|  |  |
| --- | --- |
| **Фосфорус****Phosphorus**  | ФС**Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на фармацевтическую субстанцию Фосфорус – Phosphorus и получаемые из нее разведения, используемые в качестве субстанции для производства/изготовления гомеопатических лекарственных препаратов.

Фосфор

|  |  |
| --- | --- |
| P | А.м. 30,97 |

Субстанция (белый фосфор) содержит не менее 96,0 % и не более 101,о % P.

**Примечание.** Все работы с фосфором необходимо проводить с использованием специальных мер безопасности: использование защитных очков и перчаток, пинцета, ведра для песка и и вытяжного шкафа.

**Описание.** Полупрозрачная масса, воскообразная белая при комнатной температуре, хрупкая при охлаждении, поверхность разреза белого или желтоватого цвета, испаряется на воздухе, светится в темноте и легко воспламеняется.

**Растворимость**. Нерастворим в воде, мало растворим в спирте этиловом, умеренно растворим в уксусной кислоте ледяной, растворим в толуоле, легко растворим в сероуглероде.

**Подлинность**

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор I.* Около1,0 г субстанции осторожно отрезают ножом под водой и быстро переносят в сосуд, содержащий ацетон для промывания. Субстанцию переносят в аналитический стакан и высушивают в течение 30 с продувкой углерода диоксида или азота. Затем переносят в трехгорлую колбу вместимостью 100 мл, содержащую 10 мл воды и взвешивают. Колбу через обратный холодильник соединяют с капельной воронкой и к смеси прибавляют 10 мл кислоты азотной концентрированной. При перемешивании и охлаждении прибавляют по каплям к смеси бром до тех пор, пока вещество не растворится. Прибавляют 30 мл воды и выпаривают смесь до трети объема. Охлажденный раствор нейтрализуют аммиака раствором по синей лакмусовой бумаге и разводят водой до 100,0 мл.

1. Субстанция плавится в воде при температуре 44 °C.

2. К 1 мл испытуемого раствора I прибавляют 2 мл молибденованадиевого реактива; должно появиться желтое окрашивание.

**Мышьяк.** Не более 0,02 % (200 ppm, ОФС "Мышьяк", метод 1).

1 мл испытуемого раствора I (см. раздел «Подлинность») доводят до 10,0 мл водой. Для определения используют 2,5 мл раствора.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,01 % (100 ppm, ОФС "Тяжёлые металлы").К 5 мл испытуемого раствора I (см. раздел «Подлинность») прибавляют 1 мл лимонной кислоты, свободной от свинца раствора 40 % (м/м), 1 мл раствора свободного от свинца гидроксиламина гидрохлорида и 15 мл аммония хлорида буферного раствора рН 9,6. Прибавляют 10 мл свежеприготовленного раствора дитизона в хлороформе 6 мг/ли интенсивно встряхивают в течение 2 мин. Нижняя органическая фаза должна иметь цвет от зеленовато-голубого до фиолетового, а не розовый, как у раствора, приготовленного аналогично с использованием вместо испытуемого раствора 1 мл стандартного раствора свинец-иона 5 мкг/мл.

*Приготовление растворов*

*Сероводорода раствор.* Свежеприготовленный раствор сероводорода в воде. Насыщенный раствор содержит от 0,4 % до 0,5 % H2S при 20 оС.

*Калия цианида раствор, свободный от свинца.* 10 г калия цианида растворяют в 90 мл воды, прибавляют 2 мл водорода пероксида раствора концентрированного, разведенного 1:5. Оставляют на 24 ч, доводят водой до 100 мл и фильтруют.

Раствор соответствует испытанию: к 10 мл раствора прибавляют 10 мл воды и 10 мл сероводорода раствора. Цвет не должен изменяться даже после прибавления 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 %.

*Аммиака раствор, свободный от свинца.* Аммиака раствор 10 %,соответствующий испытанию: к 20 мл аммиака раствора, свободного от свинца, прибавляют 1 мл калия цианида раствора, свободного от свинца, разводят водой до 50 мл и прибавляют 0,10 мл натрия сульфида раствора в глицерине. Раствор должен быть окрашен не более интенсивно, чем раствора сравнения, приготовленный без натрия сульфида.

*Водорода пероксид, свободный от фосфатов.* Соответствует ФС «Водорода пероксид», и следующему дополнительному требованию.

Фосфаты: не более 0,0002 % (2 ppm).

Испытуемый раствор: 2,5 г упаривают на водяной бане. К остатку прибавляют смесь из 3 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и 6,5 мл воды и нагревают в течение 5 мин. Фильтруют, разводят фильтрат водой до 10 мл и прибавляют 5 мл молибденованадиевого реактива.

Раствор сравнения: смешивают 1 мл стандартного раствора 5 мкг/мл фосфат-иона и 9 мл воды. Прибавляют 5 мл молибденованадиевого реактива в этому раствору одновременно с прибавлением к испытуемому раствору.

Окраска испытуемого раствора через 5 мин должна быть не более интенсивной, чем у раствора сравнения.

*Гидроксиламина гидрохлорида раствор, свободный от свинца*. 10 г гидроксиламина гидрохлорида растворяют в 30 мл воды, прибавляют 0,05 мл фенолового красного раствора 1,65 % и аммиака раствора 10 % до окрашивания раствора в розовый цвет. Раствор помещают в делительную воронку и встряхивают со смесью из 0,1 мл дитизона раствора 0,05 % и 5 мл хлороформа. Повторяют экстракцию до тех пор, пока цвет раствора дитизона останется постоянным, затем водную фазу встряхивают с хлороформом до тех пор, пока хлороформная фаза останется бесцветной. Прибавляют 0,05 мл метилового красного раствора 0,05 %, затем прибавляют хлористоводородной кислоты 25 % до окрашивания раствора в красновато-оранжевый цвет. Встряхивают несколько раз с порциями по 10 мл хлороформа до тех пор, пока хлороформная фаза останется бесцветной. Водную фазу разводят водой до 100 мл.

*Лимонная кислота, свободная от свинца*. Лимонная кислота, соответствующая испытанию на свинец:

10 г лимонной кислоты растворяют в 10 мл воды, прибавляют аммиака раствор, свободный от свинца до щелочной реакции, затем прибавляют 1 мл калия цианида раствора, свободного от свинца, и разводят водой до 50 мл, прибавляют 2 капли калия сульфида раствора в глицерине. Раствор должен быть окрашен не темнее, чем раствор сравнения, приготовленный аналогично, но без прибавления калия сульфида раствора в глицерине.

*Лимонной кислоты, свободной от свинца раствор 40 % (м/м)*. 4,0 г лимонной кислоты, свободной от свинца растворяют в воде до 10 г.

*Аммония хлорида буферный раствор рН 9,6. 16*,0 г аммония хлорида и 15,0 мл аммиака водного растворяют в воде до 100,0 мл. Хранят в полиэтиленовой упаковке.

*Дитизона раствор в хлороформе 6 мг/л.* 60,0 мг дитизона растворяют в хлороформе и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят хлороформом до объёма 100,0 мл.

**Количественное определение**

Количественное определение должно выполняться с использованием лабораторной посуды без остатков фосфатосодержащих моющих средств.

*Испытуемый раствор II*: 1,0 мл испытуемого раствора I (см. «Подлинность») доводят до 500,0 мл водой. К 1,0 мл этого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 6,0 мл аммония молибдата реактива и 17 мл воды, нагревают на водяной бане при температуре 37 ° C в течение 1 час, и доводят до метки водой.

*Раствор СО калия дигидрофосфата*: Около 0,44 г (точная навеска) калия дигидрофосфата растворяют в воде до 100,0 мл. 1,0 мл этого раствора доводят до 50,0 мл водой. К 1,0 мл этого раствора прибавляют 6,0 мл аммония молибдата реактива, затем проводят точно такую же процедуру, как и с испытуемым раствором.

*Раствор сравнения*: 2,0 мл серной кислоты концентрированной доводят до 50,0 мл водой. К 1,0 мл этого раствора прибавляют 6,0 мл аммония молибдата реактива, после чего проводят точно такую же процедуру, как и с испытуемым раствором.

Оптическую плотность испытуемого раствора II и раствора СО калия дигидрофосфата измеряют на спектрофотометре при длине волны 820 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм по отношению к раствору сравнения.

Содержание фосфора в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{A ∙100 ∙500 ∙25 ∙ a\_{0} ∙1 ∙1 ∙P ∙100}{A\_{0} ∙a ∙1 ∙1 ∙100 ∙50 ∙25 ∙100 }= \frac{A ∙ a\_{0} ∙10∙P}{A\_{0} ∙a },$$

где *A* – оптическая плотность испытуемого раствора II;

*A*о – оптическая плотность раствора СО калия дигидрофосфата;

*a*о – навеска калия дигидрофосфата, г;

*а* – навеска субстанции, г;

*Р* **–** содержание основного вещества в СО калия дигидрофосфата, %.

**Разведения**

Раствор D3 содержит не менее 0,09 % и не более 0,11 % P.

**Особенности технологии разведений.**

Разведения готовят в условиях защитной газовой среды углерода диоксида или азота в соответствии с ОФС «Растворы и жидкие разведения гомеопатические».

Около 0,11 части субстанции растворяют при перемешивании в 100 частях спирта 96 % (о/о) и фильтруют полученный раствор. Проводят количественное определение раствора в соответствии с методом, приведенным в разделе «Разведения». При необходимости разбавляют раствор спиртом 96 % (о/о) до содержания Р 0,1 %. Данный раствор соответствует разведению D3. Для получения разведений D4 и D5 используют спирт 96 % (о/о), для разведения D6 – спирт 86 % (м/м), для последующих разведений - спирт 43 % (м/м).

**Подлинность**

1. 1 мл свежеприготовленного раствора D3 смешивают с 2 мл воды; смесь должна сильно опалесцировать.

2. К 1 мл раствора D3 прибавляют 0,5 мл воды и 0,5 мл азотной кислоты концентрированной. Кратковременно нагревают до кипения, затем прибавляют 2 мл молибденованадиевого реактива; должно появиться желтое окрашивание.

**Плотность.** Раствор D3: от 0,791 до 0,796 (ОФС «Плотность»).

**Прозрачность**. Раствор D3 должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Раствор D3 должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Количественное определение**

Количественное определение должно выполняться с использованием лабораторной посуды без остатков фосфатсодержащих моющих средств.

*Испытуемый раствор III*: 0,80 г раствора D3 помещают в круглодонную колбу со шлифом вместимостью 50 мл, помещенную в ледяную баню, прибавляют осторожно 2,0 мл смеси из 9,7 мл серной кислоты концентрированной и 0,3 мл азотной кислоты концентрированной, затем медленно нагревают с обратным холодильником в течение 1 – 2 мин. Если охлажденная смесь не имеет светло-желтого цвета и не прозрачна, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, свободного от фосфатов (см. раздел «Тяжёлые металлы»)и нагревают с обратным холодильником в течение 5 мин. Повторяют добавление водорода пероксида, свободного от фосфатов, и нагревают до тех пор, пока смесь не станет прозрачной и не приобретет светло-желтый цвет, после чего ее нагревают с обратным холодильником еще в течение 30 мин. Охлаждают раствор, затем переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, и доводят объем раствора до метки водой.

*Испытуемый раствор IV*: 1,0 мл испытуемого раствора III помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 6,0 мл аммония молибдата реактива и 17 мл воды, нагревают на водяной бане при температуре 37 °C в течение 1 ч и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор СО калия дигидрофосфата*: Около 0,35 г (точная навеска) калия дигидрофосфата растворяют в воде до 100,0 мл и доводят 1,0 мл этого раствора до 50,0 мл водой. К 1,0 мл этого раствора прибавляют 6,0 мл аммония молибдата реактива, затем проводят точно такую же процедуру, как и с испытуемым раствором.

*Раствор сравнения для испытуемого раствора IV*: 0,80 г раствора D3 помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл воды и 2,0 мл серной кислоты концентрированной, доводят объем раствора водой до метки. К 1,0 мл этого раствора прибавляют 6,0 мл аммония молибдата реактива, затем проводят точно такую же процедуру, как и с испытуемым растворомIV.

*Раствор сравнения для раствора СО калия дигидрофосфата*: 2,0 мл серной кислоты концентрированной доводят до 50,0 мл водой. К 1,0 мл этого раствора прибавляют 6,0 мл аммония молибдата реактива, затем проводят точно такую же процедуру, как и с испытуемым раствором IV.

Оптическую плотность испытуемого раствора IV и раствора СО калия дигидрофосфата измеряют на спектрофотометре при длине волны 820 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм по отношению к раствору сравнения.

Содержание фосфора в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{A ∙50 ∙25 ∙ a\_{0} ∙1 ∙1 ∙P ∙100}{A\_{0} ∙a ∙1 ∙100 ∙50 ∙25 ∙100 }= \frac{A ∙ a\_{0} ∙P}{A\_{0} ∙a ∙100 },$$

где *A* – оптическая плотность испытуемого раствора IV;

*A*о – оптическая плотность раствора СО калия дигидрофосфата;

*a*о – навеска калия дигидрофосфата, г;

*а* – навеска раствора D3, г;

*Р* **–** содержание основного вещества в СО калия дигидрофосфата, %.

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

**Хранение**. Субстанцию хранят под водой, в защищенном от света месте, в огнестойких контейнерах. Разведение D3 хранят в защищенном от света месте в полностью заполненных контейнерах с притертой пробкой.