МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Общие положения** |  | **ОФС.1.1.0001** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.1.0001.18** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья определяет подходы и правила применения общих фармакопейных статьей и фармакопейных статьей, а также терминов и понятий, используемых в Государственной фармакопее. Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на все тексты Государственной фармакопеи.

Лекарственные средства, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, должны соответствовать предельно допустимому уровню качества, установленному Государственной фармакопеей, или достигать более высокого качества.

Лекарственные средства должны соответствовать требованиям Государственной фармакопеи на протяжении всего установленного срока годности.

В случае использования при оценке качества лекарственных средств методов и методик, отличающихся от приведенных в общих фармакопейных статьях и фармакопейных статьях Государственной фармакопеи, это отличие должно быть обосновано соответствующим образом с проведением надлежащих валидационных исследований.

При применении фармакопейных методик исполнитель должен оценить (верифицировать), пригодность методики в реальных условиях для достижения предназначенной цели и определить в какой степени она подходит для подтверждения соответствия требованиям общих фармакопейных статей и фармакопейных статей, а также систем качества. Оценка пригодности фармакопейной методики и степени ее пригодности должна проводиться в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Валидация аналитических методик».

Государственная фармакопея предназначена для применения квалифицированными в сфере проведения испытаний и контроля качества лекарственных средств специалистами, обладающими необходимым уровнем знаний, навыков и компетенций, поэтому издание Государственной фармакопеи не преследует образовательных целей.

При использовании материалов Государственной фармакопеи, представленных в общих фармакопейных статьях, фармакопейных статьях и приложениях, следует приводить ссылки на эти статьи и приложения.

**Термины и понятия**

***Автоматизация методик.*** Автоматизированные и ручные методики, использующие один и тот же химический принцип, считаются эквивалентными при условии, что автоматизированная система надлежащим образом квалифицирована для выполнения ручного метода в соответствии со стандартом качества и аналитический метод валидирован на новом оборудовании.

***Альтернативные методы и методики.*** При контроле качества лекарственных средств могут использоваться альтернативные методики. Альтернативные методики, включаемые в спецификации качества производителя и (или) нормативную документацию, должны обеспечивать возможность принятия такого же однозначного решения о соответствии лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи, как и при использовании методик Государственной фармакопеи. Альтернативность предложенных методик подтверждается путем проведения валидации по тем же валидационным характеристикам, что и в случае фармакопейных методик (ОФС «Валидация аналитических методик»).

***Буферный раствор –*** раствор с определённой концентрацией водородных ионов, поддерживаемой на постоянном уровне при прибавлении небольшого количества кислоты или основания. Если не указано иначе, заданное значение рН доводят с точностью ±0,05.

***Вакуум.*** Термин «вакуум» означает, что давление не превышает 20 мм рт. ст. (2,67 кПа), если не указано иначе. Для высушивания в вакууме используют вакуумный сушильный шкаф, вакуумный пистолет или другие подобные приборы.

***Вкус.*** Характеристика вкуса фармацевтических субстанций различного происхождения и лекарственных препаратов не подлежит определению.

***Влажность.*** Основные режимы хранения лекарственных средств в нормальных условиях подразумевают обеспечение относительной влажности воздуха в помещениях хранения лекарственных средств 50–60 %. Под термином «сухое место» понимают место или помещение с влажностью не более 50 %.

***Время***

Понятия *«сразу» и «немедленно»* означают отрезок времени не более 30 с.

Понятие *«свежеприготовленный раствор»* означает раствор, приготовленный не более чем за 8 ч до его применения, если не указано иначе.

Понятие «непосредственно перед использованием» означает, что время между приготовлением соответствующего раствора и его использованием должно быть минимизировано в возможной для каждого случая степени.

Время реакции составляет 5 мин, если не указано иначе.

***Высушенный до постоянной массы.*** Понятие «высушенный до постоянной массы» без конкретизации означает высушивание до тех пор, пока результаты двух последовательных взвешиваний после высушивания, второе из которых проводится после дополнительного периода высушивания, не будут различаться более чем на 0,5 мг на 1 г взятого вещества.

***Гигроскопичность***. Характеристика гигроскопичности фармацевтической субстанции и лекарственного препарата при необходимости приводится в разделе «Описание» и носит информационный характер.

***Запах***

Если запах не охарактеризован, то подразумевается его отсутствие у анализируемого лекарственного средства.

Испытание проводят сразу после вскрытия упаковки. 0,5–2,0 г лекарственного средства равномерно распределяют на часовом стекле диаметром 7±1 см; через 15 мин определяют запах на расстоянии 5±1 см или делают вывод о его отсутствии. В случае легко летучих жидких лекарственных средств наносят 0,5 мл испытуемого образца на фильтровальную бумагу и запах определяют сразу же после нанесения, если не указано иначе.

***Защищённое от света место.*** См. ***Хранение.***

***Заявленное количество или концентрация.*** Под заявленным количеством или концентрацией понимают количество или концентрацию, указанную на этикетке соответствующего лекарственного средства.

***Индикаторы.*** При титриметрических определениях раствор индикатора прибавляют, если не указано иначе, в количестве 0,2 мл или 3 капель.

***Испытания в фармакопейной статье.*** Все прописанные в фармакопейной статье испытания, в том числе для одного и того же показателя качества, являются обязательными, если не указано иначе.

***Количество.*** См. ***Масса*** и ***Объём***.

***Контрольный опыт.*** Под контрольным опытом подразумевают определение, проводимое с теми же количествами реактивов, обработанных тем же способом и в тех же условиях, что и раствор или смесь, содержащие испытуемое вещество, но без самого вещества.

***Концентрации***

Обозначение «ppm» (частей на миллион) подразумевает соотношение масса/масса (мкг/г).

Процентная концентрация раствора может иметь одно из трёх значений:

- массовый процент – % (м/м) – число грамм вещества в 100 г раствора;

- массо-объёмный процент – % (м/о) – число грамм вещества в 100 мл раствора;

- объёмный процент, % (о/о), – число миллилитров жидкого вещества в 100 мл раствора.

Если «%» используется без обозначения (м/м, м/о или о/о), то подразумевается массовый процент для смесей твёрдых веществ, массо-объёмный процент для растворов или суспензий твёрдых веществ в жидкостях, объёмный процент для растворов жидкостей в жидкостях и массо-объёмный процент для растворов газов в жидкостях. Например, 1 % раствор приготавливают растворением 1 г твёрдого вещества или 1 мл жидкости в растворителе с получением в последующем 100 мл раствора.

Если в методике требуется определённая концентрация, можно использовать раствор другой нормальности или молярности, при условии, что будет сделана поправка на разницу в концентрации и что это изменение не увеличит погрешность измерения.

Могут быть взяты пропорционально большие или меньшие количества, чем указанные массы и объёмы используемых веществ или испытуемых субстанций и стандартных образцов, при условии что это изменение не увеличит погрешность измерения.

Если не указано иное, концентрации аналитов должны быть подготовлены с точностью до 10 % от указанного значения. Если методика адаптирована к рабочему диапазону прибора, концентрации растворов могут отличаться от указанного значения более чем на 10 %, с соответствующими изменениями в соответствующих расчетах. Любые изменения должны быть в пределах допустимого диапазона прибора.

Растворы, используемые в рамках оценки качества лекарственных средств, проводимой в соответствии с требованиями фармакопейных статей, должны выдерживать установленные для них сроки годности.

***Кристалличность***

Твёрдые субстанции могут быть крупнокристаллическими, кристаллическими, мелкокристаллическими или аморфными.

*Крупнокристаллический порошок.* Не более 40 % частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм.

*Кристаллический порошок.* Не менее 95 % частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм и не более 40 % – размером менее 0,2 мм.

*Мелкокристаллический порошок.* Не менее 95 % частиц порошка должно быть размером менее 0,2 мм.

Аморфный порошок – это порошок, не имеющий признаков кристаллического строения.

Некоторым твёрдым субстанциям свойственно явление *полиморфизма* – способность существовать в различных кристаллических формах при одинаковом химическом составе (ОФС «Полиморфизм»).

Характеристики кристалличности, полиморфизма и гигроскопичности в описании приводятся для информации и испытанию не подлежат. При необходимости нормирования величины частиц в фармакопейной статье приводят специальный раздел.

***Логарифмы.*** Логарифмы приводятся по основанию 10, если не указано иначе.

***Масса***

Если значение массы ***не используют*** для дальнейших расчётов, то точность её взвешивания должна составлять ± 5 единиц после указанной в фармакопейной статье цифры. Например, массу 0,25 г следует понимать как находящуюся в интервале от 0,245 до 0,255 г, а массу 0,2 г – как находящуюся в интервале от 0,15 до 0,25 г.

Если значение массы ***используют*** для дальнейших расчётов, то в фармакопейной статье приводится понятие «точная навеска». В данном случае следует произвести взвешивание на аналитических весах с погрешностью не более ±0,2 мг и зарегистрировать полученное значение; взятая навеска не должна отклоняться от заданного значения более чем на ±10 %.

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

«Взвешивание по разности» (например, до и после высушивания или прокаливания при определении потери в массе при высушивании, золы общей или сульфатной золы) проводят при одинаковых условиях (температура, давление, влажность), используя одни и те же средства измерения и лабораторную посуду. Интервал времени между двумя взвешиваниями определяется свойствами и количеством высушиваемого или прокаливаемого остатка. После высушивания или прокаливания тигель или бюкс следует охлаждать в эксикаторе до температуры окружающей среды. Промежутки времени с момента извлечения тигля или стаканчика для взвешивания из эксикатора до момента взвешивания должны быть одинаковыми.

*Постоянная масса.* Массу следует считать постоянной, если разность результатов двух последовательных взвешиваний не превышает 0,5 мг для 1,0 г взятого вещества.

Термин «невесомый» означает, что масса не превышает 0,5 мг.

***Методы испытаний в общей фармакопейной статье.*** В общей фармакопейной статье (ОФС) на методы контроля качества может быть приведено несколько методов анализа. Если в фармакопейной статье не указано, какой из них подлежит использованию, то применяют первый метод.

***Молекулярная масса.***Под молекулярной массой описанных в фармакопее соединений понимают относительную молекулярную массу, которая рассчитывается по таблице относительных атомных масс, определённых относительно изотопа 12C и утверждённых Международным союзом по теоретической и прикладной химии (IUPAC) в 2021 г. Рекомендуемые для расчётов относительные атомные массы приведены в Приложении.

***Молярность.*** Молярность обозначается символом M, которому предшествует число, обозначающее количество моль указанного вещества, содержащихся в 1 литра раствора.

***Объём***

Для обеспечения требуемой точности измерений стеклянная мерная посуда должна соответствовать требованиям класса А Международного стандарта (ISO). Допускается использование стеклянной мерной посуды по ГОСТам не ниже 1 класса точности.

Объёмы отмеряют следующим образом. Если после десятичной запятой стоит «0» или число, заканчивающееся нулём (например, 10,0 мл или 0,50 мл), указанный объём отмеряют с помощью мерной пипетки (пипетки Мора), мерной колбы или бюретки. В остальных случаях можно использовать градуированный мерный цилиндр или градуированную пипетку. Объёмы, приведённые в микролитрах, отмеряют с помощью микропипетки или микрошприца.

Если в методике предусмотрено использование пипетки, она может быть заменена на подходящую по объёму и точности бюретку.

Понятие «капля» означает объём от 20 до 50 мкл в зависимости от растворителя (см. Приложение); для водных растворов объём капли, отмериваемый стандартным каплемером, равен 50 мкл (в 1 мл содержится 20 капель).

***Округление.*** Полученные в испытании промежуточные числовые значения не следует округлять до получения окончательного отчётного значения. Промежуточные расчёты (например, наклон калибровочной кривой) могут быть округлены для целей отчётности, но для любых дополнительных расчётов должно использоваться исходное (не округленное) значение. Критерии приемлемости являются фиксированными числами и не подлежат округлению.

***Предварительно высушенный.*** Понятие «предварительно высушенный» без конкретизации означает, что вещество перед использованием должно быть высушено, как описано в ОФС «Потеря в массе при высушивании».

***Приборы.*** Указанный прибор может быть заменён на аналогичный, использующий те же фундаментальные принципы работы и имеющий эквивалентную или большую чувствительность и точность. Эти характеристики должны быть соответствующим образом квалифицированы.

***Примеси***

Определение примесей в лекарственных средствах и оценку их содержания проводят с помощью:

- визуального сравнения с эталонными растворами, устанавливающими предел содержания данной примеси, после проведения реакции c испытуемым и эталонным растворами. Окраска или опалесценция/помутнение испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски или опалесценции/помутнения эталонного раствора;

- физико-химических методов (спектроскопические, хроматографические и другие методы).

При этом учитывают следующее:

а) вода и все реактивы должны быть свободны от ионов, на содержание которых проводят испытания;

б) пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть бесцветными, прозрачными, из нейтрального стекла, одинакового диаметра (около 1,5 см, если не указано иначе);

в) навески для приготовления эталонных растворов отвешивают с точностью до 1 мг, если не указано иначе;

г) наблюдения помутнения и опалесценции растворов проводят в проходящем свете на тёмном фоне, а окраски – по оси пробирок при дневном отражённом свете на матово-белом фоне;

д) прибавление реактивов к испытуемому и эталонному растворам проводят одновременно и в одинаковых количествах.

***Прокалённый до постоянной массы.*** Понятие «прокалённый до постоянной массы» без конкретизации означает прокаливание при температуре 800±25 °С до тех пор, пока результаты двух последовательных взвешиваний после прокаливания, второе из которых проводится после дополнительного периода прокаливания, не будут различаться более чем на 0,5 мг на 1 г взятого вещества.

***Растворимость.*** Если в фармакопейной статье указывается, что вещество растворимо или растворяется в растворах разбавленных кислот и щелочей, но не приводится их наименование и/или концентрация, то такая запись носит информационный характер.

***Растворители.*** Если для раствора не указан растворитель, то подразумевают водный раствор.

Под названием «вода», как растворитель, если нет особых указаний, следует понимать воду, соответствующую требованиям фармакопейной статьи «Вода очищенная». В хроматографических методах под водой следует понимать «воду для хроматографии». Термин «вода дистиллированная» распространяется на «воду очищенную», полученную путем дистилляции.

Под показателем качества лекарственного средства «Вода» следует понимать определение содержания в лекарственном средстве воды с использованием метода Фишера (полумикрометода и микрометода) или метода дистилляции в соответствии с ОФС «Определение воды».

Под названием «спирт», если нет особых указаний, следует понимать спирт этиловый 96 %, «этанол» − спирт этиловый абсолютированный; под названием «эфир» – эфир диэтиловый.

При определении спирта в лекарственных препаратах под процентом подразумевают процент объём/объём.

Если указано, что при приготовлении смеси растворителей их берут в соотношении а:в, то имеется в виду соотношение объёмов. Например, соотношение гексан—бензол 1:3 означает, что смешивают 1 объём гексана с 3 объёмами бензола.

***Реактивы.*** В случае, если квалификация реактивов не указана, подразумевают квалификацию «чистый для анализа». Приготовление растворов реактивов, не указанное в фармакопейной статье, приводится в ОФС «Реактивы. Индикаторы».

***Содержание.*** Предписанные нормы по содержанию учитывают все аналитические погрешности, допустимый разброс при производстве или изготовлении, а также допустимое ухудшение качества. При определении соответствия лекарственного средства фармакопейной статье никакие дополнительные допуски к указанным пределам содержания не подлежат применению.

Если в разделе «Количественное определение» для индивидуальных веществ не указан верхний предел содержания, следует считать, что последний составляет 100,5 % определяемого вещества.

В тех случаях, когда содержание вещества в препарате выражается в пересчёте на сухое или безводное вещество, следует понимать, что потеря в массе при высушивании или содержание воды определены тем методом, который описан в соответствующей фармакопейной статье.

При определении действующих веществ в лекарственном растительном сырье расчёт производят на массу сухого сырья.

При определении соответствия числовому пределу рассчитанный результат аналитической методики округляется до указанного числа значащих цифр. Пределы, выраженные в процентах или абсолютных значениях, считаются значимыми до последней указанной цифры. При округлении следует учитывать только цифру, стоящую непосредственно справа от последнего места в пределе. Если полученная цифра меньше 5, она исключается, а предыдущая цифра не изменяется. Если данная цифра равна или больше 5, она исключается, а предыдущая цифра увеличивается на 1.

***Стандартный раствор*** – раствор с точно известным качественным и количественным составом и используемый для идентификации и/или количественного или полуколичественного определения действующих веществ и примесей. Приготовление стандартных [растворов](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/3823.html) описывается в ОФС «Стандартные растворы» или в фармакопейной статье.

***Сухое место.***См.***Хранение*.**

***Температура***

Помимо точного значения температуры используют также следующие понятия:

|  |  |
| --- | --- |
| Глубокое замораживание | ниже −15 ºС |
| В морозильной камере | от −5 до −18 ºС |
| В холодном месте, в холодильнике, холодный | от +2 до +8 ºС |
| В прохладном месте, прохладный | от +8 до +15 ºС |
| При комнатной температуре | от +15 до +25 ºС |
| Тёплый | от +40 до +50 ºС |
| Горячий | от +80 до +90 ºС |
| Водяная баня | от +98 до +100 ºС |
| Температура ледяной бани | 0 ºС |

Испытания следует проводить при комнатной температуре, если не указано иначе.

Под «водяной баней» понимают кипящую водяную баню, если в фармакопейной статье не указана температура нагревания. Водяная баня может быть заменена на другие способы нагрева при соблюдении эквивалентной температуры.

В испытании «Потеря в массе при высушивании» температурный интервал, если не указано иначе, должен составлять ±2,5 ºС от указанного значения.

Приборы для измерения температуры могут быть жидкостными или цифровыми. Термометры поверяют через установленные интервалы испытаний с использованием температурных стандартов.

***Титрованный раствор*** –раствор с точно известной молярной концентрацией, предназначенный для титриметрического анализа. Приготовление титрованных растворов приводится в ОФС «Титрованные растворы».

***Точная навеска***. См. ***Масса***.

***Фильтр.*** Если не указан материал фильтра, то подразумевают любой фильтр.

***Хранение.*** Понятие «не требует особых условий» означает хранение при комнатной температуре.

Понятие «в защищённом от света месте» означает выполнение одного из следующих условий:

- продукт хранится в упаковке из материала, поглощающего актинический свет в достаточной степени для защиты содержимого от изменений, вызываемых таким светом;

- продукт хранится в упаковке, помещённой во вторичную упаковку, обеспечивающую аналогичную защиту;

- продукт хранится в месте, из которого исключён любой свет.

Под термином «сухое место» понимают помещение с относительной влажностью не более 50 %.

***Цвет*** лекарственного средства следует характеризовать названиями: белый, чёрный, красный, оранжевый, жёлтый, зелёный, голубой, синий и фиолетовый. При оттеночных цветах на первом месте указывают тот цвет, который содержится в меньшей доле, а затем через дефис – преобладающий цвет (например, красно-коричневый).

Слабоокрашенные образцы имеют оттенок цвета, название которого характеризуют суффиксом «-оват» (например, «желтоватый») или добавляют приставку «светло-» (например, «светло-жёлтый»).

Цвет твёрдых веществ следует определять на матово-белом фоне (белая плотная или фильтровальная бумага) при рассеянном дневном свете в условиях минимального проявления тени. Небольшое количество вещества (0,5–2,0 г) помещают на белую бумагу и без нажима равномерно распределяют по поверхности бумаги (осторожно разравнивают шпателем или другим приспособлением) так, чтобы поверхность оставалась плоской.