 М ерітіндісі 16,11 мг $ZrCl_2O \cdot 8H_2O$ сәйкес келеді.

L-Цистеин. $C_3H_7NO_2S$. (M_r 121,1). [52-90-4].

Ұнтақ. Суда, 96 % этанолда және сірке қышқылында жеңіл ериді, ацетонда мүлдем ерімейді.

Цистеин гидрохлориді. $C_3H_8ClNO_2S \cdot H_2O$. (M_r 175,6). [7048-04-6]. (2R)-2-Амино-3-сульфанилпропан қышқылы гидрохлориді моногидраты.

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 98,5 % және 101,0 % артық емес $C_3H_8ClNO_2S \cdot H_2O$ камтиды.

Ақуыздар ферментациясы немесе гидролизі өнімі.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда жеңіл ериді, 96 % этанолда аз ериді.

L-Цистин. $C_6H_{12}N_2O_4S_2$. (M_r 240,3). [56-89-3].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Суда және 96 % этанолда мүлдем ерімейді, сілтілі металдар гидроксидтерінің сұйылтылған ерітінділерінде ериді.

[a] D20 – 218-ден – 224-ке дейін. Анықтауды 1 М хлорлы сутегі қышқылында жүргізеді.

Ыдырап балқу температурасы 250 °С.

Цитраль. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152,2). [5392-40-5].

(2E) және (2Z)-3,7-Диметилокта-2,6-диенал қоспасы.

Ашық сары түсті сұйықтық. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолмен және глицеринмен араласады.

Хроматография. Анықтауды жұқа қабат ретінде $P GF_{254}$ силикагельді пайдалана отырып жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізеді. Хроматографиялық пластинкаға 10 мкл P толуолдағы 1 г/л ерітіндісін жағады. P этилацетат - P толуол (15:85) еріткіштері жүйесін пайдалана отырып хроматографиялайды. Еріткіштер шебі 15 см өткеннен кейін пластинканы камерадан шығарып алып, ауада кептіреді. 254 нм толқын ұзындығында УК-жарықта қарайды. Алынған хроматограммада тек бір ғана негізгі таңба пайда болуы тиіс.

Газды хроматографияда пайдаланылатын цитраль мынадай қосымша сынақтарға төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтауды Цитронелла майы жеке фармакопоялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген цитральді (нераль + гераниаль) қамтуы кемінде 95,0 % болуы тиіс.

Үй қоянының цитрирленген плазмасы.

12 сағ бойы қоректенбеген үй қоянынан натрий цитраты ерітіндісі мен қан мөлшерінің соңғы арақатынасы 1:9 болатындай етіп Р натрий цитраты 38 г/л ерітіндісінің тиісті мөлшерін қамтитын № 1 инелі пластик шприцті пайдалана отырып жүрекшілік пункция қанын алады. 30 мин ішінде 1500g-ден 1800g-ге дейінгі жылдамдықта және 15 °С-ден 20 °С-ге дейінгі температурада центрифугалап, плазманы ажыратады.

0 °С-ден 6 °С-ге дейінгі температурада сақтайды.

Сақтау мерзімі қанны алған сәттен бастап 4 сағ.

Цитронеллаль. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,3). [106-23-0]. 3,7-Диметил-6-октаналь.

Суда өте аз ериді, 96 % этанолда ериді.

d_{420} 0,848-ден 0,856-ға дейін.

n_{D20} шамамен 1,446.

Газды хроматографияда пайдаланылатын цитронеллаль мынадай қосымша сынақтарға төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтауды Цитронелла майы жеке фармакопаялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген цитронеллалды қамтуы кемінде 95,0 % болуы тиіс.

Цитронеллилацетат. $C_{12}H_{22}O_2$. (M_r 198,3). [150-84-5]. 3,7-Диметил-6-октен-1-илацетат.

d_{420} 0,890.

n_{D20} шамамен 1,443.

Қайнау температурасы 229 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын цитронеллилацетат мынадай қосымша сынаққа төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтауды Цитронелла майы жеке фармакопаялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген цитронеллилацетатты қамтуы кемінде 95,0 % болуы тиіс.

Ауа өткізбейтін контейнерде жарық түспейтін орында сақтайды.

Цитронеллол. $C_{10}H_{20}O$. (M_r 156,3). [106-22-9].

3,7-Диметилокт-6-ен-1-ол.

Түссіз мөлдір сұйықтық. Суда мүлде ерімейді, 96 % этанолмен араласады.

d_{420} 0,857.

n_{D20} шамамен 1,456.

Қайнау температурасы 220 °С-ден 222 °С-ге дейін.

Газды хроматографияда пайдаланылатын цитронеллол мынадай қосымша сынаққа төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтауды Цитронелла майы жеке фармакопоялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген цитронеллолды қамтуы кемінде 95,0 % болуы тиіс.

Ауа өткізбейтін контейнерде жарық түспейтін орында сақтайды.

Цитроптен. $C_{11}H_{10}O_4$. (M_r 206,2). [487-06-9]. Лиметтин. 5,7-Диметокси-2Н-1-бензопиран-2-он.

Үшкір кристалдар. Суда және петролейн эфирінде мүлдем ерімейді, ацетонда және 96 % этанолда жеңіл ериді.

Балқу температурасы шамамен 145 °С.

Хроматография. Анықтауды жұқа қабат ретінде $P GF_{254}$ силикагельді пайдалана отырып жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізеді. Хроматографиялық пластинкаға 10 мкл P толуолдағы 1 г/л ерітіндісін жағады. P этилацетат - P толуол (15:85) еріткіштері жүйесін пайдалана отырып хроматографиялайды. Еріткіштер шебі 15 см өткеннен кейін пластинканы камерадан шығарып алып, ауада кептіреді. 254 нм толқын ұзындығында УК-жарықта қарайды. Алынған хроматограммада тек бір ғана негізгі таңба пайда болуы.

Қымыздық қышқылы. $C_2H_2O_4 \cdot 2H_2O$. (M_r 126,1). [6153-56-6]. Этандикарбон қышқылы дигидраты.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристалдар. Суда ериді, 96 % этанолда жеңіл ериді.

Қымыздық қышқылы мен күкірт қышқылы ерітіндісі.

P күкірт қышқылы мен P судың теңдей мөлшеріндегі салқындатылған қоспасындағы 50 г/л P қымыздық қышқылы ерітіндісі.

Эвгенол. $C_{10}H_{12}O_2$. (M_r 164,2). [97-53-0].

4-Аллил-2-метоксифенол.

Түссіз немесе күнгірт сары түсті майды сұйықтық, ауа мен жарықтың әсерінен қараяды және неғұрлым тұтқыр болады. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолмен, майлы және эфир майлармен араласады.

d_{20}^{20}

шамамен 1,07.

Қайнау температурасы шамамен 250 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын эвгенол мынадай қосымша сынаққа төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтауды сынақтан өткізілетін ерітінді ретінде эвгенолды пайдалана отырып, *Қалампыр майы* жеке фармакопоялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген эвгенолды қамтуы кемінде 98,0 % болуы тиіс.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

Эметин дигидрохлориді. $C_{29}H_{42}Cl_2N_2O_4 \cdot 5H_2O$. (M_r 644). [316-42-7]. (2*S*,3*R*,11*bS*)-2-[[[(1*R*)-6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]метил]-3-этил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-бензо[а]хинолизин дигидрохлориді.

Эметин гидрохлориді пентагидраты құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 98,0 % және 102,0 % артық емес $C_{29}H_{42}Cl_2N_2O_4$ қамтуы тиіс.

Ақ немесе аздап сарғыш түсті кристал ұнтақ. Суда және спиртте жеңіл ериді.

Эмодин. $C_{15}H_{10}O_5$. (M_r 270,2). [518-82-1]. 1,3,8-Тригидрокси-6-метилантрахинон.

Қызылсары-қызыл түсті үшкір кристалдар. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолда және сілтілі металдар ерітінділерінде ериді.

Хроматография. Анықтауды Рауғаш тамыры жеке фармакопоялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізеді. Хроматограммада тек бір ғана негізгі таңба пайда болуы тиіс.

Эритритол. $C_4H_{10}O_4$. (M_r 122,1). [149-32-6]. (2*R*,3*S*)-бутан-1,2,3,4-тетрол (мезоэритрит).

Құрғақ субстанцияға қайта есептегенде кемінде 96,0 % және 102,0 % артық емес $C_4H_{10}O_4$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе сусымалы түйіршіктер.

Суда жеңіл ериді, 96 % этанолда өте аз ериді.

Эрукамид. $C_{22}H_{43}O$. (M_r 337,6). [112-84-5]. (*Z*)-Докоз-13-еноамид.

Сарғыш немесе ақ түсті ұнтақ немесе түйіршіктер. Суда мүлдем ерімейді, метиленхлоридте өте жеңіл ериді, сусыз этанолда ериді.

Балқу температурасы шамамен 70 °С.

Эскулин. $C_{15}H_{16}O_9 \cdot H_2O$. (M_r 367,3). [531-75-9]. 6-(*b*-D-Глюкопиранозилокси)-7-гидрокси-2*H*-хромен-2-он.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда және 96 % этанолда орташа ериді, ыстық суда және ыстық 96 % этанолда жеңіл ериді.

Хроматография. Анықтауды *Элеутерококк* жеке фармакопоялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізіледі; хроматограммада тек бір ғана негізгі таңба пайда болуы тиіс.

Эстрагол. $C_{10}H_{12}O$. (M_r 148,2). [140-67-0]. 1-Метокси-4-проп-2-енилбензол.

Сұйықтық. 96 % этанолмен араласады.

n_{D20} шамамен 1,52.

Қайнау температурасы шамамен 216 °С.

Газды хроматографияда пайдаланылатын эстрагол мынадай сынаққа төзімді болуы тиіс.

Сандық анықтау. Анықтауды сынақтан өткізілетін ерітінді ретінде эстраголды пайдалана отырып, Анис майы жеке фармакопоялық құжатындағы нұсқаулыққа сәйкес газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Ішкі қалыпқа келтіру әдісімен есептелген эстраголды қамтуы кемінде 98,0 % болуы тиіс.

Эстрадиол. $C_{18}H_{24}O_2$. (M_r 272,4). [50-28-2]. Эстра-1,3,5(10)-триен-3,17b-диол. b-Эстрадиол.

Ауада тұрақты призмалы кристалдар. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолда жеңіл ериді, ацетонда және диоксанда ериді, өсімдік майларында орташа ериді.

Балқу температурасы 173 °С-ден 179 °С-ге дейін.

17a-Эстрадиол. $C_{18}H_{24}O_2$. (M_r 272,4). [57-91-0].

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Балқу температурасы 220 °С-ден 223 °С-ге дейін.

Эсцин. [6805-41-0].

Aesculus hippocastanum L тұқымдарынан алынған сапониндер тұқымдас қоспа.

Ақ түсті немесе аздап қызғыш немесе сарғыш түсті өте ұсақ аморфты ұнтақ.

Хроматография. Анықтауды 20 мкл ерітіндіні пайдалана отырып, Сенега тамыры жеке фармакопоялық құжатындағы нұсқаулықтарға сәйкес жұқа қабатты хроматография әдісімен (2.1.2.26) жүргізеді. Хроматограмманы Р анис альдегиді ерітіндісімен бүркіп, қыздырғаннан кейін сынақтан өткізілетін хроматограммада R_F шамамен 0,4 негізгі таңба пайда болуы тиіс.

Этанол. [64-17-5].

Қараңыз: Р сусыз этанол.

Сусыз этанол. C_2H_6O . (M_r 46,07). [64-17-5].

Алколометриялық кестені пайдалана отырып, салыстырмалы тығыздығы бойынша есептелген 20 (С кемінде 99,5 % (об/об) C_2H_6O (99,2 % м/м) температурада сақтайды.

Түссіз, мөлдір, ұшпа, жеңіл тұтанғыш сұйықтық. Ылғал тартқыш.

Сумен және метиленхлоридпен араласады.

Түтінсіз көк жалындап жанады.

Қайнау температурасы шамамен 78 (С.

Р1 этанол.

P сусыз этанол жеке фармакопаялық құжатындағы талаптарға және мынадай қосымша сынаққа төзімді болуы тиіс.

Метанол. Анықтауды газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді.

Сынақтан өткізілетін ерітінді. Сынақтан өткізілетін этанол.

Салыстыру ерітіндісі. 0,50 мл *P* сусыз метанолды сынақтан өткізілетін ерітіндімен мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 1,0 мл ерітіндіні сынақтан өткізілетін этанолмен мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. Хроматографиялауды мынадай талаптарда жалынды-ионизациялық детектормен газды хроматографта жүргізеді:

бөлшектерінің мөлшері 75 мкм-ден 100 мкм-ге дейін *P* сополимеромэтилвинилбензол-дивинилбензолмен толтырылған 2 м x 2 мм көлемді шыны колонка;

P хроматографияға арналған азотты газ-тасымалдағыш;

ағын жылдамдығы 30 мл/мин;

колонка температурасы 130 °С;

сынамаларды салуға арналған құрылғының температурасы 150 °С;

детектор температурасы 200 °С.

Сынақтан өткізілетін ерітінді мен салыстыру ерітіндісін 1 мкл мөлшерде кезекпен үш рет енгізеді. Әрбір хроматографиялаудан кейін колонканы 8 мин бойы 230 °С температураға дейін қыздырады. Метанол шегін интеграциялайды.

Құрамындағы метанолдың пайызын мына формула бойынша есептейді:

$$\frac{a \cdot b}{c - b}$$

мұндағы: *a* — салыстыру ерітіндісінде метанолды қамту пайызы;

b — сынақтан өткізілетін ерітінді хроматограммасындағы метанол шегінің алаңы;

c — салыстыру ерітіндісі хроматограммасындағы метанол шегінің алаңы.

Этанол (96 %). [64-17-5].

20 °С температурада алкоholesметриялық кестені пайдалана отырып салыстырмалы тығыздығы бойынша есептелген кемінде 95,1 % (об/об) (92,6 % м/м) және 96,9 % артық емес (об/об) (95,2 % м/м) С₂Н₆О (Мг 46,07) және суды қамтиды.

Түссіз, мөлдір, ұшпа, жеңіл тұтанғыш сұйықтық. Ылғал тартқыш.

Сумен және метиленхлоридпен араласады.

Түтінсіз көк жалындап жанады.

Қайнау температурасы шамамен 78 °С.

Этанол (x % об/об).

Құрамындағы этанол мөлшері *x* сәйкес келетін ерітіндіні алу үшін осындай қоспаны дайындау кезіндегі қыздыру әсері мен көлемнің азаюын ескере отырып *P* су мен *P* 96 % спирттің тиісті мөлшерін араластырады.

Этаноламин. C_2H_7NO . (M_r 61,1). [141-43-5]. 2-Аминоэтанол.

Түссіз мөлдір тұтқыр ылғал тартқыш сұйықтық. Сумен және матенолмен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,04.

n_{D20} шамамен 1,454.

Балқу температурасы шамамен 11 °С.

Ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Этилакрилат. $C_5H_8O_2$. (M_r 100,1). [140-88-5]. Этилпроп-2-эноат.

Түссіз сұйықтық.

d_{20}^{20} шамамен 0,924.

n_{D20} шамамен 1,406.

Қайнау температурасы шамамен 99 °С.

Балқу температурасы шамамен -71 °С.

Этилацетат. $C_4H_8O_2$. (M_r 88,1). [141-78-6].

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда ериді, 96 % этанолмен арласады.

d_{20}^{20} 0,901-ден 0,904-ке дейін.

Қайнау температурасы 76 °С-ден 78 °С-ге дейін.

Өңделген этилацетат.

200 г Р сульфамин қышқылын Р этилацетатта диспергациялайды және осы еріткішпен мөлшерін 1000 мл дейін жеткізеді. Алынған суспензияны 3 тәулік бойы араластырады және қағаз сүзгіш арқылы сүзгіден өткізеді. Сақтау мерзімі 1 ай.

Этилбензол. C_8H_{10} . (M_r 106,2). [100-41-4].

Кемінде 99,5 % (м/м) C_8H_{10} қамтиды, газды хроматография әдісімен анықтайды.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Суда мүлдем ерімейді, ацетонда және 96 % этанолда ериді.

d_{20}^{20} шамамен 0,87.

n_{D20} шамамен 1,496.

Қайнау температурасы шамамен 135 °С.

Этилбензоат. $C_9H_{10}O_2$. (M_r 150,2). [93-89-0]. Мөлдір түссіз сұйықтық, жарық сәулесін сындыратын сұйықтық. Суда мүлдем ерімейді, 96 % этанолмен және петролейн эфирімен араласады.

d_{20}^{20} шамамен 1,050.

n_{D20} около 1,506.

Қайнау температурасы 211 °С-ден 213 °С-ге дейін.

Этил-5-бромовалерат. $C_7H_{13}BrO_2$. (M_r 209,1). [14660-52-7]. Этил-5-бромпентаноат.

Мөлдір түссіз сұйықтық.

d_{20}^{20} шамамен 1,321.

Қайнау температурасы 104 °С-ден 109 °С-ге дейін.

2-Этилгексан-1,3-диол. $C_8H_{18}O_2$. (M_r 146,2). [94-96-2].

Аздап майлы сұйықтық. Сусыз этанолда, 2-пропанолда, пропиленгликолда және майсана майында ериді.

d_{20}^{20} шамамен 0,942.

n_{D20} около 1,451.

Қайнау температурасы шамамен 244 °С.

2-Этилгексан қышқылы. $C_8H_{16}O_2$. (M_r 144,2). [149-57-5].

Түссіз сұйықтық.

d_{20}^{20} шамамен 0,91.

n_{D20} шамамен 1,425.

Тектес заттар. Анықтауды газды хроматография әдісімен (2.1.2.27) жүргізеді. Мынадай тәсілмен дайындалған 1 мкл ерітіндіні хроматографиялайды: 0,2 г 2-этилгексан қышқылын 5 мл Р суда суспензиялайды, 3 мл Р сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылы мен 5 мл Р гександы қосады, 1 мин бойы сілкіп шайқайды, қабаттарға бөлінгеннен кейін жоғарғы қабатты пайдаланады. Амоксицилин натрий жеке фармакопоялық құжатында көрсетілген 2-этил-гексан қышқылын сынақтан өткізуге сәйкес хроматографиялайды. Негізгі және еріткіштің шегінен басқа кез келген шекті алаңдардың сомасы негізгі шек алаңының 2,5 %-нан аспауы тиіс.

Этиленбис[3,3-ди(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутират]. [32509-66-3].

Қараңыз: Этиленбио[3,3-ди(3-(1,1-диметил-этил)-4-гидроксифенил)бутират] Р.

Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)бутират]. $C_{50}H_{66}O_8$. (M_r 795). [32509-66-3]. Этиленбис[3,3-ди(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутират].

Кристал ұнтақ. Суда және петролейн эфирінде мүлдем ерімейді, ацетон мен метанолда өте жеңіл ериді.

Балқу температурасы шамамен 165 °С.

Этиленгликоль. $C_2H_6O_2$. (M_r 62,1). [107-21-1]. Этан-1,2-диол.

Кемінде 99,0 % $C_2H_6O_2$ қамтиды.

Түссіз, аздап тұтқыр ылғал тартқыш сұйықтық. Сумен және 96 % этанолмен араласады.

d_{20}^{20} 1,113-тен 1,115-ке дейін.

n_{D20} шамамен 1,432.

Балқу температурасы шамамен -12 °С.

Қайнау температурасы шамамен 198 °С.

Қышқылдығы. 10 мл-ге 20 мл Р су және 1 мл Р фенолфталеин ерітіндісін қосады; 0,15 мл артық емес ерітіндісін 0,02 М ерітіндісін қосқан кезде ерітіндінің түсі қызғылт түске дейін өзгеруі тиіс.

Су (2.1.5.12). 0,2 % артық емес.

Этиленгликоль монометилді эфирі.

$C_3H_8O_2$. (M_r 76,1). [109-86-4]. 2-Метоксиэтанол.

Кемінде 99,0 % $C_3H_8O_2$ қамтиды.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Сумен, ацетонмен және 96 % этанолмен араласады.

$d_{20/20}$ шамамен 0,97.

n_{D20} шамамен 1,403.

Қайнау температурасы шамамен 125 °С.

Этиленгликоль моноэтилді эфирі.

$C_4H_{10}O_2$. (M_r 90,1). [110-80-5]. 2-Этоксиэтанол.

Кемінде 99,0 % $C_4H_{10}O_2$ қамтиды.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Сумен, ацетонмен және 96 % этанолмен араласады.

$d_{20/20}$ шамамен 0,93.

n_{D20} шамамен 1,406.

Қайнау температурасы шамамен 135 °С.

Этилендиамин. $C_2H_8N_2$. (M_r 60,1). [107-15-3]. Этан-1,2-диамин.

Мөлдір түссіз түтіндейтін сұйықтық; күшті сілтілік реакциясы бар.

Сумен және 96 % этанолмен араласады.

Қайнау температурасы шамамен 116 °С.

(Этилендинитрил)тетра-сірке қышқылы. $C_{10}H_{16}N_2O_8$. (M_r 292,2). [60-00-4]. N,N-1,2-этандинилбис[N-(карбоксиметил)глицин]. Эдет қышқылы.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ. Суда өте аз ериді.

Ыдырап балқу температурасы шамамен 250 °С.

Этиленоксид. C_2H_4O . (M_r 44,05). [75-21-8]. Оксиран.

Түссіз тұтанғыш газ. Суда және сусыз этанолда өте жеңіл ериді.

Сұйылту температурасы шамамен 12 °С.

Этиленоксид ерітіндісі.

Салқындатылған Р этиленоксид негізгі ерітіндісінің 2,5 мг этиленоксидке сәйкес келетін мөлшерін салқындатылған колбада өлшейді және 200 Р1 макроголмен 50,0 г дейін жеткізеді, мұқият араластырады. Алынған 2,5 г ерітіндіні 200 Р1 макроголмен 25,0 мл (1 г ерітіндіде 5 мкг этиленоксид) мөлшеріне дейін жеткізеді.

Тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Ерітіндіні Р этиленоксид негізгі ерітіндісінің орнына қолайлы коммерциялық реактивті пайдаланып, араластыру арқылы дайындауға болады.

Р1 этиленоксид ерітіндісі.

1,0 мл (нақты ілмек) салқындатылған Р этиленоксид негізгі ерітіндісін 200 Р1 макроголмен 50,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді және мұқият араластырады. Алынған 2,5 ерітіндіні 200 Р1 макроголмен 25,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді. ppm-да

этиленоксидті қамтуын 1,127-ге тең *200 P1 макроголдың* тығыздығын қолдана отырып өлшеп анықтаған мөлшерден есептеп шығарады.

Тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Ерітіндіні Р этиленоксид негізгі ерітіндісінің орнына қолайлы коммерциялық реактивті пайдаланып, араластыру арқылы дайындауға болады.

Р2 этиленоксид ерітіндісі.

1,00 г салқындатылған *P этиленоксид негізгі ерітіндісін* (2,5 мг этиленоксидке сәйкес келеді) ішінде 40,0 г салқындатылған *200 P1 макрогол* бар алдын ала ілінген колбаға құйып, араластырады. Нақты массасын анықтайды және 1 г ерітіндіде 50 мкг этиленоксидті қамтитын ерітінді алу үшін есептелген массаға дейін сұйылтады. 10,00 г өлшеп алады, ішінде шамамен 30 мл *P су* бар колбаға салады, араластырады және *P сумен* мөлшерін 50,0 мл (10 мкг/мл этиленоксид) дейін жеткізеді.

Тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Ерітіндіні Р этиленоксид негізгі ерітіндісінің орнына қолайлы коммерциялық реактивті пайдаланып, араластыру арқылы дайындауға болады.

Р3 этиленоксид ерітіндісі.

10,0 мл *P2 этиленоксид ерітіндісін P сумен* мөлшерін 50,0 мл (2 мкг/мл этиленоксид) дейін жеткізеді.

Тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Р4 этиленоксид ерітіндісі.

10,0 мл *P1 этиленоксид негізгі ерітіндісін P сумен* мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. **Алынған 1,0** мл ерітіндіні *P сумен* мөлшерін 25,0 мл дейін жеткізеді.

Этиленоксид негізгі ерітіндісі.

Ерітінділерді дайындау бойынша барлық операцияларды сорып шығаратын шкафта орындайды. Қолды және бетті полиэтилен қорғаныш қолғаптары мен бетке арналған қолайлы маска киіп қорғайды. Ерітінділерді тоңазытқышта 4 °С - 8 °С аралығындағы температурада ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды. Барлық сынақтар үш рет өткізіледі.

Р натрий хлориді 1 бөлігі мен ұсақталған мұздың 3 бөлігі қоспасымен салқындатылған құрғақ таза тест-түтікке Р газ тәрізді *этиленоксид ағынын тест-түтіктің ішкі қабырғасында конденсациялануға мүмкіндік тудыра отырып баяу енгізеді. Алдын ала -10 °С температураға дейін салқындатылған шыны шприцтің көмегімен 50 мл P1 200 макроголдағы сұйық P этиленоксидті шамамен 300 мкл (шамамен 0,25 г этиленоксидке сәйкес келеді) енгізеді. Абсорбталған этиленоксид мөлшерін абсорбцияға (Meo) дейін және одан кейін өлшеп анықтайды. P1 200 макроголмен мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. Пайдаланар алдында мұқият араластырады.*

Сандық анықтау. P сусыз этанолдағы 500 г/л Р магний хлориді 10 мл суспензиясына 20,0 мл спиртті 0,1M хлорлы сутегі қышқылын қосады. Колбаны тығындап жабады, қаныққан ерітінді алынғанға дейін сілкіп шайқап араластырады және тепе-теңдікке қол

жеткізу үшін түні бойы ұстайды. 2,5 г/л *P* этиленоксидтің 5,00 г негізгі ерітіндісін колбаға құяды, өлшейді, 30 ми бойы ұстайды және потенциометриялық спиртті 0,1 М калий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді (2.1.2.19).

Этиленоксид негізгі ерітіндісінің орнына осындай мөлшердегі P1 200 макроголды пайдалана отырып қорытынды тәжірибе жүргізеді.

Бір граммадағы этиленоксидтің миллиграмдағы қамтылуын мына формула бойынша есептейді:

$$\frac{(V_0 - V_{1_1} \cdot f \cdot 4,404)}{m}$$

мұндағы: V_0 , V_1 — тиісінше қорытынды титрлеуге және сынақтан өткізілетін ерітіндіге жұмсалған 0,1М спиртті калий гидроксидінің мөлшері;

f — 0,1М спиртті калий гидроксиді ерітіндісінің молярлыққа түзету коэффициенті;

m — сынақтан өткізілетін үлгінің граммадағы ілінген массасы.

P1 этиленоксид негізгі ерітіндісі.

P метанолдағы 50 г/л *P* этиленоксид ерітіндісі.

Не жарамды коммерциялық реактивті пайдаланады, не жоғарыдағы құрамға сәйкес келетін ерітіндіні дайындайды.

P2 этиленоксид негізгі ерітіндісі.

P метиленхлоридтағы 50 г/л *P* этиленоксид ерітіндісі.

Не жарамды коммерциялық реактивті пайдаланады, не жоғарыдағы құрамға сәйкес келетін ерітіндіні дайындайды.

Этиленхлорид. $C_2H_4Cl_2$. (M_r 99,0). [107-06-2].

1,2-Дихлорэтан.

Мөлдір түссіз сұйықтық. Шамамен судың 120 бөлігінде және 96 % этанолдың 2 бөлігінде ериді.

d_{20}^{20} шамамен 1,25.

Ажыратудың температуралық шектері (2.1.2.11). 82 °С-ден 84 °С-ге дейін; кемінде 95 % ажырауы керек.

N-Этилмалеимид. $C_6H_7NO_2$. (M_r 125,1). [128-53-0]. 1-Этил-1 *H*-пиррол-2,5-дион.

Түссіз кристалдар. Суда орташа ериді, 96 % этанолда жеңіл ериді.

Балқу температурасы 41 °С-ден 45 °С-ге дейін.

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтайды.

Этилметансульфонат. $C_3H_8O_3S$. (M_r 124,2). [62-50-0].

Мөлдір түссіз сұйықтық.

Кемінде 99,0 % $C_3H_8O_3S$ қамтиды.

Тығыздығы шамамен $1,206 \text{ г/см}^3$ ($20 \text{ }^\circ\text{C}$).

n_{D20} шамамен 1,418.

Қайнау температурасы шамамен $213 \text{ }^\circ\text{C}$.

Этилметилкетон. [78-93-3].

Қараңыз: Метилэтилкетон Р.

2-Этил-2-метилянтарь қышқылы. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$. (M_r 160,2). [631-31-2]. 2-Этил-2-метилбутандикарбон қышқылы.

Балқу температурасы $104 \text{ }^\circ\text{C}$ -ден $107 \text{ }^\circ\text{C}$ -ге дейін.

Этилпарагидроксибензоат. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$. (M_r 166,2). [120-47-8]. Этил-4-гидроксибензоат

Кемінде $98,0 \%$ және $102,0 \%$ артық емес $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ қамтиды.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас, кристалды ұнтақ немесе түссіз кристалдар.

Суда өте аз ериді, 96% этанолда және метанолда жеңіл ериді.

2-Этилпиридин. $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$ (M_r 107,2). [100-71-0]. Түссіз немесе қоңыр түсті сұйықтық.

d_{2020} шамамен 0,939.

n_{D20} шамамен 1,496.

Қайнау температурасы шамамен $149 \text{ }^\circ\text{C}$.

Этилформиат. $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$. (M_r 74,1). [109-94-4]. Этилметаноат.

Мөлдір түссіз тұтанғыш сұйықтық. Суда жеңіл ериді, 96% этанолмен араласады.

d_{2020} шамамен 0,919.

n_{D20} шамамен 1,36.

Қайнау температурасы шамамен $54 \text{ }^\circ\text{C}$.

Этилцианоацетат. $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$. (M_r 113,1). [105-56-6].

Түссіз немесе ашық сары түсті сұйықтық. Суда аз ериді, 96% этанолмен араласады.

Ыдырап қайнау температурасы $205 \text{ }^\circ\text{C}$ -ден $209 \text{ }^\circ\text{C}$ -ге дейін.

Этион. $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_4$. (M_r 384,5). [563-12-2].

Балқу температурасы $-24 \text{ }^\circ\text{C}$ -ден $-25 \text{ }^\circ\text{C}$ -ге дейін.

Стандартты үлгідегі (циклогександағы 10 нг/мкл) қолайлы ерітінді пайдаланылуы мүмкін.

Этоксихризоидин гидрохлориді.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}$. (M_r 292,8). [2313-87-3]. 4-[(4-Эток- сифенил)-диазенил]фенилен-1,3-диамина гидрохлорид.

Қызыл түсті ұнтақ. 96% этанолда ериді.

Этоксихризоидин ерітіндісі.

Р 96% этанолдағы 1 г/л ерітінді.

Сезімталдығын сынақтан өткізу. 5 мл *P* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылы мен 0,05 мл этоксихризоидин ерітіндісі қоспасына 0,05 мл 0,0167 М раствора бромид-бромат ерітіндісін қосады. Ерітінді 2 мин ішінде қызыл түстен ашық сары түске өзгеруі тиіс.

Бұқаның эуглобулиндері.

Антикоагулянт ерітіндісінде (мысалы, натрий цитраты ерітіндісі) жиналған бұқаның жаңа алынған қанын пайдаланады. Кез келген гемолизденген қанды алып тастайды. Құрамында тромбоциттері аз плазма супернатантын алу үшін 15 °С - 20 °С аралығындағы температурада 1500g - 1800g аралығындағы жылдамдықта центрифугалайды.

1 л бұқа плазмасына 75 г *P* барий сульфатын қосады, 30 мин сілкіп шайқайды, содан кейін 15 °С - 20 °С аралығындағы температурада 1500g - 1800g аралығындағы жылдамдықта центрифугалайды және мөлдір тұнба сұйықтықты ажыратып алады. 0,2 мг/мл *P* аprotинин 10 мл ерітіндісін қосады, араласқанға дейін сілкіп шайқайды. Минималды сыйымдылығы 30 л контейнерге 4 °С температурадағы камерада 4 °С температураға дейін салқындатылған 25 л *P* тазартылған су құяды, шамамен 500 г қатты көміртегі диоксидін қосады және тез арада араластыру кезінде плазмадан алынған тұнба сұйықтықты қосады. Ақ түсті шөгінді пайда болады. Тұндыру үшін 4 °С температурада 10 сағ – 15 сағ аралығында ұстайды. Мөлдір тұнба сұйықтықты сифонның көмегімен ажыратып алады. 4 °С температурада центрифугалап шөгіндіні жинап алады. Шөгіндіні 4 °С температурада 500 мл *P* тазартылған суда механикалық диспергациялап суспензиялайды, 5 мин бойы сілкіп шайқайды және 4 °С температурада шөгіндіні центрифугалап ажыратып алады. Шөгіндіні 9 г/л *P* натрий хлориді мен 0,9 г/л *P* натрий цитратын қамтитын 60 мл ерітіндіде механикалық диспергациялайды, 10 г/л *P* натрий гидроксиді рН ерітіндісімен 7,2 - 7,4 мәніне дейін жеткізеді және шыны сүзгі арқылы сүзгіден өткізеді (2.1.1.2). Алынған шөгіндіні үккіште ұнтақтайды, сүзгі мен үккішті 9 г/л *P* натрий хлориді мен 0,9 г/л *P* натрий цитратын қамтитын 40 мл ерітіндіде жуады, осы ерітіндімен мөлшерін 100 мл дейін жеткізеді және лиофилдейді. Әдетте 1000 мл бұқа плазмасынан 6 г - 8 г аралығында эуглобулин шығады.

Жарамдылығын сынау. 30 г/л *P* бұқа альбуминін қамтитын рН 7,4 *P* фосфатты буферлік ерітіндіні пайдалана отырып ерітінді дайындайды.

37 °С температурада сулы моншаға орналастырылған диаметрі 8 мм тест-түтікке 100 МЕ/мл қамтитын 0,2 мл урокиназ салыстыру ерітіндісі мен 20 МЕ/мл қамтитын 0,1 мл *P* адам тромбині ерітіндісін қосады. Тез арада миллилитрде 10 мг бұқа эуглобулинін қамтитын 0,5 мл ерітіндіні қосады. 10 с аспайтын уақыт ішінде тығыз ұйынды қалыптасуы тиіс. Бұқа эуглобулині ерітіндісін қосқан және ұйынды бұзылған аралықта өткен уақытты белгілейді. Лизис уақыты 15 мин аспауы тиіс.

4 °С температурада құрғақ орында сақтайды.

Сақтау мерзімі 1 жыл.

Адам эуглобулиндері.

Дайындау үшін антикоагулянт ерітіндісінде (мысалы, натрий цитраты ерітіндісі) жиналған адамның жаңадан алынған қанын немесе сақтау мерзімі енді ғана өткен қанға арналған пластмасса контейнерде алынған құюға арналған адам қанын пайдаланады. Кез келген гемолизденген қанды шығарып тастайды. Құрамында тромбоциттері аз плазма супернатантын алу үшін 15 °С температурада 1500g - 1800g аралығындағы жылдамдықта центрифугалайды. Бір қан тобынан алынған плазманы араластыруға рұқсат етіледі.

1 л плазмаға 75 г *Р барий сульфатын* қосып, 30 мин бойы шайқайды, содан кейін 15 °С температурада кемінде 15000g жылдамдықпен центрифугалайды және мөлдір тұнба сұйықтықты бөліп шығарады. 0.2 мг/мл *Р аprotинин* 10 мл ерітіндісін қосып, араласқанға дейін сілкіп шайқайды. Минималды сыйымдылығы 30 л контейнерге 4 °С температурадағы камерада 4 °С температураға дейін салқындатылған 25 л *Р* тазартылған су құяды, шамамен 500 г қатты көміртегі диоксидін қосады және тез арада араластыру кезінде плазмадан алынған тұнба сұйықтықты қосады; ақ түсті шөгінді пайда болады. Тұндыру үшін 4 °С температурада 10 сағ – 15 сағ қалдырады. Мөлдір тұнба сұйықтықты сифонның көмегімен ажыратып алады. 4 °С температурада центрифугалап шөгіндіні жинап алады. Шөгіндіні 4 °С температурада 500 мл *Р* тазартылған суда механикалық диспергациялап суспензиялайды, 5 мин бойы сілкіп шайқайды және 4 °С температурада шөгіндіні центрифугалап ажыратып алады. Шөгіндіні 9 г/л *Р* натрий хлориді мен 0,9 г/л *Р* натрий цитратын қамтитын 60 мл ерітіндіде механикалық диспергациялайды және *Р* натрий гидроксиді рН ерітіндісімен 7,2 - 7,4 мәніне дейін жеткізеді. Шыны сүзгі арқылы сүзгіден өткізеді (2.1.1.2). Алынған шөгіндіні қолайлы аспаппен ұнтақтайды. Сүзгі мен аспапты 9 г/л *Р* натрий хлориді мен 0,9 г/л *Р* натрий цитратын қамтитын 40 мл ерітіндіде жуады, осы ерітіндімен мөлшерін 100 мл дейін жеткізеді. Лиофилдейді. Әдетте 1000 мл адам плазмасынан 6 г - 8 г аралығында эуглобулин шығады.

Жарамдылығын сынау. Сынақтан өткізу үшін 30 г/л *Р бұқа альбуминін қамтитын рН 7,2 Р фосфатты буферлік ерітіндіні пайдалана отырып ерітінді дайындайды.* 37 °С температурада сулы моншаға орналастырылған диаметрі 8 мм тест-түтікке 10 МЕ/мл белсенді стрептокиназды қамтитын 0,1 мл стрептокиназ салыстыру ерітіндісі мен 20 МЕ/мл қамтитын 0,1 мл *Р адам тромбині* ерітіндісін қосады. Тез арада 10 мг/мл адам эуглобулинін қамтитын 1 мл ерітіндіні қосады. 10 с аспайтын уақыт ішінде тығыз ұйынды қалыптасуы тиіс. Адам эуглобулині ерітіндісін қосқан және ұйынды бұзылған аралықта өткен уақытты белгілейді. Лизис уақыты 15 мин аспауы тиіс.

4 °С температурада ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Сақтау мерзімі 1 жыл.

Эфир. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,1). [60-29-7].

Мөлдір түсіз, ұшпа, өте сырғымалы, жеңіл тұтанатын сұйықтық. Ылғал тартқыш, суда ериді, 96 % этанолмен араласады.

d 2020 0,713-тен 0,715-ке дейін.

Қайнау температурасы 34 °С-ден 35 °С-ге дейін.

Егер эфир пероксидтерге сынаққа шыдамсыз болса, айдамайды.

Пероксидтер. 8 мл Р калий йодидті крахмал ерітіндісін тығынмен бекітілген сыйымдылығы 12 мл және диаметрі шамамен 1,5 см шыны цилиндрге құяды. Цилиндрдің көлемін толығымен сынақтан өткізілетін эфирмен толтырады, жылдам қарқынмен араластырады және 30 мин бойы қараңғы жерде ұстайды. Түсін өзгертпеуі тиіс.

Кез келген қосылған тұрақтандырғыштың атауы мен концентрациясы заттаңбада көрсетілуі тиіс.

Жарық түспейтін орында 15 °С аспайтын температурада ауа өткізбейтін контейнерде сақтайды.

Пероксидтер қосылмаған эфир. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,1). Наркозға арналған эфир.

Тиісті концентрацияда жарамды ұшпайтын антиоксиданттың болуына рұқсат етілген диэтил эфир.

Мөлдір, түссіз, ұшпа, өте сырғымалы сұйықтық.

Судың 15 бөлігінде ериді, 96 % этанолмен және майлы майлармен араласады.

Янтарь қышқылы. $C_4H_6O_4$. (M_r 118,1). [110-15-6]. Бутандикарбон қышқылы.

Ақ түсті немесе ақ түске ұқсас кристал ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда және 96 % этанолда ериді.

Балқу температурасы 184 °С-ден 187 °С-ге дейін.

2020 1002-2019

2.2.1.2. Шекті қосындыларды қамтитын сынақ өткізуге арналған стандартты ерітінділер

Стандартты ерітінділерде жақша ішінде иондардың/элементтердің сандық құрамы көрсетілген. Иондар үшін зарядтың сандық мәні, одан кейін заряд белгісі ("+" немесе "-") көрсетіледі, мысалы, палладий ионы стандартты ерітіндісі (500 ppm Pd^{2+}) — палладий хлориді ерітіндісі. Күрделі иондардың/кешенді қосылыстардың құрамына енетін элементтер үшін олардың қышқылдану деңгейі, яғни шартты заряд белгісі ("+" немесе "-"), одан кейін сандық мәні көрсетіледі. Мысалы, палладий стандартты ерітіндісі (20 ppm Pd^{+2}) — $H_2[PdCl_4]$ кешені ерітіндісі.

Алюминий иондары стандартты ерітіндісі (200 ppm Al^{3+}).

P алюминий-калий сульфатының 0,352 г $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ эквивалентті мөлшерін P суда ерітеді, 10 мл P сұйылтылған күкірт қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін P сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Алюминий иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Al^{3+}).

8,947 г P алюминий хлоридін P суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында 10 рет P сумен ерітеді.

Алюминий иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Al^{3+}).

P алюминий нитратының 1,39 г $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ эквивалентті мөлшерін P суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында 10 рет P сумен ерітеді.

Алюминий иондары стандартты ерітіндісі (2 ppm Al^{3+}).

P алюминий-калий сульфатының 0,352 г $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ эквивалентті мөлшерін 10 мл P сұйылтылған күкірт қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін P сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында 10 рет P сумен ерітеді.

Аммоний иондары стандартты ерітіндісі (200 ppm NH_4^+).

Тұрақты массаға дейін күкірт қышқылымен эксикаторда кептірілген 0,593 г P аммоний хлоридін сыйымдылығы 1000 мл өлшеуіш колбаға құяды, P суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл жеткізіп, араластырады.

Аммоний иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm NH_4^+).

P аммоний хлоридінің 0,741 г NH_4Cl эквивалентті мөлшерін P суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Алынған 10,0 мл ерітіндіні тікелей пайдалану алдында P сумен мөлшерін 25,0 мл дейін жеткізеді.

Аммоний иондары стандартты ерітіндісі (3 ppm NH_4^+).

P аммоний хлоридінің 0,889 г NH_4Cl эквивалентті мөлшерін P суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында 100 рет P сумен ерітеді.

Аммоний иондары стандартты ерітіндісі (2 ppm NH_4^+).

1 мл P аммоний ионы стандартты ерітіндісін (200 ppm NH_4^+) P сумен мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізіп, араластырады. Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Аммоний иондары стандартты ерітіндісі (2,5 ppm NH_4^+).

P аммоний хлоридінің 0,741 г NH_4Cl эквивалентті мөлшерін P суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында 100 рет *P* сумен ерітеді.

Аммоний иондары стандартты ерітіндісі (1 ppm NH₄⁺).

P аммоний иондары стандартты ерітіндісін (2,5 ppm) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 2,5 рет сұйылтады.

Ацетальдегид стандартты ерітіндісі (100 ppm C₂H₄O).

1,0 г *P* ацетальдегидті *P* 2-пропанолда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 5,0 мл ерітіндінің мөлшерін *P* 2-пропанолмен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында дайындайды.

P1 ацетальдегид стандартты ерітіндісі (100 ppm C₂H₄O).

1,0 г *P* ацетальдегидті *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 5,0 мл ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Барий иондары стандартты ерітіндісі (0,1 % Ba²⁺).

P барий хлоридінің 0,178 г BaCl₂·2H₂O эквивалентті мөлшерін *P* тазартылған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Барий иондары стандартты ерітіндісі (50 ppm Ba²⁺).

P барий хлоридінің 0,178 г BaCl₂·2H₂O эквивалентті мөлшерін *P* тазартылған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* тазартылған сумен 20 рет сұйылтады.

Барий иондары стандартты ерітіндісі (2 ppm Ba²⁺).

P барий иондары стандартты ерітіндісін (50 ppm Ba²⁺) тікелей пайдалану алдында *P* тазартылған сумен 25 рет сұйылтады.

Ванадий стандартты ерітіндісі (1 г/л V⁺⁵).

P аммоний ванадаттың 0,230 г NH₄VO₃ эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Висмут иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Bi³⁺).

P висмуттың 0,500 г Bi эквивалентті мөлшерін 50 мл *P* азот қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сұйылтылған азот қышқылымен 10 рет сұйылтады.

Сутегі пероксиді стандартты ерітіндісі (10 ppm H₂O₂).

10,0 мл *P* сұйылтылған сутегі пероксиді ерітіндісінің мөлшерін *P* сумен 300,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 10,0 мл ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Сутегі пероксиді стандартты ерітіндісі (2 ppm H_2O_2).

10,0 мл Р сұйылтылған сутегі пероксиді ерітіндісінің мөлшерін Р сумен 300,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 2,0 мл ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Германий стандартты ерітіндісі (100 ppm Ge^{+4}).

Р аммоний гексафторгерманаттың(IV) 0,307 г $(\text{NH}_4)_2\text{GeF}_6$ эквивалентті мөлшерін Р фторлы сутегі қышқылы 0,01 % (об/об) ерітіндісінде ерітеді және мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Глиоксаль стандартты ерітіндісі (20 ppm $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$).

Р глиоксаль ерітіндісінің 0,200 г $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ эквивалентті мөлшерін өлшеуіш колбада өлшейді және ерітіндінің мөлшерін Р сусыз этанолмен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сусыз этанолмен 100 рет сұйылтады.

Глиоксаль стандартты ерітіндісі (2 ppm $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$).

Р глиоксаль стандартты ерітіндісін (20ppm $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$) тікелей пайдалану алдында Р сусыз этанолмен 10 рет сұйылтады.

Темір иондары стандартты ерітіндісі (0,1 % Fe^{2+}).

0,100 г Fe тең көлемдегі Р хлорлы сутегі қышқылы мен Р су қоспасының минималды қажетті мөлшерінде ерітеді және мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Темір иондары стандартты ерітіндісі (250 ppm Fe^{3+}).

4,840 г Р темір(III) хлоридін 150 г/л Р хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және осы қышқылмен мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 40 рет сұйылтады.

Темір иондары стандартты ерітіндісі (20 ppm Fe^{3+}).

Р темір(III) аммоний сульфатының 0,863 г $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ эквивалентті мөлшерін 25 мл Р сұйылтылған күкірт қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 10 рет сұйылтады.

Темір иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Fe^{3+}).

Р темір(III) аммоний сульфатының 7,022 г $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ эквивалентті мөлшерін 25 мл Р сұйылтылған күкірт қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 100 рет сұйылтады.

Темір иондары стандартты ерітіндісі (8 ppm Fe^{2+}).

80 мг *P* темірді 50 мл 220 г/л *P* хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Темір иондары стандартты ерітіндісі (2 ppm Fe³⁺).

P темір иондары стандартты ерітіндісін (20ppm Fe³⁺) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Йодид-иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm I).

P калий йодидінің 0,131 г KI эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 100 рет сұйылтады.

Кадмий иондары стандартты ерітіндісі (0,1 % Cd²⁺).

P кадмийдің 0,100 г Cd эквивалентті мөлшерін тең көлемдегі *P* хлорлы сутегі қышқылы мен *P* судың минималды қажетті мөлшерінде ерітеді және 1 % (об/об) *P* хлорлы сутегі қышқылымен мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Кадмий иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Cd²⁺).

Кадмий иондары стандартты ерітіндісін (0,1 % Cd²⁺) тікелей пайдалану алдында 1 % (об/об) P хлорлы сутегі қышқылымен 100 рет сұйылтады.

Калий иондары стандартты ерітіндісі (0,2 % K⁺).

P калий сульфатының 0,446 г K₂SO₄ эквивалентті мөлшерін *P* тазартылған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Калий иондары стандартты ерітіндісі (600 ppm K⁺).

P калий сульфатының 2,676 г K₂SO₄ эквивалентті мөлшерін 100,0 мл *P* суда ерітеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 20 рет сұйылтады.

Калий иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm K⁺).

P калий сульфатының 0,446 г K₂SO₄ эквивалентті мөлшерін 100,0 мл *P* суда ерітеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 20 рет сұйылтады.

Калий иондары стандартты ерітіндісі (20 ppm K⁺).

Калий иондары стандартты ерітіндісін (100 ppm K⁺) тікелей пайдалану алдында P сумен 5 рет сұйылтады.

Кальций иондары стандартты ерітіндісі (400 ppm Ca²⁺).

P кальций карбонатының 1,000 г CaCO₃ эквивалентті мөлшерін 23 мл 1 М хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* тазартылған сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* тазартылған сумен 10 рет сұйылтады.

Кальций иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Ca²⁺).

P кальций карбонатының 0,624 г CaCO₃ эквивалентті мөлшерін 3 мл *P* сірке қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* тазартылған сумен 250,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* тазартылған сумен 10 рет сұйылтады.

P1 кальций иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Ca²⁺).

P сусыз кальций хлоридінің 2,769 г CaCl₂ эквивалентті мөлшерін *P* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Кальций иондарының спиртті стандартты ерітіндісі (100 ppm Ca²⁺).

P кальций карбонатының 2,50 г CaCO₃ эквивалентті мөлшерін 12 мл *P* сірке қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* тазартылған сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* 96 % этанолмен 10 рет сұйылтады.

Кальций иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Ca²⁺).

P кальций карбонатының 0,624 г CaCO₃ эквивалентті мөлшерін 3 мл *P* сірке қышқылымен ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* тазартылған сумен 250,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* тазартылған сумен 100 рет сұйылтады.

Кобальт иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Co²⁺).

P кобальт нитратының 0,494 г Co(NO₃)₂•6H₂O эквивалентті мөлшерін 500 мл 1M азот қышқылы ерітіндісінде ерітеді және мөлдір ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Магний иондары стандартты ерітіндісі (0,1 % Mg²⁺).

P магний сульфатының 1,010 г MgSO₄•7H₂O эквивалентті мөлшерін *P* тазартылған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Магний иондары стандартты ерітіндісі (1000 ppm Mg²⁺).

5,275 г *P* магний нитратын 16 мл *P* сұйылтылған азот қышқылымен ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Стандарттау. Магнийді анықтауды кешенді метрикалық жүргізеді (2.5.11).

Магний иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Mg²⁺).

P магний сульфатының 1,010 г MgSO₄-7H₂O эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Магния иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Mg²⁺).

P магний иондары стандартты ерітіндісін (100 ppm Mg^{2+}) тікелей пайдалану алдында P сумен 10 рет сұйылтады.

P1 магний иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Mg^{2+}).

8,365 г P магний хлоридін P сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында P сумен 100 рет сұйылтады.

Марганец иондары стандартты ерітіндісі (1000 ppm Mn^{2+}).

Марганец сульфатының 3,08 г $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ эквивалентті мөлшерін 500 мл 1 M азот қышқылы ерітіндісімен ерітеді және ерітіндінің мөлшерін P сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Марганец иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Mn^{2+}).

Марганец сульфатының 0,308 г $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ эквивалентті мөлшерін 500 мл 1 M азот қышқылы ерітіндісінде ерітеді және мөлдір ерітіндінің мөлшерін P сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Мыстың майды ерітетін стандартты ерітіндісі (1000 ppm Cu).

Мыстың(металл) майдағы органикалық қосылысы.

Мыс иондары стандартты ерітіндісі ($0,1 \% \text{ Cu}^{2+}$).

P мыс сульфаты пентагидратының 0,393 г $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ эквивалентті мөлшерін P суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Мыс иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Cu^{2+}).

P мыс иондары стандартты ерітіндісін ($0,1 \% \text{ Cu}^{2+}$) тікелей пайдалану алдында P сумен 100 рет сұйылтады.

Мыс иондары стандартты ерітіндісі ($0,1 \text{ ppm Cu}^{2+}$).

P мыс иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm Cu^{2+}) тікелей пайдалану алдында P сумен 100 рет сұйылтады.

Күшәла стандартты ерітіндісі (10 ppm As^{+3}).

P күшәла(III) оксидінің 0,330 г As_2O_3 эквивалентті мөлшерін 5 мл P сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітеді және ерітіндінің мөлшерін P сумен 250,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында P сумен 100 рет сұйылтады.

Күшәла стандартты ерітіндісі (1 ppm As^{+3}).

P күшәла стандартты ерітіндісін (10 ppm As^{+3}) тікелей пайдалану алдында P сумен 10 рет сұйылтады.

Күшәла стандартты ерітіндісі ($0,1 \text{ ppm As}^{+3}$).

P күшәла стандартты ерітіндісін (1 ppm As^{+3}) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Натрий иондары **стандартты ерітіндісі (1000 ppm Na^{+}).**

P сусыз натрий карбонатының 2,305 г Na_2CO_3 эквивалентті мөлшерін 25 мл *P* сумен 25 мл *P* азот қышқылы қоспасында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Натрий иондары стандартты ерітіндісі (200 ppm Na^{+}).

P натрий хлоридінің 0,509 г $NaCl$ эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Натрий иондары стандартты ерітіндісі (50 ppm Na^{+}).

P натрий иондары стандартты ерітіндісін (200 ppm Na^{+}) *P* суда 4 рет сұйылтады.

Никельдің майды ерітетін стандартты ерітіндісі (1000 ppm Ni).

Никельдің(металл) майдағы органикалық қосылысы.

Никель иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Ni^{2+}).

P никель сульфатының 4,78 г $NiSO_4 \cdot 7H_2O$ эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 100 рет сұйылтады.

Никель иондары стандартты ерітіндісі (5 ppm Ni^{2+}).

P никель иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm Ni^{2+}) *P* хроматографияға арналған сумен 2 рет сұйылтады.

Никель иондары стандартты ерітіндісі (0,2 ppm Ni^{2+}).

P никель иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm Ni^{2+}) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 50 рет сұйылтады.

Никель иондары стандартты ерітіндісі (0,1 ppm Ni^{2+}).

P никель иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm Ni^{2+}) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 100 рет сұйылтады.

Нитрат-иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm NO_3^-).

P калий нитратының 0,815 г KNO_3 эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 500,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Нитрат-иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm NO_3^-).

P нитрат-иондары стандартты ерітіндісін (100 ppm NO_3^-) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Нитрат-иондары стандартты ерітіндісі (2 ppm NO₃⁻).

Р нитрат-иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm NO₃⁻) тікелей пайдалану алдында Р сумен 5 рет сұйылтады.

Қалайының майды ерітетін стандартты ерітіндісі (1000 ppm Sn).

Қалайы(металл) майдағы органикалық қосылысы.

Қалайы иондары стандартты ерітіндісі (5 ppm Sn²⁺).

Р қалайының 0,500 г Sn эквивалентті мөлшерін 5 мл *Р* сумен 25 мл *Р* хлорлы сутегі қышқылы қоспасында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *Р* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында 2,5 % (об/об) *Р* хлорлы сутегі қышқылымен 100 рет сұйылтады.

Қалайы иондары стандартты ерітіндісі (0,1 ppm Sn²⁺).

Р қалайы иондары стандартты ерітіндісін (5 ppm Sn²⁺) тікелей пайдалану алдында *Р* сумен 50 рет сұйылтады.

Палладий иондары стандартты ерітіндісі (500 ppm Pd²⁺).

мг *Р* палладийді 9 мл *Р* хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *Р* сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Палладий стандартты ерітіндісі (20 ppm Pd²⁺).

0,333 мг *Р* палладий хлоридін жылы 2 мл *Р* хлорлы сутегі қышқылымен ерітеді және тең көлемді *Р* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылы мен *Р* су қоспасымен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *Р* сумен 10 рет сұйылтады.

Палладий иондары стандартты ерітіндісі (0,5 ppm Pd²⁺).

1 мл *Р* палладий иондары стандартты ерітіндісін (500 ppm Pd²⁺) 0,3 мөлшерлі *Р* азот қышқылы және 99,7 мөлшерлі *Р* су қоспасымен ерітеді.

Платина стандартты ерітіндісі (30 ppm Pt⁺⁴).

80 мг *Р* хлорплатина қышқылын 1 М хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында 1 М хлорлы сутегі қышқылымен 10 рет сұйылтады.

Сынап иондары стандартты ерітіндісі (1000 ppm Hg²⁺).

Р сынап хлоридінің 1,354 г HgCl₂ эквивалентті мөлшерін 50 мл *Р* сұйылтылған азот қышқылымен ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *Р* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Сынап иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Hg²⁺).

Р сынап хлоридінің 0,338 г HgCl₂ эквивалентті мөлшерін 250,0 мл *Р* суда ерітеді

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 100 рет сұйылтады.

Қорғасынның майды ерітетін стандартты ерітіндісі (1000 ppm Pb).

Қорғасынның(металл) маймен органикалық қосылысы.

Қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (0,1 % Pb²⁺).

P қорғасын(II) нитратының 0,400 г Pb(NO₃)₂ эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 250,0 мл дейін жеткізеді.

P1 қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (0,1 % Pb²⁺) P1.

P қорғасын(II) нитратының 0,400 г Pb(NO₃)₂ эквивалентті мөлшерін *P* қорғасын қосылмаған сұйылтылған азот қышқылымен ерітеді және осы еріткішпен мөлшерін 250,0 мл дейін жеткізеді.

Қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Pb²⁺).

P қорғасын иондары стандартты ерітіндісін (0,1 % Pb²⁺) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Pb²⁺).

P қорғасын иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm Pb²⁺) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

P1 қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Pb²⁺).

0,160 г *P* қорғасын(II) нитратын 100 мл *P* суда ерітеді, 1 мл *P* қорғасын қосылмаған азотқышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

P2 қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Pb²⁺).

P1 қорғасын иондары стандартты ерітіндісін (0,1 % Pb²⁺) *P* қорғасын қосылмаған сұйылтылған азот қышқылымен 100 рет сұйылтады. 1 апта ішінде пайдаланады.

Қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (2 ppm Pb²⁺).

P қорғасын иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm Pb²⁺) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 5 рет сұйылтады.

Қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (1 ppm Pb²⁺).

P қорғасын иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm Pb²⁺) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (0,5 ppm Pb²⁺).

P2 қорғасын иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm Pb²⁺) *P* қорғасын қосылмаған сұйылтылған азот қышқылымен 20 рет сұйылтады. 1 тәулік ішінде пайдаланады.

Қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (0,25 ppm Pb²⁺).

P қорғасын иондары стандартты ерітіндісін (1 ppm Pb²⁺) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 4 рет сұйылтады.

Қорғасын иондары стандартты ерітіндісі (0,1 ppm Pb²⁺).

P қорғасын иондары стандартты ерітіндісін (1 ppm Pb²⁺) тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Селен стандартты ерітіндісі (100 ppm Se⁺⁴).

0,100 г *P* селенді 2 мл *P* азот қышқылында ерітеді, құрғағанша кептіреді. Қалдығын 2 мл *воды P* суда ерітеді және құрғағанша кептіреді; осы операцияны үш рет қайталайды. Қалдығын 50 мл *P* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және осы қышқылмен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Селен стандартты ерітіндісі (1 ppm Se⁺⁴).

P селен қышқылының 6,54 мг H₂SeO₃ эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 40 рет сұйылтады.

Күміс иондары стандартты ерітіндісі (5 ppm Ag⁺).

P күміс нитратының 0,790 г AgNO₃ эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 100 рет сұйылтады.

Стронций иондары стандартты ерітіндісі (1,0 % Sr²⁺).

P стронций карбонатының 1,6849 г SrCO₃ эквивалентті мөлшеріне *P* су құяды, ерігенге және көпіршікті газ шығаруды тоқтатқанға дейін *P* хлорлы сутегі қышқылын қосады, сүзгіден өткізеді және мөлшерін *P* сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Сульфат-иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm SO₄²⁻).

P калий сульфатының 0,181 г K₂SO₄ эквивалентті мөлшерін *P* тазартылған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* тазартылған сумен 10 рет сұйылтады.

Сульфат-иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm SO₄²⁻).

P калий сульфатының 0,181 г K₂SO₄ эквивалентті мөлшерін *P* тазартылған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* тазартылған сумен 100 рет сұйылтады.

P1 сульфат-иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm SO₄²⁻).

P калий сульфатының 0,181 г K₂SO₄ эквивалентті мөлшерін 30% (об/об) *P* этанолда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында 30 % (об/об) *P* этанолмен 100 рет сұйылтады.

Сульфит-иондары стандартты ерітіндісі (80 ppm SO₃²⁻).

3,150 г *P* сусыз натрий сульфитін жаңа дайындалған *P* тазартылған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 0,5 мл ерітіндінің мөлшерін жаңа дайындалған *P* тазартылған сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Сульфит-иондары стандартты ерітіндісі (1,5 ppm SO₃²⁻).

P натрий метабисульфиттің 0,152 г Na₂S₂O₅ эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. 5,0 мл ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 100,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 3,0 мл ерітіндіге 4,0 мл 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Сүрме стандартты ерітіндісі (100 ppm Sb⁺⁵).

P сүрме калий тартратының 0,274 г C₈H₄K₂O₁₂Sb₂•3H₂O эквивалентті мөлшерін 500 мл 1 М хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Сүрме стандартты ерітіндісі (1 ppm Sb⁺⁵).

P сүрме калий тартратының 0,274 г C₈H₄K₂O₁₂Sb₂•3H₂O эквивалентті мөлшерін 20 мл *P1* хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және мөлдір ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 100,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 10,0 мл ерітіндіге 200 мл *P1* хлорлы сутегі қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді. 100,0 мл осы ерітіндіге 300 мл *P1* хлорлы сутегі қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Сұйылтылған ерітінділерді тікелей пайдалану алдында дайындайды.

Таллий иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Tl⁺).

P таллий сульфатының 0,1235 г Tl₂SO₄ эквивалентті мөлшерін 9 г/л *P* натрий хлориді ерітіндісінде ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 10,0 мл ерітіндінің мөлшерін 9 г/л *P* натрий хлориді ерітіндісімен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Титан иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Ti³⁺).

100,0 мг *P* титанды қажет болған жағдайда қыздыра отырып *P* сумен 150 мл мөлшеріне дейін сұйылтылған 100 мл *P* хлорлы сутегі қышқылында ерітеді; салқындатады және мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ферроцианид-иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm [Fe(CN)₆]⁴⁻).

P калий ферроцианидінің 0,20 г K₄[Fe(CN)₆]•3H₂O эквивалентті мөлшерін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында *P* сумен 10 рет сұйылтады.

Феррицианид-иондары стандартты ерітіндісі (50 ppm [Fe(CN)₆]³⁻).

Р калий феррицианидинің 0,78 г $K_3[Fe(CN)_6]$ эквивалентті мөлшерін Р суда ерітеді, осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 100 рет сұйылтады.

Формальдегид стандартты ерітіндісі (5 ppm CH_2O).

Р формальдегид ерітіндісінің 1,0 г CH_2O эквивалентті мөлшерін Р сумен 1000,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 200 рет сұйылтады.

Фосфат-иондары стандартты ерітіндісі (200 ppm PO_4^{3-}).

Р калий дигидрофосфаттың 0,286 г KH_2PO_4 эквивалентті мөлшерін Р суда ерітеді, осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфат-иондары стандартты ерітіндісі (5 ppm PO_4^{3-}).

Р калий дигидрофосфатының 0,716 г KH_2PO_4 эквивалентті мөлшерін Р суда ерітеді, осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 100 рет сұйылтады.

Фторид-иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm F^-).

Р натрий фторидінің алдын ала 12 сағ бойы 300 °С температурада кептірілген 0,442 г NaF эквивалентті мөлшерін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл (1 мл = 0,2 мг F^-) дейін жеткізеді.

Полиэтилен контейнерде сақтайды.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 20 рет сұйылтады.

Фторид-иондары стандартты ерітіндісі (1 ppm F^-).

Р фторид-иондары стандартты ерітіндісін (10 ppm F^-) тікелей пайдалану алдында Р сумен 10 рет сұйылтады.

Хлорид-иондары стандартты ерітіндісі (50 ppm Cl^-).

Р натрий хлоридінің 0,824 г NaCl эквивалентті мөлшерін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 10 рет сұйылтады.

Хлорид-иондары стандартты ерітіндісі (8 ppm Cl^-).

Р натрий хлоридінің 1,32 г NaCl эквивалентті мөлшерін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 100 рет сұйылтады.

Хлорид-иондары стандартты ерітіндісі (5 ppm Cl^-).

Р натрий хлоридінің 0,824 г NaCl эквивалентті мөлшерін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 100 рет сұйылтады.

Хромның майды ерітетін стандартты ерітіндісі (1000 ppm Cr).

Майдағы хром(металл)органикалық қосылысы ерітіндісі.

Хром стандартты ерітіндісі (0,1 % Cr⁺⁶).

Р калий дихроматының 2,83 г K₂Cr₂O₇ эквивалентті мөлшерін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Хром стандартты ерітіндісі (100 ppm Cr⁺⁶).

Р калий дихроматының 0,283 г K₂Cr₂O₇ эквивалентті мөлшерін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Хром стандартты ерітіндісі (0,1 ppm Cr⁺⁶).

Р хром стандартты ерітіндісін (100 ppm Cr⁺⁶) тікелей пайдалану алдында Р сумен 1000 рет сұйылтады.

Мырыш иондары стандартты ерітіндісі (5 мг/мл Zn²⁺).

3,15 г Р мырыш оксидін 15 мл Р хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Мырыш иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Zn²⁺).

Р мырыш сульфатының 0,440 г ZnSO₄•7H₂O эквивалентті мөлшерін 1 мл Р сірке қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Ерітіндіні тікелей пайдалану алдында Р сумен 10 рет сұйылтады.

Мырыш иондары стандартты ерітіндісі (10 ppm Zn²⁺).

Р мырыш иондары стандартты ерітіндісін (100 ppm Zn²⁺) тікелей пайдалану алдында Р сумен 10 рет сұйылтады.

Мырыш иондары стандартты ерітіндісі (5 ppm Zn²⁺).

Р мырыш иондары стандартты ерітіндісі (100 ppm Zn²⁺) тікелей пайдалану алдында Р сумен 20 рет сұйылтады.

Цирконий стандартты ерітіндісі (1 г/л Zr⁺⁴).

Р цирконил нитратаының 0,293 г ZrO(NO₃)₂•2H₂O эквивалентті мөлшерін Р хлорлы сутегі қышқылы – Р су (2:8, об/об) қоспасында ерітеді және осы еріткіш қоспасымен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

202010003-2019

2.2.1.3 Ерітінділер және буферлік ерітінділер

Буферленген ацетон ерітіндісі.

8,15 г Р натрий ацетаты мен 42 г Р натрий хлоридін Р суда ерітеді, 68 мл 0,1 М хлорлы сутегі қышқылын, 150 мл Р ацетон қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500 мл дейін жеткізеді.

pH 2,0 ерітінді.

6,57 г Р калий хлоридін Р суда ерітеді, 119,0 мл 0,1 М хлорлы сутегі қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

рН 2,0 фосфат буферлік ерітіндісі.

8,95 г Р натрий гидрофосфаты мен 3,40 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді, осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда ерітінді рН-ын Р фосфор қышқылымен түзетеді.

0,125 М фосфатты буферлік рН 2,0 ерітіндісі.

17,0 г Р калий дигидрофосфаты мен 17,8 г Р сусыз динатрийгидрофосфатты Р суда ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда ерітінді рН-ын Р фосфор қышқылымен түзетеді.

Сульфатты буферлік рН 2,0 ерітіндісі.

А ерітінді. 132,1 г Р аммоний сульфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 500,0 мл дейін жеткізеді.

В ерітінді. 14 мл Р күкірт қышқылын ақырын тұрақты салқындата және араластыра отырып шамамен 400 мл Р су қосады; салқындатады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

А және В ерітінділерінің тең мөлшерін араластырады. Қажет болған жағдайда ерітінді рН түзетеді.

Буферлік рН 2,2 ерітіндісі.

6,7 мл Р фосфор қышқылын 40 г/л Р натрий гидроксиді 55,0 мл ерітіндісімен араластырады, ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Буферлік рН 2,5 ерітіндісі.

100 г Р калий дигидрофосфатты 800 мл Р суда ерітеді, Р хлорлы сутегі қышқылымен рН 2,5 мәнін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Р1 буферлік рН 2,5 ерітіндісі.

4,9 г Р сұйылтылған фосфор қышқылына 250 мл Р су құяды, Р сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісімен рН түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

0,2 М фосфатты буферлік рН 2,5 ерітіндісі.

27,2 г Р калий дигидрофосфатын 900 мл Р суда ерітеді, Р фосфор қышқылымен рН 2,5 мәніне дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 2,8 ерітіндісі.

7,8 г Р натрий дигидрофосфатын 900 мл Р суда ерітеді, Р фосфор қышқылы ерітіндісімен рН мәнін 2,8 дейін түзетеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000 мл дейін жеткізеді.

Буферлік рН 3,0 ерітіндісі.

21,0 г Р лимон қышқылы моногидратын 200 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді. Алынған 40,3 мл ерітіндінің мөлшерін 0.1 М хлорлы сутегі қышқылымен 100,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М фосфатты буферлік рН 3,0 ерітіндісі.

12,0 г Р сусыз натрий дигидрофосфатын Р суда ерітеді, ерітінді рН Р1 сұйылтылған фосфор қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 3,0 ерітіндісі.

0,7 мл Р фосфор қышқылын 100 мл Р сумен араластырады және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 900 мл дейін жеткізеді. рН мәнін Р концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісімен 3,0 дейін жеткізеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

0,25 М цитратты рН 3,0 ерітіндісі.

5,3 г Р лимон қышқылы моногидратын 80 мл Р суда ерітеді, рН 1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Р1 фосфатты буферлік рН 3,0 ерітіндісі.

3,40 г Р калий дигидрофосфатын 900 мл Р суда ерітеді. Ерітінді рН мәнін Р фосфор қышқылымен 3,0 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН3,2 ерітіндісі.

900 мл Р натрий дигидрофосфаты 4 г/л ерітіндісіне 100 мл Р фосфор қышқылы 2.5 г /л ерітіндісін қосады. Қажет болған жағдайда ерітіндінің рН түзетеді.

Р1 фосфатты буферлік рН 3,2 ерітіндісі.

35,8 г/л Р динарий гидрофосфаты фосфорной ерітінді рН мәнін Р сұйылтылған фосфор қышқылымен 3,2 дейін түзетеді. Алынған 100,0 мл ерітіндінің мөлшерін Р сумен 2000,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 3,25 ерітіндісі.

Шамамен 1,36 г Р калий дигидрофосфатын 1000 мл Р суда ерітеді және ерітінді рН мәнін Р сұйылтылған фосфор қышқылымен $3,25 \pm 0,05$ дейін жеткізеді, тесіктерінің көлемі 0,45 мкм немесе одан аз мембраналық сүзгі арқылы сүзгіден өткізеді.

Фосфатты буферлік рН 3,4 ерітіндісі.

68,0 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. рН мәнін Р фосфор қышқылымен түзетеді.

Буферлік рН 3,5 ерітіндісі.

25,0 г Р аммоний ацетатын 25 мл Р суда ерітеді, 38,0 мл Р1 хлорлы сутегі қышқылын қосады. Қажет болған жағдайда ерітіндінің рН мәнін Р сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылымен немесе Р1 сұйылтылған аммиак ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты рН 3,5 ерітіндісі.

68,0 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді, осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Ерітінді рН мәнін Р фосфор қышқылымен түзетеді.

Буферлік рН 3,6 ерітіндісі.

250,0 мл Р калий гидрофталат 0,2 М ерітіндісіне 11,94 мл 0,2 М хлорлы сутегі қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Буферлік рН 3,7 ерітіндісі.

15,0 мл Р сірке қышқылына 60 мл 96 % Р этанол мен 20 мл Р су қосады; рН мәнін Р аммиака ерітіндісімен 3,7 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Мыс сульфаты рН 4,0 буферленген ерітіндісі.

0,25 г Р мыс(II) сульфаты мен 4,5 г Р аммоний ацетатын Р сұйылтылған сірке қышқылында ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М натрий ацетаты буферлік рН 4,0 ерітіндісі.

822 мг Р натрий ацетатын 100 мл Р суда (А ерітінді) ерітеді. 1,44 мл Р мұзды сірке қышқылын 250 мл Р суда (В ерітінді) ерітеді. 100 мл В ерітіндісімен 20 мл А ерітіндісін тиртлейді.

Ацетатты буферлік рН 4,4 ерітіндісі.

136 г Р натрий ацетаты мен 77 г Р аммоний ацетатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді, содан кейін 250,0 мл Р мұзды сірке қышқылын қосып, араластырады.

Фталатты буферлік рН 4,4 ерітіндісі.

2,042 г Р калий гидрофталатын 50 мл Р суда ерітеді, 7,5 мл 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 200,0 мл дейін жеткізеді.

Ацетатты буферлік рН 4,5 ерітіндісі.

77,1 г Р аммоний ацетатын Р суда ерітеді, 70 мл Р мұзды сірке қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,5 М Аммоний ацетаты буферлік рН 4,5 ерітіндісі.

14,3 мл Р мұзды сірке қышқылы мен 470 мл Р суды араластырады, рН мәнін Р концентрацияланған аммиак ерітіндісімен 4,5 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

0,05 М Фосфатты рН 4,5 ерітіндісі.

6,80 г Р калий дигидрофосфатын 1000,0 мл Р суда ерітеді. Ерітіндінің рН мәні 4,5 болуы тиіс.

Натрий ацетаты буферлік рН 4,5 ерітіндісі.

63 г Р сусыз натрий ацетатын Р суда ерітеді, 90 мл Р сірке қышқылын қосады, рН мәнін 4,5 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Ацетатты буферлік рН 4,6 ерітіндісі.

5,3 г Р натрий ацетатын 50 мл Р суда ерітеді, 2,4 г Р мұзды сірке қышқылын қосады және мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда ерітіндінің рН мәнін түзетеді.

Сукцинатты буферлік рН 4,6 ерітіндісі.

11,8 г Р янтарь қышқылын 600 мл Р су мен 82 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісі қоспасында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ацетатты буферлік рН 4,7 ерітіндісі.

136,1 г Р натрий ацетатын 500 мл Р суда ерітеді. Алынған 250 мл ерітіндіні 250 мл Р сұйылтылған сірке қышқылымен араластырады. Жаңа дайындалған сүзгіден өткізілген Р хлороформдағы 0,1 г/л Р дитизон ерітіндісімен екі рет сілкіп шайқайды. Экстракт түссізденгенге дейін Р көміртегі тетрахлоридімен сілкіп шайқайды. Көміртегі тетрахлоридінің қалдығын шығару үшін сулы қабатты сүзгіден өткізеді.

Р1 Ацетатты буферлік рН 4,7 ерітіндісі.

136,1 г Р натрий ацетатын 500 мл Р суда ерітеді. Алынған 250 мл ерітіндіні 250 мл Р сұйылтылған сірке қышқылымен араластырады.

Ацетатты буферлік рН 5,0 ерітіндісі.

120 мл Р мұзды сірке қышқылы 6 г/л ерітіндісіне 100 мл 0,1 М калий гидроксиді ерітіндісі мен шамамен 250 мл Р су қосады, араластырады, рН мәнін 6 г/л Р сірке қышқылымен немесе 0,1М калий гидроксиді ерітіндісімен 5,0 дейін жеткізеді және алынған ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,2 М Натрий фосфаты дейтерирленген буферлік рН 5,0 ерітіндісі.

2,76 г Р натрий дигидрофосфаты моногидратын 90 мл Р дейтерий оксидімен ерітеді, рН мәнін Р форфор қышқылының дейтерирленген ерітіндісімен немесе 1 М Р натрий гидроксиді ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р дейтерий оксидімен 100 мл дейін жеткізеді, араластырады.

Фосфатты рН 5,0 ерітіндісі.

2,72 г Р калий дигидрофосфатын 800 мл Р суда ерітеді, рН мәнін 1 М калий гидроксиді ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Цитратты буферлік рН 5,0 ерітіндісі.

20,1 г/л Р лимон қышқылы моногидраты ерітіндісі мен 8,0 г/л Р натрий гидроксиді ерітіндісін қамтитын ерітіндіні дайындайды, Р сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылымен рН мәнін қосады.

Буферлік рН 5,2 ерітіндісі.

1,02 г Р калий гидрофталатын 30,0 мл 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

0,067 М Фосфатты буферлік рН 5,4 ерітіндісі.

рН 5,4 ерітінді алу үшін 23,99 г/л Р динарий гидрофосфаты ерітіндісі мен 9,12 г/л Р натрий дигидрофосфаты моногидраты ерітіндісінің тиісті мөлшерін араластырады.

Ацетатты-эдетатты буферлік рН 5,5 ерітіндісі.

250 г Р аммоний ацетаты мен 15 г Р натрий эдетатын 400 мл Р суда ерітеді және 125 мл Р мұзды сірке қышқылын қосады.

Буферлік рН 5,5 ерітіндісі.

54,4 г Р натрий ацетатын 50 мл Р суда ерітеді, қажет болған жағдайда 35 °С температураға дейін қыздырады. Салқындатқаннан кейін 10 мл Р сусыз сірке қышқылын баяу қосады, сілкіп шайқайды және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 5,5 ерітіндісі.

А ерітінді. 13,61 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

В ерітінді. 35,81 г Р динатрий гидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

96,4 мл А ерітіндісі мен 3,6 мл В ерітіндісін араластырады.

Фосфатты-цитратты буферлік рН 5,5 ерітіндісі.

56,85 мл Р сусыз динатрий гидрофосфаттың 28,4 г/л ерітіндісі мен 43,15 мл Р лимон қышқылы моногидратының 21 г/л ерітіндісін араластырады.

Фосфатты буферлік рН 5,6 ерітіндісі.

А ерітінді. 0,908 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

В ерітінді. 1,161 г Р дикалий гидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

94,4 мл А ерітіндісі мен 5,6 мл В ерітіндісін араластырады. Қажет болған жағдайда рН мәнін А ерітіндімен немесе В ерітіндімен 5,6 дейін түзетеді.

Фосфатты буферлік рН 5,8 ерітіндісі.

1,19 г Р динатрий гидрофосфат дигидраты мен 8,25 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ацетатты буферлік рН 6,0 ерітіндісі.

100 г Р аммоний ацетатын 300 мл Р суда ерітеді, 4,1 мл Р мұзды сірке қышқылын қосады. Қажет болған жағдайда рН мәнін Р аммиак ерітіндісімен немесе Р сірке қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Диэтиламмоний фосфат буферлік рН 6,0 ерітіндісі.

68 мл Р фосфор қышқылының мөлшерін Р сумен 500 мл дейін жеткізеді. Алынған 25 мл ерітіндіге 450 мл Р су және 6 мл Р диэтиламин қосады. Қажет болған жағдайда рН мәнін Р диэтиламинмен немесе Р фосфор қышқылымен $6 \pm 0,05$ дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

1 М морфолинэтансульфонат буферлік рН 6,0 ерітіндісі.

48,8 г Р 2-[N-морфолин]этансульфон қышқылын 160 мл Р суда ерітеді және 25 мл Р 2 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосады. рН мәнін 2 М Р натрий гидроксиді

ерітіндісімен 6,0 дейін түзетеді және 250 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін 2 М Р натрий гидроксиді ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 250,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 6,0 ерітіндісі.

63,2 мл Р динатрий гидрофосфаты додекагидратының 71,5 г/л ерітіндісі мен 36,8 мл Р лимон қышқылы моногидратының 21 г/л ерітіндісін араластырады.

Р1 Фосфатты буферлік рН 6,0 ерітіндісі.

6,8 г Р натрий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл жеткізеді. рН мәнін Р концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісімен түзетеді.

Р2 Фосфатты буферлік рН 6,0 ерітіндісі.

250,0 мл 0,2 М Р калий дигидрофосфаты ерітіндісіне 28,5 мл 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 6,4 ерітіндісі.

2,5 г Р динатрий гидрофосфат додекагидратты 2,5 г Р натрий дигидрофосфаты мен 8,2 г Р натрий хлоридін 950 мл Р суда ерітеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін 1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен немесе 1 М хлорлы сутегі қышқылымен 6,4 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,5 М Фталатты буферлік рН 6,4 ерітіндісі.

100 г Р калий гидрофталатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін Р концентрацияланған натрий гидроксидімен түзетеді.

Буферлік рН 6,5 ерітіндісі.

60,5 г Р динатрий гидрофосфаты мен 46 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді, 100 мл 0,02 М натрий эдетат ерітіндісін, 20 мг Р сынап хлоридін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Имидазолды буферлік рН 6,5 ерітіндісі.

6,81 г Р имидазол 1,23 г Р магний сульфаты мен 0,73 г Р кальций сульфатын 752 мл 0,1 М хлорлы сутегі қышқылында ерітеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М Фосфатты буферлік рН 6,5 ерітіндісі.

13,80 г Р натрий дигидрофосфаты моногидратын 900 мл Р тазартылған суда ерітеді, рН мәнін 400 г/л Р натрий гидроксидімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р тазартылған сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 6,5 ерітіндісі.

2,75 г Р натрий дигидрофосфаты мен 4,5 г Р натрий хлоридін 500 мл Р суда ерітеді, рН мәнін фосфатты буферлік рН 8,5 Р ерітіндісімен түзетеді.

Буферлік рН 6,6 ерітіндісі.

250,0 мл 0,2 М Р калий дигидрофосфаты ерітіндісіне 89,0 мл 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М Фосфатты буферлік рН 6,7 ерітіндісі.

15,6 г Р натрий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. 17,8 г Р динатрий гидрофосфатадигидратын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Ерітінділерді араластырады, қажет болған жағдайда рН мәнін 6,7 дейін түзетеді.

Фосфатты буферленген рН 6,8 тұзды ерітіндісі.

1,0 г Р калий дигидрофосфаты 2,0 г Р дикалий гидрофосфатын және 8,5 г Р натрий хлоридін 900 мл Р суда ерітеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 6,8 ерітіндісі.

77,3 мл Р динатрий гидрофосфаты додекагидратының 71,5 г/л ерітіндісі мен 22,7 мл Р лимон қышқылы моногидратының 21 г/л ерітіндісін араластырады.

Р1 Фосфатты буферлік рН 6,8 ерітіндісі.

51,0 мл Р калий дигидрофосфатының 27,2 г/л ерітіндісіне 49,0 мл Р динатрий гидрофосфаты додекагидратының 71,6 г/л ерітіндісін қосады, қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді.

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтайды.

1М Трис-гидрохлориді буферлік рН 6,8 ерітіндісі.

60,6 г Р трис(гидрокси метил)аминометанды 400 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

18 г/л Р динатрий гидрофосфаты додекагидраты мен 23 г/л Р натрий хлоридін қамтитын 1000 мл ерітіндісіне рН анықтау үшін 7,8 г/л Р натрий дигидрофосфаты мен 23 г/л Р натрий хлоридін қамтитын ерітіндінің жеткілікті мөлшерін (шамамен 280 мл) қосады. 0,2 г/л ерітінді алу үшін алынған ерітіндіде Р натрий азидінің жеткілікті мөлшерін ерітеді.

Малеатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

10,0 г Р натрий хлориді 6,06 г Р трис(гидро- ксиметил)аминометан және 4,90 г Р малеин ангидридін 900 мл Р суда ерітеді, рН мәнін 170 г/л Р натрий гидроксиді ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтайды. Сақтау мерзімі 3 тәулік.

0,025 М Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

1 объем 0,063 М фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісін 1,5 көлемді Р сумен араластырады.

0,03 М Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

5,2 г Р дикалий гидрофосфатын 900 мл Р хроматографияға арналған сумен ерітеді. Ерітіндінің рН мәнін Р фосфор қышқылы ерітіндісімен $7,0 \pm 0,1$ дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р хроматографияға арналған сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

0,05 М Фосфатты рН 7,0 ерітіндісі.

34 мл Р су мен 100 мл 0,067 М Р фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісімен араластырады.

0,063 М Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

5,18 г Р сусыз динатрий гидрофосфаты мен 3,65 г Р натрий дигидрофосфаты моногидратын 950 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р фосфор қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,067 М Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

А ерітінді. 0,908 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

В ерітінді. 2,38 г Р динатрий гидрофосфат додекагидратын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

38,9 мл А ерітінді мен 61,1 мл В ерітіндіні араластырады, қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді.

0,1 М Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

1,361 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. рН мәнін 35 г/л Р динатрий гидрофосфат додекагидрат ерітіндісімен түзетеді.

Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

82,4 мл Р динатрий гидрофосфаты додекагидратының 71,5 г/л ерітіндісі мен 17,6 мл Р лимон қышқылы моногидратының 21 г/л ерітіндісін араластырады.

Р1 Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

250,0 мл Р калий дигидрофосфатының 0,2 М ерітіндісі мен 148,2 мл Р натрий гидроксидінің 8 г/л ерітіндісін араластырады, қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Р2 Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

50,0 мл Р калий дигидрофосфатының 136 г/л ерітіндісі мен 29,5 мл Р натрий гидроксиді 1 М ерітіндісін араластырады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді, қажет болған жағдайда рН мәнін $7,0 \pm 0,1$ дейін түзетеді.

Р3 Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

5 г Р калий дигидрофосфаты мен 11 г Р дикалий- гидрофосфатын 900 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р сұйылтылған фосфор қышқылымен немесе Р сұйылтылған натрий гидроксидімен 7,0 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді, араластырады.

Р4 Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

28,4 г Р сусыз динатрий гидрофосфаты мен 18,2 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 500 мл дейін жеткізеді.

Р5 Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

28,4 г Р сусыз динатрий гидрофосфатын 800 мл Р суда ерітеді, рН мәнін 30 % (м/м) Р фосфор қышқылы ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Р6 Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

3,56г Р динатрий гидрофосфат адигидратын 950 мл Р хроматографияға арналған суда ерітеді, рН мәнін Р фосфор қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р хроматографияға арналған сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Р7 Фосфатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

35 г Р дикалий гидрофосфатын 900 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р сұйылтылған фосфор қышқылымен 7,0 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Калий фосфаты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

10 мг Р бұқа альбумині мен 68 мг Р калий дигидрофосфатын 30 мл Р суда ерітеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін Р калий гидроксидімен 7,0 дейін түзетеді, ерітіндінің мөлшерін Р сумен 50 мл дейін жеткізеді және сүзгіден өткізеді.

Натрий/кальций ацетатты буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

10 мг Р бұқа альбумині мен 32 мг Р кальций ацетатын 60 мл Р суда ерітеді. 580 мкл Р мұзды сірке қышқылын қосады, рН мәнін 2 М натрий гидроксиді ерітіндісімен 7,0 дейін түзетеді, ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100 мл дейін жеткізеді және сүзгіден өткізеді.

Тетрабутиламмоний буферлік рН 7,0 ерітіндісі.

6,16 г Р аммоний ацетатын 15 мл Р тетрабутиламмоний гидроксидінің 400 г/л ерітіндісі мен 185 мл Р су қоспасында ерітеді, рН мәнін Р азот қышқылымен түзетеді.

Буферленген рН 7,2 тұзды ерітіндісі.

8,0г Р натрий хлориді 0,2 г Р калий хлориді 0,1 г Р сусыз кальций хлориді 0,1 г Р магний хлориді 3,18 г Р динатрий гидрофосфаты додекагидраты мен 0,2 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Буферлік рН 7,2 ерітіндісі.

250,0 мл 0,2 М Р калий дигидрофосфаты ерітіндісіне 175,0 мл 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосады. Ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді және қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді.

Фосфатты-альбумин буферленген рН 7,2 тұзды ерітіндісі.

10,75 г Р динатрий гидрофосфаты додекагидраты 7,6 г Р натрий хлориді мен 10 г Р бұқа альбуминін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл

дейін жеткізеді. Тікелей пайдалану алдында рН мәнін Р сұйылтылған натрий гидроксиді немесе Р сұйылтылған фосфор қышқылы ерітіндісімен түзетеді.

Р1 Фосфатты-альбумин буферленген рН 7,2 тұзды ерітіндісі.

10,75 г Р динарий гидрофосфаты додекагидраты 7,6 г Р натрий хлориді мен 1 г Р бұқа альбуминін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Тікелей пайдалану алдында рН мәнін Р сұйылтылған натрий гидроксиді немесе Р сұйылтылған фосфор қышқылы ерітіндісімен түзетеді.

Фосфатты буферлік рН 7,2 ерітіндісі.

87,0 мл Р динарий гидрофосфаты додекагидратының 71,5 г/л ерітіндісі мен 13,0 мл Р лимон қышқылы моногидратының 21 г/л ерітіндісін араластырады.

Имидазолды буферлік рН 7,3 ерітіндісі.

3,4 г Р имидазол мен 5,8 г Р натрий хлоридін Р суда ерітеді, 18,6 мл 1М хлорлы сутегі қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді.

Барбиталды буферлік рН 7,4 ерітіндісі.

19,44 г/л Р натрий ацетаты мен 29,46 г/л Р натрий барбиталын қамтитын 50 мл ерітіндіні 50,5 мл 0,1М хлорлы сутегі қышқылы бар Р сумен араластырады, 20 мл Р натрий хлоридінің 85 г/л ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 250 мл дейін жеткізеді.

Буферлік рН 7,4 ерітіндісі.

0,6 г Р калий дигидрофосфаты 6,4 г Р динарий гидрофосфаты додекагидраты мен 5,85 г Р натрий хлоридін Р суда ерітеді, осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді.

Фосфатты буферленген рН 7,4 тұзды ерітіндісі.

2,38 г Р динарий гидрофосфаты додекагидраты 0,19 г Р калий дигидрофосфаты 8,0 г Р натрий хлоридін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді.

Фосфатты буферлік рН 7,4 ерітіндісі.

393,4 мл 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісіне 250,0 мл 0,2 М Р калий дигидрофосфаты ерітіндісін қосады.

Трис(гидроксиметил)аминометан буферлік рН 7,4 ерітіндісі.

30,3 г Р трис(гидроксиметил)аминометанды шамамен 200 мл Р суда ерітеді, 183 мл 1 М хлорлы сутегі қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Ескерту: бөлме температурасында ерітіндінің рН мәні 7,7 - 7,8 аралығында, 37 °С температурада - 7,4; бұл ерітінді 4 °С температурада бірнеше ай бойы тұрақты.

Трис(гидроксиметил)аминометан-натрий хлориді буферлік рН 7,4 ерітіндісі.

6,8 г Р трис(гидроксиметил)аминометан мен 8,77 г Р натрий хлоридін 500 мл Р тазартылған суда ерітеді, 10,0 г Р бұқа альбуминін қосады. рН мәнін Р хлорлы сутегі

қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р тазартылған сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Р1 Трис(гидроксиметил)аминометан-натрий хлориді буферлік рН 7,4 ерітіндісі.

0,1 г Р бұқа альбуминін 2 мл трис(гидроксиметил)аминометан буферлік рН 7,4 Р ерітіндісі мен 50 мл Р натрий хлоридінің 5,84 мг/мл ерітіндісі қоспасында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Трис-натрий ацетаті буферлік рН 7,4 ерітіндісі.

6,3 г Р трис(гидроксиметил)аминометан мен 4,9 г Р сусыз натрий ацетатын 900 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р күкірт қышқылымен 7,4 дейін жеткізеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Трис-натрий ацетат-натрий хлориді буферлік рН 7,4 ерітіндісі.

30,0 г Р трис(гидроксиметил)аминометан 14,5 г Р сусыз натрий ацетаты және 14,6 г Р натрий хлоридін 900 мл Р суда ерітеді, 0,50 г Р бұқа альбуминін қосады, рН мәнін Р күкірт қышқылымен 7,4 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Боратты буферлік рН 7,5 ерітіндісі.

2,5 г Р натрий хлориді 2,85 г Р динатрий- тетрабораты және 10,5 г Р бор қышқылын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді.

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтайды.

Буферлік (HEPES) рН 7,5 ерітіндісі.

2,38 г Р 2-[4-(2-гидроксиэтил)птеразин-1-ил]этан-сульфон қышқылын шамамен 90 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р натрий гидроксиді ерітіндісімен 7,5 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100 мл дейін жеткізеді.

0,05 М Фосфатты буферлік рН 7,5 ерітіндісі.

0,89 г Р динатрий гидрофосфаты дигидратын шамамен 80 мл Р суда ерітеді, рН мәнін 8,5 % (об/об) Р фосфор қышқылы ерітіндісімен 7,5 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

0,2 М Фосфатты буферлік рН 7,5 ерітіндісі.

27,22 г Р калий дигидрофосфатын 930 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р калий гидроксидінің 300 г/л ерітіндісімен 7,5 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,33 М Фосфатты буферлік рН 7,5 ерітіндісі.

А ерітінді. 119,31 г Р динатрий гидрофосфаты додекагидратын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

В ерітінді. 45,36 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

85 мл А ерітіндісі мен 15 мл В ерітіндісін араластырады, қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді.

0,05 М Трис-гидрохлориді буферлік рН 7,5 ерітіндісі.

6,057 г Р трис(гидроксиметил)аминометанды Р суда ерітеді, қажет болған жағдайда рН мәнін Р хлорлы сутегі қышқылымен реттейді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

1М Трис-гидрохлориді буферлік рН 7,5 ерітіндісі.

12,11 г Р трис(гидроксиметил)аминометанды 90 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р хлорлы устегі қышқылымен 7,5 дейін жеткізеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Трис(гидроксиметил)аминометан буферлік рН 7,5 ерітіндісі.

7,27 г Р трис(гидроксиметил)аминометан мен 5,27 г Р натрий хлоридін Р суда ерітеді, қажет болған жағдайда рН мәнін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Натрий цитраты буферлік рН 7,8 ерітіндісі (0,034 М натрий цитраты ерітіндісі және 0,101 М натрий хлориді ерітіндісі).

10,0 г Р натрий цитраты мен 5,90 г Р натрий хлоридін 900 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

0,0015 М Боратты буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

0,572 г Р динатрийтетраборат пен 2,94 г Р кальций хлоридін 800 мл Р суда ерітеді, рН мәнін 1 М хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

50,0 мл 0,2 М Р калий дигидрофосфаты ерітіндісіне 46,8 мл 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 200,0 мл дейін жеткізеді.

Р1 Буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

20 г Р дикалий гидрофосфатын 900 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р фосфор қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

0,02 М Фосфатты буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

50,0 мл 0,2 М Р калий дигидрофосфаты ерітіндісіне 46,8 мл 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

0,02 М Натрий фосфаты буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

0,31 г Р натрий дигидрофосфатын 70 мл Р суда ерітеді, рН мәнін 1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен 8,0 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100 мл дейін жеткізеді.

0,1 М Фосфатты буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

0,523 г Р калий дигидрофосфаты мен 16,73 г Р дикалий гидрофосфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

1 М Фосфатты буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

136,1 г Р калий дигидрофосфатын Р суда ерітеді, рН мәнін 1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

1М Трис-гидрохлориді буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

121,1 г Р трис(гидроксиметил)аминометан мен 1,47 г Р кальций хлоридін 900 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Трис-гидрохлориді буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

1,21 г Р трис(гидроксиметил)аминометан мен 29,4 мг Р кальций хлоридін Р суда ерітеді және рН мәнін 1 М хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Трис-натрий ацетаты буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

6,3 г Р трис(гидроксиметил)аминометан мен 4,9 г Р сусыз натрий ацетатын 900 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р күкірт қышқылымен 8,0 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Трис-натрий ацетат-натрий хлориді буферлік рН 8,0 ерітіндісі.

30,0 г трис(гидроксиметил)аминометан 14,5 г Р сусыз натрий ацетаты мен 14,6 г Р натрий хлоридін 900 мл Р суда ерітеді және 0,50 г Р бұқа альбуминін қосады, рН мәнін Р күкірт қышқылымен 8,0 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Трис(гидроксиметил)аминометан буферлік рН 8,1 ерітіндісі.

0,294 г Р кальций хлоридін 40 мл Р трис(гидроксиметил)аминометан ерітіндісінде ерітеді, рН мәнін 1 М хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Трис-глицин буферлік рН 8,3 ерітіндісі.

6,0 г Р трис(гидроксиметил)аминометан мен 28,8 г Р глицинді Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Тікелей пайдалану алдында ерітіндінің 1 мөлшеріне Р судың 10 мөлшерін қосады.

Трис-гидрохлориді буферлік рН 8,3 ерітіндісі.

9,0 г Р трис(гидроксиметил)аминометанды 2900 мл Р суда ерітеді, рН мәнін 1 М хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 3000,0 мл дейін жеткізеді.

Барбитал буферлік рН 8,4 ерітіндісі.

8,25 г Р натрий барбиталын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Трис-ЭДТА-BSA буферлік рН 8,4 ерітіндісі.

6,0 г Р трис(гидроксиметил)аминометан 2,8 г Р натрий эдетаты 10,2 г Р натрий хлориді мен 10 г Р бұқа альбуминін Р суда ерітеді, рН мәнін 1 М хлорлы сутегі

қышқылымен 8,4 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Трис-(гидроксиметил)аминометан-ЭДТА буферлік рН 8,4 ерітіндісі.

5,12 г Р натрий хлориді 3,03 г Р трис(гидроксиметил)аминометан мен 1,40 г Р натрий эдетатын 250 мл Р тазартылған суда ерітеді, рН мәнін Р хлорлы сутегі қышқылымен 8,4 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р тазартылған сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Гуанидин-трис(гидроксиметил)аминометан-ЭДТА буферлік рН 8,5 ерітіндісі.

1,0 г Р натрий эдетаты 12,1 г Р трис(гидроксиметил)аминометан мен 57,0 г Р гуанидин гидрохлоридін 35 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р хлорлы сутегі қышқылымен 8,5 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 8,5 ерітіндісі.

3,5 г Р дикалий гидрофосфаты мен 4,5 г Р натрий хлоридін 500 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р сұйылтылған фосфор қышқылы мен Р судың тең мөлшері қоспасымен түзетеді.

Трис-ацетатты буферлік рН 8,5 ерітіндісі.

0,294 г Р кальций хлориді мен 12,11 г Р трис-(гидроксиметил)аминометанды Р суда ерітеді, рН мәнін Р сірке қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Р1 Барбитал буферлік рН 8,6 ерітіндісі.

1,38 г Р барбитал 8,76 г Р барбитаталанатрий мен 0,38 г Р кальций лактатапентагидратын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

1,5 М Трис-гидрохлориді буферлік рН 8,8 ерітіндісі.

90,8 г Р трис(гидроксиметил)аминометанды 400 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

1 М Трис-гидрохлориді буферлік рН 8,8 ерітіндісі.

363,3 г Р трис(гидроксиметил)аминометанды 500 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік рН 9,0 ерітіндісі.

1,74 г Р калий дигидрофосфатын 80 мл Р суда ерітеді, қажет болған жағдайда рН мәнін 1 М калий гидроксиді ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Буферлік рН 9,0 ерітіндісі.

6,18 г Р бор қышқылын 0,1 М Р калий хлориді ерітіндісінде ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді, 420,0 мл натрий гидроксиді 0,1 М ерітіндісін қосады.

Р1 буферлік рН 9,0 ерітіндісі.

6,20 г Р бор қышқылын 500 мл Р суда ерітеді, рН мәнін натрий гидроксиді 1 М ерітіндісімен (шамамен 41,5 мл) түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Трис(гидроксиметил)аминометан буферлік рН 9,0 ерітіндісі.

1,21 г Р трис(гидроксиметил)аминометанды 950 мл Р хроматографияға арналған суда ерітеді, рН мәнін Р сірке қышқылымен 9,0 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р хроматографияға арналған сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,05 М Трис-гидрохлориді буферлік рН 9,0 ерітіндісі.

0,605 г Р трис(гидроксиметил)аминометанды Р суда ерітеді, рН мәнін 1 М Р хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Аммоний хлориді буферлік рН 9,5 ерітіндісі.

33,5 г Р аммоний хлоридін 150 мл Р суда ерітеді, 42,0 мл Р концентрацияланған аммиак қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 250,0 мл дейін жеткізеді.

Полиэтилен контейнерде сақтайды.

Аммиакты буферлік рН 10,0 ерітіндісі.

5,4 г Р аммоний хлоридін 20 мл Р суда ерітеді, 35,0 мл Р аммиака ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Борат буферлік рН 10,0 ерітіндісі.

12,4 г Р бор қышқылын сыйымдылығы 500,0 мл өлшеуіш колбаға құяды, бор қышқылын суспензиялау үшін 300 мл Р су қосады. 100 мл Р калий гидроксиді 56 г/л ерітіндісін қосады және бор қышқылы ерігенге дейін араластырады. Р калий гидроксиді 56 г/л ерітіндісін баяу қосып (әдетті шамамен 60 мл қажет) рН мәнін 10,0 дейін түзетеді, араластырады және Р сумен 500 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін Р бор қышқылымен немесе Р калий гидроксиді 56 г/л ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

Диэтаноламин буферлік рН 10,0 ерітіндісі.

96,4 г Р диэтаноламинлі Р суда ерітеді, осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 400 мл дейін жеткізеді, 0,5 мл Р магний хлориді 186 г/л ерітіндісін қосады, рН мәнін 1 М хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М аммиак буферлік рН 10,3 ерітіндісі.

7,91 г Р аммоний карбонатын 800 мл Р суда ерітеді, рН мәнін Р сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Аммиакты буферлік рН 10,4 ерітіндісі.

70 г Р аммоний хлоридін 200 мл Р суда ерітеді, 330 мл Р концентрацияланған аммиак ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін Р аммиакпен 10,4 дейін түзетеді.

Борат буферлік рН 10,4 ерітіндісі.

24,64 г Р бор қышқылын 900 мл Р тазартылған суда ерітеді, рН мәнін Р натрий гидроксиді 400 г/л ерітіндісімен түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р тазартылған сумен 1000 мл дейін жеткізеді.

Аммиак буферлік рН 10,7 ерітіндісі.

67,5 г Р аммоний хлоридін Р суда ерітеді, 570 мл Р концентрацияланған аммиак ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Буферлік рН 10,9 ерітіндісі.

6,75 г Р аммоний хлоридін Р аммиак ерітіндісінде ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін до 100,0 мл.

Ионды күшті реттеуге арналған буфер.

58,5 г Р натрий хлориді 57,0 мл Р мұзды сірке қышқылы 61,5 г Р натрий ацетаты мен 5,0 г Р циклогексилден динитрилтетрасірке қышқылын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 500,0 мл дейін жеткізеді. рН мәнін Р натрий гидроксиді 335 г/л ерітіндісімен 5,0-тен 5,5-ке дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р тазартылған сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Ионды күшті реттеуге арналған Р1 буфер.

А ерітінді. 210 г Р лимон қышқылы моногидратын 400 мл Р тазартылған суда ерітеді, рН мәнін Р концентрацияланған аммиак ерітіндісімен 7,0 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р тазартылған сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

В ерітінді. 132 г Р аммоний фосфатын Р тазартылған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

С ерітінді. 292 г Р (этиленди нитрил)тетрасірке қышқылының шамамен 500 мл Р тазартылған судағы суспензиясына ерігенге дейін шамамен 200 мл Р концентрацияланған аммиак ерітіндісін қосады, рН мәнін Р концентрацияланған аммиак ерітіндісімен 6-дан 7-ге дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р тазартылған сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

А, В және С ерітінділерінің теңдей мөлшерін араластырады және рН мәнін Р концентрацияланған аммиак ерітіндісімен 7,5 дейін түзетеді.

Буферлік рН 11 ерітіндісі.

6,21 г Р бор қышқылы 4,00 г Р натрий гидроксиді 3,70 г Р калий хлоридін 500 мл Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін до 1000 мл.

0,1 М фосфатты буферлік рН 11,3 ерітіндісі.

17,4 г Р дикалий гидрофосфатын шамамен 950 мл Р суда ерітеді, рН мәнін 100 г/л Р калий гидроксиді ерітіндісімен 11,3 дейін түзетеді және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді. Тесіктерінің көлемі 0,45 мкм мембраналық сүзгі арқылы сүзгіден өткізеді.

2.2.2. КӨЛЕМДІ ТАЛДАУҒА АРНАЛҒАН РЕАКТИВТЕР, ТИТРЛЕНГЕН ЕРІТІНДІЛЕР

2.2.2.1. Титрленген ерітінділерге арналған бастапқы стандартты заттар

Титрленген ерітінділердің титрін белгілеуге арналған бастапқы стандартты заттарды НР (негізгі реактив) әріптерімен белгілейді. Сәйкес сападағы бастапқы стандартты үлгілер коммерциялық көздерден алынған немесе мынадай тәсілмен дайындалған болуы мүмкін.

Бензой қышқылы. $C_7H_6O_2$. (M_r 122,1). [65-85-0].

Р бензой қышқылын тиісті аспапта сублимациялайды.

Калий броматы. $KBrO_3$. (M_r 167,0). [7758-01-2].

Р калий броматын қайнаған Р судан қайта кристалдандырады. Кристалдарды жинап алады және 180 °С температурада тұрақты массаға айналғанға дейін кептіреді.

Калий гидрофталаты. $C_8H_5KO_4$. (M_r 204,2). [877-24-7].

Р калий гидрофталатын қайнаған Р судан қайта кристалдандырады. Кристалдарды 35 °С-ден жоғары температурада жинап алады және 110 °С температурада тұрақты массаға айналғанға дейін кептіреді.

Күшәла триоксиді. As_2O_3 . (M_r 197,8). [1327-53-3].

Р күшәла оксидін тиісті аспапта айналдырады.

Р сусыз силикагель астында сақтайды.

Натрий карбонаты. Na_2CO_3 . (M_r 106,0). [497-19-8].

Р натрий карбонатының қаныққан ерітіндісін бөлме температурасында сүзгіден өткізеді. Сүзінді арқылы тұрақты салқындата және араластыра отырып Р көміртегі диоксиді ағынын баяу өткізеді. 2 сағаттан кейін тұнбаны шыны сүзгіде жинайды (2.1.1.2), сүзгіні көміртегі диоксидімен қаныққан мұзды Р сумен жуып шаяды. 100 °С - 105 °С аралығындағы температурада кептіреді және мезгіл-мезгіл араластыра отырып 270 °С - 300 °С аралығындағы температурада тұрақты массаға айналғанға дейін қыздырады.

Натрий хлориді. $NaCl$. (M_r 58,44). [7647-14-5].

Р натрий хлориді қаныққан ерітіндісінің 1 мөлшеріне Р хлорлы сутегі қышқылының 2 мөлшерін қосады. Алынған кристалды жинап алады және сулы моншада қыздырып шығарып тастайтын Р1 хлорлы сутегі қышқылымен шаяды. Тұрақты массаға айналғанға дейін 300 °С температурада қыздырады.

Сульфанил қышқылы. $C_6H_7NO_3S$. (M_r 173,2). [121-57-3].

Р сульфанил қышқылын қайнаған Р судан қайта кристалдандырады, сүзгіден өткізеді және 100 °С - 105 °С аралығындағы температурада тұрақты массаға айналғанға дейін кептіреді.

Мырыш. Zn. (A_r 65,4). [7440-66-6].

Кемінде 99,9 % Zn қамтитын мырышты пайдаланады.

202020002-2019

2.2.2.2. Титрленген ерітінділер

Титрленген ерітінділер деп титриметрлік талдауға арналған концентрациясы нақты белгілі ерітінділерді атайды.

Титрленген ерітінділерді химиялық талдаудың қарапайым талаптарына сәйкес дайындайды. Пайдаланылатын жабдықтың дәлдігін тексеруді оның болжамды қолдануға жарамдылығына көз жеткізу үшін жүргізеді. Титрленген ерітінділердің концентрациясын молярлы концентрациямен, яғни заттың 1 л ерітінде еріген моли санымен көрсетеді. 1 литрде x мольді қамтитын ерітіндіні x М ерітінді деп белгілейді.

Титрленген ерітінділердің концентрациясында көрсетілгеннен 10 % артық емес айырмашылық болмауы тиіс. Титрленген ерітінділердің молярлық концентрациясын титрлеудің тиісті саны нәтижесінде анықтайды. Бұл ретте біркелкі стандартты ауытқу 0,2 % аспауы тиіс. Титрленген ерітінділерді төменде сипатталған әдістермен стандарттайды. Егер титрленген ерітіндіні соңғы нүктені электрохимиялық әдіспен (мысалы, амперометрия немесе потенциометрия әдістерімен) анықтайтын сандық талдауда пайдаланатын болса, ерітіндіні осы әдіспен стандарттайды. Титрленген ерітіндіні стандарттайтын және одан әрі пайдаланатын орталар құрамы бойынша сәйкестендірілген болуы тиіс.

Төмендегі сипатталғандармен салыстырғанда неғұрлым сұйылтылған ерітінділерді титрді белгілеу кезінде нұсқаулықтарға сәйкес *P көміртегі диоксиді қосылмаған суда* еріту арқылы алады. Бастапқы және алынған ерітінділердің түзету коэффициенттері бірдей болуы тиіс.

1 М азот қышқылы ерітіндісі.

g P азот қышқылын P сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,950 г *HP трометамолды* 50 мл *P суда ерітеді*, потенциометрикалық азот қышқылының дайындалған ерітіндісімен (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде используя в качестве индикатора 0,1 мл *P қызылсары метил ерітіндісін* пайдалана отырып қызылсары-сары түске боялғанға дейін титрлейді.

1 мл 1 М азот қышқылы ерітіндісі 121,1 мг $C_4H_{11}NO_3$ сәйкес келеді.

0,1 М аммоний тиоцианаты ерітіндісі.

7,612 г *P аммоний тиоцианатын P суда* ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 20,0 мл 0,1 М күміс нитраты ерітіндісіне 25 мл *P су*, 2 мл *P сұйылтылған азот қышқылын*, 2 мл *P2 темір(III) аммоний сульфаты ерітіндісін* қосады

және қызылсары-сары түске боялғанға дейін дайылдалған аммоний тиоцианаты ерітіндісімен титрлейді.

0,01 М аммоний тиоцианаты ерітіндісі.

100,0 мл 0,1 М аммоний тиоцианаты ерітіндісін сумен 1000,0 мл мөлшеріне дейін сұйылтады.

Титрді белгілеу. 20,0 мл 0,01 М күміс нитраты ерітіндісіне 25 мл Р су, 2 мл Р сұйылтылған азот қышқылын, 2 мл Р2 темір(III) аммоний сульфаты ерітіндісін қосады және одан әрі 0,1 М аммоний тиоцианаты ерітіндісінің титрін белгілеу кезінде көрсетілгендей әрекет етеді.

1 мл 0,01 М күміс нитраты ерітіндісі 0,7612 мг NH_4SCN сәйкес келеді.

0,1 М аммоний церий нитраты ерітіндісі.

56 мл Р күкірт қышқылы мен 54,82 г Р аммоний церий нитратын қамттын ерітіндіні 2 мин бойы сілкіп шайқайды, Р судың 100 мл бес порциясын тізбекті қосады, әрбір порциясын қосқаннан кейін араластырады. Мөлдір ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің титрін 10 тәуліктен кейін белгілейді.

Титрді белгілеу. 50 мл Р күкірт қышқылы 49 г/л ерітіндісіндегі 0,300 г НР темір этилендиаммоний сульфатын дайындалған потенциометриялық аммоний церий нитраты ерітіндісімен (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл Р ферроинді пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 0,1 М аммоний церий нитраты ерітіндісі 38,21 мг $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_{10}\text{N}_2)(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ сәйкес келеді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

0,01 М аммоний церий нитраты ерітіндісі.

100,0 мл 0,1 М аммоний церий нитраты ерітіндісіне салқындаған кезде 30 мл Р күкірт қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М аммоний церий сульфаты ерітіндісі.

65,0 г Р аммоний церий сульфатын 500 мл Р су мен 30 мл Р күкірт қышқылы қоспасында ерітеді; салқындатады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 50 мл Р күкірт қышқылы 49 г/л ерітіндісіндегі 0,300 г НР темір(II) этилендиаммоний сульфатын дайындалған потенциометриялық аммоний церий сульфаты ерітіндісімен (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл Р ферроинді пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 0,1 М аммоний церий сульфаты ерітіндісі 38,21 мг $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_{10}\text{N}_2)(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ сәйкес келеді.

0,01 М аммоний церий сульфаты ерітіндісі.

100,0 мл 0,1 М аммоний церий сульфаты ерітіндісіне салқындаған кезде 30 мл Р күкірт қышқылын қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,05 М барий перхлораты ерітіндісі.

15,8 г Р барий гидроксидін 7,5 мл Р хлорлы қышқыл мен 75 мл Р су қоспасында ерітеді, ерітіндінің рН мәнін Р хлор қышқылымен 3 дейін жеткізеді және қажет болған жағдайда сүзгіден өткізеді. 150 мл 96 % Р этанол қосады, Р сумен мөлшерін 250 мл дейін жеткізеді және ерітіндінің мөлшерін Р буферлік рН 3,7 ерітіндісімен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 5,0 мл 0,05 М күкірт қышқылы ерітіндісіне 5 мл Р су, 49 мл буферлік рН 3,7 ерітіндісін, 0,5 мл Р ализарин S ерітіндісін қосады және қызылсары-қызыл түке боялғанға дейін дайындалған барий перхлораты ерітіндісімен титрлейді. Титрді тікелей пайдалану алдында айқындайды.

0,025 М барий перхлораты ерітіндісі.

500,0 мл 0,05 М барий перхлораты ерітіндісін Р буферлік рН 3,7 ерітіндісімен 1000,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

0,005 М барий перхлораты ерітіндісі.

10,0 мл 0,05 М барий перхлораты ерітіндісін буферлік ерітіндімен 100,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді. Буферлік ерітіндіні дайында: 15,0 мл Р сірке қышқылына 60,0 мл Р 2-пропанол қосады, рН мәнін Р аммиак ерітіндісімен 3,7 дейін түзетеді және Р сумен мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М барий хлориді ерітіндісі.

24,4 г Р барий хлоридін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 10,0 мл дайындалған барий хлориді ерітіндісіне 60 мл Р су, 3 мл Р концентрацияланған аммиак ерітіндісін, 0,5 - 1 мг Р қызылкүрең фталейн қосады және 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісімен титрлейді. Ерітіндінің түсі әлсіздене бастаған кезде 50 мл 96 % Р этанол қосады және көкшіл-күлгін түс өзгергенге дейін титрлеуді жалғастырады.

0,004 М бензэтоний хлориді ерітіндісі.

Алдын ала 100 °С - 105 °С аралығындағы температурада тұрақты массаға айналғанға дейін кептірілген 1,792 г Р бензэтоний хлоридін Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,350 г кептірілген бензэтоний хлоридін Р сусыз сірке қышқылының 30 мөлшері мен уксусного ангидрида Р сірке ангидридінің 70 мөлшерін қамтитын 35 мл қоспада ерітеді және индикатор ретінде 0,05 мл Р күлгін кристал ерітіндісін пайдалана отырып 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісімен титрлейді. Бақылау тәжірибесін қоса жүргізеді.

1 мл 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісі 44,81 мг $C_{27}H_{42}ClNO_2$ сәйкес келеді.

0,0167 М бромид-броматы ерітіндісі.

2,7835 г *HP* калий броматы мен 13 г *P* калий бромидін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,01 М висмут нитраты ерітіндісі.

4,86 г *P* висмут нитраты пентагидратын 60 мл *P* сұйылтылған азот қышқылында ерітеді және *P* сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 25,0 мл дайындалған висмут нитраты ерітіндісіне 50 мл *P* су қосады және индикатор ретінде 0,05 мл *P* қызылсары ксиленол 1 г/л ерітіндісін пайдалана отырып 0,01 М натрий эдетаті ерітіндісімен титрлейді.

0,1 М темір аммоний сульфаты ерітіндісі.

50,0 г *P* темір(III) аммоний сульфатын 6 мл *P* күкірт қышқылы мен 300 мл *P* су қосапасында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 10,0 мл дайындалған темір аммоний сульфаты ерітіндісіне 35 мл *P* су, 3 мл *P* хлорлы сутегі қышқылы мен 1 г *P* калий йодидін қосады және 10 мин кейін 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 1 мл *P* крахмал ерітіндісін пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 48,22 мг $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ сәйкес келеді.

0,1 М темір сульфаты ерітіндісі.

27,80 г *P* темір(II) сульфатын 500 мл *P* сұйылтылған күкірт қышқылында ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 25,0 мл дайындалған темір сульфаты ерітіндісіне 3 мл *P* фосфор қышқылын қосады және сол мезетте 0,02 М калий перманганаты ерітіндісімен титрлейді.

Титрді тікелей пайдалану алдында белгілейді.

0,1 М йод ерітіндісі.

25,5 г *P* йод пен 40 г *P* калий йодидін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. Алынған 10,0 мл йод ерітіндісіне 1 мл *P* сұйылтылған сірке қышқылын, 40 мл *P* су қосады және индикатор ретінде *P* крахмал ерітіндісін пайдалана отырып 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 12,69 мг I_2 сәйкес келеді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

0,5 М йод ерітіндісі.

127 г *P* йод пен 200 г *P* калий йодидін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 2,0 дайындалған йод ерітіндісіне 1 мл *P* сұйылтылған сірке қышқылын, 50 мл *P* су қосады және индикатор ретінде *P* крахмал ерітіндісін пайдалана отырып 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлейді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

0,05 М йод ерітіндісі.

12,7 г *P* йод пен 20г *P* калий йодидін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 10,0 мл йод ерітіндісіне 1 мл *P* сұйылтылған сірке қышқылын, 40 мл *P* су қосады және 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде *P* крахмалды пайдалана отырып титрлейді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

0,01 М йод ерітіндісі.

0,3 г *P* калий йодидін 20,0 мл 0,05 М йод ерітіндісінде ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 100,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. Алынған 25 мл йод ерітіндісіне 1 мл *P* сұйылтылған сірке қышқылын, 25 мл *P* су қосады және индикатор ретінде *P* крахмалды пайдалана отырып 0,01 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,01 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 1,269 мг I_2 сәйкес келеді.

0,033 М калий броматы ерітіндісі.

5,5670 г *HP* калий броматын *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,02 М калий броматы ерітіндісі.

3,340 г *HP* калий броматын *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,0167 М калий броматы ерітіндісі.

0,033 М калий броматы ерітіндісін сұйылту арқылы дайындайды.

0,0083 М калий броматы ерітіндісі.

0,033 М калий броматы ерітіндісін сұйылту арқылы дайындайды.

1 М калий гидроксиді ерітіндісі.

60 г *P* калий гидроксидін *P* көміртегі диоксиді қосылмаған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 20,0 мл дайындалған калий гидроксиді ерітіндісін индикатор ретінде 0,5 мл *P* фенолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып 1 М хлорлы сутегі қышқылымен титрлейді.

0,1 М калий гидроксиді ерітіндісі.

6 г *P* калий гидроксидін *P* көміртегі диоксиді қосылмаған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 50 мл *P* судағы 0,150 г *HP* калий гидрофталатын дайындалған титруют приготовленным раствором калий гидроксиді ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл *P* фенолфталеинді пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 0,1 М калий гидроксиді 20,42 мг $C_8H_5KO_4$ сәйкес келеді.

0,5 М калий гидроксидінің спирттегі ерітіндісі (60%, об/об).

3 г Р калий гидроксидін Р альдегидтер қосылмаған спиртке (60 %, об/об) ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,500 г НР бензой қышқылын 10 мл Р су мен 40 мл 96% Р этанолда ерітеді, дайындалған калий гидроксиді ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл Р фенолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 0,5 М спирттегі калий гидроксиді (60%, об/об) 61,06 мг $C_7H_6O_2$ сәйкес келеді.

0,5 М калий гидроксидінің спиртті ерітіндісі.

3 г Р калий гидроксидін 5 мл Р суда ерітеді және ерітіндінің мөлшерін Р альдегидтер қосылмаған спиртке 100,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,500 г НР бензой қышқылын 10 мл Р су мен 40 мл 96% Р этанолда ерітеді және дайындалған калий гидроксиді ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл Р фенолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 0,5 М калий гидроксидінің спиртті ерітіндісі 61,06 мг $C_7H_6O_2$ сәйкес келеді.

Сұйылту үшін Р альдегидтер қосылмаған спиртті пайдаланады.

0,1 М калий гидроксидінің спиртті ерітіндісі.

20,0 мл 0,5 М калий гидроксидінің спиртті ерітіндісі мөлшерін Р альдегидтер қосылмаған спиртке 100,0 мл дейін жеткізеді.

0,01 М калий гидроксидінің спиртті ерітіндісі.

2,0 мл 0,5 М калий гидроксидінің спиртті ерітіндісі мөлшерін Р альдегидтер қосылмаған спиртке 100,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М раствор калия гидрофталата.

Шамамен 800 мл Р сусыз сірке қышқылын конус пішінді колбаға құяды, 20,42 г НР калий гидрофталатын қосады және ерігенге дейін ылғалдың әсерінен қорғай отырып, сулы моншада қыздырады. 20 °С температураға дейін салқындатады және ерітіндінің мөлшерін Р сусыз сірке қышқылымен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,0167 М калий дихроматы ерітіндісі.

4,90 г Р калий дихроматын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 20,0 мл дайындалған калий дихроматы ерітіндісіне 1 г Р калий йодидін, 7 мл Р сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылын, 250 мл Р су қосады және индикатор ретінде 3 мл Р крахмал ерітіндісін пайдалана отырып, ерітінді көк түстен ашық жасыл түске боялғанға дейін 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлейді.

0,05 М калий йодаты ерітіндісі.

10,70 г *P* калий йодатын *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 15,0 мл дайындалған калий йодаты ерітіндісінің мөлшерін *P* сумен 40,0 мл дейін жеткізеді, 1 г *P* калий йодиді мен 5 мл *P* сұйылтылған күкірт қышқылын қосады және 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе титрлеу соңында қосатын индикатор ретінде 1 мл *P* крахмал ерітіндісін пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 3,567 мг KIO_3 сәйкес келеді.

0,0167 М калий йодаты ерітіндісі.

3,567 г калия йодата *P* растворяют в воде *P* және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 20,0 мл дайындалған калий йодаты ерітіндісіне 2 г *P* калий йодидін , 25 мл *P* сұйылтылған күкірт қышқылын қосады және титрлеу соңында қосатын индикатор ретінде 1 мл *P* крахмал ерітіндісін пайдалана отырып 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 3,567 мг KIO_3 сәйкес келеді

0,001 М калий йодиді ерітіндісі.

10,0 мл *P* калий йодиді ерітіндісін *P* сумен мөлшерін 100,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 5,0 мл ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

0,02 М калий перманганаты ерітіндісі.

3,2 г *P* калий перманганатын *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Алынған ерітіндіні 1 сағ бойы сулы моншада қыздырады, салқындатады және шыны сүзгі арқылы сүзгіден өткізеді (2.1.1.2).

Титрді белгілеу. 0,300 г *HP* темір(II)этилендиаммоний сульфатын 50 мл *P* күкірт қышқылы 49 г/л ерітіндісінде ерітеді және дайындалған калий перманганаты ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл *P* ферроинді пайдалана отырып титрлейді. Титрді тікелей пайдалану алдында белгілейді.

1 мл 0,02 М калий перманганаты 38,21 мг $Fe(C_2H_{10}N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ сәйкес келеді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

0,1 М лантан нитраты ерітіндісі.

43,30 г *P* лантан нитратын *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 20 мл дайындалған лантан нитраты ерітіндісіне 15 мл *P* су мен 25 мл 0,1 М натрий эдетатын қосады. Шамамен 50 мг *P* қызылсары ксиленол, шамамен 2 г *P* гексаметилентетрамин қосады және сары түстен күлгін-қызғылт түске боялғанға дейін 0,1 М мырыш сульфаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісі 43,30 мг $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ сәйкес келеді.

0,1 М литий метилаты ерітіндісі.

0,694 г *P* литийді 150 мл *P* сусыз метанолда ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* толуол ерітіндісімен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 10 мл *P* диметилформаидке 0,05 мл *P* метанолдағы *P* көк тимол 3 г/л ерітіндісін қосады және ерітінді көк түске боялғанға дейін дайындалған литий метилаты ерітіндісімен титрлейді. Бір мезетте 0,200 г *HP* бензой қышқылын қосады, ерігенге дейін араластырады және ерітінді қайтадан көк түске боялғанға дейін дайындалған литий метилаты ерітіндісімен титрлейді. Титрлеу кезінде ерітіндіні атмосфералық көміртегі диоксидінен қорғайды. Литий метилаты ерітіндісінің титрін қайта титрлеуге жұмсалған титранттың мөлшерімен белгілейді. Титрді тікелей пайдалану алдында белгілейді.

1 мл 0,1 М литий метилаты ерітіндісі 12,21 мг $C_7H_6O_2$ сәйкес келеді.

0,1 М магний хлориді ерітіндісі.

20,33 г *P* магний хлоридін *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. Магнийді анықтауды комплексометрия әдісімен (2.1.5.11) жүргізеді.

0,02 М мыс сульфаты ерітіндісі

5,0 г *P* мыс сульфатын *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 20,0 мл дайындалған мыс сульфаты ерітіндісіне 2 г *P* натрий ацетатын, 0,1 мл *P* пиридилазонафтолды қосады және күлгін-көк түстен ашық жасыл түске боялғанға дейін 0,02 М натрий эдетаты ерітіндісімен титрлейді. Эквиваленттік нүктесіне жақын баяу титрлейді.

0,1 М раствор натрия арсенита.

HP күшәла триоксидінің 4,946 г As_2O_3 эквивалентті мөлшерін 20 мл *P* концентрацияланған натрий гидроксиді мен 20 мл *P* су қоспасында ерітеді, ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 400 мл дейін жеткізеді және *P* лакмус қағазында *P* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылымен бейтараптандырады. Алынған ерітіндіде 2 г *P* натрий гидрокарбонатын ерітеді және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 500,0 мл дейін жеткізеді.

1 М натрий гидроксиді ерітіндісі.

42 г *P* натрий гидроксидін *P* көміртегі диоксиді қосылмаған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 1,50 г *HP* калий гидрофталатын 50 мл *P* суда ерітеді және дайындалған

титруют приготовленным раствором натрий гидроксиді ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл *P* фенолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 1 М натрий гидроксиді 204,2 мг $C_8H_5KO_4$ сәйкес келеді.

Карбонаттар қосылмаған натрий гидроксиді ерітіндісін пайдалану қажет болған жағдайда оны мынадай тәсілмен дайындайды. *P* натрий гидроксидін 400 г/л - 600 г/л аралығында ерітінді алғанға дейін *P* суда ерітіп қояды. Мөлдір сұйықтықты көміртегі диоксидінің әсерінен қорғай отырып, тамшылар астында тұнбадан бөліп алады, қажетті молярлық концентрацияға дейін *P* көміртегі диоксиді қосылмаған сумен сұйылтады. Ерітінді мынадай сынаққа төзімді болуы тиіс. Индикатор ретінде 0,1 мл *P* фенолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып, дайындалған натрий гидроксиді ерітіндісінің молярлық концентрациясында 20,0 мл хлорлы сутегі қышқылымен титрлейді. Эквиваленттік нүктесінде қызғылт түс жойылуы үшін қажетті мөлшерде аздап қышқыл қосады; ерітіндіні қайнатып 20 мл дейін концентрациялайды; қайнату кезінде ұзақ қайнату кезінде қайталанбауы тиіс қызғылт түс жойылуы үшін қажетті мөлшерде қышқыл қосады. Жұмсалған қышқылдың мөлшері 0,1 мл аспауы тиіс.

0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісі.

100,0 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісінің мөлшерін *P* көміртегі диоксиді қосылмаған сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 50 мл *P* судағы 0,150 г *HP* калий гидрофталаты ерітіндісін пайдалана отырып 1 М натрий гидроксиді ерітіндісі үшін сипатталған титрлеуді жүргізеді.

1 мл 0,1 М натрий гидроксиді 20,42 мг $C_8H_5KO_4$ сәйкес келеді.

Титрді белгілеу (органикалық негіздердің галогенидтерін сандық анықтау кезінде). 0,100 г *HP* бензой қышқылын 5 мл 0,01 М хлорлы сутегі қышқылы мен 50 мл 96 % *P* этанол қоспасында ерітеді. Натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді (2.1.2.19). Қиғаш титрлеуде иілген жердегі екі нүкте арасында қосылған натрий гидроксиді ерітіндісінің мөлшерін белгілейді.

1 мл 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісі 12,21 мг $C_7H_6O_2$ сәйкес келеді.

0,1 М натрий гидроксидінің этанолды ерітіндісі.

250 мл *P* сусыз этанолға 3,3 г *P* концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісін қосады.

Титрді белгілеу. 0,100 г *HP* бензой қышқылын 10 мл *P* су мен 40 мл 96 % *P* этанолда ерітеді және дайындалған натрий гидроксидінің этанолды ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,2 мл *P* тимолфталеин ерітіндісін пайдалана отырып титрлейді. Титрді тікелей пайдалану алдында белгілейді.

1 мл 0,1 М натрий гидроксидінің этанолды ерітіндісі 12,21 мг $C_7H_6O_2$ сәйкес келеді.

0,1 М натрий метилаты ерітіндісі.

175 мл *P* сусыз метанолды мұздай суда салқындатады және аздаған порциямен шамамен 2,5 г жаңа кесілген *P* натрий қосады; металл еріген кезде мөлшерін *P* толуолмен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 10 мл *P* диметилформамаидке *P* метанолдағы 0,05 мл *P* көк тимол 3 г/л ерітіндісін қосады және ерітінді көк түске боялғанға дейін дайындалған натрий метилаты ерітіндісімен титрлейді. Сол мезетте 0,100 г *HP* бензой қышқылын қосады, ерігенге дейін араластырады және ерітінді қайтадан көк түске боялғанға дейін дайындалған натрий мелилаты ерітіндісімен титрлейді. Титрлеу кезінде ерітіндіні атмосфералық көміртегі диоксидінен қорғайды. Натрий метилаты ерітіндісін титрлеуді қайта титрлеуге жұмсалған титранттың мөлшерімен белгілейді. Титрді тікелей пайдалану алдында белгілейді.

1 мл 0,1 М натрий метилаты ерітіндісі 12,21 мг $C_7H_6O_2$ сәйкес келеді.

0,1 М натрий нитриты ерітіндісі.

7,5 г *P* натрий нитритын *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,150 г *HP* сульфанил қышқылын 50 мл *P* сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және дайындалған натрий нитратын пайдалана отырып, бастапқы хош иісті аминотоптарды электрометриялық анықтауды (2.1.5.8) жүргізеді. Титрді тікелей пайдалану алдында белгілейді.

1 мл 0,1 М натрий нитриты ерітіндісі 17,32 мг $C_6H_7NO_3S$ сәйкес келеді.

0,1 М натрий периодаты ерітіндісі.

21,4 г *P* натрий периодатын 500 мл *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 5,0 мл дайындалған натрий периодататы ерітіндісін тығынмен бекітілген колбаға құяды, 100 мл *P* су, 10 мл *P* калий йодиді ерітіндісі мен 5 мл *P1* хлорлы сутегі қышқылын қосады, жабады, араластырады, 2 мин ұстайды және әлсіз сары түске боялғанға дейін 0,1 М натрий тиосульфатадо ерітіндісімен титрлейді. Титрлеуді потенциометриялық жүргізеді (2.1.2.19) немесе ерітінді түссіз күйге өзгергенге дейін 2 мл *P* крахмал ерітіндісімен баяу титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі 2,674 мг $NaIO_4$ немесе 0,125 мл 0,1 М натрий периодатына сәйкес келеді.

0,1 М натрий тиосульфаты ерітіндісі.

25 г *P* натрий тиосульфаты мен 0,2 г *P* натрий карбонатын *P* сутегі диоксиді қосылмаған суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 10,0 мл 0,033 М калий броматы ерітіндісіне 40 мл *P* су, 10 мл *P* калий йодиді ерітіндісін, 5 мл *P1* хлорлы сутегі қышқылын қосады және титрлеудің соңында қосатын индикатор ретінде 1 мл *P* крахмал ерітіндісін пайдалана отырып, дайындалған натрий тиосульфаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфаты 2,783 мг $KBrO_3$ немесе 0,5 мл 0,033 М калий броматына сәйкес келеді.

0,1 М натрий эдетаты ерітіндісі.

37,5 г *P* натрий эдетатын 500 мл *P* суда ерітеді, 100 мл 1 М натрий гидроксиді ерітіндісін қосады және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,120 г *HP* мырышты 4 мл *P1* хлорлы сутегі қышқылымен ерітеді, әлсіз қышқыл реакцияға дейін *P* сұйылтылған натрий гидроксиді ерітіндісін қосады және комплексометрия әдісімен (2.1.5.11) мырышты сандық анықтауды жүргізеді.

1 мл 0,1 М натрий эдетаты ерітіндісі 6,538 мг *Zn* сәйкес келеді.

Полиэтилен контейнерде сақтайды.

0,02 М натрий эдетаты ерітіндісі.

7,444 г *P* натрий эдетатын *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,100 г *HP* мырышты 4 мл *P1* хлорлы сутегі қышқылында ерітеді және 0,1 мл *P* бромды су қосады; артық бромды қайнатып ажыратып шығарады. Ерітіндіні өлшеуіш колбаға ауыстырады және ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 100,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 25,0 мл ерітіндіні сыйымдылығы 500 мл конус пішінді колбаға құяды және *P* сумен мөлшерін 200 мл дейін жеткізеді. Шамамен 50 мг *P* қызылсары ксиленол индикаторлық қоспасын ерітінді күлгін-қызғылт түске боялғанға дейін қосады. 2 г *P* гексаметилентетраминді артығымен қосады. Күлгін-қызғылт түстен сары түске боялғанға дейін дайындалған натрий эдетаты ерітіндісімен титрлейді.

1 мл 0,02 М натрий эдетаты ерітіндісі 1,308 мг *Zn* сәйкес келеді.

0,1 М күміс нитраты ерітіндісі.

17,0 г *P* күміс нитратын *P* суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 50 мг *HP* натрий хлоридін *P* суда ерітеді, 5 мл *P* сұйылтылған азот қышқылын қосады, ерітіндінің мөлшерін *P* сумен 50 мл дейін жеткізеді және дайындалған күміс нитраты ерітіндісімен потенциометриялық титрлейді (2.1.2.19).

1 мл 0,1 М күміс нитраты ерітіндісі 5,844 мг *NaCl* сәйкес келеді.

Жарық түспейтін жерде сақталады.

0,001 М күміс нитраты ерітіндісі.

5,0 мл 0,1 М күміс нитраты ерітіндісін *P* сумен 500,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

0,5 М күкірт қышқылы ерітіндісі.

28 мл *P* күкірт қышқылын *P* сумен араластырады және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,950 г *HP* трометамолды 50 мл *P* суда ерітеді және дайындалған күкірт қышқылы ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл *P* қызылсары метил ерітіндісін пайдалана отырып, қызғыш сары түске боялғанға дейін титрлейді.

1 мл 0,5 М күкірт қышқылы 121,1 мг $C_4H_{11}NO_3$ сәйкес келеді.

0,05 М күкірт қышқылы ерітіндісі.

100,0 мл 0,5 М күкірт қышқылы ерітіндісі мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. Анықтауды 20 мл Р суда ерітілген 0,100 г НР натрий карбонатын пайдалана отырып, 0,5 М күкірт қышқылы ерітіндісіне арналған нұсқайлықтарға сәйкес жүргізеді.

1 мл 0,05 М күкірт қышқылы ерітіндісі 5,30 мг Na₂CO₃ сәйкес келеді.

0,1 М қорғасын нитраты ерітіндісі.

33 г Р қорғасын нитратын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 20,0 мл дайындалған қорғасын нитраты ерітіндісінде қорғасынды анықтауды комплексометрия әдісімен (2.1.5.11) жүргізеді.

0,05 М қорғасын нитраты ерітіндісі.

50,0 мл 0,1 М қорғасын нитраты ерітіндісін Р сумен 100,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

0,1 М тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісі.

40 г Р тетрабутиламмоний йодидін 90 мл Р сусыз метанолда ерітеді, 20 г майда ұсақталған Р күміс оксидін қосады және 1 сағ бойы қарқынды сілкіп шайқайды. Бірнеше миллилитр қоспаны центрифугалайды және тұнба астындағы сұйықтықтың йодидіне сынақ жүргізеді. Оң реакция алған жағдайда қосымша 2 г Р күміс оксидін осады және 30 мин боуы сілкіп шайқайды; осы рәсімді сұйықтық йодидтерден тазарғанға дейін қайталайды, қоспаны шыны сүзгі арқылы сүзгіден өткізеді (2.1.1.2) және реакциялық түтік пен сүзгіні 50 мл Р толуолмен үш рет жуып шаяды. Алынған сүзіндіге жуып-шайған толуолды қосады және мөлшерін Р толуолмен 1000,0 мл дейін жеткізеді. Ерітінді арқылы 5 мин бойы көміртегі диоксиді қосылмаған құрғақ азотты өткізеді.

Титрді белгілеу. 10 мл Р диметилформамидке 0,05 мл Р метанолдағы Р көк тимол 3 г/л ерітіндісін қосады және ерітінді таза көк түске боялғанға дейін дайындалған тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісімен титрлейді. Бір мезетте 0,100 г НР бензой қышқылын қосады, ерігенге дейін араластырады және ерітінді көк түске боялғанға дейін дайындалған тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісімен қайта титрлейді. Тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісінің титрін қайта титрлеуге жұмсалған титранттың мөлшерімен белгілейді. Титрлеуді ерітіндіні атмосфералық көміртегі диоксидінен қорғай отырып жүргізеді. Титрді тікелей пайдалану алдында белгілейді.

1 мл 0,1 М тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісі 12,21 мг C₇H₆O₂ сәйкес келеді.

2-пропанолдағы 0,1 М тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісі.

Еріткіш ретінде Р толуолдың орнына Р 2-пропанолды пайдалана отырып, 0,1 М тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісі үшін сипатталған нұсқаулықтарға сәйкес

дайындайды; титрді *0,1 М тетрабутиламмоний гидроксиді ерітіндісі* үшін берілген нұсқаулықтарға сәйкес белгілейді.

1 М Хлороводородная кислота.

103,0 г *P* хлорлы сутегі қышқылын *P* сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,950 г *HP* трометамолды 50 мл *P* суда ерітеді және дайындалған хлорлы сутегі қышқылымен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл *P* қызылсары метил ерітіндісін пайдалана отырып, қызылсары-қызыл түске боялғанға дейін титрлейді.

1 мл 1 М хлорлы сутегі қышқылы 121,1 мг $C_4H_{11}NO_3$ сәйкес келеді.

0,1 М Хлорлы сутегі қышқылы.

100,0 мл 1 М хлорлы сутегі қышқылы мөлшерін *P* сутегі диоксиді қосылмаған сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. Титрлеуді 20 мл *P* суда ерітілген 95 мг *HP* трометамолды пайдалана отырып, 1 М хлорлы сутегі қышқылы үшін берілген нұсқаулықтарға сәйкес жүргізеді.

1 мл 0,1 М хлорлы сутегі қышқылы 12,11 мг $C_4H_{11}NO_3$ сәйкес келеді.

0,1 М спирттегі хлорлы сутегі қышқылы.

9,0 мл *P* хлорлы сутегі қышқылы мөлшерін *P* альдегидтер қосылмаған спиртпен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М хлор қышқылы ерітіндісі.

8,5 мл *P* хлор қышқылын 900 мл *P* мұзды сірке қышқылы бар өлшеуіш колбаға құяды және араластырады. 30 мл *P* сірке ангидридін қосады, ерітіндінің мөлшерін *P* мұзды сірке қышқылымен 1000,0 мл дейін жеткізеді, араластырады және 24 сағ бойы стайды. Метанол қоспай құрамындағы суды анықтайды (2.1.5.12) және қажет болған жағдайда *P* сірке ангидридін немесе *P* су қосып, құрамындағы судың мөлшерін 0,1 %-ден 0,2 %-ге дейін жеткізеді. 24 сағ бойы ұстайды.

Титрді белгілеу. 0,170 г *HP* калий гидрофталатты 50 мл *P* сусыз сірке қышқылымен қажет болған жағдайда ақырын қыздырып, ерітеді. Ауадан қорғай отырып салқындатады және дайындалған хлор қышқылы ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,05 мл *P* күлгін кристалды пайдалана отырып титрлейді. Титрлеу кезінде хлор қышқылы ерітіндісінің температурасын өлшейді. Егер сандық анықтау жүргізілетін температураның 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісінің титрі белгіленген температурадан айырмашылығы болса, онда сандық анықтауға жұмсалған көлемді (V_c) мына формула бойынша есептейді:

$$V_c = V [1 + (t_1 - t_2) \cdot 0,0011]$$

мұндағы: t_1 — титр белгіленген кездегі температура;

t_2 — сандық анықтауды жүргізу кезіндегі температура;

V — титрлеуге нақты жұмсалған көлем, миллилитрде.

1 мл 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісі 20,42 мг $C_8H_5KO_4$ сәйкес келеді.

0,05 М хлор қышқылы ерітіндісі.

50,0 мл 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісі мөлшерін Р сусыз сірке қышқылымен 100,0 мл дейін жеткізеді.

0,02 М хлор қышқылы ерітіндісі.

20,0 мл 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісі мөлшерін Р сусыз сірке қышқылымен 100,0 мл дейін жеткізеді.

0,1 М хлор қышқылы ерітіндісі.

6,0 г Р мұзды сірке қышқылы мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 25,0 мл дайындалған сірке қышқылы ерітіндісіне 0,5 мл Р фенолфталеин ерітіндісін қосады және 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді.

0,1 М церий сульфаты ерітіндісі.

40,4 г Р церий сульфатын 500 мл Р су мен 50 мл Р күкірт қышқылы қоспасында ерітеді, салқындатады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 0,300 г НР темір(II) этилендиаммоний сульфатын 50 мл Р күкірт қышқылы 49 г/л ерітіндісінде ерітеді және дайындалған церий сульфаты ерітіндісімен потенциометриялық (2.1.2.19) немесе индикатор ретінде 0,1 мл Р ферроинді пайдалана отырып титрлейді.

1 мл 0,1 М церий сульфаты 38,21 мг $Fe(C_2H_{10}N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ сәйкес келеді.

0,05 М мырыш хлориді ерітіндісі.

Тиісті сақтық шараларымен өлшенген 6,82 г Р мырыш хлоридін Р суда ерітеді. Қажет болған жағдайда Р сұйылтылған хлорлы сутегі қышқылын до исчезновения опалесценция жойылғанға дейін тамшылатып қосады және ерітіндінің мөлшерін Р сумен 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 20,0 мл дайындалған мырыш хлориді ерітіндісіне 5 мл Р сұйылтылған сірке қышқылын қосады және комплексометрия әдісімен (2.1.5.11) мырышты анықтауды жүргізеді.

0,1 М мырыш сульфаты ерітіндісі.

29 г Р мырыш сульфатын Р суда ерітеді және осы еріткішпен ерітіндінің мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Титрді белгілеу. 20,0 мл дайындалған мырыш сульфаты ерітіндісіне 5 мл Р сұйылтылған сірке қышқылын қосады және комплексометрия әдісімен (2.1.5.11) мырышты анықтауды жүргізеді.

2.3. ЖАЛПЫ МӘТІНДЕР

2.3.1. МИКРОБИОЛОГИЯ БОЙЫНША ЖАЛПЫ МӘТІНДЕР

2.3.1.1. Микробтарға қарсы консерванттардың тиімділігі

Осы жалпы фармакопейалық құжат дәрілік препараттардың құрамына енетін микробтарға қарсы консерванттардың тиімділігін анықтауға қойылатын жалпы талаптарды белгілейді.

Микробтарға қарсы консерванттар микроорганизмдердің көбеюінің алдын алуға немесе әсіресе көп дозалы қаптамаларды пайдаланған жағдайда сақтау және қолдану процесінде дәрілік препараттардың микробпен ластануын шектеуге арналған. Микробтарға қарсы консерванттар тиісті өндірістік практика талаптарының (GMP) орындалуын алмастырмауы тиіс. Дайын дәрілік препараттағы консерванттың тиімді концентрациясы адам үшін уытты дозадан төмен болуы тиіс.

Микробтарға қарсы консерванттардың тиімділігі - бұл заттардың жарамдылық мерзімі ішінде дәрілік препаратта микроорганизмдердің өсуін бәсеңдету қабілеті. Консерванттардың тиімділігін сынау - дәрілік препараттың үлгісін тест-микроорганизмдермен анықталған суспензиялармен жасанды жанастыруды, белгілі бір температурада жанастырылған үлгілердің инкубациясын, көрсетілген уақыт интервалында сынамаларды іріктеуді және сынақ кезеңінде 1 г (мл) дәрілік препараттағы микроорганизмдердің тіршілікке бейім жасушаларын санауды, алынған нәтижелерді есептеуді және бағалауды қамтитын рәсім.

Жолақішілік, жүрекшілік, көздің ішіне инемен салуға арналған ми жұлын сұйықтығымен байланысатын, сондай-ақ 15 мл артық бір реттің дозада дәрілік препаратқа консерванттарды енгізуге рұқсат етілмейді.

1. МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ ПАЙДАЛАНЫЛАТЫН ТЕСТ-ШТАМДАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРМЕН ЖҰМЫС ІСТЕУ

Дәрілік препараттар консерванттарының тиімділігін бактериялардың, ашытқы және өнезденген саңырауқұлақтардың белгілі бір түрлеріне қатысты анықтайды. Сынақ кезінде төменде көрсетілген тест-штамдарды қолданады (2.3.1.1.-1-кесте).

2.3.1.1.-1-кесте. — Микроорганизмдердің тест-штамдары

Микроорганизмнің атауы	Штамның нөмірі
Escherichia coli	ГКПМ 240533; ATCC 25922, ATCC 8739; NCTC 12923; NCTC 12241; DSM 1103; CIP 53.126, NCIMB 8545
Pseudomonas aeruginosa	ГКПМ 190155; ATCC 9027; NCTC 12924; CIP 82.118, NCIMB 8626
Staphylococcus aureus	ГКПМ 201108; ATCC 6538; NCTC 10788, NCIMB 9518, CIP 4.83
Candida albicans	ГКПМ 303903; ГКПМ 303901; РКПГУ 401/NCTC 885-653; ATCC 10231; NCPF3179, IP 48.72

Aspergillus brasiliensis

РКПГС 106; ATCC 9642, ATCC 16404, ВКМ F-1119;
ВКМ F-3882; NCPF 2275,
IMI 149007, IP1431.83

Ескерту.

1. Берілген тест-штамдардан басқа культуралдық-морфологиялық, тинкториалдық және биохимиялық қасиеттері бойынша типтік болуы тиіс басқа да микроорганизмдерді пайдалануға болады.

2. Микроорганизмдердің тест-штамдары жиынтығы сынақтан өткізілетін дәрілік препараттың қолдану тәсіліне, құрамына немесе ықтимал микроорганизмдері-контаминанттарына қарай азайтылуы немесе кеңейтілеуі мүмкін. Мысалы, жоғары қант концентрациясын қамтитын ішке қабылдауға арналған дәрілік препараттарды сынақтан өткізу үшін *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381; IP 2021.92) пайдалануға болады, құрамында бензалконий хлориді бар препараттар үшін *Burkholderia ceracia* (ATCC 25416, ATCC 177759) қосу орынды және т.б.

Ампулада, дискілерде немесе басқа түрде өндірушінің сертификатымен ресми коллекциядан алынған барлық микроорганизмдердің тест-штамдарын тест-штамдарда қоса берілген нұсқаулықтарда сипатталған тәсілдермен немесе 2.1.6.6 құжатқа сәйкес қайта қалпына келтіру қажет.

Бактериялар мен саңырауқұлақтардың өсінділерін 5-тен аспайтын пассаждар жасай отырып қайта егеді. Инокулятты дайындауға арналған тест-штамдарды өсіру талаптары 2.3.1.1.-2-кестеде берілген. Пайдаланылатын қоректік орталар 2.1.6.6 құжатта берілген.

2.3.1.1.-2-кесте. — Инокулят дайындауға арналған микроорганизмдердің тест-штамдарын өсіру талаптары

Тест-штамм	Қоректік орта	Егінді инкубациялау талаптары	
		температура	уақыт
<i>Escherichia coli</i>	Соя-казеин агары немесе № 1 орта	32,5 ± 2,5°C	18-24 сағ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Соя-казеин бульоны немесе № 8 орта		
<i>Staphylococcus aureus</i>			
<i>Candida albicans</i>	Глюкозалы Сабуро агары немесе № 2 орта Сабуро сұйық ортасы немесе соя-казеин бульоны	22,5 ± 2,5°C	48 - 72 сағ
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	Глюкозалы Сабуро агары немесе № 2 орта	22,5 ± 2,5°C	6-10 тәулік

Ескерту. Балама сұйық және агаризацияланған қоректік орталарды пайдалануға болады.

Пайдаланылатын қоректік орталардың өсу қасиеттерін бақылауды 2.1.6.6 құжатқа сәйкес жүргізеді.

Инокулятты дайындау кезінде бактериялардың тест-штамдары тәуліктік өсінділері мен *C. albicans* қиылған агардың беткі қабатынан зарарсыздандырылған 0,9 % натрий хлориді ерітіндісімен жуып шаяды. Бактериялар жасушаларының концентрациясын лайылықтың стандартты үлгісін немесе сан алуан аспаптық, соның ішінде турбидиметриялық әдістерді пайдалана отырып 10^9 КОЕ/мл дейін, ал *C. albicans* - 10^7 КОЕ/мл дейін жеткізеді.

Тест-штамдарды өсіруге арналған сұйық қоректік орталарды пайдаланған жағдайда бактерия жасушалары мен *C. albicans* центрифугалап бөліп алады, жуып шаяды және зарарсыздандырылған 0,9 % натрий хлориді ерітіндісімен $1 \cdot 10^7$ — $1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл концентрациясына дейін қайта суспензиялайды.

A. brasiliensis конидияларын шаю үшін 0,05% полисорбат-80 қамтитын зарарсыздандырылған 0,9 % натрий хлориді ерітіндісін пайдаланады. 1 мл шайындыдағы *A. brasiliensis* конидияларының санын Горяев камерасының көмегімен немесе табақшалы аграрлық әдіспен анықтайды. Алынған жүзіндіні 1мл-де 10^7 конидия концентрациясына дейін сұйылтады.

Барлық микроорганизм тест-штамдарының стандартты суспензияларын 10^7 - 10^8 КОЕ/мл концентрациясына дейін сұйылтады.

Әрбір суспензиядан жарамды үлгілерді іріктеп алады және әрбір 1 мл суспензияда колония құрушы бірліктер санын табақшаға егу әдісімен немесе мембраналық сүзгіден өткізу әдісімен анықтайды (2.1.6.6). Алынған мән инокуляттағы тіршілікке қабілетті микроорганизмдердің саны мен сынақ жүргізу кезінде микроорганизмдердің бастапқы санын анықтау үшін қызмет етеді. Инокулятты дайындағаннан кейін тез арада пайдалану қажет.

2. СЫНАҚ ӘДІСТЕМЕСІ

Консерванттардың тиімділігін анықтау үшін зақымданбаған бастапқы орамадағы дайын дәрілік препаратты пайдаланады.

Зерттелетін препараты бар әрбір зарарсыздандырылған құтыға 1 мл-де жасушалардың 10^5 - 10^6 КОЕ концентрациясын қамтамасыз ете отырып, микроорганизмдердің бір тест-штамын қамтитын суспензияны немесе 1 г дәрілік препаратты салып, араластырады. Инокуляттың мөлшері үлгі көлемінің 0,5 - 1 % құрауы тиіс. Үлгіде микроорганизмдердің біркелкі бөліп таратуды қамтамасыз ету үшін мұқият араластырады.

Қатты мазь негізді дәрілік препарат үлгілерін ($42,5 \pm 2,5$) °С температураға дейін қыздырады. Әрбір стандартталған микробтық суспензия инокулятын кемінде 1 мин ішінде гомогенді эмульсияға қол жеткізгенге дейін дәрілік препараттың үлгісімен араластырады. Араластыруды жақсарту үшін, егер ол микроорганизмдердің тіршілік етуіне немесе консерванттың тиімділігіне ықпал етпейтін болса, зарарсыздандырылған беткі белсенді заттың белгілі бір (валидті) мөлшерін, мысалы полисорбат-80 қосады.

Дәрілік препараттың контаминацияланған үлгілерін белгілі бір уақыт аралығында жарық түспейтін орында ($22,5 \pm 2,5$) °C температурада ұстайды.

Сынақтан өткізілетін әрбір үлгіден тікелей инокуляциядан кейін және көрсетілген уақыт интервалынан кейін сынамаларды бөліп алады (әдетте 1 мл немесе 1 г) (2.3.1.1.-3 - 2.3.1.1.-5 кестелер), тіршілікке қабілетті микроорганизмдер санын табақшаға егу әдісімен немесе мембраналық сүзгіден өткізу әдісімен анықтайды (2.1.6.6).

2.3.1.1.-3-кесте. — Зарарсыздандырылған дәрілік препараттар (парентеральдық, көзге арналған, жатырышілік, интрамаммарлық, жергілікті қолдануға арналған)

		lg азайту				
		6 сағ	24 сағ	7 тәулік	14 тәулік	28 тәулік
Бактериялар	А	2	3	—	—	ТЖ
	Б	—	1	3	—	АҚ
	В	—	—	1	3	АҚ
Саңырауқұлақтар	А	—	—	2	—	АҚ
	Б	—	—	—	1	АҚ
	В	—	—	АҚ	АҚ	АҚ

Белгілер: ТЖ — микроорганизмдер табылған жоқ;

АҚ — алдыңғы нәтижемен салыстырғанда микроорганизмдердің санын арттыру қажет емес

2.3.1.1.-4-кесте. — Жергілікті және сыртқа, сондай-ақ ингаляцияға қолданылатын зарарсыздандырылмаған дәрілік препараттар

		lg азайту			
		2 тәулік	7 тәулік	14 тәулік	28 тәулік
Бактериялар	А	2	3	—	АҚ
	Б	—	—	3	АҚ
	В	—	—	2	АҚ
Саңырауқұлақтар	А	—	—	2	АҚ
	Б	—	—	1	АҚ
	В	—	—	АҚ	АҚ

2.3.1.1.-5. - Антацидтік, суда еритін немесе сулы негізде дайындалғандарды қоса алғанда ішке қабылдауға арналған дәрілік препараттар, сондай-ақ ректальды дәрілік препараттар

		lg азайту	
		2 тәулік	28 тәулік
Бактериялар	А	3	АҚ
	Б	1	АҚ
Саңырауқұлақтар	А	1	АҚ

Дәрілік препараттың микробқа қарсы әсерін мынадай тәсілдердің бірімен жояды: сұйылту, мембраналық сүзгіден өткізу немесе қоректік ортасы бар табақшаға салынатын инактиватордың көмегімен немесе егу алдында дәрілік препаратты тиісінше сұйылту. Пайдаланылатын инактиваторлар микроорганизмдердің тіршілік етуіне ықпал етпеуі тиіс. Кейбір инактиваторлар 2.1.6.6 құжатта берілген.

3. ЖАРАМДЫЛЫҚ КРИТЕРИЙІ

Табақшалы агарлық әдіспен дәрілік препараттың жоғарыда көрсетілген контаминацияланған үлгісінің инкубация мерзімі арқылы әрбір тест-штамм үшін КОЕ/мл мөлшерін анықтайды. 1 мл бастапқы концентрациямен салыстырғанда микробтық жасушалар санының өзгеруін ондық логарифмде (lg) көрсетеді. Консерванттардың микробқа қарсы әсердің тиімділігін бағалау кезінде, егер келесі өлшеу алдыңғысынан 0,5 lgКОЕ кем болса, КОЕ/мл артуы белгіленбейді.

4. САПАҒА ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР

2.3.1.1.-3 - 2.3.1.1.-5 кестелерде микробқа қарсы консерванттың/дәрілік препарат консервантының тиімділігін бағалау критерийлері тіршілікке қабілетті микроорганизмдер санының олардың икокулятта қамтылған санымен салыстырғанда азаюы логарифмі түрінде берілген. А критерийі консерванттың ұсынылатын тиімділігіне сәйкес келеді. А критерийіне қол жеткізу мүмкін болмаған жағдайда, мысалы, қолайсыз әсер етудің жоғары қаупі себебінен, дәрілік препарат Б немесе В критерийлерін қанағаттандыруы тиіс.

203010002-2019

2.3.1.2. Дәрілік препараттарды, фармацевтикалық субстанциялар мен қосалқы заттарды өндіру үшін олардың микробиологиялық тазалығына қойылатын талаптар

Осы жалпы фармакопоялық құжат дәрілік препараттарды, фармацевтикалық субстанциялар мен қосалқы заттарды өндіру үшін олардың микробиологиялық тазалығының жарамдылығы критерийлерін белгілейді.

Стерильденбеген дәрілік құралдар микроорганизмдермен контаминацияланған болуы мүмкін. Адамның денсаулығына қауіп төндіретін белгілі бір түрлері болмаған жағдайда бактериялар мен саңырауқұлақтардың шектеулі санына рұқсат етіледі. Стерильденбеген дәрілік препараттарда микроорганизмдердің болуы пациенттің денсаулығына қолсайсыз әсер етуі және препараттың тепаревтік тиімділігін төмендетуге алып келуі мүмкін. Сондықтан өндірушілер дәрілік препараттарды өндіру, сақтау және дистрибьютерлеудің тиісті тәжірибесі бойынша қолданыстағы нұсқаулықтарды (GxP) орындау арқылы дәрілік құралдардың микробиологиялық тазалығының тиісті деңгейін қамтамасыз етуі тиіс.

Стерильденбеген дәрілік препараттарды микробиологиялық зерттеуді 2.1.6.6, 2.1.6.7 жалпы фармакопоялық мақаласында берілген әдістерге сәйкес жүргізеді.

2.3.1.2.-1 - 2.3.1.2.-2 кестелерде дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың, сондай-ақ қосалқы заттардың сапасына қатысты талаптар берілген.

Стерильденбеген дәрілік препараттар үшін аэробтық микроорганизмдердің жалпы санын (ТАМС) және ашытқылар/саңырауқұлақтардың жалпы санын (ТҮМС) есептеуге негізделген жарамдылық критерийлері 2.3.1.2.-1 және 2.3.1.2.-2 кестелерде берілген. Жарамдылық критерийлерін жекелеген нәтижелердің немесе репликацияны пайдалану кезіндегі барлық есептеулердің орташа мәні (мысалы, тікелеу егу әдісі) негізінде белгілейді. Нәтижелерді мынадай түрде түсіндіреді:

- 10^1 КОЕ кезінде — 20 КОЕ/г(мл) артық емес;
- 10^2 КОЕ кезінде — 200 КОЕ/г(мл) артық емес;
- 10^3 КОЕ кезінде — 2000 КОЕ/г(мл) артық емес және т.б.

Жекелеген дәрілік құралдардың сапасына қойылатын нормативтік талаптарды белгілеу және сапа бойынша нормативтік құжатты дайындау кезінде санаттардың цифрлық белгілері де, қолдану тәсіліне сәйкес сапаға қойылатын талаптарды көрсету қолданылуы мүмкін.

Дәрілік препараттар өндірісінде пайдаланылатын фармацевтикалық субстанциялар үшін (өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанцияларды қоспағанда), аэробты микроорганизмдердің жалпы саны 1 г-да (мл) 10^3 КОЕ аспауы, ал ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 10^2 КОЕ аспауы тиіс.

Тәуекелдерді талдау негізінде нормативтік құжаттамада фармацевтикалық субстанциялар мен қосалқы заттар сапасының өзге де жарамдылық критерийлері берілуі мүмкін (2.3.1.2.-2-кесте). Бұл ретте фармацевтикалық субстанцияларды пайдалана отырып алынатын дәрілік препаратты өндіру процесі мен мақсатының ерекшеліктері, сондай-ақ талап етілген сапада қосалқы заттардың болуы ескеріледі.

2.3.1.2.-1-кесте. - Дәрілік препараттар сапасының микробиологиялық көрсеткіштер бойынша жарамдылық критерийлері

Санаты	Енгізу тәсілі	Жарамдылық критерийі
1	"Зарарсыздық" талабы қойылатын дәрілік препараттар	Зарарсыздандырылған болуы тиіс дәрілік препараттар
	Жергілікті қолдануға арналған (ауыз қуысының шырышты қабатына, мұрынға, сыртқы есту жолына жағуға арналған, қынаптық және т.б.) Сыртқы қолдануға арналған (зақымданбаған және (немесе)	Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г (мл) препаратта немесе 1 пластырьда (жабысатын беті мен негізін қоса алғанда) 102 КОЕ артық емес Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г (мл) немесе 1 пластырьда (жабысатын беті мен негізін қоса алғанда) 101 КОЕ артық емес 1 г (мл) препаратта немесе 1 пластырьда (жабысатын беті мен

2	<p>зақымданған тері қабаттарына арналған)</p> <p>Респираторлық қолдануға арналған (ингаляцияға арналған)</p> <p>Трансдермальдық пластырьлер</p> <p>Зарарсыздандырылған болуы тиіс дәрілік препараттарды қоспағанда, басқалары</p>	<p>негізін қоса алғанда) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> болмауы</p> <p>1 г (мл) препаратта немесе 1 пластырьда (жабысатын беті мен негізін қоса алғанда) <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы</p> <p>1 г (мл) респираторлық қолданылатын аэрозольдік препараттарда өтке төзімді энтеробактериялардың болмауы</p> <p>1 г (мл) қынапты қолданылатын дәрілік препараттарда <i>Candida albicans</i> болмауы</p>
3А	<p>Ішке қабылдауға немесе ректалды енгізуге арналған препараттар</p> <p>Ішке қабылдауға арналған қатты (сусыз) препараттар</p> <p>Ректалды енгізуге арналған препараттар</p> <p>Ішке қабылдауға арналған сұйық препараттар</p>	<p>Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да 103 КОЕ артық емес</p> <p>Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да 102 КОЕ артық емес</p> <p>1 г-да <i>Escherichia coli</i> болмауы</p> <p>- Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 103 КОЕ артық емес</p> <p>- Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес</p> <p>Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес</p> <p>Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 101 КОЕ артық емес</p> <p>- 1 г-да (мл) <i>Escherichia coli</i> болмауы</p>
3Б	<p>Ішке қабылдауға арналған — алдын ала өңдеу процесінде микробтық ластануы деңгейін төмендету мүмкін емес табиғи шикізаттан жасалған.</p> <p>Өсімдіктерден жасалған дәрілік препараттардың микробтық тазалығына қойылатын талаптар 5.1.8-бапта берілген</p>	<p>Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 104 КОЕ артық емес</p> <p>Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес</p> <p>Өтке төзімді энтеробактериялар — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес</p> <p>1 г-да (мл) <i>Escherichia coli</i> болмауы</p> <p>10 г-да (мл) <i>Salmonella spp.</i> текті бактериялардың болмауы</p>

		1 г-да (мл) <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы
ЗВ	Микробқа қарсы өңдеу мүмкін емес табиғи толтырғышты пайдаланумен ветеринарияда қолданылатын емдік жем-шөптерге арналған дайын қоспалар	Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 105 КОЕ артық емес Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 104 КОЕ артық емес Өтке төзімді энтеробактериялар — 1 г-да (мл) 104 КОЕ артық емес 1 г-да (мл) <i>Escherichia coli</i> болмауы 25 г-да (мл) <i>Salmonella spp.</i> болмауы

2.3.1.2.-2-кесте. — Микробиологиялық көрсеткіштер бойынша дәрілік препараттарды өндіру үшін фармацевтикалық субстанциялар мен қосалқы заттар сапасының жарамдылық критерийлері

Санаттар	Фармацевтикалық субстанциялар, қосалқы заттар	Жарамдылық критерийлері
1.2.А.	Зарарсыздандыруға ұшырамайтын стерильдік дәрілік препараттарды өндіруге арналған фармацевтикалық субстанциялар	Субстанциялар стерильді болуы тиіс
1.2.Б.	Мыналарды өндіруге арналған фармацевтикалық субстанциялар: - зарарсыздандыруға ұшырамайтын орамадағы стерильдік дәрілік препараттар; - өндіру/дайындау кезінде зарарсыздықты қамтамасыз ету үшін зарарсыздандыру сүзгісі пайдаланылатын стерильдік дәрілік препараттар; - 2 санатқа жататын стерильденбеген дәрілік препараттар	- Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес - Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 101 КОЕ артық емес - 1 г-да (мл) өтке төзімді энтеробактериялардың болмауы - 1 г-да (мл) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> болмауы - 1 г-да (мл) <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы
2.2.	Стерильденбеген дәрілік препараттарды өндіруге арналған синтетикалық фармацевтикалық субстанциялар	- Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 103 КОЕ артық емес - Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес - 1 г-да (мл) <i>Escherichia coli</i> болмауы

3.2.	Стерильденбеген дәрілік препараттарды өндіруге арналған табиғи фармацевтикалық субстанциялар. Дәрілік өсімдік шикізатының/ өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанциялардың микробиологиялық тазалығының жарамдылық критерийлері 5.1.8-бапта берілген	<ul style="list-style-type: none"> - Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 104 КОЕ артық емес - Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес - 1 г-да (мл) <i>Escherichia coli</i> болмауы - 25 г-да (мл) <i>Salmonella</i> текті бактериялардың болмауы - 1 г-да (мл) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> болмауы - 1 г-да (мл) <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы - Өтке төзімді энтеробактериялар — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес
4.2.	Табиғи қосалқы заттар (бидай ұны , крахмал, талық және т.б.)	<ul style="list-style-type: none"> - Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 103 КОЕ артық емес - Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес - 1 г-да (мл) <i>Escherichia coli</i> болмауы - 25 г-да (мл) <i>Salmonella</i> текті бактериялардың болмауы - 1 г-да (мл) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> болмауы - 1 г-да (мл) <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы - Өтке төзімді энтеробактериялар — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес

2.3.1.2.-1. - 2.3.1.2.-2 кестелерге ескерту.

1. Сынақтан өткізу кезінде жоғарыда көрсетілгендерден басқа патогендік бактериялар анықталған жағдайда дәрілік препараттардың, фармацевтикалық субстанциялар мен қосалқы заттардың сапасы "Микробиологиялық тазалық" көрсеткіші бойынша талаптарға сәйкес келмейді деп есептеледі.

2. Сапа жөніндегі нормативтік құжатта дәрілік заттардың құрамы мен оларды өндіру технологиялық процесінің ерекшеліктеріне қарай басқа да нормалар айрықша түрде көрсетілуі мүмкін.

3. Балаларға арналған дәрілік препараттар үшін неғұрлым қатаң нормалар белгіленуі мүмкін, мысалы:

- балаларға (0-ден 1 жасқа дейін) арналған 1 г (мл) препаратта — өтке төзімді энтеробактериялар, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* болмаған жағдайда аэробтық бактериялар мен ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтар (бірге есептегенде) 50 артық емес;

- балаларға (1 жастан жоғары) арналған 1 г (мл) препаратта — өтке төзімді энтеробактериялар, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* болмаған жағдайда аэробтық бактериялар мен ашытқы және өнезденген саңырауқұлақтар (бірге есептегенде) 500 артық емес;

4. 1.2.Б санатына соңғы орамада стерильдеуге ұшырамайтын стерильдік дәрілік препараттар өндірісінде пайдаланылатын жылуға тұрақты фармацевтикалық субстанциялар жатады. Мұндай фармацевтикалық субстанциялар олардың физика-химиялық қасиеттерінің ерекшеліктеріне байланысты жылумен стерильдеуге ұшырамауы тиіс. Мұндай жағдайда дәрілік препаратты өндіру процесінде фармацевтикалық субстанция ерітіндісі немесе қосалқы заттары бар фармацевтикалық субстанция ерітіндісі стерильдеу сүзгісін пайдалануға рұқсат етіледі.

203010003-2019

2.3.1.3. Вирустық қауіпсіздік

Осы жалпы фармакопоялық құжат адам немесе өсімдіктен алынған материалдарды пайдалана отырып алынған дәрілік құралдардың (ДҚ) вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз ету бойынша шараларға қойылатын талаптарды қамтиды.

Өндіріу кезінде дәрілік құралдар вирустық контаминацияға ұшырауы мүмкін. Өндіру кезінде өсімдіктен немесе адамнан алынған шикізат пен материалдар пайдаланылатын барлық дәрілік құралдар үшін вирустық контаминация тәуекелі болуы ықтимал.

Оның туындауының негізгі себептері жұқтырған материалдарды (шикізат, жасушалық дақылдар) пайдалану және вирусты өндірістік процес барысында байқаусыз өндіру болып табылады.

Вирустық контаминация қаупі:

- адамның немесе жануарлардың қанынан, несепінен және басқа да биологиялық сұйықтықтарынан;

- адамның немесе жануарлардың органдары мен тіндерінен;

- *in vivo* өсіру әдісін қолданып;

- адамның немесе жануардың жасушалық желілерін *in vitro* өсіру кезінде өндірілген ДҚ үшін ықтимал.

Жалпы фармакопоялық құжат ірі қара малдың трансмиссивті кеуекті энцефалопатиясы және қойлар мен ешкілердің қотыры (қышымасы) қоздырғыштары секілді дәстүрлі емес трансмиссивтік агенттерге де қолданылады.

Адам немесе жануардан алынған материалдарды пайдаланып алынған ДҚ үшін вирустық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге қойылатын талаптарды одаққа мүше мемлекеттердің қолданыстағы нормативтік-құқықтық актілері талаптарына сәйкес уәкілетті орган белгілейді.

ВИРУСТЫҚ КОНТАМИНАЦИЯ ҚАУПІ

Дәрілік құралдарды вирустармен контаминациялаудың негізгі себептері:

- жұқтырған адам немесе жануардан алынған бастапқы материалды пайдалану;

- ДҚ өндіру процесінде енгізілген бөгде вирустар;

- ДҚ өндіру процесінде жануардан алынған контаминациялық реактивтер мен өнімдерді пайдалану;

- оларды ЖМБ және ЖЖБ ретінде пайдалануға дейін вирустармен контаминацияланған жұқтырған донорлық жасушалар мен жасушалар желісі;

- тиісті талаптармен өндірістік жасушалық желі құру кезінде енгізілген контаминациялаушы вирус болуы мүмкін.

Өндіру кезінде ДҚ вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін мынадай іс-шаралар жүргізілуі тиіс:

1. адам үшін патогенді вирустардың болмауына бастапқы шикізатты және материалдардың шығу тегін іріктеу және сынақтан өткізу;

2. өндірістік процес барысында вирустың агентті әлсіздендіру және/немесе элиминациялау ықтималдығын бағалау;

3. өндірістің қауіпті сатыларында вирустық контаминацияның болмауына сынақ жүргізу.

Бұл ретте көрсетілген іс-шаралардың ешқайсысы вирустардың жоқ екеніне толық кепілдік бермейді, сондықтан кешенді тәсілдемені пайдалану қажет. Өндіру кезінде жануардың немесе адамның бастапқы шикізаты мен материалдары пайдаланылатын ДҚ вирустық контаминациясы қауіпін басқару үшін қолданылатын шаралар тәуекелді болдырмауға емес, оны азайтуға шоғырланады. Кез келген қалдық тәуекел ДҚ өндіру кезінде нақты материалды немесе шикізатты қолдануына қарай ықтимал пайдасымен байланысты бағалануы тиіс.

БАСТАПҚЫ ШИКІЗАТҚА ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР

Бастапқы шикізат пен материалдарды іріктеу кезінде вирустық контаминация тәуекелін азайту үшін мынадай талаптарды сақтау қажет:

1. Адамнан алынатын шикізатты (қан, несеп немесе адамның басқа да биологиялық сұйықтықтары) дені сау донорлардан дайындайды. Қан және қан плазмасының, несептің немесе басқа да биологиялық сұйықтықтардың донорлары одаққа мүше мемлекеттердің аумағында қолданыстағы нормативтік-құқықтық құжаттарға сәйкес тексеруден өтуі тиіс.

2. Жануардан алынатын шикізатты жұқпалы аурулардан таза шаруашылықтардағы жануарлардан ғана іріктеп алу қажет. Шикізат одаққа мүше мемлекеттердің аумағында қолданыстағы нормативтік-құқықтық актілердің талаптарына сәйкес міндетті ветеринариялық-санитариялық сараптамадан өтуі және тиісті растаушы құжаттармен ілесіп жүруі тиіс.

3. Генотип пен жасын қоса алғанда, биотехнологиялық дәрілік препараттарды өндіруге арналған жануарлардың тұқымы мен шығу тегін анықтау қажет. Жануарлар

жұқпалы аурулардан таза жабық типті шаруашылықтардан алынуы тиіс. Шаруашылықтың мәртебесі тиісті құжаттармен расталуы тиіс.

4. Дәрілік құралдарды өндіру кезінде пайдаланылатын биологиялық текті материалдар мен реагенттер (қойдың эритроциттері, бұзаулар эмбриондарының сарысуы, бұқаның сарысу альбумині, адамның трансферрині, инсулин, трипсин және т.б. секілді), қоректік орталар вирустық контаминациядан таза және қажетті сапалы болуы тиіс.

ВИРУСТЫҚ КОНТАМИНАЦИЯНЫ АНЫҚТАУ

Адам немесе жануардан алынған бастапқы материалдарды сынақтар өткізу вирустық контаминация қаупін азайтудың міндетті талабы болып табылады. Мысалы, адам қанының плазмасы В (HBsAg) гепатиті вирусының жеңіл антигенінің болмауына, С гепатиті вирусына қарсы антиденеге, р24ВИЧ-1 антигеніне, АИТВ-1, АИТВ-2 антиденесіне міндетті тестілеуге ұшырайды. Бастапқы шикізаттың немесе жасушалық субстраттың вирустық контаминацияға жоғары ықтималдығы болған жағдайда арнайы тесттерді және/немесе вирустарды анықтауға арналған тәсілдемелерді қолдану талап етілуі мүмкін. ДҚ өндірудің "қауіпті" сатыларында вирустық контаминацияға және вирустарды әлсіретуге тестілеу әдісі мен көлемі жеке тәртіпте ескерілуі қажет әртүрлі факторларға байланысты. Егер сапа бойынша нормативтік құжатта басқа іс-қимыл тіртібі негізделмеген жағдайда, егер өндірісте пайдаланылатын материалдар (органдар, тіндер, биологиялық сұйықтықтар) немесе жасушалық желі адамтәрізді немесе адамтәрізді емес маймылдардан алынған болса, оларды адам вирустарының болуына, ең алдымен иммун тапшылығы мен гепатитті тудыратын вирустарға қосымша тексеру қажет. Вирустық контаминацияны анықтау үшін сонымен бірге молекулярлық генетика әдістері пайдаланылады.

Жасушалар желісі алынған жануарлар түрілері жиі контаминацияланатын вирустарға ерекше назар аудару қажет. Белгілі бір жасушалар желісі эндогендік вирустарды, мысалы, шығару қиын немесе тіпті мүмкін емес ретровирустарды қамтитынын ескеру қажет. Бұдан бөлек, әлеуетті вируспен ластану толық вирустық геномдардың да, жұқпалы вирустық бөлшектерді ұдайы өндіруге алып келетін субгеномдық вирустық фрагменттердің де қалыптасуына алып келуі мүмкін. Ұзаққа созылған өсіру кезінде эндогендік вирустардың мутациясы ықтималдығын ескеру қажет. Вирустық геномдардың нуклеотидті тізбектілігінің болуы олар табылған жасушаларды пайдалану ықтималдығын шектемейді, бірақ кез келген анықталған вирустық нуклеин қышқылы сәйкестендірілуі тиіс. Моноклональды антиденені бөліп шығаратын жасушалар желісін құру кезінде жасушалар банкі адамның ғана емес, сонымен бірге тышқандар мен басқа да кеміргіштердің вирустарының болуына бақылау қажет.

Адамның жасушасына ідет жұқтыратын қандайда бір вирусты өндіретін жасушалар желісі айрықша себептер болған кезде ғана пайдаланылуы мүмкін. Осындай

жасушалар желісін пайдалану кезінде алынатын барлық өнімдер әрбір жағдайда жеке қаралуы тиіс. Егер жасушалар желісі жұқпалы вирустарды бөліп шығаратын болса, өндіріске қатысатын персоналға жұтырудан қорғау үшін тиісті сақтық шараларын қабылдау қажет.

Моноклональды антиденелерін өндіруде Эпштейн-Барр вирусымен трансформацияланатын жасушалар желісін пайдалану ерекше назар аударуды талап етеді. Осы вируспен трансформацияланған адамның В-лимфоциттері вирустық бөлшектерді бөліп шығармайды, бірақ вирустық геномның көшірмелері кешенін және оның полимеразды тізбекті реакция (ПТР) көмегімен немесе тиісті индикаторлық жасушалар желісімен бірге өсіру арқылы анықталуы мүмкін нуклеотидтік тізбегін қамтиды.

Пайдаланылатын материалдар мен реактивтерде вирустарды анықтау бойынша тиісті бақылау тесттерін орындау қажет (мысалы, шошқадан алынатын трипсинді шошқа парвовирусына тестілейді). Сонымен бірге ірі қара мал қанының сарысуын тексеру қажет. Ол адам үшін әлеуетті қауіпті вирустарды қамтымауы тиіс – бұқа ринотрахеиті мен 3 паратұмауын жұқтырған бұқа диареясы вирусы секілді).

Барлық тест түрлері шектеулі сезімталдыққа ие екенін ескеру қажет; мысалы, тестте вирустың төмен концентрациясын анықтау ықтималдығы зерттелетін үлгінің мөлшеріне байланысты. сондықтан көрсетілген тәсілдемелердің ешқайсысында препараттың вирустық қауіпсіздігін нақты айқындау абсолютті мүмкін емес.

ВИРУСТЫҚ ӘЛСІРЕТУ НЕМЕСЕ ЭЛИМИНАЦИЯ ПРОЦЕСТЕРІ

Вирустық элиминация және/немесе ДҚ құрамында вирусты әлсірету қажет болған жағдайда бастапқы шикізат пен материалдар мынадай әдістермен өңдеуге ұшырайды:

- физикалық (стерильдеу, бумен өңдеу, құрғақтай қыздыру, радиация, сүзгіден өткізу); (қысымда қаныққан су буымен, ыстық ауамен, сүзгіден өткізумен, иондайтын сәулелендірумен стерильдеу);

- химиялық (детергенттердің көмегімен липидтерді қамтитын суперкапсидті қабықшалы вирустарды бұзу);

- комбинациялық (арнайы антиденелермен бейтараптандыру, вирустарды хроматографиялық әдістермен шығару, химиялық агенттері бар суспензия түрінде қыздыру және басқа).

Өңдеудің кез келген пайдаланылатын әдістері валидтелген болуы және оларды өндіру кезінде дәрілік құралдарының вирустық контаминациясы тәуекелін айтарлықтай азайтуды қамтамасыз етуі тиіс.

ВИРУСТЫҚ ӘЛСІРЕТУ НЕМЕСЕ ЭЛИМИНАЦИЯ ПРОЦЕСТЕРІНІҢ ВАЛИДАЦИЯСЫ

Сынақ бір немесе одан көп вирус түрлерін анықтауы мүмкін алайда жеке сынақтардың ешқайсысы барлық белгілі вирустардың болуын растауға қабілетті емес. Бұған қоса, оң нәтиже алу мақсатында кез келген талдау жүйесі кейбір аздаған

вирустық контаминацияны талап етеді. Сынақтар сонымен бірге сынағаларды іріктеу және зерттеу кезінде статистикалық ауытқушылықтармен шектелген. Осыған байланысты, биологиялық дәрілік препаратта вирустардың болмауы фактісін растау көптеген жағдайда оларды анықтаудың тікелей сынағы есебінен ғана емес, сонымен қатар өндіру процесі оларды элиминациялауға немесе әлсіздендіруге қабілетті екенін растау арқылы да жүргізіледі.

Вирустарды элиминациялау процестерін валидтеу өндіру кезінде әлеуетті жұқтырған материалды, мысалы, қан плазмасын пайдаланатын ДҚ қауіпсіздігін қамтамасыз ететін маңызды факторлардың бірі болып табылады. Бұл туралы өндіру кезінде белгілі болмаған ДҚ вирустық агенттермен контаминацияланған жағдайлар кездесетініне байланысты элиминация процестерінің тиімділігін бағалау ерекше мәнге ие болады.

Егер бастапқы материал немесе шикізат жеткіліксіз сипатталған болса, мысалы, адамның немесе жануарлардың қаны, тіндері мен органдары немесе егер жасушаларды өсіру *in vivo* жағдайында жүзеге асырылған болса, вирустық контаминация ықтималдығы артады. Сондықтан өндіру процесі, әдетте, вирустарды әлсірету және (немесе) элиминациялаудың бір немесе бірнеше тиімді кезеңдерін қамтуы тиіс. Соңғы препаратта вирустардың болмауы көптеген жағдайда тек оларды әртүрлі валидтеу әдістерімен тікелей анықтаумен ғана емес, сонымен бірге вирустарды шығару және/немесе әлсіретіп тазалаудың қолданылатын режимінің қабілеттілігімен де расталады. ДҚ өндіру процесінің әртүрлі кезеңдерінде қажетті вирустардың болуы/болмауы тесттерінің типі мен көлемі және вирустарды элиминациялаудың толықтығын анықтау әртүрлі факторларға байланысты және әрбір нақты жағдай үшін жеке және тізбекті қаралуы тиіс. Анықталатын вирустардың табиғаты, жасушалар банкінің қасиеттері және оның сипаттамасы, өсіндінің қоректік ортасының компоненттері, өсіру әдістері, өндірістік үй-жайларды жоспарлау және жабдықтардың ерекшеліктері, жасушаларды өсіргеннен кейін вирустардың болуына/болмауына тестілеу нәтижелері, вирустарды элиминациялау процесінің қабілеттілігі, өнімнің типі және оны болжамды клиникалық пайдалану секілді факторларды назарға алу қажет.

ДҚ вирустардан тазарту әдістері мен бақыланатын көрсеткіштер бойынша талаптарды қоса алғанда өндіру процесінде оны тазарту деңгейін бақылау әдістері егжей-тегжей сипатталуы, негізделуі және валидтелуі тиіс. Тазарту процестері ДҚ қасиеттеріне кері ықпал етпейтініне көз жеткізу қажет. Моноклональды антиденелерді пайдалана отырып аффиндік хроматографияны қамтитын тазарту әдістерін қолданған кезде өндірісте пайдаланылатын осы және әлеуетті контаминанттар болып табылатын басқа да материалдар соңғы өнімнің сапасы мен қауіпсіздігін төмендетпейтіндігіне кепілдік беретін шаралар қабылдау қажет.

Өнімнің кез келген аралық немесе соңғы жартылай фабрикатын қайта өңдеуге арналған критерийлер мұқият белгіленген, валидтелген және негізделген болуы тиіс.

Дайын дәрілік нысандарға вирустардың түсуінің алдын алу үшін өндіру технологиясына олар үшін модельдік вирустар концентрациясының азаюы дәлелденген вирустардың вирустық әлсіреуі және/немесе элиминациясының бірнеше сатысын енгізу көзделеді. Әлеуетті вирустық контаминанттарды әлсірету/шығарып тастау бойынша рәсімдерді қосу ДҚ биологиялық белсенділігін төмендетпеуі тиіс.

ӨНДІРУ КЕЗЕҢДЕРІНДЕ ЖҰҚПАЛЫ ВИРУСТАРМЕН КОНТАМИНАЦИЯНЫҢ БОЛМАУЫНА СЫНАУ

Сынақтар ерекшеліктері және талдауға сезімталдығы бойынша сипатталған әдістермен жүргізілуі тиіс.

Адамның қанынан, қан плазмасынан, несепінен, органдары мен тіндерінен алынған ВЛС валидтелген әдістердің көмегімен В және С гепатиті, АИТВ-1 және АИТВ-2 вирустары маркерлерінің болмауымен расталуы тиіс.

203010004-2019

2.3.1.4. Өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанциялардың, дәрілік өсімдік препараттары мен оларды алу үшін пайдаланылатын экстрактілердің микробиологиялық тазалығына қойылатын талаптар

Осы жалпы фармакопоялық құжат дәрілік өсімдік шикізатының/өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік өсімдік препараттарының микробиологиялық тазалығының жарамдылық критерийлерін айқындайды.

Дәрілік өсімдік шикізатын/өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанцияларды және дәрілік өсімдік препараттарын микробиологиялық талдау кезінде эробтық микроорганизмдерді, ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтарды сандық анықтауды, сондай-ақ патогендік бактериялардың жекелеген түрлерінің бөлінуін сандық анықтауды жүргізеді. Талдауды 2.1.6.6, 2.1.6.7 және 2.1.6.9 жалпы фармакопоялық баптарға сәйкес жүргізеді. Дәрілік өсімдік шикізатының/өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанциялардың және оның негізіндегі дәрілік өсімдік препараттарының микробиологиялық тазалығының жарамдылығы критерийлері 2.3.1.4.-1-кестеде берілген.

Жекелеген дәрілік құралдардың сапасына қойылатын нормативтік талаптарды белгілеу және сапа бойынша нормативтік құжатты дайындау кезінде санаттардың цифрлық белгілері де, қолдану тәсіліне сәйкес сапаға қойылатын талаптарды көрсету де қолданылуы мүмкін.

Қажет болған жағдайда валидтік зерттеу барысында негізделген және дәлелденген болуы тиіс дәрілік өсімдік құралдарының микробиологиялық тазалығының өзге де жарамдылық критерийлері белгіленуі мүмкін.

Дәрілік өсімдік шикізаты/өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанциялар және дәрілік өсімдік препараттары аэробтық бактериялар мен саңырауқұлақтардың санына

қатысты біркелкі болып табылмайтынына байланысты микробиологиялық зерттеу нәтижелері мынадай түрде түсіндіріледі:

- 10^5 КОЕ кезінде - $5 \cdot 10^5$ артық емес;
- 10^7 КОЕ — $5 \cdot 10^7$ және т.б.

2.3.1.4.-1-кесте. - Өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанциялар мен оның негізіндегі дәрілік өсімдік препараттардың микробиологиялық тазалығының жарамдылық критерийлері

Санаттар	Өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік өсімдік препараттардың дәрілік нысандары	Жарамдылық критерийлері
4.А.	<i>Өсімдіктен алынған фармацевтикалық субстанциялар мен қайнаған суды пайдаланып дайындалған тұнба және қайнатпа түрінде қолданылатын дәрілік өсімдік препараттары</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да 107 КОЕ артық емес - Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да 105 КОЕ артық емес - <i>Escherichia coli</i> — 1 г-да 103 КОЕ артық емес - 25 г-да <i>Salmonella</i> текті бактериялардың болмауы
4.Б.	<i>Қайнаған суды пайдаланбай дәрілік нысан алуға арналған дәрілік өсімдік препараттары</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да 105 КОЕ артық емес - Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да 104 КОЕ артық емес - Өтке төзімді энтеробактериялар — 1 г-да 103 КОЕ артық емес - <i>Escherichia coli</i> болмауы — 1 г-да - 25 г-да <i>Salmonella</i> текті бактериялардың болмауы
3.2.	<i>Фармацевтикалық субстанциялар – дәрілік өсімдік шикізатты экстракция, дистилляция, сығу, фракциялау, тазарту, концентрациялау, ферментация және т.б. секілді әдістердің көмегімен өңдеуден кейін алынған субстанциялар (өнімдер)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 104 КОЕ артық емес - Ашытқы және өңезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес - 1 г-да (мл) <i>Escherichia coli</i> болмауы - 25 г-да (мл) <i>Salmonella</i> текті бактериялардың болмауы - 1 г-да (мл) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> болмауы

		<ul style="list-style-type: none"> - 1 г-да (мл) <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы - Өтке төзімді энтеробактериялар — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес
3.Б	<p><i>Ішке қабылдауға арналған дәрілік өсімдік препараттары – алдын ала өңдеу процесінде микробтық ластану деңгейін төмендету мүмкін болмайтын дәрілік өсімдік шикізаттан алынған</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Аэробты микроорганизмдердің жалпы саны — 1 г-да (мл) 104 КОЕ артық емес - Ашытқы және өнезденген саңырауқұлақтардың жалпы саны — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес - Өтке төзімді энтеробактериялар — 1 г-да (мл) 102 КОЕ артық емес - 1 г-да (мл) <i>Escherichia coli</i> болмауы - 10 г-да (мл) <i>Salmonella spp.</i> болмауы - 1 г-да (мл) <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы

203020000-2019

2.3.2.0. Қалдық органикалық еріткіштер БЕЛСЕНДІ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯЛАРДАҒЫ, ҚОСАЛҚЫ ЗАТТАРДАҒЫ ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДАҒЫ ҚАЛДЫҚ ОРГАНИКАЛЫҚ ЕРІТКІШТЕРДІҢ ҚҰРАМЫН РЕГЛАМЕНТТЕУ

Осы жалпы фармакопейлық құжатта өндіру нәтижесінде белсенді фармацевтикалық субстанцияларда, қосалқы заттарда және дәрілік препараттарда қалуы мүмкін еріткіштер құрамының рұқсат етілген нормалары көрсетілген. Көрсетілген талаптар олар Фармакопея бабының объектісі болып табылатындығына немесе табылмайтындығына қарамастан, барлық белсенді фармацевтикалық субстанцияларға, қосалқы заттарға және дәрілік препараттарға қатысты. Барлық субстанциялар мен дәрілік препараттар олардың қалдық органикалық еріткіштерді ықтимал қамтуына тексерілуі тиіс.

Егер пайдаланылатын рұқсат етілген нормалар төменде берілген мәндерге сәйкес келетін болса, нақты қалдық органикалық еріткіштерді қамтуына сынақ әдетте жеке фармакопейлық құжатта көрсетілмейді, себебі өндірушілер пайдаланатын еріткіштерде айырмашылықтар болуы мүмкін, бірақ осы жалпы фармакопейлық құжаттың талаптары *Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялар* жалпы фармакопейлық құжаты арқылы орындалуы тиіс. Өндіру процесінде пайдаланылатын еріткіштер туралы мәліметтер тіркеу құжатының құрамында уәкілетті органға ұсынылуы тиіс.

Егер тек 3-сыныптың ғана еріткіштері пайдаланылатын болса, онда олардың құрамын тексеру үшін не "*Кептіру кезінде массаның кемуі*" сынағы, не нақты еріткішті қамтуына ерекше сынақ пайдаланылуы мүмкін. Егер 3-сынып еріткіші үшін 0,5 %

артық шекті қамтылуы негізделген және шешілген болса, онда еріткішті қамтуына ерекше сынақ өткізу міндетті болып табылады.

1 немесе 2-сыныптың (немесе 3-сыныптың 0,5 % артық қамтитын) қалдық органикалық еріткіштерін тексеру үшін мүмкіндігінше 2.1.4.19. *Қалдық еріткіштерді сәйкестендіру және тексеру* жалпы фармакопеялық бабында сипатталған әдістемесі пайдалану қажет. Әйтпесе қолайлы валидтеу әдістемесін қолдану қажет.

Қалдық органикалық еріткіштерді сандық анықтау кезінде алынған нәтижені кептіру кезінде массаның кемуін анықтауды жүргізу жағдайларын қоспағанда, субстанцияны сандық талдауды көрсетеді.

1. КІРІСПЕ

Осы жалпы фармакопеялық құжаттың мақсаты науқастың қауіпсіздігі үшін дәрілік құралдардағы қалдық органикалық еріткіштердің қолайлы мөлшеріне ұсыныс беру болып табылады. Жалпы фармакопеялық құжат уыттылығы аз еріткіштерді пайдалануды ұсынады және кейбір қалдық органикалық еріткіштер үшін қолайлы деп есептелетін нормаларды қамтиды.

Дәрілік құралдардағы қалдық органикалық еріткіштер осы жалпы фармакопеялық құжатқа сәйкес белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды немесе дәрілік препараттарды өндіру кезінде пайдаланылатын немесе бөлінетін ұшпа органикалық заттар ретінде айқындалады. Бұл еріткіштер қолданылатын технологиялық процесте толығымен жойылмайды. Субстанцияны синтездеу үшін жарамды еріткішті таңдау оның шығуын арттыруы немесе кристал пішін, тазалығы және ерігіштігі секілді сипаттамаларын айқындауы мүмкін. Осылайша, еріткіш кейде синтездеу процесінде сыни параметр болуы мүмкін. Осы жалпы фармакопеялық құжат қосалқы заттар ретінде әдейі пайдаланылатын немесе құрамы бойынша сольваттарға жататын еріткіштерге қолданылмайды. Алайда мұндай өнімдерде еріткіштердің қамтылуы тексерілуі және негізделуі тиіс.

Терапевтік әсері болмағандықтан, барлық қалдық органикалық еріткіштер ерекшелік талаптарына, тиісті өндірістік практикаға (GMP) немесе сапаға қойылатын басқа талаптарға сәйкестікке дейін шығарылуы тиіс. Дәрілік құралдар қауіпсіздік бойынша белгіленген деректер нормасынан артық қалдық органикалық еріткіштерді қамтымауы тиіс. Белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды және дәрілік препараттарды өндіру кезінде "тәуекел-пайда" бағалауы тұрғысынан оларды қолдану жеткілікті негізделген болуы мүмкін жағдайларды қоспағанда, уыттылығы жоғары еріткіштерді (1-сынып, 2.3.2.0.-3-кесте) пайдаланбаған дұрыс. Уыттылығы аз еріткіштерді қамту (2-сынып, 2.3.2.0.-4-кесте) олардың әлеуетті қолайсыз ықпалынан пациенттерді қорғау үшін шектелген болуы тиіс. Практикада уыттылығы аз еріткіштерді (3-сынып, 2.3.2.0.-5-кесте) пайдаланған неғұрлым орынды. Осы фармакопеялық құжатқа енгізілген еріткіштердің толық тізімі 1-қосымшада ұсынылған.

Осы тізбе соңғы болып табылмайды, ол басқа да пайдаланылатын еріткіштермен толықтырылуы мүмкін. 1 және 2-сыныптың қалдық органикалық еріткіштерінің ұсынылатын рұқсат етілетін нормалары, сондай-ақ еріткіштерді сыныптау олардың қауіпсіздігіне қатысты жаңа деректер пайда болуына қарай өзгеруі мүмкін. Еріткіштер тізбесінде (1-қосымша) көрсетілмеген жаңа еріткішті қамтитын жаңа дәрілік құралды нарықта қолдану қауіпсіздігінің негіздемесі осы құжаттың тұжырымдамасына сүйенуі мүмкін.

2. ҚОЛДАНЫЛУ САЛАСЫ

Жалпы фармакопоялық құжаттың қолданылу саласы белсенді фармацевтикалық субстанцияларда, қосалқы заттарда және дәрілік препараттарда қалдық органикалық еріткіштерді қамтиды. Сондықтан, егер өндіру немесе тазарту процестері осындай еріткіштермен жүзеге асырылатыны белгілі болса, олардың қамтылуы бақылануы тиіс. Белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды немесе дәрілік препараттарды дайындау немесе тазарту процесінде пайдаланылатын немесе қалыптасатын еріткіштерді анықтау қажет. Қалдық органикалық еріткіштердің қамтылуын анықтау үшін дәрілік құралды сынақтан өткізуге де, дәрілік құралды өндіру процесінде пайдаланылған ингредиенттерге енетін олардың қамтылуы туралы ақпаратқа сәйкес жиынтық есептеу әдісін пайдалануға да болады. Егер есептеу нәтижелері негізінде қалдық органикалық еріткіштердің концентрациясы осы жалпы фармакопоялық құжатта ұсынылған шектен аспайтын болса, дәрілік препаратқа қалдық органикалық еріткіштерді қамтуына сынақ өткізудің қажеті жоқ. Алайда, егер есептелген концентрация ұсынылған шектен артық болса, дайындау процесі осы еріткіштің деңгейін қолайлы мөлшерге дейін азайтуға ықпал етуі мүмкін екенін анықтау үшін дәрілік препаратты тексеру қажет. Сондай-ақ, егер еріткіш оны өндіру процесінде пайдаланылатын болса, дәрілік препаратты сынақтан өткізу қажет.

Осы жалпы фармакопоялық құжат әлеуетті жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияларға, клиникалық сынақ сатысындағы қосалқы заттар мен дәрілік препараттарға, тіркелген дәрілік құралдарға қолданылмайды.

Осы жалпы фармакопоялық құжат оларды енгізу жолдарына қарамастан барлық дәрілік нысандарға қолданылады. Қысқа мерзімде (30 күн немесе одан да аз) немесе сыртқы қолдану секілді кейбір жағдайларда қалдық органикалық еріткіштердің неғұрлым жоғары деңгейі жарамды болуы мүмкін. Мұндай деңгейлерді бағалау әрбір нақты жағдайда жүргізілуі тиіс.

Қалдық органикалық еріткіштер бойынша қосымша ақпаратты 2-қосымшадан қараңыз.

3. ЖАЛПЫ ЕРЕЖЕЛЕР

3.1. ҚАЛДЫҚ ОРГАНИКАЛЫҚ ЕРІТКІШТЕРДІ ТӘУЕКЕЛ ДЕҢГЕЙІ БОЙЫНША СЫНЫПТАУ

Химиялық қауіпсіздік жөніндегі халықаралық бағдарлама (*International Program on Chemical Safety, IPCS*) уытты химиялық реагенттердің әсер етуінің рұқсат етілген нормаларын сипаттау үшін "ең жоғары рұқсат етілген күн сайын қолдану" (РКҚ) терминін пайдаланады, ал Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) мен басқа да ұлттық және халықаралық денсаулық сақтау ұйымдары мен институттар "тәуліктік қолданудың жарамды деңгейі" (ТҚЖД) терминін пайдаланады. Белгілі бір зат үшін ТҚЖД мәндерін шатастырмау үшін осы құжатта "рұқсат етілген тәуліктік әсер етуі" (РТӘ) термині белгіленген – бұл дәрілік препараттағы қалдық органикалық еріткіштің ең жоғары жарамды тәуліктік әсер етуі.

Осы жалпы фармакопепялық құжатта қаралатын қалдық органикалық еріткіштер олардың жалпыға ортақ қабылданған атаулары мен құрылымдық формулаларына сәйкес 1-қосымшада берілген. Олар адамның денсаулығы үшін ықтимал тәуекел деңгейі бойынша бағаланды және 3 сыныпқа бөлінген:

1-сынып: Пайдалануға болмайтын еріткіштер (жоғары уытты еріткіштер)

Бұларға адам үшін канцерогендігі белгілі; оның болу ықтималдығы жоғары және қоршаған ортаға қауіпті заттар жатады.

2-сынып: Пайдаланылуын шектеу қажет еріткіштер (геноуытты емес еріткіштер)

Бұларға жануарлар үшін геноуыттылығы емес канцерогенді заттар немесе нейроуыттылық немесе тератогенділік секілді қайтарымсыз құбылыстардың ықтимал себебі болып табылатын еріткіштер жатады.

Бұл сыныпқа сонымен бірге едәуір, бірақ қайтарымды уытты әсер етуі болжамды еріткіштер жатады.

3-сынып: Уыттылығы төмен еріткіштер (уыттылығы аз еріткіштер)

Бұларға адам үшін уыттылығы төмен әлеуетті еріткіштер жатады; олар үшін адам денсаулығына қауіп туралы шартты ақпаратпен шекті қамтылуын анықтау талап етілмейді. 3-сыныптың еріткіштері 50 мг/тәулік және жоғары РТӘ иеленеді.

3.2. ШЕКТІ ӘСЕР ЕТУІН АЙҚЫНДАУ ӘДІСТЕРІ

3-қосымшада қалдық органикалық еріткіштердің рұқсат етілген тәуліктік әсерін айқындау әдістері ұсынылған.

3.3. 2-СЫНЫП ЕРІТКІШТЕРІНІҢ ШЕКТІ ҚҰРАМЫН АЙҚЫНДАУ ТӘСІЛДЕРІ

2-сынып еріткіштерінің шекті құрамын есептеудің мынадай тәсілдері қолданылады.

1-тәсіл: дәрілік құралды тәуліктік қолдану 10 г құрайды деген болжаммен (1) теңдеудің көмегімен есептелген 2.3.2.0.-4-кестедегі ppm концентрацияның рұқсат етілген нормалары қолданылады.

$$\text{Концентрация (ppm)} = \frac{1000 \cdot \text{РТЭ}}{\text{доза}}, (1)$$

мұндағы РТЭ мг/тәулік, ал доза — г/тәулік.

Қалдық органикалық еріткіштердің осы рұқсат етілген нормалары барлық субстанциялар, қосалқы заттар мен дәрілік препараттар үшін жарамды деп есептеледі. Сондықтан, егер тәуліктік доза белгісіз немесе белгіленбеген болса, осы тәсіл қолданылуы мүмкін. Егер дәрілік препараттың құрамына енетін барлық қосалқы заттар мен белсенді фармацевтикалық субстанцияларда қалдық органикалық еріткіштердің қамтылуы 2.3.2.0.-4-кестеде берілген рұқсат етілген нормаларды қанағаттандыратын болса, онда осы компоненттердің барлығын кез келген пропорцияда пайдалануға рұқсат етіледі. Егер дәрілік құралдың тәуліктік дозасы 10 г аспайтын болса, онда одан әрі ешқандай есептеу талап етілмейді. 10 г асатын дозада қолданылатын дәрілік препараттардағы қалдық органикалық еріткіштердің шекті қамтылуын анықтау 2-тәсілді пайдалана отырып жүргізілуі тиіс.

2-тәсіл. Дәрілік препараттың әрбір компонентінде қалдық органикалық еріткіштердің қамтылуы 1-тәсілді пайдалана отырып регламенттелген рұқсат етілген нормаларға сәйкес келуі қажет емес. Дәрілік құралда қалдық органикалық еріткіштің шекті қамтылуын 2.3.2.0.-4-кестеде берілген РТЭ (мг/тәулік) мен дәрілік препараттың ең жоғары тәуліктік дозасының белгілі мәнін пайдалана отырып, (1) формуламен анықтауға болады. Мұндай рұқсат етілген нормалар қалдық органикалық еріткіштің қамтылуы іс жүзінде қол жеткізілетін ең аз деңгейге дейін төмендегені көрсетілген жағдайда қолдануға жарамды болып табылады. Рұқсат етілген нормалар талдамалық нақтылыққа, өндірістік мүмкіндікке қатысты шынайы болуы және заманауи өндірістік стандартқа сәйкес келуі тиіс.

2-тәсіл дәрілік препараттың әрбір компонентінде болатын қалдық органикалық еріткіштің мөлшерін жалпы қосып есептеуді көздейді. Еріткіштің тәулігіне жалпы қамтылуы РТЭ-ден төмен болуы тиіс.

Дәрілік препараттағы ацетонитрилдің шекті қамтылуын есептеу үшін 1-тәсіл мен 2-тәсілді пайдалануды қарастырамыз. Ацетонитрил үшін РТЭ — 4,1 мг/тәулік. Осылайша, 1-тәсілді пайдаланғанда оның рұқсат етілген нормасы — 410 ppm. Дәрілік препаратты тәулігіне ең жоғары тұтыну массасы — 5,0 г. Дәрілік препарат екі қосалқы затты қамтиды. Дәрілік препараттың құрамы мен ацетонитрилді есептелген қамту шегі 2.3.2.0.-1-кестеде берілген.

1 қосалқы заттағы ацетонитрилдің концентрациясы 1-тәсілді пайдаланып белгіленген рұқсат етілген норманы қанағаттандырады, бірақ оның фармацевтикалық субстанциядағы, 2 қосалқы заттағы және дәрілік препараттағы концентрациясы балама

белгіленген норманы қанағаттандырмайды. Дегенмен, 2-тәсілді пайдаланып белгіленген дәрілік препараттағы ацетонитрилдің қамтылуы 4,1 мг/тәулік рұқсат етілген нормадан аспайды және тиісінше осы құжаттың ұсынымдарына сәйкес келеді.

2.3.2.0.-1-кесте. — Дәрілік құралдың құрамы және ацетонитрилдің есептік шекті қамтылуы (1-мысал)

Компонент	Құрамындағы мөлшері, г	Ацетонитрилді қамтуы, ppm	Тәуліктік әсер етуі, мг
Фармацевтикалық субстанция	0,3	800	0,24
Қосалқы зат 1	0,9	400	0,36
Қосалқы зат 2	3,8	800	3,04
Дәрілік препарат	5,0	728	3,64

Қалдық органикалық еріткіш ретінде ацетонитрил үшін басқа мысалды қарастырамыз. Дәрілік препаратты тәулігіне ең жоғары қолдану массасы — 5,0 г, және дәрілік препарат екі қосалқы затты қамтиды. Дәрілік препараттың құрамы мен ацетонитрилдің есептелген шекті қамтылуы 2.3.2.0.-2-кестеде берілген.

Бұл жағдайда дәрілік препараттағы ацетонитрилдің концентрациясы 1-тәсілді де, 2-тәсілді де пайдаланып есептелген рұқсат етілген норманы қанағаттандырмайды. Өндіруші ацетонитрилдің қамтылуы өндіру процесін төмендетуі мүмкін екендігін анықтау үшін дәрілік препаратқа сынақ жүргізуі мүмкін. Егер ацетонитрилдің қамтылуы өндіріс процесінде рұқсат етілген нормаға дейін азаймайтын болса, өндіруші дәрілік препаратта ацетонитрилдің концентрациясын азайту үшін басқа шаралар қабылдауы тиіс. Егер барлық қабылданған шаралар қалдық органикалық еріткіштің қамтылу деңгейін төмендетуге мүмкіндік бермейтін болса, онда айрықша жағдайларда өндіруші еріткіштің қамтылуын осы құжаттың нормаларына дейін азайтуға бағытталған қабылданған шаралар туралы түйіндеме дайындауы және қалдық органикалық еріткіштің неғұрлым жоғары деңгейін қамтитын дәрілік препаратты пайдалануға рұқсат алу үшін "тәуекел-пайда" талдауын жүргізуі мүмкін.

2.3.2.0.-2-кесте. — Дәрілік құралдың құрамы және ацетонитрилдің есептік шекті қамтылуы (2-мысал)

Компонент	Құрамындағы мөлшері, г	Ацетонитрилді қамтуы, ppm	Тәуліктік әсер етуі, мг
Фармацевтикалық субстанция	0,3	800	0,24
Қосалқы зат 1	0,9	2000	1,80
Қосалқы зат 2	3,8	800	3,04
Дәрілік препарат	5,0	1016	5,08

3.4. ТАЛДАМАЛЫҚ ӘДІСТЕМЕЛЕР

Қалдық органикалық еріткіштерді, әдетте, хроматографиялық әдістерді, атап айтқанда газды хроматографиямен анықтайды. Қалдық органикалық еріткіштердің

қамтылуын анықтау үшін фармакопояларда сипатталған кез келген қолайлы әдістемелер пайдаланылуы мүмкін. Басқаша айтқанда, өндірушілер нақты қолдану үшін неғұрлым қолайлы валидтелген талдамалық әдістемені таңдауда еркін болуы тиіс. Егер тек 3-сыныптың еріткіштері ғана болатын болса, мысалы, кептіру кезінде массаның кемуі секілді ерекше емес бақылау әдістері пайдаланылуы мүмкін.

Қалдық органикалық еріткіштердің бақылау әдістемелерін валидациялау ЕАЭО "Талдамалық әдістемелерді валидациялау жөніндегі нұсқаулық" құжатына сәйкес келуі тиіс.

3.5. ҚАЛДЫҚ ОРГАНИКАЛЫҚ ЕРІТКІШТЕРДІ ҚАМТУ ТУРАЛЫ АҚПАРАТ

Осы жалпы фармакопоялық құжаттың талаптарына сәйкес келу үшін дәрілік препараттарды өндірушілерге қосалқы заттарда немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияларда қалдық органикалық еріткіштерді қамту туралы нақты ақпарат қажет. Дәрілік құралдарды өндірушілерге белсенді фармацевтикалық субстанцияларды немесе қосалқы заттарды жеткізушілер тапсыруы мүмкін қалдық органикалық еріткіштерді қамтуы туралы ақпарат мынадай нұсқаларда ұсынылуы мүмкін:

- тек 3-сыныптың қалдық органикалық еріткіштері болуы мүмкін. Құрғату кезінде массаның кемуі кемінде 0,5 %;

- тек 2-сыныптың қалдық органикалық еріткіштері болуы мүмкін; олардың әрқайсысының қамтуы 1-тәсілмен есептелген шекті қамтудан аспауы тиіс; одан әрі жеткізуші әрбір қалдық органикалық еріткіштердің атауын көрсетеді;

- 2 және 3-сыныптардың қалдық органикалық еріткіштері болуы мүмкін; 2-сынып еріткіштерінің әрқайсысының қамтуы 1-тәсілге сәйкес рұқсат етілген нормалардан аспайды, ал 3-сынып еріткіштерінің қамтуы – кемінде 0,5 %.

Егер 1-сынып еріткіштері болуы мүмкін болса, онда олардың әрқайсысы сәйкестендірілуі және сандық анықталуы тиіс.

"Болуы мүмкін" өндірудің қорытынды сатысында пайдаланылатын және өндірудің ерте сатыларында пайдаланылатын және бекітілген (валидтелген) процеспен толығымен шығарылмайтын еріткіштерге қатысты.

Егер 2-сыныптың қалдық органикалық еріткіштері 1-тәсілге сәйкес рұқсат етілген нормалардан жоғары мөлшерде болатын болса, ал 3-сыныптың қалдық органикалық еріткіштерді қамтуы 0,5 % артық болса, онда олардың әрқайсысы сәйкестендірілуі және сандық анықталуы тиіс.

4. ҚАЛДЫҚ ОРГАНИКАЛЫҚ ЕРІТКІШТЕРДІ ШЕКТІ ҚАМТУ

4.1. ПАЙДАЛАНУҒА БОЛМАЙТЫН ЕРІТКІШТЕР

1-сынып еріткіштері жоғары уыттылығына және қоршаған ортаға зиянды әсер етуіне байланысты белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды және дәрілік препараттарды өндіруде пайдаланылмауы тиіс. Алайда, терапевтік әсері мықты байқалатын дәрілік препаратты өндіру үшін оларды пайдалану қажет болған жағдайда, басқа негіздеме болмаған кезде 2.3.2.0-3-кестеге сәйкес олардың мөлшері

шектеулі болуы тиіс. 1,1,1-Трихлорэтан 2.3.2.0.-3-кестеге енгізілген, себебі ол қоршаған орта үшін қауіпті. 1500 ppm белгіленген рұқсат етілген норма қауіпсіздік бойынша деректер шолуында негізделген.

2.3.2.0.-3-кесте. — Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардағы 1-сынып еріткіштері (қолдануға болмайтын еріткіштер)

Еріткіш	Концентрациялық шегі, ppm	Әсер етуі
Бензол	2	Канцероген
Төрт хлорлы көміртегі	4	Уытты және қоршаған орта үшін қауіпті
1,2-Дихлорэтан	5	Уытты
1,1-Дихлорэтен	8	Уытты
1,1,1-Трихлорэтан	1500	Қоршаған орта үшін қауіпті

4.2. ПАЙДАЛАНЫЛУЫН ШЕКТЕУ ҚАЖЕТ ЕРІТКІШТЕР

2.3.2.0.-4-кестеде берілген еріткіштердің қамтылуы олардың уыттылығына байланысты дәрілік құралдарда шектелген болуы тиіс. РТӘ деректері 0,1 мг/тәулік дейін нақтылықпен берілген, ал олардың концентрациялары — 10 ppm дейін. Белгіленген мәндер анықтаудың қажетті талдамалық нақтылығын көрсетпейді. Нақтылық әдістемелерді валидтеу процесінде белгіленуі тиіс.

2.3.2.0.-4-кесте. — Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардағы 2-сынып еріткіштері

Еріткіш	РТӘ, мг/тәулік	Концентрациялық шегі, ppm
Ацетонитрил	4,1	410
Гексан	2,9	290
А,А-Диметилацетамид	10,9	1090
А,А-Диметилформамид	8,8	880
1,2-Диметоксиэтан	1,0	100
1,4-Диоксан	3,8	380
Дихлорметан	6,0	600
1,2-Дихлорэтен	18,7	1870
Ксилол*	21,7	2170
Кумол	0,7	70
Метанол	30,0	3000
Метилбутилкетон	0,5	50
Метилизобутилкетон	45,0	4500
А-Метилпирролидон	5,3	530
Метилциклогексан	11,8	1180
2-Метоксиэтанол	0,5	50
Нитрометан	0,5	50
Пиридин	2,0	200
Сульфолан	1,6	160
Тетрагидрофуран	7,2	720

Тетралин	1,0	100
Толуол	8,9	890
1,1,2-Трихлорэтен	0,8	80
Формаид	2,2	220
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60
Циклогексан	38,8	3880
Этиленгликоль	6,2	620
2-Этоксиэтанол	1,6	160

* Әдетте 60 % м-ксилол, 14 % п-ксилол, 9 % о-ксилола және 17 % этилбензол.

4.3. УЫТТЫЛЫҒЫ АЗ ЕРІТКІШТЕР

3-сынып еріткіштері (2.3.2.0.-5-кестеде ұсынылған) уыттылығы аз және адамның денсаулығы үшін қауіпті аз еріткіштерге жатқызылуы мүмкін. 3-сынып әдетте дәрілік препараттарда рұқсат етілетін концентрацияларда адамның денсаулығы үшін қауіпті ретінде белгілі еріткіштерді қамтымайды. Алайда 3-сынып еріткіштерінің көбісі үшін уыттылығы мен концентрогенділігін ұзақ мерзімге зерттеу жүргізілмеген. Қолжетімді деректер олардың өткір немесе қысқа мерзімді сынақтарда уыттылығы аз екенін көрсетеді және геноуыттылыққа сынақтарда теріс нәтиже береді (геноуыттылық байқалмайды). Осы қалдық органикалық еріткіштерді 50 мг/тәулікке тең немесе одан төмен қамту (1-тәсіл бойынша 5000 ppm немесе 0,5 % сәйкес келеді) негіздемесіз жарамды деп есептеледі. Сонымен бірге тиісті өндірістік практика талаптарына (GMP) жауап беретін өндіріс мүмкіндіктерімен белгіленген жағдайда аса жоғары мәндерге де рұқсат берілуі мүмкін.

2.3.2.0.-5-кесте. — GMP талаптарымен немесе сапаға қойылатын басқа да талаптармен шектелген болуы тиіс 3-сынып еріткіштері

Анизол	2-Метил-1-пропанол
Ацетон	Құмырсқа қышқылы
1-Бутанол	Пентан
2-Бутанол	1-Пентанол
Бутилацетат	1-Пропанол
трет-Бутилметил эфирі	2-Пропанол
Гептан	Пропилацетат
Диметилсульфоксид	Триэтиламин
Изобутилацетат	Сірке қышқылы
Изопропилацетат	Этанол
Метилацетат	Этилацетат
3-Метил-1-бутанол	Этил эфирі
Метилэтилкетон	Этилформиат

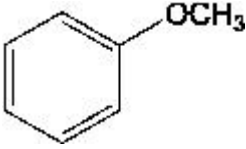
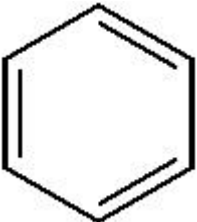
4.4. ОЛАРДЫҢ НЕГІЗІНДЕ РТӘ БЕЛГІЛЕНЕТІН УЫТТЫЛЫҒЫ ТУРАЛЫ ҚАЖЕТТІ ДЕРЕКТЕРІ ЖОҚ ЕРІТКІШТЕР

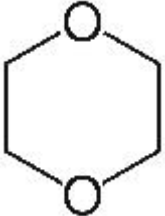
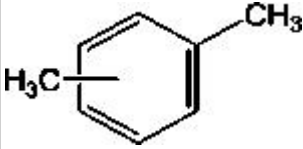
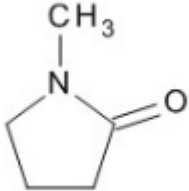
2.3.2.0.-6-кестеде ұсынылған еріткіштер де қосалқы заттарды, белсенді фармацевтикалық субстанцияларды немесе дәрілік препараттарды өндірушілер үшін қызығушылық тудыруы мүмкін. Алайда олар үшін уыттылығы туралы негізделген деректер жоқ. Өндірушілер осы еріткіштердің дәрілік препараттардағы қалдығының қамтылуын өздері негіздеуі тиіс.

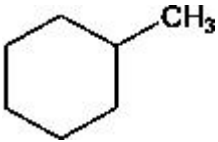
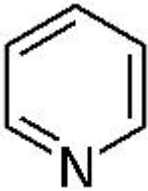
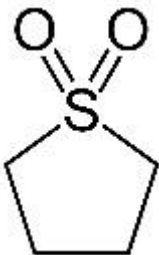

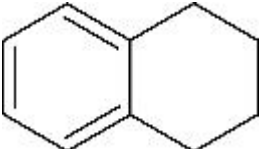
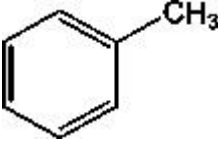
2.3.2.0.-6-кесте. — Уыттылығы туралы негізделген деректері жоқ еріткіштер

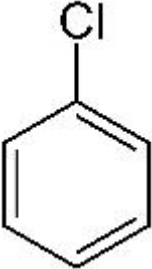
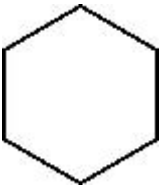
1,1-Диметоксиметан	Метилизопропилкетон
2,2-Диметоксипропан	Метилтетрагидрофуран
1,1-Диэтоксипропан	Петролейн эфирі
Изооктан	Трифторсірке қышқылы
Изопропил эфирі	Трихлорсірке қышқылы

1-ҚОСЫМША. ЖАЛПЫ ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ ҚҰЖАТҚА ЕНГІЗІЛГЕН ЕРІТКІШТЕРДІҢ ТІЗІМІ

Еріткіш	Екінші атауы	Құрылысы	Сыныбы
Анизол	Метоксибензол		3-сынып
Ацетон	2-Пропанон, пропан-2-он	CH ₃ COCH ₃	3-сынып
Ацетонитрил		CH ₃ CN	2-сынып
Бензол			1-сынып
1-Бутанол	<i>n</i> -Бутил спирті, бутан-1-ол	CH ₃ [CH ₂] ₃ OH	3-сынып
2- Бутанол	<i>втор</i> -Бутил спирті, бутан-2-ол	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₃	3-сынып
Бутилацетат	Сірке қышқылының бутил эфирі	CH ₃ COO[CH ₂] ₃ CH ₃	3-сынып
<i>трет</i> -Бутилметил эфирі	2-Метокси-2-метилпропан	(CH ₃) ₃ COCH ₃	3-сынып
Гексан	<i>n</i> -Гексан	CH ₃ [CH ₂] ₄ CH ₃	2-сынып
Гептан	<i>n</i> -Гептан	CH ₃ [CH ₂] ₅ CH ₃	3-сынып
<i>N,N</i> -Диметилацетамид	ДМА	CH ₃ CON(CH ₃) ₂	2-сынып
Диметилсульфоксид	Метилсульфинилметан, метилсульфоксид, ДМСО	(CH ₃) ₂ SO	3-сынып
<i>N,N</i> -Диметилформаид	ДМФА	HCON(CH ₃) ₂	2-сынып

1,2-Диметоксиэтан	Этиленгликоль диметил эфірі, моноглим, диметилцеллозоль	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	2-сынып
1,4-Диоксан	<i>l</i> -Диоксан, [1,4]диоксан		2-сынып
Дихлорметан	Метиленхлорид	CH_2Cl_2	2-сынып
1,2-Дихлорэтан	<i>сим</i> -Дихлорэтан, этилендихлорид, этиленхлорид	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	1-сынып
1,1-Дихлорэтен	1,1-Дихлорэтилен, винилиденхлорид	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	1-сынып
1,2-Дихлорэтен	1,2-Дихлорэтилен, ацетилендихлорид	$\text{CHCl}=\text{CHCl}$	2-сынып
Изобутилацетат	Сірке қышқылының изобутил эфірі	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3-сынып
Изопропилацетат	Сірке қышқылының изопропил эфірі	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	3-сынып
Ксилол*	Диметилбензол		2-сынып
Кумол	Изопропилбензол, (1-метилэтил)бензол		2-сынып
Метанол	Метил спирті	CH_3OH	2-сынып
Метилацетат	Сірке қышқылының метил эфірі	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	3-сынып
3-Метил-1-бутанол	Изоамил спирті, изопентил спирті, 3-метилбутан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3-сынып
Метилбутилкетон	2-Гексанон, гексан-2-он	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{COCH}_3$	2-сынып
Метилизобутилкетон	4-Метилпентан-2-он, 4-метил-2-пентанон, МИБК	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3-сынып
<i>N</i> -Метилпирролидон	1-Метилпирролидин-2-он, 1-метил-2-пирролидинон		2-сынып
2-Метил-1-пропанол	Изобутил спирті, 2-метилпропан-1-ол		3-сынып

		$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	
Метилциклогексан	Циклогексилметан		2-сынып
Метилэтилкетон	2-Бутанон, МЭК, бутан-2-он	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	3-сынып
2-Метоксиэтанол	Метилцеллозольв	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-сынып
Құмырсқа қышқылы		HCOOH	3-сынып
Нитрометан		CH_3NO_2	2-сынып
Пентан	<i>n</i> -Пентан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_3$	3-сынып
1-Пентанол	Амил спирті, пентан-1-ол, пентил спирті	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2\text{OH}$	3-сынып
Пиридин			2-сынып
1-Пропанол	Пропан-1-ол, Пропил спирті	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3-сынып
2-Пропанол	Пропан-2-ол, Изопропил спирті	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	3-сынып
Пропилацетат	Сірке қышқылының пропил эфирі	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-сынып
Сульфолан	Тетрагидропиридин-1,1-диоксид		2-сынып
Тетрагидрофуран	Тетраметиленоксид, Оксациклопентан		2-сынып
Тетралин	1, 2, 3, 4 - Тетрагидронафталин		2-сынып
Толуол	Метилбензол		2-сынып

1,1,1-Трихлорэтан	Метилхлороформ	CH_3CCl_3	1-сынып
1,1,2-Трихлорэтен	Трихлорэтен	$\text{HCIC}=\text{CCl}_2$	2-сынып
Төрт хлорлы көміртегі	Тетрахлорметан	CCl_4	1-сынып
Сірке қышқылы	Этан қышқылы	CH_3COOH	3-сынып
Формаид	Метанаид	hconh_2	2-сынып
Хлоробензол			2-сынып
Хлороформ	Трихлорметан	CHCl_3	2-сынып
Циклогексан	Гексаметилен		2-сынып
Этанол	Этил спирті	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	3-сынып
Этилацетат	Сірке қышқылының этил спирті	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	3-сынып
Этиленгликоль	1,2-Дигидроксиэтан, 1,2-этандиол	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-сынып
Этил спирті	Диэтил эфирі, этоксиэтан, 1,1'-оксибисэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	3-сынып
Этилформиат	Құмырсқа қышқылының этил эфирі	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	3-сынып
2-Этоксиэтанол	Целлозольв	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-сынып

* Әдетте 60 % м-ксилол, 14 % п-ксилол, 9 % о-ксилол және 17 % этилбензол.

2-ҚОСЫМША. ҚОСЫМША ДЕРЕКТЕР

A2.1. Органикалық ұшпа еріткіштердің қоршаған ортаға ықпалы

Фармацевтикалық өндірісте жиі пайдаланылатын кейбір қалдық органикалық еріткіштер "Қоршаған орта саулығының критерийлері" (Environmental Health Criteria, *ЕНС*) және "Тәуекелдік біріктірілген ақпараттық жүйесі" (Integrated Risk Information System, *IRIS*) монографияларында уытты химиялық қосылыстар тізбесіне енгізілген. Химиялық қауіпсіздік жөніндегі халықаралық бағдарлама (International Programme on Chemical Safety, *IPCS*), АҚШ Қоршаған ортаны қорғау жөніндегі басқармасы (United States Environmental Protection Agency, *USEPA*), АҚШ тамақ өнімдері және дәрілік препараттар сапасын бақылау жөніндегі басқармасы (United States Food and Drug

Administration, *USFDA*) секілді топтардың міндеттеріне химиялық заттардың рұқсат етілген әсер ету деңгейін анықтау кіреді. Олардың негізгі мақсаты – адам денсаулығы мен қоршаған ортаны ұзақ уақыт әсер ету нәтижесінде химиялық қосылыстардың ықтимал жағымсыз әсерінен қорғау. Әсер етудің рұқсат етілген ең жоғары, қауіпсіз нормаларын бағалау үшін пайдаланылатын әдістер әдетте ұзақ мерзімді зерттеулерге негізделеді. Ұзақ мерзімді зерттеулердің деректері қолжетімсіз болған кезде тәсілдемені түрлендірумен қысқа мерзімді сынақтардың деректері пайдаланылуы мүмкін, мысалы, корреляцияның неғұрлым жоғары коэффициенттерін пайдалану. Осы жалпы фармакопеялық құжатта сипатталған тәсілдеме, ең алдымен, қоршаған орта тұрғындарына, атап айтқанда ауаға, азық-түлікке, ауыз суға және т.б. ұзақ мерзімді әсер етуге немесе өмір бойы әсер етуге жатады.

A2.2. Дәрілік құралдардағы қалдық органикалық еріткіштер

Осы жалпы фармакопеялық құжатта рұқсат етілген әсер ету нормалары *ЕСН* және *IRIS* монографияларында берілген әдістемелер мен уыттылық деректеріне сәйкес белгіленген. Алайда әсер етудің рұқсат етілген нормаларын белгілеу кезінде дәрілік құралдарды синтездеу және дайындау процесінде пайдаланылатын қалдық органикалық еріткіштерге қатысты кейбір рұқсат берулер қабылдануы мүмкін, атап айтқанда:

1) пациенттер (барлық тұрғындар емес) дәрілік құралдарды ауруды емдеу үшін немесе инфекцияның немесе аурудың туындауының алдын алу мақсатында профилактика үшін пайдаланады;

2) пациенттердің өмірін ұзартуға әсер етуі туралы болжам дәрілік құралдардың басым бөлігі үшін міндетті емес, бірақ адамның денсаулығы үшін тәуекелді азайту үшін қалыпты гипотеза ретінде қаралуы мүмкін;

3) қалдық органикалық еріткіштер –фармацевтикалық өндірістің даусыз компоненттері және көбіне дәрілік құралдардың құрамдас бөлігі болып табылады;

4) қалдық органикалық еріткіштер айрықша мән-жайлардан басқа, ұсынылатын концентрациядан аспауы тиіс;

5) қалдық органикалық еріткіштердің жарамды концентрацияларын анықтау үшін пайдаланылатын токсикологиялық сынақтар туралы деректер, мысалы, Экономикалық ынтымақтастық және даму ұйымы (ЭЫДҰ) құжаттарында және *USFDA* Қызыл Кітапта сипатталған тиісті хаттамаларды пайдалана отырып, белгіленуі тиіс.

3-ҚОСЫМША. ӘСЕР ЕТУДІҢ РҰҚСАТ ЕТІЛГЕН НОРМАЛАРЫН БЕЛГІЛЕУ ӘДІСТЕРІ

1-сынып концерогендік еріткіштерінің қауіп деңгейін бағалау үшін Гейлор-Коделл әдісін қолданады. Әсер етудің рұқсат етілген нормаларын белгілеу үшін математикалық модельдерді пайдалана отырып экстраполяцияны концерогенділік туралы сенімді деректер болған жағдайларда ғана қолдану қажет. 1-сыныптық еріткіштері үшін әсер

ету шектері әсер байқалмайтын деңгеуді анықтауға арналған корреляция коэффициентінің жоғары мәнін (мысалы, 10 000-нан 100 000-ға дейін) пайдалана отырып айқындалуы мүмкін. Осы еріткіштерді табу және сандық анықтауды валидтелген талдамалық әдістемемен жүргізу қажет.

Осы жалпы фармакопоялық құжатта 2-сынып еріткіштері үшін әсер ету шектері дәрілік құралдардағы әсер етудің рұқсат етілген нормаларды анықтау әдістемелеріне (*Pharmacopeial Forum*, қараша-желтоқсан 1989 ж.) және адам денсаулығына қатысты химиялық заттардың қауіпін бағалау үшін *IPCS* қабылдаған әдістерге (*Environmental Health Criteria 170*, ДСҰ, 1994) сәйкес РТӘ мәнін есептеу арқылы белгіленді. Бұл әдістер *USEPA (IRIS)*, *USFDA (Қызыл Кітап)* және т.б пайдаланатындарға ұқсас. РТӘ мәндерінің қайдан алынғанын түсіндіру үшін әдіс төменде сипатталған. Осы құжаттың 4-бөліміндегі кестеде берілген РТӘ мәндерін пайдалану үшін бұл есептеулерді жүргізу қажет емес.

Жануарларға жүргізілген эксперименттерде РТӘ мәндерін әсер байқалмайтын деңгейге (УННЭ) немесе ең төмен әсер байқалатын деңгейге (МУНЭ) қатысты мына формула бойынша есептейді:

$$РТӘ = \frac{УННЭ \cdot \text{Дене салмағы}}{F1 \cdot F2 \cdot F3 \cdot F4 \cdot F5}$$

РТӘ мәнін басым жағдайда УННЭ негізінде алады. Егер УННЭ мәндері белгісіз болса, МУНЭ мәндері пайдаланылуы мүмкін. Мұнда адамға экстраполяциялау үшін ұсынылған жануарлардан алынған деректерді корреляциялау коэффициенттері – "Қоршаған орта саулығы критерийлері" (*Environmental Health Criteria 170*, ДСҰ, Женева, 1994) монографиясында пайдаланылған "белгісіздік коэффициенттері" және "*Pharmacopeial Forum*"-да пайдаланылған "корреляция коэффициенттері" немесе "қауіпсіздік коэффициенттері" болып табылады. Барлық есептеулерде дәрілердің қолданылу тәсіліне тәуелсіз 100% жүйелі әсер етуі туралы болжам қабылданады.

Корреляция коэффициенттері

$F1$ — түрлер арасында экстраполяцияны есептеуге арналған корреляция коэффициенті;

$F1 = 5$ егеуқұйрықтарға сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау кезінде;

$F1 = 12$ тышқандарға сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау кезінде;

$F1 = 2$ иттерге сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау кезінде;

$F1 = 2,5$ үй қояндарына сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау кезінде;

$F1 = 3$ маймылдарға сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау кезінде;

$F1 = 10$ басқа жануарларға сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау кезінде.

$F1$ тиісті жануарлар түрлері мен адам денесінің салмағына дененің жоғарғы қабаты алаңының ара-қатынасын назарға алады. Беткі қабаттың алаңы мынадай тәсілмен есептеледі:

$$S - km^{0,67},$$

мұндағы: m — дене салмағы;

k — 10-ға тең константа.

Теңдеуде пайдаланылатын дененің салмағы 2.3.2.0.-7-кестеде берілген.

$F2$ — жеке өзгергіштікті есепке алатын 10 коэффициенті. 10-ға тең коэффициентті әдетте барлық органикалық еріткіштерге қолданады және осы жалпы фармакопоя құжатында пайдаланады.

$F3$ — қысқа мерзімде әсер ету кезінде уыттылықты зерттеуде есептеуге арналған айнымалы коэффициент.

$F3 =$ кемінде жануарлардың тіршілік ету ұзақтығының жартысына тең кезең ішінде жүргізілетін сынақтар үшін 1 (кеміргіштер мен үй қояндары үшін 1 жыл; иттер, мысықтар және маймылдар үшін 7 жыл).

$F3 =$ органогенездің бүкіл кезеңін қамтитын репродуктивті (өз төлінен өсіру) сынақтар үшін 1.

$F3 =$ кеміргіштерге 6 ай немесе кеміргіштер еместерге 3,5 жыл ішінде жүргізілетін сынақтар үшін 2.

$F3 =$ кеміргіштерге 3 айлық немесе кеміргіштер еместерге 2 жылдық сынақтар үшін 5.

$F3 =$ неғұрлым қысқа уақытқа созылатын сынақтар үшін 10.

Барлық аралық сынақтар үшін неғұрлым жоғары коэффициентті пайдалану қажет (мысалы, кеміргіштерге 9 айлық сынақ үшін коэффициент = 2 пайдаланылады).

$F4$ — еріткіштің уыттылығы жоғары кезде қолданылуы мүмкін коэффициент, мысалы, геноуытты емес канцерогендік, нейроуытты немесе тератогендік. Репродуктивті уыттылық сынақтарында мынадай коэффициенттер пайдаланылады:

$F4 =$ аналық уыттылықпен (интоксикациямен) байланысты эмбриональды уыттылық үшін 1;

$F4 =$ аналықпен байланысты емес эмбриональды уыттылық (интоксикация) үшін 5;

$F4 =$ аналық интоксикациямен байланысты тератогендік әсер үшін 5;

$F4 =$ аналық интоксикациямен байланысты емес тератогендік әсер үшін 10.

$F5$ — егер УННЭ (әсер тудырмайтын деңгей) белгіленбеген жағдайда қолданылуы мүмкін айнымалы коэффициент. Тек МУНЭ деңгейінің (ең аз әсер тудыратын деңгей)

деректері ғана қолжетімді болған кезде уыттылық деңгейіне қарай 10-ға дейінгі коэффициент. Пайдаланылуы мүмкін.

2.3.2.0.-7-кесте. — Осы құжатта есептеу кезінде пайдаланылған мәндер

Егеуқұйрықтың салмағы	425 г
Буаз егеуқұйрықтың салмағы	330 г
Тышқанның салмағы	28 г
Буаз тышқанның салмағы	30 г
Теңіз шошқасының салмағы	500 г
Макака-резус салмағы	2,5 кг
Үй қоянының (буаз немесе жоқ) салмағы	4 кг
Тазы иттің (бигль) салмағы	11,5 кг
Егеуқұйрықтық тыныс алу көлемі	290 л/тәулік
Тышқанның тыныс алу көлемі	43 л/тәулік
Үй қоянының тыныс алу көлемі	1440 л/тәулік
Теңіз шошқасының тыныс алу көлемі	430 л/тәулік
Адамның тыныс алу көлемі	28800 л/тәулік
Иттің тыныс алу көлемі	9000 л/тәулік
Маймлдың тыныс алу көлемі	1150 л/тәулік
Тышқанның суды тұтынуы	5 мл/тәулік
Егеуқұйрықтың суды тұтынуы	30 мл/тәулік
Егеуқұйрықтың қоректі тұтынуы	30 г/тәулік

Кез келген жынысты ересек адамның денесінің салмағы 50 кг тең екендігіне рұқсат етіледі. Осы салыстырмалы түрде үлкен емес шама осындай есептеулерде жиі пайдаланылатын адамның 60 немесе 60 кг стандартты салмағының қауіпсіздігіне қосымша коэффициентті қамтамасыз етеді. Көптеген ересек пациенттердің салмағы 50 кг кем екендігі белгілі, сондықтан бұл жағдайда РТӘ анықтау кезінде басқа коэффициенттер пайдаланылады. Егер еріткішті қамтитын дәрілік құрал педиатрияға арналған болса, онда неғұрлым аз дене салмағына түзету жасау керек.

Осы теңдеуді қолдану мысалы ретінде бұлшықеттерде ацетонитрилдің уыттылығына сынақты қарастырамыз. УННЭ мәні - 50,7 мг/(кг-тәулік) екендігі белгіленген. Бұл ретте ацетонитрил үшін РТӘ мынадай тәсілмен есептейді:

$$РТӘ = \frac{50,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{тәулік}^{-1} \cdot 50 \text{ кг}}{12 \cdot 10 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 1} = 4,22 \text{ мг} \cdot \text{тәулік}^{-1}$$

Бұл мысалда:

$F1 = 12$, тышқандарға сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау ескеріледі;

$F2 = 10$, жеке өзгергіштікті ескереді;

$F3 = 5$, себебі сынақтың ұзақтығы 13 аптаны ғана қамтиды;

$F4 = 1$, себебі қауіпті уыттылыққа ұшырамаған;

$F5 = 1$, себебі әсер тудырмайтын деңгей анықталған.

Тыныс алу (ингаляторлық) сынақтарда пайдаланылған мг/л немесе мг/м³ ppm газ концентрациясын қайта есептеу үшін мінсіз газға арналған теңдеу пайдаланылды: $PV = nRT$.

Мысал ретінде, Pharmeigora, т.9, №1, Толықтыру, сәуір 1997, S9-бетте сипатталған төртхлорлы көміртегімен (М.М. 153,84) тыныстау нәтижесінде егеуқұйрықтың репродуктивті уыттылығына сынақты қарастырамыз.

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \cdot 10^{-6} \text{ атм} \cdot 153840 \text{ мг} \cdot \text{моль}^{-1}}{0,082 \text{ л} \cdot \text{атм} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot 298\text{К}} = \frac{46,15 \text{ мг}}{24,45 \text{ л}} = 1,89 \text{ мг/л}$$

мг/м³ аудару үшін $1000 \text{ л} = 1 \text{ м}^3$ қатынасын пайдаланады.

203030000-2019

2.3.3.0.Алколометриялық кестелерді қолдану

Этил спиртіндегі этанолдың концентрациясын анықтау кезінде 4.1.-1. "Сулы-спирттік ерітіндінің тығыздығы мен ерітіндідегі этанолдың қамтылуы арасындағы арақатынас" алколометриялық кестесін басшылыққа алады.

Қолда бар әртүрлі концентрациядағы этил спирті мен тазартылған судан белгілі бір конйентрациядағы этил спиртін алу қажет болған жағдайда алколометриялық кестелерді басшылыққа алу қажет:

4.1.-2-кесте. "30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90 % және 92 % концентрациялы 1 кг спирт алу үшін араластыру қажет су мен әртүрлі концентрациядағы спирттің мөлшері (20 °С температурада граммен)";

4.1.-3-кесте. "30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % концентрациялы 1 л спирт алу үшін араластыру қажет су мен әртүрлі концентрациядағы спирттің мөлшері (20 °С температурада миллилитрде)";

4.1.-4-кесте. "30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %>, 80 %>, 85 %>, 90 %>, 95 % концентрациялы 1 л спирт алу үшін араластыру қажет су мен әртүрлі концентрациядағы спирттің мөлшері (20 °С температурада миллилитрмен)";

4.1.-5-кесте. "20 °С температурада әртүрлі концентрациялы спирт алуға арналған кесте";

4.1.-6-кесте. 40 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % концентрациялы 1 л (20°С температурада) спирт алу үшін араластыру қажет су мен 96,6 %-дан 97,0 %-ға дейінгі концентрациялы спирттің мөлшері (20 °С температурада миллилитрмен).

4.1.-1.-5 алколометриялық кестелер фармакопееға 4.1-қосымшада берілген.

203040000-2019

2.3.4.0. Полиморфизм

Полиморфизм (немесе кристалды полиморфизм) – бұл қатты заттарға тән құбылыс; бұл қатты күйдегі заттың белгілі бір химиялық құрамда әртүрлі кристал пішінде болуға қабілеттілігі. Кристал пішінде болмайтын қатты заттар аморфты деп аталады.

Егер бұл құбылыс химиялық элементте (мысалы, күкірт) байқалған жағдайда " полиморфизм" терминінің орнына "аллотропия" термині қолданылады.

Құрамында еріткіш стехиометриялық пропорцияда кристалды тор түрінде болатын сольваттарды (гидраттарды қоса алғанда) сипаттау кезінде "жалған полиморфизм" термині қолданылады; бұл термин сонымен бірге құрамындағы еріткіш тұрақсыз пропорцияда болатын заттарға да қолданылуы мүмкін. "Жалған полиморфизм" термині мән-жайларға қарай екіжақты түсіндірілетіндіктен, мұндай заттарды сипаттау кезінде " сольваттар" және "гидраттар" терминдерін ғана пайдаланған жөн.

Жеке фармакопепялық құжатта субстанция полиморфизм қасиетіне ие деп көрсетілген жағдайларда бұл шынайы кристал полиморфизм байқалатынын, не сольваттардың, не аллотропия, не аморфты пішіннің болуын білдіреді.

Химиялық құрамының сәйкестілігі бұл заттың барлық кристал және аморфты пішіндері ерітінділер мен балқымаларда бірдей химиялық құрамды көрсететін болжайды, алайда қатты күйде олардың физика-химиялық және физикалық қасиеттері (ерігіштігі, қаттылығы, сығылуы, тығыздығы, балқу температурасы және т.б.), ал тиісінше олардың реакциялық қабілеті мен биоқолжетімділігі әртүрлі болуы мүмкін.

Қосылыста полиморфизм болған жағдайда осы температурада және қысымда неғұрлым еркін төмен энтальпиялы пішін неғұрлым термодинамикалық тұрақты болып табылады. Бұл ретте қосылыстың басқа пішіндері метатұрақты деп аталады. Қалыпты температурада және қысымда метатұрақты пішін өзгеріссіз қалуы немесе неғұрлым термодинамикалық тұрақты болып өзгеруі мүмкін.

Бірнеше кристал пішінде болған жағдайда берілген температурада және қысымда олардың бірі неғұрлым термодинамикалық тұрақты болып табылады. Осы кристал пішін басқа қатты фазалармен, сұйық және газды фазалармен тепе-теңдікке қол жеткізуге қабілетті фазаны қалыптастыруы мүмкін.

Егер әрбір кристал пішін берілген температура диапазонында неғұрлым тұрақты болса, бір пішіннің басқа пішінге өзгеруі қайтымды болып табылады немесе энантиотропты деп аталады. Мұндай ауысу бірыңғай тепе-теңдікпен және берілген қысымда белгіленген ауысу температурасымен сипатталады. Егер пішіндердің тек бірі ғана берілген температура диапазоны шегінен жоғары тұрақтылықты байқатса, өзгеру қайтымсыз немесе монотропты болып табылады.

Егер бір полиморфты пішіннің басқа пішінге айналуы энтальпияның байқалмайтын өзгеруімен жүретін болса, онда *in vivo* жағдайында бұл пішіндер бір-біріне жеңіл ауысады. Сондықтан бір полиморфты түрленуді басқасымен ауыстыру абсорбция

жылдамдығының елеулі өзгеруіне алып келмейді, ал қолданыстағы заттың биоқолжетімділігі айтарлықтай өзгерістерге ұшырамайды. Полиморфты түрленудің еркін энергиясындағы айтарлықтай айырмашылықтар биоқолжетімділіктің елеулі байқалатын өзгеруін тудырады.

Ерітіндіден немесе балқымадан алынған затты кристалдау кезінде алдымен еркін энергия шамасы бойынша ерітіндіге неғұрлым жақын ең аз тұрақты фаза қалыптасады. Сондықтан метатұрақты пішіндердің молекулалары іштей аз тіркеседі, бұл олардың физикалық қасиеттерінде, атап айтқанда, жоғары ерігіштігінде байқалады. Еріту әсер ететін затты асқазан-ішек жолынан абсорбциялауда лимиттеуші саты болып табылатындықтан, метатұрақты пішіндер тұрақты пішіндерге қарағанда үлкен биоқолжетімділікке ие және белсенді фармацевтикалық субстанцияларды алу кезінде неғұрлым мақсатқа сай. Метатұрақты пішіндердің тұрақты пішінге ауысын тежейтін және сол арқылы олардың төзімділігін арттыратын тиімді құралдардың бірі бірқатар қосалқы заттарды (метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, натрий альгинаты, пропиленгликольальгинат және т.б.) пайдалану болып табылады.

Кристалдау талаптарының өзгеруі кезінде (температура, қысым, еріткіш, концентрация, кристалдау жылдамдығы, кристалдау туындыларының қалыптасуы, қоспалар мен олардың концентрациясы және т.б.) әртүрлі кристал пішіндер мен сольваттар қалыптасуы мүмкін.

Полиморфизмді зерттеуі үшін мынадай әдістер қолданылуы мүмкін:

- рентгендік ұнтақтық дифрактометрия;
- жекелеген кристалдарда рентгендік дифрактометрия;
 - термиялық талдау (дифференциальды сканирлеуші калориметрия, термогравиметрия, термомикроскопия);
- микрокалориметрия;
- ылғалды жұтуды талдау;
- оптикалық және электрондық микроскопия;
- қатты денедегі ядролық магнитті резонанс;
- инфрақызыл спектрофотометрия;
- раман спектрометриясы;
- ерігіштігін және еру жылдамдығының сипаттамасын өлшеу;
- тығыздығын өлшеу.

Бұл әдістер бір-бірін жиі толықтырады, сондықтан зерттеу кезінде олардың бірнешеуін қолданған маңызды.

Талдамалық деректерге негізделген қысым/температура және энергия/температура диаграммалары полиморфты заттардың жекелеген түрленуінің энергетикалық өзара іс-қимылын (энантиотропия, монотропия) және термодинамикалық тұрақтылығын неғұрлым толық түсіну үшін бағалы құралдар болып табылады.

Сольваттарды зерттеу үшін ерігіштігін анықтаумен, өзіне тән еру жылдамдығымен және рентгенографиямен бірге пайдаланылатын дифференциальды сканирлеу калориметриясы мен термогравиметрия қолайлырақ.

Гидраттарды зерттеу кезінде салыстырмалы тұрақтылық аймақтарын табу үшін суды сіңіру/десорбция изотермаларын анықтайды.

Жалпы гидраттар сусыз пішіндерге қарағанда аз ерігіш сипатқа ие, сольваттар да сольватталмаған пішіндерге қарағанда олардың еріткіштерінде аз ериді.

Заттың кристал пішіні мен оны алу талаптарының өзара байланысын анықтау белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру технологиясын әзірлеудің қажетті сатысы болып табылады. Талаптардың шамалы ғана өзгеруі субстанцияны әртүрлі қатынастағы полиморфты пішіндерде немесе жаңа полиморфты пішіндерде алуға әкеп соғуы мүмкін.

Әсер етуші заттардың полиморфты пішіндерін мақсатты түрде алуды тепе-тең немесе тепе-тең емес кристалдау әдістерінің көмегімен жүзеге асырады.

Тепе-тең кристалдау әдісі салмағы осы полиморфты пішін кристалдарымен тепе-тең ерітіндіден еріткішті изотермиялық және изоконцентрациялық булауға негізделген. Егер мақсатты өнім заттың жоғары температурада түрленуі болып табылатын болса, онда оныалудың міндетті талабы кристалдау температурасын төмен температурадан жоғары температуралық түрленуге ауысу температурасынан жоғары ұстау болып саналады. Төмен температуралық пішінді алу кезінде кристалдау температурасын осы айналу температурасынан төмен ұстайды. Тепе-тең кристалдау әдісінде еріткіштің типі маңызды мәнге ие.

Тепе-тең емес кристалдау әдісінде процесті кристалдаудың жоғары температурасында, яғни жүйеде елеулі қанығу кезінде жүзеге асырады. Осы мақсатта әдетте мынадай тәсілдер қолданылады:

- политермиялық кристалдау;
- еріткішті алмастыру;
- бүркіп кептіру;
- сублимациялық кептіру.

Политермиялық кристалдау тәсілі бойынша алдымен еріткіштің белгіленген (әдетте , жоғары) температурасында белсенді фармацевтикалық субстанцияның қаныққан ерітіндісін алады, содан кейін оны біраз уақыт ұстап тұрып, анықталған температураға дейін бірден салқындатады.

Еріткішті алмастыру тәсілі бойынша органикалық еріткіште немесе суда белсенді фармацевтикалық субстанцияның қаныққан ерітіндісін алады, содан кейін тиісті суды немесе органикалық еріткішті қосады. Заттың сулы-органикалық қоспада ерігіштігінің бірден төмендеуі нәтижесінде ерітіндіден мақсатты пішіндегі кристалдар алынады. Еріткішті енгізу тәртібі бөлініп шығатын полиморфты пішіннің ерігіштігімен анықталады. Сонымен бірге полиморфты түрлену сипатына қарай (жоғары немесе

төмен температуралық түрлену) кристалдау температурасын таңдау маңызды талап болып табылады.

Бүркіп кептіру тәсілімен бастапқы ерітіндіні газ тектес жылу тасымалдағыш ағынында бөлшектейді. Жылу тасымалдағыштың температурасына, оны жеткізу жылдамдығына және еріткіштің типіне қарай ерітіндінің берілген асақанығу дәрежесін қамтамасыз ететін еріткіштің булануының белгіленген жылдамдығын құрады. Көрсетілген талаптар кезінде монотроптық жүйелерде метатұрақты түрленулер жеңіл қалыптасады. Алайда термодинамикалық тепе-теңдік орнауын болдырмау үшін бастапқы ерітіндінің аздаған мөлшерін пайдалана отырып, процесті өте жылдам жүргізеді.

Осылайша, оңтайлы терапевтік параметрлері бар полиморфты пішіндерді алу кезінде жақсы ерігіштікті және организмде сіңіруге, өзгеруге және өзара іс-қимылға қабілеттілікті қамтамасыз ететін әдістерге басымдық беріледі, оларды кейбір органдар мен тіндерде ерекше адсорбция, сондай-ақ организмнен элиминациялаудың белгілі бір жылдамдығы мен дәрежесін үстемелейді.

203050000-2019

2.3.5.0. Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардағы қосапаларды бақылау

КІРІСПЕ

Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияларға жеке фармакопейалық құжаттар тұтынушылар үшін олардың жарамды сапасын қамтамасыз ету мақсатында әзірленген. Фармакопейаның қоғамның саулығын қорғаудағы рөлі жеке фармакопейалық құжаттармен регламенттелетін қоспаларды тиісінше бақылау болып табылады. Фармакопейалық сапа ғылыми прогрестің жетістіктері, техникалық қамтамасыз етуге және регуляторлық талаптарға негізделген.

Қоспаларға қатысты талаптар бір-бірін толықтыратын жеке фармакопейалық құжаттарда және Фармацевтік қолдануға арналған субстанциялар жалпы фармакопейалық құжатында беріледі: жеке фармакопейалық құжаттар қоспалар үшін жарамдылық критерийлерін белгілейді, ал жалпы фармакопейалық құжат белсенді субстанциялардың (фармацевтикалық субстанциялардың) құрамындағы кез келген органикалық қоспаларды сыныптау, сәйкестендіру және сипаттау қажеттілігін көрсетеді.

Фармацевтік қолдануға арналған субстанциялар жалпы фармакопейалық құжатында қамтылған ақпараттандыру, сәйкестендіру және саралау шектері барлық тектес қоспаларға қолданылады. Алайда, егер жеке фармакопейалық құжат тектес қоспаларды сандық анықтау бойынша сынақты қамтымайтын болса, жоғарыда белгіленген шекте кездесетін кез келген жаңа қоспалар сынақ оларды анықтауға мүмкіндік бермейтіндіктен, анықталмауы мүмкін.

Фармацевтік қолдануға арналған субстанциялар жалпы фармакопоялық құжатының "Тектес қоспалар" тарауының, әсіресе қоспалардың шекті құрамына қатысты талаптары қосалқы заттарға қолданылмайды; сонымен бірге бұл талаптар: биологиялық және биотехнологиялық өнімдерге; пептидтерге; олигонуклеотидтерге; радиофармацевтикалық препараттарға; ферменттеу өнімдері мен олардан алынған жартылай синтетикалық өнімдерге; дәрілік өсімдік шикізаты және жануарлар мен өсімдіктерден алынған тазартылмаған өнімдер негізіндегі дәрілік құралдарға қолданылмайды. Оларға жалпы фармакопоялық құжатта белгіленген қоспалар құрамының шектеріне қатысты қолданылмайтындығына қарамастан, апараттандыру, қоспаларды сәйкестендіру (мүмкіндігінше) және сыныптау жалпы тұжырымдамасы көрсетілген өнімдердің барлық сыныптары үшін жарамды.

ОДАҚ ФАРМАКОПЕЯСЫНЫҢ ЖЕКЕ ҚҰЖАТТАРЫН ӘЗІРЛЕУ ҮШІН НЕГІЗДЕМЕ

Жеке фармакопоялық құжаттар құзыретті уәкілетті орган тіркеген дәрілік препараттардың құрамына енетін субстанциялар үшін әзірленген, сондықтан бұл құжаттар әлем нарығында ұсынылған фармацевтикалық қолдануға арналған барлық субстанцияларды қамтуға міндетті емес.

Құзыретті уәкілетті орган бағалау жүргізген субстанциялардағы органикалық және бейорганикалық қоспаларды неғқрлым төмен рұқсат етілген нормаларды бағалау нәтижелерін растаудан кейін қолжетімді болатын қауіпсіздік туралы жанадеректерді қоспағанда, ең жоғары рұқсат етілген құрамының (ең жоғары тәуліктік доза) қауіпсіздігі туралы деректер негізінде сыныптайды.

Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияға жеке фармакопоялық құжаттың негізгі бөлігі өз кезегінде, еуропалық ұлттық фармакопоялық органдармен, маркетинг жөніндегі құзыретті органдармен, ұлттық бақылау зертханаларымен және Еуропалық Фармакопоя зертханасымен әріптестік орнатқан сарапшылар топтары мен жұмыс топтары осы субстанцияларды пайдаланатын өндірушілердің және/немесе жеткізушілердің қатысуымен әзірлейтін Еуропалық Фармакопоя жеке құжаттарының талаптарымен үйлестірілген.

ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚОЛДАНУҒА АРНАЛҒАН СУБСТАНЦИЯЛАРДАҒЫ ҚОСПАЛАРДЫ БАҚЫЛАУ

Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияның қоспаларды қамтумен байланысты сапасын жеке фармакопоялық құжатта берілген сынақ жиынтығымен бақылайды. Бұл сынақтар дәрілік препараттарға арналған белсенді фармацевтикалық субстанциялардың шығу тектері тұрғысынан маңызды органикалық және бейорганикалық қоспаларды бағалауға арналған.

Қалдық еріткіштерді бақылау Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялар жалпы фармакопоялық құжатында және 2.3.2.0. Органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері жалпы фармакопоялық құжатында көзделген. Субстанция бақыланатын

қалдық еріткіштер, белгіленген жарамдылық критерийлері және бақылаудың валидтелген әдістемелері туралы ақпаратпен (егер олар 2.1.4.19. Қалдық еріткіштерді сәйкестендіру және бақылау жалпы фармакопеялық құжатында сипатталғандардан ерекшеленетін болса) сүйемелденуі тиіс.

Әдетте, органикалық химиялық субстанцияларға жеке фармакопеялық құжаттар тиісті органикалық қоспаларға қатысты "Тектес қоспалар" сынағын қосады. Егер "Тектес қоспалар" сынағы нақты бір қоспаны бақылауға мүмкіндік бермесе немесе арнайы бақылауды талап ететін айрықша себептер (мысалы, қауіпсіздік) болса, онда ол ерекше сынақтармен толықтырылуы мүмкін.

Егер жеке фармакопеялық құжатта "Тектес қоспалар" сынағы (немесе эквивалентті сынақ) болмаса, бірақ бұл ретте ерекше сынақтар келтірілген болса, субстанцияны тұтынушы органикалық қоспаларды тиісті бақылауды қамтамасыз етуі тиіс. Сәйкестендіру шегінен артық мөлшердегі қоспалар сәйкестендірілуі (мүмкіндігінше) тиіс және басқа негіздеме болмаған жағдайда сыныптау шегінен артық көлемдегі қоспалар – сыныпталуы тиіс (сонымен қатар осы құжаттың "Белсенді фармацевтикалық субстанцияларға жеке фармакопеялық құжаттарды қолдану жөніндегі ұсынымдар" бөлімін қараңыз).

Жеке фармакопеялық құжат әртүрлі профильді қоспалары бар субстанцияны қамтитын жағдайларда ол "Қоспалар" бөлімінде аталған барлық тектес қоспаларды бақылау үшін бір ғана сынақты, не қоспалардың барлық белгілі профильдерін бақылау үшін бірнеше сынақты қамтуы мүмкін. Талаптарға сәйкестік шығу тегі көрсетілген субстанциядағы қоспалардың белгілі профиліне сәйкес келетін сынақтарды орындау арқылы ғана анықталуы мүмкін.

Қоспаларды бақылау жөніндегі нұсқаулықтар жеке фармакопеялық құжаттың "Өндіріс" бөліміне енгізілуі мүмкін, мысалы, берілген қоспаны бақылау үшін қолайлы бір талдамалық әдістемені жалпы пайдалану үшін оның төтенше техникалық күрделілігіне немесе белсенді субстанцияның дайын өнімін бақылауға жарамсыздығына қарай және/немесе өндірістік процесті валидтеу (тазарту сатысын қоса алғанда) жеткілікті бақылауды қамтамасыз еткен кезде өндіруші орындауы тиіс.

БЕЛСЕНДІ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯҒА ЖЕКЕ ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ ҚҰЖАТТЫҢ "ҚОСПАЛАР" БӨЛІМІ

Жеке фармакопеялық құжаттың "Қоспалар" бөлімі жеке фармакопеялық құжатта сипатталған сынақта табылған шығу тегі қарапайым органикалық қоспаны (егер мүмкін болса, құрылымдық формуласы мен химиялық атауын көрсете отырып) қамтиды. Бөлім жеке фармакопеялық құжатты әзірлеу немесе қайта қарау кезінде қолжетімді болған ақпаратқа негізделген және міндетті түрде түпкілікті болып табылмайды. Бөлім айрықшаландырылған және бұл туралы көрсетілген басқа да табылған қоспаларды қамтиды.

Айрықшаландырылған қоспалар құзыретті уәкілетті орган бекіткендерден артық емес жарамдылық критерийлерін иеленеді.

Басқа да табылған қоспалар химиялық құрылымы анықталған, бірақ әдетте дәрілік препараттар өндірісінде пайдаланылатын субстанциялардағы сәйкестендіру шегінен артық мөлшерде кездеспейтін әлеуетті қоспаларды ұсынады. "Қоспалар" бөлімінде олар ақпарат үшін беріледі.

Егер белсенді фармацевтикалық субстанцияда айрықшаландырылған қоспадан ерекшеленетін қоспа табылған болса, субстанцияны тұтынушы Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялар жалпы фармакопеялық құжатының "Тектес қоспалар" бөліміне сәйкес табылған қоспаның құрамына, табиғатына, ең жоғары рұқсат етілген тәуліктік дозасына және сәйкестендіру/сыныптаудың тиісті шегіне қатысты қоспаларды сәйкестендіруге/сыныптауға тексеруі тиіс.

БЕЛСЕНДІ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯЛАРҒА ЖЕКЕ ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ ҚҰЖАТТАРДАҒЫ ТЕКТЕС ҚОСПАЛАР СЫНАҒЫН ТҮСІНДІРУ

Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияларға жеке фармакопеялық құжатты Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялар жалпы фармакопеялық құжатымен өзара байланыста оқу және түсіндіру қажет.

Егер қоспалар үшін сәйкестендірудің тиісті шегінен артық атаулы құрамына эквивалентті (Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялар бөлімін қараңыз) жарамдылықтың жалпы критерийі көрсетілген жағдайда ("кез келген басқа қоспа", "басқа қоспалар", "кез келген қоспа") ол "Қоспалар" бөлімінде көрсетілген айрықшаландырылған қоспалар үшін ғана қолданылады. Субстанцияда кездесетін басқа қоспаларды сәйкестендіру (мүмкін болған жағдайда), сипаттау, ерекшеліктері мен сыныптау қажеттілігі жалпы фармакопеялық құжаттың талаптарына сәйкес қаралуы тиіс. "Қоспалар" бөлімінде көрсетілмеген қоспалар үшін және "басқа табылған қоспалар" ретінде белгіленген қоспалар үшін жарамдылық критерийлерін негіздеу үшін жауапкершілік осы субстанцияны пайдаланатын ұйымға жүктеледі.

Тектес қоспаларға сынақ үшін жарамдылық критерийлері қолданыстағы жеке құжаттарда әртүрлі нұсқаларда ұсынылған. Жарамдылықтың жалпы критерийлері мен олардың жеке фармакопеялық құжаттың "Қоспалар" бөліміне қатысын түсіндіру кезінде көмекші құрал ретінде шешімдер қабылдау схемасы пайдаланылуы мүмкін (2.3.5.0.-1-сурет).

"Басқа" қоспалар үшін жарамдылықтың жалпы критерийлері жеке фармакопеялық құжаттарда әртүрлі тәсілдермен көрсетіледі: "кез келген басқа қоспа", "басқа қоспалар", "кез келген қоспа", "кез келген таңба", және т.б. жарамдылықтың жалпы критерийлері не белгілі бір айрықшаландырылған қоспаларға ғана – не айрықшаландырылмаған

және белсенді фармацевтикалық субстанцияның табиғаты мен сәйкестендірудің қолданылатын шегіне қарай айрықшаландырылған қоспалармен анықталған қоспаларға ғана қолданылуы мүмкін.

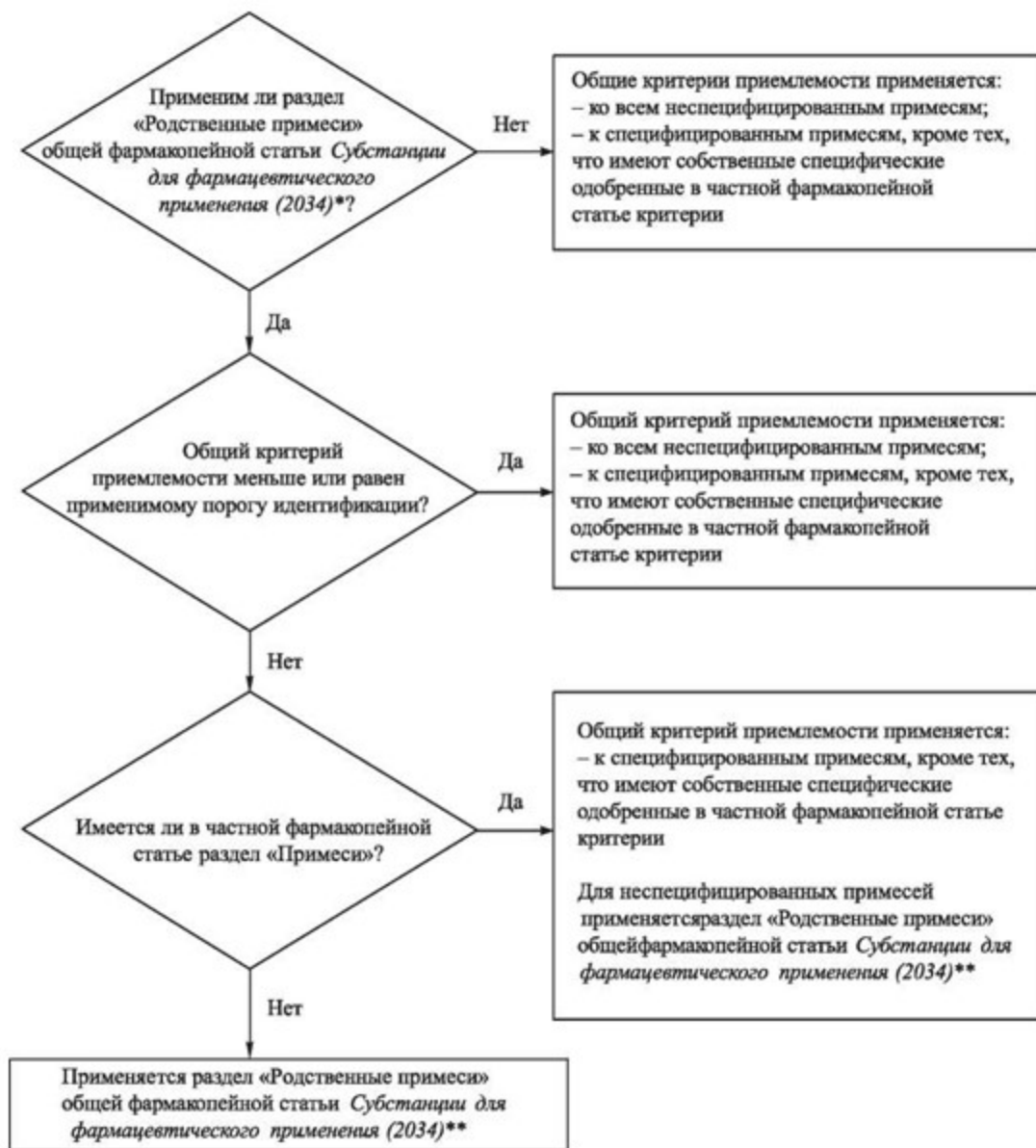
БЕЛСЕНДІ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СУБСТАНЦИЯЛАРҒА ЖЕКЕ ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ ҚҰЖАТТАРДЫ ПАЙДАЛАНУ ЖӨНІНДЕГІ ҰСЫНЫМДАР

Жеке фармакопоялық құжаттар оларды әзірлеу және/немесе қайта қарау процесінде ескерілген қоспалардың профильдері бар субстанциялардың қолайлы сапасын регламенттейді. Жеке фармакопоялық құжаттың шығу тегі берілген фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардағы қоспаларды тиісінше бақылауды қамтамасыз етуін тексеру тұтынушының міндетіне кіреді.

Анықтаудың сандық әдісіне (мысалы, сұйықтық хроматографиясы, газды хроматография және капиллярлық электрофорез) негізделген "Тектес қоспалар" сынағы бар жеке фармакопоялық құжат, егер сәйкестендірудің тиісті шегінен асатын мөлшерде кездесетін қоспалар "Қоспалар" бөлімінде көрсетілген айрықшаландырылған қоспалар болып табылатын болса, шығу тегі берілген фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциядағы қоспаларды тиісті бақылауды қамтамасыз етеді.

Егер субстанция "Қоспалар" бөлімінде көрсетілгендерден ерекшеленетін қоспаларды қамтитын болса, осы қоспаларды жеке фармакопоялық құжатта сипатталған әдістеменің көмегімен анықтау мүмкіндігін тексеру қажет; олай болмаған жағдайда анықтаудың жана әдістемесін әзірлеу және жеке фармакопоялық құжатты қайта қарау туралы ұсыныс енгізу қажет. Табылған құрамы мен ұсынылған шекті мәндерге қарай осы қоспаларды сәйкестендіру және/немесе сараптау туралы мәселені қарау қажет.

Егер туыстас қоспалар сынағының бір әдістемесі қоспалардың әртүрлі профильдері үшін қолданылатын болса, онда талдау сертификатында тіркеу куәлігін иеленуші әртүрлі қоспа профильдері бар белсенді фармацевтикалық субстанцияны қолданған жағдайларды қоспағанда, бір көзден алынған субстанцияның профилі белгілі қоспаны ғана көрсету қажет.



2.3.5.0.-1-сурет. — Жеке фармакопеялық құжаттарда "басқа" қоспаларға арналған жарамдылықтың жалпы критерийлерін түсіндіру үшін шешімдер қабылдау схемасы

* Осы бөлімнің талаптары биологиялық және биотехнологиялық өнімдерді; пептидтерді; олигонуклеотидтерді; радиофармацевтикалық препараттарды; ферменттеу өнімдері мен олардан алынған жартылай синтетикалық өнімдерді; жануарлар мен өсімдіктерден алынған тазартылмаған өнімдерді; дәрілік өсімдік шикізаты негізіндегі дәрілік құралдарды қоспағанда, белсенді фармацевтикалық субстанцияларға қатысты қолданылады.

ҚОСПАЛАРДЫ СӘЙКЕСТЕНДІРУ
(ПИКТЕРДІҢ АРАҚАТЫНАСЫН БЕЛГІЛЕУ)

Егер жеке фармакопоялық құжатта қоспалар үшін жеке шекті мән көрсетілген болса, оны сәйкестендіру тәсілінің сипаттамасын, мысалы, стандартты үлгіні, хроматограмманың репрезентативті үлгісін немесе салыстырмалы ұстауды пайдалана отырып жиі келтіру қажет. Субстанцияны тұтынушы, қажет болған жағдайда, жеке фармакопоялық құжатта сәйкестендіру тәсілдері көзделгендерден ерекшеленетін қоспаларды сәйкестендіре алады, мысалы, "Қоспалар" бөлімінде берілгенмен салыстыру кезінде қоспаның осы профилі үшін ерекшеліктің жарамдылығын тексеру. Фармакопоя, жеке фармакопоялық құжатта көрсетілгендерден басқа, осы мақсатта стандартта үлгілерді, хроматограммдардың репрезентативтік үлгілерін немесе салыстырмалы ұстау туралы ақпаратты пайдалануды көздемейтін болғандықтан, субстанцияны тұтынушылар сәйкестендіру үшін қолжетімді ғылыми әдістерді/тәсілдерді пайдалануы тиіс.

ЖАҢА ҚОСПАЛАР/АЙРЫҚШАЛАНДЫРЫЛҒАН ШЕКТЕН ЖОҒАРЫ ҚҰРАМДАҒЫ АЙРЫҚШАЛАНДЫРЫЛҒАН ҚОСПАЛАР

Егер жаңа өндірістік процесс немесе бекітілген процестегі өзгерістер жаңа қоспаның пайда болуына алып келген жағдайда сәйкестендіру мен сараптауға қатысты Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялар жалпы фармакопоялық құжатының талаптарын орындау, сондай-ақ жеке фармакопоялық құжаттың осындай қоспаны бақылау үшін жарамдылығын тексеру қажет. Осы дереккөзден алынған субстанцияның сәйкестік сертификаты жаңа қоспаның тиісті түрде бақыланатынын немесе сертификат белгіленген жарамдылық критерийлері бар бақылау әдістемесін қамтитынын растайтын құжат болып табылады. Соңғы жағдай жеке фармакопоялық құжатты қайта қарауды талап етеді.

Егер жаңа өндірістік процесс немесе бекітілген процестегі өзгерістер айрықшаландырылған қоспаның қамтылуын берілген шектен жоғары артуына алып келген жағдайда сараптауға қатысты Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялар жалпы фармакопоялық құжатының талаптарын қолдану қажет.

ЖАРАМДЫЛЫҚ КРИТЕРИЙЛЕРІН КӨРСЕТУ

Жеке фармакопоялық құжаттарда тектес қоспалардың қамтылуы бойынша жарамдылық критерийлері не пик алаңдарын салыстыру түрінде (салыстырмалы сынақ), не сандық мән түрінде көрсетіледі.

ХРОМАТОГРАФИЯЛЫҚ ӘДІСТЕР

Қоспаларды бақылаудың әртүрлі мәселелері 2.1.2.36 Бөлудің хроматографиялық әдістері жалпы фармакопоялық құжатында берілген.

203060000-2019

2.3.6.0. Жеке фармакопоялық құжаттардағы "Қасиеттері" бөлімі

"Қасиеттері" бөліміндегі мәліметтер талаптар ретінде қаралмауы тиіс және, әдетте, олар дәрілік құралдың сапасын алдын ала бағалауға жанама әсер етуі мүмкін екендігіне

қарамастан ақпараттық сипатқа ие. Көрсетілген мәліметтер жеке фармакопоялық құжатта осылай көрсетілген және тиісті әдістеме болған жағдайда ғана дәрілік құралдың сапалылығын тікелей бағалау үшін негіз ретінде қызмет көрсетуі мүмкін.

Дәрілік құралдардың қасиеттерін сипаттау кезінде мынадай сипаттамаларды көрсетеді: сыртқы түрі, иісі, ылғал тартқыштығы, кристалдылығы, ерігіштігі және қажет болған жағдайда өзге де көрсеткіштер.

Сыртқы түрін сипаттау кезінде сынақтан өткізілетін үлгілердің пішінін, түсін, жалтырауын, мөлдірлігін және басқа да қасиеттерін визуалды бағалайды, бұл ретте сұйық емес үлгілерді ақ қағаздың бетіне орналастырады, ал сұйық үлгілерді мөлдір түссіз түтікшелерде зерттейді және шашыраңқы күндізгі жарық кезінде қарайды.

Иісін не иістің болмауын, қажет болған жағдайда, 2.1.3.2. Иісті анықтау жалпы фармакопоялық құжатында көрсетілгендей анықтайды.

Төменде ылғал тартқыштықты, кристалдылықты және ерігіштікті анықтау әдістемелері берілген.

ЫЛҒАЛ ТАРТҚЫШТЫҚ

Ылғал тартқыштық заттардың ауадан су буын сіңіруі қасиетін білдіреді. Капиллярлы-кеуекті құрылысты ұстаспалы гидрофилді заттар және суда жақсы еритін заттар, әсерісе сумен кристаллогидраттар қалыптастыратын қосылыстар ылғал тартқыш қасиетке ие.

Осы әдістеме жеке фармакопоялық құжатта көрсетілген "Кептіру кезінде массаны жоғалту" немесе "Су" сынағына төзімді субстанциялар үшін қолданылады. Әдістеме ылғал тартқыштық шамасын емес, оның деңгейін анықтауға мүмкіндік береді.

Алдын ала асып ілінген қолайлы тығыны бар шыны ыдысқа (сыртқы диаметрі – 50 мм, биіктігі – 15 мм) "Кептіру кезінде массаны жоғалту" немесе "Су" сынағында көрсетілген мөлшерде сынақтан өткізілетін үлгіні орналастырып, іледі.

Ашық ыдысты 25 °С температурада аммоний хлориді немесе аммоний сульфаты қаныққан ерітіндісі бар эксикаторға не (25 ± 1) °С температурада және (80 ± 2) % салыстырмалы ылғалдылықта климаттық камераға орналастырады. 24 сағ бойы ұстайды. Ыдысты тығындап жабады да, асып қояды.

Субстанция массасының пайызбен артуын мына формула бойынша есептейді:

$$\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \cdot 100,$$

мұндағы: t_1 - бос шыны ыдыстың массасы, граммда;

t_2 - сынақтан өткізілетін үлгісі бар шыны ыдыстың ылғалды ортада экспозицияға дейінгі массасы, граммда;

t_3 - сынақтан өткізілетін үлгісі бар шыны ыдыстың ылғалды ортада экспозициядан кейінгі массасы, граммда.

Алынған нәтижелерді мынадай түрде түсіндіреді:

- *ауада балқиды*: сұйықтық қалыптастыру үшін судың жеткілікті мөлшерін сіңіреді;
- *өте ылғал тартқыш*: массаның артуы 15 % және одан артық құрайды;
 - *ылғал тартқыш*: массаның артуы 2 % және одан артық, бірақ кемінде 15 % құрайды;
- *аздап ылғал тартқыш*: массаның артуы 0,2 % және одан артық, бірақ кемінде 2 % құрайды.

КРИСТАЛДЫЛЫҚ

Әдістеме сынақтан өткізілетін үлгінің кристал немес оморфты табиғатын белгілеу үшін қолданылады.

Сынақтан өткізілетін үлгінің минералды майдағы бірнеше бөлшектерін таза заттық шыныға орналастырады және поляризациялық микроскоптың көмегімен қарайды. Кристал бөлшектер қосарлы сәуле сындыруды және микроскоптың заттық үстелін айналдырған кезде полярланған жарық жазықтығының бағытын өзгертуді байқатады.

ЕРІГІШТІК

Ерігіштік дәрежесін көрсету үшін 2.3.6.0.-1-кестеде көрсетілген терминдерді пайдаланады.

Ерігіштікті анықтау үшін 111 мг артық емес сынақтан өткізілетін үлгіні (әрбір еріткіш үшін) және әрбір еріткіштің 30 мл артық емес мөлшерін пайдаланады.

Еріту әдістемесі

Пробирканы 1 мин бойы қарқынды сілкіп шайқайды және $(25,0 \pm 0,5)$ °C температурада термостатқа 15 минутқа орналастырады. Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерімесе, 1 мин бойы қайта сілкіп шайқайды және $(25,0 \pm 0,5)$ °C температурада 15 минут бойы ұстайды.

Анықтау әдістемесі

100 мг жұқалап ұсақталған (90) сынақтан өткізілетін үлгіні тығыны бар түтікшеге (ішкі диаметрі – 16 мм, ұзындығы – 160 мм) орналастырады, 0,1 мл еріткішті қосады және одан әрі еріту әдістемесіне сәйкес әрекет етеді. Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерісе, ол *өте жеңіл ерігіш* деп есептеледі.

Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерімесе, 0,9 мл еріткішті қосады және одан әрі еріту әдістемесіне сәйкес әрекет етеді. Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерісе, ол *жеңіл ерігіш* деп есептеледі.

Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерімесе, 2,0 мл еріткішті қосады және одан әрі еріту әдістемесіне сәйкес әрекет етеді. Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерісе, ол *ерігіш* деп есептеледі.

Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерімесе, 7,0 мл еріткішті қосады және одан әрі еріту әдістемесіне сәйкес әрекет етеді. Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерісе, ол *орташа ерігіш* деп есептеледі.

Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерімесе, 10 мг жұқалап ұсақталған (90) сынақтан өткізілетін үлгіні тығыны бар түтікшеге орналастырады, 10,0 мл еріткішті қосады және одан әрі еріту әдістемесіне сәйкес әрекет етеді. Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерісе, ол *аз ерігіш* деп есептеледі.

Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерімесе, 1 мг жұқалап ұсақталған (90) сынақтан өткізілетін үлгіні тығыны бар түтікшеге орналастырады, 10,0 мл еріткішті қосады және одан әрі еріту әдістемесіне сәйкес әрекет етеді. Егер сынақтан өткізілетін үлгі толығымен ерісе, ол *аз өте аз ерігіш* деп есептеледі.

Сынақтан өткізілетін үлгілердің ерігіштігі белгілі болған жағдайда сынақты жоғарыда сипатталған толық көлемде емес, тек ерігіштіктің көрсетілген дәрежесінің соңғы мәндері үшін өткізуге рұқсат етіледі. Мысалы, егер субстанция *ерігіш* болса, 100 мг ұнтақталған субстанция 1,0 мл еріткіште ерімеуі, бірақ 3,0 мл еріткіште толығымен еруі тиіс.

Егер жеке фармакопоялық құжатта қасиеттерді сипаттау кезінде өзге де сипаттамалар көрсетілсе, онда оларды анықтау үшін тиісті жалпы немесе жеке фармакопоялық құжаттарда көрсетілген сынақтарды өткізеді.

2.3.6.0.-1-кесте. — 15°C - 25 °C аралығындағы темрепатурада заттардың ерігіштігін сипаттайтын терминдердің мәндері.

Термин		1 г затты еріту үшін қажетті еріткіштің шамамен көлемі (мл)
Қазақ тілінде	Ағылшын тілінде	
Өте жеңіл ерігіш	Very soluble	кемінде 1
Жеңіл ерігіш	Freely soluble	1-ден 10-ға дейін
Ерігіш	Soluble	10-нан 30-ға дейін
Орташа ерігіш	Sparingly soluble	30-дан 100-ге дейін
Аз ерігіш	Slightly soluble	100-ден 1000-ға дейін
Өте аз ерігіш	Very slightly soluble	1000-нан 10 000-ға дейін
Мүлдем ерімейді	Practically insoluble	10 000 артық

"Ішінара ерігіш" ("*partlysoluble*") термині еритін және ерімейтін компоненттерді қамтитын қоспаларды сипаттау үшін пайдаланылады.

"... араласады" ("*miscible*") терминін көрсетілген еріткішпен барлық арақатынаста араласатын сұйықтықты сипаттау үшін пайдаланады.

2.3.7.0. Қосалқы заттардың функционалдық сипаттамалары

Осы жалпы фармакопоялық құжат пен жеке құжаттың "Функционалдық сипаттамалар" бөлімі міндетті болып табылмайды және ақпарат және ұсынымдар үшін жарияланады.

КІРІСПЕ

Қауіпсіздігі бұрын бағаланған қосалқы заттар оларға белгілі бір функциялар беру үшін дәрілік препараттардың құрамында пайдаланылады. Қосалқы заттардың негізгі мақсаты дәрілік препараттардың талап етілетін физика-химиялық және биофармацевтикалық қасиеттерін қамтамасыз ету болып табылады.

Қосалқы заттардың функционалдық сипаттамалары олардың физикалық және химиялық қасиеттерімен және кейбір жағдайларда қалайтын функционалдық сипаттамаларды жақсарту үшін пайдаланылатын жанама өнімдерді немесе үстемелерді қамтуымен анықталады. Бұдан бөлек, бұл сипаттамалар дәрілік препараттың құрамдас бөлшектері мен өндірістік процес кезінде сыртқы ықрал ету арасындағы күрделі өзара іс-қимылдарға тәуелді болуы мүмкін. Сондықтан қосалқы заттардың функционалдық сипаттамалары тек қана нақты құрам және өндіріс процесі контекстінде, көп жағдайда бірнеше талдамалық әдістемелерді пайдалана отырып белгіленуі мүмкін.

Қосалқы заттардың кейбір қасиеттері (оны өндірісте пайдаланған кезде қосалқы заттар бөлшектерінің көлемі немесе препараттық тұтқырлығын арттыратын компонент ретінде пайдаланылатын полимер материалдың молекулярлық массасы секілді) неғұрлым кең мағынада функционалдық сипаттамаларға жатқызылуы мүмкін. Егер фармацевтикалық әзірлеу сатысында дәрілік препаратты өндіру процесі және сапасының көрсеткіштері үшін мұндай функционалдық сипаттамалардың (ФС) сыни рөлі таныстырылған болса, осы сипаттамалар бақылауға жатқызылуы және дайын өнімнің ерекшелік сапасына енгізілуі мүмкін. Мұндай сыни ФС дәрілік препарат сапасының сыни көрсеткіштері (ССК) ретінде қарастырылуы мүмкін.

Осы сипаттамаларды білу процестік-талдамалық технологияны (ПТТ) қолдануды жеңілдетуі мүмкін.

ФС-ті қосалқы заттарға жеке фармакопоялық құжаттарға стандартты талдамалық әдістемелерге негізделген сапаға қойылатын ерекшелік талаптарын белгілеуде дәрілік препараттарды өндірушілерге көмек үшін енгізеді. Бұл сипаттамалар айрықшаландырылған қасиеттері бар қосалқы заттарды жеткізуді жүзеге асыру мақсатында қосалқы заттарды өндірушілер мен тұтынушылар арасында өзара түсіністікке қол жеткізуге мүмкіндік береді. ФС белгілі бір параметрді бақылау үшін пайдаланылатын әдістің сипаттамасын қамтитын фармакопоялық құжатқа сілтемемен қосалқы заттарды өндіруші көрсетуі мүмкін (мысалы, сертификатта). Жеке фармакопоялық құжаттардың "Функционалдық сипаттамалар" бөлімі ықтимал пайдалану үшін қосалқы заттардың функционалдылығына ықпал ету белгіленген

параметрлерді қамтиды. Көптеген қосалқы заттарды көп мақсатта қолдану және оларды пайдаланудың жаңа тәсілдерін әзірлеу үшін аталған ФС және олардың қолдану тәсілдері түпкілікті болып табылмайды.

ФИЗИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАР НЕГІЗІНДЕ ЗАТТАРДЫҢ СЫНЫПТАРЫ

Сусымалы қатты қосалқы заттар әдетте жеткізуші бақылайтын сан алуан физикалық сипаттамаларға (мысалы, бөлшектерді мөлшері бойынша бөліп тарату) ие әртүрлі сыныптардың үлкен саны түрінде қолжетімді болуы мүмкін. Алайда осы заттардың ФС заттардың қатты күйімен шарттастырылған, сондай-ақ қосалқы заттың жеткізушісі бақылауға алмайтын қатты заттың сусымалы күйімен шарттастырылған басқа да қасиеттерді қозғауы мүмкін.

Сусымалы қатты заттардың қасиеттеріне, мысалы, бөлшектерді мөлшері бойынша бөліп тарату, беткі қабаттың үлес ауданы, үйінділік тығыздығы, аққыштығы, дымқылданғыштығы, суды сіңіруі жатады. Мөлшерлердің диапазонына қарай бөлшектерді мөлшері бойынша бөліп таратуды электік талдаудың (Бөлшектердің мөлшерін талдамалық електен өткізу әдісімен анықтау жалпы фармакопоялық құжаты) немесе аспаптық әдістердің көмегімен анықтауға болады, мысалы, Бөлшектерді лазерлік сәулелендіру дифракциясы әдісімен анықтау.

Газды адсорбция әдісімен беткі қабаттың үлес алаңын анықтау жалпы фармакопоялық құжатында сипатталған әдіс Брунауэр-Эмметт-Теллер (БЭТ) әдістемесіне негізделген. Ұнтақтардың аққыштығы мен үйінділік тығыздығын бағалау әдістері Ұнтақтардың аққыштығы және Үйінділік тығыздығы мен шөгуден кейінгі тығыздық жалпы фармакопоялық құжаттарында сипатталған. Заттың қатты күйімен шарттастырылған қасиеттері сусымалы қатты заттардың дымқылданғыштығына (Ұнтақтарды қоса алғанда, кеуекті қатты материалдардың дымқылданғыштығы жалпы фармакопоялық құжаты) және қатты зат бөлшектерінің сумен өзара іс-қимылына (Қатты заттың сумен өзара іс-қимылы: сорбция-десорбция изотермаларының қалыптасуы және судың белсенділігін анықтау жалпы фармакопоялық құжаты) ықпал етуі мүмкін.

Қатты дәрілілік нысандарды әзірлеу кезінде ескерілетін және заттың қатты күйімен шарттастырылған қасиеттерге мысал ретінде полиморфизмді, жалған полиморфизмді, кристалдылық мен тығыздықты келтіруге болады. Оларды бағалау әдістемелері 2.3.4.0 Полиморфизм, 2.3.8.0 Кристалдылық және Қатты заттардың тығыздығы жалпы фармакопоялық құжаттарында берілген.

ХИМИЯЛЫҚ СИПАТТАМАЛАР НЕГІЗІНДЕ ЗАТТАРДЫҢ СЫНЫПТАРЫ

Қолжетімді қосалқы заттар әртүрлі химиялық сипаттамалары бар сыныптар түрінде ұсынылған және табиғи, жартылай синтетикалық немесе синтетикалық шығу тегі көрсетілген. Жеке фармакопоялық құжаттарда әдетте тектес қосылыстар қоспасы ретінде ұсынылған қосалқы заттардың химиялық құрамы бақыланады, мысалы, өсімдік майларының майлы қышқылдарының немесе беткі белсенді заттардың құрамы. Бұл

ретте Фармакопеяда гомополимерлердің құрылысына, полимерлер мен сополимерлердің блоктарына, полимеризация дәрежесіне қарай құрамы бойынша, сондай-ақ массасы және молекулярлық-массалық таралуы, алмастыру дәрежесі бойынша және кейбір жағдайларда тіпті полимерлік тізбекті алмастырушылар бойынша ерекшеленуі мүмкін полимерлік материалдардың сыныбын сипаттайтын жеке фармакопеялық құжаттар кездеседі. Бұл өзгерістер қосалқы заттардың функционалдық сипаттамасына елеулі ықпал етуі мүмкін және фармацевтикалық әзірлеу кезінде ескерілуі тиіс; өндіріс процесі үшін де, дәрілік препараттың сипаттамалары үшін де қауіпті әрбір параметрге арналған рұқсат етілген мәндердің диапазонын белгілеу орынды.

ЖЕКЕ ФАРМАКОПЕЯЛЫҚ ҚҰЖАТТАРДАҒЫ "ФУНКЦИОНАЛДЫҚ СИПАТТАМАЛАР" БӨЛІМІ

Қосалқы заттарға жеке фармакопеялық құжаттар ақпарат үшін берілетін және міндетті болып табылмайтын "Функционалдық сипаттамалар" бөлімін қамтуы мүмкін. Осы бөлімде қосалқы заттарды белгілі бір қолдануға сәйкес сипаттамалар беріледі. Бұл ретте осы сипаттама маңызды болып табылатын қолдану көрсетіледі, басқа мақсаттарда аталған сипаттамалар қолдануға жарамсыз болуы мүмкін. Осы себепке байланысты осы бөлім жеке фармакопеялық құжатқа жай ғана толықтыру ретінде қарастырылмауы керек. Дәрілік препаратты өндіруші "Функционалдық сипаттамалар" бөлімінде берілген ақпарат қосалқы затты қолдануды және фармацевтикалық әзірлеу кезінде алынған деректерді ескере отырып өндіріс процесінде қалай пайдаланылатындығы туралы шешім қабылдауға жауапкершілік көтереді.

Функционалдық сипаттамалар туралы ақпарат әртүрлі тәсілдермен ұсынылуы мүмкін:

- ФС атауын көрсету;
- мүмкін болған жерде жалпы фармакопеялық құжатқа сілтемемен ФС атауын және оны анықтаудың ұсынылатын әдісін көрсету;
- ФС атауын, оны анықтаудың ұсынылатын әдісін және атаулы мәннен ауытқушылық түрінде ұсынылуы мүмкін типтік мәндерді көрсету.

Осы сипаттама жеке фармакопеялық құжатқа міндетті талап ретінде қосылуы мүмкін. Егер ФС нақты пайдалану үшін маңызды болып табылатын болса, онда оны дәрілік препаратты өндіруші пайдаланылатын нақты дәрілік препараттың қосалқы заты сыныбы үшін сапа ерекшелігіне қосуға құқығы бар маңызды сипаттама ретінде "Функционалдық сипаттамалар" бөліміне енгізеді.

ФС қамтитын бөлім қосалқы заттарды негізгі қолданумен байланысты ағымдағы білімді көрсетуге арналған. Кейбір қосалқы заттарды көп түрде қолдануға және оларды пайдаланудың жаңа тәсілдерінің үнемі пайда болуына байланысты осы бөлім толық болмауы мүмкін. Бұдан басқа, кейбір сипаттамаларды анықтау әдістері ұсынымдар ретінде берілген және басқа әдістерді пайдалану мүмкіндігін жоққа шығармайды.

2.3.8.0. Кристалдылық

Осы бапта кристалдылық туралы жалпы ақпарат берілген және оны анықтау үшін пайдаланылатын іртүрлі фармакопоялық әдістерге сілтемелер көрсетілген.

КІРІСПЕ — КРИСТАЛДЫЛЫҚ ТҰЖЫРЫМДАМАСЫ

Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанцияға жататын көптеген органикалық және бейорганикалық заттар мінсіз кристалдан аморфты затқа дейінгі диапазонда болатын құрылымы сипатталған болуы мүмкін қатты заттар болып табылады.

Шынайы кристалдардың құрылымы мінсіз кристал мен аморфты күй аралығындағы жағдайда болады. Шкалада осы екі қарама-қарсы күйдің арасында орналасқан кристалдың орны кристалдылық деп аталады.

Мінсіз кристал — бұл егер тұтас алғанда жететін болса, заттың сирек жететін мінсіз күйі болып табылады. Элементарлық ұяшықтар деп аталатын кристалдың құрылымдық бірліктері кеңістіктің үш өлшемінде біркелкі және шексіз қайталаынады. Элементарлық ұяшық a , b және c трансляция векторларымен және β , γ және δ бұрыштарымен анықталатын белгілі бір бағдарда және пішінде және, тиісінше, кристал түзу үшін қажетті атомдар мен молекулалар орналасатын белгілі бір V көлемде болады. Кристалдық жүйені алыс реттік симметрияның үш операторымен (трансляциялық, бағдарлық және конформациялық) анықтайды; әртүрлі мезофазалардың (сұйық кристалдар, кристалдар және иілімді кристалдар) алыс реттік симметрияның бір немесе екі операторы болады; ал мінсіз аморфты күй барлық үш оператордың болмауымен анықталады.

Әрбір кристал элементарлық ұяшықтардың a , b және c жеке мөлшерлері арасындағы, сондай-ақ β , γ және δ жеке бұрыштары арасындағы қатынастармен анықталатын жеті ықтимал кристалдық жүйелердің бірінің өкілі ретінде сыныпталуы мүмкін. Осы кристалдың құрылымы Браве 14 кеңістік торларының біріне сәйкес және 230 кеңістік топтарының біріне сәйкес жеті жүйенің біріне сәйкес сыныпталуы мүмкін. Барлық 230 ықтимал кеңістік топтары, олардың симметрияларының түрлері және олардың дифрактограммаларының симметриялары Халықаралық кристаллографиялық кестелерде (International Tables for Crystallography) жинақталған.

Кристалдау кезінде көптеген заттар кристал торларының бірден артық типінде болуы мүмкін; бұл құбылыс полиморфизм деп аталады. Полиморфизм олардың физика-химиялық қасиеттерінің айырмашылықтарын шарттастыра оытырп, органикалық молекулалар арасындағы ортақ құбылысты ұсынады. Кристалдық полиморфтық түрленудің химиялық құрамы бірдей, бірақ кристалдардың ішкі құрылымы әртүрлі болады, сондықтан да олардың физика-химиялық қасиеттері әртүрлі болып келеді. Полиморфтық түрленудің кристалдық құрылымының айырмашылығы орамадағы атомдардың әртүрлі орналасуымен және/немесе молекулалардың әртүрлі

конформациясымен шарттастырылған (2.3.4.0 *Полиморфизм* жалпы фармакопепялық құжатын қараңыз).

Тағы бір соңғы кристалдық күй — бұл шеткі тәртіп симметриясы болмайтын мінсіз немесе шынайы аморфты күй. Көптеген органикалық жүйелер үшін белгілі бір жақын тәртіп сақталады, алайда бұл жақын көршісімен (ЖК) немесе келесі жақын көршісімен (КЖК) әрі қарай біршама өзара іс-қимылды жалғастыруын көздемейді, яғни әдетте кішігірім органикалық молекулаларда арақашықтық 2 - 2,5 нм кем.

Аморфты зат ұнтақтың рентгендік дифрактограммаларында анық көрінбеуімен сипатталады.

Шынайы ұнтақтардың кристалдылығы кристалдылықтың екі моделін пайдалана отырып қарастырылуы мүмкін. Бір фазалы модельде барлық бөлшектердің кристалдылығы біркелкі болады, ал екі фазалы модельде әрбір бөлік кристалдық не аморфты болуы мүмкін, осылайша ұнтақтың шынайы кристалдылығы аталған екі соңғы күйлердің орташа өлшемдісі болып табылады. Мұндай ұнтақты таза кристалдық және аморфты фазаларды физикалық араластыру кезінде алады. Шын мәнісінде ұнтақ әртүрлі кристалдылық дәрежедегі бөлшектерді, сондай-ақ әртүрлі мөлшердегі және пішіндегі бөлшектерді қамтуы мүмкін.

Кристалдық қатты заттағы ретсіздік дәрежесі фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардың көптеген физика-химиялық қасиеттеріне ықпал етуі мүмкін. Аталған қасиеттердің үлкен мәні қатты заттың ретсіздігі мен кристалдылығы дәрежесіне қолайлы сандық әдіспен бағалау жүргізудің маңыздылығын негіздейді.

КРИСТАЛДЫЛЫҚҚА МОНИТОРИНГ ЖҮРГІЗУ ЖӘНЕ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІ

Қатты заттардың кристалдылығын анықтау үшін әртүрлі әдістерді пайдаланады. Көптеген әдістер көрсетілген қасиеттерді табуды немесе сандық анықтауды өз бетінше жүзеге асыруға мүмкіндік бермейді, бұл төменде сипатталған бірнеше әдісті комбинациялаудың орынды екенін негіздейді. Бұл әдістер көбіне нақты нәтижелер бермейді және сандық анықтау шектері әдетте химиялық қоспалар жағдайынан айтарлықтай жоғары. Бұған қоса, әдетте кристал және аморфты бөлшектер қоспасын (екі фазалы модель) ұсынатын калибрлеуге пайдаланылатын стандартты үлгілер мен өзін бір фазалы модельге сәйкес көрсететін заттың аздаған бөлігін қамтуы мүмкін сынақтан өткізілетін үлгілер арасындағы тәуелділікке қатысты белгілі бір рұқсат етулер жасалуы тиіс. Нәтижесінде, 100 % кристал заттан немесе 100 % аморфты заттан тұратын белгілі бір стандартты үлгілердің мүлдем болмауы мұндай әдістерді валидтеуді қиындатады. Жоғарыда келтірілген түсініктемеге сәйкес қатты ұнтақта әртүрлі аморфты және кристал емес фазалар болады. Қатты заттың көрсетілген әртүрлі кристал емес пішіндері кристалдылық дәрежесін анықтау үшін пайдаланылатын әдістемелерге қарай әртүрлі байқалуы мүмкін.

Рентгендік ұнтақтық дифрактометрия. Осы әдіс түсіндіруді және сандық анықтауды қиындататын пиктерді арттырумен, аморфты галомен және оңтайлы бағдармен

байланысты кейбір шеутеулерінің болуына қарамастан, кристалдылық дәрежесін анықтау үшін жиі пайдаланылады.

Тек рентгендік ұнтақтық дифрактометрияны ғана пайдалану кристалдық емес фазадан айырмашылықты ажырату үшін жиі жеткіліксіз болып табылады. Таза аморфты және нанокристалдық фазаның рентгендік сәулелену дифрактограммасы кең диффуздық галоны ұсынады. Рентгендік сәулелену дифрактограммасын мұқият талдау диффуздық гало кристалдық емес материалдың дифрактограммасында аталық кристалдық фазаның дифрактограммасымен кейбір корреляцияны байқататынын көрсетеді, ал таза аморфты фазада мұндай корреляция болмайды. Рентгендік сәулелендіру көмегімен аморфты ретінді белгіленген материалдың шынайы табиғатын анықтау үшін қосымша рәсім талап етілуі мүмкін.

Термиялық талдау. Кристалдық материалдарды термиялық талдау еріткіштердің ыдырауымен немесе булануымен бірге жүретін балқу кезінде ауысуды көрсетеді. Шынайы аморфты заттар жағдайында термиялық талдау шыны тәрізді күйге ауысуды байқатады, ал нанокристалдық заттарда тек балқу байқалатын болады.

Микрокалориметрия. Микрокалориметрия химиялық реакциялардың айналу жылдамдығын және дәрежесін, фазалардың өзгеруін немесе құрылымның өзгеруін анықтауды жүргізуге мүмкіндік беретін сезімталдығы жоғары әдісті ұсынады. Заттың аморфты бөлшектері үлгіге салыстырмалы жоғары ылғалдылықтың немесе органикалық заттардың буын қамтитын атмосфераның ықпал етуімен қайта кристалдануы мүмкін. Қайта кристалдану жылуын өлшеу қайта кристалдану энтальпиясының шамасы бойынша аморфты заттың қамтылуын анықтауға мүмкіндік береді. Сынақтан өткізілетін үлгі үшін микрокалориметр деректерін аморфты стандартты үлгіге арнап алынған деректермен сәйкестендіру көмегімен сынақтан өткізілетін үлгіде аморфты бөлікті сандық анықтау мүмкін болады. Аморфты заттың осы әдіспен қамтылған диапазоны сынақтан өткізілетін затқа байланысты; қолайлы жағдайларда 1 % төмен табу шегіне қол жеткізілуі мүмкін.

Ерітінділер калориметриясы. Сынақтан өткізілетін қатты үлгінің кристалдылығын бірдей жағдайда анықталған қатты үлгі ерітіндісі энтальпиясының

(ΔH_f)

және осы заттың таңдап алынған стандартты үлгісі ерітіндісінің энтальпиясының

(ΔH_f) ,

айырмасымен есептейді. Себебі стандартты үлгіні әдетте оның жоғары кристалдылығы болжамымен таңдап алады, оның ерітіндісінің энтальпиясы әдетте осы еріткіштегі сынақтан өткізілетін қатты үлгі үшін алгебралық артық (эндотермиялық артық немесе экзотермиялық кем). Демек, анықталатын кристалдылық Халықаралық жүйе бірліктерінде кДж/моль немесе Дж/г (қолайсыздығына және ықтимал әлеуетті қателігіне байланысты Дж/кг бірлігін пайдаланбауға тырысу қажет) деп белгіленетін теріс шама болып табылады. Жоғары кристалдық стандартты үлгіге қатысты теріс

шаманы оңтайлы таңдау үлгілердің көбісі осы стандартты үлгіге қарағанда неғұрлым төмен кристалдылыққа ие екені фактісін растайды.

Таяу инфрақызыл аумақтағы спектроскопия (БИК). Кристалдылық дәрежесін өлшеу үшін пайдаланылатын келесі әдіс полиморфизмді зерттеулерде де жарамдылығын растаған БИК спектроскопия (2.1.2.34) болып табылады. Үлгінің . БИК-спектрі физикалық та, химиялық та ақпаратты қамтиды. Инвазиялық емес, деструктивті емес және бөлме температурасында жарамды бола отырып, әдіс аморфты және кристалды күйдегі өзгерістерді бағалау үшін маңызды құрал болып табылады.

Инфрақызыл аумақтағы абсорбциялық спектрофотометрия және Раманов спектрометриясы. Кристалдылық дәрежесін өлшеу үшін пайдаланылатын кедесі әдістер полиморфизмді зерттеулерде де жарамдылығын растаған инфрақызыл аумақтағы абсорбциялық спектрофотометрия (2.1.2.23) және Раманов спектрометриясы болып табылады.

Қатты күйдегі заттардың ЯМР-ы. Қатты күйдегі заттардың ядролық магнитті резонанс (ЯМР) спектрометриясы полиморфизм және тектес молекулярлық конформациялар туралы ақпаратты алу үшін пайдаланылуы мүмкін. Алайда нәтижелерді түсіндіру белгілі бір сақтықты сақтауды талап етеді, себебі әртүрлі физикалық пішіндер (екі фазалы модель) қоспасын қамтитын үлгілер мен олардың ретсіздік пен алмастыру қасиеттері бар кристалдарды қамтитын түрлері арасындағы ЯМР уақыты шкаласында баяу байқалатын айырмашылықты анықтау әрдайым оңайға соқпайды. Осыған ұқсас, әртүрлі молекулярлық конформациялардан туындайтын ақауларды қамтитын және молекулярлық қаптамалардан (бір фазалы модель) аздап айырмашылықтары бар үлгілер қосымша сигналдар беруі мүмкін. Қатты күйдегі заттардың ЯМР спектрометриясы, егер тіпті кристалдық тордың параметрлері аздап өзгерістерге ұшыраған болса да, көрсетілген құбылыстарға жеткілікті сезімтал болуы мүмкін, сондықтан рентгендік ұнтақтық дифрактометрия көмегімен өзгерістер байқалмайды немесе өте әлсіз байқалады. Фармацевтикалық қолдануға арналған субстанциялардың кристалдылығы күрделі екені белгілі, бұл ретте кристалдық ақаулар мен аморфты зат бір мезгілде кездесуі мүмкін.

Оптикалық микроскопия. Бөлшектердің кристалдылығын анықтау әдісі поляризациялық микроскопты (2.1.9.13) қолдануымен ерекшеленеді, бұл ретте бөлшектер қосарлы сәуле сындыруды тудырады және микроскоптың заттық үстелін айналдыру кезінде экстинкция аймағын көрсетеді.

2.3.9.0. Дәрілік нысандардың жекелеген сынақтарын қолдану

2030900001-2019

2.3.9.1. Ерітуге сынақ жүргізу жөніндегі ұсынымдар

Осы жалпы фармакопоялық құжат міндетті болып табылмайды; онда ерітуге сынақ жүргізу, ұсынылатын еріту орталары және ерітуге сынақ жүргізу бойынша ішке қабылдауға арналған дозаланған нысандардың ерекшеліктеріндегі талаптарды көрсету (2.1.9.3. Дозаланған қатты дәрілік нысандар үшін ерітуге сынақ жүргізу фармакопоялық құжатын қараңыз) жөніндегі ақпарат беріледі. Осы ақпарат ерітуге сынақ жүргізуге қатысты жалпы қабылданған параметрлерді қамтиды.

Қатты күйдегі дозаланған нысандағы әсер етуші заттың еру жылдамдығын анықтау әдісін сипаттау кезінде мынадай параметрлер көрсетілуі қажет:

- пайдаланылатын аспап және ағынды ұяшығы бар аспап жағдайында – пайдаланылатын ұяшық;
- құрамы, көлемі және еру ортасының температурасы;
- еру ортасының айналу жылдамдығы немесе ағын жылдамдығы;
- іріктеп алынған сынақтан өткізілетін ерітіндінің уақыты, тәсілі және мөлшері немесе үздіксіз қадағалау талаптары;
- талдау әдісі;
- жарамдылық критерийлері.

Пайдаланылатын аспапты таңдау дозаланған нысанның физика-химиялық қасиеттеріне тәуелді. Еріту ортасының үлкен көлемін пайдалану қажет болған кезде батыру талаптарын сақтау үшін немесе рН алмастыру қажет болған кезде ағынды ұяшығы бар аспапты пайдаланған оңтайлы.

СЫНАҚТАР ЖҮРГІЗУДІҢ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫҚ ТАЛАПТАРЫ

Айналатын себеті бар немесе қалақты араластырғышы бар аспапты және сондай-ақ піспекті цилиндрі бар аспапты пайдалану, әдетте, сынақты қанықтыру емес талаптарда, яғни ерітіндіге салынған зат дәрілік препаратта қалған заттың еру жылдамдығына елеулі ықпал етпейтін кездегі талаптарда жүргізу қағидатына негізделген. Бұл талаптар әдетте қаныққан ерітінді алу үшін қажетті ортадан кемінде 3 -10 есе артық еріту ортасы санын пайдалануды көздейді.

Әдетте сулы ортаны пайдаланады. Ортаның құрамы дәрілік препарат оны қабылдағаннан кейін болжамды болатын жағдайдағы әсер етуші заттардың және қосалқы заттардың физика-химиялық қасиеттері негізінде таңдап алынады. Атап айтқанда бұл рН және еріту ортасының иондық күшіне қатысты.

Әдетте рН мәндері 1-ден 8-ге дейінгі еріту орталарын пайдаланады. Тиісті негіздеме болған жағдайда рН мәні неғұрлым жоғары еріту ортасы пайдаланылуы мүмкін. Қышқылды ортада төмен рН мәндерін алу үшін 0,1 М хлорлы сутегі қышқылын пайдаланады. Бұдан әрі осы бөлімде ұсынылатын еріту орталары беріледі.

Егер рН өзгеруі еріту сипаттамасына ықпал етпейтіні дәлелденген болса, еріту ортасы ретінде суды пайдалану ұсынылуы мүмкін.

Жекелеген жағдайларда және құзыретті уәкілетті органмен келісілген кезде еріту ортасы ферменттерді, беткі белсенді заттарды, басқа да бейорганикалық және

органикалық заттарды қамтуы мүмкін. Суда нашар еритін әсер етуші заттарды қамтитын дәрілік препараттарға сынақ жүргізу кезінде еріту ортасын түрлендіру қажет болуы мүмкін. Мұндай жағдайларда беткі белсенді заттардың төмен концентрациясын пайдалану ұсынылады; органикалық еріткіштерді пайдаланбау ұсынылады.

Еріту ортасында ерітілген газдар сынақтық нәтижелеріне ықпал етуі мүмкін. Бұл, атап айтқанда ұяшықта газ көпіршіктерінің пайда болуын болдырмау үшін ортаны газсыздандыру қажет болатын ағынды ұяшықтары бар аспап үшін әділетті. Ауасыздандырудың мынадай тәсілі пайдаланылуы мүмкін: ортаны ақырын жылжыта отырып шамамен 41 °С температураға дейін қыздырады, қарқынды орын ауыстыра отырып тесіктерінің мөлшері 0,45 мкм немесе одан аз сүзгі арқылы тез арада вакууммен сүзгіден өткізеді және вакуумда шамамен 5 минут тағы да араластыруды жалғастырады. Сонымен қатар еріген газдарды жоюдың өзге де валидтелген әдісі пайдаланылуы мүмкін.

Қалақты араластырғышы бар немесе айналатын себеті бар аспапты пайдалану кезінде еріту ортасының көлемі әдетте 500 - 1000 мл құрайды. Айналу жылдамдығын әдетте 50 об/мин - 100 об/мин аралығындағы диапазонда таңдайды; ол 150 об/мин аспауы тиіс.

Ағынды ұяшығы бар аспапты пайдалану кезінде еріту ортасы ағынының жылдамдығы әдетте 4 мл/мин - 50 мл/мин аралығындағы диапазонда болады.

ҰСЫНЫЛАТЫН ЕРІТУ ОРТАЛАРЫ

Мынадай еріту орталары пайдаланылуы мүмкін.

Орталардың құрамы мен дайындалуы төменде көрсетілген.

Хлорлы сутегі қышқылы бар орталар

- 0,2 М хлорлы сутегі қышқылы.

- 0,2 М натрий хлориді ерітіндісі. 11,69 г Р натрий хлоридін Р суда ерітеді және осы ертікішпен мөлшерін 1000,0 дейін жеткізеді.

2.3.9.1.-2-кестеде көрсетілген рН мәндері бар орталарды дайындау үшін 250,0 мл 0,2 М натрий хлориді ерітіндісін көрсетілген мөлшердегі 0,2 М хлорлы сутегі қышқылымен араластырады және Р сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Хлорлы сутегі қышқылы бар орталар сонымен бірге натрий хлоридінің орнына калий хлоридін пайдалана отырып дайындалуы мүмкін.

Ацетатты буферлік ерітінділер

- 2 М сірке қышқылы ерітіндісі. 120,0 г Р мұзды сірке қышқылын Р сумен 1000,0 мл мөлшеріне дейін жеткізеді.

- Ацетатты рН 4,5 буферлік ерітіндісі. 2,99 г Р натрий ацетатын Р суда ерітеді, 14,0 мл 2 М сірке қышқылы ерітіндісін қосады және Р сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

- Ацетатты рН 5,5 буферлік ерітіндісі. 5,98 г Р натрий ацетатын Р суда ерітеді, 3,0 мл 2 М сірке қышқылы ерітіндісін қосады және Р сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

- Ацетатты рН 5,8 буферлік ерітіндісі. 6,23 г Р натрий ацетатын Р суда ерітеді, 2,1 мл 2 М сірке қышқылы ерітіндісін қосады және Р сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Фосфатты буферлік ерітінділер

2.3.9.1.-3-кестеде көрсетілген рН мәндері бар буферлік ерітінділерді дайындау үшін 250,0 мл 0,2 М Р натрий дигидрофосфаты ерітіндісін көрсетілген мөлшердегі 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісімен араластырады және Р сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Өзге де фосфатты буферлік ерітінділер

- Фосфатты рН 4,5 буферлік ерітіндісі. 13,61 г Р калий дигидрофосфатын 750 мл Р суда ерітеді. Қажет болған жағдайда рН мәнін (2.1.2.3) 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен немесе 0,1 М хлорлы сутегі қышқылымен түзетеді және Р сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

- Р Фосфатты рН 5,5 буферлік ерітіндісі.

- Р1 Фосфатты рН 6,8 буферлік ерітіндісі.

- рН 7,2 Р буферлік ерітіндісі.

- Р 0,33 М фосфатты рН7,5 буферлік ерітіндісі.

Жасанды рН 6,8 ішек сөлі

77,0 мл 0,2 М натрий гидроксиді ерітіндісін, 6,8 г Р калий дигидрофосфатын камтитын 250,0 мл ерітіндіні және 500 мл Р суды араластырады, 10,0 г Р панкреатин ұнтағын қосып араластырады, қажет болған жағдайда рН (2.1.2.3) мәнін түзетеді және Р сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді.

Жасанды ішек сөлі

2,0 г Р натрий хлориді мен 3,2 г Р пепсин ұнтағын Р суда ерітеді, 80 мл 1 М хлорлы сутегі қышқылын қосады және Р сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді. Қажет болған жағдайда пепсин ұнтағы алып тасталуы мүмкін.

рН арттыру

рН арттырумен сынақ жүргізген жағдайда мынадай тізбектіліктің бірі пайдаланылуы мүмкін:

Уақыт (сағ)	0 – 1	1 – 2	2 – 3	3 – 4	4 – 5	5 – 6	6 – 7	7
рН	1,0							
рН	1,2	6,87						
рН	1,2	2,5	4,5		7,0		7,5	
рН	1,5	4,5			7,2			

Көрсетілген рН өзгерістеріне қол жеткізу үшін мыналар қажет:

- немесе бір буферлік ерітіндіні басқасымен алмастырады (толық алмастыру);
- немесе әрбір рет буферлік ерітіндінің жартысын ғана алып тастайды (толық емес алмастыру тәсілі) және оны рН мәні неғұрлым жоғары буферлік ерітіндімен алмастырады: бастапқы буферлік ерітіндінің рН 1,2, ал екіншісі — 7,5;
- немесе бастапқы рН 1,5 буферлік ерітіндісіне *P* трис(гидроксиметил)аминометан және *P* сусыз натрий ацетатын қамтитын құрғақ қоспаны қосады, алдымен рН 4,5 мәні алынғанға дейін, ал содан кейін — төменде көрсетілгендей рН 7,2 мәні алынғанға дейін :

- рН 1,5 хлорлы сутегі қышқылы: 2 г *P* натрий хлоридін *P* суда ерітеді, 31,6 мл 1 М хлорлы сутегі қышқылын қосады және *P* сумен мөлшерін 1000,0 мл дейін жеткізеді;

- рН 4,5 буферлік ерітіндісі: 2,28 г *P* трис(гидроксиметил)аминометанды 1,77 г *P* сусыз натрий ацетатымен араластырады; алынған қоспаны жоғарыда сипатталған рН 1,5 хлорлы сутегі қышқылында ерітеді;

- рН 7,2 буферлік ерітіндісі: 2,28 г *P* трис(гидроксиметил)аминометанды 1,77 г *P* сусыз натрий ацетатымен араластырады; алынған қоспаны жоғарыда сипатталған рН 4,5 буферлік ерітіндісінде ерітеді.

Ағынды ұяшық рН үздіксіз ауыстыру үшін пайдаланылуы мүмкін.

САРАПТАУ ЖӘНЕ ВАЛИДАЦИЯ

Сынақтың қолданылған әдісінің сипатына қарай конструктивті орындау сапасы *in vitro* еріту сынағына арналған жабдықты сараптау кезінде маңызды аспект болып табылады. Кез келген бұзушылықты болдырмау қажет, мысалы, механикалық ақаулардың салдарынан дірілдер немесе орынсыз араласу.

Ерітуге сынақ жүргізуге арналған жабдықты сараптау пайдаланылатын жабдықтың мөлшері мен шақтамасын ескеру қажет. Сынақтың еріту ортасының температурасы және көлемі, сұйықтықтың айналу жылдамдығы немесе ағу жылдамдығы, сынамаларды, әдістемелерді іріктеу секілді сыни параметрлері мерзімді бақылануы тиіс .

Жабдықтың тиісті жұмысы гидродинамикалық талаптарға сезімтал стандартты үлгіні сынау арқылы тексерілуі мүмкін. Мұндай сынақтар әртүрлі зертханалардың алынған нәтижелерін салыстыру мақсатында мерзімді немесе тұрақты түрде жүргізілуі мүмкін.

Сынақтың жүргізілу барысын мұқият бақылау және қадағалау қажет, бұл ерекшеліктен тыс нәтижелерді түсіндіру кезінде айрықша маңызды.

Сынамаларды іріктеу, талдау немесе еріту ортасын дайындау және сынақ жүргізуді қамтитын автоматтандырылған жүйелердің валидациясы кезінде нақтылықты, дұрыстықты, сондай-ақ әртүрлі сұйылту, араластыру, тазалау және сынамаларды іріктеу немесе еріткішті дайындау кезінде ластануды болдырмауды назарға алу қажет.

2.3.9.1.-1-кесте. — Еріту орталарының мысалдары

рН	Еріту ортасы
----	--------------

pH 1,0	HCl
pH 1,2	NaCl, HCl
pH 1,5	NaCl, HCl
pH 4,5	Фосфатты немесе ацетатты буферлік ерітінді
pH 5,5 и pH 5,8	Фосфатты немесе ацетатты буферлік ерітінді
pH 6,8	Фосфатты буферлік ерітінді
pH 7,2 и pH 7,5	Фосфатты буферлік ерітінді

2.3.9.1.-2-кесте. — Хлорлы сутегі қышқылы бар орталар

pH	HCl (мл)
1,2	425,0
1,3	336,0
1,4	266,0
1,5	207,0
1,6	162,0
1,7	130,0
1,8	102,0
1,9	81,0
2,0	65,0
2,1	51,0
2,2	39,0

2.3.9.1.-3-кесте. - Фосфатты буферлік ерітінділер

pH	5,8	6,0	6,2	6,4	6,6	6,8
NaOH (мл)	18,0	28,0	40,5	58,0	82,0	112,0
pH	7,0	7,2	7,4	7,6	7,8	8,0
NaOH (мл)	145,5	173,5	195,5	212,0	222,5	230,5

ІШКЕ ҚАБЫЛДАУҒА АРНАЛҒАН ДОЗАЛАНҒАН НЫСАНДАР ҮШІН ЕРІТУГЕ СЫНАҚ ЖҮРГІЗУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІН АНЫҚТАУ

Ерітуге сынақ жүргізу ерекшелігін белгілі бір уақыт аралығында еріген әсер етуші заттың заттаңбада көрсетілген оның қамтылу пайызымен көрсетілген мөлшері (Q) негізінде анықтайды.

Қалыпты босап шығатын дозаланған қатты нысандар

Негізделген және дәлелденген талаптарда сынақ жүргізу кезінде көптеген жағдайларда S_1 деңгейіндегі жарамдылық критерийлері әдетте 45 минут немесе одан аз құрайтын көрсетілген уақыт кезеңінде әсер етуші заттың кемінде 80 % босап шығуы тиіс. Бұл 75 % тең Q мәніне сәйкес келеді, себебі S_1 деңгейі үшін сынақтан өткізілетін 6 бірліктің әрқайсысының жеке мәні ($Q + 5$) % кем болмауы, яғни 80 % кем болмауы тиіс.

Әдетте әсер етуші заттың толық босап шығуын көрсету үшін бір уақытша нүстедегі критерийді белгілеу жеткілікті болып табылады, алайда кейбір жағдайларда тиісінше

еруді дәлелдеу үшін қосымша уақыт сәтінде (сәттерінде) сынақ жүргізу қажет болуы мүмкін.

Мерзімі ұзартылып босап шығатын дозаланған қатты нысандар

Әдетте мерзімі ұзартылып босап шығатын дозаланған дәрілік нысандардың ерекшеліктерінде 3 немесе одан көп бақылау нүктелері көрсетіледі. Бірінші бақылау нүктесі әсер етуші заттың абайсызда жылдам босап шығуына ("дозаны шығарып тастау") арналған. Сондықтан ол әсер етуші заттың әдетте 20 % - 30 % аралығында босап шығуына сәйкес келетін уақыт кезеңі арқылы белгіленеді. Екінші бақылау нүктесі еру картинасын сипаттайды және әсер етуші заттың шамамен 50 % босап шығуына сәйкес келеді. Соңғы бақылау нүктесі әдетте әсер етуші заттың 80 % астам босап шығуын білдіретін толығымен дерлік босап шығуды растауға арналған.

Мерзімі кейінге қалдырылып босап шығатын дозаланған қатты нысандар

Баяу босап шығатын дозаланған нысандар әсер етуші затты (заттарды) әртүрлі еріту орталарында, мысалы, рН мәнін арттыру талаптарында еріту кезінде әзірленген құрамға сәйкес порциямен немесе толығымен босатып шығаруға қабілетті. Сондықтан ерекшеліктер әрбір жағдай үшін белгіленген болуы тиіс.

Асқазан сөлінің әсер етуіне төзімді қабықшасы бар дозаланған нысандар үшін тізбекті сынақ кезінде кемінде 2 бақылау нүктесі және қосарлас сынақ кезінде әртүрлі 2 ерекшелік қажет болады. Тізбекті сынақ кезінде бірінші бақылау нүктесі жоғарғы шекті білдіреді және оны 1 сағаттан кейін немесе қышқылды ортадағы 2 сағат сынақпен белгілейді; ал екінші бақылау нүктесін – қолайлы буферлік ерітіндіде (мүмкіндігінше рН 6,8) белгіленген сынақ уақытынан кейін белгілейді.

Көптеген жағдайда B_1 деңгейіндегі жарамдылық критерийі әсер етуші заттың кемінде 80 % босап шығуына сәйкес келеді. Бұл 75 % тең Q мәніне сәйкес келеді, себебі 2.3.9.1.-4-кестеге сәйкес B_1 деңгейі үшін сынақтан өткізілетін дозаланған 6 бірліктің әрқайсысының жеке мәні $(Q + 5) %$ кем болмауы, яғни 80 % кем болмауы тиіс.

ҚОСЫМША

401000000-2019

4.1. Алкоголеметриялық кестелер

4.1.-1-кесте. — Сулы-спирттік ерітіндінің тығыздығы мен ерітіндіде этанолдың қамтылуы арасындағы арақатынас

Тығыздық ρ_{20}	Сулы-спирттік ерітіндіде этанолдың қамтылуы			
	пайызбен		20 °C кезінде 100 мл-гі граммы	ауада өлшеу кезінде 100 г-ғы миллилитрі
массасы бойынша	көлемі бойынша			
0,99823	0,00	0,00	0,00	0,00

80	12	16	13	16
0,9978	23	29	23	29
6	34	43	34	43
4	44	56	44	56
2	55	70	55	70
0	66	83	66	83
0,9968	77	97	77	97
6	87	1,10	87	1,10
4	98	24	98	24
2	1,09	38	1,09	38
0	20	51	19	51
0,9958	31	65	32	66
6	42	79	41	80
4	52	92	52	93
2	63	2,06	63	2,07
0	74	20	74	21
0,9948	85	34	85	35
6	96	48	96	50
4	2,07	62	2,07	64
2	19	76	18	78
0	29	90	29	92
0,9938	41	3,04	40	3,06
6	52	18	51	20
4	63	32	62	34
2	75	46	73	48
0	86	60	84	63
0,9928	97	74	95	77
6	3,09	89	3,07	92
4	20	4,03	18	4,06
2	32	17	29	20
0	44	32	41	36
0,9918	55	46	52	50
6	67	61	64	65
4	78	75	75	80
2	90	90	87	95
0	4,02	5,05	99	5,10
0,9908	14	20	4,10	25
6	26	35	22	41
4	38	50	34	56
2	50	65	46	71
0	62	80	58	87
0,9898	75	95	70	6,02

6	87	6,10	81	17
4	99	26	94	34
2	5,11	41	5,06	49
0	24	57	19	65
0,9888	37	73	31	81
6	49	88	43	97
4	62	7,04	56	7,13
2	75	20	68	29
0	87	36	81	46
0,9878	6,00	52	94	62
6	13	67	6,05	77
4	26	83	18	94
2	39	99	31	8,10
0	52	8,15	43	27
0,9868	65	32	57	44
6	78	48	69	61
4	92	64	82	77
2	7,05	80	95	93
0	18	97	7,08	9,11
0,9858	32	9,13	21	27
6	45	30	34	45
4	58	47	47	62
2	72	63	60	78
0	85	80	73	96
0,9848	99	97	87	10,13
6	8,12	10,13	8,00	30
4	26	30	13	47
2	39	47	26	65
0	53	63	39	82
0,9838	67	80	52	99
6	80	97	66	11,17
4	94	11,14	79	34
2	9,08	31	93	52
0	22	48	9,06	70
0,9828	35	65	19	87
6	49	82	33	12,04
4	63	99	46	22
2	77	12,16	60	40
0	91	34	74	58
0,9818	10,05	51	87	75
6	19	68	10,01	93

4	34	85	14	13,11
2	48	13,03	28	29
0	62	20	42	47
0,9808	76	38	56	66
6	91	55	69	83
4	11,05	73	84	14,02
2	20	90	97	20
0	34	14,08	11,11	38
0,9798	49	26	25	57
6	64	44	40	76
4	78	62	54	94
2	93	79	67	15,12
0	12,07	97	82	31
0,9788	22	15,15	96	50
6	37	34	12,11	69
4	52	52	25	88
2	67	70	39	16,07
0	81	88	53	26
0,9778	96	16,06	68	44
6	13,11	25	83	66
4	27	43	97	83
2	42	61	13,11	17,01
0	57	80	26	21
0,9768	72	98	40	40
6	87	17,17	55	60
4	14,02	35	69	79
2	18	54	84	99
0	33	73	99	18,19
0,9758	49	91	14,14	38
6	64	18,10	29	58
4	80	29	44	78
2	96	48	59	97
0	15,11	67	74	19,17
0,9748	27	86	89	37
6	43	19,05	15,04	57
4	58	24	19	77
2	74	43	34	97
0	90	62	49	20,16
0,9738	16,05	81	64	36
6	21	20,00	79	56
4	37	19	94	76
2	52	37	16,08	95

0	68	56	23	21,15
0,9728	84	75	38	35
6	99	93	52	54
4	17,15	21,12	67	74
2	30	31	82	94
0	45	49	96	22,13
0,9718	61	68	17,11	33
6	76	86	25	52
4	92	22,05	40	72
2	18,07	23	55	91
0	22	41	69	23,10
0,9708	37	60	84	31
6	52	78	98	50
4	67	96	18,12	69
2	83	23,14	26	88
0	98	32	41	24,07
0,9698	19,13	50	55	26
6	28	68	69	45
4	43	86	83	64
2	58	24,04	97	83
0	73	22	19,12	25,02
0,9688	88	40	26	21
6	20,03	57	39	40
4	18	75	53	59
2	33	93	68	77
0	47	25,11	82	96
0,9678	62	28	95	26,15
6	77	46	20,09	34
4	92	64	24	53
2	21,07	81	37	72
0	21	99	51	91
0,9668	36	26,16	65	27,09
6	50	34	79	28
4	65	51	92	47
2	80	68	21,06	65
0	94	85	19	83
0,9658	22,09	27,03	33	28,02
6	23	20	47	20
4	37	37	60	38
2	52	54	74	56
0	66	71	87	75

0,9648	81	88	22,00	93
6	95	28,05	14	29,12
4	23,09	22	27	29
2	23	38	40	47
0	38	55	53	65
0,9638	52	72	67	83
6	66	88	79	30,00
4	80	29,05	93	18
2	94	21	23,05	36
0	24,08	38	19	54
0,9628	22	54	32	71
6	36	71	45	90
4	50	87	58	31,07
2	64	30,03	70	24
0	78	19	83	42
0,9618	92	35	95	60
6	25,05	52	24,09	78
4	19	68	21	95
2	32	84	34	32,12
0	46	31,00	47	30
0,9608	59	16	59	48
6	73	31	71	63
4	86	47	84	81
2	26,00	63	96	98
0	13	78	25,08	33,14
0,9598	26	94	21	31
6	39	32,09	33	48
4	52	24	45	64
2	65	39	56	81
0	78	54	68	96
0,9588	92	69	80	34,13
6	27,04	84	92	29
4	17	99	26,04	46
2	30	33,14	16	62
0	43	29	27	79
0,9578	55	44	39	95
6	68	59	51	35,11
4	81	73	62	26
2	94	88	74	43
0	28,06	34,03	86	59
0,9568	19	17	97	75
6	31	31	27,08	90

4	43	45	19	36,06
2	56	60	31	22
0	68	74	42	37
0,9558	80	88	53	53
6	93	35,02	64	68
4	29,05	16	75	84
2	17	30	86	99
0	29	44	97	37,15
0,9548	41	58	28,07	30
6	53	72	19	46
4	65	85	30	51
2	77	99	41	76
0	89	36,13	52	92
0,9538	30,01	26	62	38,06
6	13	40	73	21
4	25	53	83	36
2	36	67	94	51
0	48	80	29,05	66
0,9528	60	94	16	81
6	72	37,07	26	96
4	84	20	36	39,10
2	95	34	47	25
0	31,07	47	57	40
0,9518	18	60	68	55
6	30	73	78	69
4	41	86	88	84
2	53	99	98	98
0	64	38,12	30,09	40,12
0,9508	76	25	19	27
6	87	38	29	42
4	99	51	39	56
2	32,10	64	50	70
0	21	77	60	85
0,9498	33	90	70	41,00
6	44	39,03	81	14
4	55	15	90	28
2	66	28	31,00	42
0	78	40	10	56
0,9488	89	53	20	71
6	33,00	66	30	86
4	11	78	40	99

2	22	91	50	42,14
0	33	40,04	60	28
0,9478	44	46	70	42
6	55	28	79	56
4	66	41	89	70
2	77	53	99	84
0	88	65	32,08	98
0,9468	99	78	18	43,12
6	34,10	90	28	26
4	21	41,02	38	39
2	32	15	48	54
0	43	27	57	68
0,9458	54	39	67	81
6	65	51	76	95
4	76	63	86	44,08
2	86	75	95	22
0	97	87	33,05	35
0,9448	35,08	99	14	49
6	19	42,11	24	63
4	29	23	33	76
2	40	35	43	90
0	50	46	51	45,03
0,9438	61	58	61	17
6	71	70	70	30
4	82	82	80	44
2	93	94	89	58
0	36,03	43,05	98	71
0,9428	13	17	34,07	84
6	24	28	16	97
4	34	39	25	46,10
2	45	51	34	23
0	55	62	43	36
0,9418	65	74	52	49
6	76	85	61	62
4	86	97	70	75
2	96	44,08	79	88
0	37,07	19	88	47,01
0,9408	17	30	96	14
6	27	42	35,06	27
4	37	53	15	41
2	47	64	23	53
0	58	75	32	66

0,9398	68	86	41	79
6	78	98	50	93
4	88	45,09	59	48,06
2	98	20	68	18
0	38,09	31	76	31
0,9388	19	42	85	43
6	29	53	94	56
4	39	64	36,02	69
2	49	75	11	82
0	59	86	20	95
0,9378	69	97	28	49,07
6	79	46,08	37	20
4	89	19	46	33
2	99	30	54	46
0	39,09	41	63	58
0,9368	19	52	72	71
6	29	63	80	84
4	39	73	88	96
2	49	84	97	50,08
0	59	95	37,06	21
0,9358	69	47,06	14	34
6	79	17	23	47
4	89	27	31	59
2	99	38	40	72
0	40,09	49	48	85
0,9348	19	59	56	97
6	29	70	65	51,10
4	38	81	73	22
2	48	92	82	35
0	58	48,02	90	47
0,9338	68	13	99	60
6	78	23	38,07	72
4	88	33	15	84
2	98	44	23	97
0	41,07	54	31	52,09
0,9328	17	65	40	22
6	27	75	48	34
4	36	86	56	46
2	46	96	64	58
0	56	49,07	73	71
0,9318	65	17	81	83

6	75	27	89	95
4	85	38	97	53,08
2	94	48	39,05	20
0	42,04	58	13	32
0,9308	13	69	22	45
6	23	79	30	56
4	33	89	38	68
2	42	99	46	80
0	52	50,10	54	93
0,9298	61	20	62	54,05
6	71	30	70	17
4	80	40	78	29
2	90	50	86	41
0	43,00	60	94	53
0,9288	09	71	40,02	66
6	18	81	10	78
4	28	91	18	90
2	37	51,01	26	55,02
0	47	11	34	14
0,9278	56	21	42	26
6	66	31	50	38
4	75	41	58	50
2	85	51	66	92
0	94	61	73	74
0,9268	44,04	71	81	86
6	13	81	89	98
4	23	91	97	56,10
2	32	52,00	41,04	21
0	41	10	12	33
0,9258	51	20	20	45
6	60	30	28	57
4	70	40	36	69
2	79	50	44	81
0	88	60	52	93
0,9248	98	69	59	57,04
6	45,07	79	67	16
4	16	89	74	28
2	26	99	82	40
0	35	53,09	90	52
0,9238	44	18	97	63
6	53	28	42,05	75
4	63	38	13	88

2	72	48	21	58,00
0	81	57	28	11
0,9228	91	67	36	23
6	46,00	77	44	35
4	09	86	21	46
2	18	96	59	58
0	28	54,06	67	70
0,9218	37	15	74	81
6	46	25	82	93
4	55	34	89	59,05
2	65	44	97	17
0	74	54	43,05	29
0,9208	83	63	12	40
6	92	73	20	52
4	47,01	82	27	63
2	10	92	35	75
0	20	55,01	42	86
0,9198	29	11	50	98
6	38	20	57	60,10
4	47	30	65	22
2	56	39	72	33
0	65	48	79	44
0,9188	74	58	87	56
6	83	67	94	67
4	93	77	44,02	79
2	48,02	86	09	91
0	11	95	16	61,02
0,9178	20	56,05	24	14
6	29	14	31	25
4	38	23	38	37
2	47	33	46	49
0	56	42	53	60
0,9168	65	51	60	71
6	75	61	68	83
4	84	70	75	95
2	93	79	82	62,06
0	49,02	89	90	18
0,9158	11	98	97	29
6	20	57,07	45,04	40
4	29	17	12	53
2	38	26	19	64

0	47	35	26	76
0,9148	56	44	34	87
6	65	53	41	98
4	74	62	48	63,09
2	83	72	56	21
0	92	81	63	32
0,9138	50,01	90	70	44
6	10	99	77	55
4	19	58,08	84	66
2	28	17	91	77
0	37	26	98	89
0,9128	46	35	46,05	64,00
6	55	44	12	11
4	64	54	20	23
2	73	63	27	35
0	82	72	35	46
0,9118	91	81	42	57
6	51,00	90	49	68
4	09	99	56	80
2	18	59,08	63	91
0	27	17	70	65,02
0,9108	36	26	77	14
6	45	35	84	25
4	54	44	91	36
2	63	53	99	48
0	71	62	47,06	59
0,9098	80	71	13	70
6	89	80	20	82
4	98	89	27	93
2	52,07	98	34	66,05
0	16	60,07	41	16
0,9088	25	16	48	27
6	34	25	55	39
4	43	34	62	50
2	52	43	70	61
0	60	52	77	72
0,9078	69	60	83	83
6	78	69	90	95
4	87	78	97	67,06
2	96	87	48,04	17
0	53,05	96	11	29
0,9068	14	61,05	18	41

6	22	14	26	52
4	31	22	32	62
2	40	31	39	73
0	49	40	46	85
0,9058	58	49	53	97
6	67	57	60	68,07
4	75	66	67	19
2	84	75	74	30
0	93	84	81	41
0,9048	24,02	92	87	52
6	11	62,01	94	63
4	19	10	49,01	75
2	28	19	08	87
0	37	27	15	96
0,9038	46	36	22	69,08
6	54	45	29	19
4	63	53	35	30
2	72	62	42	42
0	81	71	50	53
0,9028	89	79	56	63
6	98	88	63	74
4	55,07	97	70	86
2	16	63,05	76	97
0	25	14	83	70,08
0,9018	33	22	90	19
6	42	31	97	30
4	51	40	50,04	42
2	60	48	10	52
0	68	57	17	64
0,9008	77	65	24	75
6	86	74	31	86
4	95	82	37	97
2	56,03	91	44	71,08
0	12	64,00	51	20
0,8998	21	08	58	30
6	30	17	65	42
4	38	25	71	53
2	47	34	78	64
0	56	42	84	75
0,8988	65	51	92	86
6	73	59	99	97

4	82	68	51,05	72,08
2	91	76	11	19
0	57,00	85	18	30
0,8978	08	93	25	41
6	17	65,02	32	53
4	26	10	38	63
2	34	18	44	73
0	43	27	52	85
0,8968	52	35	58	96
6	60	43	64	73,06
4	69	52	71	18
2	78	61	78	30
0	87	69	85	41
0,8958	95	77	91	51
6	58,04	86	99	63
4	13	94	52,05	73
2	21	66,02	11	84
0	30	11	18	95
0,8948	39	19	24	74,06
6	47	27	30	17
4	56	36	38	29
2	65	44	44	39
0	74	53	51	51
0,8938	82	61	57	61
6	91	69	64	72
4	59,00	77	70	83
2	08	86	77	95
0	17	94	83	75,05
0,8928	26	67,02	90	16
6	34	11	97	27
4	43	19	53,03	39
2	52	27	09	49
0	60	36	17	61
0,8918	69	44	23	72
6	77	52	29	83
4	86	61	36	94
2	95	69	43	76,05
0	60,03	77	49	15
0,8908	12	85	55	26
6	21	94	62	38
4	29	68,02	69	49
2	38	10	75	59

0	47	18	81	70
0,8898	55	26	88	81
6	64	35	95	93
4	72	43	54,01	77,04
2	81	51	07	14
0	90	59	14	25
0,8888	98	67	20	36
6	61,07	75	26	47
4	15	83	33	57
2	24	91	39	68
0	33	69,00	46	80
0,8878	41	08	52	91
6	50	16	59	78,02
4	58	24	65	12
2	67	32	71	23
0	76	40	78	34
0,8868	84	48	84	45
6	93	56	90	56
4	62,01	64	96	66
2	10	72	55,03	77
0	18	80	09	88
0,8858	27	88	15	99
6	36	96	22	79,10
4	44	70,05	29	21
2	53	12	34	31
0	61	20	41	42
0,8848	70	28	47	53
6	79	36	53	64
4	87	45	60	75
2	96	53	67	86
0	63,04	61	73	97
0,8838	13	69	79	80,08
6	21	77	86	19
4	30	85	92	30
2	39	93	98	40
0	47	71,01	56,05	51
0,8828	56	09	11	62
6	64	17	17	73
4	73	25	24	84
2	82	35	30	95
0	90	41	36	81,06

0,8818	99	49	42	17
6	64,07	57	49	28
4	16	65	55	39
2	24	72	61	49
0	33	80	67	60
0,8808	41	88	73	70
6	50	96	80	81
4	59	72,04	86	93
2	67	12	92	82,04
0	76	20	99	15
0,8798	84	28	57,05	25
6	93	36	11	36
4	65,01	44	17	47
2	10	51	23	57
0	18	59	29	68
0,8788	27	67	36	79
6	35	75	42	90
4	44	83	48	83,01
2	52	91	55	12
0	61	98	60	22
0,8778	69	73,06	66	33
6	78	14	73	45
4	86	22	79	56
2	95	29	85	66
0	66,03	37	91	77
0,8768	12	45	97	87
6	20	53	58,03	98
4	29	60	09	84,08
2	37	68	15	19
0	46	76	22	30
0,8758	54	84	28	42
6	63	91	33	51
4	71	99	40	63
2	80	74,07	46	74
0	88	15	52	85
0,8748	97	22	58	95
6	67,05	30	64	85,06
4	14	37	70	16
2	22	45	76	27
0	31	53	82	38
0,8738	39	61	89	49
6	47	68	94	59

4	56	76	59,01	70
2	64	84	07	81
0	73	91	12	91
0,8728	81	99	19	86,03
6	90	75,06	24	12
4	98	14	31	24
2	68,07	22	37	35
0	15	29	42	45
0,8718	24	37	49	56
6	32	45	55	67
4	41	52	61	77
2	49	60	67	89
0	58	68	73	87,00
0,8708	66	75	79	10
6	75	83	85	21
4	83	90	91	31
2	92	98	97	42
0	69,00	76,06	60,03	53
0,8698	08	13	09	63
6	17	21	15	74
4	25	28	21	85
2	34	36	27	96
0	42	43	32	88,06
0,8688	51	51	39	17
6	59	58	44	27
4	68	66	51	38
2	76	74	57	50
0	84	81	62	60
0,8678	93	89	69	71
6	70,01	96	74	81
4	10	77,04	81	93
2	18	11	86	89,02
0	26	19	92	14
0,8668	35	26	998	24
6	43	33	61,03	34
4	52	41	10	46
2	60	48	15	56
0	68	56	22	67
0,8658	77	63	27	77
6	85	70	33	88
4	94	78	39	99

2	71,02	85	44	90,09
0	10	93	51	21
0,8648	19	78,00	56	31
6	27	07	62	41
4	36	15	68	53
2	44	22	74	63
0	52	29	79	73
0,8638	61	37	86	84
6	69	44	91	95
4	77	51	97	91,05
2	86	59	62,03	16
0	94	66	08	26
0,8628	72,03	73	14	36
6	11	81	20	47
4	19	88	26	57
2	28	95	31	68
0	37	79,03	38	79
0,8618	44	10	43	90
6	53	17	49	92,00
4	61	24	54	10
2	69	32	60	22
0	78	39	66	32
0,8608	86	46	72	42
6	95	53	77	52
4	73,03	61	83	64
2	11	68	89	74
0	20	75	94	84
0,8598	28	83	63,01	96
6	36	90	06	93,06
4	45	97	12	16
2	53	80,04	17	27
0	61	11	23	37
0,8588	70	19	29	49
6	78	26	35	59
4	86	33	40	70
2	95	40	46	80
0	74,03	47	51	90
0,8578	11	54	57	94,01
6	20	62	63	13
4	28	69	69	23
2	36	76	74	33
0	44	83	80	43

0,8568	53	90	85	54
6	61	97	91	64
4	69	81,05	97	76
2	78	12	64,03	87
0	86	19	08	97
0,8558	94	26	14	95,07
6	75,02	33	19	17
4	11	40	25	28
2	19	47	30	38
0	27	54	36	49
0,8548	35	61	41	59
6	44	68	47	70
4	52	75	52	80
2	60	82	58	90
0	69	89	63	96,01
0,8538	77	96	68	11
6	85	82,03	74	21
4	93	10	80	32
2	76,01	17	85	43
0	10	24	91	53
0,8528	18	31	96	63
6	26	38	65,02	74
4	35	45	08	85
2	43	52	13	95
0	51	59	19	97,06
0,8518	59	66	24	16
6	67	73	30	27
4	76	80	35	38
2	84	87	41	48
0	92	94	46	59
0,8508	77,00	83,01	52	69
6	09	08	57	80
4	17	14	62	89
2	25	21	68	99
0	33	28	73	98,10
0,8498	42	35	79	20
6	50	42	84	31
4	58	49	90	42
2	66	56	95	53
0	74	63	66,01	63
0,8488	83	69	05	73

6	91	76	11	83
4	99	83	16	93
2	78,07	90	22	99,04
0	16	97	28	15
0,8478	24	84,04	33	25
6	32	10	38	34
4	40	17	43	45
2	48	24	49	56
0	56	31	54	67
0,8468	64	38	60	78
6	73	44	65	87
4	81	51	70	98
2	89	58	76	100,08
0	97	65	81	19
0,8458	79,05	71	86	28
6	13	78	91	39
4	22	85	97	50
2	30	91	67,02	60
0	38	98	07	70
0,8448	46	85,05	13	80
6	54	12	18	91
4	62	18	23	101,01
2	70	25	29	12
0	78	32	34	23
0,8438	87	38	39	32
6	95	45	44	42
4	80,03	51	49	52
2	11	58	55	63
0	19	65	60	74
0,8428	27	71	65	83
6	35	78	70	94
4	43	85	76	102,04
2	51	91	81	14
0	60	98	86	25
0,8418	68	86,05	92	36
6	76	11	96	45
4	84	18	68,02	56
2	92	24	07	65
0	81,00	31	12	76
0,8408	08	37	17	85
6	16	44	22	96
4	24	50	27	103,06

2	32	57	33	17
0	40	63	37	26
0,8398	48	70	43	37
6	56	76	48	47
4	64	83	53	58
2	72	89	58	67
0	80	96	63	78
0,8388	88	87,02	68	87
6	96	09	74	98
4	82,04	15	78	104,08
2	12	21	83	18
0	20	28	89	29
0,8378	28	34	93	38
6	36	41	99	49
4	44	47	69,04	59
2	52	53	08	68
0	60	60	14	79
0,8368	68	66	19	89
6	76	72	23	98
4	84	79	29	105,09
2	92	85	34	19
0	83,00	92	39	30
0,8358	08	98	44	40
6	16	88,04	49	49
4	24	11	54	61
2	32	17	59	70
0	40	23	64	80
0,8348	48	29	68	89
6	56	36	74	106,01
4	64	42	79	10
2	72	48	83	20
0	80	54	88	30
0,8338	88	61	94	42
6	96	67	98	51
4	84,04	73	70,03	61
2	11	79	08	70
0	19	86	13	82
0,8328	27	92	18	91
6	35	98	23	107,01
4	43	89,04	28	10
2	51	10	32	20

0	59	16	37	30
0,8318	67	23	43	42
6	74	29	47	52
4	82	35	52	61
2	90	41	57	71
0	98	47	62	80
0,8308	85,06	53	66	91
6	14	59	71	108,00
4	21	65	76	10
2	29	71	81	20
0	37	77	85	29
0,8298	45	83	90	39
6	53	90	96	51
4	61	96	71,00	61
2	68	90,02	05	70
0	76	08	10	81
0,8288	84	14	14	90
6	92	20	19	109,00
4	86,00	26	24	10
2	07	32	29	20
0	15	38	33	30
0,8278	23	43	37	38
6	31	49	42	48
4	38	55	47	58
2	46	61	52	68
0	54	67	56	78
0,8268	62	73	61	88
6	69	79	66	98
4	77	85	71	110,08
2	85	91	75	18
0	93	97	80	28
0,8258	87,00	91,03	85	38
6	08	09	89	48
4	16	15	94	58
2	24	20	98	66
0	31	26	72,03	76
0,8248	39	32	08	86
6	47	38	12	96
4	54	44	18	111,06
2	62	50	23	16
0	70	55	27	25
0,8238	78	61	32	35

6	85	67	36	45
4	93	73	41	55
2	88,01	79	45	65
0	08	85	50	75
0,8228	16	90	53	83
6	24	96	58	93
4	31	92,02	63	112,03
2	39	08	68	14
0	47	13	72	22
0,8218	54	19	76	32
6	62	25	81	42
4	69	30	85	51
2	77	36	90	61
0	85	42	94	71
0,8208	92	47	98	81
6	89,00	53	73,03	91
4	08	58	07	113,00
2	15	64	12	10
0	23	70	17	20
0,8198	30	75	20	29
6	38	81	25	39
4	45	87	30	49
2	53	92	34	58
0	60	98	39	68
0,8188	68	93,04	43	78
6	75	09	47	86
4	83	14	51	95
2	91	20	56	114,06
0	98	25	60	15
0,8178	90,06	31	65	25
6	13	36	69	33
4	21	42	73	44
2	28	47	77	53
0	35	53	82	63
0,8168	43	58	86	72
6	50	63	90	80
4	58	69	95	91
2	65	74	99	115,00
0	73	80	74,03	10
0,8158	80	85	07	19
6	88	91	12	30

4	95	96	16	38
2	91,03	94,02	21	49
0	10	07	25	58
0,8148	17	12	29	67
6	25	17	33	76
4	32	23	37	86
2	39	28	41	95
0	47	33	45	116,03
0,8138	54	38	49	12
6	61	43	53	21
4	69	49	58	32
2	76	54	62	41
0	83	59	66	50
0,8128	91	64	70	59
6	98	70	74	70
4	92,05	75	78	78
2	13	80	82	87
0	20	85	86	96
0,8118	27	91	91	117,07
6	35	96	95	16
4	42	95,01	99	25
2	49	06	75,03	34
0	56	11	07	43
0,8108	64	16	11	52
6	71	21	15	61
4	78	26	19	70
2	85	31	22	80
0	93	36	26	89
0,8098	93,00	41	30	98
6	07	46	34	118,07
4	14	52	39	18
2	22	57	43	27
0	29	62	47	36
0,8088	36	67	51	45
6	43	72	55	54
4	50	77	59	63
2	58	82	63	73
0	65	87	67	82
0,8078	72	92	71	91
6	79	97	75	119,00
4	86	96,02	79	09
2	94	07	83	18

0	94,01	12	86	27
0,8068	08	16	90	35
6	15	21	94	44
4	22	26	98	53
2	29	31	76,02	63
0	36	36	05	72
0,8058	43	41	09	81
6	50	45	13	89
4	57	50	16	98
2	65	55	20	120,08
0	72	60	24	17
0,8048	79	65	28	26
6	86	70	32	35
4	93	74	35	43
2	95,00	79	39	52
0	07	84	43	61
0,8038	14	89	47	70
6	21	94	51	80
4	28	99	55	89
2	35	97,03	58	97
0	42	08	62	121,06
0,8028	49	12	65	14
6	56	17	69	23
4	63	22	74	33
2	70	26	77	40
0	77	31	81	50
0,8018	84	35	85	58
6	91	40	88	67
4	98	44	92	75
2	96,04	49	96	84
0	11	54	77,00	94
0,8008	18	58	03	122,01
6	25	63	07	11
4	32	67	10	19
2	39	72	14	29
0	46	76	17	36
0,7998	52	81	21	46
6	59	86	25	55
4	66	90	28	63
2	73	95	32	72
0	80	99	35	80

0,7988	87	98,04	38	90
6	93	08	41	98
4	97,00	12	44	123,06
2	07	17	48	16
0	14	21	53	24
0,7978	20	25	56	332
6	27	29	59	40
4	34	34	63	50
2	41	38	66	58
0	47	42	69	66
0,7968	54	47	73	76
6	61	51	76	84
4	67	55	79	92
2	74	59	83	99
0	81	64	86	124,09
0,7958	88	68	90	17
6	94	72	93	25
4	98,01	77	97	35
2	08	81	78,00	43
0	14	85	03	51
0,7948	21	89	06	59
6	27	94	09	69
4	34	98	12	77
2	41	99,02	15	85
0	47	06	19	93
0,7938	54	10	22	125,02
6	60	14	25	10
4	67	18	28	18
2	74	22	31	26
0	80	26	34	34
0,7928	87	30	37	43
6	93	34	41	51
4	99,00	38	44	59

Тығыздық Р	Сулы-спирттік ерітіндіде этанолдың қамтылуы			
	пайызбен		20 °С кезінде 100 мл-гі граммы	ауада өлшеу кезінде 100 г-ғы миллилитрі
20	массасы бойынша	көлемі бойынша		
2	06	42	47	67
0	13	46	50	75
0,7918	19	50	53	84
6	26	54	56	92

4	32	58	60	126,01
2	38	62	63	09
0	45	66	66	17
0,7908	51	70	69	25
6	58	74	72	33
4	64	78	75	42
2	70	82	78	50
0	77	86	82	58
0,7898	83	89	84	64
6	89	93	87	72
4	96	97	90	81
0,78927	100,00	100,00	78,93	87

4.1.-2-кесте. — 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % және 92 % концентрациядағы 1 кг спирт алу үшін араластыру қажет су мен әртүрлі концентрациядағы спирттің мөлшері (20 °С температура кезінде граммен)

Алынған спирттің концентрациясы, %	30%		40%		50%		60%		70%		80%		90%		92%	
	спирт	су	спирт	су	спирт	су	спирт	су	спирт	су	спирт	су	спирт	су	спирт	су
96	262	738	355	645	452	548	555	445	665	335	783	217	913	87	941	59
95	266	734	360	640	459	541	564	436	675	325	795	205	927	73	955	45
94	270	730	366	634	466	534	572	428	686	314	807	193	941	59	970	30
93	275	725	371	629	473	527	581	419	696	304	820	180	956	44	985	15
92	279	721	377	623	481	519	590	410	707	293	832	168	970	30		
91	283	717	383	617	488	512	599	401	717	283	845	155	985	15		
90	287	713	389	611	495	505	608	392	728	272	858	142				
89	292	708	395	605	503	497	617	383	739	261	871	129				
88	296	704	401	599	511	489	627	373	751	249	884	116				
87	301	699	407	593	518	482	636	364	762	238	898	102				
86	305	695	413	587	526	474	646	354	774	226	911	89				
85	310	690	419	581	534	466	656	344	786	214	925	75				
84	315	685	426	574	543	457	666	334	798	202	940	60				
83	320	680	432	568	551	449	676	324	810	190	954	46				
82	325	675	439	561	560	440	687	313	823	177	969	31				
81	330	670	446	554	568	432	698	302	836	164	984	16				
80	335	665	453	547	577	423	709	291	849	151						
79	340	660	460	540	587	413	720	280	863	137						
78	346	654	468	532	596	404	732	268	876	124						

65	1189	878	644	460	311	190	88						
70	1360	1027	774	577	417	285	175	81					
75	1535	1177	906	694	523	382	264	163	76				
80	1709	1327	1039	812	630	480	353	246	153	72			
85	1884	1478	1172	932	738	578	443	329	231	144	68		
90	2061	1630	1306	1052	847	677	535	414	310	218	138	65	
95	2239	1785	1443	1174	957	779	629	501	391	295	209	133	64

Ескерту: көлденең және тік жолдардың қиылысындағы цифрлар ерітінді алу үшін 20 °С кезіндегі концентрациядағы спирттің 1000 мөлшеріне құю қажет 20 °С кезіндегі судың мөлшерін көрсетеді.

4.1.-6 кесте. — 40 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % концентрациядағы 1 л (20 °С температурада) спирт алу үшін араластыру қажет су мен 96,6 % - 97,0 % аралығындағы концентрациядағы спирттің мөлшері (20 °С температура кезінде миллилитрмен)

Алынған спирттің концентрациясы, %	40 %		70 %		80 %		90 %		95 %	
	спирт	су	спирт	су	спирт	су	спирт	су	спирт	су
96,6	414,1	615,8	724,6	302,7	828,2	193,0	931,7	79,4	983,4	19,8
96,7	413,7	616,3	723,9	303,6	827,3	194,0	930,7	80,6	982,4	21,0
96,8	413,2	616,8	723,1	304,5	826,5	195,7	929,7	81,7	981,4	22,3
96,9	412,8	617,4	722,4	305,4	825,6	196,1	928,8	82,9	980,4	23,5
97,0	412,4	617,9	721,7	306,3	824,7	197,1	927,8	84,0	979,4	24,7