

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**

**ФАРМАЦЕВТИКА ТАРМОҒИНИ РИВОЖЛАНТИРИШ  
АГЕНТЛИГИ**

**“ДОРИ ВОСИТАЛАРИ, ТИББИЙ БУЮМЛАР ВА ТИББИЙ ТЕХНИКА  
ЭКСПЕРТИЗАСИ ВА СТАНДАРТЛАШТИРИШ ДАВЛАТ МАРКАЗИ” ДУК**

**ЎЗБЕКИСТОН  
РЕСПУБЛИКАСИ  
ДАВЛАТ  
ФАРМАКОПЕЯСИ**  
**ўзбек ва рус тилларида**

**Биринчи нашр**

**I жилд, 2-қисм**

**Тошкент ш.**

**2021**



ЎЗБЕКИСТОН  
РЕСПУБЛИКАСИ  
ДАВЛАТ  
ФАРМАКОПЕЯСИ

Ўзбек тилидаги нашри

Биринчи нашр

I жилд, 2-қисм

## БОҒЛАНИШ УЧУН МАЪЛУМОТЛАР



### **ФАРМАЦЕВТИКА ТАРМОҒИНИ РИВОЖЛАНТИРИШ АГЕНТЛИГИ**

**Манзил:** 100084, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Ч.Айтматов к., 1А уй.

**Телефон:** +998 71 203-81-81

**Веб-сайт:** <http://uzpharmagency.uz/>

**E-mail:** [farmagentlik@minzdrav.uz](mailto:farmagentlik@minzdrav.uz)

### **“Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази” ДУК**

**Манзил:** 100002, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Озод к., К.Умаров тор кўчаси, 16.

**Телефон:** +998 71 242-48-93, +998 71 249-47-93.

**Веб-сайт:** <https://uzpharm-control.uz/>

**E-mail:** [farmkomitet@minzdrav.uz](mailto:farmkomitet@minzdrav.uz)

**Изоҳ:** Юзага келадиган ҳар қандай саволлар ва таклифлар бўйича Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеясининг Таҳририят кенгаши котибиятига мурожаат этишингиз мумкин. Котибият билан боғланиш учун алоқа воситалари:

**Манзил:** 100084, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Ч.Айтматов к., 1А уй.

**Телефон:** +998 71 2038181; +998 97 3336974;

**E-mail:** [pharmacopoeia@uzpharmagency.uz](mailto:pharmacopoeia@uzpharmagency.uz);

**Телеграм:** @TahririyatKengashi.

© Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеяси расмий нашр сифатида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги рухсатисиз қайта ишланиши, тиражланиши ва тарқатилиши мумкин эмас.



## МУНДАРИЖА

<b>IV. БОБ</b>	1227
<b>4. Реактивлар</b>	1227
<b>4.1. Реактивлар, эталон эритмалар, буфер эритмалар</b>	1229
4.1.1. Реактивлар	1231
4.1.2. Чегаравий меъёрларни синаш учун эталон эритмалар	1389
4.1.3. Буфер эритмалар	1396
<b>4.2. Титрланган эритмалар</b>	1407
4.2.1. Титрланган эритмалар учун бошланғич стандарт моддалар	1407
4.2.2. Титрланган эритмалар	1407
<b>V. БОБ</b>	1415
<b>5. УМУМИЙ МАТНЛАР</b>	1415
<b>5.1. Микробиология бўйича умумий матнлар</b>	1417
5.1.1. Стерил маҳсулотларни олиш усуллари	1419
5.1.2. Биологик индикаторлар ва стерил маҳсулотларни ишлаб чиқаришда ишлатиладиган турдош микробли препаратлар	1423
5.1.3. Антимикроб консервантларнинг самарадорлиги	1428
5.1.4. Ностерил дори препаратлар ва фармацевтикада қўлланиладиган моддаларнинг микробиологик тозаллиги	1430
5.1.5. Сувли эритмаларни буғ усулида стериллашда $F_0$ концепциясининг қўлланилиши	1431
5.1.6. Микробиологик тозалликни назорат қилишнинг муқобил усуллари	1431
5.1.7. Вирус хавфсизлиги	1444
5.1.8. Ўсимлик хом ашёсидан олинган, ичга қабул қилиш учун мўлжалланган дори препаратлари ва уларни тайёрлашда қўлланиладиган экстрактларнинг микробиологик тозаллиги	1445
5.1.9. Стериллик синовини ўтказиш учун қўлланма	1446
5.1.10. Бактериал эндотоксинлар синовини ўтказиш учун қўлланма	1446
5.1.11. Антисептик дори воситаларининг бактерицид, фунгицид ёки замбуруғларга қарши фаоллигини аниқлаш	1451
<b>5.2. Биологик препаратлар бўйича умумий матнлар</b>	1455
5.2.1. Биологик препаратларнинг фармакопея мақолаларида қўлланиладиган умумий атамалар	1457
5.2.2. Вакциналарни ишлаб чиқариш ва сифат назоратида қўлланиладиган, махсус патоген микрофлорадан холи товуклар галаси	1458
5.2.3. Тиббиётда қўлланиладиган вакциналарни ишлаб чиқариш учун хужайра – продуцентлари	1461
5.2.8. Тиббий дори воситаларини қўллашда ҳайвонларнинг говаксимон энцефалопатия касаллиги қўзғатувчиларининг юқиш хавфини камайтириш	1466
5.2.11. Одам учун конъюгирланган полисахаридли вакциналарни ишлаб чиқариш учун оксил-ташувчилар	1483
5.2.12. Хужайра ва ген терапиясида қўлланиладиган дори воситаларини ишлаб чиқариш учун биологик табиатли хом ашёлар	1484
5.2.14. Вакциналарнинг сифатини назорат қилишда <i>in vivo</i> усулини <i>in vitro</i> усули (лар)га алмаштириш	1488
<b>5.3. Биологик синовлар ва миқдорий аниқлаш натижаларининг статистик таҳлили</b>	1493
<b>5.4. Қолдиқ органик эритувчилар</b>	1531

5.5. Алкоголеметрик жадваллар	.....	1543
5.6. Интерферонларнинг биологик фаоллигини аниқлаш	.....	1709
5.7. Фармакопеяда келтирилган радионуклидларнинг физикавий хоссалари жадвали	.....	1715
5.9. Полиморфизм	.....	1723
5.10. Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялардаги аралашмаларнинг назорати	.....	1727
5.11. Фармакопея мақолаларида “Таъриф” бўлими	.....	1735
5.12. Стандарт намуналар	.....	1739
5.14. Тиббийёт амалиётида ген терапияси учун қўлланиладиган дори воситалари	.....	1747
5.15. Ёрдамчи моддаларнинг функционал-боғлиқлик хусусиятлари	.....	1767
5.16. Кристаллик	.....	1773
5.17. Дозаланган дори воситалари учун синовлар ўтказиш бўйича тавсиялар	.....	1777
5.17.1. “Эрувчанлик” синовини ўтказиш бўйича тавсиялар	.....	1779
5.19. Радиофармацевтик препаратларни экстенпораль тайёрлаш	.....	1783
5.20. Элементар аралашмалар	.....	1793
5.21. Аналитик маълумотларни қайта ишлашга асосланган хеометрик усуллар	.....	1797
5.22. Хитой анъанавий табobatiда қўлланиладиган доривор ўсимлик хом ашёларининг номлари	.....	1823
5.23. Доривор ўсимлик экстрактларига тегишли фармакопея мақолалари (маълумот бўлими)	.....	1829
5.24. Кимёвий визуаллаштириш	.....	1833

## **IV. БОБ**

---

### **4. РЕАКТИВЛАР**

---



## 4. РЕАКТИВЛАР

4. Реактивлар .....	1229	4.1.3. Буфер эритмалар.....	1396
4.1. Реактивлар, эталон эритмалар. буфер эритмалар.....	1231	4.2. Титрланган эритмалар.....	1407
4.1.2. Микдорий таркибни синаш учун эталон эритмалар.....	1389	4.2.1. Титрланган эритмалар учун бошланғич стандарт моддалар.....	1407
		4.2.2. Титрланган эритмалар.....	1407



## 4. РЕАКТИВЛАР

03/2021:40101

Савдо маркаси бўйича тўлиқ идентификация қилиниши мумкин бўлган реактивлар ёки камёб реактивлар ҳақидаги қўшимча ахборотларни EDQM интернет сайтининг Knowledge маълумотлар базасидан олиш мумкин.

Ушбу ахборотлар шундай реактивларнинг олинишини осонлаштириш учун келтирилган бўлиб, бу маълумотлар базасида кўрсатилганлар реактив ишлаб чиқарувчиларга Европа фармакопеяси Комиссияси ёки Европа Иттифоқи томонидан махсус тавсия этилганини ёки аттестация қилинганини билдирмайди. Шунга кўра, бошқа ишлаб чиқарувчиларнинг реактивлари стандартларга мос келса, ишлатилиши мумкин.

03/2021:40100

## 4.1. РЕАКТИВЛАР, ЭТАЛОН ЭРИТМАЛАР. БУФЕР ЭРИТМАЛАР

Агар модданинг ёки эритманинг номи *R* ҳарфи билан белгиланган ва *курсив* билан ажратилган бўлса, бу реактив ушбу рўйхатга киритилганини билдиради. Ушбу реактивлар учун кўрсатилган хусусиятлар уларнинг тиббий мақсадлар учун фойдаланиш сифатини кафолатламайди.

Ҳар бир реактив *курсив* билан ажратилган етти рақамли код билан белгиланади (масалан, 1002501). Рўйхатнинг кейинги кўриб чиқилишида бу код ҳар бир реактив учун ўзгармайди ва уни идентификациялашда Фармакопея Комиссияси Котибияти томонидан ишлатилади. Бу рақамни Фармакопеядан фойдаланувчилар ишлатиши мумкин, масалан реактивларни рўйхатга олиш ва сақлашда фойдаланадилар. Реактивни баён этишда яна унинг ўзига хос шаклга эга бўлган «Chemical Abstract Service» (CAS), кимёвий рефератив хизмати рақами кўрсатилади, масалан, 9002-93-1. Рўйхатга киритилган реактивлардан баъзилари заҳарли бўлгани учун улар билан ишлашда тегишли эҳтиёткорлик чораларига риоя қилиш зарур. Реактивларнинг сувдаги эритмалари сув билан тайёрланади — сув *R*. Агар реактивнинг эритмаси «хлорид кислота (10 г/л HCl)» типига ифодаланган бўлса, бу эритма унинг мос концентранган эритмасини сув *R* билан суялтириб тайёрланади. Барий, кальций ва сульфатларнинг чегаравий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган реактивларнинг эритмалари *дистилланган сув R* билан тайёрланади. Агар эритувчи номи кўрсатилмаган бўлса, сувли эритма назарда тутилади. Реактивлар ва реактивларнинг эритмалари маҳкам ёпиқ идишларда сақланиши лозим. Унинг ёрлиғидаги келтирилган маълумотлар миллий қонунчиликка ва халқаро битимларга мос бўлиши керак.

250 мл сифимли полиетилен идишларда 0 С дан –20 С гача бўлган ҳароратда сақланади.

## 4.1.1. РЕАКТИВЛАР

Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Бромелайн** — бромелиадлар оиласига мансуб ўсимликларда, хусусан ананасларда мавжуд бўлган протолитик фермент.

**ИЗОХ:** Ичга юборишга сувли эритмалар учун контейнерларни ишлаб чиқаришда ишлатиладиган пластифициланган поливинилхлорид асосидаги материаллар бўйича маълумот 3.1.14. мақоласида келтирилган.

Йиғма учун ишлатиладиган пластик контейнерларни сақлаш, қайта ишлаш, кон ва унинг компонентларини киритишда Қўшимчаларни ишлатиш билан зарур бўлганда бир ёки бир нечта полимерлардан тайёрланиши мумкин.

**Агароза хроматография учун [Agarose for chromatography]. 1001800.** [CAS: 9012-36-6].

У диаметри 60 мкм дан 140 мкм гача бўлган бўктирилган гранула шаклида бўлади ва сув *R* даги 4 % ли суспензияни ўзида акс эттиради.

Гель-хроматографиясида нисбий молекуляр массаси  $6 \times 10^4$  дан  $20 \times 10^6$  гача бўлган оксилларни ва нисбий молекуляр массаси  $3 \times 10^3$  дан  $5 \times 10^6$  гача бўлган полисахаридларни ажратишда фойдаланилади.

**Агароза, кўндаланг-боғланган, хроматография учун [Agarose for chromatography, cross-linked]. 1001900.** [CAS: 61970-08-9].

Агароза кучли ишқорий муҳитда 2,3-дибромпропанол билан реакцияси ёрдамида олинади. У диаметри 60 мкм дан 140 мкм гача бўлган бўктирилган гранула шаклида бўлади ва сув *R* даги 4 % ли суспензияни ўзида акс эттиради.

Гель-хроматографиясида нисбий молекуляр массаси  $6 \times 10^4$  дан  $20 \times 10^6$  гача бўлган оксилларни ва нисбий молекуляр массаси  $3 \times 10^3$  дан  $5 \times 10^6$  гача бўлган полисахаридларни ажратишда фойдаланилади.

**Агароза, кўндаланг-боғланган, хроматография учун R1 [Agarose for chromatography, cross-linked R1]. 1001901.** [65099-79-8].

Агарозадан кучли ишқорий муҳитда 2,3-дибромпропанол билан реакцияси ёрдамида олинади.

У диаметри 60 мкм дан 140 мкм гача бўлган бўктирилган гранула шаклида бўлади ва сув *R* даги 4 % ли суспензияни ўзида акс эттиради. Гель-хроматографиясида нисбий молекуляр массаси  $7 \times 10^4$  дан  $40 \times 10^6$  гача бўлган оксилларни ва нисбий молекуляр массаси  $1 \times 10^5$  дан  $2 \times 10^7$  гача бўлган полисахаридларни ажратишда фойдаланилади.

**Агароза электрофорез учун [Agarose for electrophoresis]. 1002000.** [CAS: 9012-36-6].

Асосий компоненти агардан олинadиган нейтрал, чизикли полисахарид.

Оқ ёки деярли оқ рангдаги кукун. Совуқ сувда амалда эримайди, иссиқ сувда жуда кам эрийди.

**Агароза/кўндаланг-боғланган полиакриламид**  
[Agarose/cross-linked polyacrylamide]. 1002200.

Кўндаланг-боғланган полиакриламид боғларини камраб олувчи агароза. Нисбий молекуляр массалари  $2 \times 10^4$  дан  $35 \times 10^4$  гача бўлган глобуляр оксилларни ажратишда фойдаланилади.

**Агароза-ДЭАЭ ион алмашиниш хроматографияси учун**  
[Agarose-DEAE for ion-exchange chromatography]. 1002100. [CAS: 57407-08-6].

Шарсимон гранулалар кўринишидаги, алмашинган диэтиламиноэтил гуруҳли, кўндаланг-боғланган агароза.

**Агнузид [Agnuside].**  $C_{22}H_{26}O_{11}$ . (М.м. 466,4). 1162000. [CAS: 11027-63-7].

(1R,4aSR,5RS,7aRS)-5-Гидрокси-7-[[4-гидрокси-бензоил]окси]метил]-1,4a,5,7a-тетрагидроциклопента [с]пиран-1-ил β-D-глюкопиранозид.

Оқ ёки деярли оқ рангдаги кристаллар.

**Адамантан [Adamantane].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1181600. [CAS: 281-23-2].

Трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан.

Суюқланиш ҳарорати: 270 °C атрофида.

**Аденин [Adenine].** 1172800. [CAS: 73-24-5].

Аденин (0800) га қаралсин.

**Аденозин [Adenosine].**  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ . (М.м. 267,2). 1001600. [CAS: 58-61-7].

6-Амино-9-β-D-рибофуранозил-9H-пурин.

Оқ ёки деярли оқ рангдаги кристалл кукун. Сувда кам эрийди, ацетон ва 96 % спиртда амалда эримади. Кислоталарнинг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 234 °C атрофида.

**Адипин кислота [Adipic acid].**  $C_6H_{10}O_4$  (М.м. 146,1). 1095600. [CAS: 124-04-9].

Призматик кристаллар. Метанолда осон эрийди, ацетонда эрийди, петролеин эфирда амалда эримади.

Суюқланиш ҳарорати: 152 °C атрофида.

**Адреналин [Adrenaline].**  $C_9H_{13}NO_3$ . (М.м. 183,2). 1155000. [CAS: 51-43-4].

(1R)-1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанол. 4-[(1R)-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]бензен-1,2-диол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, ҳаво ва ёруғлик таъсирида аста-секин жигарранг тусга киради. Сувда ва 96 % спиртда жуда кам эрийди, ацетонда эримади. Минерал кислоталар ва ишқорий металл гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 215 °C атрофида.

**Адреналон гидрохлорид [Adrenalone hydrochloride].**  $C_9H_{12}ClNO_3$ . (М.м. 217,7). 1155100. [CAS: 62-13-5].

1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанон гидрохлорид. 3',4'-дигидрокси-2-(метиламино)ацетон-фенон-гидрохлорид.

Оч сариқ кристаллар, сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 244 °C атрофида.

**Азиатикозид [Asiaticoside].**  $C_{48}H_{78}O_{19}$ . (М.м. 959). 1123500. [CAS: 16830-15-2].

О-6-Дезокси-α-L-маннопиранозил-(1→4)-O-β-D-глюкопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозил-2α, 3β, 23-тригидрокси-4α-урс-12-ен-28-оат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, гигроскопик, метанолда эрийди, сувсиз спиртда кам эрийди, ацетонитрида амалда эримади.

Суюқланиш ҳарорати: 232 °C атрофида, парчаланиш билан.

Сувнинг миқдори (2.5.12): 6 % дан кўп эмас.

Юқори самарали суюқлик хроматографиясида ишлатиладиган азиатикозид, куйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Сентелла (1498) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

Сақланиши: намликдан ҳимояланган жойда.

**Азометин Н [Azomethine H].**  $C_{17}H_{12}NNaO_8S_2$ . (М.м. 445,4). 1008700. [CAS: 5941-07-1].

Натрий 4-гидрокси-5-(2-гидрокси-бензилиденамино)-2,7-нафталиндисульфонат кислотаси.

**Азометин Н эритмаси**

[Azomethine H solution]. 1008701.

0,45 г азометин Н R ва 1 г аскорбин кислота R сув R да кучсиз қиздириб эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100 мл га етказилади.

**Азот (I) оксид [Nitrous oxide].**  $N_2O$ . (М.м. 44,01). 1108500.

Миқдори: 99,99 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

Азот монооксид: 1 ppm дан кўп эмас.

Углерод монооксид: 1 ppm дан кўп эмас.

**Азот [Nitrogen].**  $N_2$ . (М.м. 28,01). 1059300. [CAS: 7727-37-9].

Ювилган ва курилган азот.

**Азот R1 [Nitrogen R1].**  $N_2$ . (М.м. 28,01). 1059400. [CAS: 7727-37-9].

Миқдори: 99,999 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

Углерод монооксид: 5 ppm дан кўп эмас.

Кислород: 5 ppm дан кўп эмас.

**Азот газ аралашмаси [Nitrogen gas mixture].** 1136900.

Азот R ҳар бирининг миқдори 1 % дан (ҳажм/ҳажм) бўлган куйидаги газларни сақлайди: углерод диоксид R2, углерод монооксид R1 ва кислород R1.

**Азот диоксид [Nitrogen dioxide].**  $NO_2$ . (М.м. 46,01). 1179600. [CAS: 10102-44-0].

Миқдори: 98,0 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Азот монооксид [Nitrogen monoxide].**  $NO$ . (М.м. 30,01). 1108300.

Миқдори: 98,0 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Азот хроматография учун [Nitrogen for chromatography].**  $N_2$ . (М.м. 28,01). 1059500. [CAS: 7727-37-9].

Миқдори: 99,95 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.



**Азот, кислород сақламаган**

[Nitrogen, oxygen-free]. 1059600.

Азот *R* пирогаллол эритмаси, ишқорий *R* оркали ўтказилиб кислороддан тозаланади.

**Акрил кислота [Acrylic acid].**  $C_3H_4O_2$ . (М.м. 72,1). 1133700. [CAS: 79-10-7].

Проп-2-ен кислота. Винилчумоли кислота.

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

Гидрохинон монометил эфирининг 0,02 % эритмаси билан барқарорлаштирилган.

Емирувчи суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади. Кислород иштирокида осон полимерланади.

$d_{20}^{20}$ : 1,05 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,421 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 141 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 12 °C дан 15 °C гача.

**Акриламид [Acrylamide].**  $C_3H_5NO$ . (М.м. 71,1). 1001500. [CAS: 79-06-1].

Пропенамид.

Рангсиз ёки оқ рангли ёрма ёки оқ рангдаги ёки деярли оқ рангдаги кристалл кукун. Сувда ва метанолда жуда осон эрийди, сувсиз спиртада осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 84 °C атрофида.

**Акриламид-бисакриламид (29:1) 30 % эритмаси [30 per cent acrylamide/bisacrylamide (29:1) solution].** 1001501.

290 г акриламид *R* ва 10 г метиленбисакриламид *R* 1 л сув *R* да эритилади ва филтрланади.

**Акриламид-бисакриламид (36,5:1) 30 % эритмаси [30 per cent acrylamide/bisacrylamide (36,5:1) solution].** 1001502.

292 г акриламид *R* ва 8 г метиленбисакриламид *R* 1 л сув *R* да эритилади ва филтрланади.

**Актеин [Actein].**  $C_{37}H_{56}O_{11}$ . (М.м. 677). 1181500. [CAS: 18642-44-9].

(23*R*,24*R*,25*S*,26*S*)-3β-(β-D-Ксилопиранозилокси)-16β,23:23,26:24,25-триэпокси-26-гидрокси-9,19-циклоланостан-12β-ил ацетат.

**Актеозид [Acteoside].**  $C_{29}H_{36}O_{15}$ . (М.м. 624,6). 1145100. [CAS: 61276-17-3].

2-(3,4-Дигидроксифенил) этил-3-*O*-(6-дезоксид-α-*D*-маннопиранозил)-4-*O*-[(2*E*)-3-(3,4-дигидроксифенил) проп-2-еноил]-β-*D*-глюкопиранозид. Вербакозид. Бироз сарғиш кукун, сувда ва метанолда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 140 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Аланин [Alanine].** 1102900.

Аланин (0752) га қаралсин.

**β-Аланин [Alanine].** 1004500. [CAS: 107-95-9].

3-Аминопропион кислота *R* га қаралсин.

**Алдрин [Aldrin].**  $C_{12}H_8Cl_6$ . (М.м. 364,9). 1123100. [CAS: 309-00-2].

Қайнаш ҳарорати: 145 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 104 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Ализарин S [Alizarin S].**  $C_{14}H_7NaO_7S \cdot H_2O$ . (М.м. 360,3). 1002600. [CAS: 130-22-3].

Шульц кўрсаткичи № 1145.

Ранг кўрсаткичи № 58005.

Натрий 1,2-дигидроксиантрахинон-3-сульфонат моногидрат. Натрий 3,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат моногидрат.

Зарғалдоқ-сарик рангли кукун. Сув ва 96 % спиртада осон эрийди.

**Ализарин S эритмаси [Alizarin S solution].** 1002601.

1 г/л Ализарин *S R* эритмаси.

Сезувчанликка синов. Агар ализарин 0,05 *M* барий перхлорат эритмасини стандартлашда ишлатилса, реактив ранги 0,05 *M* барий перхлорат эритмаси (4.2.2) титрини қайд этишда сарикдан зарғалдоқ-қизил ранггача ўзгаради.

Ранг ўзгариши: pH 3,7-5,2 оралиғида сарикдан бинафша ранггача ўзгаради.

**Аловудин [Alovudine].**  $C_{10}H_{13}FN_2O_4$ . (М.м. 244,2). 1185400. [CAS: 25526-93-6].

1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-Фторо-5-(гидрокси-метил) тетрагидрофуран-2-ил]-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион. Фтордеокситимидин. 3'-Деокси-3'-фторотимидин. Миқдори: 95 % дан кам эмас.

Рангсиз кристаллар.

**Алоуритин кислота [Aleuritic acid].**  $C_{16}H_{32}O_5$ . (М.м. 304,4). 1095700. [CAS: 533-87-9].

(9*RS*,10*SR*)-9,10,16-Тригидрокси-гексадекан кислота.

Оқ рангли кукун, ушлаб кўрилганда ёғли. Метанолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 101 °C атрофида.

**Алоэ эмодин [Aloe emodin].**  $C_{15}H_{10}O_5$ . (М.м. 270,2). 1188800. [CAS: 481-72-1].

1,8-Дигидрокси-3-(гидрокси-метил)антрацен-9,10-дион.

1,8-Дигидрокси-3-(гидрокси-метил)антрахинон.

**Альбумин эритмаси, одамдан олинган [Albumin solution, human].** 1002400. [CAS: 9048-46-8].

Донор альбумин эритмаси (0255) га қаралсин.

**Альбумин эритмаси, одамдан олинган R1 [Albumin solution, human R1].** 1002401.

Одам альбумини эритмаси *R*, оксил концентрацияси 1 г/л га қадар 9 г/л натрий хлорид *R* эритмаси билан суюлтирилади. 99,8 % сирка кислотаси *R* билан эритманинг pH кўрсаткичи 3,5-4,5 га етказилади.

**Альбумин, буқадан олинган [Albumin, bovine].** 1002300. [CAS: 9048-46-8].

Буқа зардобини альбумини 96 % атрофида оксил сақлайди.

Оқ рангдан бироз жигаррангсимон-сарик ранггача бўлган кукун.

Сув (2.5.12). 3,0 % дан кўп эмас. Аниқлаш 0,800 г буқа альбумини тортмида ўлчанади.

**Альбумин, буқадан олинган R1 [Albumin, bovine R1].** 1183500. [CAS: 9048-46-8].

Буқа зардобини альбумини 96 % атрофида оксил сақлайди.

Оқ рангдан бироз жигаррангсимон-сарик ранггача бўлган кукун.

**Альбумин, одамдан олинган [Albumin, human]. 1133800.**

Одам зардобдаги альбумин, 96 % дан кам бўлмаган микдорда альбумин сақлайди.

**Альдегид дегидрогеназа [Aldehyde dehydrogenase]. 1103000.**

Нон хамиртурушидан олинган фермент, ацетальдегидни рН 8,0 да тиоллар ва калий тузлари, аденин динуклеотид никотинамиди иштирокида сирка кислотагача оксидлайди.

**Альдегид дегидрогеназа эритмаси [Aldehyde dehydrogenase solution]. 1103001.**

70 бирликка мос келадиган *альдегид дегидрогеназа R* микдори сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 10 мл га етказилади. Эритма 4 °C ҳароратда 8 соат давомида барқарор бўлади.

**Алюмий хлорид эритмаси [Aluminium chloride solution]. 1002701.**

65,0 г *алюминий хлорид R* сув *R* да эритилади ва ҳажми 100 мл гача шу эритувчи билан етказилади. 0,5 г *фаоллаштирилган кўмир R* кўшилади, 10 мин давомида аралаштирилади ва филтрланади. Филтратга мунтазам аралаштириб турган ҳолда рН 1,5 га етгунга қадар 10 г/л *натрий гидроксид R* (60 мл атрофида) етарли микдорда кўшилади.

**Алюминий [Aluminium]. Al. (А.м. 26,98). 1118200. [CAS: 7429-90-5].**

Поналар, варақлар, кукун, ленталар ёки сим кўринишидаги юмшоқ, эгиловчан оқдан мовий тусгача бўлган металл. Ҳавода металлни коррозиядан сақлайдиган оксид парда ҳосил бўлади. Аналитик тоза.

**Алюминийни аниқловчи тест-тасмаси.**

**[Aluminium tests strip]. 1199900.**

Сувли эритувчиларда алюминийни 5 ppm дан паст даражада аниқлаш учун сотувга қўйилган тест-тасмаси.

**Алюминий нитрат [Aluminium nitrate].**

$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 375,1). 1002800. [CAS: 7784-27-2]. Алюминий нитрат наонагидрат.

Ҳавода суюқланувчан кристаллар. Сув ва 96 % спиртда жуда осон эрийди, ацетонда жуда кам эрийди.

*Сақланиши:* герметик идишда.

**Алюминий оксид хроматография учун [Aluminium oxide for chromatography, deactivated]. 1188900.**

Ғовак сорбент қатламли (porous layer open tubular (PLOT) design) очиқ турдаги колонкаларда кутбли углеводородларнинг ажратиш ва изларини аниқлаш учун ишлатиладиган, тегишли равишда фаолсизлаштирилган алюминий оксид.

**Алюминий оксид, асосли [Aluminium oxide, basic]. 1118300.**

*Алюминий оксид, сувсиз R* нинг асосли шакли хроматографик колонкалар учун яроқли.

*pH* (2.2.3). 1 г реагент 10 мл *углерод диоксид сақламаган сув R* билан чайқатиб олинган суспензия-

сининг рН 5 мин мобайнида ўлчанади. Суспензия рН 9 дан 10 гача.

**Алюминий оксид, сувсиз [Aluminium oxide, anhydrous]. 1002900. [CAS: 1344-28-1].**

Қиздириш билан сувсизлантирилган ва фаоллаштирилган  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  дан иборат бўлган алюминий оксид.

*Запращалар ўлчами:* 75 мкм дан 150 мкм гача.

**Алюминий оксиди, нейтрал [Aluminium oxide, neutral]. 1118400.**

*Алюминий оксиди, гидратланган (0311)* га қаралсин.

**Алюминий хлорид [Aluminium chloride].**

$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 241,4). 1002700. [CAS: 7784-13-6].

Алюминий хлорид гексагидрат.

*Миқдори:* 98,0 % дан кам бўлмаган  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Оқдан бироз сарғиш ранггача бўлган кристалл кукун, гигроскопик. Сув ва 96 % спиртда осон эрийди.

*Сақланиши:* герметик идишда.

**Алюминий хлорид реактиви [Aluminium chloride reagent]. 1002702.**

2,0 г *алюминий хлорид R* 100 мл *метанол R* даги 5 % (*ҳажм/ҳажм*) 99,8 % *сирка кислота R* эритмасида эритилади.

**Алюминий-калий сульфат [Aluminium potassium sulphate]. 1003000. [CAS: 7784-24-9].**

*Аччиқтош (0006)* га қаралсин.

**Америций-243 маълум концентрацияли эритмаси [Americium-243 spiking solution]. 1167500.**

Таркибида 50 Бк/л  $^{243}\text{Am}$  ва концентрацияси 103 г/л *хлорид кислота R* даги 134 мг/л *лантан хлорид гептагидрат R* эритмасини сақлайди.

**Амидо қора 10В эритма [Amido black 10B solution]. 1003101.**

*Сирка кислота R* ва *метанол R* дан иборат (10:90) нисбатдаги эритувчилар аралашмасидаги *амидо қора 10В R* нинг 5 г/л эритмаси.

**Амидо-қора 10В [Amido black 10B].**

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_9\text{S}_2$ . (М.м. 617). 1003100. [CAS: 1064-48-8].

Шульц кўрсаткичи № 299.

Ранг кўрсаткичи № 20470.

Динатрий 5-амино-4-гидрокси-6-[(4-нитрофенил)азо]-3-(фенилазо)-нафталин-2,7-дисульфат.

Ранги тўқ жигаррангдан қора ранггача бўлган кукун, сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда эрийди.

**$\alpha$ -Амилаза [ $\alpha$ -Amylase]. 1100800.**

1,4- $\alpha$ -D-Глюкан-глюканогидролаза. (EC 3.2.1.1).

Оқ ёки оч жигарранг кукун.

**$\alpha$ -Амилаза эритмаси [ $\alpha$ -Amylase solution]. 1100801.**

800 ФАЕ/г фаолликдаги  $\alpha$ -амилаза *R* нинг эритмаси.

**Аминоазобензол [Aminoazobenzene].  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$ .**

(М.м. 197,2). 1003200. [CAS: 60-09-3].

Ранг кўрсаткичи № 11000.

4-(Фенилазо)анилин.

Жигаррангсимон-сарик рангли мовийсимон тусли игнасимон кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 128 °C атрофида.

**2-Аминобензой кислота [2-Aminobenzoic acid].**  
C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 137,1). 1003400. [CAS: 118-92-3].

Антринил кислота.

Оқ рангдан сўниқ-сарик рангли кристалл кукун. Совуқ сувда ўртача эрийди, иссиқ сув, 96 % спирт ва глицеринда осон эрийди. 96 % спирттаги ва хусусан, глицериндаги эритмалари бинафша рангли флуорес-ценцияга эга.

Суяқланиш ҳарорати: 145 °C атрофида.

**3-Аминобензой кислота [3-Aminobenzoic acid].**  
C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 137,1). 1147400. [CAS: 99-05-8].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл. Сув эритмаси ҳаво таъсирида жигарранг тусга киради.

Суяқланиш ҳарорати: 174 °C атрофида.

Сақланиши: герметик идишда ёруғликдан ҳимоялаган жойда.

**4-Аминобензой кислота [4-Aminobenzoic acid].**  
C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 137,1). 1003300. [CAS: 150-13-0].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спиртта осон эрийди, петролейн эфирда амалда эримади.

Суяқланиш ҳарорати: 187 °C атрофида.

Хроматография. Прокаин гидрохлорид (0050) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аникланади. Хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**4-Аминобензой кислота эритмаси [4-Aminobenzoic acid solution]. 1003301.**

1 г 4-аминобензой кислота R 18 мл сувсиз сирка кислота R, 20 мл сув R ва 1 мл фосфор кислота R аралашмасида эритилади. Олинган эритмани бевосита ишлатишдан олдин ацетон R билан (2:3) нисбатда аралаштирилади.

**N-(4-Аминобензоил)-L-глутамин кислота [N-(4-Aminobenzoyl)-L-glutamic acid].** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 266,3). 1141700. [CAS: 4271-30-1].

АБГК. (2S)-2-[(4-Аминобензоил)амино]пентандиоик кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суяқланиш ҳарорати: 175 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Аминобутанол [Aminobutanol].** C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO. (М.м. 89,1). 1003500. [CAS: 5856-63-3].

2-Аминобутанол.

Мойсимон суяқлик. Сув билан аралашади, 96 % спиртта эрийди.

$d_4^{20}$ : 0,94 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,453 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 180 °C атрофида.

**4-Аминобутан кислота [4-Aminobutanoic acid].**  
C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 103,1). 1123200. [CAS: 56-12-2].

γ-Аминомой кислота. ГАБК.

Вараклар (метанол ёки эфирда кристалланганда), игнасимон кристаллар (сув ва 96 % спиртдан кристалланганда). Сувда осон эрийди, бошқа эритувчиларда амалда эримади ёки кам эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 202 °C атрофида (тез киздирилганда пасаяди).

**4-Аминометилбензой кислота [4-Aminomethylbenzoic acid].** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 151,2). 1167800. [CAS: 56-91-7].

**6-Аминогексан кислота [6-Aminohexanoic acid].**  
C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 131,2). 1103100. [CAS: 60-32-2].

6-Аминокапрон кислота.

Рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди, метанолда ўртача эрийди, сувсиз спиртта амалда эримади.

Суяқланиш ҳарорати: 205 °C атрофида.

**Аминогидроксинафталин сульфон кислота эритмаси [Aminohydroxynaphthalene sulphonie acid solution]. 1112401.**

5,0 г сувсиз натрий сульфит R, 94,3 г натрий гидросульфит R ва 0,7 г аминогидроксинаф-талин сульфон кислота R аралаштирилади. 1,5 г олинган аралашма сув R да эритилади ва шу эритувчи билан эритманинг ҳажми 10,0 мл га етказилади. Эритма хар суткада тайёрланади. Эритманинг яроқлилиқ муддати 1 сутка.

**Аминогидроксинафталинсульфон кислота [Aminohydroxynaphthalene sulphonie acid].** C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>S. (М.м. 239,3). 1112400. [CAS: 116-63-2].

4-Амино-3-гидроксинафталин-1-сульфон кислота.

Оқ ёки кулранг рангли игнасимон кристаллар, ёруғлик таъсирида, айниқса, нам бўлса, пушти рангга киради. Сувда амалда эримади, 96 % спиртта, ишқорий металл гидроксидларининг эритмаларида ва натрий метабисульфитнинг иссиқ эритмаларида эрийди.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Аминогиппур кислота [Aminohippuric acid].**  
C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 194,2). 1003700. [CAS: 61-78-9].

(4-Аминобензамидо)сирка кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун. Сувда ўртача эрийди, 96 % спиртта эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 200 °C атрофида.

**Аминогиппур кислота реактиви [Aminohippuric acid reagent]. 1003701.**

3 г фтал кислота R ва 0,3 г аминогиппур кислота R ни 96 % спирт R да эритилади ва шу эритувчи билан эритма ҳажми 100 мл га етказилади.

**Аминометил ализариндисирка кислота реактиви [Aminomethyl alizarindiacetic acid reagent]. 1003901.**

А эритма. 0,36 г цери (III) нитрат R сув R да эритилади ва шу эритувчи билан эритманинг ҳажми 50 мл га етказилади.

В эритма. 0,7 г аминометилализариндисирка кислота R 50 мл сув R да суспензияланади, эригунча концентранган аммиак эритмаси R дан 0,25 мл атрофида қўшилади, сўнг 0,25 мл 99,8 % сирка кислота эритмаси R қўшилади ва эритма ҳажми сув R билан 100 мл га етказилади.

С эритма. 6 г натрий ацетат R 50 мл сув R да эритилади, 11,5 мл 99,8 % сирка кислотаси R қўшилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 100 мл га етказилади.

33 мл ацетон R га 6,8 мл С эритмаси, 1,0 мл В эритмаси, 1,0 мл А эритмалари қўшилади ва олинган эритманинг ҳажми сув R билан 50 мл га етказилади.

Сезувчанликка синов. 1,0 мл фторид эталон эритмаси (10 ppm F) R га 19,0 мл сув R ва 5,0 мл аминометиллизариндисулфат кислота реактиви қўшилади. 20 мин дан сўнг мовий ранг ҳосил бўлиши керак.

Сақланиши: 5 сутка давомида фойдаланилади.

**Аминометил ализариндисулфат кислота эритмаси [Aminomethyl alizarindiacetic acid solution]. 1003902.**

0,192 г аминометил ализариндисулфат кислоталари эритмаси R 6 мл янги тайёрланган 1 M натрий гидроксид эритмасида эритилади, устига 750 мл сув R, 25 мл каҳрабо кислота буфер эритмасидан pH 4,6 R ва бунда эритманинг ранги бинафша-қизилдан сариқ рангга (pH 4,5 дан 5 гача) ўзгаргунича 0,5 M хлорид кислота эритмасидан томчилатиб қўшилади, сўнг 100 мл ацетон R қўшилади ҳамда эритманинг ҳажми сув R билан 1000 мл га етказилади.

**Аминометиллизариндисулфат кислота [Aminomethylalizarindiacetic acid].** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>8</sub>·2H<sub>2</sub>O. (М.м. 421,4). 1003900. [CAS: 3952-78-1].

2,2'-[(3,4-дигидроксиантрахинон-3-ил)метиленин-рило]дисулфат кислота дигидрати.

Бироз жигаррангсимон-сариқ ёки зарғалдоқ-жигарранг майда кристалл кукун. Сувда амалда эрмайди, ишқорий металллар гидроксидларининг эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 185 °C атрофида.

Қуришишдаги массанинг йўқотилиши (2.2.32): 10,0 % дан кўп эмас. Аниқлаш 1,000 г тортимда олиб борилади.

**Аминонитробензофенон [Aminonitrobenzophenone].** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 242,2). 1004000. [CAS: 1775-95-7].

2-Амино-5-нитробензофенон.

Сариқ рангли кристалл кукун. Сувда амалда эрмайди, тетрагидрофуранда эрийди, метанолда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 160 °C атрофида.

A<sub>1</sub><sup>1</sup><sub>cm</sub>: 690 дан 720 гача. Аниқлашни 0,01 г/л метанол R даги эритмасидан фойдаланиб, 233 нм тўлқин узунлигида олиб борилади.

**6-Аминопенициллан кислота [6-Aminopenicillanic acid].** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. (М.м. 216,3). 1162100. [CAS: 551-16-6].

(2S,5R,6R)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тио-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбон кислота.

Ташиқ қўриниши: оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 205 °C атрофида, парчланиш билан.

**Аминопиразолон [Aminopyrazolone].** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O. (М.м. 203,2). 1004600. [CAS: 83-07-8].

4-Амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолин-5-он.

Игнасимон кристаллар ёки оч сариқ рангли кукун. Сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 108 °C атрофида.

**Аминопиразолон эритма [Aminopyrazolone solution]. 1004601.**

Буфер эритма pH 9,0 R даги 1 г/л аминопиразолон R эритмаси.

**Аминополиэфир [Aminopolyether].** C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. (М.м. 376,5) 1112500. [CAS: 23978-09-8].

4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло [8,8,8]гексаокзан.

Суюқланиш ҳарорати: 70 °C дан 73 °C гача.

**3-Аминопропан кислота [3-Aminopropionic acid].** C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 89,1). 1004500. [CAS: 107-95-9].

β-Аланин.

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда камэрийди, ацетонда амалда эрмайди.

Суюқланиш ҳарорати: 200 °C атрофида, парчланиш билан.

**3-Аминопропанол [3-Aminopropanol].** C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>NO. (М.м. 75,1). 1004400. [CAS: 156-87-6].

3-Аминопропан-1-ол. Пропаноламин.

Шаффоф, рангсиз, қовушқоқ суюқлик.

d<sub>20</sub><sup>20</sup>: 0,99 атрофида.

n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,461 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 11 °C атрофида.

**3-Аминосалицил кислота [3-Aminosalicylic acid].** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>. (М.м. 153,1). 1183600. [CAS: 570-23-0].

3-Амино-2-гидроксibenзой кислота.

Суюқланиш ҳарорати: 240 °C атрофида.

Сувда оз эрийди.

**4-Аминосалицил кислота [4-Aminosalicylic acid].** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>. (М.м. 153,1). 1183700. [CAS: 65-49-6].

4-Амино-2-гидроксibenзой кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли, йирик кукун, сувда кам эрийди, 96 % спиртда, суюлтирилган нитрат кислота ва натрий гидроксидда эрийди. Ҳаво ва нур таъсирида қораяди.

Суюқланиш ҳарорати: 135 °C дан 145 °C гача.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда, герметик идишда ва 30 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда.

**Аминофеназон [Aminophenazone].** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O. (М.м. 231,3). 1133900. [CAS: 58-15-1].

4-(Диметиламино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он.

Оқ ёки деярли оқ кристаллсимон кукун ёки рангсиз кристаллар, сувда эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 108 °C атрофида.

**2-Аминофенол [2-Aminophenol].** C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO. (М.м. 109,1). 1147500. [CAS: 95-55-6].

Тез жигарранг тусга қирадиган сўниқ сарғиш-жигарранг кристаллар, сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 172 °C атрофида.

Сақланиши: герметик идишда, ёруғликдан химояланган жойда.

**3-Аминофенол [3-Aminophenol].** C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO. (М.м. 109,1). 1147600. [CAS: 591-27-5].

Сўниқ сарғиш-жигарранг кристалл, сувда ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 122 °C атрофида.

**4-Аминофенол [4-Aminophenol].** C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO. (М.м. 109,1). 1004300. [CAS: 123-30-8].

Миқдори: 95 % дан кам эмас.

Оқ рангли ёки бироз бўялган кристалли кукун, ҳаво ва ёруғлик таъсирида рангли бўлади. Сувда ўртача эрийди, сувсиз спиртда эрийди.

Сууюқланиш ҳарорати: 186 °C атрофида, парчаланиши билан.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**4-Аминофол кислота [4-Aminofolic acid].**  $C_{19}H_{20}N_8O_5$ . (М.м. 440,4). 1163700. [CAS: 54-62-6].

(2S)-2-[[4-[[[(2,4-Диаминоптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]амино]пентандиоевая кислота. N-[4-[[[(2,4-Диаминоптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]-L-глутамин кислота. Аминоптерин.

Сарғишсимон кукун.

Сууюқланиш ҳарорати: 230 °C атрофида.

**Аминохлорбензофенон [Aminochlorobenzophenone].**  $C_{13}H_{10}ClNO$ . (М.м. 231,7). 1003600. [CAS: 719-59-5].

2-Амино-5-хлорбензофенон.

Сариқ рангли кристалл кукун. Сувда амалда эрмайди, ацетонда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Сууюқланиш ҳарорати: 97 °C атрофида.

Миқдори: 95 % дан кам эмас.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**β-Амирин [β-Amyrin].**  $C_{30}H_{50}O$ . (М.м. 426,7). 1141800. [559-70-6]. Олеан-12-ен-3β-ол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Сууюқланиш ҳарорати: 187 °C дан 190 °C гача.

**Аммиак эритмаси [Ammonia].** 1004701.

Миқдори: 170 г/л дан кам бўлмаган ва 180 г/л дан кўп бўлмаган  $NH_3$  (М.м. 17,03).

67 г концентрланган аммиак эритмаси R ни сув R билан 100 мл ҳажмгача етказилади.

$d_{20}^{20}$ : 0,931 дан 0,934 гача.

Темирнинг меъёрий миқдори бўйича синовда фойдаланиладиган аммиак эритмаси R куйидаги қўшимча талабга жавоб бериши керак: 5 мл аммиак эритмаси R қуригунга қадар сув ҳаммомида буғлатилади. Қуруқ қолдиққа 10 мл сув R, 2 мл 200 г/л лимон кислота моногидрати R, 0,1 мл тиогликол кислота R қўшилади. Ишқорий реакция содир бўлгунга қадар аммиак эритмаси R қўшилади, олинган эритманинг ҳажми сув R билан 20 мл га етказилади. Эритма пушти рангга бўялмаслиги керак.

Сақланиши: атмосферадаги углерод диоксиддан ҳимояланган ҳолда, 20 °C дан паст ҳароратда.

**Аммиак эритмаси, концентрланган [Ammonia, concentrated].** 1004700.

Концентрланган аммиак эритмаси (0877) га қаралсин.

**Аммиак эритмаси, концентрланган R1 [Ammonia, concentrated R1].** 1004800.

Миқдори: 30,0 % (м/м) дан кам бўлмаган  $NH_3$  (М.м. 17,03).

Шаффоф, рангсиз сууюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,892 дан кам.

Миқдорий таҳлил. 50,0 мл 1 M хлорид кислота эритмаси тиқин билан зич ёпиладиган қолбага солинади, аниқ тортилади. 2 мл концентрланган аммиак эритмаси R1 қўшилади ва қайта тортилади. Индикатор сифатида 0,5 мл метил қизили аралашган эритмаси R дан фойдаланиб, эритма 1 M натрий гидроксид эритмаси билан титрланади.

1 мл 1 M хлорид кислота эритмасига 17,03 мг  $NH_3$  мос келади.

Сақланиши: атмосферадаги углерод диоксиддан ҳимояланган, 20 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда.

**Аммиак эритмаси, кўрғошин сақламаган [Ammonia, lead-free].** 1004705.

Сууюлтирилган аммиак эритмаси R1 талабларига мос келиши ва куйидаги қўшимча синовга бардош бериши керак: 20 мл кўрғошин сақламаган аммиак эритмасига 1 мл калий кўрғошин сақламаган цианид эритмаси R қўшилади, ҳажми 50 мл бўлгунча сув R қўшилади ва 0,10 мл натрий сульфид эритмаси R қўшилади.

Эритма ранги натрий сульфиддан фойдаланмаган ҳолда тайёрланган солиштирилувчи эритма ранг интенсивлигидан юқори бўлмаслиги керак.

**Аммиак эритмаси, сууюлтирилган R1 [Ammonia, dilute R1].** 1004702.

Миқдори: 100 г/л дан 104 г/л гача  $NH_3$

(М.м. 17,03).

41 г концентрланган аммиак эритмаси R ни сув R билан 100 мл ҳажмгача етказилади.

**Аммиак эритмаси, сууюлтирилган R2 [Ammonia, dilute R2].** 1004703.

Миқдори:  $NH_3$  33 г/л дан 35 г/л гача (М.м. 17,03).

14 г концентрланган аммиак эритмаси R, сув R билан 100 мл ҳажмга етказилади.

**Аммиак эритмаси, сууюлтирилган R3 [Ammonia, dilute R3].** 1004704.

Миқдори: 1,6 г/л дан 1,8 г/л гача  $NH_3$  (М.м. 17,03).

0,7 г концентрланган аммиак эритмаси R, сув R билан 100 мл ҳажмга етказилади.

**Аммиак эритмаси, сууюлтирилган R4 [Ammonia, dilute R4].** 1004706.

Миқдори: 8,4 г/л дан 8,6 г/л гача  $NH_3$  (М.м. 17,03).

3,5 г концентрланган аммиак эритмаси R, сув R билан 100 мл ҳажмга етказилади.

**Аммоний ацетат [Ammonium acetate].**  $C_2H_7NO_2$ . (М.м. 77,1). 1004900. [CAS: 631-61-8].

Рангсиз, ҳавода жуда осон сууюкланувчан кристаллар. Сувда ва 96 % спиртда жуда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Аммоний ацетат эритмаси [Ammonium acetate solution].** 1004901.

150 г аммоний ацетат R сув R да эритилади, 3 мл 99,8 % сирка кислота R қўшилади ва сув R билан эритма ҳажми 1000 мл гача етказилади.

Сақланиши: 1 ҳафта давомида фойдаланилади.

**Аммоний ванадат [Ammonium vanadate].**  $NH_4VO_3$ . (М.м. 117,0). 1006800. [CAS: 7803-55-6].

Аммоний триоксованадат (V).

Ранги окдан озроқ сарғишгача бўлган кристалл кукун. Сувда кам эрийди, сууюлтирилган аммиак эритмаси R1 да эрийди.

**Аммоний ванадат эритмаси [Ammonium vanadate solution]. 1006801.**

1,2 г аммоний ванадат *R* 95 мл сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми сульфат кислота *R* билан 100 мл га етказилади.

**Аммоний гексафторогерманиат (IV) [Ammonium hexafluorogermanate (IV)].**  $(\text{NH}_4)_2\text{GeF}_6$ . (М.м. 222,7). 1134000. [16962-47-3].

Оқ ёки деярли оқ рангдаги кристаллар, сувда осон эрийди.

**Аммоний гидрокарбонат [Ammonium hydrogencarbonate].**  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ .

(М.м. 79,1). 1005500. [CAS: 1066-33-7].

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

**Аммоний дигидрофосфат [Ammonium dihydrogenphosphate].**  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ . (М.м. 115,0). 1005400. [CAS: 7722-76-1].

Аммоний дигидрофосфат.

Оқ рангли кристалл кукун ёки рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди.

*pH* (2.2.3). 4,2 атрофида, 23 г/л эритманинг *pH* ўлчанади.

**(1R)-(-)-Аммоний 10-камфоросульфат [(1R)-(-)-Ammonium 10-camphorsulphonate].**

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ . (М.м. 249,3). 1103200.

Миқдори: 97,0 % кам бўлмаган (1R)-(-)-аммоний 10-камфоросульфат.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-18^\circ \pm 2^\circ$ .

Аниқлаш 50 г/л сув *R* даги эритма билан олиб борилади.

**Аммоний карбамат [Ammonium carbamate].**  $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$ . (М.м. 78,1). 1168400. [CAS: 1111-78-0].

Карбамин кислотасининг аммонийли тузи.

**Аммоний карбонат [Ammonium carbonate].** 1005200. [CAS: 506-87-6].

Аммоний гидрокарбонат ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , М.м. 79,1) ва аммоний карбаматнинг ( $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ , М.м. 78,1) ҳар хил миқдорий нисбатлардаги аралашмаси.

Оқ рангли яримшаффоф масса, тахминан 4 қисм сувда секин эрийди. Қайнаётган сувда парчланади. Аммоний карбонат эркин ҳолатда 30 % (м/м) дан кам бўлмаган  $\text{NH}_3$  (М.м. 17,03) ажратади.

Миқдорий таҳлил. 2,00 г аммоний карбонат 25 мл сув *R* да эритилади, секинлик билан 50,0 мл 1 *M* хлорид кислота эритмаси қўшилади ва 1 *M* натрий гидроксид эритмаси билан титрланади, индикатор сифатида 0,1 мл метил заргалдоги эритмаси *R* дан фойдаланилади.

1 мл 1 *M* хлорид кислота эритмасига 17,03 мг  $\text{NH}_3$  мос келади.

Сақланиши: 20 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда.

**Аммоний карбонат эритмаси [Ammonium carbonate solution]. 1005201.**

158 г/л аммоний карбонат *R* эритмаси.

**Аммоний карбонат эритмаси R1 [Ammonium carbonate solution R1]. 1005202.**

20 г аммоний карбонат *R1* 20 мл суюлтирилган аммиак эритмаси *R1* да эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

**Аммоний молибдат [Ammonium molybdate].**

$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 1236). 1005700.

[CAS: 12054-85-2].

Рангсиз ёки бироз сарғишдан яшилсимон ранггача бўлган кристаллар. Сувда эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

**Аммоний молибдат реактиви [Ammonium molybdate reagent]. 1005701.**

1 ҳажм бўйича концентрацияси 25 г/л аммоний молибдат *R*, концентрацияси 100 г/л аскорбин кислота *R* ва концентрацияси 294,5 г/л сульфат кислота *R* эритмаси кетма-кетликда қўшилиб, аралаштирилади, сўнг 2 ҳажм микдорида сув *R* қўшилади.

Сақланиши: 1 сутка давомида ишлатилади.

**Аммоний молибдат реактиви R1 [Ammonium molybdate reagent R1]. 1005706.**

60 г/л концентрацияли 10 мл динарий арсенат *R* эритмаси, 50 мл аммоний молибдат эритмаси *R*, 90 мл суюлтирилган сульфат кислота *R* эритмаси аралаштирилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 200 мл га етказилади.

Сақланиши: қўнғир шиша идишларда, 37 °C ҳароратда 24 соат давомида.

**Аммоний молибдат реактиви R2 [Ammonium molybdate reagent R2]. 1005708.**

50 г аммоний молибдат *R* 600 мл сув *R* да эритилади. 250 мл совуқ сув *R* га 150 мл сульфат кислота *R* қўшилади ва совитилади. Иккала эритма аралаштирилади.

Сақланиши: 1 сутка мобайнида ишлатилади.

**Аммоний молибдат эритмаси [Ammonium molybdate solution]. 1005702.**

100 г/л молибдат аммоний *R* эритмаси.

**Аммоний молибдат эритмаси R2 [Ammonium molybdate solution R2]. 1005703.**

5,0 г аммоний молибдат *R* 30 мл сув *R* да қиздириш билан эритилади, сўнграв совитилади ва суюлтирилган аммиак эритмаси *R2* билан, *pH* 7,0 гача келтирилади, олинган эритманинг ҳажми сув *R* билан 50 мл га етказилади.

**Аммоний молибдат эритмаси R3 [Ammonium molybdate solution R3]. 1005704.**

*A* эритма. 5 г аммоний молибдат *R* 20 мл сув *R* да қиздириб эритилади.

*B* эритма. 150 мл 96 % спирт *R* ва 150 мл сув *R* билан аралаштирилади. Совиганида 100 мл сульфат кислота *R* қўшилади. Бевосита ишлатишдан аввал 20:80 нисбатда *A* эритмага *B* эритма қўшилади.

**Аммоний молибдат эритмаси R4 [Ammonium molybdate solution R4]. 1005705.**

1,0 г аммоний молибдат *R* сув *R* да эритилади, худди шу эритувчи билан эритма ҳажми 40 мл га етказилади, 3 мл хлорид кислота *R*, 5 мл перхлорат кислота *R* қўшиб, эритма ҳажми ацетон *R* билан 100 мл га етказилади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда; 1 ой давомида ишлатилсин.

**Аммоний молибдат эритмаси R5 [Ammonium molybdate solution R5].** 1005707.

1,0 г аммоний молибдат R 40,0 мл 15 % (ҳажм/ҳажм) сульфат кислота эритмаси R да эритилади. Эритма ҳар куни тайёрланади.

**Аммоний молибдат эритмаси R6 [Ammonium molybdate solution R6].** 1005709.

40 мл сув R га секин аста 10 мл сульфат кислота R қўшилади, аралаштирилади ва совитилади. Сув R билан 100 мл гача суюлтирилади ва аралаштирилади. 2,5 г аммоний молибдат R ва церий сульфат R қўшилади, эригунча 15 мин давомида чайқатилади.

**Аммоний нитрат [Ammonium nitrate].**  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ . (М.м. 80,0). 1005800. [CAS: 6484-52-2].

Оқ рангли кристаллсимон кукун ёки рангсиз кристаллар. Гигроскопик, сувда жуда осон эрийди, метанолда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Аммоний нитрат R1 [Ammonium nitrate R1].** 1005801.

Аммоний нитрат R талабларига ва қуйидаги қўшимча синовларга бардош бериши керак.

Кислоталилик (2.2.4). Эритма кучсиз кислотали мухитга эга бўлиши керак.

Хлоридлар (2.4.4). 0,01 % дан кўп эмас (100 ppm). Аниқлашни 0,50 г да ўтказилади.

Сульфатлар (2.4.13). 0,015 % дан кўп эмас (150 ppm). Аниқлашни 1,0 г да ўтказилади.

Сульфат кули (2.4.14). 0,05 % дан кўп эмас. Аниқлашни 1,0 г да ўтказилади.

**Аммоний оксалат [Ammonium oxalate].**  $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 142,1). 1005900. [CAS: 6009-70-7].

Рангсиз кристаллар. Сувда эрувчан.

**Аммоний оксалат эритмаси [Ammonium oxalate solution].** 1005901.

40 г/л аммоний оксалат R эритмаси.

**Аммоний персульфат [Ammonium persulphate].**  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ . (М.м. 228,2). 1006000. [CAS: 7727-54-0].

Кристалл кукун ёки оқ рангли гранулалар. Сувда осон эрийди.

**Аммоний пирролидиндитиокарбамат [Ammonium pyrrolidinedithiocarbamate].**  $\text{C}_3\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ . (М.м. 164,3). 1006200. [CAS: 5108-96-3].

Аммоний 1-пирролидинилдитиоформат.

Оқ рангдан оч сариқ ранггача бўлган кристалл кукун. Сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда жуда кам эрийди.

Сақланиши: контейнерда, ичида кўп бўлмаган микдорда аммоний карбонат сақловчи зигир қопчада.

**Аммоний рейнекат [Ammonium reineckate].**  $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NCS})_4(\text{NH}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 354,4). 1006300. [CAS: 13573-16-5].

Аммоний диаминтетракис (изотиоцианато)хромат (III) моногидрат.

Кукун ёки қизил рангли кристаллар. Совуқ сувда ўртача эрийди, иссиқ сув ва 96 % спиртда эрийди.

**Аммоний рейнекат эритмаси [Ammonium reineckate solution].** 1006301.

10 г/л аммоний рейнекат R эритмаси.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Аммоний сульфамат [Ammonium sulphamate].**  $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{NH}_4$ . (М.м. 114,1). 1006400. [CAS: 7773-06-0].

Оқ рангли кристаллсимон кукун ёки рангсиз кристаллар. Гигроскопик, сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 130 °C атрофида.

Сақланиши: герметик идишда.

**Аммоний сульфат [Ammonium sulphate].**  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ . (М.м. 132,1). 1006500. [CAS: 7783-20-2].

Рангсиз кристаллар ёки оқ ёки деярли оқ рангли гранулалар. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спирт ва ацетонда амалда эримади.

pH (2.2.3). 4,5 дан 6,0 гача. 50 г/л концентрацияли, углерод диоксиди сақламаган сув R даги эритмасининг pH аниқланади.

Сульфат кули (2.4.14): 0,1 % дан кўп эмас.

**Аммоний сульфид эритмаси [Ammonium sulphide solution].** 1123300.

120 мл суюлтирилган аммиак эритмаси R ни водород сульфид R билан тўйинтирилади ва 80 мл суюлтирилган аммиак эритмаси R1 қўшилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Аммоний тиоцианат эритмаси [Ammonium thiocyanate solution].** 1006701.

76 г/л аммоний тиоцианат R эритмаси.

**Аммоний формиат [Ammonium formate].**  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ . (М.м. 63,1). 1112600. [CAS: 540-69-2].

Суюкланувчан кристаллар ёки гранулалар. Сувда жуда яхши эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 119 °C дан 121 °C гача.

Сақланиши: герметик идишда.

**Аммоний фосфат [Ammonium phosphate].**  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ . (М.м. 132,1). 1006100. [CAS: 7783-28-0].

Диаммоний гидрофосфат.

Оқ рангли кристаллар ёки гранулалар. Гигроскопик, сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эримади. 200 г/мл эритмада pH (2.2.3): 8 атрофида бўлади.

Сақланиши: герметик идишда.

**Аммоний хлорид [Ammonium chloride].** 1005300.

Аммоний хлорид (0007) га қаралсин.

**Аммоний хлорид эритмаси [Ammonium chloride solution].** 1005301.

107 г/л аммоний хлорид R эритмаси.

**Аммоний церий (IV) нитрат [Ammonium and cerium nitrate].**  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ . (М.м. 548,2). 1005000. [CAS: 16774-21-3].

Зарғалдоқ-сарик рангли кристалл кукун ёки зарғалдоқ рангли шэффок кристаллар. Сувда эрийди.

**Аммоний церий (IV) сульфат [Ammonium andcerium sulphate].**  $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 633). 1005100. [CAS: 10378-47-9].

Кристалл кукун ёки зарғалдоқ-сарик рангли кристаллар. Сувда секин эрийди.

**Аммоний цитрат [Ammonium citrate].**  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$ . (М.м. 226,2). 1103300. [CAS: 3012-65-5].

Диаммоний гидроцитрат.

Оқ рангли кристаллсимон кукун ёки рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди. 22,6 г/л эритма  $\text{pH}$  (2.2.3): 4,3 атрофида бўлади.

**Аммония тиоцианат [Ammonium thiocyanate].**  $\text{NH}_4\text{SCN}$ . (М.м. 76,1). 1006700. [CAS: 1762-95-4].

Ҳавода суюқланувчан, рангсиз кристаллар. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Амоксициллин тригидрат [Amoxicillin trihydrate].**  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 419,4). 1103400.

Амоксициллин тригидрат (0260) га қаралсин.

**Андрографолид [Andrographolide].**  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ . (М.м. 350,4). 1198100. [CAS: 5508-58-7].

(3E,4S)-3-[2-[(1R,4aS,5R,6R,8aS)-6-Гидрокси-5-(гидроксиметил)-5,8а-диметил-2-метилден декагидронафталин-1-ил]этилиден]-4-гидроксидигидрофуран-2(3H)-он.

**Анетол [Anethole].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ . (М.м. 148,2). 1006900. [CAS: 4180-23-8].

1-Метокси-4-(пропен-1-ил)бензол.

20 °С дан 21 °С гача ҳароратда оқ ёки деярли оқ рангли кристалл масса, 23 °С дан юкори ҳароратда суюқлик. Сувда амалда эримайди, сувсиз спирт, этилацетат ва петролейн эфирда осон эрийди.

$n_D^{25}$ : 1,56 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 230 °С атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган анетол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Анис мойи (0804) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 99,0 % дан кам бўлмаган транс-анетол (ушлаб туриш вақти 41 мин атрофида), ички нормализация усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**п-Анизидин [p-Anisidine].**  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$ . (М.м. 123,2). 1103500. [CAS: 104-94-9].

4-Метоксианилин.

Оқ рангли кристаллар. Сувда ўртача эрийди, сувсиз спиртда эрийди.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас.

Терини яллиғлайди; сенсibiliзатор.

Сақланиши: 0 °С дан 4 °С гача ҳароратда, ёруғликдан химояланган жойда.

Сақлаш вақтида п-анизидиннинг оксидланиши туфайли ранги қораяди. Оксидланган п-анизидинни қуйидаги усул билан қайтариш ва рангсизлантириш мумкин: 20 г п-анизидин R 500 мл сув R да 75 °С ҳароратда эритилади, 1 г натрий сульфит R ва 10 г фаоллаштирилган кўмир R қўшилади, 5 мин давомида аралаштирилади ва филтрланади. Филтрат совитилади ва 0 °С ҳароратда камида 4 соат давомида тиндирилади,

сўнгра яна филтрланади. Олинган кристаллар 0 °С гача совитилган сув R билан ювилади ва вакуумда фосфор (V) оксид R устида қурилади.

**Анилин [Aniline].**  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$ . (М.м. 93,1). 1007100. [CAS: 62-53-3].

Бензоламин.

Мойсимон, шаффоф, рангсиз ёки сарғиш рангдаги суюқлик. Сувда эрийди, 96 % спирт ва эфир билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,02 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 183 °С дан 186 °С гача.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Анилин гидрохлорид [Aniline hydrochloride].**  $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}$ . (М.м. 129,6). 1147700. [CAS: 142-04-1].

Бензоламин гидрохлорид.

Кристаллар. Ҳаво ва ёруғлик таъсирида қораяди.

Суюқланиш ҳарорати: 198 °С атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас.

**Анион алмашинувчи катрон хроматография учун, кучли асосли R2 [Anion-exchange resin for chromatography, strongly basic R2].** 1203000.

43 нм тўртламчи аминли функционаллаштирилган латекс билан агломерланган, этилвинилбензол/дивинилбензол) билан тикилган, ғовак бўлмаган катрон.

**Анис альдегид [Anisaldehyde].**  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$ . (М.м. 136,1). 1007300. [CAS: 123-11-5].

4-Метоксибензалдегид.

Мойсимон суюқлик. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

Қайнаш ҳарорати: 248 °С атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган анис алдегид, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Анис мойи (0804) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас анис альдегид, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Анис альдегид эритмаси [Anis aldehyde solution].** 1007301.

0,5 мл анис альдегид R, 10 мл 99,8 % сирка кислота R, 85 мл метанол R ва 5 мл сульфат кислота R кетма-кет аралаштирилади.

**Анис альдегиди эритмаси R1 [Anisaldehyde solution R1].** 1007302.

10 мл анис алдегиди R, 90 мл 96 % спирт R билан аралаштирилади, 10 мл сульфат кислота R қўшилади ва аралаштирилади.

**Анис кетон [Anise ketone].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ . (М.м. 164,2). 1174700. [CAS: 122-84-9].

1-(4-Метоксифенил)пропан-2-он.

**Антитромбин III [Antithrombin III].** 1007800. [CAS: 90170-80-2].

Антитромбин III гепарин-агарозали колонкадан фойдаланиб, хроматографик усулда одам конининг



плазмасидан ажратиб олинади. Солиштирма фаоллиги 6 ХБ/мл дан кам бўлмаслиги лозим.

**Антитромбин III эритма R1 [Antithrombin III solution R1]. 1007801.**

*Антитромбин III R* га ишлаб чиқарувчи кўрсатган усулда ишлов берилади ва *трис(гидроксиметил) аминометан-натрий хлорид буфер эритмаси pH 7,4 R* билан 1 ХБ/мл фаолликкача суюлтирилади.

**Антитромбин III эритма R2 [Antithrombin III solution R2]. 1007802.**

*Антитромбин III R* га ишлаб чиқарувчиси кўрсатган усулда ишлов берилади ва *трис(гидроксиметил) аминометан-натрий хлорид буфер эритмаси pH 7,4 R* билан 0,5 ХБ/мл фаолликкача суюлтирилади.

**Антитромбин III эритма R3 [Antithrombin III solution R3]. 1007803.**

*Антитромбин III R* га ишлаб чиқарувчи кўрсатган усулда ишлов берилади ва *фосфатбуфер эритмаси pH 6,5 R* билан 0,3 ХБ/мл фаолликкача суюлтирилади.

**Антитромбин III эритма R4 [Antithrombin III solution R4]. 1007804.**

*Антитромбин III R* га ишлаб чиқарувчиси кўрсатган усулда ишлов берилади ва *трис(гидроксиметил) аминометан-EDTA буфер эритмаси pH 8,4 R* билан 0,1 ХБ/мл фаолликкача суюлтирилади.

**Антитромбин III эритмаси R5 [Antithrombin III solution R5]. 1007805.**

*Антитромбин III R* га ишлаб чиқарувчи кўрсатган усулда ишлов берилади ва *трис(гидроксиметил) аминометан-EDTA буфер эритмаси pH 8,4 R1* билан 0,125 ХБ/мл фаолликкача суюлтирилади.

**Антитромбин III эритма R6 [Antithrombin III solution R6]. 1007806.**

*Антитромбин III R* га ишлаб чиқарувчи кўрсатган усулда ишлов берилади, ва *трис(гидроксиметил) аминометан-EDTA буфер эритмаси pH 8,4 R1* билан 1,0 ХБ/мл фаолликкача суюлтирилади.

**Антрацен [Anthracene]. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 178,2). 1007400. [CAS: 120-12-7].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда амалда эримайди, хлороформда кам эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 218 °C атрофида.

**Антрон [Anthrone]. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 194,2). 1007500. [CAS: 90-44-8].**

9(10H)-Антраценон.

Оч сариқ рангли кристалл кукун.

*Суюқланиш ҳарорати:* 155 °C атрофида.

**Апигенин [Apigenin]. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 270,2). 1095800. [CAS: 520-36-5].**

4',5,7-Тригидроксифлавон.

Оч сарғиш рангли кукун. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда ўртача эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 310 °C атрофида, парчаланиши билан.

*Хроматография. Рим мойчечаги гуллари (0380)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпқа қатламли

хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аникланади, 10 мкл 0,25 г/л *метанол R* эритмаси ишлатилади. Хроматограмманинг юқори учдан бир қисмида сарғиш-яшил флуоресценцияли асосий доғ аниқланиши керак.

**Апигенин-7-глюкозид [Apigenin 7-glucoside]. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>. (М.м. 432,4). 1095900. [CAS: 578-74-5].**

Апигенин. 7-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

Оч сарғиш рангли кукун. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда ўртача эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 198 °C дан 201 °C гача.

*Хроматография. Рим мойчечаги гуллари (0380)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпқа қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аникланади, 10 мкл 0,25 г/л *метанол R* эритмаси ишлатилади. Хроматограмманинг ўрта учдан бир қисмида сарғиш флуоресценцияли асосий доғ аниқланиши керак.

*Юқори самарали суюқлик хроматографиясида* ишлатиладиган *апегенин-7-глюкозид*, қуйидаги қўшимча *синовга жавоб бериши* керак.

*Миқдорий таҳлил. Мойчечак гуллари (0404)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ *юқори самарали суюқлик хроматография* (2.2.29) усули билан олиб борилади.

*Синалаётган эритма.* 10,0 мг *метанол R* да эритилади ва шу эритувчи билан 100,0 мл гача суюлтирилади.

*Миқдори:* 95,0 % дан кам эмас, ички нормалаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Апротинин [Aprotinin]. 1007900. [CAS: 9087-70-1].**

*Апротинин (0580)* га қаралсин.

**Арабиноза [Arabinose]. C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 150,1). 1008000. [CAS: 87-72-9].**

(3R,4S,5S)-Тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетрол.

L-Арабинопираноза. L-(+)-Арабиноза.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда осон эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 103° дан + 105° гача.

50 г/л *сув R* даги эритмасидан фойдаланиб аниқлаш олиб борилади, 0,05 % атрофида NH<sub>3</sub> саклайди.

**Арахидил спирт [Arachidyl alcohol]. C<sub>20</sub>H<sub>42</sub>O. (М.м. 298,5). 1156300. [CAS: 629-96-9].**

1-Эйкозаноол.

*Суюқланиш ҳарорати:* 65 °C атрофида.

*Миқдори:* 96 % дан кам бўлмаган миқдорда C<sub>20</sub>H<sub>42</sub>O саклайди.

**Арбутин [Arbutin]. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>. (М.м. 272,3). 1008100. [CAS: 497-76-7].**

Арбутозид. 4-Гидроксифенил-β-D-глюкопиранозид.

Майда, ялтирок, игнасимон оқ рангли кристаллар. Сувда осон эрийди, иссиқ сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

*Хроматография. Айиқтовон барглари (1054)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпқа қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аникланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Аргинин [Arginine].** 1103600. [CAS: 74-79-3].

Аргинин (0860) га қаралсин.

**Аргон [Argon].** Аг. (А.м. 39,95). 1008200. [CAS: 7440-37-1].

Миқдори: 99,995 % (ҳажм/ҳажм) дан кам бўлмаган Аг.

Углерод монооксид (2.5.25. I усул): 0,6 ppm (ҳажм/ҳажм) дан кўп бўлмаган, 10 л аргон R 4 л/с тезликдаги оқимдан ўтгандан сўнг титрлаш учун 0,05 мл 0,002 М натрий тиосульфат эритмасидан кўп бўлмаган миқдорда сарфланиши керак.

**Аргон R1 [Argon R1].** Аг. (А.м. 39,95). 1176000. [CAS: 7440-37-1]

Миқдори: 99,99990 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Аргон хроматография учун [Argon for chromatography].** Аг. (А.м. 39,95). 1166200. [CAS: 7440-37-1].

Миқдори : 99,95 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Аромадендрен [Aromadendrene].** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>. (А.м. 204,4). 1139100. [CAS: 489-39-4].

(1R,2S,4R,8R,11R)-3,3,11-Триметил-7-метилентрицикло-[6.3.0.0<sup>2,4</sup>]ундекан.

Шаффоф, деярли рангсиз суюқлик.

$d_4^{20}$ : 0,911 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,497 атрофида.

$[\alpha]_D^{20}$ : +12° атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 263 °С атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган аромадендрен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Чой дарахти мойи (1837) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 92,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Арсеназо III. [Arsenazo III].** C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>As<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 776). 1198200. [CAS: 1668-00-4].

3,6-Бис[(2-арсонофенил) диазенил]-4,5-дигидрокси-нафталин-2,7-дисульфон кислота.

Жигарранг кукун.

**Аскорбин кислота [Ascorbic acid].** 1008400 [CAS: 50-81-7].

Аскорбин кислотаси (0253) га қаралсин.

**Аскорбин кислота эритмаси [Ascorbic acid solution].** 1008401.

50 мг аскорбин кислота R ни 0,5 мл сув R да эритилади ва диметилформамид R билан эритма ҳажмини 50 мл гача етказилади.

**Аспарагин [Asparagine].** C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 132,12). 1200000. [CAS: 70-47-3].

**Аспарагин кислота [Aspartic acid].** 1134100 [CAS: 56-84-8].

Аспарагин кислота (0797) га қаралсин.

**D-Аспарагин кислота [D-Aspartic acid].** C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>. (М.м. 133,1). 1200100. [CAS: 1783-96-6].

**L-Аспартил-L-фенилаланин [L-Aspartyl-L-phenylalanine].** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 280,3). 1008500. [CAS: 13433-09-5].

(S)-3-Амино-N-[(S)-карбокси-2-фенилэтил]-қаҳрабо кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 210 °С атрофида, парчланиш билан.

**Астрагалозид IV [Astragaloside IV].** C<sub>41</sub>H<sub>68</sub>O<sub>14</sub>. (М.м. 785). 1178200. [CAS: 84687-43-4].

(20R,24S)-20,24-Эпокси-16β,25-дигидрокси-3β-(β-D-ксилопиранозилокси)-9,19-циклоланостан-6α-ил-β-D-глюкопиранозид.

**Атропин сульфат [Atropine sulphate].** 1159000. [CAS: 5908-99-6].

Атропин сульфат (0068) га қаралсин.

**Аукубин [Aucubin].** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>. (М.м. 346,3). 1145200. [CAS: 479-98-1].

[1S,4aR,5S,7aS]-5-Гидрокси-7-(гидроксиметил)-1,4a,5,7a-тетрагидроциклопента[с]пиран-1-ил β-D-глюкопиранозид.

Кристаллар, сув, 96 % сувсиз спирт ва метанолда эрийди, петролей эфирида амалда эрмайди.

$\alpha_D^{20}$ : - 163 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 181 °С атрофида.

**Афлатоксин B1 [Aflatoxin B1].** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. (М.м. 312,3). 1166000. [CAS: 1162-65-8].

(6aR,9aS)-4-Метокси-2,3,6a,9a-тетрагидроциклопента[с]фууро[3',2':4,5]фууро[2,3-h][1]бензопиран-1,11-дион.

Оқ ёки хира сариқ кристаллар.

**Ацебутолол гидрохлорид [Acebutolol hydrochloride].** 1148900. [CAS: 34381-68-5].

Ацебутолол гидрохлорид (0871) га қаралсин.

**Ацеталь [Acetal].** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 118,2). 1112300. [CAS: 105-57-7].

Ацетальдегиддиэтилацеталь. 1,1-Диэтоксизтан.

Шаффоф, рангсиз, учувчан суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,824 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,382 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 103 °С атрофида.

**Ацетальдегид [Acetaldehyde].** C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O. (М.м. 44,1). 1000200. [CAS: 75-07-0].

Этаналь.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,788 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,332 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 21 °С атрофида.

**Ацетальдегид аммиак тример тригидрат [Acetaldehyde ammonia trimer trihydrate].**

C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O. (М.м. 183,3). 1133500. [CAS: 58052-80-5].

2,4,6-Триметилгексагидро-1,3,5-триазин тригидрат.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

Рангсиз ёки оқ ёки сўниқ сариқ рангли кристаллар ёки кукунлар.

Суюқланиш ҳарорати: 95 °С дан 97 °С гача.

*Миқдорий таҳлил.* 0,900 г сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 50,0 мл гача етказилади ва 1 *M* хлорид кислота эритмаси *R* билан потенциометрик (2.2.20) усулда титрланади.

1 мл 1 *M* хлорид кислота эритмасига 61,08 мг  $C_6H_{15}N_3 \cdot 3H_2O$  мос келади.

**Ацетат кальций [Calcium acetate].**  $C_4H_6CaO_4$ . (М.м. 158,2). 1191600. [CAS: 62-54-4].

Кальций диацетат.

*Ацетат кальций* (2128) га қаралсин.

***N*-Ацетилглюкозамин [N-Acetylglucosamine].**  $C_8H_{15}NO_6$ . (М.м. 221,2). 1133600. [CAS: 7512-17-6].

2-(Ацетиламино)-2-дезоксид-*D*-глюкопираноза.

*Суюқланиш ҳарорати:* 202 °С атрофида.

***N*-Ацетилнейрамин кислота [N-Acetylneuraminic acid].**  $C_{11}H_{19}NO_9$ . (М.м. 309,3). 1001100. [CAS: 131-48-6].

О-Сиал кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли игнасимон кристаллар. Сув ва метанолда эрийди, 96 % спиртда камэрийди, ацетонда амалда эримайди.

$[\alpha]_D^{20}$ : – 36 ° атрофида. 10 г/л концентрацияли эритмада таҳлил ўтказилади.

*Суюқланиш ҳарорати:* 186 °С атрофида, парчаланаш билан.

***N*-Ацетилтриптофан [N-Acetyltryptophan].**  $C_{13}H_{14}N_2O_3$ . (М.м. 246,3). 1102800. [CAS: 1218-34-4].

2-Ацетиламино-3-(индол-3-ил)пропион кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун ёки рангсиз кристалл. Сувда кам эрийди, ишқорий металллар гидроксидларининг суюлтирилган эритмасида эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 205 °С атрофида.

*Миқдорий таҳлил.* Триптофан (1272) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

*Синалаётган эритма.* 10,0 мг триптофан ацетонитрил *R* – сув *R* (10:90) нисбатдаги аралашмасида эритилади ва эритма ҳажми шу аралашма билан 100,0 мл гача етказилади.

*Миқдори:* 99,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Ацетил хлорид [Acetyl chloride].**  $C_2H_3ClO$ . (М.м. 78,5). 1000800. [CAS: 75-36-5].

Шаффоф, рангсиз, алангаланувчан, ўткир ҳидли суюқлик. Сувда ва 96 % спиртда парчланади, этиленхлорид билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,10 атрофида.

*Ҳайдаш ҳарорати чегаралари* (2.2.11). 49 °С дан 53 °С гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда ҳайдалиши керак.

**Ацетил-11-кето-β-босвел кислота [Acetyl-11-keto-β-boswellic acid].**  $C_{32}H_{48}O_5$ . (М.м. 512,7). 1167700. [CAS: 67416-61-9].

3α-(Ацетилокси)-11-оксоурс-12-ен-24-оик кислота. (4β)-3α-(Ацетилокси)-11-оксоурс-12-ен-23-оик кислота.

Оқ ёки деярли оқ кукун, сувда эримайди, ацетонда, сувсиз спиртда ёки метанолда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 271 °С дан 274 °С гача.

*Юқори самарали суюқлик хроматографиясида ишлатиладиган ацетил-11-кето-β-босвел кислота, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил.* Ҳинд ладани (2310) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

*Миқдори:* 90,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

***N*-Ацетил-ε-капролактан [N-Acetyl-ε-caprolactam].**  $C_8H_{13}NO_2$ . (М.м. 155,2). 1102700. [CAS: 1888-91-1].

*N*-Ацетилгексан-6-лактан.

Рангсиз суюқлик. Сувсиз спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,489 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,100 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 135 °С атрофида.

**Ацетилацетамид [Acetylacetamide].**  $C_4H_7NO_2$ . (М.м. 101,1). 1102600. [CAS: 5977-14-0].

3-Оксобутанамид.

*Суюқланиш ҳарорати:* 53 °С дан 56 °С гача.

**Ацетилацетон [Acetylacetone].**  $C_5H_8O_2$ . (М.м. 100,1). 1000900. [CAS: 123-54-6].

2,4-Пентандион.

Рангсиз ёки озроқ сарик рангдаги, осон алангаланувчи суюқлик. Сувда осон эрийди, ацетон, 96 % спирт, ва 99,8 % сирка кислота билан аралашади.

$n_D^{20}$ : 1,452 дан 1,453 гача.

*Қайнаш ҳарорати:* 138 °С дан 140 °С гача.

**Ацетилацетон реактиви R1 [Acetylacetone reagent R1].** 1000901.

100 мл аммоний ацетат эритмаси *R* га 0,2 мл ацетилацетон *R* қўшилади.

**Ацетилацетон реактиви R2 [Acetylacetone reagent R2].** 1000902.

0,2 мл ацетилацетон *R*, 3 мл 99,8 % сирка кислота *R* ва 25 г аммоний ацетат *R* сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан ҳажм 100 мл га етказилади.

**Ацетилен [Acetylene].** (М.м. 26,04). 1199800. [CAS: 74-86-2]. Этин.

*Миқдори:* 99,0 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Ацетилтирозин этил эфири [Acetyltyrosine ethyl ester].**  $C_{13}H_{17}NO_4 \cdot H_2O$ . (М.м. 269,3). 1001200. [CAS: 36546-50-6].

*N*-Ацетил-*L*-тирозин этил эфирмоногидрати. Этил-(*S*)-2-ацетамидо-3-(4-гидроксифенил)пропионат моногидрат.

Оқ рангли кристалл кукун; химотрипсиннинг миқдорий таҳлили учун яроқли.

$[\alpha]_D^{20}$ : +21 °С дан +25 °С гача.

Аниқлаш 10 г/л концентрацияли 96 % спирт *R* эритмасидан фойдаланиб ўтказилади.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ : 60 дан 68 гача.

Аниқлаш 96 % спирт *R* да 278 нм тўлқин узунлигида олиб борилади.

**Ацетилтирозин этилэфирининг 0,2 М эритмаси****[Acetyltyrosine ethyl ester 0,2 M]. 1001201.**

0,54 г ацетилтирозин этил эфири *R* 96 % спирт *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 10,0 мл га етказилади.

**Ацетилхолин хлорид [Acetylcholine chloride].**  $C_7H_{16}ClNO_2$ . (М.м. 181,7). 1001000. [CAS: 60-31-1].

Кристалл кукун. Совуқ сувда ва 96 % спиртда жуда осон эрийди, қайноқ сув ва ишқор эритмаларида парчаланади.

Сақланиши:  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ҳароратда.

**Ацетилэвгенол [Acetyleneugenol].**  $C_{12}H_{14}O_3$ .

(М.м. 206,2). 1100700. [CAS: 93-28-7].

2-Метокси-4-(2-пропенил)фенилацетат.

Сариқ рангли мойсимон суюқлик. 96 % спиртда осон эрийди, сувда амалда эрмайди.

$n_D^{20}$ : 1,521 атрофида.

Қайнаш ҳарорати:  $281\text{ }^{\circ}\text{C}$  дан  $282\text{ }^{\circ}\text{C}$  гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган ацетилэвгенол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қаламтирмунчоқ мойи (1091) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Ацетоксивалериан кислота [Acetoxvalerenic acid].**

$C_{17}H_{24}O_4$ . (М.м. 292,4). 1165800. [CAS: 81397-67-3].

(2E)-3-[(1R,4S,7R,7aR)-1-(Ацетилокси)-3,7-диметил-2,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-4-ил]-2-метилпроп-ен кислота.

Рангсиз ёки сўниқ сариқ мойсимон суюқлик.

Оптик зичлик (2.2.25). Метанол *R* даги эритмаси 216 нм тўлқин узунлигида ютилиш максимумига эга.

**Ацетон [Acetone]. 1000600. [CAS: 67-64-1].**

Ацетон (0872) га қаралсин.

**Ацетонитрил [Acetonitrile].**  $C_2H_3N$ . (М.м. 41,05).

1000700. [CAS: 75-05-8].

Метилцианид. Этанитрил.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сув, ацетон ва метанол билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,78 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,344 атрофида.

100 г/л ацетонитрил эритмаси лакмус қоғозига нейтрал реакцияни беради.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11).  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  дан  $82\text{ }^{\circ}\text{C}$  гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

Спектрофотометрияда қўлланиладиган ацетонитрил қуйидаги қўшимча талабларга жавоб бериши лозим:

Оптик зичлик (2.2.25): 0,01 дан кўп эмас, компенсацион суюқлик сифатида сув *R* дан фойдаланиб, тўлқин узунлиги 255 нм дан 420 нм гача оралиқда ўлчанади.

**Ацетонитрил R1 [Acetonitrile R1]. 1000702.**

Ацетонитрил *R* қўйиладиган талабларга мос келиши ва қуйидаги қўшимча талабларга жавоб бериши керак.

Миқдори: 99,9 % дан кам эмас.

Оптик зичлик (2.2.25). 0,10 дан кўп эмас, компенсацион суюқлик сифатида сув *R* дан фойдаланиб, тўлқин узунлиги 200 нм да ўлчанади.

**Ацетонитрил хроматография учун [Acetonitrile for chromatography]. 1000701.**

Ацетонитрил *R* га қаралсин.

Хроматографияда ишлатиладиган ацетонитрил, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Оптик зичлик (2.2.25). 0,01 дан кўп эмас, 240 нм ва ундан кўп тўлқин узунлигида, компенсацион суюқлик сифатида сув *R* дан фойдаланиб, аниқланади.

Миқдори (2.2.28): 99,8 % дан кам эмас.

**Баикалин [Baicalin].**  $C_{21}H_{18}O_{11}$ . (М.м. 446,4). 1179200. [CAS: 21967-41-9].

5,6-Дигидрокси-4-оксо-2-фенил-4H-1-бензопиран-7-ил-β-D-глюкопиранозидурон кислота.

**Барбалонин [Barbaloin].**  $C_{21}H_{22}O_9 \cdot H_2O$ . (М.м. 436,4). 1008800. [CAS: 1415-73-2].

Алоин. 1,8-Дигидрокси-3-гидроксиметил-10-β-D-глюкопиранозил-10H-антрацен-9-он.

Сарикдан тўқ-сарик ранггача кристалл кукун ёки игнасимон кристаллар, ҳаво ва ёруғлик таъсирида тўқлашади. Сув ва 96 % спиртда ўртача эрийди, ацетон, аммиак ва ишқорий металл гидроксидларининг эритмаларида эрийди.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ : 192 атрофида - 269 нм тўлқин узунлигида; 226 атрофида - 296,5 нм тўлқин узунлигида; 259 атрофида - 354 нм тўлқин узунлигида, аниқлаш сувсиз моддага нисбатан ҳисоблаганда эритувчи сифатида метанол *R* билан олиб борилади.

Хроматография. Қовоқ нўстлоғи (0025) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Барбитал [Barbital].**  $C_8H_{12}N_2O_3$ . (М.м. 184,2). 1008900. [CAS: 57-44-3].

Барбитал (0170) га қаралсин.

**Барбитал-натрий [Barbital sodium].**  $C_8H_{12}N_2NaO_3$ . (М.м. 206,2). 1009000. [CAS: 144-02-5].

5,5-диэтил-1H,3H,5H-пиримидин-2,4,6-трионнинг натрийли ҳосиласи.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас.

Оқ рангли кристалл кукун ёки рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Барбитур кислота [Barbituric acid].**  $C_4H_4N_2O_3$  (М.м. 128,1). 1009100. [CAS: 67-52-7].

1H,3H,5H-Пиримидин-2,4,6-трион.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун. Сувда кам эрийди, қайнаётган сув ва суюлтирилган кислоталарда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати:  $253\text{ }^{\circ}\text{C}$  атрофида.

**Барий ацетат [Barium acetate].**  $C_4H_6BaO_4$ . (М.м. 255,4). 1162700. [CAS: 543-80-6].

Барий диацетат.

Оқ ёки деярли оқ кукун, сувда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 2,47.

**Барий гидроксид [Barium hydroxide].**  $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ . (М.м. 315,5). 1009400. [CAS: 12230-71-6].

Барий дигидроксид.

Рангсиз кристаллар. Сувда эрийди.

**Барий гидроксид эритмаси [Barium hydroxide solution]. 1009401.**

47,3 г/л барий гидроксид *R* эритмаси.

**Барий карбонат [Barium carbonate].** BaCO<sub>3</sub>. (М.м. 197,3). 1009200. [CAS: 513-77-9].

Оқ рангли кукун ёки сочилувчан масса. Сувда деярли эримайди.

**Барий нитрат [Barium nitrate].** Ba(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. (М.м. 261,35). 1163800. [CAS: 10022-318].

Кристаллар ёки кристалл кукун, сувда осон эрийди, 96 % спирт ва ацетонда жуда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 590 °C атрофида.

**Барий сульфат [Barium sulphate]. 1009500.**

Барий сульфат (0010) га қаралсин.

**Барий хлорид [Barium chloride].** BaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. (М.м. 244,3). 1009300. [CAS: 10326-27-9].

Барий дихлорид.

Рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртта кам эрийди.

**Барий хлорид эритмаси R1 [Barium chloride solution R1]. 1009301.**

61 г/л барий хлорид *R* эритмаси.

**Барий хлорид эритмаси R2 [Barium chloride solution R2]. 1009302.**

36,5 г/л барий хлорид *R* эритмаси.

**Бензалацетон [Benzalacetone].** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 146,2). 1168500. [CAS: 122-57-6].

(3*E*)-4-фенилбут-3-ен-2-он.

Оқ ёки оч сариқ масса.

Миқдори: 98 % дан кам эмас.

Қайнаш ҳарорати: 261 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 39 °C атрофида.

**Бензальдегид [Benzaldehyde].** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O. (М.м. 106,1). 1009600. [CAS: 100-52-7].

Рангсиз ёки озроқ сариқ рангдаги суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спирт ва эфир билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,05 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,545 атрофида.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 177 °C дан 180 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Бензидин [Benzidine].** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 184,2). 1145300. [CAS: 92-87-5].

Бифенил-4,4'-диамин.

Миқдори: 95 % дан кам эмас.

Оқ ёки озроқ сариқ ёки қизғиш кукун, ҳаво ва ёруғлик таъсирда тўқлашади.

Суюқланиш ҳарорати: 120 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Бензил [Benzil].** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 210,2). 1117800. [CAS: 134-81-6].

Дифенилэтандион.

Сарғиш рангдаги кристалл кукун. Сувда эримайди, 96 % спирт, этилацетат ва толуолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 95 °C.

**Бензил спирти [Benzyl alcohol]. 1010700.** Бензил спирти (0256) га қаралсин.

**Бензил эфир [Benzylether].** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O. (М.м. 198,3). 1140900. [CAS: 103-50-4].

Дибензил эфир.

Шаффоф, рангсиз суюқлик, сувда деярли эримайди, ацетон ва сувсиз спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,043 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,562 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 296 °C атрофида, парчланиш билан.

**Бензилбензоат [Benzyl benzoate]. 1010800.**

Бензилбензоат (0705) га қаралсин.

Хроматография. Перу бальзами (0754) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аникланади: хроматографик пластинкага 0,3 % (ҳажм/ҳажм) бензилбензоатнинг этилацетат *R* даги эритмасидан 20 мкл шимдирилади; иситишдан сўнг, хроматограммада *R<sub>F</sub>* киймати 0,8 атрофида бўлган битта асосий доғ аникланади.

**Бензилпенициллин натрийли тузи [Benzylpenicillin sodium]. 1011000.**

Бензилпенициллин натрийли тузи (0114) га қаралсин.

**2-Бензилпиридин [2-Benzylpyridine].** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N.

(М.м. 169,2). 1112900. [CAS: 101-82-6].

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас.

Сариқ рангли суюқлик.

Суюқланиш ҳарорати: 13 °C дан 16 °C гача.

**4-Бензилпиридин [4-Benzylpyridine].** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N.

(М.м. 169,2). 1181200. [CAS: 2116-65-6].

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас.

Сариқ рангли суюқлик.

Суюқланиш ҳарорати: 72 °C дан 78 °C гача.

**Бензилтриметил аммоний хлорид [Benzyltrimethylammonium chloride].** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ClN. (М.м. 185,7). 1155700. [CAS: 56-93-9].

*N,N,N*-Триметилфенилметиламин хлорид.

*N,N,N*-Триметилбензометиламин хлорид.

Оқ ёки деярли оқ кукун, сувда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 230 °C атрофида, парчланиш билан.

**Бензилцианид [Benzyl cyanide].** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N. (М.м. 117,2). 1171100. [CAS: 140-29-4].

Фенилацетонитрил.

Миқдори: 95 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз ёки оч-сариқ суюқлик.

$n_D^{20}$ : 1,523 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 233 °C атрофида.

**Бензилциннамат [Benzyl cinnamate].** C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 238,3). 1010900. [CAS: 103-41-3].

Бензил-3-фенилпроп-2-еноат.

Рангсиз ёки сарғиш рангдаги кристаллар. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртта эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 39 °C атрофида.

**Хроматография.** Перу бальзами (0754) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади. 3 г/л концентрацияли *этилацетат R* даги бензилбензоат эритмасидан 20 мкл хроматографик пластинкага ўтказилади, иситишдан сўнг хроматограммада  $R_F$  қиймати 0,6 атрофида бўлган битта асосий доғ аниқланади.

**Бензогидразид [Benzohydrazide].**  $C_7H_8N_2O$ . (М.м. 136,2). 1194400. [CAS: 613-94-5]. Бензоилдиазин.

**Бензой кислота [Benzoic acid].** 1010100. [CAS: 65-85-0]. Бензой кислота (0066) га қаралсин.

**Бензоиларгининнинг этил эфири гидрохлориди [Benzoylarginine ethyl ester hydrochloride].**  $C_{15}H_{23}ClN_4O_3$ . (М.м. 342,8). 1010500. [CAS: 2645-08-1]. *N*-Бензоил-L-аргининэтил эфир гидрохлориди. Этил (S)-2-бензамидо-5-гуанидиновалерат гидрохлориди. Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун. Сув ва сувсиз спиртда жуда осон эрийди.  $[a]_D^{20}$ : -15° дан -18° гача. Аниқлашда 10 г/л эритмадан фойдаланилади. Суюқланиш ҳарорати: 129 °C атрофида.  $A_{1\text{ см}}^{1\%}$ : 310 дан 340 гача. Аниқлаш 0,01 г/л эритмадан фойдаланиб, 227 нм тўлқин узунлигида олиб борилади.

**3-Бензоилпропион кислота [3-Benzoylpropionic acid].**  $C_{10}H_{10}O_3$ . (М.м. 178,2). 1171000. [CAS: 2051-95-8]. 4-оксо-4-фенилбутан кислота. Суюқланиш ҳарорати: 118 °C атрофида.

**2-Бензоилпиридин [2-Benzoylpyridine].**  $C_{12}H_9NO$ . (М.м. 183,2). 1134300. [CAS: 91-02-1]. Фенил(пиридин-2-ил)метанон. Рангсиз кристалл, 96 % спиртда эрийди. Суюқланиш ҳарорати: 43 °C атрофида.

***N*-Бензоил-L-пролил-L-фенилаланил-L-аргинин-4-нитроанилидацетат [N-Benzoyl-L-prolyl-L-phenylalanyl-L-arginine 4-nitroanilide acetate].**  $C_{35}H_{42}N_8O_8$ . (М.м. 703). 1010600.

**Бензоилхлорид [Benzoylchloride].**  $C_7H_5ClO$ . (М.м. 140,6). 1010400. [CAS: 98-88-4]. Рангсиз, қўзни ёшлантирувчи суюқлик. Сув ва 96 % спиртда парчланади.  $d_{20}^{20}$ : 1,21 атрофида. Қайнаш ҳарорати: 197 °C атрофида.

**Бензоин [Benzoin].**  $C_{14}H_{12}O_2$ . (М.м. 212,3). 1010200. [CAS: 579-44-2]. 2-Гидрокси-1,2-дифенилэтанон. Озроқ сариқ рангли кристаллар. Сувда жуда кам эрийди, ацетонда осон эрийди, қайноқ 96 % спиртда эрийди. Суюқланиш ҳарорати: 137 °C атрофида.

**Бензокаин [Benzocaine].**  $C_9H_{11}NO_2$ . (М.м. 165,2). 1123600. [CAS: 94-09-7]. Бензокаин (0011) га қаралсин.

**Бензол [Benzene].**  $C_6H_6$ . (М.м. 78,1). 1009800. [CAS: 71-43-2].

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда амалда эрмайди, 96 % спирт билан аралашади. Қайнаш ҳарорати: 80 °C атрофида.

Агар эталон эритмани тайёрлаш учун бензол ишлатилса, хавфсизлик учун тоза реагент сертификатланган бензол миқдори сақлаган савдода мавжуд эталон материал билан алмаштирилиши мумкин.

**Бензол-1,2,4-триол [Benzene-1,2,4-triol].**  $C_6H_6O_3$ . (М.м. 126,1). 1177500. [CAS: 533-73-3].

Гидроксигидрохинон. Гидроксиквинол. Сувда, 96 % спиртда ва этилацетатда осон эрийди. Суюқланиш ҳарорати: 140 °C атрофида.

**Бензофенон [Benzophenone].**  $C_{13}H_{10}O$ . (М.м. 182,2). 1010300. [CAS: 119-61-9].

Дифенилметанон. Призмасимон кристаллар, сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда осон эрийди. Суюқланиш ҳарорати: 48 °C атрофида.

**Бензэтон хлорид [Benzethonium chloride].**  $C_{27}H_{42}ClNO_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 466,1). 1009900. [CAS: 121-54-0]. Бензилдиметил[2-[2-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]этил]-аммоний хлорид моногидрат. Оқ рангли майда кукун ёки рангсиз кристаллар. Сув ва 96 % спиртда эрийди. Суюқланиш ҳарорати: 163 °C атрофида. Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Берберин хлорид [Berberine chloride].**  $C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 407,8). 1153400. [CAS: 5956-60-5]. 9,10-Диметокси-5,6-дигидробензо[*g*]-1,3-бензодиоксоло[5,6-*a*]хинолизидин хлорид. Сариқ кристаллар, сувда кам эрийди, 96 % спиртда амалда эрмайди.

Суюқланиш ҳарорати: 204 °C дан 206 °C гача. Юқори самарали суюқлик хроматографиясида ишлатиладиган берберин хлорид, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Сариқилдиз илдиэноялари (1831) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 95 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Бергаптен [Bergapten].**  $C_{12}H_8O_4$ . (М.м. 216,2). 1103700. [CAS: 484-20-8]. 5-Метоксисорален.

Рангсиз кристаллар. Сувда амалда эрмайди, сувсиз спиртда ўртача эрийди ва 99,8 % ли сирка кислотада кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 188 °C атрофида.

**Бетулин [Betulin].**  $C_{30}H_{50}O_2$ . (М.м. 442,7). 1011100. [CAS 473-98-3].

Луп-20(39)-ен-3β,28-диол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 248 °C дан 251 °C гача.

**Бибензил [Bibenzyl].**  $C_{14}H_{14}$ . (М.м. 182,3). 1011200. [CAS: 103-29-7].

1,2-Дифенилэтан.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун. Сувда деярли эримайди, метилхлоридда жуда осон эрийди ва ацетонда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 50 °C дан 53 °C гача.

(-)-**α-Бисаболол** [(-)-**α-Bisabolol**].  $C_{15}H_{26}O$ . (М.м. 222,4). 1128800. [CAS: 23089-26-1].

(2S)-6-Метил-2-[(1S)-4-метилциклогекс-3-енил]гепт-5-ен-2-ол. Леоментол.

Рангсиз, қовушқоқ, ўзига хос кучсиз ҳидли суюқлик, сувда деярли эримайди, 96 % спирт, метанол, толуол, ёғ ва ўсимлик мойларида осон эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,925 дан 0,935 гача.

$n_D^{20}$ : 1,492 дан 1,500 гача.

$[\alpha]_D^{20}$ : - 54,5 дан - 58 гача.

Аниқлаш 50 г/л концентрацияли 96 % спирт R даги эритмасида, ўтказилади.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган (-)-**α-Бисаболол**, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Мойчечак мойи (1836) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Циклогексан R даги 4 г/л концентрацияли эритма.

Миқдори: 95 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Бис(дифенилметил) эфир** [**Bis(diphenylmethyl) ether**].  $C_{26}H_{22}O$ . (М.м. 350,5). 1203100. [CAS: 574-42-5].

[Оксибис-(метантриил)]тетракисбензол.

1,1',1'',1'''-(Окси-метириди)тетракисбензол.

**N,O-бис(Триметилсилил)ацетамид** [**N,O-bis(Trimethylsilyl)acetamide**].  $C_8H_{21}NOSi_2$ . (М.м. 203,4). 1093600. [CAS: 10416-59-8].

Рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,83 атрофида.

**N,O-бис(Триметилсилил)трифторацетамид** [**N,O-bis(Trimethylsilyl)trifluoroacetamide**].  $C_8H_{18}F_3NOSi_2$ . (М.м. 257,4). 1133200. [CAS: 25561-30-2]. BSTFA.

Рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,97 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,38 атрофида.

Қайнаш ҳарорати<sub>12mm</sub>: 40 °C атрофида.

**Бисбензимида** [**Bisbenzimidazole**].  $C_{25}H_{27}Cl_3N_6O \cdot 5H_2O$ . (М.м. 624). 1103800. [CAS: 23491-44-3].

4-[5-[5-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензимидазол-2-ил]бензимидазол-2-ил] фенола тригидрохлорид пентагидрат.

**Бисбензимида дастлабки эритмаси** [**Bisbenzimidazole stock solution**]. 1103801.

5 мг бисбензимида R сув R да эритилади, эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100 мл га етказилади.

Сақланиши: қоронғи жойда.

**Бисбензимида ишчи эритмаси** [**Bisbenzimidazole working solution**]. 1103802.

Бевосита қўллашдан олдин бисбензимида бошланғич эритмаси R дан 100 мкл олиниб, ҳажми фосфат буферланган физиологик эримаси pH 7,4 R билан 100 мл гача етказилади.

**Бис-трис пропан** [**Bis-trispropane**].  $C_{11}H_{26}N_2O_6$ . (М.м. 282,3). 1185500. [CAS: 64431-96-5].

2,2'-(Пропан-1,3-диилдимино)бис[2-(гидрокси-метил)-1,3-пропандиол].

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

**Биурет** [**Biuret**].  $C_2H_5N_3O_2$ . (М.м. 103,1). 1011600. [CAS: 108-19-0].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар, гигроскопик. Сувда эрувчан, 96 % спиртда ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 188 °C дан 190 °C гача парчаланиш билан.

Сақланиши: герметик идишда.

**Биурет реактиви** [**Biuret reagent**]. 1011601.

1,5 г мис (II) сульфат R ва 6,0 г калий-натрий тартрат R 500 мл сув R да эритилади, 300 мл 100 г/л концентрацияли карбонатлар сақламаган натрий гидроксид R эритмаси қўшилади, эритманинг ҳажми худди шу эритувчи билан 1000 мл га етказилади ва аралаштирилади.

**Бифенил** [**Biphenyl**].  $C_{12}H_{10}$ . (М.м. 154,2). 1168600. [CAS: 92-52-4].

Суюқланиш ҳарорати: 68 °C дан 70 °C гача.

**Блокловчи эритма** [**Blocking solution**]. 1122400.

10 % (ҳажм/ҳажм) сирка кислота R эритмаси.

**Бодом кислота** [**Mandelic acid**].  $C_8H_8O_3$ . (М.м. 152,1). 1171300. [CAS: 90-64-2].

2-Гидрокси-2-фенилсирка кислота.

Оқ кристаллсимон ёрмалар, сувда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 118 °C дан 121 °C гача.

**Болдин** [**Boldine**].  $C_{19}H_{21}NO_4$ . (М.м. 327,3). 1118800. [CAS: 476-70-0].

1,10-Диметокси-баа-апорфин-2,9-диол.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун, сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда ва суюлтирилган кислоталарнинг эритмаларида эрийди.

$[\alpha]_D^{25}$ : + 127 атрофида.

1 г/л концентрацияли сувсиз спирт R эритмасида аниқланади.

Суюқланиш ҳарорати: 163 °C атрофида.

**Бор кислота** [**Boric acid**]. 1011800. [CAS: 10043-35-3].

Бор кислота (0001) га қаралсин.

**Бор кислота эритмаси, тўйинтирилган, сови-тилган** [**Boric acid solution, saturated, cold**]. 1011801.

3 г бор кислотаси R га 50 мл сув R қўшилади ва 10 мин давомида чайқатилади. Эритмани музлатгичга 2 соатга қолдирилади.

**Бор трифторид** [**Boron trifluoride**].  $BF_3$ . (М.м. 67,8). 1012100. [CAS: 7637-07-2].

Рангсиз газ.

**Бор трифториднинг метанолдаги эритмаси** [**Boron trifluoride-methanol solution**]. 1012101.

140 г/л бор трифторид R нинг метанол R даги эритмаси.

**Бор трихлорид [Boron trichloride].**  $\text{BCl}_3$ . (М.м. 117,2). 1112000. [CAS: 10294-34-5].

Рангсиз газ. Сув билан шиддатли таъсирлашади. (2-хлорэтанол, метиленхлорид, гексан, гептан, метанол) эритувчиларидаги эритмалари ишлатилади.

$n_D^{20}$ : 1,420 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 12,6 °C атрофида.

Огоҳлантириш: заҳарли, коррозияни чақиради.

**Бор трихлорид метанолдаги эритмаси [Boron trichloride-methanol solution].** 1112001.

12 % (м/м) бор трихлорид *R* нинг метанол *R* даги эритмаси.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда, – 20 °C ҳароратда, кавшарланган ампулаларда.

**Борат эритма [Borate solution].** 1033601.

9,55 г динарий тетраборат *R* сульфат кислота *R* да сув ҳаммомида киздирилиб эритилади ва эритманинг ҳажми худди шу кислота билан 1 л га етказилади.

**Борнеол [Borneol].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ . (М.м. 154,3). 1011900. [CAS: 507-70-0].

эндо-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ол.

Рангсиз кристаллар. Осон сублиматланади, сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда ва петролей эфирида осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 208 °C атрофида.

Хроматография. Аниқлашни юпка қатламли хроматография усулида (2.2.27) ўтказилади, юпка қатлам сифатида силикагель *G R* дан фойдаланилади. Хроматографик пластинканинг старт чизигига 10 мкл 1 г/л толуол *R* даги эритма шимдирилади. Хроматография хлороформ *R* да олиб борилади. Старт чизигидан эритувчи фронти 10 см ўтгандан сўнг, пластинка камерадан чиқарилади, ҳавода қурилади ва юзаси 200 мм<sup>2</sup> пластинкага 10 мл анис альдегид эритмаси пуркалади, 100 °C дан 105 °C гача ҳароратда 10 мин давомида қурилади. Хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак

**Борнил ацетат [Bornyl acetate].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ . (М.м. 196,3). 1012000. [CAS: 5655-61-8].

эндо-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил ацетат.

Рангсиз кристаллар ёки рангсиз суюқлик. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 28 °C атрофида.

Хроматография. Аниқлашни юпка қатламли хроматография усулида (2.2.27) ўтказилади, юпка қатлам сифатида силикагель *G R* дан фойдаланилади. Хроматографик пластинканинг старт чизигига 10 мкл 2 г/л толуол *R* даги эритма суртилади. Хроматография хлороформ *R* да олиб борилади. Эритувчи фронти старт чизигидан 10 см ўтгандан сўнг, пластинка камерадан чиқарилади, ҳавода қурилади ва 200 мм<sup>2</sup> юзали пластинкага 10 мл анис альдегид *R* эритмаси пуркалади, 100 °C дан 105 °C гача ҳароратда 10 мин давомида қурилади. Хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Бриллиант кўки [Brilliant blue].** 1012200. [CAS: 6104-59-2].

Кислотали кўк 83 *R* га қаралсин.

**Бром [Bromine].**  $\text{Br}_2$ . (М.м. 159,8). 1012400. [CAS: 7726-95-6].

Тутаб турувчи жигаррангсимон-қизил рангли суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.  $d_{20}^{20}$ : 3,1 атрофида.

**Бром эритмаси [Bromine solution].** 1012401.

30 г бром *R* ва 30 калий бромид *R*, сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100 мл га етказилади.

**5-Бром-2'-дезоксинуридин [5-Bromo-2'-deoxyuridine].**  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_5$ . (М.м. 307,1). 1012500. [CAS: 59-14-3].

5-Бром-1-(2-деокси-β-d-эритро-пентофуранозил)-1*H*,3*H*-пиримидин-2,4-дион.

Суюқланиш ҳарорати: 194 °C атрофида.

Хроматография. Йодоксинуридин (0669) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади: 0,25 г/л эритмасидан 5 мкл суртилади; хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Бромелайнлар [Bromelains].** 1012300. [CAS: 37189-34-7].

*Ananas comosus* Мерт дан олинган протеолитик ферментлар концентрати. Жилосиз-сарик рангдаги кукун. Фаоллиги: 1 г бромелайнлар *R* 45 °C ҳарорат ва pH 4,5 20 мин давомида желатин *R* эритмасидан 1,2 г атрофида амин азотини ажрата олиши лозим.

**Бромелайнлар эритмаси [Bromelains solution].** 1012301.

Фосфатли буфер эритма pH 5,5 *R* - 9 г/л натрий хлорид *R* эритмаси (1:9) нисбатдаги эритувчилар аралашмасидаги 10 г/л бромелайнлар эритмаси *R*.

**Бромид кислотанинг 30 % эритмаси [Hydrobromic acid, 30 per cent].** 1098700. [CAS: 10035-10-6].

30 % бромид кислота эритмасининг 99,8 % сирка кислота *R* даги эритмаси.

Очишдан олдин идиш ичидаги таркиб эҳтиётлик билан газсизлантирилади.

**Бромид кислотанинг 47 % эритмаси [Hydrobromic acid, 47 per cent].** 1118900.

47 % (м/м) бромид кислотанинг сув *R* даги эритмаси.

**Бромид кислотанинг суюлтирилган эримаси [Hydrobromic acid, dilute].** 1098701.

5,0 мл 30 % бромид кислота эритмаси *R* қуғир рангли шиша идишларга қуйилиб, аргон *R* атмосфера-сида полиэтилен пробкалар билан ёпилиб, ёруғликдан химояланган жойларда сақланади. Қўлланишдан аввал 5,0 мл 99,8 % сирка кислота *R* қўшилади ва аралаштирилади.

Сақланиши: қоронғи жойда.

**Бромид кислотанинг суюлтирилган эритмаси R1 [Hydrobromic acid, dilute R1].** 1118901.

7,9 г/л HBr сақлайди.

16,81 г 47 % бромид кислота эритмаси *R* ни сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000 мл га етказилади.

**Бромкрезол қирмизи [Bromocresol purple].**  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_5\text{S}$ . (М.м. 540,2). 1012700. [115-40-2].



3',3''-Дибром-*о*-крезолсульфонфталейн. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2-бром-6-метилфенол)-*S,S*-диоксид.

Пуштисимон рангдаги кукун. Сувда амалда эримаиди, 96 % спирт ва ишқорий металллар гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

**Бромкрезол қирмизи эритмаси [Bromocresol purple solution].** 1012701.

50 мг бромкрезол қирмизи *R* ни 0,92 мл 0,1 *M* натрий гидроксид эритмаси ва 20 мл 96 % спирт *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

*Сезувчанликка синов.* 100 мл сув, углерод диоксид сақламаган *R* га 0,2 мл бромкрезол қирмизи ва 0,05 мл 0,02 *M* натрий гидроксид эритмасидан кўшилади; мовийсимон-бинафша ранг ҳосил бўлиб, 0,2 мл дан кўп бўлмаган 0,02 *M* хлорид кислота эритмаси кўшилганда сариқ рангга ўтади.

*Ранг ўзгариши:* pH 5,2-6,8 оралиғида сариқдан мовийсимон-бинафша ранггача ўзгаради.

**Бромкрезол яшили [Bromocresol green].** C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 698). 1012600. [CAS: 76-60-8].

3',3'',5',5''-Тетрабром-*м*-крезолсульфонфталейн.

4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис[2,6-дибром-3-метилфенол]-*S,S*-диоксид.

Жигаррангсимон-оқ рангли кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спирт ва ишқорий металл гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

**Бромкрезол яшили ва метил қизилининг эритмаси [Bromocresol green-methyl red solution].** 1012602.

0,15 г бромкрезол яшили *R* ва 0,1 г метил қизили *R* ни 180 мл сувсиз спирт *R* да эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 200 мл гача етказилади.

**Бромкрезол яшили эритмаси [Bromocresol green solution].** 1012601.

50 мг бромкрезол яшили *R* ни 0,72 мл 0,1 *M* натрий гидроксид эритмаси ва 20 мл 96 % спирт *R* да эритилади, эритманинг ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

*Сезувчанликка синов.* 100 мл сув, углерод диоксид сақламаган *R* га 0,2 мл бромкрезол яшили эритмасидан кўшилади; кўк ранг ҳосил бўлиб, 0,2 мл дан кўп бўлмаган 0,02 *M* хлорид кислота эритмасидан кўшилганда сариқ рангга ўтади.

*Ранг ўзгариши:* pH 3,6-5,2 оралиғида сариқдан кўк ранггача ўзгаради.

**Бромли сув [Bromine water].** 1012402.

3 мл бром *R* 100 мл сув *R* билан тўйингунча аралаштирилади.

*Сақланиши:* ортикча бром *R* устида ёруғликдан химояланган жойда.

**Бромли сув R1 [Bromine water R1].** 1012403.

0,5 мл бром *R*, 100 мл сув *R* билан чайқатилади.

*Сақланиши:* ёруғликдан химояланган жойда; 1 ҳафта давомида ишлатилсин.

**Бромометоксинафталин [Bromomethoxynaphthalene].** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrO. (М.м. 237,1). 1159100. [CAS: 5111-65-9].

2-Бромо-6-метоксинафталин.

*Суюқланиш ҳарорати:* 109 °C атрофида.

**Бромфос [Bromophos].** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS. (М.м. 366,0). 1123700. [CAS: 2104-96-3].

Мос стандарт эритма кўлланилиши мумкин (изооктандаги 10 нг/мл).

**Бромфос-этил [Bromophos-ethyl].** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS. (М.м. 394,0). 1123800. [4824-78-6].

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мл изооктандаги) ишлатилиши мумкин.

**Бромтимол кўки [Bromothymol blue].** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 624). 1012900. [CAS: 76-59-5].

3',3''-Дибромтимолсульфонфталейн. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)-бис(2-бром-6-изопропил-3-метилфенол) *S,S*-диоксид.

Ранги кизғиш-пуштидан жигарранггача бўлган кукун. Сувда амалда эримаиди, 96 % спирт ва ишқорий металл гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

**Бромтимол кўки эритмаси R1 [Bromothymol blue solution R1].** 1012901.

50 мг бромтимол кўки *R* ни 4 мл 0,02 *M* натрий гидроксид эритмаси ва 20 мл 96 % спирт *R* аралашмасида эритилади, ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

*Сезувчанликка синов.* 100 мл углерод диоксиди сақламаган сув *R* га 0,3 мл бромтимол кўки эритмаси *R1* дан кўшилади; сариқ ранг ҳосил бўлиб, 0,1 мл дан кўп бўлмаган 0,02 *M* натрий гидроксид эритмасидан кўшилганда кўк рангга ўтади.

*Ранг ўзгариши:* pH 5,8-7,4 оралиғида сариқдан кўк ранггача ўзгаради.

**Бромтимол кўки эритмаси R2 [Bromothymol blue solution R2].** 1012902.

Диметилформамид *R* даги бромтимол кўки *R* нинг 10 г/л эритмаси.

**Бромтимол кўки эритмаси R3 [Bromothymol blue solution R3].** 1012903.

0,1 г бромтимол кўки *R* га 3,2 мл 0,05 *M* натрий гидроксид эритмаси ва 5 мл спирт (90 % ҳажм/ҳажм) *R* кўшиб, эригунча қиздирилади, олинган эритма совитилади ва спирт (90 % ҳажм/ҳажм) *R* билан ҳажми 250 мл гача етказилади.

**Бромтимол кўки эритмаси R4 [Bromothymol blue solution R4].** 1012904.

100 мг бромтимол кўки *R* 96 % спирт *R* ва сув *R* нинг тенг ҳажмли аралашмасида эритилади, ва шу эритувчилар аралашмаси билан 100 мл гача суюлтирилади, зарурат бўлса, филтрланади.

**Бромфенол кўки [Bromophenol blue].** C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 670). 1012800. [CAS: 115-39-9].

3',3'',5',5''-Тетрабромфенолсульфонфталейн. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2,6-дибромфенол) *S,S*-диоксид.

Оч зарғалдоқ-сариқ рангли кукун. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртта кам эрийди, ишқорий металлларнинг гидроксидлари эритмаларида осон эрийди.

**Бромфенол кўки эритмаси [Bromophenol blue solution].** 1012801.

0,1 г бромфенол кўки *R* ни 1,5 мл 0,1 *M* натрий гидроксид эритмаси ва 20 мл 96 % спирт *R* аралаш-

масида эритилади, эритманинг ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

*Сезувчанликка синов.* 20 мл сув, углерод диоксид сақламаган *R* га 0,05 мл бромкрезол кўки ва 0,05 мл 0,1 *M* хлорид кислота эритмасидан кўшилади, сарик ранг ҳосил бўлиб, 0,1 мл дан кўп бўлмаган 0,1 *M* натрий гидроксид эритмасидан кўшилганда мовийсимон-бинафшарангга ўтади.

*Ранг ўзгариши:* pH 2,8-4,4 оралиғида сарикдан мовийсимон-бинафша ранггача ўзгаради.

**Бромфенол кўки эритмаси R1 [Bromophenol blue solution R1]. 1012802.**

50 мг бромфенол кўки *R* ни 3,73 мл 0,02 *M* натрий гидроксид эритмасида эҳтиёткорлик билан қиздириб эритилади ва сув *R* билан ҳажми 100 мл га етказилади.

**Бромфенол кўки эритмаси R2 [Bromophenol blue solution R2]. 1012803.**

0,2 г бромфенол кўки *R* ни 3 мл 0,1 *M* натрий гидроксид эритмасида ва 10 мл 96 % спирт *R* эритмасида қиздириб туриб эритилади, олинган эритма совитилади ва 96 % спирт *R* билан ҳажми 100 мл гача етказилади.

**Бруцин [Brucine].** C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 394,5). 1013100. [CAS: 357-57-3].

Диметоксистрихниндин-10-он.

2,3-Диметоксистрихнин.

Рангсиз кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спиртта осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 178 °C атрофида.

**Бука тромбини [Thrombin, bovine]. 1090200.** [CAS: 9002-04-4].

Фибриногенни фибринга айлантирувчи, бука кон плазмасидан олинган, ферментли препарат.

Сарғиш-оқ рангли кукун.

*Сақланиши:* 0 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда.

**Бука Ха омили эритмаси [Factor Xa solution, bovine]. 1037301.**

Ишлаб чиқарувчи кўрсатмасига мувофиқ қайтарилади ва *трис(гидроксиметил)аминометан* – натрий хлорид буфер эритмаси pH 7,4 *R* билан суюлтирилади.

Оптик зичликнинг ўзгариши минутига 0,20 дан ошмаслиги керак, ўлчаш 405 нм тўлқин узунлигида (2.2.25), компенсацион суюқлик сифатида *трис(гидроксиметил)аминометан* – натрий хлорид буфер эритмаси pH 7,4 *R* фойдаланиб, олиб борилади.

**Бука Ха омили эритмаси R1 [Factor Xa solution, bovine R1]. 1037302.**

Ишлаб чиқарувчи кўрсатмасига мувофиқ қайтарилади ва *трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA* буфер эритмаси pH 8,4 *R* 1,4 нкат/мл гача суюлтирилади.

**Бука Ха омили эритмаси R2 [Factor Xa solution, bovine R2]. 1037303.**

Ишлаб чиқарувчи кўрсатмасига мувофиқ қайтарилади ва 2.7.5 умумий бобда кўрсатилгандек, охирги нукта усулидан фойдаланиб микдорни аниқлаш ўтказилганда, 405 нм тўлқин узунлигида оптик зичлиги 0,65-0,125 бўлган эритма ҳосил бўлгунча *трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA* буфер эритмаси pH 8,4 *R1* билан суюлтирилади.

**Бука Ха омили, коагуляция [Factor Xa, bovine, coagulation]. 1037300.** [CAS: 9002-05-5].

Протромбинни тромбинга айлантирувчи фермент. Қисман тозаланган препарат буканинг суяқ кон плазмасидан олинади, ҳамда зимоген фактор X ни тегишли активатор, масалан, Рассел илон захри билан фаоллаштириб тайёрланиши мумкин.

*Сақланиши:* Лиофилизация қилинган препарат – 20 °C ҳароратда, музлатилган эритма – 20 °C дан паст ҳароратда сақланади.

**Бука мияси, ацетон билан қуритилган [Ox brain, acetone-dried]. 1061300.**

Аввалдан томирлар ва бириктирувчи тўқималардан тозаланган янги бука мияси майда бўлақларга кесилади. Олдиндан дегидратация учун *ацетон R* га туширилади. Дегидратация 30 г мазкур материални хаввончада 75 мл дан кетма-кет *ацетон R* қисмларини кушиб фильтрациядан сўнг куруқ кукун олингунга қадар майдалаб тугатилади. 37 °C ҳароратда 2 соат давомида ёки ацетон хиди йўқолгунга қадар қуритилади.

**н-Бутан [n-Butane].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 58,12). 1189100. [CAS: 106-97-8].

Бутан.

*Микдори:* 99,0 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**и-Бутан [i-Butane].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 58,12). 1189000. [CAS: 75-28-5].

Изобутан. 2-Метилпропан.

*Микдори:* 99,0 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Бутаналь [Butanal].** C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O. (М.м. 72,1). 1134400. [CAS: 123-72-8].

Бутил альдегид.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 0,806.

*n*<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,380.

*Қайнаш ҳарорати:* 75 °C.

**1,4-Бутандиол [Butane-1,4-diol].** HO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH. (М.м. 90,12). 1174800. [CAS: 110-63-4].

**Бутанол [Butanol].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 74,1). 1013200. [CAS: 71-36-3].

Бутан-1-ол.

Шаффоф, рангсиз суюқлик, 96 % спирт билан аралашади.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 0,81 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 116 °C дан 119 °C гача.

**2-Бутилоктанол [2-Butyloctanol].** C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O. (М.м. 186,3). 1206100. [CAS: 3913-02-8].

(2E)-2-Бутилоктан-1-ол.

**2-Бутанол R1 [2-Butanol R1].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 74,1). 1013301. [CAS: 78-92-2].

Бутан-2-ол. Иккиламчи-бутил спирт.

*Микдори:* 99,0 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз суюқлик, сувда эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 0,81 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати чегаралари* (2.2.11). 99 °C дан 100 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган микдорда хайдалиши керак.

*Микдорий таҳлил. Изопропил спирти (0970) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

**Бутил парагидроксibenзоат [Butyl parahydroxybenzoate].** 1103900. [CAS: 94-26-8].

*Бутил парагидроксibenзоат (0881) га қаралсин.*

**Бутил-4-гидроксibenзоат. [Butyl 4-hydroxybenzoate].** 1103900. [CAS: 94-26-8].

*Бутил парагидроксibenзоат R га қаралсин.*

**Бутиламин [Butylamine].**  $C_4H_{11}N$ . (М.м. 73,1). 1013600. [CAS: 109-73-9].

1-Бутанамин.

Хайдалади ва 1 ой давомида ишлатилади.

Рангсиз суюқлик, сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$n_D^{20}$ : 1,401 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 78 °C атрофида.

**Бутилацетат [Butyl acetate].**  $C_6H_{12}O_2$ . (М.м. 116,2). 1013400. [CAS: 123-86-4].

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,88 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,395 атрофида.

*Хайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11).* 123 °C дан 126 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган микдорда хайдалиши керак.

**Бутилацетат R1 [Butyl acetate R1].** 1013401.

*Микдори:* 99,5 % дан кам эмас. Газ хроматография усули билан аниқланади.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,883 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,395 атрофида.

*Бутанол.* 0,2 % дан кўп эмас. Газ хроматография усули билан аниқланади.

*n-Бутилформиат.* 0,1 % дан кўп эмас. Газ хроматография усули ёрдамида аниқланади.

*n-Бутилпропионат.* 0,1 % дан кўп эмас. Аниқлаш газ хроматография усули билан олиб борилади.

*Сув:* 0,1 % дан кўп эмас.

**Бутилборат кислота [Butylboronic acid].**  $C_4H_{11}BO_2$ . (М.м. 101,9). 1013700. [CAS: 4426-47-5].

*Микдори:* 98 % дан кам эмас.

*Суюқланиш ҳарорати:* 90 °C дан 92 °C гача.

**Бутилгидрокситолуол [Butylhydroxytoluene].** 1013800. [CAS: 128-37-01].

*Бутилгидрокситолуол (0581) га қаралсин.*

**Бутилланган гидрокситолуол [Butylated hydroxytoluene].** 1013800. [CAS: 128-37-0].

*Бутилгидрокситолуол R га қаралсин.*

**Бутилметакрилат [Butyl methacrylate].**  $C_8H_{14}O_2$ . (М.м. 142,2). 1145400. [CAS: 97-88-1].

Бутил-2-метилпропеноат. Шаффоф, рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,894 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,424 атрофида.

*Суюқланиш ҳарорати:* 163 °C атрофида.

**Бутиролактон [Butyrolactone].**  $C_4H_6O_2$  (М.м. 86,1) 1104000. [CAS: 96-48-0].

Дигидро-2(3H)-фуранон.  $\gamma$ -Бутиролактон.

Мойсимон суюқлик. Сув билан аралашади, метанолда эрийди.

$n_D^{25}$ : 1,435 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 204 °C атрофида.

**Буг босими паст бўлган углеводородлар (L тури) [Low-vapour-pressure hydrocarbons (type L)].** 1049400.

Мойсимон масса. Бензол ва толуолда эрийди.

**Вазелин [Paraffin, white soft].** 1062100.

Нефтан олинган ва рангсизлантирилган, углеводородларнинг ярим суюқ аралашмаси. Сув ва 96 % спиртда амалда эрмайди, *петролейн эфири R1* да эрийди, эритма баъзан кучсиз опалесценсияни кўрсатади.

**Валенцен [Valencene].**  $C_{15}H_{24}$ . (М.м. 204,4). 1152100. [CAS: 4630-07-3].

4 $\beta$ H,5 $\alpha$ -Эремофила-1(10),11-диен. (1R,7R,8aS)-1,8a-Диметил-7-(1-метилэтенил)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидронафталин.

Ўзига хос хидли мойсимон, рангсиз ёки сўниқ сарик рангли суюқлик, сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда эрийди.

$d_4^{20}$ : 0,918 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,508 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 123 °C атрофида.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган валенцен, қўйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Микдорий таҳлил. Ширин апельсин мойи (1811) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

*Микдори:* 80 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Валерен кислота [Valerenic acid].**  $C_{15}H_{22}O_2$ . (М.м. 234,3). 1165700. [CAS: 3569-10-6].

(2E)-3-[(4S,7R,7aR)-3,7-Диметил-2,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-4-ил]-2-метилпроп-2-ен кислота.

*Суюқланиш ҳарорати:* 134 °C дан 138 °C гача.

**Валериан кислота [Valeric acid].**  $C_5H_{10}O_2$ . (М.м. 102,1). 1095200. [CAS: 109-52-4].

Пентан кислота.

Рангсиз суюқлик. Сувда эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,94 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,409 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 186 °C атрофида.

**Валин [Valine].** 1185300. [CAS: 72-18-4].

*Валин (0796) га қаралсин.*

**Ванилин [Vanillin].** 1095300. [CAS: 121-33-5].

*Ванилин (0747) га қаралсин.*

**Ванилин реактиви [Vanillin reagent]. 1095301.**

100 мл 96 % спирт *R* даги 10 г/л ванилин *R* эритмасига эҳтиёткорлик билан 2 мл сульфат кислота *R* томчилаб қўшилади.

Сақланиши: тайёрланган вақтдан бошлаб 48 соат давомида ишлатилади.

**Ведололактон [Wedelolactone]. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>.**

(М.м. 314,3) 1187300. [CAS: 524-12-9].

1,8,9-Тригидрокси-3-метокси-6*H*-бензофуоро [3,2-*c*][1]бензопиран-6-он.

**Вератрол [Veratrole]. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 138,2). 1165400.**

[CAS: 91-16-7].

1,2-Диметоксибензол.

$d_4^{20}$ : 1,085.

$n_D^{20}$ : 1,534.

Қайнаш ҳарорати: 206 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 22 °С атрофида.

**Вербенон [Verbenone]. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O. (М.м. 150,2).**

1140500. [CAS: 1196-01-6].

(1*S*,5*S*)-4,6,6-Триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ен-2-он.

Ўзига хос ҳидли мой, сувда амалда эримайди, органик эритувчилар билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,978 атрофида.

$n_D^{18}$ : 1,49 атрофида.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 249,6 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 227 °С дан 228 °С гача.

Суюқланиш ҳарорати: 6,5 °С атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган вербенон, куйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Розмарин мойи (1846) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 99 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Винил полимер хроматография учун, аминоксил сақлаган [Vinyl polymer for chromatography, amino alkyl]. 1191500.**

Аминоксил гуруҳларни боғлаш орқали кимёвий модификацияланган винил спирти сополимерининг сферасимон заррачалари (5 мкм).

**Винил полимер хроматография учун, октадецилсиль сақлаган [Vinyl polymer for chromatography, octadecylsilyl]. 1121600.**

Винил спирти сополимерининг октадецилсилан билан боғланган сферасимон заррачалари (5 мкм).

17 % углевод сақлайди.

**Винил полимер хроматография учун, октадециль сақлаган [Vinyl polymer for chromatography, octadecyl]. 1155400.**

Октадециль гуруҳлари билан гидроксил гуруҳларни боғлаш орқали кимёвий модификацияланган винил спирти сополимерининг сферасимон заррачалари (5 мкм).

**2-Винилпиридин [2-Vinylpyridine]. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N.**

(М.м. 105,1). 1102200. [CAS: 100-69-6].

Сариқ рангли суюқлик. Сув билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,97 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,549 атрофида.

**4-Винилпиридин [4-Vinylpyridine]. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N.**

(М.м. 105,1). 1187200. [CAS: 100-43-6].

4-Этенилпиридин. Тўқ сарғиш-жигарранг рангли шаффоф суюқлик.

Қайнаш ҳарорати: 58 °С дан 61 °С гача.

**1-Винилпирролидин-2-он [1-Vinylpyrrolidin-2-one].**

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO. (М.м. 111,1). 1111900. [CAS: 88-12-0].

1-Этенилпирролидин-2-он.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

Сув (2.5.12): 0,1 % дан кўп эмас. Аниқлаш эритувчи сифатида 50 мл сувсиз метанол *R* ва 10 мл бутиролактон *R* аралашмасидан фойдаланган ҳолда 2,5 г да ўтказилади.

Миқдорий таҳлил. Ички нормаллаштириш усулини қўллаган ҳолда газ хроматографияси (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Колонка:

– материал: капилляр кварцли;

– ўлчамлари:  $l = 30$  м,  $\varnothing = 0,5$  мм.

– стационар фаза: макрогол 20000 *R*.

Газ-ташувчи: гелий хроматография учун *R*.

Ҳарорат:

	Вақт (мин)	Ҳарорат (°С)
Колонка	0 — 1	80
	1 — 12	80 → 190
	12 — 27	190
Буглатгич		190

Детекторлаш: алангали-ионизацион детектор.

Қўшилаётган намуна ҳажми: 0,3 мкл ўрганилаётган модда.

Газ ўтказгичи тезлиги оқимини шундай тўғирланади, яъни 1-винилпирролидон-2-онга мувофиқ асосий чўққини ушлаб туриш вақти 17 мин атрофида бўлишини таъминлаган ҳолда, 0,3 мкл синалаётган моддани хроматографияланади.

**Винил хлорид [Vinyl chloride]. C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl. (М.м. 62,5).**

1095400. [CAS: 75-01-4].

Рангсиз газ. Органик эритувчиларда кам эрийди.

**Винилацетат [Vinyl acetate]. C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 86,10).**

1111800. [CAS: 108-05-4].

Этенилацетат.

$d_{20}^{20}$ : 0,930 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 72 °С атрофида.

**Вино кислота [Tartaric acid]. 1087200.**

[CAS: 87-69-4].

Вино кислота (0460) га қаралсин.

**Висмут нитрат асосли [Bismuth subnitrate].**

4BiNO<sub>3</sub>(OH)·BiO(OH). (М.м. 1462). 1011500.

[CAS: 1304-85-4].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун. Сувда амалда эримайди.

**Висмут нитрат асосли R1 [Bismuth subnitrate R1]. 1011501.**

Миқдори: Азот (V) оксиди (N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) га нисбатан ҳисобланганда таркибида 71,5 % дан кам бўлмаган ва 74,0 % дан кўп бўлмаган висмут (Bi), ва 14,5 % дан кам бўлмаган, лекин 16,5 % дан кўп бўлмаган нитрат.

**Висмут нитрат асосли эритмаси [Bismuth subnitrate solution]. 1011502.**

5 г висмут нитрат асосли R1, 8,4 мл нитрат кислота R ва 50 мл сув R аралашмасида эритилади, сув R билан эритманинг ҳажми 250 мл гача етказилади, зарурат бўлса филтрланади.

**Кислоталилик.** 10 мл эритмага 0,05 мл метил зарғалдоқ эритмаси R дан қўшилади; 5,0 мл дан 6,25 мл гача 1 M натрий гидроксид эритмаси қўшилганда эритманинг ранги ўзгариши керак.

**Висмут нитрат пентагидрат [Bismuth nitrate pentahydrate].**  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 485,1). 1165600. [CAS: 10035-06-0].

**Суюқланиш ҳарорати:** 30 °C атрофида.

**Витексин [Vitexin].**  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$ . (М.м. 432,4). 1133300. [CAS: 3681-93-4].

Апигенин-8-глюкозид.

Сариқ кукун.

**Сақланиши:** герметик идишда, ёруғликдан химояланган жойда.

**Водород перексид эритмаси, концентранган [Hydrogen peroxide solution, strong].** 1043900. [CAS: 7722-84-1].

**Водород пероксид 30 % эритмаси (0396)** га қаралсин.

**Водород перексид эритмаси, суюлтирилган [Hydrogen peroxide solution, dilute].** 1043800. [CAS: 7722-84-1].

**Водород пероксид 3 % эритмаси (0395)** га қаралсин.

**Водород сульфид [Hydrogen sulphide].**  $\text{H}_2\text{S}$ . (М.м. 34,08). 1044000. [CAS: 7783-06-4].

Газ, сувда кам эрийди.

**Водород сульфиди R1 [Hydrogen sulphide R1].**  $\text{H}_2\text{S}$ . (М.м. 34,08). 1106600.

**Миқдори:** 99,7 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Водород сульфидининг эритмаси [Hydrogen sulphide solution].** 1136400.

**Водород сульфид R** нинг сув R даги янги тайёрланган эритмаси. Тўйинган эритмаси 20 °C ҳароратда 0,4 % дан 0,5 % гача  $\text{H}_2\text{S}$  сақлайди.

**Водород хроматография учун [Hydrogen for chromatography].**  $\text{H}_2$ . (М.м. 2,016). 1043700. [CAS: 1333-74-0].

**Миқдори:** 99,95 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Гадолиний сульфат октагидрат [Gadolinium sulfate octahydrate].**  $\text{Gd}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 747). 1195300. [CAS: 13450-87-8].

Рангсиз, кристалл кукун.

**Гадолиний хлорид гексагидрат [Gadolinium chloride hexahydrate].**  $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 371,7). 1198400. [CAS: 13450-84-5].

Гадолиний (III) хлорид гексагидрат.

**Миқдори:** 99,9 % дан кам эмас.

**Газ хроматографияси учун концентрик колонка [GC concentric column].** 1135100.

Савдода мавжуд бўлган, иккита концентрик жойлашган найлардан иборат. Ташқи най молекуляр элақлар билан тўлдирилган, ичкиси ғовак полимер

аралашма билан тўлдирилган. Колонканинг асосий вазифаси — газларни ажратиш.

**Галактоза [Galactose].**  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ . (М.м. 180,2). 1039700. [CAS: 59-23-4].

D-(+)-Галактоза.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун. Сувда осон эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : +79° дан +81° гача.

Аниқлаш 0,05 % атрофида  $\text{NH}_3$  сақлаган, концентрацияси 100 г/л сув R эритмадан фойдаланган холда олиб борилади.

**1,6-Галактосилгалактоза [1,6-Galactosylgalactose].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ . (М.м. 342,3). 1195900. [CAS: 5077-31-6].

6-O-β-D-галактопиранозил-D-галактопираноза.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

**Галактурон кислота [Galacturonic acid].**  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_7$ . (М.м. 194,1). 1196000. [CAS: 685-73-4].

D-(+)-галактурон кислота. (2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-6-оксогексан кислота.

$[\alpha]_D^{20}$ : +53° атрофида, 100 г/л эритмада аниқланади.

**Галл кислота [Gallic acid].**  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 188,1). 1039800. [CAS: 5995-86-8].

3,4,5-Тригидроксibenзой кислота моногидрати.

Кристалл кукун ёки узун игнасимон кристаллар, рангсиз ёки озроқ сариқ рангда. Сувда эрийди, иссиқ сувда, 96 % спиртда ва глицеринда осон эрийди.

Галл кислотаси 120 °C ҳароратда кристаллик сувини йўқотади.

**Суюқланиш ҳарорати:** 260 °C атрофида, парчланиш билан.

**Хроматография.** Арчагул барглари (1054) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Галлий ( $^{68}\text{Ga}$ ) хлорид эритмаси [Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) chloride solution].**  $^{68}\text{GaCl}_3$ . (М.м. 174,3). 1182500.

**Хлорид кислота, суюлтирилган R** даги галлий хлориднинг шакли – галлий-68 сақлаган эритма.

**Миқдори:** қадоғида кўрсатилган кун ва вақтида галлий-68 ни эълон қилинган радиофаоллиги 90 % дан 110 % гача.

**Гамамелитанин [Haemoglobin].**  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_{14}$ . (М.м. 484,4). 1192700. [CAS: 469-32-9].

(2R,3R,4R)-2-Формил-2,3,4-тригидрокси-пентан-1,5-диилбис(3,4,5-тригидроксibenзоат). 2-C-[(Галлоилокси)метил]-D-рибоза 5-галлат.

**Гарпагозид [Harpagoside].**  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$ . (М.м. 494,5). 1098600.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун, жуда гигроскопик. Сув ва 96 % спиртда эрийди.

**Суюқланиш ҳарорати:** 117 °C дан 121 °C гача.

**Сақланиши:** герметик идишда.

**Гастродин [Gastrodin].**  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7$ . (М.м. 286,3). 1203600. [CAS: 62499-27-8].

4-(Гидроксиметил)фенил α-D-глюкопиранозид. (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(Гидроксиметил)-6-[4-(гидрокси-метил)фенокси]оксан-3,4,5-триол.

**Гвайазулен [Guaiazulene].**  $C_{15}H_{18}$ . (М.м. 198,3). 1041500. [CAS: 489-84-9].

1,4-Диметил-7-изопропилазулен.

Тўқ кўк рангдаги кристаллар ёки кўк рангли суюқлик. Сувда жуда кам эрийди, ёғ ва эфир мойлари, вазелин мойи билан аралашади, 96 % спирт ўртача эрийди, 500 г/л сульфат кислота эритмасида эрийди ва 80 % (м/м) фосфор кислотада рангсиз эритма ҳосил қилади.

Суюқланиш ҳарорати: 30 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғлик ва ҳаводан ҳимояланган жойда.

**Гваяк катрони [Guaiacum resin].** 1041400.

*Guaiacum officinale* L. ва *Guaiacum sanctum* L. дарахти ўзагидан олинган смола.

Қизғиш-жигарранг ёки яшилсимон-жигарранг рангли, каттик, силлиқ фрагментлар, синган жойлари ялтираб туради.

**Гваякол [Guaiacol].**  $C_7H_8O_2$ . (М.м. 124,1). 1148300. [CAS: 90-05-1].

2-Метоксифенол. 1-Гидрокси-2-метоксibenзол.

Кристалл масса ёки рангсиз ёки сарғиш суюқлик, гигроскопик, сувда кам эрийди, метиленхлоридда ва 96 % спиртда осон эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 205 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 28 °C атрофида.

**Гедеракозид С [Hederacoside C].**  $C_{59}H_{96}O_{26}$ . (М.м. 1221). 1158100. [CAS: 14216-03-6].

O-6-Дезокси-α-L-маннопиранозил-(1→4)-O-β-D-глюкопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозил (4R)-3β-[[2-O-(6-дезоксид-α-L-маннопиранозил)-α-L-арабинопиранозил]окси]-23-гидроксиолеан-12-ен-28-оат.

Рангсиз кристаллар ёки оқ ёки деярли оқ кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 220 °C атрофида.

Юқори самарадор суюқлик хроматографиясида ишлатиладиган гедеракозид С, қўйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Плюж барглари (2148) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. 5,0 мг гедеракозид С 5 мл метанол R да эритилади.

Миқдори: 95 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**α-Гедерин [α-Hederin].**  $C_{41}H_{66}O_{12}$ . (М.м. 751,0). 1158200. [CAS: 27013-91-8].

(+)-(4R)-3β-[[2-O-(6-Дезокси-α-L-маннопиранозил)-α-L-арабинопиранозил]окси]-23-гидроксиолеан-12-ен-28-оик кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 256 °C атрофида.

**Гексадиметрин бромид [Hexadimethrine bromide].**  $(C_{13}H_{30}Br_2N_2)_n$ . 1042300. [CAS: 28728-55-4].

1,5-Диметил-1,5-диазаундекаметилен полиметобромид. Поли(1,1,5,5-тетраметил-1,5-азония-ундекаметилен дибромид).

Оқ ёки деярли оқ рангли аморф кукун, гигроскопик, сувда эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Гексакозан [Hexacosane].**  $C_{26}H_{54}$ . (М.м. 366,7). 1042200. [CAS: 630-01-3].

Рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ рангли ёрмалар.

Суюқланиш ҳарорати: 57 °C атрофида.

**Гексаметилдисилазан [Hexamethyldisilazane].**  $C_6H_{19}NSi_2$ . (М.м. 161,4). 1042400. [CAS: 999-97-3].

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,78 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,408 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 125 °C атрофида.

Сақланиши: герметик идишда.

**Гексаметилентетрамин [Hexamethylenetetramine].**  $C_6H_{12}N_4$ . (М.м. 140,2). 1042500. [CAS: 100-97-0].

Гексамин. 1,3,5,7-Тетраазатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан.

Рангсиз кристалл кукун. Сувда жуда осон эрийди.

**Гексан [Hexane].**  $C_6H_{14}$ . (М.м. 86,2). 1042600. [CAS: 110-54-3].

Рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда амалда эримади, сувсиз спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,659 дан 0,663 гача.

$n_D^{20}$ : 1,375 дан 1,376 гача.

Хайдаш ҳарорати чезаралари (2.2.11). 67 °C дан 69 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган микдорда хайдалиши керак.

Спектрофотометрияда ишлатиладиган гексан, қўйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Оптик зичлик (2.2.25): 0,01 дан кўп эмас, компенсацион суюқлик сифатида сув R дан фойдаланиб, тўлқин узунлиги 260 нм дан 420 нм гача оралиқда ўлчанади.

2,2',2'',6,6',6''-Гекса(1,1-диметилэтил)-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенол [2,2',2'',6,6',6''-Hexa(1,1-dimethylethyl)-4,4',4''-[(2,4,6-trimethyl-1,3,5-benzenetriyl) trismethylene] xtriphenol].  $C_{54}H_{78}O_3$ . (М.м. 775). 1042100.

2,2',2'',6,6',6''-Гекса-учламчи-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензонитрил) трисметилен]трифенол.

Кристалл кукун. Сувда амалда эримади, ацетонда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 244 °C атрофида.

**1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол [1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol].**  $C_3H_2F_6O$ .

(М.м. 168,0). 1136000. [CAS: 920-66-1].

Миқдори: 99 % дан кам эмас, газ хроматографияси билан аниқланади.

Рангсиз, шаффоф суюқлик, сув ва сувсиз спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,596 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 59 °C атрофида.

**Гексахлорбензол [Hexachlorobenzene].**  $C_6Cl_6$ . (М.м. 284,8). 1128200. [CAS: 118-74-1].

Қайнаш ҳарорати: 332 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 230 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин

**α-Гексахлорциклогексан [α-Hexachlorocyclohexane].**  $C_6H_6Cl_6$ . (М.м. 290,8). 1128300. [CAS: 319-84-6].

Қайнаш ҳарорати: 288 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 158 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**β-Гексахлорциклогексан** [**β-Hexachlorocyclohexane**].  $C_6H_6Cl_6$ . (М.м. 290,8). 1128400. [CAS: 319-85-7].

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**δ-Гексахлорциклогексан** [**δ-Hexachlorocyclohexane**].  $C_6H_6Cl_6$ . (М.м. 290,8). 1128500. [319-86-8].

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Гексиламин** [**Hexylamine**].  $C_6H_{15}N$ . (М.м. 101,2). 1042700. [CAS: 111-26-2].

Гексан-1-амин.

Рангсиз суюқлик, сувда кам эрийди, 96 % спиртта эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,766 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,418 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 127 °С дан 131 °С гача.

**Гелий хроматография учун** [**Helium for chromatography**]. Не. (А.м. 4,003). 1041800. [CAS: 7440-59-7].

Миқдори: 99,995 % (ҳажм/ҳажм) дан кам бўлмаган Не.

**Гемоглобин** [**Haemoglobin**]. 1041700. [9008-02-0].

Азот: 15 % дан 16 % гача.

Темир: 0,2 % дан 0,3 % гача.

Қуришишдаги массанинг йўқотилиши (2.2.32): 2 % дан кўп эмас.

Сулфат кули (2.4.14): 1,5 % дан кўп эмас.

**Гемоглобин эритмаси** [**Haemoglobin solution**]. 1041701.

2 г гемоглобин R 250 мл ҳажмли стаканга солинади, 75 мл суюлтирилган хлорид кислота эритмаси R2 қўшилади ва тўлиқ эриб кетгунга қадар аралаштирилади. pH (2.2.3) 1M хлорид кислота эритмаси билан  $1,6 \pm 0,1$  гача етказилади. Суюлтирилган хлорид кислота эритмаси R2 ва 25 мг тиомерсал R қўшиш орқали олинган эритма 100 мл ҳажмли колбага ўтказилади.

( $5 \pm 3$ ) °С ҳароратда сақланади; ишлатишдан аввал pH 1,6 га қадар етказилади.

Сақланиши: 2 °С дан 8 °С гача бўлган ҳароратда.

**Генипозид** [**Geniposide**].  $C_{17}H_{24}O_{10}$ . (М.м. 388,4). 1196800. [CAS: 24512-63-8].

Метил (1S,4aS,7aS)-1-(β-D-глюкопиранозилокси)-7-(гидроксиметил)-1,4a,5,7a-тетрагидроциклопента [с]пиран-4-карбоксилат.

**Гепарин** [**Heparin**]. 1041900.

Гепарин натрий (0333) га қаралсин.

**Гепариназа I** [**Heparinase I**]. 1187600. [CAS: 9025-39-2].

Гепаринлиаза (EC 4.2.2.7).

*Flavobacterium heparinum* дан олинган фермент бўлиб, (1→4)-боғланган D-глюкуронат ёки L-идуронат қолдиқлари ва (1→4)-α-боғланган 2-сульфоамино-2-деокси-6-сульфо-D-глюкоза қолдиқлари ҳосил қилган, қайтарилмайдиган охирларида 4-деокси-α-D-глюк-4-енуронозилли гуруҳлари бўлган олигосахарид сақлаган полисахаридларни элиминатив парчаланишини амалга оширади.

**Гепариназа II** [**Heparinase II**]. 1187700. [CAS: 149371-12-0].

*Flavobacterium heparinum* дан олинган фермент бўлиб, у, ўзаро 1→4 боғ орқали боғланган гексозамин ва урон кислота (идурон ва глюкурон кислоталар) қолдиқлари сақлаган сульфатланган полисахарид занжирларини деполимерлайди. Реакция тўйинмаган урон кислоталари сақлаган олигосахарид махсулотла-рини олинишига олиб келади.

**Гепариназа III** [**Heparinase III**]. 1187800. [CAS: 37290-86 1].

Гепарин-сульфат лиаза (EC 4.2.2.8).

*Flavobacterium heparinum* дан олинган фермент бўлиб, у ўзаро 1→4 боғланган гексозаминлар ва глюкурон кислота қолдиқларини сақлаган сульфатланган полисахарид занжирларни танлаб деполимерлайди, бунда тўйинмаган урон кислоталари сақлаган олиго-сахарид махсулотлари (асосан дисахаридлар) ҳосил бўлади.

**Гептафторо-N-метил-N-(триметилсилил) бутанамид** [**Heptafluoro-N-methyl-N-(trimethylsilyl) butanamide**].  $C_8H_{12}F_7NOSi$ . (М.м. 299,3). 1139500. [CAS: 53296-64-3].

2,2,3,3,4,4,4-Гептафтор-N-метил-N-(триметилсилил) бутирамид.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик.

$n_D^{20}$ : 1,351 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 148 °С атрофида.

**ГЕПЕС** [**HEPES**].  $C_8H_{18}N_2O_4S$ . (М.м. 238,3). 1106800. [CAS: 7365-45-9].

2-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфон кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 236 °С атрофида, парчаланиш билан.

**Гептан** [**Heptane**].  $C_7H_{16}$ . (М.м. 100,2). 1042000. [CAS: 142-82-5].

Рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик, Сувда амалда эримайди, сувсиз спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,683 дан 0,686 гача.

$n_D^{20}$ : 1,387 дан 1,388 гача.

Хайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 97 °С дан 98 °С гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

**Гептафторбутан кислота** [**Heptafluorobutyric acid**].  $C_4HF_7O_2$ . (М.м. 214,0). 1162400. [CAS: 375-22-4]. HFBA.

Шаффоф, рангсиз суюқлик, коррозияни чакиради.

$d_{20}^{20}$ : 1,645 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,300 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 120 °С атрофида.

Миқдори: 99,5 % дан кам эмас.

**Гептахлор** [**Heptachlor**].  $C_{10}H_5Cl_7$ . (М.м. 373,3). 1128000. [CAS: 76-44-8].

Қайнаш ҳарорати: 135 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 96 °С атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин

**Гептахлор эпоксид** [**Heptachlor epoxide**].  $C_{10}H_5Cl_7O$ . (М.м. 389,3). 1128100. [CAS: 1024-57-3].

Қайнаш ҳарорати: 200 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 160 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин

**Геранил ацетат [Geranyl acetate].**  $C_{12}H_{20}O_2$ . (М.м. 196,3). 1106500. [CAS: 105-87-3].

(E)-3,7-Диметил окта-2,6-диен-1-ил ацетат.

Рангсиз ёки бироз сариқ рангли суюқлик, кучсиз атиргул ёки лаванда ҳидига эга.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган геранил ацетат, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Нероли мойи (1175) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Гераниол [Geraniol].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1135900. [CAS: 106-24-1].

(E)-3,7-Диметил окта-2,6-диен-1-ол.

Мойсимон суюқлик, кучсиз атиргул ҳидига эга, сувда амалда эримади, 96 % спирт билан аралашади.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган гераниол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Цитронелла мойи (1609) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 98,5 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

Сақланиши: герметик идишда, ёруғликдан ҳимоялаган жойда.

**Гесперидин [Hesperidin].**  $C_{28}H_{34}O_{15}$ . (М.м. 611). 1139000. [CAS: 520-26-3].

(S)-7-[[[6-O-(6-Дезокси- $\alpha$ -L-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозил]окси]-5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он.

Гигроскопик кукун, сувда ва метанолда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 258 °C дан 262 °C гача.

**Гиалуронидаза эритувчи [Hyaluronidase diluent].** 1043300.

0,140 г гидролизланган желатин R ни 37 °C ҳароратда 200 мл фосфат буфер эритмаси pH 6,4 R ва сув R бир хил ҳажм аралашмасида эритилади.

Сақланиши: 2 соат давомида ишлатилсин.

**Гидразин [Hydrazine].**  $H_4N_2$ . (М.м. 32,05). 1136300. [CAS: 302-01-2].

Диазин.

Кучсиз мойсимон суюқлик, рангсиз, кучли аммиак хидли, сув билан аралашади. Сувли эритмалари сотиш учун мавжуд.

$n_D^{20}$ : 1,470 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 113 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 1,5 °C атрофида.

Огоҳлантириш: заҳарли ва коррозияни чақиради.

**Гидразин сульфат [Hydrazine sulphate].**  $H_6N_2O_4S$ . (М.м. 130,1). 1043400. [CAS: 10034-93-2].

Рангсиз кристалллар. Совуқ сувда ўртача эрийди, иссиқ сувда (50 °C) эрийди ва қайнаётган сувда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

**Гидрастин гидрохлорид [Hydrastine hydrochloride].**

$C_{21}H_{22}ClNO_6$ . (М.м. 419,9). 1154000. [CAS: 5936-28-7].

(3S)-6,7-Диметокси-3-[(5R)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,3-диоксоло[4,5-g]изохинолин-5-ил]изобензо-фуран-1(3H)-он гидрохлорид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, гигроскопик, сув ва 96 % спиртда осон эрийди.

$[\alpha]_D^{17}$ : +127 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 116 °C атрофида.

Юқори самарали суюқлик хроматографиясида ишлатиладиган гидрастин гидрохлорид, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Сариқ илдиз илдизоя (1831) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Гидрокортизон ацетат [Hydrocortisone acetate].** 1098800. [CAS: 50-03-3].

Гидрокортизон ацетат (0334) га қаралсин.

**4'-Гидроксиацетофенон [4'-Hydroxyacetophenone].**  $C_8H_8O_2$ . (М.м. 136,2). 1196900. [CAS: 99-93-4].

1-(4-гидроксифенил)этан-1-он.

**4-Гидроксibenзой кислота [4-Hydroxybenzoic acid].**  $C_7H_6O_3$ . (М.м. 138,1). 1106700. [CAS: 99-96-7].

Кристалл кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда жуда осон эрийди, ацетонда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 214 °C дан 215 °C гача.

**4-Гидроксibenзоимидазол. [4-Hydroxybenzohydrazide].**  $C_7H_8N_2O_2$ . (М.м. 152,2). 1145900. [CAS: 5351-23-5].  
n-Гидроксibenзогидразид.

**2-Гидроксibenзоимидазол [2-Hydroxybenzimidazole].**  $C_7H_6N_2O$ . (М.м. 134,1). 1169600. [CAS: 615-16-7].

1H-бензимидазол-2-ол.

**6-Гидроксидона [6-Hydroxydopa].**  $C_9H_{11}NO_5$ . (М.м. 213,2). 1169800. [CAS: 21373-30-8].

(2R)-2-Амино-3-(2,4,5-тригидроксифенил)пропан кислота. 2,5-Дигидрокси-DL-тирозин.

Суюқланиш ҳарорати: 257 °C атрофида.

**4-Гидроксизофтал кислота [4-Hydroxyisophthalic acid].**  $C_8H_6O_5$ . (М.м. 182,1). 1106900. [CAS: 636-46-4].

4-Гидроксibenзол-1,3-дикарбон кислота.

Игнасимон ёки пластинка курунишидаги кристалллар. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 314 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Гидроксиламин гидрохлорид [Hydroxylamine hydrochloride].**  $NH_4ClO$ . (М.м. 69,5). 1044300. [CAS: 5470-11-1].

Оқ ёки деярли оқ кристаллсимон кукун.

Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

**Гидроксиламин эритмаси, спиртли [Hydroxylamine solution, alcoholic].** 1044301.

3,5 г гидроксиламин гидрохлорид R 95 мл спирт (60 %, ҳажм/ҳажм) R да эритилади, метил зарғал-доқ R нинг спирт (60 %, ҳажм/ҳажм) R даги 2 г/л эритмасидан



0,5 мл қўшилади ва 0,5 М калий гидроксиднинг спиртдаги (60 %, ҳажм/ҳажм) эритмасидан етарли миқдорда тиниқ сариқ рангга ўтгунча қўшилади, эритманинг ҳажми спирт (60 %, ҳажм/ҳажм) R билан 100 мл га етказилади.

**Гидроксиламин эритмаси, ишқорий [Hydroxylamine solution, alkaline]. 1044302.**

Фойдаланишидан аввал 139 г/л гидроксиламин гидрохлорид R эритмаси ва 150 г/л натрий гидроксид R эритмаси тенг ҳажмда аралаштирилади.

**Гидроксиламин ишқорий эритмаси R1 [Hydroxylamine solution, alkaline R1]. 1044303.**

A эритма. 12,5 г гидроксиламин гидрохлорид R ни метанол R да эритилади ва шу эритувчи билан эритма ҳажми 100 мл га етказилади.

B эритма. 12,5 г натрий гидроксид R ни метанол R да эритилади ва шу эритувчи билан эритма ҳажми 100 мл га етказилади.

Бевосита фойдаланишидан аввал A ва B эритмалари тенг ҳажмда аралаштирилади.

**Гидроксиламин гидрохлорид эритмаси R2 [Hydroxylamine hydrochloride solution R2]. 1044304.**

2,5 г гидроксиламин гидрохлорид R 4,5 мл қайноқ сув R да эритилади, устига 40 мл 96 % спирт R, 0,4 мл бромфенол қўйи эритмаси R2 ва етарлича миқдорда 0,5 М калий гидроксид спиртли эритмасидан яшил-сариқ рангга ўтгунча қўшилади, сўнгра эритманинг ҳажми 96 % спирт R билан 50,0 мл га етказилади.

**4-Гидроксикумарин [4-Hydroxycoumarin]. C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 162,2). 1169700. [CAS: 1076-38-6].**

4-Гидрокси-2Н-1-бензопиран-2-он.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, метанолда осон эрийди.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас.

**Гидроксиметилфурфураль [Hydroxymethylfurfural]. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 126,1). 1044400. [CAS: 67-47-0].**

5-Гидроксиметилфурфураль.

Игнасимон кристаллар. Сув, ацетон ва 96 % спиртта осон эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 32 °С атрофида.

**Гидроксилафтол қўкининг натрийли тузи [Hydroxynaphthol blue, sodium salt]. C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>11</sub>S<sub>3</sub>. (М.м. 620). 1044500. [CAS: 63451-35-4].**

Тринатрий 2,2'-дигидрокси-1,1'-азонафталин-3',4,6'-трисульфонат.

**5-Гидроксиурацил [5-Hydroxyuracil]. C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 128,1). 1044700. [CAS: 496-76-4].**

Изобарбитур кислота. Пиримидин-2,4,5-триол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суяқланиш ҳарорати: 194 °С атрофида, парчаланиши билан.

Хроматография. Фторурацил (0611) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпқа қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади. Хроматограммада факат битта асосий доғ R<sub>F</sub> 0,3 атрофида аниқланиши керак.

Сақланиши: герметик идишда.

**Гидроксипропил-β-циклодекстрин [Hydroxypropyl-β-cyclodextrin]. 1128600. [CAS: 94035-02-6].**

Гидроксипропилбетадекс (1804) га қаралсин.

pH (2.2.3): 20 г/л эритма учун 5,0 дан 7,5 гача.

**2-Гидроксипропилбетадекс хроматография учун [2-Hydroxypropylbetadex for chromatography]. 1146000.**

Пропиленоксид ва гидроксил гуруҳлари (R) ёки (RS) орасидаги боғлар ҳосил бўлиши билан модификацияланган бетациклодекстрин.

**12-Гидроксистеарин кислота [12-Hydroxystearic acid]. C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 300,5). 1099000. [CAS: 106-14-9].**

12-Гидроксиоктадекан кислота.

Оқ рангли кукун.

Суяқланиш ҳарорати: 71 °С дан 74 °С гача.

**Гидроксихинолин [Hydroxyquinoline]. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO. (М.м. 145,2). 1044600. [CAS: 148-24-3].**

8-Гидроксихинолин. Хинолин-8-ол.

Оқ ёки сарғиш рангли кристалл кукун. Сувда кам эрийди, ацетон, 96 % спирт ва суялтирилган минерал кислоталарда осон эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 75 °С атрофида.

Сульфат кули (2.4.14). 0,05 % дан кўп эмас.

**Гидролизланган желатин [Gelatin, hydrolysed]. 1040100.**

50 г желатин R ни 1000 мл сув R да эритилади. 121 °С ҳароратда 90 минут давомида автоклавда тўйинган буғ билан ишлов берилади ва музлатиб қурилади.

**Гидрохинон [Hydroquinone]. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 110,1). 1044100. [CAS: 123-31-9].**

Бензол-1,4-диол.

Ҳаво ва ёруғлик таъсирида қораядиган рангсиз ёки оқ рангдаги, игнасимон, майда кристаллар. Сувда ва 96 % спиртта эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 173 °С атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ва ҳаводан ҳимояланган жойда.

**Гидрохинон эритмаси [Hydroquinone solution]. 1044101.**

0,5 г гидрохинон R ни сув R да эритилиб, 20 мкл сульфат кислота R қўшилади ва сув R билан 50 мл гача суялтирилади.

**Гинзенозид Re [Ginsenoside Re]. C<sub>48</sub>H<sub>82</sub>O<sub>18</sub>. (М.м. 947,2). 1157800. [CAS: 52286-59-6].**

(3β,6α,12β)-20-(β-D-глюкопиранозилокси)-3,12-дигидроксидаммар-24-ен-6-ил 2-O-(6-дезоксид-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозид.

Рангсиз қаттиқ модда, сувда, 96 % спиртта ва метанолда эрийди.

**Гинзенозид Rb1 [Ginsenoside Rb1]. C<sub>54</sub>H<sub>92</sub>O<sub>23</sub>·3H<sub>2</sub>O. (М.м. 1163). 1127500. [CAS: 41753-43-9].**

(20S)-3β-ди-D-Глюкопиранозил-20-ди-D-глюкопиранозилпропанаксадиол. (20S)-3β-[(2-O-β-D-Глюкопиранозил-β-D-глюкопиранозил)окси]-20-[(6-O-β-D-глюкопиранозил-β-D-глюкопиранозил)окси]-5α-даммар-24-ен-12β-ол. (20S)-3β-[(2-O-β-D-Глюкопиранозил-β-D-глюкопиранозил)окси]-20-[(6-O-β-D-глюкопиранозил-β-D-глюкопиранозил)окси]-4,4,8,14-тетраметил-18-нор-5α-холест-24-ен-12β-ол.

Рангсиз қаттиқ модда, сув, сувсиз спирт ва метанолда эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 11,3. Аниқлашни концентрацияси 10 г/л метанол *R* эритмасида ўтказилади.

Суюқланиш ҳарорати: 199 °С атрофида.

Сув (2.5.12): 6,8 % дан кўп эмас.

Миқдорий таҳлил. Женьшен илдизлари (1523) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Гинсенозид *Rb1* (3,0 мг) аниқ тортилган миқдори 10 мл метанол *R* да эритилади.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Гинсенозид *Rf* [Ginsenoside *Rf*].**  $C_{42}H_{72}O_{14} \cdot 2H_2O$ . (М.м. 837). 1127700. [CAS: 52286-58-5].

(20*S*)-6-*O*-[β-*D*-Глюкопиранозил-(1→2)-β-*D*-глюкопиранозид]-даммар-24-ен-3β,6α,12β,20-тетрол.

Рангсиз қаттиқ модда, сувда, сувсиз спиртда ва метанолда эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 12,8. Аниқлашни концентрацияси 10 г/л метанол *R* эритмасида ўтказилади.

Суюқланиш ҳарорати: 198 °С атрофида.

**Гинсенозид *Rg1* [Ginsenoside *Rg1*].**  $C_{42}H_{72}O_{14} \cdot 2H_2O$ . (М.м. 837). 1127600. [CAS: 22427-39-0].

(20*S*)-6β-*D*-Глюкопиранозил-*D*-глюкопиранозил-протопанаксатриол. (20*S*)-6α,20-бис(β-*D*-Глюкопиранозилокси)-5α-даммар-24-ен-3β,12β-диол. (20*S*)-6α,20-бис(β-*D*-Глюкопиранозилокси)-4,4,8,14-тетраметил-18-нор-5α-холест-24-ен-3β,12β-диол.

Рангсиз қаттиқ модда, сув, сувсиз спирт ва метанолда эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 31,2. Аниқлашни концентрацияси 10 г/л метанол *R* эритмасида ўтказилади.

Суюқланиш ҳарорати: 188 °С дан 191 °С гача.

Сув (2.5.12): 4,8 % дан кўп эмас.

Миқдорий таҳлил. Женьшен илдизлари (1523) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Гинсенозид *Rg1* (3,0 мг) аниқ тортилган миқдори 10 мл метанол *R* да эритилади.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Гинсенозид *Rg2* [Ginsenoside *Rg2*].**  $C_{42}H_{72}O_{13}$ . (М.м. 785). 1182600. [CAS: 52286-74-5].

3β,12β,20-Тригироксидаммар-24-ен-6α-ил-2-*O*-(6-деокси-α-*L*-маннопиранозил)-β-*D*-глюкопиранозид.

**Гинсенозид *Ro* [Ginsenoside *Ro*].**  $C_{48}H_{76}O_{19}$ . (М.м. 957). 1205000. [CAS: 34367-04-9].

(3β)-28-(β-*D*-Глюкопиранозилокси)-28-оксоолан-12-ен-3-ил 2-*O*-β-*D*-глюкопиранозил-β-*D*-глюкопиранозидурон кислота.

**Гиосциамин сульфат [Hyoscyamine sulphate].** 1044900. [CAS: 620-61-1].

Гиосциамин сульфат (0501) га қаралсин.

**Гиосцин гидробромид [Hyoscyne hydrobromide].** 1044800. [CAS: 6533-68-2].

Гиосцин гидробромид (0106) га қаралсин.

**Гиперицин [Hypericin].**  $C_{30}H_{16}O_8$ . (М.м. 504,4). 1149800. [CAS: 548-04-9].

1,3,4,6,8,13-Гексагидрокси-10,11-диметилфенантро[1,10,9,8-*opqra*]перилен-7,14-дион.

Миқдори: 85 % дан кам эмас.

**Гиперозид [Hyperoside].**  $C_{21}H_{20}O_{12}$ . (М.м. 464,4). 1045000.

2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-β-*D*-галактопиранозил-окси-5,7-дигидроксихромен-4-он.

Хира сарик рангли игнасимон кристаллар. Метанолда эрийди.

Оптик зичлик (2.2.25). Метанол *R* даги эритмаси 257 нм ва 359 нм тўлқин узунликларида иккита максимум ютилиш соҳасига эга.

**Гипоксантин [Hypoxanthine].**  $C_5H_4N_4O$ . (М.м. 136,1). 1045300. [CAS: 68-94-0].

1*H*-Пурин-6-он.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун. Сувда жуда кам эрийди, қайнаётган сувда ўртача эрийди, кислоталарнинг ва ишқорий металллар гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди, 150 °С атрофидаги ҳароратда суюқланмасдан парчаланади.

Хроматография. Меркаптопурин (0096) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпқа қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Гипофосфит реактиви [Hypophosphorous reagent].** 1045200.

10 г натрий гипофосфит *R* кучсиз қиздириш билан 20 мл сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми хлорид кислота *R* билан 100 мл га етказилади, тиндирилади ва куйиб олинади ёки шиша толаси орқали филтрланади.

**Гистамин дигидрохлорид [Histamine dihydrochloride].** 1042800. [CAS: 56-92-8].

Гистамин дигидрохлорид (0143) га қаралсин.

**Гистамин эритмаси [Histamine solution].** 1042901.

Таркибида гистамин асоси ҳисобидан 0,1 мкг/мл гистамин фосфат ёки гистамин дигидрохлорид тутган 9 г/л натрий хлорид *R* эритмаси.

**Гистидин [Histidine].** 1187900. [CAS: 71-00-1].

(2*S*)-2-Амино-3-(1*H*-имидазол-4-ил)пропан кислота.

**Гистидин гидрохлорид моногидрати [Histidine monohydrochloride].**  $C_6H_{10}ClN_3O_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 209,6). 1043000. [CAS: 123333-71-1].

(*R,S*)-2-Амино-3-(имидазол-4-ил)пропан кислота гидрорхлорид моногидрати.

Рангсиз кристалл ёки кристаллсимон кукун. Сувда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 250 °С атрофида, парчланиш билан.

Хроматография. Гистамин дигидрохлорид (0143) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпқа қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Гитоксин [Gitoxin].**  $C_{41}H_{64}O_{14}$ . (М.м. 781). 1040200 [CAS: 4562-36-1].

Гликозид *Digitalis purpurea* L. 3β-(*O*-2,6-Дидеокси-β-*D*-рибо-гексопиранозил-(1→4)-*O*-2,6-дидеокси-β-*D*-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидеокси-β-*D*-рибо-гексопиранозилокси)-14,16β-дигидрокси--5β,14β-кард-20(22)-енолид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Сувда ва кўпгина органик эритувчиларда амалда эримайди, пиридинда эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : +20° дан +24° гача.

*Хлороформ R* — *метанол R* (50:50) эритувчилар аралашмасидаги 5 г/л концентрацияли эритмасини кўллаш орқали аниқлаш олиб борилади.

*Хроматография. Дигиталис барглари (0117)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Гликол кислота [Glycollic acid].**  $C_2H_4O_3$ . (М.м. 76,0). 1040800. [CAS: 79-14-1].

2-Гидроксисирка кислота.

Кристаллар. Сув, ацетон, 96 % спирт ва метанолда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати*: 80 °C атрофида.

**Глиоксал эритмаси [Glyoxal solution].** 1098400. [CAS: 107-22-2].

Таркибида 40 % (м/м) атрофида глиоксал сақлайди.

*Миқдорий таҳлил.* 1,000 г глиоксал эритмаси оғзи шиша пробка билан зич ёпилган колбага солинади, 20 мл 70 г/л *гидроксиламин гидрохлорид R* эритмаси ва 50 мл сув *R* кўшилади, 30 мин давомида сақланади ва индикатор сифатида 1 мл *метил қизили аралашган эритма R* дан фойдаланган ҳолда 1 *M* *натрий гидроксид эритмаси* билан қизил рангдан яшил рангга ўтганга қадар титрланади.

Параллел равишда назорат тажрибаси олиб борилади.

1 мл 1 *M* *натрий гидроксид эритмасига* 29,02 мг глиоксал ( $C_2H_2O_2$ ) мувофиқ келади.

**Глиоксаль гидроксанил [Glyoxalhydroxanil].**  $C_{14}H_{12}N_2O_2$ . (М.м. 240,3). 1041000. [CAS: 1149-16-2].

Глиоксальбис(2-гидроксанил).

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Қайноқ 96 % спирта эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати*: 200 °C атрофида.

**Глицерин (85 %) [Glycerol (85 per cent)].** 1040600.

*Глицерин (85 %) (0497)* га қаралсин.

**Глицерин (85 %) R1 [Glycerol (85 per cent) R1].** 1040601.

85 % *Глицерин (0497)* хусусий фармакопея мақоласида кўрсатилган талабларга мувофиқ келади ва А аралашмага синов ўтказишда диэтиленгликол ва мақолада кўрсатилган йулдош моддалар сақламаслиги керак.

**Глицерин [Glycerol].** 1040500. [CAS: 56-81-5].

*Глицерин (0496)* га қаралсин.

**Глицерин R1 [Glycerol R1].** 1040501.

*Глицерин (0496)* хусусий фармакопея мақоласида кўрсатилган талабларга мувофиқ келади ва А аралашмага синов ўтказишда диэтиленгликол ва

мақолада кўрсатилган қўшимча моддалар сақламаслиги керак.

**Глицерин-1-деcanoат [Glycerol 1-decanoate].**  $C_{13}H_{26}O_4$ . (М.м. 246,3). 1169400. [CAS: 2277-23-8].

(2*RS*)-2,3-Дигидроксипропилдеcanoат.

α-Монокаприн. 1-Монодеcanoил-*рацемат*-глицерол.

*Миқдори*: 99 % атрофида.

**Глицерин-1-октаноат [Glycerol 1-octanoate].**  $C_{11}H_{22}O_4$ . (М.м. 218,3). 1169500. [CAS: 502-54-5].

(2*RS*)-2,3-Дигидроксипропилдеканоат.

α-Монокаприлин. 1-Монооктаноил-*рацемат*-глицерол.

*Миқдори*: 99 % атрофида.

**Глицидол [Glycidol].**  $C_3H_6O_2$ . (М.м. 74,1). 1127800. [CAS: 556-52-5].

Кучсиз-ковушқоқ суюқлик, сув билан аралашади.

$d_4^{20}$ : 1,115 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,432 атрофида.

**Глицин [Glycine].** 1040700. [56-40-6].

*Глицин (0614)* га қаралсин.

**Глицин сувсиз [Glycine anhydride].**  $C_4H_6N_2O_2$ . (М.м. 114,1). 1192200. [CAS: 106-57-0].

Пиперазин-2,5-дион (2,5-ДКП).

**Глициррет кислота [Glycyrhetic acid].**  $C_{30}H_{46}O_4$ . (М.м. 470,7). 1040900. [CAS: 471-53-4].

Глицирретин кислота. 12,13-Дидегидро-3β-гидрокси-11-оксоолеан-30-оик кислота.

α- ва β-глициррет кислоталар аралашмаси бўлиб, кўп миқдорини β-изомер ташкил қилади.

Оқ рангдан сарғиш-жигаррангсимон ранггача бўлган кукун. Сувда амалда эримайди, сувсиз спирт ва 99,8 % сирка кислотада эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 145° дан + 155° гача.

Аниқлаш *сувсиз спирт R* даги 10,0 г/л концентрацияли эритмасидан фойдаланиб ўтказилади.

*Хроматография.* Аниқлашни юпка қатламли хроматография усулида (2.2.27) ўтказилади, юпка қатлам сифатида *силикагель GF<sub>254</sub> R* унинг суспензияси 0,25 % (*ҳажм/ҳажм*) *фосфор кислота R* нинг эритмасидан фойдаланиб тайёрланади. Хроматография пластинкасига 5 г/л *глициррет кислота эритмасининг хлороформ R* ва *метанол R* тенг ҳажмдаги аралашмасидан 5 мкл томизилади. *Метанол R* — *хлороформ R* (5:95) эритувчилар аралашмасида хроматографияланади. Эритувчилар фронти 10 см ўтгандан сўнг, 254 нм тўлқин узунлигида УБ-нурда кузатилади. Хроматограммада β-глициррет кислотага мос келувчи тўқ доғ ( $R_F$  0,3 атрофида) ва α-глициррет кислотага тўғри келувчи кичик доғ ( $R_F$  0,5 атрофида) кўриниши керак. Пластинкага *анис альдегид эритмаси R* пуркалади ва 10 мин давомида 100 °C дан 105 °C гача бўлган ҳароратда қиздирилади. Иккита доғлар ҳам тўқ кўкиш-бинафша рангга бўялиши керак; улар орасида кўкиш-бинафша рангли кичик доғ бўлиши руҳсат этилади.

**18α-Глициррет кислота [18α-Glycyrhetic acid].**  $C_{30}H_{46}O_4$ . (М.м. 470,7). 1127900. [CAS: 1449-05-4].

(20β)-3β-Гидрокси-11-оксо-18α-олеан-12-ен-29-оик кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувда амалда эримайди, сувсиз спиртда эрийди, метилен хлоридда ўртача эрийди.

**Глутамил эндопептидаза пептидли хариталаш учун [Glutamyl endopeptidase for peptide mapping].** 1173300. [CAS: 137010-42-5].

*Staphylococcus aureus* V8 (EC 3,4,21,19) штаммидан олинган юкори даражада тозаликдаги Эндопептидаза Glu-C.

**L-γ-Глутамил-L-цистеин [L-γ-Glutamyl-L-cysteine].** C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 250,3). 1157900. [CAS: 636-58-8].

**Глутамин кислота [Glutamic acid].** 1040400. [CAS: 56-86-0].

Глутамин кислотаси (0750) га қаралсин.

**L-Глутамин [L-Glutamine].** C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 146,2). 1203700. [CAS: 56-85-9].

(S)-2,5-Диамино-5-оксопентан кислота.

Оқ кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 185 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Глутар альдегид [Glutar aldehyde].** C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 100,1). 1098300. [CAS: 111-30-8].

Мойсимон суюқлик, сувда эрийди.

$n_D^{25}$ : 1,434 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 188 °C атрофида.

**L-Глутатион, оксидланган [L-Glutathione, oxidised].** C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 612,6). 1158000. [CAS: 27025-41-8].

Бис(L-γ-глутамил-L-цистеинилглицин)дисульфид.

**Глутар кислота [Glutaric acid].** C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 132,1). 1149700. [CAS: 110-94-1].

Пентанди кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

**Глюкоза [Glucose].** 1025700. [CAS: 50-99-7].

Глюкоза (0177) га қаралсин.

**Глюкозамин гидрохлорид [Glucosamine hydrochloride].** C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>5</sub>. (М.м. 215,6). 1040300. [CAS: 66-84-2].

D-Глюкозамин гидрохлорид.

Кристаллар. Сувда эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 100°, 30 минутдан кейин +47,5° гача камаяди.

Аниқлашни концентрацияси 100 г/л сув R эритмасидан фойдаланиб ўтказилади.

**D-Глюкурон кислота [D-Glucuronic acid].** C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>. (М.м. 194,1). 1119700. [CAS: 6556-12-3].

Миқдори: Вакуум остида қуритилган (2.2.32), курук модда ҳисобида 96 % дан кам бўлмаган C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>.

Сувда ва 96 % спиртда эрийди.

Мутаротация аниқланади:  $[\alpha]_D^{24}$ : + 11,7° → + 36,3°.

Миқдорий таҳлил. 0,150 г сувсиз метанол R да аралаштириб турган ҳолда эритилади ва 0,1 M тетрабутиламмоний гидроксид эритмаси билан потенциометрик титрланади (2.2.20), эритма ҳаводаги углерод диоксид таъсиридан ҳимоя қилган ҳолда эритилиши ва титрланиши керак.

1 мл 0,1 M тетрабутиламмоний гидроксид эритмасига 19,41 мг C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub> тўғри келади.

**Гольмий (III) оксид [Holmium oxide].** Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 377,9). 1043100. [CAS: 12055-62-8].

Дигольмий триоксид.

Сарғиш рангли кукун. Сувда амалда эримайди.

**Гольмий перхлорат эритмаси [Holmium perchlorate solution].** 1043101.

40 г/л гольмий (III) оксид R нинг 141 г/л (HClO<sub>4</sub>) перхлорат кислота R даги эритмаси.

**Гомоориентин [Homoorientin].** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>11</sub>. (М.м. 448,4). 1189500. [CAS: 4261-42-1].

2-(3,4-Дигидроксифенил)-6-β-D-глюкопиранозил-5,7-дигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он. Изоориентин.

Лютеолин-6-C-глюкозид.

**L-Гомоцистеинтиолактон гидрохлориди [L-Homocysteine thiolactone hydrochloride].** C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>ClNOS. (М.м. 153,6). 1136200. [CAS: 31828-68-9].

(3S)-3-Аминодигидротиофен-2(3H)-он гидрохлорид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 202 °C атрофида.

**DL-Гомоцистеин [DL-Homocysteine].** C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S. (М.м. 135,2). 1136100. [CAS: 454-29-5].

(2RS)-2-Амино-4-сульфанилбутан кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 232 °C атрофида.

**Гонадотропин, зардобли [Gonadotrophin, serum].** 1041200.

Эквин зардобли гонадотропин ветеринария учун (0719) га қаралсин.

**Гонадотропин, хорионик [Gonadotrophin, chorionic].** 1041100. [CAS: 9002-61-3].

Хорионик гонадотропин (0498) га қаралсин.

**Грамин [Gramine].** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 174,2). 1189400. [CAS: 87-52-5].

1-(1H-Индол-3-ил)-N,N-диметилметанамин.

Ёрмалар. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда эрийди, ацетонда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 132 °C дан 134 °C гача.

**Гуанидин гидрохлорид [Guanidine hydrochloride].** CH<sub>5</sub>N<sub>3</sub>HCl. (М.м. 95,5). 1098500. [CAS: 50-01-1].

Кристаллсимон кукун. Сув ва 96 % ли спиртда осон эрийди.

**Гуанин [Guanine].** C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O. (М.м. 151,1). 1041600. [CAS: 73-40-5].

2-Амино-1,7-дигидро-6H-пурин-6-он.

Оқ ёки деярли оқ рангли аморф кукун. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда кам эрийди, аммиак эритмасида ва ишқорий металл гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

**Гуммиарабик [Acacia].** 1000100.

Гуммиарабик (0307) га қаралсин.

**Гуммиарабик эритма [Acacia solution].** 1000101.

100 г гуммиарабик R 2 соат давомида механик аралаштиргич билан аралаштирилган ҳолда 1000 мл сув R да эритилади. 30 мин давомида 2000 g тезланиш билан шаффоф эритма ҳосил бўлгунига қадар центрифуга қилинади.

Сақланиши: 0 °C дан – 20 °C гача бўлган ҳароратда 250 мл сиғимли полиэтилен контейнерларда.

**Даидзеин [Daidzein].** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 254,2). 1178400. [CAS: 486-66-8].

7-Гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

**Даидзин [Daidzin].** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>. (М.м. 416,4). 1178300. [CAS: 552-66-9].

Даидзеин-7-О-глюкозид.

7-(β-D-Глюкопиранозилокси)-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

**Дантрон [Dantron].** C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 240,2). 1024500. [CAS: 117-10-2].

1,8-Дигидроксиантрахинон. 1,8-дигидроксиантрацен-9,10-дион.

Зарғалдоқ рангли кристалл кукун, сувда амалда эримайди, 96 % спиртда кам эрийди, ишқорий гидроксидлар эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 195 °C атрофида.

**n,n'-ДДД [p,p'-DDD].** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>4</sub>. (М.м. 320,0). 1125300. [CAS: 72-54-8].

1,1-Бис(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан.

Қайнаш ҳарорати: 193 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 109 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**n,n'-ДДЕ [p,p'-DDE].** C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>4</sub>. (М.м. 318,0). 1125500. [CAS: 72-55-9].

1,1-Бис(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан.

Қайнаш ҳарорати: 316 °C дан 317 °C гача.

Суюқланиш ҳарорати: 88 °C дан 89 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**n,n'-ДДТ [p,p'-DDT].** C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>5</sub>. (М.м. 354,5). 1125700. [CAS: 50-29-3].

1,1-Бис(4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан.

Қайнаш ҳарорати: 260 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 108 °C дан 109 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**o,n'-ДДД [o,p'-DDD].** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>4</sub>. (М.м. 320,0). 1125200. [CAS: 53-19-0].

1-(2-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**o,n'-ДДЕ [o,p'-DDE].** C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>4</sub>. (М.м. 318,0). 1125400. [CAS: 3424-82-6].

1-(2-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтилен.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**o,n'-ДДТ [o,p'-DDT].** C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>5</sub>. (М.м. 354,5). 1125600. [CAS: 789-02-6].

1-(2-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Дегидрокостус лактона [Dehydrocostus lactone].** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 230,3). 1194700. [CAS: 477-43-0].

(3aS,6aR,9aR,9bS)-3,6,9-Трисметилендекагидроазулено[4,5-b]фуран-2(3H)-он.

**2'-Дезоксиуридин [2'-Deoxyuridine].** C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 228,2). 1024800. [CAS: 951-78-0].

1-(2-Дезокси-β-d-эритро-пентофуранозил)-1H,3H-пиримидин-2,4-дион.

Суюқланиш ҳарорати: 165 °C атрофида.

Хроматография. Йодоксиуридин (0669) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади: 0,25 г/л эритмасидан 5 мкл суртилади; хроматограммада фақат битта асосий доғ кўриниши керак.

**4-Дезоксипиридоксин гидрохлорид [4-Desoxypyridoxine hydrochloride].** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>Cl. (М.м. 189,6). 1175500. [CAS: 148-51-6].

5-(Гидроксиметил)-2,4-диметилпиридин-3-ол.

**2-Дезокси-D-рибоза [2-Deoxy-D-ribose].** C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 134,1). 1163900. [CAS: 533-67-5].

Тиминоза. 2-Дезокси-D-эритро-пентоза.

**Дезметилмизонидазол [Desmethylnisonidazole].** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 187,2). 1185600. [CAS: 13551-92-3].

((2RS)-3-(2-Нитро-1H-имидазол-1-ил)пропан-1,2-диол.

Миқдори: 95 % дан кам эмас.

Сарик рангли кукун.

**Дейтерий оксид R1 [Deuterium oxide R1].** <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O. (М.м. 20,03). 1025301. [CAS: 7789-20-0].

Дейтерийланган сув.

Дейтерийланиш даражаси: 99,95 % дан кам эмас.

**Дейтерий оксид. [Deuterium oxide].** <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O. (М.м. 20,03). 1025300. [CAS: 7789-20-0].

Дейтерийланган сув.

Дейтерийланиш даражаси: 99,7 % дан кам эмас.

d<sub>20</sub><sup>20</sup>: 1,11 атрофида.

n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,328 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 101 °C атрофида.

**Дейтерий хлорид [Deuterium chloride].** <sup>2</sup>HCl. (М.м. 37,47). 1178800. [CAS: 7698-05-7].

Дейтерийланган хлорид кислота.

Газ.

Дейтерийланиш даражаси: 99 % дан кам эмас.

Огоҳлантириш: заҳарли.

**Дейтерий хлорид эритмаси [Deuterium chloride solution].** 1178801.

1 мл дейтерий хлорид R (38 % м/м) 5 мл дейтерий оксиди R билан аралаштирилади.

**Дейтерийланган ацетон [Deuterated acetone].** C<sub>3</sub><sup>2</sup>H<sub>6</sub>O. (М.м. 64,1). 1024900. [CAS: 666-52-4].

Ацетон-d<sub>6</sub>. (<sup>2</sup>H<sub>6</sub>)-Ацетон.

Дейтерийланиш даражаси: 99,5 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сув, диметилформамид, сувсиз спирт ва метанол билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,87 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,357 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 55 °C атрофида.

Сув ва дейтерий оксиди: 0,1 % дан кўп эмас.

**Дейтерийланган ацетонитрил [Deuterated acetonitrile]**.  $C_2^2H_3N$ . (М.м. 44,1). 1173100. [CAS: 2206-26-0].

Дейтерийланиш даражаси: 99,8 % дан кам эмас.

Рангсиз, шаффоф суюқлик, сув, ацетон ва метанол билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,78 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,344 атрофида.

**Дейтерийланган диметилсульфоксид [Deuterated dimethyl sulphoxide]**.  $C_2^2H_6OS$ . (М.м. 84,2). 1025100. [CAS: 2206-27-1].

( $^2H_6$ )-Диметилсульфоксид. Диметилсульфоксид- $d_6$ .

Дейтерийланиш даражаси: 99,8 % дан кам эмас.

Ковушқоқ, амалда рангсиз, кучли гигроскопик суюқлик. Сув, ацетон ва сувсиз спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,18 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 20 °C атрофида.

Сув ва дейтерий оксиди: 0,1 % дан кўп эмас.

Сақланиши: герметик идишда.

**Дейтерийланган метанол [Deuterated methanol]**.  $C^2H_4O$ . (М.м. 36,1). 1025200. [CAS: 811-98-3].

( $^2H$ )-Метанол. Метанол- $d$ .

Дейтерийланиш даражаси: 99,8 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сув, 96 % спирт ва метилхлорид билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,888 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,326 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 65,4 °C.

**Дейтерийланган сирка кислота [Deuterated acetic acid]**.  $C_2^2H_4O_2$ . (М.м. 64,1). 1101100. [CAS: 1186-52-3].

Тетрадейтеросирка кислота. Сирка- $d_3$  кислота- $d$ .

Дейтерийланиш даражаси: 99,7 % дан кам эмас.

$d_{20}^{20}$ : 1,12 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,368 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 115 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 16 °C атрофида.

**Дейтерийланган триметилсилилпропионат натрий [Deuterated sodium trimethylsilylpropionate]**.  $C_6H_9^2H_4NaO_2Si$ . (М.м. 172,3). 1179100. [CAS: 24493-21-8].

Натрий 3-(триметилсилил)(2,2,3,3- $^2H_4$ )пропионат. TSP- $d_4$ .

Дейтерийланиш даражаси: 98 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ кукун.

**Дейтерийланган хлороформ [Deuterated chloroform]**.  $C^2HCl_3$ . (М.м. 120,4). 1025000. [CAS: 865-49-6].

( $^2H$ )-Хлороформ. Хлороформ- $d$ .

Дейтерийланиш даражаси: 99,7 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда амалда эрмайди, ацетон, 96 % спирт ва эфир билан аралашади. Кумуш фольга билан барқарорлаштириш мумкин.

$d_{20}^{20}$ : 1,51 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,445 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 60 °C атрофида.

Сув ва дейтерий оксиди: 0,05 % дан кўп эмас.

**Декан [Decane]**.  $C_{10}H_{22}$ . (М.м. 142,3). 1024600. [CAS: 124-18-5].

Рангсиз суюқлик. Сувда амалда эрмайди.

$n_D^{20}$ : 1,411 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 174 °C атрофида.

**Деканаль [Decanal]**.  $C_{10}H_{20}O$ . (М.м. 156,3). 1149200. [CAS: 112-31-2].

Децил альдегид.

Мойсимон, рангсиз суюқлик, сувда амалда эрмайди.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган деканаль, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Шириң апелсин мойи (1811) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Деканол [Decanol]**.  $C_{10}H_{22}O$ . (М.м. 158,3). 1024700. [CAS: 112-30-1].

1-Деканол.

6 °C ҳароратда қотиб қоладиган, ковушқоқ суюқлик.

Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртта эрийди.

$n_D^{20}$ : 1,436 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 230 °C атрофида.

**Декстран кўки 2000 [Blue dextran 2000]**. 1011700. [CAS: 9049-32-5].

Ўртача молекуляр массадаги  $2 \times 10^6$  декстрандан, моддани кўк рангга бўйядиган, полициклик хромофорни киритиб тайёрланади.

Алмашиниш даражаси 0,017. Музлатиш билан куриштилади.

Сув R ва тузларнинг сувдаги эритмаларида тез ва тўлиқ эрийди.

Оптик зичлик (2.2.25). 1 г/л эритмаси фосфат буфер эритмаси pH 7,0 R да, 280 нм тўлқин узунлигида ютилиш максимумига эга.

**Декстран хроматография учун, кўндаланг тикилган R2 [Dextran for chromatography, cross-linked R2]**. 1025500.

Молекуляр массалари  $15 \times 10^2$  дан  $30 \times 10^3$  гача бўлган пептид ва оксилларни ажратиш учун яроқли шарсимон шаклдаги гранулалар. Курук гранулалар 20 мкм дан 80 мкм гача диаметрга эга.

**Декстран хроматография учун, кўндаланг тикилган R3 [Dextran for chromatography, cross-linked R3]**. 1025600.

Молекуляр массалари  $4 \times 10^3$  дан  $15 \times 10^4$  гача бўлган пептид ва оксилларни ажратиш учун яроқли шарсимон шаклдаги гранулалар. Курук гранулалар 40 мкм дан 120 мкм гача диаметрга эга.

**Декстроза [Dextrose]**. 1025700. [CAS: 50-99-7].

Глюкоза R га қаралсин.

**Дельтаметрин [Deltamethrin]**.  $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$ . (М.м. 505,2). 1125800. [CAS: 52918-63-5].

Қайнаш ҳарорати: 300 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 98 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин

**14-Деокия-11,12-дидегидроандрографолид** [**14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide**].  $C_{20}H_{28}O_4$ . (М.м. 332,4). 1198300. [CAS: 42895-58-9].

3-[(1E)-2-[(1R,4aS,5R,6R,8aR)-6-гидрокси-5-гидроксиметил]-5,8а-диметил-2-метиленадекагидронаф-талин-1-ил]этилен]фуран-2(5H)-он.

**Демеклоциклина гидрохлорид** [**Demeclocycline hydrochloride**]. 1145600.

Демеклоциклин гидрохлорид (0176) га қаралсин.

**Деметилфлумазенил** [**Demethylflumazenil**].

$C_{14}H_{12}FN_3O_3$ . (М.м. 289,3). 1149300. [CAS: 79089-72-8].

Этил-8-фторо-6-оксо-5,6-дигидро-4H-имидазол [1,5-a][1,4]бензодиазепин-3-карбоксилат.

Рангсиз игнасимон кристаллар, диметилсульфоксид ва қайноқ метанолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 288 °C атрофида.

**3,3'-Диаминобензидина тетрагидрохлорид** [**3,3'-Diaminobenzidine tetrahydrochloride**].  $C_{12}H_{18}Cl_4N_4 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 396,1). 1098000. [CAS: 7411-49-6].

3,3',4,4'-Дифенилтетрамин.

Деярли оқ ёки бироз пушти рангли кукун. Сувда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 280 °C атрофида, парчаланиш билан.

**1,2-Диамин-4,5-метилendioксибензол дигидрохлорид** [**1,2-Diamino-4,5-methylenedioxybenzene dihydrochloride**].  $C_7H_{10}Cl_2N_2O_2$ . (М.м. 225,1). 1202100. [CAS: 81864-15-5].

2H-1,3-бензодиоксол-5,6-диамин дигидрохлорид.

Миқдори: 99 % дан кам бўлмаган (ЮССХ).

**Ди(2-этилгексил)фталат** [**Di (2-ethylhexyl) phthalate**].  $C_{24}H_{38}O_4$ . (М.м. 390,5). 1028100.

Ди(2-этилгексил)бензол-1,2-дикарбоксилат.

Шаффоф, мойсимон суюқлик. Сувда амалда эримади, органик эритувчиларда эрийди.

$n_D^{20}$ : 0,98 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,486 атрофида.

Қовушқоқлик (2.2.9): 80 мПа·сек атрофида.

**Ди(октадецил)-3,3'-тиодипропионат** [**Diocetadecyl 3,3'-thiodipropionate**].  $C_{42}H_{82}O_4S$ . (М.м. 683). 1031900. [CAS: 693-36-7].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда амалда эримади, петролейн эфирда осон эрийди, ацетон, 96 % спирт ва метилэтилэфирда ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 58 °C дан 67 °C гача.

**Ди-н-октилфталат** [**Di-n-octyl phthalate**].  $C_{24}H_{38}O_4$ . (М.м. 390,6). 1203500. [CAS: 117-84-0].

Диоктилбензол-1,2-дикарбоксилат.

Рангсиз, қовушқоқ суюқлик, сувда эримади.

Зичлик: 0,98 г/мл (20 °C) атрофида.

**Диазинон** [**Diazinon**].  $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$ . (М.м. 304,3). 1125900. [CAS: 333-41-5].

Қайнаш ҳарорати: 306 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мл изооктандаги) ишлатилиши мумкин.

**Диазобензолсульфон кислота эритмаси R1** [**Diazobenzenesulphonic acid solution R1**]. 1026500.

0,9 г сульфанил кислота R 30 мл хлорид кислота, суюлтирилганси R ва 70 мл сув R аралашмасида эритилади. Олинган эритмадан 3 мл олиб, унга 3 мл 50 г/л натрий нитрит R эритмаси қўшилади. Муз ҳаммомида 5 мин давомиди совитилади, кейин 12 мл натрий нитрит эритмаси қўшилади, яна совитилади ва эритмани ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади. Реактив муз ҳаммомида туширилади. Бевосита қўллашдан олдин 15 минут давомиди муз ҳаммомида сақлаган ҳолда тайёрланади.

**Диаммоний 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфонат)** [**Diammonium 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonate)**].  $C_{18}H_{24}N_6O_6S_4$ . (М.м. 548,7). 1153000. [CAS: 30931-67-0]. ABTS.

Диаммоний 2,2'-(диазадедидилен)бис[3-этил-2,3-дигидробензотиазол-6-сульфонат].

Қаттиқ фаза имунофермент таҳлили учун яроқли хромоген субстрат.

Сувда осон эрийдиган яшил таблеткалар.

pH (2.2.3): 0,1 г/л концентрацияли эритма учун 4,2 дан 5,8 гача.

**Диатомли тупроқ** [**Diatomaceous earth**]. 1025900. [CAS: 91053-39-3].

Тошга айланган диатомли сув ўтлари ёки уларни бўлақларининг кремний қобиқларидан олинган, оқ ёки деярли оқ рангдаги майда грануланган кукун. Сув ва 96 % спиртда амалда эримади.

Микроскоп ёрдамида × 500 катталаштириш билан идентификацияланади.

**Диатомли тупроқ газ хроматографияси учун** [**Diatomaceous earth for gas chromatography**]. 1026000.

Тошга айланган диатомли сув ўтлари ёки унинг бўлақларининг кремний қобиқларидан олинган, оқ ёки деярли оқ рангдаги майда грануланган кукун. Сув ва 96 % спиртда амалда эримади. Микроскопда × 500 катталаштириш билан идентификацияланади. Хлорид кислота R билан қайта ишлаш ва сув R билан ювиш орқали тозаланади.

Заррачалар ўлчами: № 180 элакда 5 % дан кўп бўлмаган миқдорда қолиши ва № 125 элакдан 10 % дан кўп бўлмаган миқдорда ўтши керак.

**Диатомли тупроқ газ хроматографияси учун R1** [**Diatomaceous earth for gas chromatography R1**]. 1026100.

Тошга айланган диатомли сув ўтлари ёки унинг бўлақларининг кремний қобиқларидан олинган, оқ ёки деярли оқ рангдаги майда грануланган кукун. Сув ва 96 % спиртда амалда эримади.

Микроскопда × 500 катталаштириш билан идентификацияланади. Хлорид кислота R билан қайта ишлаш ва сув R билан ювиш орқали тозаланади.

Заррачалар ўлчамлари. № 250 элакда 5 % дан кўп бўлмаган қолиши ва № 180 элакдан 10 % дан кўп бўлмаган ўтиши керак.

**Диатомли тупроқ газ хроматографияси учун R2** [**Diatomaceous earth for gas chromatography R2**]. 1026200.

Тошга айланган диатомли сув ўтлари ёки унинг бўлақларининг кремний қобиқларидан олинган, оқ ёки деярли оқ рангдаги майда грануланган кукун.

Солиштирма сирт юзаси 0,5 м<sup>2</sup>/г атрофида. Сув ва 96 % спиртда амалда эрмайди.

Микроскопда × 500 катталаштириш билан идентификацияланади. *Хлорид кислота R* билан қайта ишлаш ва сув *R* билан ювиш орқали тозаланади.

*Заррачалар ўлчамлари*. № 180 элакда 5 % дан кўп бўлмаган қолиши ва № 125 элакдан 10 % дан кўп бўлмаган ўтиши керак.

**Диатомли тупроқ газ хроматографияси учун, силанланган [Diatomaceous earth for gas chromatography, silanised]. 1026300.**

*Диатомли тупроқ газ хроматографияси учун R*, диметилдихлорсилан ёки бошқа мос силанловчи реагентлар билан силанлаган.

**Диатомли тупроқ газ хроматографияси учун, силанланган R1 [Diatomaceous earth for gas chromatography, silanised R1]. 1026400.**

Майдаланган ўтга чидамли қизил гиштдан олинади ва диметилдихлорсилан ёки бошқа мос силанловчи реагентлар билан силанланади. *Хлорид кислота R* билан қайта ишланади ва сув *R* билан ювиш орқали тозаланади.

**Дибромметан [Dibromomethane]. CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>.**

(М.м. 173,8). 1195500. [CAS: 74-95-3].

Сувда кам эрийдиган рангсиз суюқлик.

*Қайнаш ҳарорати*: 96 °С атрофида.

**Дибутил эфир [Dibutyl ether]. C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O. (М.м. 130,2). 1026700. [CAS: 142-96-1].**

Рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда амалда эрмайди, сувсиз спирт ва эфир билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,77 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,399 атрофида.

*Агар дибутил эфир пероксид синовидан ўтмаса, ҳайдалмайди.*

*Пероксидлар*. 8 мл калий йодидли крахмал эритмаси *R* билан сиғими 12 мл ва диаметри 1,5 см атрофида бўлган, оғзи маҳкам ёпиладиган шиша тикинли цилиндрга қуйилади, синовдаги эфир билан тўлиқ тўлдирилади ва оғзи пробка билан ёпилиб аралаштирилади. Қоронғи жойда 30 мин давомида сақланади; ранги ўзгармаслиги керак.

Ёрликда қўшилган стабилизаторнинг номи ва концентрацияси кўрсатилади.

**Дибутиламин [Dibutylamine]. C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N. (М.м. 129,3). 1126000. [CAS: 111-92-2].**

*N*-Бутилбутан-1-амин.

Рангсиз суюқлик,

$n_D^{20}$ : 1,417 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати*: 159 °С атрофида.

**Дибутиламмоний фосфат ион бугларини ҳосил қилиш учун [Dibutylammonium phosphate for ion-pairing]. 1168800.**

Ди-*n*-бутиламинни 10 % дан 15 % гача (*ҳажм/ҳажм*) концентрацияли ва фосфор кислотасининг 12 % дан 17 % гача (*ҳажм/ҳажм*) концентрацияли суви, ион-буг юкори самарали суюқлик хроматографияси учун ярқили рангсиз эритмаси.

**Дибутилфталат [Dibutyl phthalate]. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 278,3). 1026800. [CAS: 84-74-2].**

Дибутилбензол-1,2-дикарбоксилат.

Шаффоф, рангсиз ёки кучсиз рангли мойсимон суюқлик. Сувда жуда кам эрийди, ацетон, 96 % спирт ва эфир билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,043 дан 1,048 гача.

$n_D^{20}$ : 1,490 дан 1,495 гача.

**Диванадий (V) оксид [Divanadium pentoxide]. V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 181,9). 1034000. [CAS: 1314-62-1].**

Ванадий ангидрид.

*Миқдори*: 98,5 % дан кам бўлмаган.

Сариқ-жигаррангдан занг-жигарранг рангли кукун. Сувда кам эрийди, концентранган минерал кислота-ларда ва ишқорий металллар гидроксидлари эритмаларида туз ҳосил қилиб эрийди.

*Тиниқлик*. 1 г ванадий (V) оксиди 10 мл *сульфат кислота R* билан 30 мин давомида қиздирилади, совитилади ва шу кислота билан ҳажм 10 мл га етказилади. Эритма шаффоф бўлиши керак (2.2.1).

*Водород пероксидга сезгирлиги*. Тиниқлик синовини учун тайёрланган 1,0 мл эритмага, эҳтиёткорлик билан сув *R* қўшиб, эритманинг ҳажми 50,0 мл га етказилади (синалаётган эритма). 0,5 мл синалаётган эритмага 0,1 мл 0,1 г/л (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) *водород пероксид суюлтирилган эритмаси R* эритмаси қўшилади. Олинган эритманинг ранги 0,5 мл синов эритмаси ва 0,1 мл сув *R* дан тайёрланган назорат эритма ранги билан солиштирилганда унга нисбатан аниқ зарғалдоқ ранг бўлиши керак. Синов эритмасининг зарғалдоқ ранги *водород пероксид суюлтирилган эритмаси R* нинг 0,1 г/л эритмасидан 0,4 мл қўшилгандан кейин зарғалдоқ-сариқ рангга ўтиши керак.

*Қуйдиришдан кейинги масса йўқотиши*. 1,0 % дан кўп эмас.

Аниқлашни (700 ± 50) °С ҳароратда 1,00 г массадаги намунада ўтказилади.

*Миқдорий таҳлил*. 0,200 г ванадий (V) оксиди 20 мл 70 % (м/м) *сульфат кислотаси R* да қиздириш билан эритилади, устига 100 мл сув *R* ва 0,02 М калий перманганат эритмасидан қизғиш рангга келгунча қўшилади. Ортиқча калий перманганат 30 г/л *натрий нитрит R* эритмаси қўшилиши билан рангсизланади, кейин 5 г *мочевина R* ва 80 мл 70 % (м/м) *сульфат кислота R* қўшилади, совитилади ва тезда 0,1 М *темир сульфат эритмаси* билан яшилсимон-қизил рангга келгунча титрланади. Бунда индикатор сифатида 0,1 мл *ферроин R* дан фойдаланилади.

1 мл 0,1 М *темир сульфат эритмасига* 9,095 мг V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> мувофиқ келади.

**Диванадий (V) оксидининг сульфат кислотадаги эритмаси [Divanadium pentoxide solution in sulphuric acid]. 1034001.**

0,2 г *диванадий (V) оксиди R* 4 мл *сульфат кислота R* да эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100 мл га етказилади.

**Дигидрокапсаинин [Dihydrocapsaicin]. C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>. (М.м. 307,4). 1148100. [CAS: 19408-84-5].**

*N*-[(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метил]-8-метилнонаамид.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун, совуқ сувда амалда эрмайди, сувсиз спиртда осон эрийди.

**10,11-Дигидрокарбамазепин [10,11-Dihydrocarbamazepine]. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O. (М.м. 238,3). 1028900. [CAS: 3564-73-6].**



10,11-Дигидро-5*H*-добензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид.  
Суюқланиш ҳарорати: 205 °C дан 210 °C гача.

**Дигидрокарвон [Dihydrocarvone].** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O.  
(М.м. 152,2). 1160900. [CAS: 7764-50-3].

*n*-Мент-8-ен-2-он.

2-Метил-5-(1-метилэтилен)циклогексанон.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган дигидрокарвон, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Зира мойи (1817) хусусий фармакопея мақоласидаги хроматографик профил синовига мувофиқ газ хроматографияси (2.2.28) усулида ёрдамида аникланади.

Миқдори ички нормализация усули билан ҳисоблаб чиқилган:

- бош компонент (транс-дигидрокарвон): 70 % дан кам эмас;

- умумий цис- ва транс-дигидрокарвон: 98 % дан кам эмас.

**5,7-Дигидрокси-4-метилкумарин [5,7-Dihydroxy-4-methylcoumarin].** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 192,2). 1149400. [CAS: 2107-76-8].

5,7-Дигидрокси-4-метил-2*H*-1-бензопиран-2-он.

Енгил сариқ рангли кукун, сувда амалда эримайди, 96 % спиртда ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 295 °C дан 303 °C гача.

**Дигидроксинафталин [Dihydroxynaphthalene].** 1029000. [CAS: 132-86-5].

1,3-Дигидроксинафталин *R* га қаралсин.

**1,3-Дигидроксинафталин [1,3-Dihydroxynaphthalene].** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 160,2). 1029000. [CAS: 132-86-5].

Нафталин-1,3-диол.

Кристаллсимон кукун, одатда жигаррангсимон-бинафша рангли. Сув ва 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 125 °C атрофида.

**2,7-Дигидроксинафталин [2,7-Dihydroxynaphthalene].** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 160,2). 1029100. [CAS: 582-17-2].

Нафталин-2,7-диол.

Игнасимон кристаллар. Сув ва 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 190 °C атрофида.

**2,7-Дигидроксинафталин эритма [2,7-Dihydroxynaphthalene solution].** 1029101.

10 мг 2,7-дигидроксинафталин *R* 100 мл сульфат кислота *R* да эритилади ва рангсизлангунча ушлаб турилади.

Сақланиши: ярқилик муддати 2 сутка.

**Дигитоксин [Digitoxin].** 1028800. [CAS: 71-63-6].

Дигитоксин (0078) га қаралсин.

**Дигитонин [Digitonin].** C<sub>56</sub>H<sub>92</sub>O<sub>29</sub>. (М.м. 1229). 1028700. [CAS: 11024-24-1].

3β-[*O*-β-*D*-Глюкопиранозил-(1→3)-*O*-β-*D*-галактопиранозил-(1→2)-*O*-[β-*D*-ксилопиранозил-(1→3)]-*O*-β-*D*-галактопиранозил-(1→4)-*O*-β-*D*-галактопиранозилокси]-(25*R*)-5α-спиростан-2α,15β-диол.

Кристаллар. Сувда амалда эримайди, сувсиз спиртда ўртача эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Диглицин [Diglycine].** C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 132,1). 1191700. [CAS: 556-50-3].

2-[(2-Аминоацетил)амино]сирка кислота.  
Глицилглицин.

**Дигоксин [Digoxin].** 1203400.

Дигоксин (0079) га қаралсин.

**Дидодецил-3,3'-тиодипропионат [Didodecyl 3,3'-thiodipropionate].** C<sub>30</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>S. (М.м. 514,8). 1027700. [CAS: 123-28-4].

Оқ рангли кристаллсимон кукун. Сувда амалда эримайди, ацетон ва петролейн эфирида осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 39 °C атрофида.

**Дидокозагексаеноин [Didocosahexaenoin].** C<sub>47</sub>H<sub>68</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 713,0). 1142700. [CAS: 88315-12-2].

Докозагексан кислотаси диглицериди (C22:6). Дидокозагексаеноат глицерин. (*all-Z*)-Докозагексаен кислотаси диэфири, пропан-1,2,3-триол билан.

**5,7-Дийодхинолин-8-ол [5,7-Diiodoquinolin-8-ol].** C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>I<sub>2</sub>NO. (М.м. 397,0). 1157100. [CAS: 83-73-8].

5,7-Дийодоксин.

Сарғиш-жигарранг рангли кукун, ацетон ва 96 % спиртда ўртача эрийди.

Миқдори: 95 % дан кам бўлмаган C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>I<sub>2</sub>NO.

**Диизобутилкетон [Di-isobutylketone].** C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O. (М.м. 142,2). 1029200. [CAS: 108-83-8].

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда кам эрийди, қўп органик эритувчилар билан аралашади.

*n*<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,414 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 168 °C атрофида.

**Диизопропил эфир [Di-isopropyl ether].** C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O. (М.м. 102,2). 1029300. [CAS: 108-20-3].

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спирт ва эфир билан аралашади.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 0,723 дан 0,728 гача.

Қайнаш ҳарорати: 67 °C дан 69 °C гача.

Агар диизопропил эфир пероксид синовидан ўтмаса, қайта ҳайдалмайди.

Пероксидлар. 8 мл калий йодидли крахмал эритмаси *R* сизими 12 мл ва диаметри 1,5 см атрофида бўлган, оғзи маҳкам ёпилган шиша тикинли цилиндрга қуйилади, синовдаги эфир билан тўлдирилади ва оғзи ёпилиб аралаштирилади. Қоронғи жойда 30 мин давомида сақланади; ранги ўзгармаслиги керак.

Ёрликда қўшилган стабилизаторнинг номи ва концентрацияси кўрсатилади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

***N,N*-Диизопропилэтиламин [N,N-Diisopropylethylamine].** C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N. (М.м. 129,2). 1204600. [CAS: 7087-68-5].

*N*-этил-*N*-(пропан-2-ил)пропан-2-амин.

*N*-этилдиизопропиламин.

Шаффоф, рангсиз ёки оч сариқ суюқлик.

Қайнаш ҳарорати: 127 °C атрофида.

***N,N'*-Диизопропилэтилендиамин [N,N'-Diisopropylethylenediamine].** C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 144,3). 1140600. [CAS: 4013-94-9].

*N,N'*-Бис(1-метилэтил)-1,2-этандиамин.

Рангсиз ёки сариқ, коррозия чакирувчан, осон алангаланадиган, гигроскопик суюқлик.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 0,798 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,429 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 170 °C атрофида.

**Дикалий гидрофосфат [Dipotassium hydrogen phosphate].**  $K_2HPO_4$ . (М.м. 174,2). 1033000. [CAS: 7758-11-4].

Оқ рангли кристалл кукун, гигроскопик. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Дикалий гидрофосфат тригидрат [Dipotassium hydrogen phosphate trihydrate].**  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ . (М.м. 228,2). 1157600. [CAS: 16788-57-1].

Рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ кукун, ёки кристаллар, сувда осон эрийди.

**Дикалий сульфат [Dipotassium sulfate].**  $K_2SO_4$ . (М.м. 174,3). 1033100. [CAS: 7778-80-5].

Рангсиз кристаллар, сувда эрийди.

**Дикарбоксидин гидрохлорид [Dicarboxidine hydrochloride].**  $C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_6$ . (М.м. 461,3). 1026900. [CAS: 56455-90-4].

Дигидрохлорид 4,4'-[(4,4'-диаминобифенил-3,3'-диил)диокси]дибутан кислота.

**2,2'-Ди(октадецилокси)-5,5'-спироби(1,3,2-диоксафосфорин-ан) [2,2'-Di(octadecyloxy)-5,5'-spirobi(1,3,2-dioxaphosphorin-ane)].**  $C_{41}H_{82}O_6P_2$ . (М.м. 733). 1031800.

Оқ рангдаги қаттиқ мумсимон модда. Сувда амалда эрмайди, гидрокарбонат эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 40 °C дан 70 °C гача.

**Диметикон [Dimeticone].** 1105400. [CAS: 9006-65-9].

Диметикон (0138) га қаралсин.

**Диметил-β-циклодекстрин [Dimethyl-β-cyclodextrin].**  $C_{56}H_{98}O_{35}$ . (М.м. 1331). 1169100. [CAS: 51166-71-3].

Гептакис (2,6-ди-О-метил)цикломальтогептаноза.

Циклогептакис-(1→4)-(2,6-ди-О-метил-α-D-глюкопиранозил). 2<sup>A</sup>,2<sup>B</sup>,2<sup>C</sup>,2<sup>D</sup>,2<sup>E</sup>,2<sup>F</sup>,2<sup>G</sup>,6<sup>A</sup>,6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>D</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>,6<sup>G</sup>-Тетрадека-О-метил-β-циклодекстрин.

Оқ ёки деярли оқ кукун.

**Диметиламин [Dimethylamine].**  $C_2H_7N$ . (М.м. 45,08). 1168900. [CAS: 124-40-3].

N-метилметанамин.

Рангсиз, ёнгин жихатидан хавfli газ.

Қайнаш ҳарорати: 7 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: - 92,2 °C атрофида.

**Диметиламин эритмаси [Dimethylamine solution].** 1168901.

400 г/л диметиламин R эритмаси.

Рангсиз, шаффоф эритма.

Зичлик: 0,89 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 54 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: — 37 °C атрофида.

**Диметиламинобензальдегид [Dimethylaminobenzaldehyde].**  $C_9H_{11}NO$ . (М.м. 149,2). 1029800. [CAS: 100-10-7].

4-Диметиламинобензальдегид. Оқ ёки сарғиш-оқ рангли кристаллар. 96 % ли спирт ва суюлтирилган кислота-ларда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 74 °C атрофида.

**Диметиламинобензальдегид эритмаси R1 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R1].** 1029801.

0,2 г диметиламинобензальдегид R 20 мл 96 % спирт R да эритилади, 0,5 мл хлорид кислотаси R қўшилади, ҳосил бўлган эритма қўмир фаоллаштирилган R билан чайқатилади ва филтрланади. Эритманинг ранги йод эритмаси R3 рангидан интенсив бўлмаслиги керак. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Диметиламинобензальдегид эритмаси R2 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R2].** 1029802.

0,2 г диметиламинобензальдегид R 4,5 мл сув R ва 5,5 мл хлорид кислотаси R аралашмасида қиздиришсиз эритилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Диметиламинобензальдегид эритмаси R6 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R6].** 1029803

0,125 г диметиламинобензальдегид R 35 мл сув R ва 65 мл сульфат кислота R совитилган аралашмасида эритилади, 0,1 мл 50 г/л темир (III) хлорид R эритмаси қўшилади.

Фойдаланишидан олдин 24 соат ёруғликдан химояланган жойда сақланади.

Сақланиши: хона ҳароратида сақланганда 1 ҳафта давомида ишлатилсин; музлатгичда сақланган тақдирда бир неча ойлар давомида ишлатиш мумкин.

**Диметиламинобензальдегид эритмаси R7 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R7].** 1029804.

1,0 г диметиламинобензальдегид R 50 мл хлорид кислотаси R да эритилади ва 50 мл 96 % спирт R қўшилади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

Яроқлилиқ муддати 1 ой.

**Диметиламинобензальдегид эритмаси R8 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R8].** 1029805.

0,25 г диметиламинобензальдегид R 5 г фосфор кислотаси R, 45 мл сув R ва 50 г сирка кислотаси, сувсиз R аралашмасида эритилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Диметиламинобензальдегид эритмаси R9 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R9].** 1029806.

1,0 г диметиламинобензальдегид R 3,5 мл перхлорат кислотасида (600 г/л  $HClO_4$ ) эритиб олинад ва аста-секин 6,5 мл 2-пропанол R қўшилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**4-Диметиламинодолчин альдегид [4-Dimethylaminocinnamaldehyde].**  $C_{11}H_{13}NO$ . (М.м. 175,2). 1029900. [CAS: 6203-18-5].

3-(4-Диметил-аминофенил)проп-2-еналь.

Зарғалдоқ рангдан зарғалдоқ-жигарранг ранггача бўлган кристаллар ёки кукун. Ёруғликка сезгир.

Суюқланиш ҳарорати: 138 °C атрофида.

**4-Диметиламинодолчин альдегид эритмаси [4-Dimethylaminocinnamaldehyde solution].** 1029901.

2 г 4-диметиламиндолчин альдегид R 100 мл хлорид кислота R1 ва 100 мл сувсиз спирт R аралашмасида эритилади.

Фойдаланишидан олдин эритма сувсиз спирт R билан 4 марта суюлтирилади.

**Диметиламинонафталинсульфонил хлорид**  
[Dimethylaminonaphthalenesulphonyl chloride].

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub>S. (М.м. 269,8). 1030000. [CAS: 605-65-2].

5-Диметиламино-1-нафталинсульфонилхлорид.

Сарик рангли кристалл кукун. Сувда кам эрийди, метанолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 70 °C атрофида.

**3-Диметиламинофенол** [3-Dimethylaminophenol].

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO. (М.м. 137,2). 1156500. [CAS: 99-07-0].

3-(Диметиламино)фенол.

Кулранг рангли кукун, сувда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 80 °C атрофида.

**Диметиламиноэтанол** [Dimethylaminoethanol].

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO. (М.м. 89,1). 1195600. [CAS: 108-01-0].

2-(диметиламино)1-этанол.

Рангсиз ёки озрок сарик рангли суюқлик, сув билан аралашади.

Қайнаш ҳарорати: 135 °C атрофида.

**2-(Диметиламино)этилметакрилат** [2-(Dimethylamino)ethylmethacrylate].

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 157,2). 1147200. [CAS: 2867-47-2].

2-(Диметиламино)этил 2-метилпропеноат.

$d_4^{20}$ : 0,930 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 187 °C атрофида.

**Диметиланилин** [Dimethylaniline]. 1030100.

[CAS: 121-69-7].

N,N-Диметиланилин R га қаралсин.

**2,3-Диметиланилин** [2,3-Dimethylaniline].

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N. (М.м. 121,2). 1105300. [CAS: 87-59-2].

2,3-Ксилидин.

Сарғиш рангдаги суюқлик. Сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда эрийди.

$d_4^{20}$ : 0,993 дан 0,995 гача.

$n_D^{20}$ : 1,569 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 224 °C атрофида.

**2,6-Диметиланилин** [2,6-Dimethylaniline].

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N. (М.м. 121,2). 1030200. [CAS: 87-62-7].

2,6-Ксилидин.

Рангсиз суюқлик, сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда эрийди.

$d_4^{20}$ : 0,98 атрофида.

**2,6-Диметиланилин гидрохлорид** [2,6-Dimethylaniline hydrochloride].

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClN. (М.м. 157,6). 1169000. [CAS: 21436-98-6].

2,6-Диметилбензоламин гидрохлорид. 2,6-Ксилидин гидрохлорид.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас.

**N,N-Диметиланилин** [Dimethylaniline].

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N. (М.м. 121,2). 1030100. [CAS: 121-69-7].

Шаффоф, мойсимон суюқлик. Янги ҳайдалган диметиланилин амалда рангсиз, сақлаш пайтида қизғиш-

жигарранггача бўялади. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда осон эрийди.

$n_D^{20}$ : 1,558 атрофида.

Қайнаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 192 °C дан 194 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда ҳайдалиши керак.

**Диметилацетамид** [Dimethylacetamide].

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO. (М.м. 87,1). 1029700. [CAS: 127-19-5].

N,N-Диметилацетамид.

Миқдори: 99,5 % дан кам эмас.

Рангсиз суюқлик. Сув ва кўпгина органик эритувчилар билан аралашади.

$d_4^{20}$ : 0,94 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,437 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 165 °C атрофида.

**2,4-Диметил-6-учламчи-бутилфенол** [2,4-Dimethyl-6-tert-butylphenol].

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O. (М.м. 178,3). 1126500. [CAS: 1879-09-0].

**Диметилглиоксим** [Dimethylglyoxime].

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 116,1). 1030400. [CAS: 95-45-4].

2,3-Бутандиондиоксим.

Оқ рангли кристалл кукун ёки рангсиз кристаллар. Совук сувда амалда эримайди, қайнаётган сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 240 °C атрофида парчланиш билан.

Сульфат кули (2.4.14). 0,05 % дан кўп эмас.

**Диметилдециламин** [Dimethyldecylamine].

C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>N. (М.м. 185,4). 1113500. [CAS: 1120-24-7].

N,N-Диметилдециламин.

Миқдори: 98,0 % (м/м) дан кам эмас.

Қайнаш ҳарорати: 234 °C атрофида.

**1,3-Диметил-2-имидазолидинон** [1,3-Dimethyl-2-imidazolidinone].

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O. (М.м. 114,2). 1135400. [CAS: 80-73-9].

N,N'-Диметилэтиленмочевина.

$n_D^{20}$ : 1,4720 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 224 °C атрофида.

**Диметилкарбонат** [Dimethylcarbonate].

C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 90,1). 1119300. [CAS: 616-38-6].

Карбонат кислотанинг диметил эфири.

Суюқлик, сувда эримайди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_4^{17}$ : 1,065 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,368. атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 90 °C атрофида.

**N,N-Диметилноктиламин** [N,N-Dimethyloctylamine].

C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>N. (М.м. 157,3). 1030500. [CAS: 7378-99-6].

Октилдиметиламин.

Рангсиз суюқлик.

$d_4^{20}$ : 0,765 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,424 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 195 °C атрофида.

**Диметилпиперазин** [Dimethylpiperazine].

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 114,2). 1030700. [CAS: 106-58-1].

1,4-Диметилпиперазин.

Рангсиз суюқлик, сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_4^{20}$ : 0,85 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,446 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 131 °C атрофида.

**Диметилстеариламид [Dimethylstearamide].**

$C_{20}H_{41}NO$ . (М.м. 311,6). 1030800.

*N,N*-Диметилстеариламид.

Қаттиқ масса оқ ёки деярли оқ ранга эга. Кўпгина органик эритувчиларда, шу жумладан ацетонда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 51 °C атрофида.

**Диметилстеариламид [Dimethylstearylamide].**

1030800.

Диметилстеариламид *R* га қаралсин.

**Диметилсульфоксид [Dimethyl sulphoxide].**

(М.м. 78,1). 1029500. [CAS: 67-68-5].

Диметилсульфоксид (0763) га қаралсин.

Спектрофотометрияда ишлатадиган диметилсульфоксид, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Оптик зичлик (2.2.25): компенсацион суюқлик сифатида сув *R* дан фойдаланиб улчанганда 262 нм да 1,00 дан, 270 нм да 0,46 дан, 290 нм да 0,16 дан, 340 нм да 0,01 дан кўп эмас ва ундан катта тўлқин узунликларда аниқланади.

**Диметилсульфоксид R1 [Dimethyl sulphoxide R1]. 1029501.**

Миқдори: 99,7 % дан кам эмас. Газ хроматографияси усули билан аниқланади.

**Диметилсульфоксид R2 [Dimethyl sulfoxide R2]. 1029502.**

Миқдори: газ хроматографияси усули билан аниқланганда 99,9 % дан кам эмас.

Буглатилгандан кейинги қолдиқ: 0,0005 % дан кўп эмас.

Сув (2.5.32): 0,005 % дан кўп эмас.

**Диметилсульфон [Dimethyl sulphone].  $C_2H_6O_2S$ . (М.м. 94,1). 1030900. [CAS: 67-71-0].**

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун. Сувда осон эрийди, ацетон ва 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 108 °C дан 110 °C гача.

***N,N*-Диметил-*L*-фенилаланин [N,N-Dimethyl-L-phenylalanine].  $C_{11}H_{15}NO_2$ . (М.м. 193,2). 1164000. [CAS: 17469-89-5].**

(2*S*)-2-(Диметиламино)-3-фенилпропан кислота.

Суюқланиш ҳарорати: 226 °C атрофида.

**2,5- Диметилфенол [2,5-Dimethylphenol].  $C_8H_{10}O$ . (М.м. 122,2). 1162300. [CAS: 95-87-4].**

*n*-Ксиленол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар.

**2,6-Диметилфенол [2,6-Dimethylphenol].  $C_8H_{10}O$ . (М.м. 122,2). 1030600. [CAS: 576-26-1].**

Рангсиз игнасимон кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 203 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 46 °C дан 48 °C гача.

**3,4-Диметилфенол [3,4-Dimethylphenol].  $C_8H_{10}O$ . (М.м. 122,2). 1098100. [CAS: 95-65-8].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 226 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 25 °C дан 27 °C гача.

**Диметилформаид [Dimethylformamide].  $C_3H_7NO$ . (М.м. 73,1). 1030300. [CAS: 68-12-2].**

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,949 дан 0,952 гача.

Қайнаш ҳарорати: 153 °C атрофида.

Сув (2.5.12). 0,1 % дан кўп эмас.

**Диметилформаид диэтилацетал [Dimethylformamide diethylacetal].  $C_7H_{17}NO_2$ . (М.м. 147,2). 1113600. [CAS: 1188-33-6].**

*N,N*-диметилформаид диэтилацетал.

$n_D^{20}$ : 1,40 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 128 °C дан 130 °C гача.

***N,N*-Диметилформаид диметилацеталь [N,N-Dimethylformamide dimethylacetal].  $C_5H_{13}NO_2$ . (М.м. 119,2). 1140700. [CAS: 4637-24-5].**

1,1-Диметокситриметиламин.

Рангсиз, шаффофсуюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,896 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,396 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 103 °C атрофида.

**4,4'-Диметоксибензофенон [4,4'-Dimethoxybenzophenone].  $C_{15}H_{14}O_3$ . (М.м. 242,3). 1126300. [CAS: 90-96-0].**

бис(4-Метоксифенил)метанон.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувда амалда эрмайди ва 96 % спиртта кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 142 °C атрофида.

**Диметоксипропан [Dimethoxypropane].  $C_5H_{12}O_2$ . (М.м. 104,1). 1105200. [CAS: 77-76-9].**

2,2-Диметоксипропан.

Рангсиз суюқлик, нам ҳаво ёки сув таъсирида парчланади.

$d_{20}^{20}$ : 0,847 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,378 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 83 °C атрофида.

**3,4-диметокси-*L*-фенилаланин [3,4-Dimethoxy-L-phenylalanine].  $C_{11}H_{15}NO_4$ . (М.м. 225,2). 1191800. [CAS: 32161-30-1].**

(2*S*)-2-амино-3-(3,4-диметоксифенил)пропан кислота.

Миқдори: 95 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

**2-(Диметиламино)тиоацетамид гидрохлорид. [2-(Dimethylamino)thioacetamide hydrochloride].  $C_4H_{11}ClN_2S$ . (М.м. 154,7). 1181800. [CAS: 27366-72-9].**

**1,1-Диметилэтиламин [1,1-Dimethylethylamine].  $C_4H_{11}N$ . (М.м. 73,1). 1100900. [CAS: 75-64-9].**

2-Амино-2-метил-пропан. учламчи-Бутиламин.

Суюқлик. 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,694 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,378 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 46 °C атрофида.

**1,1-Диметилэтилметил эфир [1,1-Dimethylethyl methyl ether].  $C_5H_{12}O$ . (М.м. 88,1). 1013900. [CAS: 1634-04-4].**

2-Метокси-2-метилпропан. учламчи-Бутил метил эфири.  
Рангсиз, шаффоф, осон алангаланадиган суюқлик.  
 $n_D^{20}$ : 1,376 атрофида.  
Оптик зичлик (2.2.25): 240 нм да 0,30 дан, 255 нм да 0,10 дан, 280 нм да 0,01 дан кўп бўлмаган, компенсацион суюқлик сифатида сув *R* дан фойдаланган ҳолда аниқланади.

**1,1-Диметилэтилметил эфир R1 [1,1-Dimethyl-ethyl methyl ether R1].**  $C_5H_{12}O$ . (М.м. 88,1). 1126400. [CAS: 1634-04-4].

2-Метокси-2-метилпропан. учламчи-бутилметил эфири.

Миқдори: 99,5 % дан кам эмас.

$d_{20}^{20}$ : 0,741 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,369 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 55 °C атрофида.

**Димидий бромид [Dimidium bromide].**  $C_{20}H_{18}BrN_3$ . (М.м. 380,3). 1031100. [CAS: 518-67-2].

3,8-Диамино-5-метил-6-фенилфенантридиний бромид. Тўқ кизил рангли кристаллар. Сувда 20 °C ҳароратда кам эрийди, 60 °C ҳароратда сувда ва 96 % спирт ўртача эрийди.

**Димидий бромид ва сульфат кўки аралаштирилган эритмаси [Dimidium bromide-sulphan blue mixed solution].** 1031101.

0,5 г димидий бромид *R* ва 0,25 г сульфат кўки *R* этанол *R* – сув *R* (1:9) нисбатдаги эритувчиларнинг 30 мл қайноқ аралашмасида алоҳида эритилади ва аралаштирилади. Иккала эритма аралаштирилади ва эритмани ҳажми шу эритувчилар аралашмаси билан 250 мл га етказилади. Олинган эритмадан 20 мл олиб, уни олдиндан тахминан 250 мл сув *R* билан суюлтирилган 20 мл 14,0 % (ҳажм/ҳажм) сульфат кислота *R* эритмаси билан аралаштирилади, сув *R* билан 500 мл гача етказилади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Динатрий арсенат [Disodium arsenate].**  $Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$ . (М.м. 312,0). 1102500. [CAS: 10048-95-0].

Динатрий гидроарсенат гептагидрат. Икки асосли натрий арсенат.

Ҳавода учувчан кристаллар. Сувда осон эрийди, глицеринда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди. Сувли эритма лакмус бўйича ишқорий реакциясига эга.

$d_{20}^{20}$ : 1,87 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 57 °C атрофида (тез иситиш билан).

**Динатрий бицинхонинат [Disodium bichinchoninate].**  $C_{20}H_{10}N_2Na_2O_4$ . (М.м. 388,3). 1126600. [CAS: 979-88-4].  
Динатрий 2,2'-бихинолин-4-4'-дикарбоксилат.

**Динатрий гидрофосфат дигидрат [Disodium hydrogen phosphate dihydrate].** 1033500. [CAS: 10028-24-7].

Динатрий гидрофосфат дигидрат (0602) га қаралсин.

**Динатрий гидрофосфат додекагидрат [Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate].** 1033300. [CAS: 10039-32-4].

Динатрий фосфат додекагидрат (0118) га қаралсин.

**Динатрий гидрофосфат эритмаси [Disodium hydrogen phosphate solution].** 1033301.

90 г/л динатрий гидрофосфат додекагидрат *R* эритмаси.

**Динатрий гидрофосфат, сувсиз [Disodium hydrogen phosphate, anhydrous].**  $Na_2HPO_4$ . (М.м. 142,0). 1033400. [CAS: 7558-79-4].

**Динатрий гидроцитрат [Disodium hydrogen citrate].**  $C_6H_6Na_2O_7 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ . (М.м. 263,1). 1033200. [CAS: 144-33-2].

Цитрат кислотаси натрийли тузи. Динатрий 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат кислота сесквигидрат.

Оқ рангли кукун. 2 қисмдан кам бўлмаган сувда эрийди, 96 % спиртда амалда эрмайди.

**Динатрий тетраборат [Disodium tetraborate].** 1033600. [CAS: 1303-96-4].

Бура (0013) га қаралсин.

**Динитробензой кислота [Dinitrobenzoic acid].**  $C_7H_4N_2O_6$ . (М.м. 212,1). 1031300. [CAS: 99-34-3].

3,5-Динитробензой кислота.

Кристаллар деярли рангсиз. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда жуда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 206 °C атрофида.

**Динитробензой кислота эритмаси [Dinitrobenzoic acid solution].** 1031301.

Динитробензой кислота *R* нинг 20 г/л 96 % спирт *R* даги эритмаси.

**Динитробензоилхлорид [Dinitrobenzoyl chloride].**  $C_7H_3ClN_2O_5$ . (М.м. 230,6). 1031400. [CAS: 99-33-2].

3,5-Динитробензоилхлорид.

Ярим шаффоф, сариқ ёки яшилсимон-сариқ кукун ёки сарғиш кристаллар, ацетон ва толуолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 68 °C атрофида.

Яроқлилик синов. 1 мл сувсиз спирт *R* га 0,1 г динитробензоил хлорид *R* қўшилади ва 0,05 мл сульфат кислота, суюлтирилган *R* солиб 30 мин давомида қайта оқимли конденсатор билан қайнатилади. Сув ҳаммомида буглатилгандан сўнг, қолдиққа 5 мл гептан *R* қўшилиб қайнагунча киздирилади. Иссиқ эритма филтрланади. Хона ҳароратида ҳосил бўлган кристаллар унча кўп бўлмаган миқдордаги гептан *R* билан ювилади ва эксикаторда қурилади. Кристалларнинг суюқланиш ҳарорати (2.2.14) 94 °C дан 95 °C гача.

**Динитробензол [Dinitrobenzene].**  $C_6H_4N_2O_4$ . (М.м. 168,1). 1031200. [CAS: 99-65-0].

1,3-Динитробензол. Кристаллсимон кукун ёки сарғиш рангли кристаллар. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 90 °C атрофида.

**Динитробензол эритмаси [Dinitrobenzene solution].** 1031201.

10 г/л динитробензол *R* нинг 96 % спирт *R* даги эритмаси.

**Динитрофенилгидразин [Dinitrophenylhydrazine].**  $C_6H_6N_4O_4$ . (М.м. 198,1). 1031500. [CAS: 119-26-6].

2,4-Динитрофенилгидразин.

Қизғиш-зарғалдоқ рангли кристаллар. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 203 °С атрофида (дарҳол эритиш усули).

**Динитрофенилгидразин сирка хлориднинг эритмаси [Dinitrophenylhydrazine-aceto-hydrochloric solution]. 1031501.**

0,2 г динитрофенилгидразин *R* ни 20 мл метанол *R* да эритилади, тенг миқдордаги сирка кислотаси *R* ва хлорид кислотаси *R1* аралашмасидан 80 мл қўшилиб аралаштирилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Динитрофенилгидразин сульфат эритмаси [Dinitrophenylhydrazine-sulphuric acid solution]. 1031503.**

1,5 г динитрофенилгидразин *R* 50 мл 20 % (ҳажм/ҳажм) сульфат кислота *R* эритмасида эритилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Динитрофенилгидразиннинг хлоридли эритмаси [Dinitrophenylhydrazine-hydrochloric solution]. 1031502.**

0,50 г динитрофенилгидразин *R* ни хлорид кислота, суюлтирилган *R* да қиздириб эритилади, эритма ҳажми шу эритувчи билан 100 мл га етказилади, совитилади ва филтрланади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Динонилфталат [Dinonyl phthalate]. C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 418,6). 1031600. [CAS: 28553-12-0].**

Рангсиз ёки оч сариқ рангли қовушқоқ суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,97 дан 0,98 гача.

$n_D^{20}$ : 1,482 дан 1,489 гача.

Кислоталилик. 1 мин давомида 5,0 г реактив 25 мл сув *R* билан чайқатилади. Қатламлар ажралгандан кейин сувли қатламни ажратиб олинадиган, 0,1 мл фенолфталеин эритмаси *R* дан қўшилади; 0,3 мл дан кўп бўлмаган 0,1 *M* натрий гидроксид эритмасининг қўшилиши билан эритманинг ранги ўзгариши керак (фталат кислотасига нисбатан 0,05 %).

Сув (2.5.12): 0,1 % дан кўп эмас.

**Диоксан [Dioxan]. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 88,1). 1032000. [CAS: 123-91-1].**

1,4-Диоксан.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сув ва кўпгина органик эритувчилар билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,03 атрофида.

Қотиш ҳарорати (2.2.18). 9 °С дан 11 °С гача.

Сув (2.5.12). 0,5 % дан кўп эмас.

Агар диоксан пероксид синовидан ўтмаса, ҳайдалмайди.

Пероксидлар. 8 мл калий йодидли крахмал эритмаси *R* билан сиғими 12 мл ва диаметри 1,5 см бўлган, оғзи маҳкам ёпиладиган шиша тиқинли цилиндрга қуйилади, диоксан билан тўлиқ тўлдирилади ва аралаштирилади. Қоронғи жойда 30 мин давомида сақланади; ранги ўзгармаслиги керак.

Суюқ синтиляциялашда ишлатиладиган диоксан тегишли даражада тозалikka эга бўлиши керак.

**Диоксан эритмаси [Dioxan solution]. 1032002.**

50,0 мл диоксан бошланғич эритмаси *R* ни сув *R* билан 100,0 мл (0,5 мг/мл диоксан) ҳажмгача етказилади.

**Диоксан эритмаси R1 [Dioxan solution R1]. 1032003.**

10,0 мл диоксан эритмаси *R* ни сув *R* билан 50,0 мл (0,1 мг/мл диоксан) ҳажмгача етказилади.

**Диоксан эритмаси R2 [Dioxan solution R2]. 1032004.**

2,0 мл диоксан эритмаси *R* ни сув *R* билан 50,0 мл (0,02 мг/мл диоксан) ҳажмгача етказилади.

**Диоксанин бошланғич эритмаси [Dioxan stock solution]. 1032001.**

1,00 г диоксан *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини худди шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади. Олинган эритмадан 5,0 мл олиб уни сув *R* билан 50,0 мл (1,0 мг/мл) ҳажмгача суюлтирилади.

**Диоктадецил дисульфид [Diocetadecyl disulphide]. C<sub>36</sub>H<sub>74</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 571,1). 1031700. [CAS: 2500-88-1].**

Оқ ёки деярли оқ кукун, сувда амалда эримайди.

Суюқланиш ҳарорати: 53 °С дан 58 °С гача.

**2,2'-Дипиридиламин [2,2'-Dipyridylamine]. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>. (М.м. 171,2). 1157700. [CAS: 1202-34-2].**

*N*-(Пиридин-2-ил)пиридин-2-амин.

Суюқланиш ҳарорати: 95 °С атрофида.

**Диталимфос [Ditalimphos]. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>PS. (М.м. 299,3). 1126700. [CAS: 5131-24-8].**

*O,O*-Диэтил(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2*H*-изоиндол-2-ил)фосфонотионат.

Сувда, этилацетатда ва сувсиз спиртда жуда кам эрийди.

Мос стандарт намуна эритмаси ишлатилиши мумкин.

**Дитизон [Dithizone]. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S. (М.м. 256,3). 1033900. [CAS: 60-10-6].**

1,5-Дифенилтиокарбазон.

Мовийсимон-қора ёки жигаррангсимон-қора ёки қора рангли кукун. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда эрийди.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Дитизон R1 [Dithizone R1]. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S. (М.м. 256,3). 1105500. [CAS: 60-10-6].**

1,5-Дифенилтиокарбазон.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас.

Мовийсимон-қора ёки жигаррангсимон-қора ёки қора рангли кукун. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда эрийди.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Дитизон эритмаси [Dithizone solution]. 1033901.**

0,5 г/л дитизон *R* нинг хлороформ *R* даги эритмаси. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Дитизон эритмаси R2 [Dithizone solution R2]. 1033903.**

40,0 мг дитизон *R* хлороформ *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл га етказилади. Олинган эритманинг 30 мл хлороформ *R* билан 100,0 мл ҳажмгача етказилади.

Миқдорий таҳлил. Симоб (*II*)хлорид *R* нинг, 0,1354 г HgCl<sub>2</sub> га эквивалент бўлган миқдори тенг ҳажмдаги суюлтирилган сульфат кислота *R* ва сув *R* аралашмасида эритилади ва эритманинг ҳажми шу

эритувчилар аралашмаси билан 100,0 мл гача етказилади. 2,0 мл олинган эритма тенг ҳажмдаги суюлтирилган сульфат кислота *R* ва сув *R* эритмалари аралашмаси билан 100,0 мл (эритма 20 ppm Hg сақлайди) гача етказилади. 1,0 мл олинган эритма ажратиш воронкасига солинади, 50 мл сульфат кислота суюлтирилган *R*, 140 мл сув *R* ва 10 мл 200 г/л гидроксиламин гидрохлорид *R* қўшилади. Тайёрланган дитизон эритмаси билан титрланади; ҳар бир титрант қўшилгандан сўнг аралашма 20 мартаба чайқатиб турилади, титрлашни якунига келиб аралашмани қатламларга ажралиши учун қолдирилади, сўнг хлороформли қатлам ташлаб юборилади ва титрлашни мовийсимон-яшил ранггача давом эттирилади. 1 мл эритмадаги дитизон миқдорига эквивалент бўлган симобнинг миқдори (Э) мг куйидаги тенглама 20/V бўйича ҳисоблаб топилади,

бу ерда *V* - титрлаш учун сарф бўлган дитизон эритмасининг ҳажми, мл.

**5,5'-Дитиобис(2-нитробензой кислота) [5,5'-Dithio-bis(2-nitrobenzoic acid)].**  $C_{14}H_8N_2O_8S_2$ . (М.м. 396,4). 1097300. [CAS: 69-78-3].

3-Карбокси-4-нитрофенилдисульфид. Эльман реактиви. DTNB.

Сарик рангли кукун. 96 % спиртда ўртача эрийди. Суюқланиш ҳарорати: 242 °C атрофида.

**Дитиол [Dithiol].**  $C_7H_8S_2$ . (М.м. 156,3). 1033800. [CAS: 496-74-2].

Толуол-3,4-дитиол. 4-Метилбензол-1,2-дитиол.

Оқ рангдаги гигроскопик кристаллар. Метанол ва ишқорий металл гидроксидлари эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 30 °C атрофида.

Сақланиши: герметик идишда.

**Дитиол реактиви [Dithiol reagent].** 1033801.

1 г дитиол *R* га 2 мл тиогликол кислота *R* қўшилади ва 20 г/л натрий гидроксид *R* эритмаси билан 250 мл ҳажмга етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Дитиотрентол [Dithiothreitol].**  $C_4H_{10}O_2S_2$ . (М.м. 154,2). 1098200. [CAS: 27565-41-9]

трео-1,4-Димеркаптобутан-2,3-диол.

Кучсиз гигроскопик, игнасимон кристаллар. Сувда, ацетонда ва сувсиз спиртда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишларда.

**Дитиоэритриол [Dithioerythritol].**  $C_4H_{10}O_2S_2$ . (М.м. 154,3). 1187500. [CAS: 6892-68-8].

(2*R*,3*S*)-1,4-Дисульфанилбутан-2,3-диол. DTE.

Суюқланиш ҳарорати: 83 °C атрофида.

**Дифениламин [Diphenylamine].**  $C_{12}H_{11}N$ . (М.м. 169,2). 1032100. [CAS: 122-39-4].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спирт эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 55 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Дифениламин эритмаси [Diphenylamine solution].** 1032101.

1 г/л дифениламин *R* ни сульфат кислота *R* даги эритмаси.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Дифениламин эритмаси R1 [Diphenylamine solution R1].** 1032102.

10 г/л дифениламин *R* ни сульфат кислота *R* даги эритмаси. Эритма рангсиз бўлиши керак.

**Дифениламин эритмаси R2 [Diphenylamine solution R2].** 1032103.

1 г дифениламин *R* 100 мл 99,8 % сирка кислотаси *R* да эритилади ва 2,75 мл сульфат кислота *R* қўшилади. Эритма дарҳол қўлланилади.

**Дифенилантрацен [Diphenylanthracene].**  $C_{26}H_{18}$ . (М.м. 330,4). 1032200. [CAS: 1499-10-1].

9,10-Дифенилантрацен.

Сарғиш ёки сарик кристалл кукун. Сувда амалда эримайди.

Суюқланиш ҳарорати: 248 °C атрофида.

**Дифенилбензидин [Diphenylbenzidine].**  $C_{24}H_{20}N_2$ . (М.м. 336,4). 1032300. [CAS: 531-91-9].

*N,N'*-Дифенилбензидин.

*N,N'*-Дифенилбифенил-4,4'-диамин.

Оқ ёки бироз кулранг кристалл кукун. Сувда амалда эримайди, ацетон ва 96 % спиртда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 248 °C атрофида.

**Нитратлар.** 8 мг реагентни 5 мл сув *R* ва 45 мл сульфат кислота, азот сақламаган *R* совитилган аралашмасида эритилади; олинган эритма рангсиз ёки бироз мовийсимон рангда бўлиши керак.

Сульфат кули (2.4.14). 0,1 % дан кўп эмас.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Дифенилбор кислота аминоэтил эфири [Diphenylboric acid aminoethyl ester].**  $C_{14}H_{16}BNO$ . (М.м. 225,1). 1032400. [CAS: 524-95-8].

Оқ ёки озроқ сарик рангли кристаллсимон кукун. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 193 °C атрофида.

**1,2-Дифенилгидразин [1,2-Diphenylhydrazine].**  $C_{12}H_{12}N_2$ . (М.м. 184,3). 1140800. [CAS: 122-66-7].

Гидразобензол. 1,2-Дифенилдиазин.

Зарғалдоқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 125 °C атрофида.

**2,2-Дифенилглицин [2,2-Diphenylglycine].**

$C_{14}H_{13}NO_2$ . (М.м. 227,26). 1174300. [CAS: 3060-50-2]. Амино(дифенил) сирка кислота.

**Дифенилкарбазид [Diphenylcarbazine].**  $C_{13}H_{14}N_4O$ . (М.м. 242,3). 1032500. [CAS: 140-22-7].

1,5-Дифенилкарбондигидразид.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун, аста-секин ҳавода пушти ранг ҳосил бўлади. Сувда жуда кам эрийди, ацетон, 96 % спирт ва 99,8 % сирка кислотада эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 170 °C атрофида.

Сульфат кули (2.4.14). 0,1 % дан кўп эмас.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Дифенилкарбазид эритмаси [Diphenylcarbazine solution].** 1032501.

0,2 г дифенилкарбазид *R* эритмаси 10 мл 99,8 % сирка кислотаси *R* да эритилади ва эритма ҳажми сувсиз спирт *R* билан 100 мл гача етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Дифенилкарбазон [Diphenylcarbazone]**.  $C_{13}H_{12}N_4O$ . (М.м. 240,3). 1032600. [CAS: 538-62-5].

1,5-Дифенилкарбазон.

Зарғалдоқ-сарик рангли кристаллсимон кукун. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 157 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Дифенилкарбазон-симоб реактиви [Diphenylcarbazone mercuric reagent]**. 1032601.

А эритма. 0,1 г дифенилкарбазон R ни сувсиз спирт R да эритилади ва эритманинг ҳажми худди шу эритувчи билан 50 мл га етказилади.

В эритма. 1 г симоб (II) хлорид R ни сувсиз спирт R да эритилади ва эритма ҳажми худди шу эритувчи билан 50 мл га етказилади.

А ва В эритмалар тенг ҳажмларда олиниб аралаштирилади.

**Дифенилметанол [Diphenylmethanol]**.  $C_{13}H_{12}O$ . (М.м. 184,2). 1145700. [CAS: 91-01-0].

Бензгидрол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 66 °C атрофида.

**Дифенилоксазол [Diphenyloxazole]**.  $C_{15}H_{11}NO$ . (М.м. 221,3). 1032700. [CAS: 92-71-7].

2,5-Дифенилоксазол.

Оқ ёки деярли оқ кукун. Сувда амалда эрмайди, метанолда эрийди, диоксан ва 99,8 % сирка кислотада ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 70 °C атрофида.

$A_{1\text{ см}}^{1\%}$ : 1260 атрофида. Аниклашни эритувчи сифатида метанол R дан фойдаланиб, 305 нм тўлқин узунлигида ўтказилади.

Суюқ синтиляциялашда ишлатиладиган дифенилоксазол тегишли даражада тозалikka эга бўлиши керак.

**Дифенилфенилен оксид полимери [Diphenylphenylene oxide polymer]**. 1032800.

2,6-дифенил-*n*-фениленоксиднинг полимери. Шар шаклдаги ғовакли гранулалар, оқ ёки деярли оқ рангли; грануланинг ўлчами улар ишлатиладиган синовларда кўрсатилади.

**Дифлубензурон [Diflubenzuron]**.  $C_{14}H_9ClF_2N_2O_2$ . (М.м. 310,7). 1180000. [CAS: 35367-38-5].

1-(4-Хлорофенил)-3-(2,6-дифторбензоил)мочевина.

Рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристалллар. Сувда амалда эрмайди, диметилсулфоксидда осон эрийди, ацетонда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 230 °C дан 232 °C гача.

**3,5-Дихлоранилин [3,5-Dichloroaniline]**.  $C_6H_5Cl_2N$ . (М.м. 162,0). 1177800. [CAS: 626-43-7].

3,5-Дихлорофениламин.

Суюқланиш ҳарорати: 46 °C дан 52 °C гача.

**Дихлорбензол [Dichlorobenzene]**.  $C_6H_4Cl_2$ . (М.м. 147,0). 1027100. [CAS: 95-50-1].

1,2-Дихлорбензол.

Рангсиз мойсимон суюқлик. Сувда амалда эрмайди, сувсиз спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,31 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 180 °C атрофида.

**2,4-Дихлорбензой кислота [2,4-Dichlorobenzoic acid]**.  $C_7H_4Cl_2O_2$ . (М.м. 191,0). 1185700. [CAS: 50-84-0].

Сўник жигарранг рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 160 °C атрофида.

**2,5-Дигидроксibenзой кислота [2,5-Dihydroxybenzoic acid]**.  $C_7H_6O_4$ . (М.м. 154,1). 1148200. [CAS: 490-79-9].

Гентизин кислота.

Оч сарик рангли кристалл.

Суюқланиш ҳарорати: 200 °C атрофида.

**Дихлоросирка кислота эритмаси [Dichloroacetic acid solution]**. 1027001.

67 мл дихлорсирка кислота R дан 300 мл гача сув R билан суюлтирилиб, кўк лакмус қозоғи R бўйича аммиак эритмаси R билан нейтралланади. Совитилади, эритмага 33 мл дихлорсирка кислота R қўшилади ва сув R билан 600 мл га етказилади.

**Дихлорофенолиндифенолни натрийли тузи [Dichlorophenolindophenol, sodium salt]**.

$C_{12}H_6Cl_2NNaO_2 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 326,1). 1027300.

[CAS: 620-45-1].

Натрий 2,6-дихлор-*N*-(4-гидроксифенил)-1,4-бензохинон-моноиминдигидрат.

Тўқ яшил рангли кукун. Сувда ва сувсиз спиртда осон эрийди. Сувли эритма тўқ кўк ранга эга бўлиб, эритма кислотали бўлганда пушти ранга ўтади.

**Дихлорофенолиндифенолнинг эталон эритмаси [Dichlorophenolindophenol standard solution]**. 1027301.

50,0 мг дихлорофенолиндифенол натрий тузи R 100,0 мл сув R да эритилади ва филтрланади.

Миқдорий таҳлил. 20,0 мг аскорбин кислота R 200 г/л метафосфат кислота R нинг янги тайёрланган 10 мл эритмасида эритилади ва эритма ҳажми сув R билан 250,0 мл гача етказилади. Олинган эритманинг 5,0 мл миқдори тезда 0,01 мл шкалали микробюреткадан фойдаланиб олдиндан тайёрланган дихлорофенолиндифенол эритмаси билан пушти ранг ҳосил бўлгунча титрланади, бунда титрлаш вақти 2 мин дан ошмаслиги, пушти ранг 10 секунд давомида йўқолмаслиги керак. 1 мл олинган эритма 0,1 мг аскорбин кислотаси ( $C_6H_8O_6$ ) га мувофик эритма олгунча дихлорофенолиндифенол эритмаси сув R билан суюлтирилади.

Сақланиши: 3 кун давомида ишлатилади.

Эритма ишлатилишидан аввал стандартланади.

**2,6-Дихлорфенол [2,6-Dichlorophenol]**.  $C_6H_4Cl_2O$ . (М.м. 163,0). 1177600. [CAS: 87-65-0].

Суюқланиш ҳарорати: 64 °C дан 66 °C гача.

**(S)-3,5-Дихлор-2,6-дигидрокси-*N*-[(1-этилпиррол-лидин-2-ил)метил]бензамид гидробромид [(S)-3,5-Dichloro-2,6-dihydroxy-*N*-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]benzamide hydrobromide]**.  $C_{14}H_{19}BrCl_2N_2O_3$ . (М.м. 414,1). 1142600. [CAS: 113310-88-6].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

$[\alpha]_D^{25}$ : + 11,4.

Аниклашни концентрацияси 15,0 г/л сувсиз спирт R даги эритмаси билан ўтказилади.

Суюқланиш ҳарорати: 212 °C атрофида.



**2,3-Дихлоро-5,6-дицианобензохинон [2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone].**  $C_8Cl_2N_2O_2$ . (М.м. 227,0). 1153600. [CAS: 84-58-2].

4,5-Дихлоро-3,6-диоксо-циклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитрил.

Сариқ ёки зарғалдоқ рангли кристаллар. Диоксан ва сирка кислотасида эрийди, метилен хлоридда кам эрийди. Сувда парчаланади.

Суюқланиш ҳарорати: 214 °C атрофида.

Сақланиши: 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда.

**Дихлорсирка кислота [Dichloroacetic acid].**

$C_2H_2Cl_2O_2$ . (М.м. 128,9). 1027000. [CAS: 79-43-6].

Рангсиз суюқлик. Сув, 96 % спирт ва эфир билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,566 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,466 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 193 °C атрофида.

**Дихлорфлуоресцеин [Dichlorofluorescein].**

$C_{20}H_{10}Cl_2O_5$ . (М.м. 401,2). 1027200. [CAS: 76-54-0].

2,7-Дихлорфлуоресцеин. 2-(2,7-Дихлор-6-гидроксиз-3-оксо-3Н-ксантен-9-ил)бензой кислота.

Сарғиш-жигаррангдан сариқ-зарғалдоқ ранггача бўлган кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спиртта ва ишқорий металлнинг суюлтирилган эритмаларида осон эриб, сарғиш-яшил флуоресценцияли эритма ҳосил қилади.

**Дихлорфос [Dichlorvos].**  $C_4H_7Cl_2O_4P$ . (М.м. 221). 1101200. [CAS: 62-73-7].

2,2-Дихлорвинилдиметилфосфат.

Рангсиздан жигаррангсимон-сариқ ранггача бўлган суюқлик. Сувда эрийди, кўпгина органик эритувчилар билан аралашади.

$n_D^{25}$ : 1,452 атрофида.

**5,7-Дихлорохинолин-8-ол [5,7-Dichloroquinolin-8-ol].**  $C_9H_5Cl_2NO$ . (М.м. 214,1). 1157000. [CAS: 773-76-2].

5,7-Дихлорооксин.

Ацетонда эрийди, 96 % спиртта кам эрийди, сариқ кристаллсимон кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 179 °C атрофида.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

**Дихлорхинонхлоримид [Dichloroquinonechlorimide].**  $C_6H_2Cl_3NO$ . (М.м. 210,4). 1027400. [CAS: 101-38-2].

2,6-Дихлор-*N*-хлор-1,4-бензохинон моноимин.

Оч сариқ ёки яшилсимон-сариқ кристалл кукун, сувда амалда эрмайди, 96 % спирт ва ишқор металл гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 66 °C атрофида.

**Дихлофентион [Dichlofenthion].**  $C_{10}H_{13}Cl_2O_3PS$ . (М.м. 315,2). 1126100. [CAS: 97-17-6].

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександи) ишлатилиши мумкин.

**Дициклогексил [Dicyclohexyl].**  $C_{12}H_{22}$ . (М.м. 166,3). 1135300. [CAS: 92-51-3].

Бициклогексил.

$d_{20}^{20}$ : 0,864 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 227 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 4 °C атрофида.

**Дициклогексиламин [Dicyclohexylamine].**  $C_{12}H_{23}N$ . (М.м. 181,3). 1027500. [CAS: 101-83-7].

*N,N*-Дициклогексиламин.

Рангсиз суюқлик. Сувда ўртача эрийди, оддий органик эритувчилар билан аралашади.

$n_D^{20}$ : 1,484 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 256 °C атрофида.

Қотиш ҳарорати (2.2.18). 0 °C дан 1 °C гача.

**Дициклогексилмочевина [Dicyclohexylurea].**

$C_{13}H_{24}N_2O$ . (М.м. 224,4). 1027600. [CAS: 2387-23-7].

1,3-Дициклогексилкарбамид.

Оқ ёки деярли оқ кристаллсимон кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 232 °C атрофида.

**Диэдрин [Dieldrin].**  $C_{12}H_8Cl_6O$ . (М.м. 380,9). 1126200. [CAS: 60-57-1].

Қайнаш ҳарорати: 385 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 176 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександи) ишлатилиши мумкин.

**Диэтанолламин [Diethanolamine].**  $C_4H_{11}NO_2$ . (М.м. 105,1). 1027800. [CAS: 111-42-2].

2,2'-Иминобисэтанол.

Ҳавода суюқланувчан бироз сарғиш рангдаги шаффоф, қовушқоқ суюқлик ёки кристаллар, 28 °C атрофида эрийди. Сувда, ацетонда ва метанолда жуда осон эрийди.

$d_{20}^{20}$ : атрофида 1,09.

*pH* (2.2.3). 10,0 дан 11,5 гача. 50 г/л эритманинг *pH* миқдори ўлчланади.

Ишқорий фосфатаза синовиди ишлатиладиган диэтанолламин, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Этанолламин. Газ хроматография (2.2.28) усули ёрдамида аниқланади.

Ички стандарт эритмаси. 1,00 г 3-аминопропанол *R* ни ацетон *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 10,0 мл гача етказилади.

Синалаётган эритма (а). 5,00 г субстанция ацетон *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 10,0 мл гача етказилади.

Синалаётган эритма (б). 5,00 г субстанция ацетон *R* да эритилади, 1,0 мл ички стандарт эритма қўшилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 10,0 мл га етказилади.

Эталон эритмалар. 0,50 г этанолламин *R* ни ацетон *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 10,0 мл га етказилади. Ҳосил бўлган эритмалардан 0,5 мл, 1,0 мл ва 2,0 мл дан олиб, уларга 1,0 мл дан ички стандарт эритмаси қўшилади ва ацетон *R* билан бир эритманинг ҳажми 10,0 мл гача етказилади.

Колонка:

–  $l = 1$  м,  $\varnothing = 4$  мм;

– Тўлдирувчи: дифенилфениленоксид полимери *R* (180-250 мкм).

Газ-ташувчи: хроматография учун азот *R*.

Ташувчи газ тезлиги: 40 мл/мин.

Ҳарорат:

	Вақт (мин)	Ҳарорат (°C)
Колонка	0 → 3	125
	3 → 17,6	125 → 300
Инъекцион порт		250
Детектор		280

*Детектирлаш:* алангали-ионизацион детектор.

*Намуна ҳажми:* 1,0 мкл.

*Этаноламин миқдорининг чегараси:* 1,0 % дан кўп эмас.

***N,N*-Диэтилэтан-1,2-диамин [*N,N*-Diethylethane-1,2-diamine].**  $C_6H_{16}N_2$ . (М.м. 116,2). 1028500. [CAS: 100-36-7].

*N,N*-Диэтилэтилендиамин.

*Миқдори:* 98 % дан кам эмас.

Рангсиз ёки бироз сарғиш рангли, кучли аммиак ҳидли мойсимон суюқлик. Тери, кўзлар ва шиллиқ пардаларга яллиғлантирувчи таъсир қилади.

$d_{20}^{20}$ : 0,827.

*Қайнаш ҳарорати:* 145 °Сдан 147 °С гача.

*Сув (2.5.12):* 1,0 % дан кўп эмас. 0,500 г оғирликдаги намунада амалга оширилади.

***N,N*-Диэтиланилин [*N,N*-Diethylaniline].**  $C_{10}H_{15}N$ . (М.м. 149,2). 1028400. [CAS: 91-66-7].

$d_{20}^{20}$ : 0,938 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 170 °С атрофида.

*Суюқланиш ҳарорати:* – 38 °С атрофида.

**Диэтиламин [Diethylamine].**  $C_4H_{11}N$ . (М.м. 73,1). 1028000. [CAS: 109-89-7].

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Кучли ишқорий реакцияга эга, сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,71 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 55 °С атрофида.

**Диэтиламин R1 [Diethylamine R1].**  $C_4H_{11}N$ . (М.м. 73,1). 1028001. [CAS: 109-89-7].

*N*-Этилэтанамин.

*Миқдори:* 99,5 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик, кучли ишқорий реакцияга эга, сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,71 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 55 °С атрофида.

**Диэтиламиноэтилдекстран [Diethylaminoethyl-dex-tran].** 1028200.

Гидрохлорид шаклидаги анион алмашинувчи қатрон.

Сув билан гел ҳосил қиладиган кукун.

**Диэтиленгликоль [Diethylene glycol].**  $C_4H_{10}O_3$ . (М.м. 106,1). 1028300. [CAS: 111-46-6].

2,2'-Оксидиэтанол.

*Миқдори:* 99,5 % (м/м) дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз, гигроскопик суюқлик. Сув, ацетон ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,118 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,447 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 244 °С дан 246 °С гача.

*Сақланиши:* герметик идишларда.

**Диэтилсульфон [Diethyl sulfone].**  $C_4H_{10}O_2S$ . (М.м. 122,2). 1203300. [CAS: 597-35-3].

1-(Этилсульфонил)этан. 1-(Этансульфонил)этан.

*Миқдори:* 97 % дан кам эмас.

Кристалл кукун.

*Суюқланиш ҳарорати:* 73 °С атрофида.

**Диэтилфенилендиамин сульфат [Diethylphenylene-diamine sulphate].**  $C_{10}H_{18}N_2O_4S$ . (М.м. 262,3). 1028600. [CAS: 6283-63-2].

*N,N'*-Диэтили-*n*-фенилендиамин сульфат.

*N,N'*-Диэтилбензол-1,4-диамин сульфат.

Оқ ёки озроқ сариқ рангли кукун. Сувда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 185 °С атрофида парчаланиш билан.

*Сақланиши:* ёруғликдан химояланган жойда.

**Диэтилфенилендиамин сульфат эритмаси [Diethylphenylenediamine sulphate solution].** 1028601.

250 мл сув *R* га 2 мл сульфат кислота *R* ва 25 мл 0,02 *M* натрий эдетат эритмаси қўшилади.

Олинган эритмада 1,1 г диэтилфенилендиамин сульфат *R* эритилади ва сув *R* билан 1000 мл ҳажмга етказилади.

Фақат рангсиз эритмаси ишлатилади.

*Сақланиши:* ёруғликдан ва иссиқдан химояланган жойда 1 ой давомида сақланади.

**Диэтокситетрагидрофуран [Diethoxytetrahydrofu-ran].**  $C_8H_{16}O_3$ . (М.м. 160,2). 1027900. [CAS: 3320-90-9].

2,5-Диэтокситетрагидрофуран. *Цис* ва *транс* изомер-лар аралашмаси.

Шаффоф, рангсиз ёки озроқ сарғишсимон рангли суюқлик. Сувда амалда эримади, 96 % спиртда ва кўпгина бошқа органик эритувчиларда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,98 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,484 атрофида.

**Додецилтриметиламмоний бромид [Dodecyltrime-thylammonium bromide].**  $C_{15}H_{34}BrN$ . (М.м. 308,4). 1135500. [CAS: 1119-94-4].

*N,N,N*-Триметилдодекан-1-аммоний бромид.

Оқ ёки деярли оқ кристаллар.

*Суюқланиш ҳарорати:* 246 °С атрофида.

**Докозагексаен кислота метил эфири [Docosahe-xaenoic acid methyl ester].**  $C_{23}H_{44}O_2$ . (М.м. 342,5). 1142800. [CAS: 301-01-9].

ДГК метил эфири. Цервоник кислота метил эфири. (all-*Z*)-Dokoza-4,7,10,13,16,19-гексен кислота метил эфири.

*Миқдори:* 90,0 % дан кам эмас, газ хроматографияси усулида аниқланади.

**Доксициклин [Doxycycline].** 1145800.

Доксициклин гидрохлорид (0820) га қаралсин.

**Долчин альдегид [Cinnamic aldehyde].**  $C_9H_8O$ . (М.м. 132,2). 1020700. [CAS: 104-55-2].

3-Фенилпропеналь.

Сарғишдан яшилсимон-сариқ ранггача бўлган мойсимон суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда жуда осон эрийди.

$n_D^{20}$ : 1,620 атрофида.

*Сақланиши:* ёруғликдан химояланган жойда.

**Дотриаконтан [Dotriacontane].**  $C_{32}H_{66}$ . (М.м. 450,9). 1034200. [CAS: 544-85-4].

*n*-Дотриаконтан.

Оқ ёки деярли оқ рангдаги пластинкалар. Сувда амалда эримади, гександа ўртача эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 69 °С атрофида.

*Аралашмалар.* 0,1 % дан кўп эмас,  $\alpha$ -токоферолацетат учун хос бўлган  $t_R$  қийматга эга аралашмалар;  $\alpha$ -Токоферол ацетат (0439) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ аниқлаш газ хроматографияси усулида олиб борилади.

**Д-Дофа [D-Dopa].**  $C_9H_{11}NO_4$ . (М.м. 197,2). 1164100. [CAS: 5796-17-8].

(2R)-2-Амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропан кислота. 3-Гидрокси-D-тирозин. 3,4-Дигидрокси-D-фенилаланин.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 9,5° дан + 11,5° гача. Аниқлаш 10 г/л 0,1 M хлорид кислота эритмасида олиб борилади.

*Суюқланиш ҳарорати:* 277 °C атрофида.

**Зайтун ёғи [Olive oil].** 1061000. [8001-25-0].

*Қайта ишланмаган зайтун ёғи (0518)* га қаралсин.

**Ибупрофен [Ibuprofen].** 1197000. [CAS: 15687-27-1].

*Ибупрофен (0721)* га қаралсин.

**Изатин [Isatin].**  $C_8H_5NO_2$ . (М.м. 147,1). 1046800. [CAS: 91-56-5].

Индолин-2,3-дион.

Сарғиш-қизил рангли майда кристаллар. Сувда кам эрийди, иссиқ сувда эрийди, 96 % спирт, ишқорий металл гидроксидлари эритмаларида бинафша ранг ҳосил қилиб эрийди, вақт ўтиши билан сариқ рангга айланади.

*Суюқланиш ҳарорати:* 200 °C атрофида қисман сублимацияланади.

*Сульфат кули (2.4.14):* 0,2 % дан кўп эмас.

**Изатин реактив [Isatin reagent].** 1046801.

6 мг *темир (III) сульфат R* ни 8 мл *сув R* да эритилади, 50 мл *сульфат кислота R* аралаштириб турган ҳолда қўшилади; олинган эритмага 6 мг *изатин R* қўшилиб, эригунча аралаштирилади.

Эритма сўниқ сариқ рангга бўлиши керак, зарғалдок ёки қизил рангга ўтиб кетмаслиги керак.

**Изоамил бензоат [Isoamyl benzoate].**  $C_{12}H_{16}O_2$ . (М.м. 192,3). 1164200. [CAS: 94-46-2].

Изопентилбензоат. 3-Метилбутилбензоат.

$n_D^{20}$ : 1,494 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 261 °C атрофида.

Рангсиз ёки сўниқ сариқ рангли суюқлик.

**Изоамил спирти [Isoamyl alcohol].**  $C_5H_{12}O$ . (М.м. 88,1). 1046900. [CAS: 123-51-3].

3-Метилбутан-1-ол.

Рангсиз суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

*Қайнаш ҳарорати:* 130 °C атрофида.

**Изоандростерон [Isoandrosterone].**  $C_{19}H_{30}O_2$ . (М.м. 290,4). 1107100. [CAS: 481-29-8].

Эпиандростерон. 3 $\beta$ -Гидрокси-5 $\alpha$ -андростан-17-он.

Оқ ёки деярли оқ кукун, сувда амалда эрмайди, органик эритувчиларда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 172 °C дан 174 °C гача.

$[\alpha]_D^{20}$ : +88°.

Аниқлашни 20 г/л концентрацияли *метанол R* эритмасидан фойдаланиб, ўтказилади.

$\Delta A$  (2.2.41):  $14,24 \times 10^3$ . Аниқлашни 1,25 г/л эритмадан фойдаланиб, 304 нм тўлқин узунлигида ўтказилади.

**N-Изобутилдодекатетраенамид [N-Isobutyldodecatetraenamide].**  $C_{16}H_{25}NO$ . (М.м. 247,4). 1159500. [CAS: 866602-52-0].

(2E,4E,8Z,10EZ)-N-2-(Метилпропил)додека-2,4,8,10-тетраенамид.

*Ташиқ кўриниши:* оқ ёки деярли оқ ранг ёки рангсиз кристалл.

*Суюқланиш ҳарорати:* 70 °C атрофида.

**N-Изобутилдодекатетраенамид эритмаси [N-Isobutyldodecatetraenamide solution].** 1159501.

*N-изобутилдодекатетраенамид R* нинг концентрацияси 10 мг/мл атрофида бўлган *метанол R* даги аниқ тортим орқали тайёрланган эритмаси.

**Изодрин [Isodrin].**  $C_{12}H_8Cl_6$ . (М.м. 364,9). 1128700. [CAS: 465-73-6].

1,2,3,4,10,10-Гексахлор-1,4,4а,5,8,8а-гексагидро-endo,endo-1,4:5,8-диметанонофталин.

Сувда амалда эрмайди, ацетон каби кўпгина органик эритувчиларда эрийди.

Мос стандарт намуна эритмаси ишлатилиши мумкин.

**Изокверцитрин [Isoquercitrin].**  $C_{21}H_{20}O_{12}$ . (М.м. 464,4). 1201600. [CAS: 482-35-9].

2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-( $\beta$ -D-глюкопиранозил-окси)-5,7-дигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он.

**Изокверцитрозид [Isoquercitroside].**  $C_{21}H_{20}O_{12}$ . (М.м. 464,4). 1136500. [CAS: 21637-25-2].

2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-( $\beta$ -D-глюкофуранозил-окси)-5,7-дигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он.

**Изолейцин [Isoleucine].** 1185000. [73-32-5].

*Изолейцин (0770)* га қаралсин.

**Изомальт [Isomalt].**  $C_{12}H_{24}O_{11}$ . (М.м. 344,3). 1164300. [CAS: 64519-82-0].

6-O- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-D-глюкитол ва 1-O- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-D-маннитолни аралашмаси.

Оқ ёки деярли оқ рангдаги кукун ёки гранулалар, сувда осон эрийди.

**Изомальтитол [Isomaltitol].**  $C_{12}H_{24}O_{11}$ . (М.м. 344,3). 1161200. [CAS: 534-73-6].

6-O- $\alpha$ -D-Глюкопиранозил-D-глюкитол.

Оқ ёки деярли оқ ранг кукун, сувда осон эрийди.

**Изоментол [Isomenthol].**  $C_{10}H_{20}O$ . (М.м. 156,3). 1047000. [CAS: 23283-97-8].

(+)-Изоментол: (1S,2R,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексанол.

( $\pm$ )-Изоментол: (1S,2R,5R)- ва (1R,2S,5S)-2-изопропил-5-метилциклогексанол тенг қисмлар аралашмаси.

Рангсиз кристаллар. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда жуда осон эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : (+)-Изоментол: + 24° атрофида.

Аниқлашни 100 г/л концентрацияли 96 % спирт *R* даги эритмасидан фойдаланиб ўтказилади.

*Қайнаш ҳарорати:* (+)-Изоментол: 218 °C атрофида, ( $\pm$ )-Изоментол: 218 °C атрофида.

*Суюқланиш ҳарорати:* (+)-Изоментол: 80 °C атрофида, ( $\pm$ )-Изоментол: 53 °C атрофида.

(+)-Изоментон [(+)-Isomenthone].  $C_{10}H_{18}O$ .

(М.м. 154,2). 1047100.

(1R)-цис-п-Ментан-3-он. (1R)-цис-2-Изопропил-5-метилциклогексанон.

Турли хил миқдордаги ментон сақлайди. Рангсиз суюқлик. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.

$d_4^{20}$ : 0,904 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,453 атрофида.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 93,2° атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган изоментон, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Ялпизқалампир мойи (0405) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 80,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Изометилэвгенол [Isomethyleugenol]**.  $C_{11}H_{14}O_2$ . (М.м. 178,2). 1181900. [CAS: 93-16-3].

1,2-Диметокси-4-проп-1-енилбензол.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган изометилэвгенол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Найоли мойи цинеол тури (2468) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Изоникотин кислота [Isonicotinic acid]**.  $C_6H_5NO_2$ . (М.м. 123,1). 1202200. [CAS: 55-22-1].

Пиридин-4-карбон кислота.

Кремсимон-оқ кукун, сувда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 311 °С атрофида.

**Изоникотинамид [Isonicotinamide]**.  $C_6H_6N_2O$ . (М.м. 122,1). 1193000. [CAS: 1453-82-3].

4-пиридинкарбоксамид. Пиридин-4-карбоксамид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда эрийди.

**Изопропил йодид [Isopropyl iodide]**.  $C_3H_7I$ . (М.м. 170,0). 1166600. [CAS: 75-30-9].

2-Йодпропан.

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

**Изопропил метансульфонат [Isopropyl methane-sulfonate]**.  $C_4H_{10}O_3S$ . (М.м. 138,2). 1179400. [CAS: 926-06-7].

1-Метилэтилметансульфонат.

Шаффоф рангсиз суюқлик.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Зичлик: 1,129 г/см<sup>3</sup> атрофида (20 °С).

$n_D^{20}$ : 1,418 дан 1,421 гача.

Қайнаш ҳарорати: 6 мм Hg да 82 °С атрофида.

**Изопропил миристат [Isopropyl myristate]**. 1047200. [110-27-0].

Изопропилмиристат (0725) га қаралсин.

**Изопропил толуенсульфонат [Isopropyl toluene-sulfonate]**.  $C_{10}H_{14}O_3S$ . (М.м. 214,3). 1191100. [CAS: 2307-69-9].

1-Метилэтил-4-метилбензолсульфонат. Пропан-2-ил 4-метилбензолсульфонат. Изопропил тозилат.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас.

Тоза суюқлик.

Суюқланиш ҳарорати: 20 °С атрофида.

**Изопропиламин [Isopropylamine]**.  $C_3H_9N$ . (М.м. 59,1). 1119800. [CAS: 75-31-0].

Пропан-2-амин.

Рангсиз, кучли учувчан, осон алангаланувчан суюқлик.

$n_D^{20}$ : 1,374 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 32 °С дан 34 °С гача.

**4-Изопропилфенол [4-Isopropylphenol]**.  $C_9H_{12}O$ . (М.м. 136,2). 1047300. [CAS: 99-89-8].

Миқдори: 98,0 % дан кам бўлмаган  $C_9H_{12}O$ .

Қайнаш ҳарорати: 212 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 59 °С дан 61 °С гача.

**Изопулегол [Isopulegol]**.  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1139600. [CAS: 89-79-2].

(-)-Изопулегол.(1R,2S,5R)-2-Изопропенил-5-метилциклогексанол.

$d_4^{20}$ : 0,911 атрофида

$n_D^{20}$ : 1,472 атрофида

Қайнаш ҳарорати: 91 °С атрофида

Газ хроматографиясида ишлатиладиган изопулегол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Ялпиз мойи (1838) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 99 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Изорамнетин-3-О-неогеспериозид [Isorhamnetin-3-O-neohesperidoside]**.  $C_{28}H_{32}O_{16}$ . (М.м. 625). 1205100. [CAS: 55033-90-4].

3-[6-Дезокси-α-L-маннопиранозил-(1→2)-β-D-глюкопиранозилокси]-5,7-дигидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

**Изоринхофиллин [Isorhynchophylline]**.  $C_{22}H_{28}N_2O_4$ . (М.м. 384,5). 1197100. [CAS: 6859-01-4].

Метил (16E)-17-метокси-2-оксо-16,17-дидегидро-20α-кориноксан-16-карбоксилат. Метил (16E)-16-(метоксиметилиден)-2-оксо-20α-кориноксан-17-оат.

**Изосилибин [Isosilibinin]**.  $C_{25}H_{22}O_{10}$ . (М.м. 482,4). 1149900. [CAS: 72581-71-6].

3,5,7-Тригидрокси-2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-гидроксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил]хроман-4-он.

Оқ рангдан сарғиш ранггача бўлган кукун, сувда амалда эримайди, ацетон ва метанолда эрийди.

**Изоэвгенол [Isoeugenol]**.  $C_{10}H_{12}O_2$ . (М.м. 164,2). 1206200. [CAS: 97-54-1].

2-Метокси-4-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]фенол.

**Имидазол [Imidazole]**.  $C_3H_4N_2$ . (М.м. 68,1). 1045400. [CAS: 288-32-4].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда ва 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 90 °С атрофида.

**Иминодибензил [Iminodibenzyl]**.  $C_{14}H_{13}N$ . (М.м. 195,3). 1045500. [CAS: 494-19-9].

10,11-Дигидродибенз[*b,f*]азепин.

Сўник сариқ рангли кристалл кукун.

Сувда амалда эримади, ацетонда осон эрийди.  
Суюқланиш ҳарорати: 106 °C атрофида.

**Иминодисирка кислота [Iminodiacetic acid].**  $C_4H_7NO_4$ . (М.м. 133,1). 1192300. [CAS: 142-73-4].  
2,2'-Иминодисирка кислота.

**Императорин [Imperatorin].**  $C_{16}H_{14}O_4$ . (М.м. 270,3). 1180200. [CAS: 482-44-0].

9-[(3-Метилбут-2-енил)окси]-7Н-фууро[3,2-*g*][1]бензопиран-7-он.

**2-Инданамингидро хлориди [2-Indanapine hydrochloride].**  $C_9H_9ClN$ . (М.м. 169,7). 1175800. [CAS: 2338-18-3].

2-Аминоиндана гидрохлориди. 2,3-Дигидро-1Н-инден-2-амин гидрохлорид.

**Индиго [Indigo].**  $C_{16}H_{10}N_2O_2$ . (М.м. 262,3). 1192800. [CAS: 482-89-3].

Индиготин. 1,1',3,3'-тетрагидро-2-2'-би(индолилиден)3,3'-дион.

**Индиго кармин эритмаси R1 [Indigo carmine solution R1].** 1045602.

4 г индигокармин *R* ни сув *R* да эртилади ва ҳажм 900 мл гача етгунча сув *R* дан алоҳида қисмлаб қўшилади, сўнг 2 мл сульфат кислота *R* солинади ва эритма ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

Миқдорий таҳлил. 100 мл сизимли бўйни кенг конуссимон қолбага 10,0 мл нитрат эталон эритмаси (100 ppm  $NO_3$ ) *R* солинади, устига 10 мл сув *R* ва 0,05 мл индигокармин эритмаси *R1* қўшилади ҳамда шу заҳотиёқ бир маротаба эҳтиёткорлик билан 30 мл сульфат кислота *R* солинади. Ҳосил бўлган эритмани дарҳол тайёрланган индигокармин эритмаси *R1* билан турғун кўк ранггача титрланади.

Титрлаш учун сарф бўлган *n* нинг миллилитрдаги миқдори, 1 мг  $NO_3$  га тўғри келади.

**Индигокармин [Indigo carmine].**  $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$ . (М.м. 466,3). 1045600. [CAS: 860-22-0].

Шульц кўрсаткичи № 1309.

Ранг кўрсаткичи № 73015.

Динатрий 3,3'-диоксо-2,2'-бисиндолилиден-5,5'-дисульфонат. Е 132.

Одатда таркибида натрий хлорид сақлайди.

Кўкдан бинафша-кўк ранггача бўлган кукун ёки кўк рангли гранулар, мисга ўхшаб ялтиради. Сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда амалда эримади. Натрий хлориднинг суви эритмасидан чўктирилади.

**Индигокармин эритмаси [Indigo carmine solution].** 1045601.

0,2 г индигокармин *R* ни 10 мл хлорид кислота *R* ва 990 мл 200 г/л сульфат кислота, азот сақламаган *R* аралашмасида эртилади.

Эритма қуйидаги синовга жавоб бериши керак: 10 мл олинган эритмага 1,0 мг калий нитрат *R* ни 10 мл сув *R* даги эритмасидан қўшилади, дарҳол 20 мл азот сақламаган сульфат кислота *R* қўшилади ва қайнагунча киздирилади. 1 мин давомида эритманинг кўк ранги йўқолиши керак.

**BRP индикатор эритмаси [BRP indicator solution].** 1013000.

0,1 г бромтимол кўки *R*, 20 мг метил қизили *R* ва 0,2 г фенолфталеин *R* 96 % спирт *R* да эртилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади ва филтрланади.

**pH индикатор қоғози [pH indicator strip].** 1178900.

Қоғоз тасмаси ёки қўплаб қоғоз бўлақларини сақловчи пластмасса тасмаси, турли хил бўёқлар билан шимдирилган бўлиб, берилган диапазонда асосий шкала билан солиштириш орқали pH муҳитини визуал аниқлашни имконини беради.

**Индирубин [Indirubin].**  $C_{16}H_{10}N_2O_2$ . (М.м. 262,3). 1192900. [CAS: 479-41-4].

1,1',2',3'-тетрагидро-2,3'-би(индолилиден)-2',3'-дион.

**Индометацин [Indometacin].** 1101500. [53-86-1].

Индометацин (0092) га қаралсин.

**Инозин [Inosine].**  $C_{10}H_{12}N_4O_5$ . (М.м. 268,2). 1169900. [CAS: 58-63-9].

9-β-D-Рибофуранозилгипоксантин.

9-β-D-

Рибофуранозил-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он.

Суюқланиш ҳарорати: 222 °C дан 226 °C гача.

**мио-Инозитол [myo-Inositol].** 1161100.

мио-Инозитол (1805) га қаралсин.

**Ирисфлорентин [Irisfloreintin].**  $C_{20}H_{18}O_8$ . (М.м. 386,4). 1186300. [CAS: 41743-73-1].

9-Метокси-7-(3,4,5-триметоксифенил)-8Н-1,3-диоксо-4,5-*g*[1]бензопиран-8-он.

**Йод [Iodine].** 1045800. [CAS: 7553-56-2].

Йод (0031) га қаралсин.

**2-Йодбензой кислота [2-Iodobenzoic acid].**  $C_7H_5IO_2$ . (М.м. 248,0). 1046100. [CAS: 88-67-5].

Оқ рангдан озроқ сариқ ранггача бўлган кристалл кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 160 °C атрофида.

Хроматография. Аниқлашни юпқа қатламли хроматографияси усулида (2.2.27) ўтказилади, юпқа қатлам сифатида хроматография учун целлюлоза  $F_{254}$  *R* дан фойдаланилади. Хроматографик пластинканинг старт чизиғига 40 мг 4 мл 0,1 М натрий гидроксид эритмаси эритиб, сув *R* билан эритма ҳажми 10 мл гача суюлтириб, тайёрланган 20 мл 2-йодбензой кислота эритмасидан томизилади. Хроматографиялашда юқори қатламга силжиши учун ҳаракатчан фаза сифатида сув *R* — 99,8 % сирка кислотаси — толуол *R* (20:40:40) эритувчи-лар аралашмасидан фойдаланилади. Эритувчилар фронти 12 см га кўтарилгандан сўнг, пластинкани УБ-нурида 254 нм тўлқин узунлигида кўрилади. Хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**3-Йодбензил аммоний хлорид [3-Iodobenzylammonium chloride].**  $C_7H_9ClIN$ .

(М.м. 269,5). 1168000. [CAS: 3718-88-5].

1-(3-Йодфенил)метанамин гидрохлориди. 1-(3-Йодфенил)метанаминахлориди. *m*-Йодобензиламин гидрохлорид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар.

Суюқланиш ҳарорати: 188 °C дан 190 °C гача.

**Йод бромид эритмаси [Iodine bromide solution].** 1045901.

20 г йод бромид *R* 99,8 % сирка кислота *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000 мл гача етказилади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Йод ва сирка кислотали эритма [Periodic acetic acid solution].** 1063000.

0,446 г натрий перйодат *R* 2,5 мл 25 % (ҳажм/ҳажм) сульфат кислота *R* эритмасида эритилади ва эритма ҳажми 99,8 % сирка кислота *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**2-Йодгиппур кислота [2-Iodohippuric acid].**  $C_9H_8INO_3 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 341,1). 1046200. [CAS: 147-58-0].

2-(2-Йодбензамидо)сирка кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 170 °C атрофида.

Сув (2.5.12) 9 % дан 13 % гача. Аниқлашни 1,000 г да ўтказилади.

**Хроматография.** Аниқлашни юпка қатламли хроматография усулида (2.2.27) ўтказилади, юпка қатлам сифатида хроматография учун целлюлоза  $F_{254}$  *R* дан фойдаланилади. Хроматографик пластинканинг старт чизиғига 40 мг 4 мл 0,1 М натрий гидроксид эритмаси эритиб, сув *R* билан эритма ҳажми 10 мл гача суолтириб, тайёрланган 20 мкл 2-йодбензой кислота эритмасидан томизилади. Хроматографиялашда ҳаракатчан фаза сифатида сув *R* – 99,8 % сирка кислота *R* – толуол *R* (20:40:40) эритувчилар аралашмасини чайқатганда олинган юқори қатламдан фойдаланилади. Эритувчилар фронти 12 см га кўтарилгандан сўнг, пластинкани УБ-нурида 254 нм тўлқин узунлигида кўрилади. Хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Йод кислота [Periodic acid].**  $H_5IO_6$ . (М.м. 227,9). 1108900. [CAS: 10450-60-9].

Кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 122 °C атрофида.

**Йод сирка кислотаси [Iodoacetic acid].**  $C_2H_3IO_2$ . (М.м. 185,9). 1107000. [CAS: 64-69-7].

Рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда ва 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 82 °C дан 83 °C гача.

**5-Йодурацил [5-Iodouracil].**  $C_4H_3IN_2O_2$ . (М.м. 238,0). 1046500. [CAS: 696-07-1].

5-Йод-1*H*,3*H*-пиримидин-2,4-дион.

Суюқланиш ҳарорати: 276 °C атрофида, парчаланиши билан.

**Хроматография.** Йодоксиуридин (0669) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади: 0,25 г/л эритмасидан 5 мкл суртилади; хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Йод хлорид [Iodine chloride].**  $ICl$ . (М.м. 162,4). 1143000. [CAS: 7790-99-9].

Қора рангли кристаллар. Сув, сирка кислотаси ва 96 % спиртда эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 97,4 °C атрофида.

**Йод хлорид эритмаси [Iodine chloride solution].** 1143001.

1,4 г йод хлориди *R* 99,8 % сирка кислота *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу кислота билан 100 мл гача етказилади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Йод эритмаси R1 [Iodine solution R1].** 1045801.

10,0 мл 0,05 М йод эритмасига 0,6 г калий йодид *R* қўшилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади. Эритма бевосита ишлатили-шидан аввал тайёрланади.

**Йод эритмаси R2 [Iodine solution R2].** 1045802.

10,0 мл 0,05 М йод эритмасига 0,6 г калий йодид *R* қўшилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади. Эритма бевосита ишлатили-лишидан аввал тайёрланади.

**Йод эритмаси R3 [Iodine solution R3].** 1045803.

2,0 мл йод эритмаси *R1* ни сув *R* билан 100,0 мл ҳажмгача етказилади. Эритма бевосита ишлатили-шидан аввал тайёрланади.

**Йод эритмаси R4 [Iodine solution R4].** 1045806.

14 г йод *R* 400 г/л калий йодид *R* нинг 100,0 мл эритмасида эритилади, 1 мл хлорид кислотаси, суолтирилган *R* қўшилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Йод эритмаси R5 [Iodine solution R5].** 1045807.

12,7 г йод *R* ва 20 г калий йодид *R* сув *R* да эритилади, эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади (0,05 М эритма).

**Йод-123 ва рутений-106 маълум концентрацияли эритмаси [Iodine-123 and ruthenium-106 spiking solution].** 1166700.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади. Фаоллиги 18,5 кБк/мл бўлган, рутений трихлорид кўринишидаги рутений-106 нинг тенг ҳажмдаги 99,8 % сирка кислота *R* ва сув *R* аралашмасидаги 3,5 мл эритмаси ва натрий йодиднинг сув *R* даги эритмаси кўринишидаги фаоллиги 75 кБк/мл бўлган 200 мкл йод-123 эритмаси билан аралаштирилади.

**Йодат-крахмал қоғози [Starch iodate paper].** 1085101.

Фильтр қоғози тасмалари 0,1 г калий йодат *R* сақлаган, 100 мл йодидлар сақламаган крахмал эритмаси *R* га туширилади. Ёруғликдан ҳимояланган жойда қурилади.

Ёруғликдан ҳимояланган жойда сақланади.

**Йодацетамид [Iodoacetamide].**  $C_2H_4INO$ .

(М.м. 185,0). 1186200. [CAS: 144-48-9].

2-Йодацетамид.

Озроқ сариқ рангли кристалл кукун. Сувда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 92 °C атрофида.

**Йодбромид [Iodine bromide].**  $IBr$ . (М.м. 206,8). 1045900. [CAS: 7789-33-5].

Мовийсимон-қора рангдан жигаррангсимон-қора ранггача бўлган кристаллар.

Сув, 96 % спирт ва 99,8 % сирка кислотасида осон эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 116 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 40 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Йодид кислота [Hydriodic acid].** HI. (М.м. 127,9). 1098900. [CAS: 10034-85-2]

Йодид кислотасини кизил фосфор устида ҳайдалади, ҳайдаш вақтида *углерод диоксид R* ёки *азот R* лардан ўтказилади. Доимий ҳароратда қайнаб турадиган (55 % дан 58 % гача HI) 126 °C дан 127 °C гача ҳароратда ҳайдаладиган рангсиз ёки деярли рангсиз аралашма ишлатилади.

Кислотани олдиндан *углерод диоксид R* ёки *азот R* билан шиширилган, кўнғир рангли, шиша тиқинли, катта бўлмаган шиша флаконларга жойлаштирилади ва парафинланади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Йод-крахмал қоғози [Starch iodide paper].** 1085106.

Фильтр қоғоз тасмаси 100 мл *калий йодидли крахмал эритмаси R* га туширилади. Ортиқча суюқлик йўқотилади. Ёруғликдан ҳимояланган жойда қуригилади.

*Сезувчанликка синов.* 0,05 мл 0,1 М *натрий нитрат эритмаси*, 4 мл *хлорид кислота R* билан аралаштирилади ва сув *R* билан 100 мл гача суюлтирилади. Бир томчи эритмани йодкрахмал қоғозга томизилганда кўк рангли доғ пайдо бўлиши керак.

**Йодни хлороформдаги эритмаси [Iodine solution, chloroformic].** 1045805.

5 г/л *йод R* ни *хлороформ R* даги эритмаси.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Йоднинг спиртли эритмаси [Iodine solution, alcoholic].** 1045804.

10 г/л *йод R* ни 96 % *спирт R* даги эритмаси.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Йодплатина реактиви [Iodoplatinate reagent].** 1046300.

3 мл 100 г/л *хлорплатина кислота R* эритмасига 97 мл сув *R* ва 100 мл 60 г/л *калий йодид R* эритмаси қўшилади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Йодплатина реактиви R1 [Iodoplatinate reagent R1].** 1172200.

Концентрацияси 50 г/л бўлган 2,5 мл *хлорплатин кислота R* эритмасини, бўлган 100 г/л бўлган 22,5 мл *калий йодид R* эритмаси ва 50 мл сув *R* билан аралаштирилади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда, 2 °C дан 8 °C гача ҳароратда.

**Йодсульфит реактиви [Iodosulphurous reagent].** 1046400.

Реактивни тайёрлаш мосламаси сифими 3000 мл дан 4000 мл гача бўлган туби юмалоқ, уч бўгинли колбадан иборат бўлиб, унинг бўгинларига аралаштиргич, термометр ва қуритгич билан тўлдирилган трубка жойланган ҳамда тайёрлаш жараёнида ёпик ва қуруқ бўлиши керак. Колбага 700 мл *сувсиз пиридин R* ва 700 мл *этиленгликоль монометил эфири R* солинади, ҳамда доимий равишда аралаштириб турган ҳолда, олдиндан *фосфор (V) оксиди R* устида қуритилган 220 г майдалаб

янчилган *йод R* қўшилади. Йод тўлиқ эриб кетгунча (30 мин атрофида) аралаштиришни давом эттирилади, сўнг колбани – 10 °C гача совитилади ва доимий равишда аралаштириб турган ҳолда, тезлик билан 190 г *олтингурут диоксиди R* қўшилади. Реакцион аралашмани ҳарорати 30 °C дан ошмаслиги керак. Совитилади.

*Миқдорий таҳлил.* 20 мл атрофида *сувсиз метанол R* титрлаш колбасига солинади ва тайёрланган йодсульфит реактиви билан титрланади (2.5.12, сувни аниқлаш). Аниқ миқдорда тортилган сув *R* қўшилади ва сувни аниқлашни қайтарилади. 1 мл йодсульфит реактивига мос келадиган сувнинг миллиграммлардаги миқдори ҳисоблаб топилади.

1 мл йодсульфит реактиви минимум 3,5 мл сувга мос келиши керак. Эритмани атмосфера намлиги таъсиридан сақлаш чоралари кўрилиши шарт. Ишлатилишидан аввал тўғридан-тўғри стандартланади.

Сақланиши: қуруқ идишда.

**Йодэтан [Iodoethane].** C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I (М.м. 156,0). 1099100. [CAS: 75-03-6].

*Миқдори:* 99 % дан кам эмас.

Рангсиздан озроқ сарғишсимон ранггача бўлган суюқлик, ҳаво ва ёруғлик таъсирида ранги тўқлашади. 96 % спирт ва кўп органик эритувчилар билан аралашади.  $d_{20}^{20}$ : 1,95 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,513 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 72 °C атрофида.

Сақланиши: герметик идишда, ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Кадмий [Cadmium].** Cd. (А.м. 112,4). 1014100. [CAS: 10108-64-2].

Кумушсимон-оқ рангли ялтироқ металл. Сувда амалда эримайди, нитрат кислота ва қайноқ хлорид кислотада осон эрийди.

**Кадмий нитрат тетрагидрати [Cadmium nitrate tetrahydrate].** Cd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O. (М.м. 308,5). 1174900. [CAS: 10022-68-1].

Гигроскопик ромбиксимон кристаллар, сувда жуда осон эрийди, ацетон ва 96 % спиртида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 59,5 °C атрофида.

**Казеин [Casein].** 1016600. [CAS: 9000-71-9].

Сутдан олинган фосфопротеинлар турдош аралашмаси.

Аморф кукун ёки оқ рангли гранулалар. Сувда ва кутбсиз органик эритувчиларда жуда кам эрийди, концентранган хлорид кислотада оч бинафша рангли эритма ҳосил қилиб эрийди. Кислота ва асослар билан тузлар ҳосил қилади. Казеинни изоэлектрик нуктаси рН 4,7 атрофида. Ишқорли эритмалари кутбланган нур текислигини чапга буради.

**Калий 4-сульфобензоат [Potassium 4-sulfobenzoate].** C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>KO<sub>5</sub>S. (М.м. 240,3). 1190000. [CAS: 5399-63-3].

4-Сульфобензой кислота.

Калий 4-карбоксисбензолсульфонат.

Оқ кристалл кукун.

**Калий ацетат [Potassium acetate].** 1175900. [CAS: 127-08-2].

Калий ацетат (1139) га қаралсин.

**Калий бикарбонат [Potassium bicarbonate].**

1069900. [CAS: 298-14-6].

*Калий гидрокарбонат R* га қаралсин.

**Калий бикарбонатнинг метанолдаги тўйинган эритмаси [Potassium bicarbonate solution, saturated methanolic].** 1069901.

*Калий гидрокарбонатнинг метанолдаги тўйинган эритмаси R* га қаралсин.

**Калий бромат [Potassium bromate].**  $\text{KBrO}_3$ .

(М.м. 167,0). 1068700. [CAS: 7758-01-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар ёки грануланган кукун. Сувда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Калий бромид [Potassium bromide].** 1068800.

[CAS: 7758-02-3].

*Калий бромид (0184)* га қаралсин.

*Инфракизил абсорбцион спектрофотометрияда (2.2.24) ишлатиладиган калий бромид, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

Олдиндан 1 соат давомида 250 °C ҳароратда курилган 2 мм қалинликдаги калий бромид дискиннинг ИК-спектри 4000  $\text{см}^{-1}$  дан 620  $\text{см}^{-1}$  гача тўлқин узунлигидаги ораликда деярли текис асосий чизиққа эга бўлиши керак. Сув учун 344  $\text{см}^{-1}$  ва 1630  $\text{см}^{-1}$  тўлқин узунлигидаги ютилишдан ташқари, асосий чизиққа нисбатан 0,02 дан юқори ютилиш максимумига эга бўлмаслиги керак.

**Калий гидрокарбонат [Potassium hydrogen carbonate].**  $\text{KHCO}_3$ . (М.м. 100,1). 1069900.

[CAS: 298-14-6].

Калий бикарбонат.

Шаффоф, рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эрмайди.

**Калий гидрокарбонатнинг метанолдаги тўйинган эритмаси [Potassium hydrogen carbonate solution, saturated methanolic].** 1069901.

0,1 г *калий гидрокарбонат R* ни 0,4 мл *сув R* да сув ҳаммомида иситиб эритилади, устига 25 мл *метанол R* қўшилади ва айланма ҳаракат билан аралаштирилади, иситиш эригунча давом эттирилади. Эритма бевосита ишлатишдан аввал тайёрланади.

**Калий гидроксид [Potassium hydroxide].** 1070300.

[CAS: 1310-58-3].

*Калий гидроксид (0840)* га қаралсин.

**Калий гидроксиднинг 0,5 М спиртли эритмаси (10 %, ҳажм/ҳажм) [Potassium hydroxide in alcohol (10 per cent V/V), 0,5 M].** 1070302.

28 г *калий гидроксид R* ни 100 мл 96 % *спирт R* да эритилади ва эритма ҳажмини *сув R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Калий гидроксиднинг 2 М спиртли эритмаси [Potassium hydroxide, alcoholic, 2 M].** 1070301.

12 г *калий гидроксид R* ни 10 мл *сув R* да эритилади ва эритма ҳажмини 96 % *спирт R* билан 100 мл гача етказилади.

**Калий гидроксиднинг спиртли эритмаси [Potassium hydroxide solution, alcoholic].** 1070303.

3 г *калий гидроксид R* ни 5 мл *сув R* да эритилади ва эритма ҳажмини 96 % *спирт*, *альдегидлар сақламаган R*

билан 100 мл гача етказилади. Шаффоф эритмани декантация қилинади. Эритма амалда рангсиз бўлиши керак.

**Калий гидроксиднинг спиртли эритмаси R1 [Potassium hydroxide solution, alcoholic R1].** 1070304.

6,6 г *калий гидроксид R* ни 50 мл *сув R* да эритилади ва эритма ҳажмини *сувсиз спирт R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Калий гидросульфат [Potassium hydrogen sulphate].**  $\text{KHSO}_4$ . (М.м. 136,2). 1070100. [CAS: 7646-93-7].

Шаффоф, рангсиз, гигроскопик кристаллар. Сувда осон эрийди, кучли кислота эритмасини ҳосил қилади.

*Сақланиши:* герметик идишда.

**Калий гидротартрат [Potassium hydrogentartrate].**  $\text{C}_4\text{H}_5\text{KO}_6$ . (М.м. 188,2). 1070200. [CAS: 868-14-1].

Калий гидро (2R,3R)-2,3-ди-гидроксидбутан-1,4-диоат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки рангсиз, бироз жилосиз кристаллар. Сувда кам эрийди, қайнаётган сувда эрийди, 96 % спиртда жуда кам эрийди.

**Калий гидрофталат [Potassium hydrogen phthalate].**  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$ . (М.м. 204,2). 1070000. [CAS: 877-24-7].

Калий гидробензол-1,2-дикарбоксилат.

Оқ рангли кристаллар. Сувда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Калий гидрофталатнинг 0,2 М эритмаси [Potassium hydrogen phthalate, 0,2 M].** 1070001.

1000,0 мл эритмадаги  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$  га нисбатан қайта ҳисобланганда 40,84 г *калий гидрофталат R* эритмаси сақлайди.

**Калий дигидрофосфат [Potassium dihydrogen phosphate].** 1069600. [CAS: 7778-77-0].

*Калий дигидрофосфат (0920)* га қаралсин.

**Калий дигидрофосфатнинг 0,2 М эритмаси [Potassium dihydrogen phosphate, 0,2 M].** 1069601.

1000,0 мл эритмадаги  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  га нисбатан қайта ҳисобланганда 27,22 г *калий дигидрофосфат R* эритмаси сақлайди.

**Калий дихромат [Potassium dichromate].**  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ . (М.м. 294,2). 1069500. [CAS: 7778-50-9].

Дикалий дихромат.

Спектрофотометрларни (2.2.25) калибрлаш учун ишлатиладиган калий дихромат 130 °C ҳароратда куритилиб, курук моддага қайта ҳисобланганда 99,9 % дан кам бўлган  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  сақлаши керак.

Зарғалдоқ-кизил рангли кристаллар. Сувда эрийди, 96 % этил спиртда амалда эрмайди.

*Миқдорий таҳлил.* 1,000 г калий дихромат *сув R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 250,0 мл гача етказилади. Ҳосил бўлган эритмадан 50,0 мл олиб, сиғими 500 мл бўлган колбага солинади ва устига 100 мл *сув R* да янги тайёрланган 4 г *калий йодид R*, 2 г *натрий гидрокарбонат R* ва 6 мл *хлорид кислота R* дан таркиб топган эритма қўшилади. Колба тикин билан беркитилади, ёруғликдан ҳимояланган жойда 5 мин давомида сақланади ва индикатор сифатида 1 мл *йодидлар сақламаган крахмал эритмаси R* фойдаланган ҳолда 0,1 М *натрий тиосульфат эритмаси* билан титрланади. 1 мл 1



*М натрий тиосульфат эритмасига 4,903 мг  $K_2Cr_2O_7$  мувофиқ келади.*

**Калий дихромат эритмаси [Potassium dichromate solution]. 1069501.**

106 г/л калий дихромат *R* эритмаси.

**Калий дихромат эритмаси R1 [Potassium dichromate solution R1]. 1069502.**

5 г/л калий дихромат *R* эритмаси.

**Калий йодат [Potassium iodate].  $KIO_3$ . (М.м. 214,0). 1070400. [CAS: 7758-05-6].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда эрийди.

**Калий йодвисмутат эритмаси [Potassium iodobismuthate solution]. 1070600.**

0,85 г висмут нитрат асосли *R* га 40 мл сув *R*, 10 мл 99,8 % сирка кислота *R* ва 20 мл 400 г/л калий йодид *R* эритмаси қўшилади.

**Калий йодвисмутат эритмаси R1 [Potassium iodobismuthate solution R1]. 1070601.**

100 г вино кислота *R*, 400 мл сув *R* да эритилади, устига 8,5 г асосли висмут нитрат *R* қўшилади, 1 соат давомида чайқатилади, 200 мл 400 г/л калий йодид *R* эритмаси қўшилади ва кучли чайқатилади. 24 соат сақланади ва филтрланади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Калий йодвисмутат эритмаси R2 [Potassium iodobismuthate solution R2]. 1070602.**

Бошланғич эритма. 40 мл сув *R* да 1,7 г асосли висмут нитрат *R* ва 20 г вино кислота *R* ни суспензияси тайёрланади. Суспензияга 40 мл 400 г/л калий йодид *R* қўшилади ва 1 соат давомида чайқатилади ва филтрланади.

Кўнғир рангли шиша флаконда сақланганда эритмани ярқилик муддати бир неча сутка.

Пуркаш учун эритма. Эритма ишлатилишидан аввал 5 мл бошланғич эритма 15 мл сув *R* билан аралаштирилади.

**Калий йодвисмутат эритмаси R3 [Potassium iodobismuthate solution R3]. 1070604**

0,17 г асосли висмут нитрат *R*, 2 мл 99,8 % сирка кислота *R* ва 18 мл сув *R* дан таркиб топган аралашмада эритилади, устига 4 г калий йодид *R*, 1 г йод *R* қўшилади ва суюлтирилган сульфат кислота *R* билан 100 мл гача суюлтирилади.

**Калий йодвисмутат эритмаси R4 [Potassium iodobismuthate solution R4]. 1070605.**

1,7 г висмут нитрат асоси *R* 20 мл 99,8 % сирка кислота *R* да эритилади, 20 мл сув дистилланган *R*, 400 г/л концентрацияли 100 мл калий йодид *R*, 200 мл 99,8 % сирка кислота *R* қўшилади ва сув *R* билан 1000 мл гача суюлтирилади. Олинган эритма билан 200 г/л концентрацияли барий хлорид *R* эритмаси 2:1 нисбатда аралаштирилади.

**Калий йодвисмутат эритмаси R5 [Potassium iodobismuthate solution R5]. 1070606.**

0,85 г висмут нитрат асосли *R* га 10 мл 99,8 % сирка кислота *R* қўшилади ва эҳтиёткорлик билан

тўлиқ эриб кетгунча қиздирилади. 40 мл сув *R* қўшилади ва совитишга қолдирилади. Ҳосил бўлган эритмадан 5 мл олиб, устига 5 мл 400 г/л концентрацияли калий йодид *R*, 20 мл 99,8 % сирка кислота *R* ва 70 мл сув *R* қўшилади.

**Калий йодвисмутатнинг суюлтирилган эритмаси [Potassium iodobismuthate solution, dilute]. 1070603.**

100 г вино кислотаси *R* 500 мл сув *R* да эритилади ва 50 мл калий йодовисмутат эритмаси *R1* қўшилади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Калий йодид [Potassium iodide]. 1070500. [CAS: 7681-11-0].**

Калий йодид (0186) га қаралсин.

**Калий йодид эритмаси [Potassium iodide solution]. 1070502.**

166 г/л калий йодид *R* эритмаси.

**Калий йодидли крахмал эритмаси [Potassium iodide and starch solution]. 1070501.**

0,75 г калий йодид *R* 100 мл сув *R* да эритилади, қайнагунча қиздирилади ва аралаштириб турган ҳолда 0,5 г эрувчан крахмал *R* нинг 35 мл сув *R* даги эритмасидан қўшилади. 2 мин давомида қайнатилади ва совутилади.

Сезувчанликка синов. 15 мл калий йодидли крахмал эритмаси, 0,05 мл 99,8 % сирка кислота *R* ва 0,3 мл йод эритмаси *R2* дан иборат аралашма кўк рангга эга бўлиши керак.

**Калий йодиднинг йодланган эритмаси [Potassium iodide solution, iodinated]. 1070503.**

2 г йод *R* ва 4 г калий йодид *R*, 10 мл сув *R* да эритилади, тўлиқ эриб бўлгандан сўнг, эритма ҳажмини сув *R* билан 100 мл га етказилади.

**Калий йодиднинг йодланган эритмаси R1**

**[Potassium iodide solution, iodinated R1]. 1070505.**

500 мг йод *R* ва 1,5 г калий йодид *R* ни сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан 25 мл гача суюлтирилади.

**Калий йодиднинг тўйинган эритмаси [Potassium iodide solution, saturated]. 1070504.**

Углерод диоксиди сақламаган сув *R* даги калий йодид *R* нинг тўйинган эритмаси эрмаган кристалларни сақлаши керак.

0,5 мл калий йодиднинг тўйинган эритмаси 30 мл хлороформ *R* – сирка кислота *R* (2:3) аралашмаси билан аралаштирилади, 0,1 мл крахмал эритмаси *R* қўшилади; агар кўк ранг пайдо бўлса, 0,05 мл 0,1 М натрий тиосульфат эритмасининг қўшилганда рангсизланиши керак.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Калий карбонат [Potassium carbonate].  $K_2CO_3$ . (М.м. 138,2). 1068900. [CAS: 584-08-7].**

Дикалий карбонат.

Оқ ёки деярли оқ рангли гранулаланган кукун, гигроскопик. Сувда жуда осон эрийди, сувсиз спиртда амалда эрмайди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Калий нитрат [Potassium nitrate].**  $\text{KNO}_3$ .  
(М.м. 101,1). 1070700. [CAS: 17757-79-1].  
Рангсиз кристаллар. Сувда жуда осон эрийди.

**Калий перйодат [Potassium periodate].**  $\text{KIO}_4$ .  
(М.м. 230,0). 1070800. [CAS: 7790-21-8].  
Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки рангсиз кристаллар. Сувда эрийди.

**Калий перманганат [Potassium permanganate].** 1070900. [CAS: 7722-64-7].  
Калий перманганат (0121) га қаралсин.

**Калий перманганат эритмаси [Potassium permanganate solution].** 1070902.  
30 г/л калий перманганат R эритмаси.

**Калий перманганатнинг фосфат кислотадаги эритмаси [Potassium permanganate and phosphoric acid solution].** 1070901.

3 г калий перманганат R, 15 мл фосфор кислота R ва 70 мл сув R аралашмасида эритилади, эритма ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади.

**Калий перренат [Potassium perhenate].**  $\text{KReO}_4$ .  
(М.м. 289,3). 1071000. [CAS: 10466-65-6].

Оқ рангли кристалл кукун. Сувда эрийди, 96 % спиртта, метанолда ва пропиленгликолда кам эрийди.

**Калий персульфат [Potassium persulphate].**  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ .  
(М.м. 270,3). 1071100. [CAS: 7727-21-1].  
Дикалий пероксидисульфат.

Рангсиз кристаллар ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда ўртача эрийди, 96 % спиртта амалда эрмайди. Сувли эритмалари хона ҳароратида парчаланади, киздирилганда тезроқ парчаланади.

**Калий пироантимонат [Potassium pyroantimonate].**  $\text{KSb}(\text{OH})_6$ . (М.м. 262,9). 1071300. [CAS: 12208-13-8].

Калий гексагидроксоантимониат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки кристаллар. Сувда ўртача эрийди.

**Калий пироантимонат эритмаси [Potassium pyroantimonate solution].** 1071301.

2 г калий пироантимонат R 95 мл иссиқ сув R да эритилади, тезда совитилиб, 50 мл сув R да 2,5 г калий гидроксид R сақлаган эритма қўшилади ва 1 мл суялтирилган натрий гидроксиди эритмаси R қўшилади. 24 соатга қолдирилади, филтрланади ва эритма ҳажми сув R билан 150 мл гача етказилади.

**Калий пироантимонат эритмаси R1 [Potassium pyroantimonate solution R1].** 1071302.

2,0 г калий пироантимонат R 100 мл иссиқ сув R да эритилади. Тахминан 5 мин давомида қайнатилади, тезда совутиб олинадиган ва 10 мл 150 г/л концентрацияли калий гидроксид R эритмаси қўшилади. Тиндириш учун 24 соатга қолдирилади ва филтрланади.

**Калий плюмбит эритмаси [Potassium plumbite solution].** 1071200.

1,7 г қўрғошин (II) ацетат R, 3,4 г калий цитрат R ва 50 г калий гидроксид R ни сув R да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади.

**Калий сульфат [Potassium sulfate].** 1033100. [CAS: 7778-80-5].

Дикалий сульфат R га қаралсин.

**Калий тартрат [Potassium tartrate].**  
 $\text{C}_4\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_6 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 235,3). 1071400. [CAS: 921-53-9].  
Дикалий (2R,3R)-2,3-дигидроксидбутан-1,4-дикарбоксилат гемигидрат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар ёки гранулаланган кукун. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртта жуда кам эрийди.

**Калий тетраиод меркурат эритмаси [Potassium tetraiodomercurate solution].** 1071500.

1,35 г симоб (II) хлорид R ни 50 мл сув R да эритилади, 5 г калий йодид R қўшилади ва эритма ҳажмини сув R билан 100 мл гача етказилади.

**Калий тетраиодмеркуратининг ишқорли эритмаси [Potassium tetraiodomercurate solution, alkaline].** 1071600.

11 г калий йодид R ва 15 г симоб (II) йодид R ни сув R да эритилади, эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади. Олинган эритмани бевосита ишлатилишидан олдин 250 г/л натрий гидроксид R (1:1) эритмаси билан аралаштирилади.

**Калий тетраоксалат [Potassium tetroxalate].**  
 $\text{C}_4\text{H}_3\text{KO}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 254,2). 1071700. [CAS: 6100-20-5].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда ўртача эрийди, қайнаётган сувда эрийди, 96 % спиртта кам эрийди.

**Калий тиоцианат [Potassium thiocyanate].**  $\text{KSCN}$ .  
(М.м. 97,2). 1071800. [CAS: 333-20-0].

Хавода эрийдиган, рангсиз кристаллар. Сув ва 96 % спиртта жуда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Калий тиоцианат эритмаси [Potassium thiocyanate solution].** 1071801.

97 г/л калий тиоцианат R эритмаси.

**Калий ферриперйодат эритмаси [Potassium ferriperiodate solution].** 1070801.

1 г калий перйодат R 5 мл янги тайёрланган 120 г/л калий гидроксиди R да эритилади ҳамда устига 20 мл сув R ва 1,5 мл темир (III) хлориди R1 эритмаси қўшилади. Ҳосил бўлган эритмани янги тайёрланган 120 г/л калий гидроксид R эритмаси билан 50 мл ҳажмгача етказилади.

**Калий феррицианид [Potassium ferricyanide].**  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ . (М.м. 329,3). 1069700. [CAS: 13746-66-2].

Калий гексацианоферрат(III).

Қизил рангли кристаллар. Сувда осон эрийди.

**Калий феррицианид эритмаси [Potassium ferricyanide solution].** 1069701.

5 г калий феррицианид R оз миқдордаги сув билан ювилади, сўнгра сув R да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Калий ферроцианид [Potassium ferrocyanide].**  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 422,4). 1069800.

[CAS: 14459-95-1].

Калий гексацианоферрат (II).

Сариқ рангли шаффоф кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

**Калий ферроцианид эритмаси [Potassium ferrocyanide solution]. 1069801.**

53 г/л калий ферроцианид *R* эритмаси.

**Калий фосфат тригидрати [Tripotassium phosphate trihydrate].  $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ . (М.м. 266,3). 1155300.**

[CAS: 22763-03-7].

Трикалий фосфат тригидрати.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда осон эрийди.

**Калий фторид [Potassium fluoride]. KF. (М.м. 58,1). 1137800. [CAS: 7789-23-3].**

Рангсиз кристаллар ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, ҳавода эрувчан, сувда эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

**Калий хлорат [Potassium chlorate].  $KClO_3$ . (М.м. 122,6). 1069000. [CAS: 3811-04-9].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар ёки кукун ёки гранулалар. Сувда эрийди.

**Калий хлорид [Potassium chloride]. 1069100. [CAS: 7447-40-7].**

Калий хлорид (0185) га қаралсин.

Инфрақизил абсорбцион спектрофотометрияда (2.2.24) ишлатиладиган калий хлорид, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Олдиндан 1 соат давомида 250 °C ҳароратда қуритилган, 2 мм қалинликдаги калий бромид дискиннинг ИҚ-спектри 4000 см<sup>-1</sup> дан 620 см<sup>-1</sup> гача оралиқдаги тўлқин узунлигидаги деярли текис асосий чизикқа эга бўлиши керак. Сув учун 3440 см<sup>-1</sup> ва 1630 см<sup>-1</sup> тўлқин узунлигидаги ютилишдан ташқари, асосий чизикқа нисбатан 0,02 дан юқори ютилиш максимумига эга бўлмаслиги керак.

**Калий хлориднинг 0,1 М эритмаси [Potassium chloride, 0,1 M]. 1069101.**

Калий хлорид *R* эритмаси 1000,0 мл эритмадаги KCl га нисбатан қайта ҳисобланганда 7,46 г KCl сақлайди.

**Калий хромат [Potassium chromate].  $K_2CrO_4$ . (М.м. 194,2). 1069200. [CAS: 7789-00-6].**

Дикалий хромат.

Сариқ рангли кристаллар. Сувда осон эрийди.

**Калий хромат эритмаси [Potassium chromate solution]. 1069201.**

50 г/л калий хромат *R* эритмаси.

**Калий цианид [Potassium cyanide]. KCN. (М.м. 65,1). 1069400. [CAS: 151-50-8].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллсимон кукун ёки масса ёки гранулалар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Калий цианид эритмаси [Potassium cyanide solution]. 1069401.**

100 г/л калий цианид *R* эритмаси.

**Калий цианид эритмаси, қўрғошин сақламаган [Potassium cyanide solution, lead-free]. 1069402.**

10 г калий цианид *R* ни 90 мл сув *R* да эритилади, устига 2 мл концентрланган водород пероксиди *R* нинг (1:5) нисбатдаги суюлтирилган эритмаси қўшилади. Эритма 24 соат давомида тиндирилади, сўнгра сув *R* билан 100 мл гача суюлтирилади ва филтрланади.

Эритма қуйидаги синов талабларини бажариши керак. 10 мл эритмага 10 мл сув *R* ва 10 мл водород сульфид эритмаси *R* қўшилади. 5 мл суюлтирилган хлорид кислота *R* қўшилгандан сўнг эритмада ранг ҳосил бўлмаслиги керак.

**Калий цитрат [Potassium citrate]. 1069300. [CAS: 6100-05-6].**

Калий цитрат (0400) га қаралсин.

**Калий-натрий тарtrat [Sodium potassium tartrate].  $C_4H_4KNaO_6 \cdot 4H_2O$ . (М.м. 282,2). 1083500. [CAS: 6381-59-5].**

Рангсиз призмасимон кристаллар. Сувда жуда осон эрийди.

**Кальконкарбон кислотаси [Calconecarboxylic acid].  $C_{21}H_{14}N_2O_7S$ . (М.м. 492,5). 1015300. [CAS: 3737-95-9].**

2-Гидрокси-1-(2-гидрокси-4-сульфо-1-нафтилазо)нафталин-3-карбон кислота.

Жигаррангсимон-қора рангли кукун. Сувда кам эрийди, ацетон ва 96 % спиртда жуда кам эрийди, натрий гидроксиднинг суюлтирилган эритмаларида ўртача эрийди.

**Кальконкарбон кислотасининг индикаторли аралашмаси [Calconecarboxylic acid triturate]. 1015301.**

1 қисм кальконкарбон кислота *R*, 99 қисм натрий хлорид *R* билан аралаштирилади.

Сезувчанликка синов. 50 мг кальконкарбон кислотанинг индикатор аралашмаси 2 мл концентрланган натрий гидроксид эритмаси *R* ва 100 мл сув *R* аралашмасида эритилади; кўк ранг ҳосил бўлади, унга 1 мл 10 г/л магний сульфат *R* ва 0,1 мл 1,5 г/л кальций хлорид *R* эритмаси қўшилганда бинафша рангга ўтади; 0,15 мл 0,01 М натрий эдетат эритмаси *R* қўшилганда яна қайта тоза кўк ранг ҳосил бўлади.

**Кальций гидроксид [Calcium hydroxide].  $Ca(OH)_2$ . (М.м. 74,1). 1015000. [CAS: 1305-62-0].**

Кальций дигидроксид.

Оқ рангли кукун. 600 қисм сувда амалда тўлиқ эрийди.

**Кальций гидроксид эритмаси [Calcium hydroxide solution]. 1015001.**

Янги тайёрланган тўйинган эритма.

**Кальций карбонат [Calcium carbonate].  $CaCO_3$ . (М.м. 100,1). 1014500. [CAS: 471-34-1].**

Кальций карбонат (0014) га қаралсин.

**Кальций карбонати R1 [Calcium carbonate R1]. 1014501.**

Кальций карбонат *R* учун талабларга ва қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Хлоридлар (2.4.4). 50 ppm дан кўп эмас.

**Кальций лактат пентагидрат [Calcium lactate pentahydrate]. 1015100. [CAS: 41372-22-9].**

*Кальций лактат пентагидрат (0468) га қаралсин.*

**Кальций сульфат [Calcium sulphate].**  $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 145,1). 1015200. [CAS: 10034-76-1].

Кальций сульфат гемигидрат.

Оқ рангли кукун. Тахминан 1500 қисм сувда эрийди, 96 % спиртда амалда эримади. Кальций сульфат массасининг ярмига тенг ҳажмдаги сув билан аралаштирилганда кукун тезда қотиб, қаттиқ ғоваксимон массага айланади.

**Кальций сульфат эритмаси [Calcium sulphate solution].** 1015201.

5 г кальций сульфат R 100 мл сув R билан 1 соат давомида чайқатилади ва филтрланади.

**Кальций фосфат бир асосли моногидрати [Calcium phosphate monobasic monohydrate].**  $\text{CaH}_4\text{O}_8\text{P}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 252,1). 1157200. [CAS: 10031-30-8].

Кальций тетрагидробисфосфонат моногидрати. Фосфор кислотасининг (2:1) нисбатдаги кальцийли тузининг моногидрати.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда эрийди.

**Кальций хлорид [Calcium chloride].** 1014600. [CAS: 10035-04-8].

*Кальций хлорид (0015) га қаралсин.*

**Кальций хлорид R1 [Calcium chloride R1].**  $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 183,1). 1014700.

Кальций хлорид тетрагидрати.

*Темп:* 0,05 ppm дан кўп эмас.

**Кальций хлорид эритмаси [Calcium chloride solution].** 1014601.

73,5 г/л кальций хлорид R эритмаси.

**Кальций хлорид, сувсиз [Calcium chloride, anhydrous].**  $\text{CaCl}_2$ . (М.м. 111,0). 1014800. [CAS: 10043-52-4].

*Миқдори:* Куруқ моддага нисбатан ҳисобланганда 98,0 % дан кам бўлмаган  $\text{CaCl}_2$ .

Оқ ёки деярли оқ рангли гранулалар, ҳавода суюкланади. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спирт ва метанолда осон эрийди.

*Қуритишдаги массанинг йўқотилиши* (2.2.32): 5,0 % дан кўп эмас. Аниқлашни қуритгич шкафида 200 °C ҳароратда олиб борилади.

*Сақланиши:* герметик идишда, намлик таъсиридан ҳимояланган ҳолда.

**Кальций хлоридининг 0,01 М эритмаси [Calcium chloride solution 0,01 M].** 1014602.

0,147 г кальций хлориди R, сув R да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**Кальций хлоридининг 0,02 М эритмаси [Calcium chloride solution 0,02 M].** 1014603.

2,94 г кальций хлориди R, 900 мл сув R да эритилади, эритманинг pH муҳитини 6,0 дан 6,2 гача бўлган ораликқа келтирилади ва эритма ҳажмини сув R билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Сақланиши:* 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда.

**Кальций хлоридининг 0,025 М эритмаси [Calcium chloride solution 0,025 M].** 1014604.

0,368 г кальций хлорид R, сув R да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**Камфен [Camphene].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ . (М.м. 136,2). 1139200. [CAS: 79-92-5].

2,2-Диметил-3-метиленибицикло[2.2.1]гептан.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган камфен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Розмарин мойи (1846) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

*Миқдори:* 90,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Камфора [Camphor].** 1113000. [CAS: 76-22-2].

*Камфора рацемик (0655) га қаралсин.*

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган камфора, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Лаванда мойи (1338) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

*Синалаётган эритма. Ўрганилаётган модданинг гексан R даги 10 г/л концентрацияли эритмаси.*

*Миқдори:* 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**(1S)(+)-10-Камфорсульфон кислота [(1S)(+)-10-Camphorsulphonic acid].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ . (М.м. 232,3). 1104100. [CAS: 3144-16-9].

(1S,4R)(+)-2-Оксо-10-борненсульфон кислота. [(1S)-7,7-Диметил-2-оксобицикло[2.2.1]-гептан-1-ил]метансульфон кислота. Рейхлер кислотаси.

*Миқдори:* 99,0 % дан кам бўлмаган (1S)(+)-10-камфорсульфон кислота.

Призма кўринишидаги кристаллар. Гигроскопик, сувда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 194 °C атрофида, парчаланиши билан.

$[\alpha]_D^{20}$ : +20 ± 1. Аниқлашни 43 г/л концентрацияли сув R даги эритмасидан фойдаланиб, ўтказилади.

$\Delta\lambda$  (2.2.41):  $10,2 \times 10^3$ . Аниқлашни 1,0 г/л эритмадан фойдаланиб, 290,5 нм тўлқин узунлигида ўтказилади.

**Каолин енгил [Kaolin, light].** 1047400.

[CAS: 1332-58-7].

Тозаланган, гидратланган табиий алюмосиликат. Диспергатордан таркиб топган. Оқ рангли енгил кукун, таркибида куйган қаттиқ заррачалар сақламайди, ушлаб кўрилганда ёғли. Сувда ва минерал кислоталарда деярли эримади.

*Йирик заррачалар:* 0,5 % дан кўп эмас.

Диаметри 35 мм ва узунлиги 160 мм атрофида бўлган оғзи зич ёпиладиган тикинли шиша цилиндрга 5,0 г каолин жойлаштирилади ва устига 10 г/л 60 мл натрий пирофосфат R эритмасидан қўшиб, кучли чайқатилади ва 5 мин давомида тиндирилади. Пипетка ёрдамида юзадан 5 см паст бўлган сатҳдан 50 мл суюқлик олиб ташланади. Қолган эритмага 50 мл сув R қўшилади, чайқатилади, 5 мин давомида тиндирилади ва юкорида кўрсатилгандек, 50 мл олиб ташланади. Бу жараён умумий миқдорда 400 мл олиб ташламагунча такрорланади. Қолган суспензия буглатиш учун чинни косачага солинади ва сув ҳаммомида қуригунча буглатилади ва 100 °C дан

105 °C гача ҳароратда доимий оғирликкача қурилади. Қолдиқ массаси 25 мг дан кўп бўлмаслиги керак.

*Майда заррачалар:* 5,0 г каолин 250 мл сув R билан 2 мин давомида кучли чайқатиб диспергирланади ва шу заҳоти диаметри 50 мм бўлган шиша цилиндрга қуйилади.

Пипетка ёрдамида 20 мл олиб, фарфор чашкага солинади, сув ҳаммомида қуригунча бугʻлатилади ва 100 °C дан 105 °C гача ҳароратда доимий оғирликкача қурилади. Суспензия қолдиғи 20 °C ҳароратда 4 соат давомида тиндирилади ва пипетка ёрдамида юзадан аниқ 5 см паст сатҳдан 20 мл ҳажми олиб ташланади, бунда чўкмага таъсир қилмаслик керак. Қолдиқ фарфор чашкага солинади, қуригунча бугʻлатилади ва доимий оғирликкача 100 °C дан 105 °C гача ҳароратда қурилади. Иккинчи қолдиқнинг массаси биринчи қолдиқ массасига нисбатан 70 % дан кам бўлмаслиги керак.

**Каприл кислота [Caprylic acid].**  $C_8H_{16}O_2$ . (М.м. 144,2). 1142200. [CAS: 124-07-2].

Октан кислотаси. Бироз сарик, мойсимон суюқлик.

$d_4^{20}$ : 0,910 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,428 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 239,7 °C атрофида

*Суюқланиш ҳарорати:* 16,7 °C атрофида.

*Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислота-ларининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган каприл кислота, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

*Миқдори:* 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Каприл спирти [Capric alcohol].** 1024700.

Деканол R га қаралсин.

**Каприн кислота [Capric acid].**  $C_{10}H_{20}O_2$ . (М.м. 172,3). 1142000. [CAS: 334-48-5].

Декан кислота.

Сувда жуда кам эрийди, сувсиз спиртда эрийди, кристаллсимон қаттиқ модда.

*Қайнаш ҳарорати:* 270 °C атрофида.

*Суюқланиш ҳарорати:* 31,4 °C атрофида.

*Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислота-ларининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган каприн кислота, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

*Миқдори:* 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Капрон кислота [Caproic acid].**  $C_6H_{12}O_2$ . (М.м. 116,2). 1142100. [CAS: 142-62-1].

Гексан кислота.

Сувда ўртача эрийди, мойсимон суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,926 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,417 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 205 °C атрофида.

*Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислота-ларининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган капрон кислота қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

*Миқдори:* 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**ε-Капролактam [ε-Caprolactam].**  $C_6H_{11}NO$ . (М.м. 113,2). 1104200. [CAS: 105-60-2].

Гексан-6-лактam.

Гигроскопик тангачалар. Сув, сувсиз спирт, метанолда осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 70 °C атрофида.

**Капсаицин [Capsaicin].**  $C_{18}H_{27}NO_3$ . (М.м. 305,4). 1147900. [CAS: 404-86-4].

(E)-N-[(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метил]-8-метилнон-6-енамид.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун, сувда амалда эримайди, сувсиз спиртда осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 65 °C атрофида.

*Қаламтир (1859) аниқлашда ишлатиладиган капсаицин, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Қаламтир (1859) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юкори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.*

*Миқдори:* 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Кар-3-ен [Car-3-ene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1124000. [CAS: 498-15-7].

3,7,7-Триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ен. 4,7,7-Триметил-3-норкарен.

Ўткир ҳидли суюқлик, сувда кам эрийди, органик эритувчиларда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,864 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,473 дан 1,474 гача.

$[\alpha]_D^{20}$ : +15 дан +17 гача.

*Қайнаш ҳарорати:* 170 °C дан 172 °C гача.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган кар-3-ен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Мускат хушбўй мойи (1552) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

*Миқдори:* 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Карбазол [Carbazole].**  $C_{12}H_9N$ . (М.м. 167,2). 1015400. [CAS: 86-74-8].

Дибензопиррол.

Кристаллар. Сувда амалда эримайди, ацетонда осон эрийди, сувсиз спиртда кам эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 245 °C атрофида.

**Карбомер [Carbomer].** 1015500. [CAS: 9007-20-9].

Акрил кислотасининг кўндаланг тикилган полимери, 80 °C да 1 соат давомида қуритилгандан сўнг кўп миқдорда карбоксил гуруҳларини тутади ( $CO_2H$ , 56 % дан 68 % гача). Ўртача молекуляр массаси  $3 \times 10^6$ .

$pH$  (2.2.3). 10 г/л суспензия учун 3 атрофида.

**Карбофенотион [Carbophenothion].**  $C_{11}H_{16}ClO_2PS_3$ . (М.м. 342,9). 1016200. [CAS: 786-19-6].

O,O-Диэтил-S-[(4-хлорфенил)тио]метил-фосфорди-тиоат.

Сарғиш рангли суюқлик. Сувда деярли эримайди, органик эритувчилар билан аралашади.

$d_4^{25}$ : 1,27 атрофида.

Ланолин (0134) хусусий фармакопея мақоласи учун, мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл изооктандаги) ишлатилиши мумкин.

**Карвакрол [Carvacrol].**  $C_{10}H_{14}O$ . (М.м. 150,2). 10164001. [CAS: 499-75-2].

5-Изопропил-2-метилфенол.

Жигаррангсимон рангли суюқлик. Сувда амалда эримади, 96 % спиртда жуда осон эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,975 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,523 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 237 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган карвакрол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қалампирялтиз мойи (0405) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Синалаётган эритма. 0,1 г тахминан 10 мл ацетон R да эритилади.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Карвеол [Carveol].**  $C_{10}H_{16}O$ . (М.м. 152,2). 1160400. [CAS: 99-48-9].

n-Мента-1(6),8-диен-2-ол. 2-Метил-5-(1-метил-этинил)циклогекс-2-енол.

Модда ўзгарувчан миқдорда транс- ва цис- карвеол сақлайди.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган карвеол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Зира мойи (1817) хусусий фармакопея мақоласидаги хроматографик профил синовига мувофиқ газ хроматографияси (2.2.28) усули ёрдамида аникланади.

Миқдори: 97 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

(-)-**Карвон [(-)-Carvone].**  $C_{10}H_{14}O$ . (М.м. 150,2). 1160500. [CAS: 6485-40-1].

(-)-n-Мента-6,8-диен-2-он. (5R)-2-Метил-5-(1-метил-этинил)циклогекс-2-енон.

Суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,965 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,4988 атрофида.

$[\alpha]_D^{20}$ : - 62 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 230 °C атрофида.

Миқдорий таҳлил. Зира мойи (1817) хусусий фармакопея мақоласидаги хирал тозалиги синовига мувофиқ газ хроматографияси (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

**Карвон [Carvone].**  $C_{10}H_{14}O$ . (М.м. 150,2). 1016500. [CAS: 2244-16-8].

(+)-n-Мента-6,8-диен-2-он. (5S)-2-Метил-5-(1-метил-этинил)циклогекс-2-енон.

Суюқлик, сувда амалда эримади, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,965 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,500 атрофида.

$[\alpha]_D^{20}$ : +61° атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 230 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган карвон, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қалампирялтиз мойи (0405) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, синалаётган модда

синалаётган эритма сифатида фойдаланилган ҳолда газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Карвон R1 [Carvone R1].** 1016501.

[CAS: 2244-16-8].

Қуйидаги қўшимча синовлар бажарилганда карвон R га қуйиладиган талабларга мувофиқ келади.

Миқдорий таҳлил. Зира мойи (1817) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ хирал тозалигини синалган ҳолда, газ хроматографияси (2.2.28) усули ёрдамида аникланади.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас.

**Кариофиллен оксид [Caryophyllene oxide].**  $C_{15}H_{24}O$ . (М.м. 220,4). 1149000. [CAS: 1139-30-6].

(-)-β-Кариофиллен эпоксид. (1R,4R,6R,10S)-4,12,12-Триметил-9-метилен-5-октатрицикло[8.2.0.0<sup>4,6</sup>]додекан.

Рангиз, майда, уюмга тўпланган кристаллар.

Суюқланиш ҳарорати: 62 °C дан 63 °C гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган кариофиллен оксиди қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Терпентин мойи. Тун Pinus pinaster (1627) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**β-Кариофиллен [β-Caryophyllene].**  $C_{15}H_{24}$ .

(М.м. 204,4). 1101000. [CAS: 87-44-5].

(E)-(1R,9S)-4,11,11-Триметил-8-метиленбицикло

[7.2,0]ундец-4-ен.

Мойсимон суюқлик, сувда амалда эримади, 96 % спирт билан аралашади.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган β-кариофиллен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Чиннигул гуллари мойи (1091) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 90,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Кармин кислота [Carminic acid].**  $C_{22}H_{20}O_{13}$ .

(М.м. 492,4). 1156700. [CAS: 1260-17-9].

7-α-D-Глюкопиринозил-3,5,6,8-тетрагидрокси-1-метил-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбон кислота.

Тўқ кизил кукун. Сувда жуда кам эрийди, диметил-сульфоксидда эрийди, 96 % спиртда жуда кам эрийди.

**Кастинин [Casticin].**  $C_{19}H_{18}O_8$ . (М.м. 374,3). 1162200. [CAS: 479-91-4].

5-Гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3,6,7-триметокси-4H-1-бензопиран-4-он. Сарик кристаллар.

**Каталпол [Catalpol].**  $C_{15}H_{22}O_{10}$ . (М.м. 362,3). 1142300. [CAS: 2415-24-9].

(1aS,1bS,2S,5aR,6S,6aS)-6-Гидрокси-1a-(гидрокси-метил)-1a,1b,2,5a,6,6a-гексагидрооксирено [4,5]циклопента[1,2-c]пиран-2-ил β-d-глюкопиранозид.

Суюқланиш ҳарорати: 203 °C дан 205 °C гача.

**Катехин [Catechin].**  $C_{15}H_{14}O_6 \cdot H_2O$ . (М.м. 290,3, сувсиз модда учун). 1119000. [CAS: 154-23-4].

(+)-(2*R*,3*S*)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,4-дигидро-2*H*-хромен-3,5,7-триол. Катехол. Цианиданол. Цианидол.

**Катионит кучсиз асосли [Weak cationic resin].** 1096000.

Протонланган шаклдаги карбоксил гуруҳлар тутувчи, кучсиз кислотали полиметакрил катрони.

*Заррачалар ўлчами:* 75 мкм дан 160 мкм гача.

*pH фойдаланиш чегаралари:* 5 дан 14 гача.

*Фойдаланишнинг максимал ҳарорати:* 120 °C.

**Кверцетин дигидрат [Quercetin dihydrate].**

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>O. (М.м. 338,2). 1138100.

2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-4*H*-1-бензопиран-4-он.

Сарик кристаллар ёки сарғиш кукун, сувда амалда эримайди, ацетон ва метанолда эрийди.

*Сув* (2.5.12): 12 % дан кўп эмас. Аниқлашни 1,00 г да ўтказилади.

*Миқдорий таҳлил. Гинкго барглари* (1828) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

*Миқдори:* 90 % дан кам эмас (сувсиз моддага нисба-тан ҳисобланганда), ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

*Сақланиши:* ёруғликдан химояланган жойда.

**Кверцитрин [Quercitrin].** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>11</sub>. (М.м. 448,4). 1138200. [CAS: 522-12-3].

Кверцетин 3-*l*-рамнопираннозид. 3-[(6-Дезокси- $\alpha$ -*l*-маннопиранозил)окси]-2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4*H*-1-бензопиран-4-он. Кверцитрозид.

Сарик кристаллар, совук сувда амалда эримайди, 96 % спиртда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 176 °C дан 179 °C гача.

*Хроматография. Золотарник ўти* (1892) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади: 20 мкл эритма хроматография пластинкасига шимдирилади; очувчи модда билан пуркалгандан сўнг хроматограммада *R<sub>F</sub>* киймати 0,6 атрофида бўлган сарғиш-жигарранг флюоресценцияланадиган доғ кўринади.

*Сақланиши:* 2 °C дан 8 °C гача.

**Квиллайя сапонинлари, тозаланган [Quillaia saponins, purified].** 1184500.

*Quillaia saponaria* Molina s.l. пўстлоғидан олинган бир оилага оид сапонинлар аралашмаси.

*Хроматография. Квиллайя пўстлоғи* (1843) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади: 5 мкл эритма шимдирилади; *сульфат кислота R* нинг метанол *R* даги 10 % (*ҳажм/ҳажм*) эритмаси билан ишлов берилади, 5 мин давомида 120 °C ҳароратгача қиздирилади ва кун ёруғлигида ўрганилади; пластинканинг ўрта қисмининг учдан биридаги юқори қисмида 3 та асосий зоналар кўриниши керак.

**3-Квинуклидинол [3-Quinuclidinol].** C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO.

(М.м. 127,2). 1193800. [CAS: 1619-34-7].

(3*R*)-1-Азабицикло[2.2.2]октан-3-ол.

*Миқдори:* 99 % дан кам эмас.

Оч сарик рангли кукун.

**Кемпферол [Kaempferol].** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>. (М.м. 286,2). 1197200. [CAS: 520-18-3].

3,5,7-Тригидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4*H*-1-бензопиран-4-он.

**11-Кето- $\beta$ -босвелл кислота [11-Keto- $\beta$ -boswellic acid].** C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 470,7). 1167600. [CAS: 17019-92-0].

3 $\alpha$ -Гидрокси-11-оксоурс-12-ен-24-оик кислота. (4 $\beta$ )-3 $\alpha$ -Гидрокси-11-оксоурс-12-ен-23-оик кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувда эримайди, ацетон, сувсиз спирт ва метанолда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 195 °C дан 197 °C гача.

*Юқори самарали суюқлик хроматографиясида ишлатиладиган 11-Кето- $\beta$ -босвелл кислотаси, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Ҳинд Ладани* (2310) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

*Миқдори:* 90,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Кизельгур G [Kieselguhr G].** 1047600.

Хлорид кислотаси билан ишлов берилган ва 15 % кальций сульфат гемигидрати қўшиш билан кальцинацияланган кизельгурдан иборат.

Кулрангсимон-оқ рангли майда кукун; сув билан бирга ишқаланганда кулранг ранги янада аниқроқ кўринади. Заррачалар ўртача ўлчами 10 мкм дан 40 мкм гача.

*Кальций сульфат.* Аниқлаш *силикагел GR* учун кўрсатилган усул бўйича ўтказилади.

*pH* (2.2.3). 7 дан 8 гача. 1 г текшириладиган реагентни 10 мл *углерод диоксиди сақламаган сув R* билан 5 мин давомида чайқатиб олинган суспензиянинг pH ўлчанади.

*Хроматографик ажратиш қобилияти.* Аниқлашни юпка қатламли хроматография усули билан ўтказилади (2.2.27). 2,7 г/л *натрий ацетат R* эритмаси билан кизельгур G қуйқасидан фойдаланиб пластинка тайёрланади. Хроматографик пластинка старт чизигига 0,1 г/л дан лактоза, сахароза, глюкоза ва фруктоза сақлаган *пиридин R* даги эритмадан 5 мкл миқдордан томизилади. *Сув R* — 2-пропанол *R* — *этил ацетат R* (12:23:65) эритувчилар тизимида хроматография ўтказилади. Эритмалар фронтининг 14 см масофага ўтиш вақти 40 мин атрофида. Пластинка хавода қуритилади, *Анис альдегид эритмаси R* дан 10 мл сарфлаган ҳолда пластинкага пуркалади ва 100 °C дан 105 °C гача ҳароратда 5 мин давомида қиздирилади. Хроматограм-мада аниқ, яхши ажралган “думларсиз”, 4 та доғ пайдо бўлиши керак.

**Кизельгур хроматография учун [Kieselguhr for chromatography].** 1047500.

Оқ ёки сарғиш-оқ рангли енгил кукун. Сувда, суюлтирилган кислота ва органик эритувчиларда амалда эримайди.

*Фильтрация тезлиги.* Колонка ўлчами 0,25 м ва 10 мм ғоваксимон шиша (100) пластинкали 0,10 м ва 0,20 м баландликда иккита белгиси бўлган хромато-график колонка ишлатилади. Колонка синалаётган модда билан биринчи белгисига қадар тўлдирилади, иккинчи белгисигача *сув R* билан тўлдирилади. Колонкадан дастлабки томчилар оқиб чиқа бошланганидан сўнг қайтадан иккинчи белгисигача *сув R* билан тўлдирилади ва колонкадан дастлабки 5 мл сувни оқиб чиқиш вақти

ўлчанади. Оқим тезлиги 1 мл/мин дан кам бўлмаслиги керак.

**Ранглилик (2.2.2, усул I).** Фильтрация тезлиги синовиди олинган элюат рангсиз бўлиши керак.

**Кислоталилик ёки ишқорийлик.** 1,00 г текширилаётган реагентга 10 мл сув *R* мунтазам чайқатиб турган ҳолда қўшилади ва 5 мин давомида ушланади. Суспензия ювувчи сув билан нейтрал реакцияга қадар олдиндан иссиқ сув *R* билан ювилган филтр орқали филтрланади. 2,0 мл филтратга 0,05 мл метил қизили *R* қўшилади; эритма сариқ ранг ҳосил қилиши керак. 2,0 мл филтратга 0,05 мл фенолфталеин эритмаси *R1* қўшилади; эритмани бироз пушти рангга киришигача йўл қўйилади.

**Сувда эрийдиган моддалар.** 10,0 г синалаётган модда 0,25 м × 10 мм ўлчамли хроматографик колонкага жойланади, сув *R* билан элюирланади, дастлабки 20 мл элюат йиғилади, қуригунча бўғлатилади, қолдиқ 100 °С дан 105 °С гача ҳароратда қурилади. Қолдиқ массаси 10 мг дан кўп бўлмаслиги керак.

**Темир (2.4.9).** 0,02 % (200 ppm) дан кўп эмас.

0,50 г синалаётган моддага 10 мл хлорид кислота *R1* ва сув *R* тенг ҳажмдаги аралашмаси қўшилади, мунтазам чайқатиб, 5 мин давомида ушлаб турилади ва филтрланади. 1,0 мл филтрат темир учун синовга бардош бериши керак.

**Қуйдиришдан кейинги масса йўқотиши.** 0,5 % кўп эмас. Қиздириш вақтида (600 °С) модда жигарранг ёки қора рангга эга бўлмаслиги керак.

**Кислород [Oxygen].** O<sub>2</sub>. (М.м. 32,0). 1108800.

**Миқдори:** 99,99 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Азот ва аргон:** 110 ppm дан кўп эмас.

**Углерод диоксид:** 10 ppm дан кўп эмас.

**Углерод монооксид:** 5 ppm дан кўп эмас.

**Кислород R1 [Oxygen R1].** O<sub>2</sub>. (М.м. 32,0). 1137600.

**Миқдори:** 99,99 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Кислотали кўк 83 [Acid blue 83].** C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 826). 1012200. [CAS: 6104-59-2].

**Ранг кўрсаткичи № 42660.**

Бриллиант кўки. Кумасси бриллиант кўки *R* 250.

Жигарранг кукун, совуқ сувда эрмайди, қайнаётган сув ва сувсиз спиртда кам эрийди, сульфат кислота, 99,8 % сирка кислота ва ишқорий металл гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

**Кислотали кўк 90 [Acid blue 90].** C<sub>47</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 854). 1001300. [CAS: 6104-58-1].

**Ранг кўрсаткичи № 42655.**

Натрий 4-[[4-[(4-этоксифенил)амино]фенил]

[[4-(этил)(3-сульфонатобензил)амино] фенил]метиле] циклогекса-2,5-диен-1-илиден](этил)-(3-сульфонатобензил)аммоний.

Бинафша ялтироқли ва тарқалган заррачалари бор металл ялтироқли тўқ жигарранг кукун. Сувда ва сувсиз спиртда эрийди.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ : 500 дан ортиқ, қуруқ моддага нисбатан ҳисобланганда. Аниқлаш 577 нм тўлқин узунлигида, pH 7,0 0,01 г/л буфер эритмасидан фойдаланиб ўтказилади.

**Қуришишдаги массанинг йўқотилиши (2.2.32).** 5,0 % дан кўп эмас. 0,500 г реагент қуришиш шкафида 100 °С дан 105 °С гача ҳароратда қурилади.

**Кислотали кўк 92 [Acid blue 92].** C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>10</sub>S<sub>3</sub>. (М.м. 696). 1001400. [CAS: 3861-73-2].

**Ранг кўрсаткичи № 13390.**

Кумасси кўки. Аназолен-натрий. Тринатрий 8-гидрокси-4'-(фениламино)азонафталин-3,5',6-трисульфонат.

Тўқ кўк рангли кристаллар. 96 % спиртда кам эрийди, сув, ацетон ва этиленгликолниг моноэтил эфирида эрийди.

**Кислотали кўк 92 эритмаси [Acid blue 92 solution].** 1001401.

0,5 г кислотали кўки 92 *R* 10 мл 99,8 % сирка кислота *R*, 45 мл 96 % спирт *R* ва 45 мл сув *R* аралашмасида эритилади.

**Кислотали кўк 93 [Acid blue 93].** C<sub>37</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub>S<sub>3</sub>. (М.м. 800). 1134200. [CAS: 28983-56-4].

**Ранг кўрсаткичи № 42780**

Метил кўки. Пурье кўки.

Ди- ва трисульфонат трифенилрозанилин ва трифенилпарарозанилин аралашмаси.

Тўқ кўк рангли кукун.

**Ранг ўзгариши:** pH 9,4 дан pH 14, гача.

**Кислотали кўк 93 эритмаси [Acid blue 93 solution].** 1134201.

0,2 г кислотали кўки 93 *R* сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан 100 мл га етказилади.

**Кислотали хром қора 11 [Mordant black 11].** C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S. (М.м. 461,4). 1056800. [CAS: 1787-61-7].

**Шульц кўрсаткичи № 241.**

**Ранг кўрсаткичи № 14645.**

Натрий 2-гидрокси-1-[(1-гидроксинафт-2-ил)азо]-6-нитронафталин-4-сульфонат. Эриохром қора.

Қўнғир-қора рангли кукун. Сувда ва 96 % спиртда эрийди.

**Сақланиши:** герметик идишда, ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Кислотали хром қора 11 индикаторли аралашмаси [Mordant black 11 triturate].** 1056801.

1 г кислотали хром қора 11 *R*, 99 г натрий хлорид *R* билан аралаштирилади.

**Сезувчанликка синов.** 50 мг индикатор аралашмаси 100 мл сув *R* да эритилади; жигаррангсимон-бинафша ранг пайдо бўлади, бу ранг 0,3 мл аммиак эритмаси, суюлтирилган *R1* қўшилганда бинафша рангга ўтиши керак. Кейинчалик 10 г/л мағний сульфат *R* эритмасидан 0,1 мл қўшилганда ранги бинафша рангга ўзгариши керак.

**Сақланиши:** герметик идишда, ёруғликдан ҳимояланган ҳолда.

**Кислотали хром қора 11 индикаторли аралашмаси R1 [Mordant black 11 triturate R1].** 1056802.

1,0 г кислотали хром қора 11 *R*, 0,4 г метил зарғалдоқ *R* ва 100 г натрий хлорид *R* билан аралаштирилади.

**Клобетазол пропионат [Clobetasol propionate].** C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClFO<sub>5</sub>. (М.м. 467,0). 1097700. [CAS: 25122-46-7].

21-Хлор-9-фтор-11β,17-дигидроксид-16β-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион-17-пропионат.

Оқ рангли кристалл кукун. Сувда эрмайди, 96 % спирт ва ацетонда эрийди.



$[\alpha]_D^{20}$ : +104° атрофида (диоксанда).  
Суюқланиш ҳарорати: 196 °C атрофида.

**Кобальт нитрат [Cobalt nitrate].**  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 291,0). 1021700. [CAS: 10026-22-9].

Қизил ёқут рангли майда кристаллар. Сувда жуда осон эрийди.

**Кобальт хлорид [Cobalt chloride].**  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 237,9). 1021600. [CAS: 7791-13-1].

Қизил рангли кристаллсимон кукун ёки тўйинган қизил рангли кристаллар. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

**Кодеин [Codeine].** 1021800. [CAS: 6059-47-8].  
Кодеин (0076) га қаралсин.

**Кодеин фосфат [Codeine phosphate].** 1021900. [CAS: 52-28-8].  
Кодеин фосфат гемигидрат (0074) га қаралсин.

**Коллоид кремний, сувсиз [Anhydrous colloidal silica].** 1202000 [CAS: 7631-86-9].  
Коллоид кремний, сувсиз (0434) га қаралсин.

**Конго қизил қоғози [Congo red paper].** 1022002.  
Фильтр қоғози тасмалари бир неча минутга конго қизил эритмаси R га туширилади. Қурилади.

**Конго қизил эритмаси [Congo red solution].** 1022001.  
0,1 г конго қизили R ни 20 мл 96 % спирт R ва сув R аралашмасида эритилади ва ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади.

Сезувчанликка синов. 100 мл сув, углерод диоксид сақламаган R га 0,2 мл конго қизил эритмаси ва 0,3 мл 0,1 М натрий гидроксид эритмасидан қўшилади; кўк ранг ҳосил бўлади, шу ранг 0,3 мл дан кўп бўлмаган 0,1 М натрий гидроксид эритмаси қўшилганда пушти рангга ўтади.

Ранг ўзгариши: pH 3,0 дан 5,0 гача ораликда кўкдан пушти ранггача ўзгаради.

**Конго қизили [Congo red].**  $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}_2$ . (М.м. 697). 1022000. [CAS: 573-58-0].

Шульц кўрсаткичи № 360.

Ранг кўрсаткичи № 22120.

Динатрий (бифенил-4,4'-диил-бис-2,2'-азо)бис(1-аминонафталин-4-сульфонат).

Жигаррангсимон-қизил рангли кукун. Сувда эрийди.

**Коридалин [Corydaline].**  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ . (М.м. 369,4). 1204400. [CAS: 518-69-4].

(13S,13aR)-5,8,13,13a-Тетрагидро-2,3,9,10-тетраметокси-13-метил-6H-добензо[a,g]хинолизин.

**Кортизон [Cortisone].**  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ . (М.м. 360,4). 1175000. [CAS: 53-06-5].

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

Суюқланиш ҳарорати: 223 °C дан 228 °C гача.

**Кортизон ацетат [Cortisone acetate].** 1097800. [CAS: 50-04-4].

Кортизон ацетат (0321) га қаралсин.

**Костунолид [Costunolide].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ . (М.м. 232,3). 1194600. [CAS: 553-21-9].

(3aS,6E,10E,11aR)-6,10-Диметил-3-метиле-3a,4,5,8,9,11a-гексагидроциклодека[b]фуран-2(3H)-он.

**Кофеин [Caffeine].**  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ . (М.м. 194,2). 1014400. [CAS: 58-08-2].

Кофеин (0267) га қаралсин.

**Кофеин кислота [Caffeic acid].**  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ . (М.м. 180,2). 1014300. [CAS: 331-39-5].

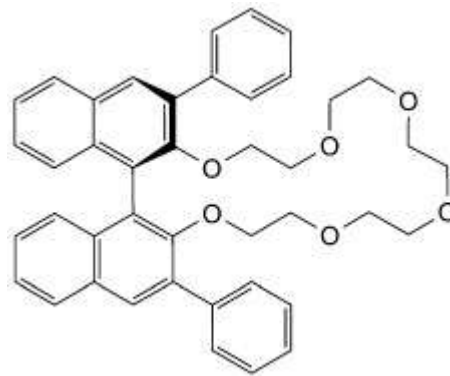
(E)-3-(3,4-Дигидроксифенил)пропион кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангдаги кристаллар ёки пластинкалар. Иссиқ сув ва 96 % спиртда осон эрийди, совуқ сувда ўртача эрийди.

Оптик зичлик (2.2.25). pH 7,6 бўлган янги тайёрланган эритмаси 288 нм ва 313 нм тўлқин узунликларида иккита ютилиш максимумларига эга.

**Краун-эфир силикагели хирал ажратиш учун [Crown-ether silica gel for chiral separation].** 1192400.

Хроматография учун ўта майдаланган силикагель, куйидаги хирал краун-эфир билан қопланган:



(R<sub>a</sub>)-6,23-Дифенил-8,9,11,12,14,15,17,18,20,21-декагидродинафто[2,1-q:1',2'-s][1,4,7,10,13,16]гексаоксациклоикозин.

**Крахмал эритмаси [Starch solution].** 1085103.

Кукун ҳолига келтирилган 1,0 г крахмал эрувчан R 5 мл сув R билан ҳосил бўлган аралашмага оҳисталик билан доимий аралаштириб турган ҳолда 100 мл қайнаб турган, таркибида 10 мг симоб йодид (II) R тутган сув R куйилади.

ИЗОХ: сотувда мавжуд бўлган реагентларни; шунингдек симоб сақламаган эритмалар ёки мукобил консервантлар сақлаганларни ҳам ишлатиш мумкин.

Реактивдан фойдаланишидан аввал ҳар сафар сезувчанлик синови ўтказилади.

Сезувчанликка синов. 1 мл крахмал эритмаси 20 мл сув R, 50 мг атрофида калий йодид R ва 0,05 мл йод эритмаси R1 дан иборат аралашма кўк рангли бўлиши керак.

**Крахмал эритмаси R1 [Starch solution R1].** 1085105.

1 г крахмал эрувчан R оз миқдордаги совуқ сув R билан аралаштирилади. Олинган аралашмани 200 мл қайнаётган сув R га куйилади, 250 мг салицил кислота R қўшилади, 3 мин давомида қайнатилади ва дарҳол совитилади.

Эритманинг яроқлилиқ муддати 4 °C дан 10 °C гача оралик ҳароратда 2 ҳафтадан 3 ҳафтагача. Янги крахмал эритмаси эквивалент нуктасида кўк

рангдан рангсизга ўзгариши кескин бўлмаган ҳолларда тайёрланади.

**Сезувчанликка синов.** 2 мл крахмал R1 эритмасига 20 мл сув R, 50 мг атрофида калий йодид R ва 0,05 мл йод эритмаси R1 дан қушилади; олинган эритма кўк рангли бўлиши керак.

**Крахмал эритмаси R2 [Starch solution R2].** 1085107.

1 г крахмал эрувчан R 5 мл сув R билан аралаштирилади, ҳосил бўлган аралашмани давомий аралаштириб турган ҳолда, охисталик билан 100 мл қайнаб турган сув R га қуйилади. Фойдаланишидан аввал тайёрланади.

**Сезувчанликка синов.** 1 мл крахмал эритмаси R1 га 20 мл сув R, 50 мг атрофида калий йодид R ва 0,05 мл йод эритмаси R1 дан қушилади; олинган эритма кўк рангга бўйлиши керак.

**Крахмал эритмаси, йодидлар сақламаган [Starch solution, iodide free].** 1085104.

Симоб (II) йодидсиз крахмал эритмаси R учун кўрсатилгандек эритма тайёрланади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Крахмал эрувчан [Starch, soluble].** 1085100. [CAS: 9005-84-9].

Оқ ёки деярли оқ кукун.

**Крезол [Cresol].**  $C_7H_8O$ . (М.м. 108,1). 1022700. [CAS: 95-48-7].

o-Крезол. 2-Метилфенол.

Кристаллар ёки ёруғлик таъсири ва ҳавода тўқлашувчи ўта совиган суюқлик. Сувсиз спирт ва эфир билан аралашади, тахминан 50 қисм сувда ва ишқорий металл гидроксидларининг эритмаларида эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,05 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,540 дан 1,550 гача.

Қайнаш ҳарорати: 190 °C атрофида.

Қотиш ҳарорати (2.2.18). 30,5 °C дан кам эмас.

Буглатилгандан кейинги қолдиқ. 0,1 % (м/м) дан кўп эмас. Сув ҳаммомида буглатилади ва 100 °C дан 105 °C гача ҳароратда қурилади.

Сақланиши: кислороддан, ёруғликдан ва намдан ҳимояланган жойда.

Ишлатишдан олдин ҳайдаб олинади.

**p-Крезол [p-Cresol].**  $C_7H_8O$ . (М.м. 108,1). 1153100. [CAS: 106-44-5].

4-Метилфенол.

Рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар ёки кристалл масса.

$d_{20}^{20}$ : 1,02 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 202 °C атрофида.

**m-Крезол [m-Cresol].** 1177100. [CAS: 108-39-4].

Метакрезол (2077) га қаралсин.

**m-Крезол қирмизи [m-Cresol purple].**  $C_{21}H_{18}O_5S$ . (М.м. 382,44). 1121700. [CAS: 2303-01-7].

m-Крезолсульфонфталеин.

Зайтун-яшилранг кристалл кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спирт, 99,8 % сирка кислота ва метанолда эрийди.

**Крезол қизил [Cresol red].**  $C_{21}H_{18}O_5S$ . (М.м. 382,4). 1022800. [CAS: 1733-12-6].

Крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис (2-метилфенол) S,S-диоксид. Қизилсимон-жигарранг кристалл кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда ва суюлтирилган ишқорий металлларнинг эритмаларида эрийди.

**Крезол қизил эритмаси [Cresol red solution].** 1022801.

0,1 г крезол қизили R 2,65 мл 0,1 M натрий гидроксид эритмаси ва 20 мл 96 % спирт R аралашмасида эритилади, ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади.

**Сезувчанликка синов.** 100 мл сув, углерод диоксид сақламаган R га 0,1 мл крезол қизил эритмаси ва 0,15 мл 0,02 M натрий гидроксид эритмасидан қушилади; қирмизи-қизил ранг ҳосил бўлади, ранг 0,15 мл дан кўп бўлмаган 0,02 M хлорид кислота эритмаси қўшилганда сариқ рангга ўтади.

Ранг ўзгариши: pH 7,0-8,6 оралиқда сариқдан қизилгача ўзгаради.

**m-Крезол қирмизи эритмаси [m-Cresol purple solution].** 1121701.

0,1 г m-крезол қирмизи R 13 мл 0,01 M натрий гидроксид эритмасида эритилади, эритма ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади ва аралаштирилади.

Ранг ўзгариши: pH 1,2-2,8 оралиқда қизилдан сариккача.

pH 7,4-9,0 оралиқда сариқдан бинафшагача.

**Кремневольфрам кислота [Silicotungstic acid].**  $H_4SiW_{12}O_{40} \cdot xH_2O$ . 1078000. [CAS: 11130-20-4].

Оқ ёки сарғиш-оқ рангли кристаллар, ҳавода суюкланади. Сувда ва 96 % спиртда жуда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Кремний органик полимер 100 % сувли ҳаракатчан фазга мувофиқ, октадецилсилил, қаттиқ ядрол, эндкепирланган [Organosilica polymer compatible with 100 per cent aqueous mobile phases, octadecylsilyl, solid core, end-capped].** 1201700.

100 % сувли фазаларни ўз ичига олган юкори сувли ҳаракатчан фазалар билан фойдаланиш учун яроқли, саккиз октадецилсилил ядродан ташкил топган, октадецилсилил гуруҳлари билан ингичка ташқи органосиликат полимер қопламаси билан ўралган. Асосий хусусиятли бирикмалар билан ҳар қандай ўзоро таъсирларни минималлаштириш учун уни кўпгина қолган силанол гуруҳларини ёпишга синчковлик билан эндкепирланади.

**Кремний органик полимер, аморф, қутб ўрнатилган октадецилсилил, эндкепирланган [Organosilicapolymer, amorphous, polarembdedoctadecylsilyl, end-capped].** 1150600.

Ҳам ноорганик (кремний), ҳам органик (органик силоксанлар) компонентлардан ташкил топган, сиртга қутб ўрнатилган октадецилсилил гуруҳларини бирикиши орқали кимёвий модификацияланган, синтетик сферик гибрид заррачалар. Асосий хусусиятли бирикмалар билан ҳар қандай ўзоро таъсирларни минималлаштириш учун уни кўпгина қолган силанол гуруҳларини ёпишга синчковлик билан эндкепирланади.

**Кремний органик полимер, аморф, октадецил-силил [Organosilica polymer, amorphous, octadecylsilyl].** 1144200.

Ҳам ноорганик (кремний), ҳам органик (органик силоксанлар) компонентлардан ташкил топган, сиртга трифункциональ октадецилсиллил гуруҳлар кимёвий модификацияланган, синтетик сферик гибрид заррачалар.

**Кремний органик полимер, аморф, пропил-2-фенилсиллил, эндкепирланган [Organosilica polymer, amorphous, propyl-2-phenylsilyl, end-capped]. 1178100.**

Ҳам ноорганик (кремний), ҳам органик (органик силоксанлар) компонентлардан ташкил топган, сиртга пропил-2-фенилсиллил гуруҳлар кимёвий модификацияланган, синтетик сферик гибрид заррачалар. Асосий хусусиятли бирикмалар билан ҳар қандай ўзоро таъсирларни минималлаштириш учун уни кўпгина қолган силанол гуруҳларини ёпишга синчиковлик билан эндкепирланади.

**Кремний органик полимер, хроматография учун, аморф, октадецилсиллил, эндкепирланган [Organosilica polymer for chromatography, amorphous, octadecylsilyl, end-capped]. 1164900.**

Ҳам ноорганик (кремний), ҳам органик (органик силоксанлар) компонентлардан ташкил топган, сиртга октадецилсиллил гуруҳлари бирикиши йўли билан кимёвий модификацияланган, синтетик сферик гибрид заррачалар. Асосий хусусиятли бирикмалар билан ҳар қандай ўзоро таъсирларни минималлаштириш учун уни кўпгина қолган силанол гуруҳларини ёпишга синчиковлик билан эндкепирланади.

**Кремний органик полимер, кўп қатламли, октадецилсиллил, эндкепирланган [Organosilica-polymer, multi-layered, octadecylsilyl, end-capped]. 1202500.**

Ҳам ноорганик (кремний), ҳам органик (органик силоксанлар) компонентлардан ташкил топган, сиртга октадецилсиллил гуруҳлар кимёвий модификацияланган, синтетик сферик кўп қатламли, гибрид заррачалар. Асосий хусусиятли бирикмалар билан ҳар қандай ўзоро таъсирларни минималлаштириш учун уни кўпгина қолган силанол гуруҳларини ёпишга синчиковлик билан эндкепирланади.

**Кристаллик бинафша [Crystal violet].  $C_{25}H_{30}ClN_3$ . (М.м. 408,0). 1022900. [CAS: 548-62-9].**

Шульц кўрсаткичи № 78.

Ранг кўрсаткичи № 42555.

Гексаметилпарарозанилин хлорид.

Тўқ яшил рангли кристаллар ёки кукун. Сув ва 96 % спирта эрийди.

**Кристаллик бинафша эритмаси [Crystal violet solution]. 1022901.**

0,5 г кристаллик бинафша *R* ни сувсиз сирка кислота *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100 мл га етказилади.

Сезувчанликка синов. 50 мл сувсиз сирка кислота *R* га 0,1 мл кристаллик бинафша эритмасидан қўшилади; мовий-қирмизи ранг ҳосил бўлади, 0,1 мл 0,1 *M* перхлорат кислота эритмаси қўшилса мовийсимон-яшил ранга ўтади.

**Ксантгидрол [Xanthidrol].  $C_{13}H_{10}O_2$ . (М.м. 198,2). 1096100. [CAS: 90-46-0].**

9-Ксантенол.

Миқдори: 90,0 % дан кам эмас.

Оқдан сўниқ-сарик ранггача бўлган кукун ёки майда игнасимон кристаллар. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спирт ва 99,8 % сирка кислотасида эрийди.

90 г/л дан 110 г/л гача ксантгидролнинг метанол *R* даги сақлаган эритмаси кўринишида ҳам учрайди.

Суёқланиш ҳарорати: 123 °C атрофида.

Миқдорий таҳлил. 0,300 г ксантгидрол 250 мл сиғимли қолбага солинади, 3 мл метанол *R* да эритилади ёки 3,0 мл эритмадан фойдаланилади. 50 мл 99,8 % сирка кислота *R* қўшилади ва чайқатиб турган ҳолда 25 мл 20 г/мл мочевино *R* дан томчилатиб қўшилади. 12 соат тиндирилади, сўнггра шиша фильтр (16) ёрдамида филтрланади (2.1.2). Филтрдаги чўкма 20 мл 96 % спирт *R* эритмаси билан ювилади ва қуриштиш шкафида 100 °C дан 105 °C гача ҳароратда қурилади ва тортилади.

1 г чўкма 0,9429 г ксантгидролга мувофиқ келади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда. Агар метанолдаги эритмасидан фойдаланилса, кичик қавшарланган ампулаларда сақланади ва зарурат бўлса фойдаланишидан олдин филтрланади.

**Ксантгидрол R1 [Xanthidrol R1]. 1096101.**

Ксантгидрол *R* учун талабларга мувофиқ ва қуйидаги қўшимча синовларига жавоб бериши керак.

Миқдори: 98,0 % дан кам бўлмаган  $C_{13}H_{10}O_2$ .

**Ксантгидрол эритмаси [Xanthidrol solution]. 1096102.**

100 мл сирка кислотаси, сувсиз *R* га 0,1 мл 100 г/л ксантгидрол *R* нинг метанол *R* даги эритмаси, 1 мл хлорид кислотаси *R* қўшилади ва 24 соатга қолдирилади.

**Ксиленол зарғалдоғи [Xylenol orange].**

$C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$ . (М.м. 761). 1096300. [CAS: 3618-43-7]. Тетранатрий 3,3'-(3*H*-2,1-бензоксатиол-3-илиден)бис[(6-гидроксид-5-метил-3,1-фенилен)метилениминобисацетат] *S*, *S*-диоксиди.

Қизғиш-жигарранг рангли кристаллсимон кукун. Сувда эрийди.

**Ксиленол зарғалдоғи индикатор аралашмаси [Xylenol orange triturate]. 1096301.**

1 қисм ксиленол зарғалдоғи *R* 99 қисм калий нитрат *R* билан кукун ҳолига келгунча майдаланади.

Сезувчанликка синов. 50 мл сув *R* га 1 мл суялтирилган сирка кислота *R*, 50 мг ксиленол зарғалдоғи индикатор аралашмаси ва 0,05 мл қўрғоштин (II) нитрат эритмаси *R* қўшилади. Эритма ранги сариқдан бинафша-қизил рангга ўзгаргунча гексаметилентетрамин *R* қўшилади; 0,1 мл 0,1 *M* натрий эдетат эритмаси қўшилгандан сўнг эритма ранги сариқ рангга ўзгариши керак.

**Ксиленол зарғалдоғи эритмаси [Xylenol orange solution]. 1096302.**

50,8 мг ксиленол зарғалдоғи *R* ни сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритма ҳажмини 100,0 мл гача етказилади.

**Ксилит [Xylitol].  $C_5H_{12}O_5$ . (М.м. 152,1). 1190700. [CAS: 87-99-0].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллик кукун ёки кристаллар.

Миқдори: 96,0 % дан кам эмас.

**Ксилоза [Xylose].** 1096400. [CAS: 58-86-6].

Ксилоза (1278) га қаралсин.

**Ксилол [Xylene].** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 106,2). 1096200.

[CAS: 1330-20-7].

Изомерлар аралашмаси. Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда амалда эримади, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,867 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,497 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 138 °C атрофида.

**о-Ксилол [o-Xylene].** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 106,2). 1100600. [CAS: 95-47-6].

1,2-Диметилбензол.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда амалда эримади, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,881 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,505 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 144 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 25 °C атрофида.

**м-Ксилол [m-Xylene].** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 106,2). 1117700. [CAS: 108-38-3].

1,3-Диметилбензол.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда амалда эримади, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,884 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,497 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 139 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 47 °C атрофида.

**о-Кумар кислота [o-Coumaric acid].** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 164,2). 1157400. [CAS: 614-60-8].

(Е)-2-Гидроксидолчин кислота. (2Е)-3-(2-Гидроксифенил)проп-2-ен кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 217 °C атрофида.

**Кумарин [Coumarin].** C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 146,1). 1124900. [CAS: 91-64-5].

2Н-Хромен-2-он. 2Н-1-Бензопиран-2-он.

Рангсиз, кристалл кукун ёки ромбик ёки тўғрибурчакли кристаллар, қайнаб турган сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди. Ишқорий металллар гидроксидларининг эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 68 °C дан 70 °C гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган кумарин, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Кассии мойи (1496) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Кумасси бўёвчи эритма [Coomassie staining solution].** 1012201.

99,8 % сирка кислота R - метанол R – сув R эритувчилари аралашмасидаги (1:4:5) 1,25 г/л кислотали кўк 83 R эритмаси. Филтрланади.

**Кумасси бўёвчи эритма R1 [Coomassie staining solution R1].** 1173000.

0,275 г кислотали кўк 83 R 200 мл метанол R да эритилади. Кристаллар эриши тугагунча ишқаланади (2 соат атрофида). 750 мл сув R ва 50 мл 99,8 % сирка

кислота R қўшилади. Тун давомида ишқаланади (ҳеч бўлмаганда 16 соат давомида), филтрланади.

**Кумасси кўк [Coomassie blue].** 1001400. [3861-73-2].

Кислотали кўк 92 R га қаралсин.

**Кумасси кўк эритмаси [Coomassie blue solution].** 1001401.

Кислотали кўк 92 эритмаси R га қаралсин.

**Кумафос [Coumaphos].** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>5</sub>PS. (М.м. 362,8). 1124800. [CAS: 56-72-4].

Қайнаш ҳарорати: 91 °C дан 92 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мл изооктан-даги) ишлатилиши мумкин.

**Кунгабоқар мойи [Sunflower oil].** 1086900.

Кунгабоқар ёғи рафинадланган (1371) га қаралсин.

**Куркумин [Curcumin].** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>. (М.м. 368,4). 1023500. [CAS: 458-37-7].

1,7-Бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)гепта-1,6-диен-3,5-дион.

Зарғалдоқ-жигарранг рангли кристал кукун. Сувда деярли эримади, 99,8 % сирка кислотасида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 183 °C атрофида.

**Куркуминоидлар [Curcuminoids].** 1183900. Куркумин (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>; М.м. 368,4), деметоксикуркумин (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; М.м. 338,4) ва бис-деметоксикуркумин (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; М.м. 308,3) лардан иборат аралашма.

**Қайта кристалланган йод (V) оксиди [Iodine pentoxide, recrystallised].** I<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 333,8). 1046000. [CAS: 12029-98-0].

Дийод пентоксид. Йод ангидрид.

Миқдори: 99,5 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун ёки оқ рангдан кулрангсимон-оқ ранггача бўлган гранулалар. Гигроскопик, сувда ННО<sub>3</sub> ни ҳосил қилиб, жуда осон эрийди.

Иситилгандаги барқарорлиги. Дастлаб 1 соат давомида 200 °C ҳароратда ушлаб турилган 2 г реагент 50 мл сув R да эритилади, эритма рангсиз бўлиши керак.

Миқдорий таҳлил. 0,100 г қайта кристалланган йод (V) оксиди 50 мл сув R да эритилади, устига 3 г калий йодид R ва 10 мл хлорид кислота, суюлтирилган R қўшилади. Ажралиб чиққан йодни 0,1 М натрий тиосульфат эритмаси билан титрланади, индикатор сифатида 1 мл крахмал эритмаси R дан фойдаланилади.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфат эритмасига 2,782 мг I<sub>2</sub>O<sub>5</sub> тўғри келади.

Сақланиши: герметик идишда, ёруғликдан химояланган жойда.

**Қайтарувчи аралашма [Reducing mixture].** 1074700.

Гомоген аралашмани олиш учун аввалдан майдаланган реактивлар кетма-кет аралаштирилади: 20 мг калий бромид R, 0,5 г гидразин сульфат R ва 5 г натрий хлорид R.

**Қатрон, кучсиз катионит [Resin, weak cationic].** 1096000.

Кучсиз катионит қатрон R га қаралсин.

**Қизил лакмус қоғози [Litmus paper, red].** 1049302.

Кўк лакмус экстрактига томчилатиб суюлтирилган хлорид кислота  $R$  кўк рангини кизил рангга ўтгунича қўшилади. Олинган эритма қоғоз тасмаларига шимдирилади ва курилади.

Сезувчанликка синов.  $10 \times 60$  мм ўлчамдаги фильтр қоғози 10 мл 0,02 М натрий гидроксид эритмаси ва 90 мл сув  $R$  аралашмасига туширилади. Силкитилганда қоғоз 45 секунд давомида кўк рангга бўялиши керак.

**Қоғоз хроматография учун [Paper for chromatography]. 1150900.**

Қалинлиги 0,2 мм атрофида бўлган, силлиқ сиртли, юкори тозалikka эга бўлган, целлюлозадан олинган юпка қоғоз.

*Хроматографиялаш.*

Хроматография учун қоғоз  $R$  нинг 2 та тасмасига алоҳида 2-5 мкл дан хроматография қоғозини текшириш учун синалаётган эритмалардан — синалаётган эритма (а) ва синалаётган эритма (б) шимдирилади. Эритувчилар фронтига (метанол  $R$  — сув  $R$  1:1 нисбатдаги аралашмаси) қоғознинг 3/4 қисмигача кўтарилишига имкон берилади. Курилади ва мос детектордан фойдаланиб, радиофаолликнинг таксимланиши аниқланади. Агар синалаётган эритма (а) бўйича олинган хроматограмма  $R_F$  қиймати 0,8-1,0 бўлган диапазонда битта радиофаол доғ бермаса ва синалаётган эритма (б) хроматограммаси шимдирилган нуктада битта радиофаол доғ бермаса қоғоз ярқисиз ҳисобланади ( $R_F$  қиймати 0,0-0,1 ораликда).

**Кўмир, фаоллаштирилган [Charcoal, activated]. 1017800. [CAS: 64365-11-3].**

Фаоллаштирилган кўмир (0313) га қаралсин.

**Кумуш диэтилдитиокарбамат [Silver diethyldithiocarbamate].  $C_5H_{10}AgNS_2$ . (М.м. 256,1). 1110400. [CAS: 1470-61-7].**

Кумуш диэтилкарбамодитиоат.

Сўниқ сариқ ёки кулранг-сарик рангли кукун, сувда амалда эрмайди, пиридинда эрийди.

У қуйидагича тайёрланади. 100 мл сув  $R$  да 1,7 г кумуш нитрат  $R$  ни эритилади. 2,3 г натрий диэтилдитиокарбамат  $R$  ни 100 мл сув  $R$  да алоҳида эритилади. Иккала эритмани ҳам 10 °С гача совитилади ва аралаштирилади ва аралашмани шиша филтрдан (16) (2.1.2) ўтказилади. Шиша филтр устига йиғилган сариқ чўкмени 200 мл совуқ сув  $R$  билан ювилади. Чўкма вакуумда 2-3 соат давомида куришиб олинади.

**Кумуш диэтилдитиокарбамат эритмаси [Silver diethyldithiocarbamate solution]. 1110401.**

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

0,100 г кумуш диэтилдитиокарбамат  $R$  пиридин  $R$  да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 20,0 мл га етказилади.

Яроқлилик синов. Эритма шаффоф бўлиши керак (2.2.1).

Оптик зичлик (2.2.25). Эритманинг оптик зичлиги 450 нм да 0,15 дан кўп эмас, 510 нм да 0,01 дан кўп эмас ва 538 нм да 0,005 дан кўп эмас.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Кумуш нитрат [Silver nitrate]. 1078300. [CAS: 7761-88-8].**

Кумуш нитрат (0009) га қаралсин.

**Кумуш нитрат аммиакли эритмаси [Silver nitrate solution, ammoniacal]. 1078303.**

2,5 г кумуш нитрат  $R$  80 мл сув  $R$  да эритилади, чўкма эригунга қадар аммиакнинг суюлтирилган эритмаси  $R1$  дан қўшилади ва эритманинг ҳажми сув  $R$  билан 100 мл гача етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Кумуш нитрат реактиви [Silver nitrate reagent]. 1078305.**

3 мл концентрланган аммиак эритмаси  $R$  ва 40 мл 1 М натрий гидроксид эритмаси аралашмасига 8 мл 200 г/л кумуш нитрат  $R$  эритмаси аралаштириб турган ҳолда томчилатиб қўшилади ва эритма ҳажми сув  $R$  билан 200 мл гача етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Кумуш нитрат эритмаси  $R1$  [Silver nitrate solution  $R1$ ]. 1078301.**

42,5 г/л кумуш нитрат  $R$  эритмаси.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Кумуш нитрат эритмаси  $R2$  [Silver nitrate solution  $R2$ ]. 1078302.**

17 г/л кумуш нитрат  $R$  эритмаси.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Кумуш нитратнинг пиридиндаги эритмаси [Silver nitrate solution in pyridine]. 1078304.**

85 г/л кумуш нитрат  $R$  пиридин  $R$  даги эритмаси.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Кумуш оксиди [Silver oxide].  $Ag_2O$ . (М.м. 231,7). 1078400. [CAS: 20667-12-3].**

Дикумуш оксиди.

Жигаррангсимон-қора рангли кукун. Сувда ва 96 % спиртда амалда эрмайди, суюлтирилган нитрат кислота ва аммиак эритмаларида осон эрийди.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Кумуш сульфат [Silver sulfate].  $Ag_2SO_4$ . (М.м. 311,8). 1201000. [CAS: 10294-26-5].**

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Оқ ёки оч кулранг рангли кукун, сувда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 652 °С атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Кумуш-марганецли қоғоз [Silver manganese paper]. 1078200.**

8,5 г/л марганец сульфат  $R$  ва 8,5 г/л кумуш нитрат  $R$  сақлаган эритмага филтр қоғоз тасмалари туширилади. Тасмалар бир неча минут давомида эритмада ушлаб турилади, кислота ва ишқор бугларидан ҳимояланган жойда фосфор (V) оксиди  $R$  устида курилади.

**Лавандулил ацетат [Lavandulyl acetate].  $C_{12}H_{20}O_2$ . (М.м. 196,3). 1114200. [CAS: 25905-14-0].**

2-Изопропенил-5-метилгекс-4-ен-1-ил ацетат.

Ўзига хос ҳидли рангсиз суюқлик.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган лавандулилацетат, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Лаванда мойи (1338) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

**Миқдори:** 93,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Лавандулол [Lavandulol].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1114100. [CAS: 498-16-8].

(R)-5-метил-2-(1-метилэтилен)-4-гексен-1-ол.

Ўзига хос ҳидли мойсимон суюқлик.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган лавандулол, куйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

**Миқдорий таҳлил.** Лаванда мойи (1338) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

**Синалаётган эритма.** Синалаётган модда.

**Миқдори:** 90,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Лакмус [Litmus].** 1049300. [CAS: 1393-92-6].

Шульц кўрсаткичи № 1386.

Турли хил *Rocella*, *Lecanora* ёки бошқа лишай-никлардан олинган, кўк-индиго рангли парчалар. Сувда эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

**Ранг ўзгариши:** pH 5-8 оралиқда қизилдан кўк ранггача ўзгаради.

**Лакмус қоғози, кўк [Litmus paper, blue].** 1049301.

Дағал равишда майдаланган 10 қисм лакмус R 100 қисм 96 % спирт R билан 1 соат давомида қайнатилади. Спирт декантация қилинади, қолдиққа 45 қисм 96 % спирт R ва 55 қисм сув R дан иборат аралашма қўшилади. 2 суткадан сўнг шаффоф суюқлик декантация қилинади, филтр қоғози бўлақларига шимдирилади ва қурилади.

**Сезувчанликка синов.** 10 × 60 мм ўлчамдаги филтр қоғози тасмаси 10 мл 0,02 M хлорид кислота эритмаси ва 90 мл сув R аралашмасига туширилади. Силкитил-ганда қоғоз 45 сек давомида қизил рангга бўялиши керак.

**Лактобационик кислота [Lactobionic acid].**  $C_{12}H_{22}O_{12}$ . (М.м. 358,3). 1101600. [CAS: 96-82-2].

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

**Суюқланиш ҳарорати:** 115 °C атрофида.

**Лактоза моногидрати [Lactose monohydrate].** 1047900. [CAS: 5989-81-1].

Лактоза моногидрати (0178) га қаралсин.

**α-Лактоза моногидрат [α-Lactose monohydrate].**  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ . (М.м. 360,3). 1150000. [CAS: 5989-81-1].

α-D-Лактоза моногидрат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

**Миқдори:** 97 % дан кам эмас.

β-D-лактоза: 3 % дан кам эмас.

**Миқдорий таҳлил.** Ички нормаллашириш усулини қўллаган ҳолда газ хроматографияси (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

**Колонка:**

- ўлчамлари:  $l = 30$  м,  $\varnothing = 0,25$  мм.

- стационар фаза: поли(диметил)силоксан R. (қатлам қалинлиги 1 мкм)

Газ-ташувчи: гелий хроматография учун R.

**Ҳарорат:**

	Вақт (мин)	Ҳарорат (°C)
Колонка	0 – 12,5	230 → 280
Буглатувчи		250
Детектор		280

**Детекторлаш:** алангали-ионизацион детектор.

**Намунани киритиш:** тегишли тарзда дериватизация қилинган намуна.

**β-Лактоза [β-Lactose].**  $C_{12}H_{22}O_{11}$ . (М.м. 342,3). 1150100. [CAS: 5965-66-2].

β-D-Лактоза.

Оқ ёки бироз сарғиш рангли кукун.

**Миқдори:** 99 % дан кам эмас.

α-D-лактоза: 35 % дан кўп эмас.

**Миқдорий таҳлил.** Ички нормаллашириш усулини қўллаган ҳолда газ хроматографияси (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

**Колонка:**

-ўлчамлари:  $l = 30$  м,  $\varnothing = 0,25$  мм.

-стационар фаза: поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксан R (қават қалинлиги 1 мкм)

Газ-ташувчи: хроматография учун гелий R.

**Ҳарорат:**

	Вақт (мин)	Ҳарорат (°C)
Колонка	0 – 32,5	20 → 280
Буглатувчи		250
Детектор		250

**Детекторлаш:** алангали-ионизацион детектор.

**Намунани киритиш:** тегишли тарзда дериватизация қилинган намуна.

**Лактулоза [Lactulose].** 1189600. [4618-18-2].

Лактулоза (1230) га қаралсин.

**Ланатозид C [Lanatoside C].**  $C_{49}H_{76}O_{20}$ . (М.м. 985). 1163300. [CAS: 17575-22-3].

3β-[(β-D-Глюкопиранозил-(1→4)-3-O-ацетил-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)-2,6-дидезокси-β-D-рибо-гексопиранозил)окси]-12β,14-дигидроксид-5β-кард-20(22)-енолид.

**Ташиқ кўриниши:** 96 % спиртдан қайта кристаллаб олинган, узун ясси призматик кристаллар.

**Эрувчанлик:** пиридин ва диоксанда осон эрийди.

**Лантан (III) нитрат эритмаси [Lanthanum nitrate solution].** 1048001.

50 г/л лантан (III) нитрат R эритмаси.

**Лантан (III) нитрати [Lanthanum nitrate].**

$La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ . (М.м. 433,0). 1048000. [CAS: 10277-43-7].

Лантан тринитрат гексагидрати.

Ҳавода эрийдиган рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди.

**Сақланиши:** герметик идишда.

**Лантан (III) хлорид гептагидрат [Lanthanum chloride heptahydrate].**  $LaCl_3 \cdot 7H_2O$ . (М.м. 371,4). 1167200.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун ёки рангсиз кристаллар, сувда осон эрийди.

**Лантан (III) хлорид эритмаси [Lanthanum chloride solution].** 1114001.

58,65 г лантан (III) оксиди R га 100 мл хлорид кислота R аста секин қўшилади, қайнагунча қиздирилади, совитилади ва сув R билан ҳажми 1000,0 мл гача етказилади.

**Лантан(III) оксиди [Lanthanum trioxide].**  $La_2O_3$ . (М.м. 325,8). 1114000. [CAS: 1312-81-8].

Лантан триоксид.

Деярли оқ рангдаги аморф кукун. Сув *R* да деярли эримайди, суюлтирилган минерал кислоталарда эрийди, ҳаводан углерод диоксидини ютади.

Кальций: 5 ppm дан кўп эмас.

**Лаурил спирт [Lauryl alcohol].**  $C_{12}H_{26}O$ . (М.м. 186,3). 1119900. [CAS: 112-53-8].

Додекан-1-ол.

$d_{20}^{20}$ : 0,820 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 24 °C дан 27 °C гача.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, газ хроматографияси усулида аниқланади.

**Лаурин кислота [Lauric acid].**  $C_{12}H_{24}O_2$ . (М.м. 200,3). 1143100. [CAS: 143-07-7].

Додекан кислота.

Оқ ёки деярли оқ, кристалл кукун, сувда амалда эримайди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 44 °C атрофида.

Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислота-ларининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган лаурин кислота, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Леводоп [Levodopa].** 1170000. [CAS: 59-92-7].

Леводоп (0038) га қаралсин.

**Лейокарпозид [Leiocarposide].**  $C_{27}H_{34}O_{16}$ . (М.м. 614,5). 1150200. [CAS: 71953-77-0].

2-(β-D-Глюкопиранозилокси)бензил-3-(β-D-глюкопиранозилокси)-6-гидрокси-2-метоксибензоат.

2-[[[3-(β-D-Глюкопиранозилокси)-6-гидрокси-2-метоксибензоил]окси]метил]фенил-β-D-глюкопиранозид.

Оқ ёки деярли оқ кукун, сувда эрийди, метанолда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 190 °C дан 193 °C гача.

**Лейцин [Leucine].** 1048500. [CAS: 61-90-5].

Лейцин (0771) га қаралсин.

**Лизилэндонептидаза [Lysyl endopeptidase].** 1188000. [CAS: 78642-25-8].

*Achromobacter* эндонептидаза I. Лизилга хос протеиназа (EC 3.4.21.50).

Серин-эндонептидазалар оиласига мансуб. Дастлаб *Achromobacter lyticus* дан ажратиб олинган. Шунга ўхшаш ўзига хос хусусиятли ферментлардан *Lysobacter enzymogenes* (эндонептидаза Lys-C) ва *Pseudomonas aeruginosa* (Ps-1) ҳам ажратиб олинади.

Фермент, лизин қолдиқларидаги ва S-аминоэтилцистеин қолдиқларидаги карбокситерминал пептид боғларини ўзига хос юқори даражада парчалайди.

30 °C ҳарорат ва pH қиймати 9,5 тенг шароитда 1 минут ичида N-бензоил-DL-лизин-*n*-нитроанилиндан 1 микромоль *n*-нитроанилинин олиниши 1 амидаза бирлиги (U) ёки фермент миқдори дейилади.

**(Z)-Лигустилид [(Z)-Ligustilide].**  $C_{12}H_{14}O_2$ . (М.м. 190,2). 1180300. [CAS: 81944-09-4].

(3Z)-3-Бутилиден-1,3,4,5-тетрагидроизобензофуран-1-он.

**Лимон кислота моногидрати [Citric acid monohydrate].** 1021000. [CAS: 5949-29-1].

Лимон кислота моногидрати (0456) га қаралсин.

Темир синовиди фойдаланиладиган лимон кислота қуйидаги қўшимча талабларга жавоб бериши керак.

0,5 г лимон кислота моногидрати 10 мл сув *R* да эритилади, 0,1 мл тиогликол кислота *R* қўшилади, аралаштирилади ва ишқорий реакция бўлгунча аммиака *R* эритмаси қўшилади ва олинган эритманинг хажми сув *R* билан 20 мл гача етказилади. Эритма пушти рангга бўялмаслиги керак.

**Лимон кислотаси, сувсиз [Citric acid, anhydrous].** 1021200. [CAS: 77-92-9].

Лимон кислотаси, сувсиз (0455) га қаралсин.

**Лимон мойи [Lemon oil].** 1101700.

Лимон мойи (0620) га қаралсин.

**Лимонен [Limonene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1048600. [CAS: 5989-27-5].

D-Лимонен. (+)-*n*-Мента-1,8-диен. (*R*)-4-Изопропенил-1-метилциклогекс-1-ен.

Рангсиз суюқлик. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,84 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,471 дан 1,474 гача.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 124° атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 175 °C дан 177 °C гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган лимонен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қалампириялтиз мойи (0405) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, синалаётган модда синалаётган эритма сифатида фойдаланилган ҳолда газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Линалил ацетат [Linalyl acetate].**  $C_{12}H_{20}O_2$ . (М.м. 196,3). 1107200. [CAS: 115-95-7].

(*RS*)-1,5-Диметил-1-винилгекс-4-енил ацетат.

Рангсиз ёки бироз сарик, ўткир бергамот ва лаванда хидли суюқлик.

$d_{25}^{25}$ : 0,895 дан 0,912 гача.

$n_D^{20}$ : 1,448 дан 1,451 гача.

Қайнаш ҳарорати: 215 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган линалил ацетат, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Нероли мойи (1175) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Линалол [Linalol].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1048700. [CAS: 78-70-6].

(*RS*)-3,7-Диметилгекс-1,6-диен-3-ол.

Икки стереоизомерлар (ликареол ва кориандрол) аралашмаси.

Суюқлик. Сувда амалда эримайди.

$d_{20}^{20}$ : 0,860 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,462 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 200 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган линалол қуйидаги қўшимча синовларига жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Анис мойи (0804) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Линдан [Lindane].**  $C_6H_6Cl_6$ . (М.м. 290,8). 1128900. [CAS: 58-89-9].

γ-Гексахлороциклогексан.

Ланолин (0134) хусусий фармакопея мақоласи учун, мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Линзидомин гидрохлорид [Linsidomine hydrochloride].**  $C_6H_{11}ClN_4O_2$ . (М.м. 206,6). 1171200. [CAS: 16142-27-1].

3-(Морфолин-4-ил)сиднонимина гидрохлорид.

3-(Морфолин-4-ил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминида гидрохлорид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

**Линол кислота [Linoleic acid].**  $C_{18}H_{32}O_2$ . (М.м. 280,5). 1143200. [CAS: 60-33-3].

(9Z,12Z)-Октадека-9,12-диен кислота.

Рангсиз, мойсимон суюқлик.

$d_4^{20}$ : 0,903 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,470 атрофида.

Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислоталарининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган линол кислотаси, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Линолеил спирти [Linoleylalcohol].**  $C_{18}H_{34}O$ . (М.м. 266,5). 1155900. [CAS: 506-43-4].

(9Z,12Z)-Остадеса-9,12-диен-1-ол.

Нисбий зичлик: 0,830.

Миқдори: 85 % дан кам эмас.

**Линолен кислота [Linolenic acid].**  $C_{18}H_{30}O_2$ . (М.м. 278,4). 1143300. [CAS: 463-40-1].

(9Z,12Z,15Z)-Октадека-9,12,15-триен кислота. α-Линолен кислота.

Рангсиз суюқлик, сувда амалда эримади, органик эритувчиларда эрийди.

$d_4^{20}$ : 0,915 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,480 атрофида.

Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислота-ларининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган линолен кислотаси, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Линоленил спирти [Linolenyl alcohol].**  $C_{18}H_{32}O$ . (М.м. 264,4). 1156200. [CAS: 24149-05-1].

(9Z,12Z,15Z)-Остадеса-9,12,15-триен-1-ол.

α-Линоленил спирти.

Миқдори: 96 % дан кам эмас.

**Литий [Lithium].** Li. (А.м. 6,94). 1048800. [CAS: 7439-93-2].

Юмшоқ металл, янги кесилганда кумушсимон-кулранг рангли, ҳаво билан таъсирлашиб дарҳол хиралашади. Сув билан шиддатли равишда таъсирлашиб водород гази ва литий гидроксид эритмасини ҳосил қилади; метанолда эрийди, водород гази ва литий метоксид ҳосил қилади; петролей эфирида амалда эримади.

Сақланиши: петролейн эфир ёки суюқ парафин остида.

**Литий гидроксид [Lithium hydroxide].**  $LiOH \cdot H_2O$ . (М.м. 41,96). 1049100. [CAS: 1310-66-3].

Литий гидроксид моногидрати.

Оқ ёки деярли оқ рангли грануланган кукун. Кучли ишқор ҳисобланиб, тезда сув ва углерод диоксидини узига ютади, сувда эрийди, 96 % спиртда ўртача эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Литий карбонат [Lithium carbonate].**  $Li_2CO_3$ . (М.м. 73,9). 1048900. [CAS: 554-13-2].

Дилитий карбонат.

Оқ ёки деярли оқ рангли енгил кукун. Сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда жуда кам эрийди. 20 °C ҳароратдаги тўйинган эритмаси 13 г/л атрофида  $Li_2CO_3$  сақлайди.

**Литий метаборат, сувсиз [Lithium metaborate, anhydrous].**  $LiBO_2$ . (М.м. 49,75). 1120000. [CAS: 13453-69-5].

**Литий сульфат [Lithium sulphate].**  $Li_2SO_4 \cdot H_2O$ . (М.м. 128,0). 1049200. [CAS: 10102-25-7].

Дилитий сульфат моногидрати.

Рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

**Литий трифторметансульфонат [Lithium trifluoromethanesulphonate].**  $CF_3LiO_3S$ . (М.м. 156,0). 1173400. [CAS: 33454-82-9].

**Литий хлорид [Lithium chloride].**  $LiCl$ . (М.м. 42,39). 1049000. [CAS: 7447-41-8].

Кристаллсимон кукун ёки грануларлар ёки кубсимон кристаллар; ҳавода эрийди. Сувда осон эрийди, ацетон ва 96 % спиртда эрийди. Сувли эритмалари нейтрал ёки кучсиз ишқорий муҳитга эга.

Сақланиши: герметик идишда.

**Логанин [Loganin].**  $C_{17}H_{26}O_{10}$ . (М.м. 390,4). 1136700. [CAS: 18524-94-2].

Метил (1S,4aS,6S,7R,7aS)-1-(β-D-глюкопиранозилокси)-6-гидрокси-7-метил-1,4а,5,6,7,7а-Гексагидроциклопента[с]пиран-4-карбоксилат.

Суюқланиш ҳарорати: 220 °C дан 221 °C гача.

**Лонгифолен [Longifolene].**  $C_{15}H_{24}$ . (М.м. 204,4). 1150300. [CAS: 475-20-7].

(1S,3aR,4S,8aS)-4,8,8-Триметил-9-метилендекагидро-1,4-метаноазулен. Мойсимон, рангсиз суюқлик. Сувда амалда эримади, 96 % спирт билан аралашади.



$d_4^{18}$ : 0,9319.

$n_D^{20}$ : 1,5050.

$[\alpha]_D^{20}$ : +42,7.

Қайнаш ҳарорати: 254 °C дан 256 °C гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган лонгифолен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Терпентин мойи (1627) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Лутеций (III) хлорид гексагидрат [Lutetium chloride hexahydrate].**  $\text{LuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 389,4). 1199600. [CAS: 15230-79-2].

Оқ ёки сариқ кристалл кукун, сувда осон эрийди.

**Люмифлавин [Lumiflavine].**  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ . (М.м. 256,3). 1141000. [CAS: 1088-56-8].

7,8,10-Триметилбензо[*g*]птеридин-2,4(3*H*,10*H*)-дион.

Сариқ рангли кукун ёки зарғалдоқ рангли кристаллар. Сувда жуда кам эрийди, метиленхлоридда осон эрийди.

**Лютеолин [Luteolin].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$ . (М.м. 286,2). 1198500. [CAS: 491-70-3].

2-(3,4-Дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4*H*-1-бензопиран-4-он.

**Лютеолин-7-глюкозид [Luteolin-7-glucoside].**  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$ . (М.м. 448,4). 1163400. [CAS: 5373-11-5].

2-(3,4-Дигидроксифенил)-7-(β-*D*-глюкопиранозил-окси)-5-гидрокси-4*H*-1-бензопиран-4-он.

Сариқ рангли кукун.

Оптик зичлик (2.2.25). Метанол *R* даги эритмаси 255 нм, 267 нм, ва 350 нм тўлқин узунликларида максимал ютилиш намоён қилади.

Суюқланиш ҳарорати: 247 °C атрофида.

**Магний [Magnesium].** *Mg*. (А.м. 24,30). 1049500. [CAS: 7439-95-4].

Кумушсимон-оқ рангли сим ёки лента, қиринди ёки кулранг рангли кукун

**Магний ацетат [Magnesium acetate].**  $\text{C}_4\text{H}_6\text{MgO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 214,5). 1049600. [CAS: 16674-78-5].

Магний диацетат тетрагидрати.

Рангсиз кристаллар, ҳавода ёйиладиган. Сув ва 96 % спиртда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Магний нитрат [Magnesium nitrate].**  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 256,4). 1049800. [CAS: 13446-18-9].

Магний нитрат гексагидрати.

Рангсиз, шаффоф ҳавода ёйиладиган кристаллар. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Магний нитрат эритмаси [Magnesium nitrate solution].** 1049801.

17,3 г магний нитрат *R* ни 5 мл сув *R* да эхтиётлик билан қиздириб эритилади, 80 мл 96 % спирт *R* қўшилади, эритма совитилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**Магний оксид R1 [Magnesium oxide R1].** 1049901.

Куйидаги узғаришлар билан Магний оксид *R* талабларига мос келиши керак.

Мишяк (2.4.2, *A* усул). 2 ppm дан кўп эмас.

0,5 г магний оксиди 5 мл сув *R* ва 5 мл хлорид кислота *R1* аралашмасида эритилади.

Оғир металллар (2.4.8). 10 ppm дан кўп эмас.

0,75 г магний оксиди 3 мл сув *R* ва 7 мл хлорид кислота *R1* аралашмасида эритилади, эритмага 0,05 мл фенолфталеин эритмаси *R* қўшиб, аралашма пушти ранг ҳосил бўлгунича концентранган аммиак эритмаси *R* қўшилади. Аммиакнинг ортикча миқдори 99,8 % сирка кислота *R* билан нейтралланади, 0,5 мл ортикча кислота эритмаси қўшилади ва ҳажми сув *R* билан 15 мл келтирилади ва лозим бўлса филтрланади. 12 мл эритма оғир металллар синовига жавоб бериши керак. Солиштирилувчи эритма, 5 мл қўрғошин эталон эритмаси (1 ppm *Pb*) *R* ва 5 мл сув *R* дан фойдаланиб тайёрланади.

Темир (2.4.9). 50 ppm дан кўп эмас.

0,2 г магний оксиди 6 мл хлорид кислота, суюлтирилган *R* эритмасида эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 10 мл гача етказилади.

**Магний оксиди [Magnesium oxide].** 1049900. [1309-48-4].

Магний оксиди енгил (0040) га қаралсин.

**Магний оксиди, оғир [Magnesium oxide, heavy].** 1050000. [CAS: 1309-48-4].

Оғир магний оксид (0041) га қаралсин.

**Магний силикат қолдиқ пестицидлар анализи учун [Magnesium silicate for pesticide residue analysis].** 1129100. [CAS: 1343-88-0].

Магний силикат хроматография учун (60-100 меш).

**Магний сульфат [Magnesium sulphate].** 1050200. [CAS: 10034-99-8].

Магний сульфат гептагидрат (0044) га қаралсин.

**Магний хлорид [Magnesium chloride].** 1049700. [CAS: 7791-18-6].

Магний хлорид гексагидрат (0402) га қаралсин.

**Магнолин [Magnolin].**  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$ . (М.м. 416,5). 1200300. [CAS: 31008-18-1].

(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aR*)-3-(3,4-диметоксифенил)-6-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,3*a*,4,6,6*a*-гексагидрофууро[3,4-*c*]фуран.

**Магнолол [Magnolol].**  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$ . (М.м. 266,3). 1182800. [CAS: 528-43-8].

5,5'-Ди(проп-2-енил)бифенил-2,2'-диол. 5,5'-Диаллил-2,2'-дигидроксифенил. 5,5'-Ди-2-пропенил-[1,1'-бифенил]-2,2'-диол.

**Маккажўхори мойи [Maize oil].** 1050400.

Маккажўхори мойи рафинадланган (1342) га қаралсин.

**Макрогол 23 лаурил эфири [Macrogol 23 lauryl ether].** 1129000.

Макрогол 23 лаурил эфири (1124) га қаралсин. Лаурил спирти билан боғланган этиленоксидлар номиналь миқдори 23 га тенг.

**Макрогол 200 [Macrogol 200]. 1099200.**  
[CAS: 25322-68-3].

Полиэтиленгликоль 200.

Шаффоф, рангсиз ёки деярли рангсиз, қовушқоқ суюқлик. Ацетон ва сувсиз спиртда жуда осон эрийди, ёғли мойларда амалда эримаиди.

$d_{20}^{20}$ : 1,127 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,450 атрофида.

**Макрогол 200 R1 [Macrogol 200 R1]. 1099201.**

500 мл макрогол 200 R 1000 мл туби юмалоқ колбага солиниб, 60 °C ҳароратда 6 соат давомида, ротацион буғлатгич ва 1,5 кПа дан 2,5 кПа гача вакуумдан фойдаланиб, учувчан моддалардан халос бўлиш учун ҳайдаб олинади.

**Макрогол 300 [Macrogol 300]. 1067100.**  
[CAS: 25322-68-3].

Полиэтиленгликоль 300.

Макроголлар (1444) га қаралсин.

**Макрогол 400 [Macrogol 400]. 1067200.**  
[CAS: 25322-68-3].

Полиэтиленгликоль 400.

Макроголлар (1444) га қаралсин.

**Макрогол 600 [Macrogol 600]. 1189700.**  
[CAS: 25322-68-3].

Полиэтиленгликоль 600.

Макроголлар (1444) га қаралсин.

**Макрогол 1000 [Macrogol 1000]. 1067300.**  
[CAS: 25322-68-3].

Полиэтиленгликоль 1000.

Макроголлар (1444) га қаралсин.

**Макрогол 1500 [Macrogol 1500]. 1067400.**  
[CAS: 25322-68-3].

Полиэтиленгликоль 1500.

Макроголлар (1444) га қаралсин.

**Макрогол 4000 [Macrogol 4000]. 1198000.**  
[CAS: 25322-68-3].

Полиэтиленгликоль 4000.

Макроголлар (1444) га қаралсин.

**Макрогол 6000 [Macrogol 6000]. 1189800.**  
[CAS: 25322 68-3].

Полиэтиленгликоль 6000.

Оқ ёки деярли оқ мумсимон ёки ташки кўриниши парафинга хос қаттиқ модда. Сув ва метиленхлоридда жуда осон эрийди, 96 % спирт, ёғ мойлар ва минерал мойларда амалда эримаиди.

**Макрогол 20 000 [Macrogol 20 000]. 1067600.**  
Полиэтиленгликоль 20 000.

Макроголлар (1444) га қаралсин.

**Макрогол 20 000 2-нитротерефталат [Macrogol 20 000 2-nitroterephthalate]. 1067601.**

Полиэтиленгликоль 20 000 2-нитротерефталат.

Макрогол 20000 R 2-нитротерефтал кислота билан кайта ишлаб модификацияланган.

Оқ ёки деярли оқ рангли қаттиқ мумсимон масса. Ацетонда эрийди.

**Макрогол цетостеарил эфири [Macrogol cetostearyl ether]. 1196100.**

Макроголнинг цетостеарил эфири (1123) га қаралсин.

**Малатион [Malathion]. C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>PS<sub>2</sub>. (М.м. 330,3). 1129200. [CAS: 121-75-5].**

Қайнаш ҳарорати: 156 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл изоктандаги) ишлатилиши мумкин.

**Малахит яшили [Malachite green]. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>. (М.м. 364,9). 1050500. [CAS: 123333-61-9].**

Шульц кўрсаткичи № 754.

Ранг кўрсаткичи № 42000.

[4-[[4-(Диметиламино)фенил]фенилметилең]-циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диметиламмоний хлорид.

Яшил рангли, металл ялтироқлигига эга кристаллар. Мовийсимон-яшил рангли эритма ҳосил қилиб сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда ва метанолда эрийди.

Оптик зичлик (2.2.25). 96 % спирт R даги 0,01 г/л эритмаси 617 нм тўлқин узунлигида ютилиш максимумига эга.

**Малахит яшили эритмаси [Malachite green solution]. 1050501.**

5 г/л малахит яшили R сирка кислота, сувсиз R даги эритмаси.

**Малеин ангидрид [Maleic anhydride]. C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 98,1). 1050700. [CAS: 108-31-6].**

Бутендион ангидрид. 2,5-Фурандион.

Оқ ёки деярли оқ кристаллар. Сувда малеин кислотасини ҳосил қилиб эрийди, ацетон ва этилацетатда жуда осон эрийди, толуолда осон эрийди, 96 % спиртда мураккаб эфир ҳосил қилиб эрийди, петролей эфирида жуда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 52 °C атрофида.

Толуолда эримайдиганган ҳар қандай қолдиқ 5 % (малеин кислота) дан ошмаслиги керак.

**Малеин ангидрид эритмаси [Maleic anhydride solution]. 1050701.**

5 г малеин ангидриди R толуол R да эритилади ва ушбу эритувчи билан эритма ҳажми 100 мл гача етказилади.

Саклаш муддати 1 ой; хиралашган ҳолатда эритма филтрланади.

**Малеин кислота [Maleic acid]. 1050600. [CAS: 110-16-7].**

Малеин кислота (0365) га қаралсин.

**Мальтитол [Maltitol]. 1136800. [CAS: 585-88-6].**

Мальтитол (1235) га қаралсин.

**Мальтоза моногидрат [Maltose monohydrate]. C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>·H<sub>2</sub>O. (М.м. 360,3). 1193100. [CAS: 6363-53-7].**  
Моногидрат 4-О-α-D-глюкопиранозил-D-глюкопираноз.

**Мальтол [Maltol]. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 126,1). 1202300. [CAS: 118-71-8].**

3-Гидрокси-2-метил-4Н-пиран-4-он.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун, қайноқ сувда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 161 °C дан 162 °C гача.

**Мальтотриоза [Maltotriose].**  $C_{18}H_{32}O_{16}$ . (М.м. 504,4). 1176300. [CAS: 1109-28-0].

$\alpha$ -D-Глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкоза.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун. Сувда осон эрийди. Суюқланиш ҳарорати: 134 °C атрофида.

**Маннитол [Mannitol].** 1051000. [69-65-8].

Маннитол (0559) га қаралсин.

**Манноза [Mannose].**  $C_6H_{12}O_6$ . (М.м. 180,2). 1051100. [CAS: 3458-28-4].

D-(+)-Манноза.

Оқ ёки деярли оқ рангдаги кристалл ёки майда кристаллсимон кукун.

Сувда жуда осон эрийди, сувсиз спиртда кам эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : +13,7° дан +14,7° гача. Аниклаш 0,05 %  $NH_3$  тутган, сув R даги 200 г/л эритмасидан фойдаланиб ўтказилади.

Суюқланиш ҳарорати: 132 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Марганец (II) сульфат [Manganese sulphate].**  $MnSO_4 \cdot H_2O$ . (М.м. 169,0). 1050900. [CAS: 10034-96-5]. Марганец сульфат моногидрати.

Кристаллсимон кукун ёки сўниқ пушти рангли кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

Қуйдиришдан кейинги масса йўқотиши. 10,0 % дан 12 % гача. Аниклаш 1,000 г моддани (500  $\pm$  50) °C ҳароратда киздириб ўтказилади.

**Маррубин [Marrubiin].**  $C_{20}H_{28}O_4$ . (М.м. 332,4). 1158300. [CAS: 465-92-9].

(2aS,5aS,6R,7R,8aR,8bR)-6-[2-(Фуран-3-ил)этил]-6-гидрокси-2a,5a,7-триметилдекагидро-2H-нафто[1,8-bc]фуран-2-он.

Рангсиз, майда кристаллсимон кукун.

Юқори самарали суюқлик хроматографиясида ишлатиладиган маррубин, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Шандри оддий ўсимлиги (1835) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Медрон кислота [Medronic acid].** 1193200.

[CAS: 1984-15-2].

Радиофармацевтик препаратлар учун медрон кислота (2350) га қаралсин.

**Мезитил оксид [Mesityl oxide].**  $C_6H_6O$ . (М.м. 98,1). 1120100. [CAS: 141-79-7].

Метилпент-3-ен-2-он.

Рангсиз мойсимон суюқлик. 30 қисмли сувда эрийди, кўп органик эритувчилар билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,858 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 129 °C дан 130 °C гача.

**Меклозин дигидрохлорид [Meclozine dihydrochloride].** 1051200. [CAS: 1104-22-9].

Меклозин дигидрохлорид (0622) га қаралсин.

**Меламин [Melamine].**  $C_3H_6N_6$ . (М.м. 126,1). 1051300. [CAS: 108-78-1].

1,3,5-Триазин-2,4,6-триамин.

Оқ ёки деярли оқ рангли аморф кукун. Сувда ва 96 % спиртда жуда кам эрийди.

**Менадион [Menadione].** 1051400. [58-27-5].

Менадион (0507) га қаралсин.

**Ментилацетат [Menthylacetate].**  $C_{12}H_{22}O_2$ . (М.м. 198,3). 1051800. [CAS: 2623-23-6].

(1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил ацетат.

Рангсиз суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,92 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,447 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 228 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган ментилацетат, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қалампирылтиз мойи (0405) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Ментол [Menthol].** 1051600. [CAS: 2216-51-5].

Левоментол (0619) ва Ментол рацемик (0623) га қаралсин.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган ментол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Ментол рацемик (0623) хусусий фармакопея мақоласидаги ёндош моддалар учун таҳлилга мувофиқ газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Ментон [Menthone].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1051700. [CAS: 14073-97-3].

(2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексанон.

(-)-транс-п-Ментан-3-он.

Турли миқдордаги изоментонларни сақлайди.

Рангсиз суюқлик. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,897 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,450 атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган ментон, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қалампирылтиз мойи (0405) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 90,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Ментофуран [Menthofuran].**  $C_{10}H_{14}O$ . (М.м. 150,2). 1051500. [CAS: 17957-94-7].

3,9-Эпокси-п-мента-3,8-диен. 3,6-Диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран.

Озроқ кўкимтир рангли суюқлик. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.

$d_{15}^{20}$ : 0,965 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,480 атрофида.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 93° атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 196 °С.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган менто-  
фуран, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қалампирялтиз мойи (0405) хусу-  
сий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматогра-  
фияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш  
усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**2-Меркаптобензимидазол [2-Mercaptobenzimi-  
dazole].**  $C_7H_6N_2S$ . (М.м. 150,2). 1170100. [CAS: 583-39-1].

1Н-бензимидазол-2-тиол.

Суюқланиш ҳарорати: 302 °С атрофида.

**Меркаптопурин [Mercaptopurine].** 1051900.  
[CAS: 6112-76-1].

Меркаптопурин (0096) га қаралсин.

**2-Меркаптоэтанол [2-Mercaptoethanol].**  $C_2H_6OS$ .  
(М.м. 78,1). 1099300. [CAS: 60-24-2].

Суюқлик. Сув билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,116 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 157 °С атрофида.

**Метакрил кислота [Methacrylic acid].**  $C_4H_6O_2$ .  
(М.м. 86,1). 1101800. [CAS: 79-41-4].

2-Метилпроп-2-ен кислота.

Рангсиз суюқлик.

$n_D^{20}$ : 1,431 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 160 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 16 °С атрофида.

**Метан [Methane].**  $CH_4$ . (М.м. 16). 1166300.  
[CAS: 74-82-8].

Миқдори: 99,0 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Метан R1 [Methane R1].**  $CH_4$ . (М.м. 16). 1176400.  
[CAS: 74-82-8].

Миқдори: 99,995 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Метанил сариқ [Metanil yellow].**  $C_{18}H_{14}N_3NaO_3S$ .  
(М.м. 375,4). 1052900. [587-98-4].

Шульц кўрсаткичи № 169.

Ранг кўрсаткичи № 13065.

Натрий 3-[4-(фениламино)фенилазо] бензолсуль-  
фонат.

Жигаррангсимон-сариқ рангли кукун. Сувда ва 96 %  
спиртда эрийди.

**Метанил сариқ эритмаси [Metanil yellow solution].**  
1052901.

1 г/л метанил сариқ R нинг метанол R даги эритмаси.

Сезувчанликка синов. 50 мл сирка кислота, сувсиз R га  
0,1 мл метанил сариқ эритмасидан қўшилади;  
пуштисимон-қизил ранг ҳосил бўлади, 0,05 мл 0,1 М  
перхлорат кислота эритмаси қўшилганда бу ранг  
бинафша рангга ўтади.

Ранг ўзгариши: рН 1,2 — 2,3 оралиғида қизилдан  
зарғалдоқ-сарикқача ўзгаради.

**Метанол [Methanol].**  $CH_4O$ . (М.м. 32,04). 1053200.  
[CAS: 67-56-1].

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланувчи суюқлик. Сув  
ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,791 дан 0,793 гача.

Қайнаш ҳарорати: 64 °С дан 65 °С гача.

**Метанол R1 [Methanol R1].** 1053201.

Метанол R га қўйиладиган талабларга мос келиши  
керак ва қуйидаги қўшимча синовларни бажариши  
керак.

Оптик зичлик (2.2.25): Компенсацион суюқлик  
сифатида сув R дан фойдаланиб улчанганда 210 нм да  
0,70 дан, 220 нм да 0,30 дан, 230 нм да 0,13 дан,  
250 нм да 0,02 дан, 260 нм да 0,01 дан кўп эмас ва  
ундан катта тўлқин узунликларда аниқланади.

**Метанол R2 [Methanol R2].** 1053202.

Метанол R га қўйиладиган талабларга ва қуйидаги  
қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдори: 99,8 % дан кам эмас.

Оптик зичлик (2.2.25): 0,17 дан кўп эмас.  
Компенсацион суюқлик сифатида сув R дан фойдала-  
ниб, 225 нм тўлқин узунлигида ўлчанади.

**Метанол кислотали [Methanol, hydrochloric].**  
1053203.

1,0 мл хлорид кислотаси R1 метанол R билан 100,0 мл  
хажмга етказилади.

**Метанол, альдегидлар сақламаган [Methanol,  
aldehyde-free].** 1053300.

25 г йод R 1 л метанол R да эритилади, олинган  
эритмани доимий аралаштириб турган ҳолда 400 мл 1 М  
натрий гидроксид эритмасига қуйилади, сўнгра 150 мл  
сув R дан қўшилади ва 16 соатга қолдирилади. Филтр-  
ланади ва йодоформ ҳиди йўқолгунча қайта оқимли  
конденсатор билан қайнатилади. Эритма фракцион  
ҳайдаш йўли билан ҳайдалади.

Миқдори: 0,001 % дан кўп бўлмаган альдегидлар ва  
кетонлар сақлайди.

**Метанол, сувсиз [Methanol, anhydrous].** 1053400.  
[CAS: 67-56-1].

5 г магний R 1000 мл метанол R билан қайта  
ишланади. Лозим бўлса, 0,1 мл симоб (II) хлорид  
эритмаси R билан реакция иницирланади. Газ ажралиши  
тўхтагандан сўнг, суюқлик ҳайдаб олинади, ҳайдаш  
махсулоти куруқ контейнерга йиғилади ва намликдан  
ҳимояланади.

Сув (2.5.12). 0,3 г/л дан кўп эмас.

**Метансульфон кислота [Methanesulphonic acid].**  
 $CH_4O_3S$ . (М.м. 96,1). 1053100. [CAS: 75-75-2].

20 °С атрофида қотадиған шаффоф, рангсиз суюқлик.  
Сув билан аралашади, толуолда кам эрийди, гександа  
амалда эрмайди.

$d_{20}^{20}$ : 1,48 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,430 атрофида.

**Метансульфонил хлорид [Methanesulfonyl chlori-  
de].**  $CH_3ClO_2S$ . (М.м. 114,6). 1181300.  
[CAS: 124-63-0].

Шаффоф, рангсиз ёки бироз сариқ рангли суюқлик.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Зичлик: 1,48 г/см<sup>3</sup>.

$n_D^{20}$ : 1,452 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 161 °С атрофида.

**Метафосфат кислота [Metaphosphoric acid].**  
( $HPO_3$ )<sub>x</sub>. 1053000. [CAS: 37267-86-0].

Таркибида маълум бир миқдорда натрий метафосфат тутувчи шишасимон бўлақчалар ёки таёқчалар. Гигроскопик, сувда жуда осон эрийди.

**Нитратлар.** 1,0 г синалаётган реагент 10 мл сув *R* билан қайнатилади, совитилади, 1 мл *индиго кармин эритмаси R* дан, 10 мл *сульфат кислота, азот сақлаган R* дан қўшилади ва қайнагунча қиздирилади. Кўк ранги бутунлай йўқолиб кетмаслиги керак.

**Қайтарилувчи моддалар.** 0,01 % дан кўп эмас.  $\text{H}_3\text{PO}_3$  нисбатан ҳисобланади.

35,0 г синалаётган реагент 50 мл сув *R* да эритилади, 5 мл 200 г/л *сульфат кислота R* эритмаси, 50 мг *калий бромид R* ва 5,0 мл 0,02 *M* *калий бромат эритмасидан* қўшилади ва сув ҳаммомида 30 мин давомида қиздирилади; совитилади, 0,5 г *калий йодид R* қўшилади ва ажралиб чиққан йодни, индикатор сифатида 1 мл *крахмал эритмаси R* дан фойдаланиб, 0,1 *M* *натрий тиосульфат эритмаси* билан титрланади. Текшириш тажрибаси ўтказилади.

1 мл 0,02 *M* *калий бромат эритмасига* 4,10 мг  $\text{H}_3\text{PO}_3$  тўғри келади.

**Сақланиши:** герметик идишда.

**Метил арахидат [Methyl arachidate].**  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2$ . (М.м. 326,6). 1053900. [CAS: 1120-28-1].

Метилэйкозаноат.

**Миқдори:** 98,0 % дан кам эмас, газ хроматография усули (2.4.22) ёрдамида аниқланади.

Оқ ёки сариқ рангли кристаллсимои масса. 96 % спиртда ва петролейн эфирида эрийди.

**Суюқланиш ҳарорати:** 46 °C атрофида.

**Метил ацетат [Methyl acetate].**  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$ . (М.м. 74,1). 1053700. [CAS: 79-20-9].

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,933 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,361 атрофида.

**Қайнаш ҳарорати:** 56 °C дан 58 °C гача.

**Метил бензоат [Methyl benzoate].**  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$ . (М.м. 136,2). 1164500. [CAS: 93-58-3].

Бензой кислотанинг, метил эфири.

Рангсиз суюқлик.

$d_4^{20}$ : 1,088.

**Қайнаш ҳарорати:** 200 °C атрофида.

**Метил бензолсульфонат [Methyl benzenesulfonate].**  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ . (М.м. 172,2). 1159800. [CAS: 80-18-2].

**Миқдори:** 98,0 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

**Қайнаш ҳарорати:** 148 °C атрофида.

**Метил деканоат [Methyl decanoate].**  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$ . (М.м. 186,3). 1054000. [CAS: 110-42-9].

**Миқдори:** 99,0 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз ёки сариқ рангли суюқлик. Петролей эфирида эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,871 дан 0,876 гача.

$n_D^{20}$ : 1,425 дан 1,426 гача.

**Бегона қўшимчалар.** Аниқлашни тенг ҳажмдаги қуйидаги эритмаларни газ хроматографияси (2.2.28) усулида хроматографиялаб ўтказилади: (А) метилдеканоатнинг *углерод дисульфид R* даги 0,02 г/л эритмаси, (В) метилдеканоатнинг *углерод дисульфид R* даги 2 г/л эритмаси, (С) *углерод дисульфид R*. Ланолин (0134)

мақоласида кўрсатилган бутилгидрокситолуол синови шароитида хроматографияланади. (В) эритма хроматограммисидаги барча чўққилар юзаларининг йиғиндиси, асосий чўққидан ва эритувчи чўққисидан ташқари, (А) эритманинг хроматограммисидаги асосий чўққи юзасидан кичик бўлиши керак.

**Метил зарғалдоғи [Methyl orange].**  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 327,3). 1054800. [CAS: 547-58-0].

Шульц кўрсаткичи № 176.

Ранг кўрсаткичи № 13025.

Натрий 4'- (диметиламино)азобензол-4-сульфонат.

Зарғалдоқ-сариқ рангли кристалл кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда амалда эрмайди.

**Метил зарғалдоқ аралаш эритмаси [Methyl orange mixed solution].** 1054801.

20 мг *метил зарғалдоқ R* ва 0,1 г *бромкрезол яшили R* 1 мл 0,2 *M* *натрий гидроксид эритмасида* эритилади ва эритманинг ҳажми 100 мл гача сув *R* билан етказилади.

**Ранг ўзгариши:** рН 3,0-4,4 оралиғида зарғалдоқдан зайтун-яшилрангга ўзгаради.

**Метил зарғалдоқ эритмаси [Methyl orange solution].** 1054802.

0,1 г *метил зарғалдоқ R* 80 мл сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми 96 % *спирт R* билан 100 мл гача етказилади.

**Сезувчанликка синов.** 100 мл *углерод диоксид сақламаган сув R* га 0,1 мл метил зарғалдоқ эритмаси қўшилади; сариқ ранг ҳосил бўлади, унга 0,1 мл кўп бўлмаган 0,1 *M* *хлорид кислота эритмаси* қўшилганда қизил рангга ўтиши керак.

**Ранг ўзгариши:** рН 3,0-4,4 оралиғида қизилдан сариқ рангга ўзгаради.

**Метил изобутил кетон R3 [Methyl isobutyl ketone R3].** 1054302.

**Метилизобутилкетон R** учун қуйидаги қўшимча таркибий чекловлар мос келади:

*Cr*: 0,02 ppm дан кўп эмас.

*Cu*: 0,02 ppm дан кўп эмас.

*Pb*: 0,1 ppm дан кўп эмас.

*Ni*: 0,02 ppm дан кўп эмас.

*Sn*: 0,1 ppm дан кўп эмас.

**Метил йодид [Methyl iodide].**  $\text{CH}_3\text{I}$ . (М.м. 141,9). 1166400. [CAS: 74-88-4].

Йодметан.

**Миқдори:** 99,0 % дан кам эмас.

**Метил капроат [Methyl caproate].**  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ . (М.м. 130,2). 1120300. [CAS: 106-70-7].

Метилгексаноат.

$d_{20}^{20}$ : 0,855 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,405 атрофида.

**Қайнаш ҳарорати:** 150 °C дан 151 °C гача.

**Метил лигноцерат [Methyl lignocerate].**  $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_2$ . (М.м. 382,7). 1120600. [CAS: 557-59-5].

Метилтетракозаноат.

Ёрмалар.

**Суюқланиш ҳарорати:** 58 °C атрофида.

**Метил метакрилат [Methyl methacrylate].**  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ . (М.м. 100,1). 1054500. [CAS: 80-62-6].

Метил-2-метилпроп-2-еноат.

Рангсиз суюқлик.

$n_D^{20}$ : 1,414 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 100 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 48 °С атрофида.

Миқдори: мос келувчи барқарорлаштирувчи реагент.

**Метил метансульфонат [Methyl methanesulfonate].**

$C_2H_6O_3S$ . (М.м. 110,1). 1179500. [CAS: 66-27-3].

Шаффоф, рангсиз ёки бироз сарик рангли суюқлик.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Зичлик: 1,3 г/см<sup>3</sup> (25 °С) атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,414 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 202 °С атрофида.

**Метил миристалат [Methyl myristate].**  $C_{15}H_{30}O_2$ .

(М.м. 242,4). 1054600. [CAS: 124-10-7].

Метилтетрадеканоат.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас. Газ хроматографияси (2.4.22) усули ёрдамида аниқланади.

Рангсиз ёки бироз сарик рангли суюқлик. 96 % спирт ва петролей эфирида эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,87 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,437 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 20 °С атрофида

**Метил нервонат [Methyl nervonate].** 1144800.

[CAS: 2733-88-2].

Тетракоз-15-ен кислотанинг метил эфири R га қаралсин.

**Метил пальмитат [Methyl palmitate].**  $C_{17}H_{34}O_2$ . (М.м.

270,5). 1054900. [CAS: 112-39-0].

Метилгексадеканоат.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас. Газ хроматографияси (2.4.22) усули ёрдамида аниқланади.

Оқ ёки сарик рангли кристалл масса. 96 % спирт ва петролей эфирида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 30 °С атрофида.

**Метил пальмитолеат [Methyl palmitoleate].**

$C_{17}H_{32}O_2$ . (М.м. 268,4). 1121000. [CAS: 1120-25-8].

Метил-(9Z)-гексадек-9-еноат

$d_{20}^{20}$ : 0,876 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,451 атрофида.

**Метил парагидроксibenзоат [Methyl parahydroxybenzoate].** 1055000. [CAS: 99-76-3].

Метил парагидроксibenзоат (0409) га қаралсин.

**Метил пеларгонат [Methyl pelargonate].**  $C_{10}H_{20}O_2$ .

(М.м. 172,3). 1143500. [CAS: 1731-84-6].

Метилнонаноат.

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

$d_4^{20}$ : 0,873 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,422 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 91 °С дан 92 °С гача.

Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислота-ларининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган метилпеларгонат, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақолаига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Метил салицилат [Methyl salicylate].** 1146200.

[CAS: 119-36-8].

Метил салицилат (0230) га қаралсин.

**Метил стеарат [Methyl stearate].**  $C_{19}H_{38}O_2$ .

(М.м. 298,5). 1055200. [CAS: 112-61-8].

Метил октадеканоат.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас. Газ хроматографияси (2.4.22) усули ёрдамида аниқланади.

Оқ ёки сарик рангли кристалл масса. 96 % спирт ва петролей эфирида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 38 °С атрофида.

**Метил толуолсульфонат [Methyl toluenesulfonate].**

$C_8H_{10}O_3S$ . (М.м. 186,2). 1191200. [CAS: 80-48-8].

Метил 4-метилбензолсульфонат. Метил тозилат.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас.

Зичлик: 1,234 г/мл (25 °С) атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 292 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 25°С дан 28°С гача.

**Метил тридеканоат [Methyl tridecanoate].**  $C_{14}H_{28}O_2$ .

(М.м. 228,4). 1121100. [CAS: 1731-88-0].

Рангсиз ёки бироз сарик рангли суюқлик. 96 % спирт ва петролей н эфирида эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,86 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,441 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 6 °С атрофида.

**Метил трикозаноат [Methyl tricosanoate].**  $C_{24}H_{48}O_2$ .

(М.м. 368,6). 1111500. [CAS: 2433-97-8].

Трикозан кислотаси метил эфири.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда амалда эримайди, гександа эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 55 °С дан 56 °С гача.

**Метил фенил оксазолил бензол [Methyl phenyl oxazolyl benzene].**  $C_{26}H_{20}N_2O_2$ . (М.м. 392,5). 1056200. [CAS: 3073-87-8].

1,4-Бис[2-(4-метил-5-фенил)оксазолил]бензол.

Кичик кристаллар ёки кўк флуоресценция берувчи яшилсимон-сарик рангли майда кукун. 96 % спиртда эрийди, ксилолда ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 233 °С атрофида.

Суюқ сцинтилляциялашда ишлатиладиган метилфенилоксазолилбензол тегишли даражада тозалikka эга бўлиши керак.

**Метил циннамат [Methyl cinnamate].**  $C_{10}H_{10}O_2$ . (М.м.

162,2). 1099400. [CAS: 103-26-4].

Рангсиз кристаллар. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда эрийди.

$n_D^{20}$ : 1,56 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 260 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 34 °С дан 36 °С гача.

**Метил эйкозеноат [Methyl eicosenoate].**  $C_{21}H_{40}O_2$ .

(М.м. 310,5). 1120500. [CAS: 2390-09-2].

Метил (11Z)-эйкоз-11-еноат.

**Метил этил кетон [Methyl ethyl ketone].**  $C_4H_8O$ . (М.м.

72,1). 1054100. [CAS: 78-93-3].

Этилметилкетон. 2-Бутанон.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик.  
Сувда жуда осон эрийди, 96 % спирт билан аралашади.  
 $d_{20}^{20}$ : 0,81 атрофида.  
Қайнаш ҳарорати: 79 °C дан 80 °C гача.

**Метил қизил аралашган эритмаси [Methyl red mixed solution]. 1055101.**

0,1 г метил қизили *R* ва 50 мг метилен қўқи *R* 100 мл 96 % спирт *R* да эритилади.

Ранг ўзгариши: рН 5,2-5,6 оралиғида қизил-бинафша рангдан яшил ранггача ўзгаради.

**Метил қизили [Methyl red].** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.  
(М.м. 269,3). 1055100. [CAS: 493-52-7].

Шульц кўрсаткичи № 250.

Ранг кўрсаткичи № 13020.

2-(4-Диметиламинофенилазо)бензой кислота.

Тўқ қизил рангли кукун ёки бинафша рангли кристаллар. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда эрийди.

**Метил қизили эритмаси [Methyl red solution]. 1055102.**

50 мг метил қизили *R*, 1,86 мл 0,1 *M* натрий гидроксид эритмаси ва 50 мл 96 % спирт *R* дан иборат аралашмада эритилади, эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

Сезувчанликка синов. 100 мл углерод диоксид сақламаган сув *R* га 0,1 мл метил қизили эритмаси ва 0,05 мл 0,02 *M* хлорид кислота эритмаси қўшилади; қизил ранг ҳосил бўлади, унга 0,1 мл дан кўп бўлмаган 0,02 *M* натрий гидроксид эритмаси қўшилганда сариқ ранга ўтиши керак.

Ранг ўзгариши: рН 4,4-6,0 оралиғида қизилдан сариқ ранггача ўзгаради.

**1-Метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин. [1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine].** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N.  
(М.м. 173,3). 1137100. [CAS: 28289-54-5]. МРТР.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 41 °C атрофида.

**Метил-2-метоксибензоат. [Methyl 2-methoxybenzoate].** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 166,2). 1206300. [CAS: 606-45-1].

Рангсиз суюқлик.

**2-Метил-2-пропанол [2-Methyl-2-propanol].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O.  
(М.м. 74,1). 1056500. [CAS: 75-65-0].

1,1-Диметилэтил спирт. учламчи-Бутил спирт.

Шаффоф, рангсиз суюқлик ёки кристалл масса. Сувда эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

Қотиш ҳарорати (2.2.18): 25 °C атрофида.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 81 °C дан 83 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

**Метил-3,4,5-триметоксибензоат [Methyl 3,4,5-trimethoxybenzoate].** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 226,23). 1177200. [CAS: 1916-07-0].

**Метил-4-аминобензоат [Methyl 4-aminobenzoate].** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 151,2). 1175600. [CAS: 619-45-4].

Суюқланиш ҳарорати: 110 °C дан 113 °C гача.

**Метил-4-ацетилбензоат [Methyl-4-acetylbenzoate].** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 178,2). 1154100. [CAS: 3609-53-8].

Суюқланиш ҳарорати: 94 °C атрофида.

**Метил-4-ацетилбензоат реактив [Methyl-4-acetylbenzoate reagent]. 1154101.**

0,25 г метил-4-ацетилбензоат *R* ни, 5 мл сульфат кислота *R* ва 85 мл совитилган метанол *R* аралашмасида эритилади.

**Метил-4-гидроксibenзоат [Methyl-4-hydroxybenzoate]. 1055000.** [CAS: 99-76-3].

Метил парагидросибензоат *R* га қаралсин.

**Метил-4-метоксибензоат [Methyl 4-methoxybenzoate].** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 166,2). 1206400. [CAS: 121-98-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

**Метил-*N*-метилантранилат [Methyl *N*-methylantranilate].** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 165,2). 1164600. [CAS: 85-91-6].

Метил-2-(метиламино)бензоат.

Оч сариқ рангли суюқлик.

$d_4^{20}$ : 1,128 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,579 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 255 °C дан 258 °C гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган метил-*N*-метилантранилат, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Мандарин мойи (2355) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалётган эритма. Синалётган модда.

Миқдори: 97 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

***N*-Метил-*m*-толуидин [N-Methyl-*m*-toluidine].** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N. (М.м. 121,2). 1175200. [CAS: 696-44-6].

*N*,3-Диметиланилин. *N*,3-Диметилбензоамин. Метил-*m*-толиламин.

Миқдори: 97 % дан кам эмас.

**Метил-γ-линолеат [Methyl-γ-linolenate].** C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>.  
(М.м. 292,5). 1158400. [CAS: 16326-32-2].

Метил (6*Z*,9*Z*,12*Z*)-октадека-6,9,12-триеноат.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас, газ хроматографияси усулида аниқланади.

**Метилакрилат [Methyl acrylate].** C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>.  
(М.м. 86,1). 1199200. [CAS: 96-33-3].

Метилпроп-2-еноат.

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

Қайнаш ҳарорати: 80 °C атрофида.

**Метилаль [Methylal].** C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 76,1). 1173500. [CAS: 109-87-5].

Диметоксиметан. Диоксапентан. Формальдегида диметилацеталь. Метилендиметил эфири.

Шаффоф, рангсиз, учувчан, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда осон эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,860 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,354 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 41 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган метилаль, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

*Миқдори:* 99,5 % дан кам эмас. Газ хроматография усули ёрдамида аниқланади.

**Метиламин гидрохлорид [Methylamine hydrochloride].**  $\text{CH}_6\text{ClN}$ . (М.м. 67,5). 1198600. [CAS: 593-51-1].

Метанамин гидрохлорид.

Оқ ёки деярли оқ кукун.

*Миқдори:* 98,0 % дан кам эмас.

**3-(Метиламино)-1-фенилпропан-1-ол [3-(Methylamino)-1-phenylpropan-1-ol].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$ . (М.м. 165,2). 1186400. [CAS: 42142-52-9].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

*Суюқланиш ҳарорати:* 59 °C дан 64 °C гача.

**4-Метиламинофенол сульфат [4-Methylamino-phenol sulphate].**  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ . (М.м. 344,4). 1053800. [CAS: 55-55-0].

Рангсиз кристаллар, сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 260 °C атрофида.

**Метилантранилат [Methyl anthranilate].**  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ . (М.м. 151,2). 1107300. [CAS: 134-20-3].

Метил-2-аминобензоат.

Рангсиз кристаллар ёки рангсиздан сарғиш ранггача бўлган суюқлик. Сувда эрийди, 96 % спирт осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 24 °C дан 25 °C гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган метилантранилат, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

*Миқдорий таҳлил. Нероли мойи (1175)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Синалаётган эритма.* Синалаётган модда.

*Миқдори:* 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Метилбегенат [Methyl behenate].**  $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_2$ . (М.м. 354,6). 1107500. [CAS: 929-77-1].

Метилдокозаноат.

*Суюқланиш ҳарорати:* 54 °C дан 55 °C гача.

**(R)-(+)- $\alpha$ -Метилбензилизотианат [(R)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylisocyanate].**  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ . (М.м. 147,2). 1171400. [CAS: 33375-06-3].

(+)-(R)- $\alpha$ -Метилбензилизотианат. (+)-[(1R)-1-Изоцианатоэтил]бензол. (+)-(1R)-1-Фенилэтилизотианат.

*Миқдори:* 99 % дан кам эмас.

Рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 1,045 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,513 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 55 °C дан 56 °C гача, 2,5 миллиметр симоб устуни.

*Энантиомер тозалиги:* 99,5 дан кам эмас.

*Сақланиши:* 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда.

**(S)-(-)- $\alpha$ -Метилбензилизотианат [(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylisocyanate].**  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ . (М.м. 147,2). 1170200. [CAS: 14649-03-7].

(-)-(S)- $\alpha$ -Метилбензилизотианат. (-)-[(1S)-1-Изоцианатоэтил]бензол. (-)-(1S)-1-Фенилэтилизотианат.

*Миқдори:* 99,0 % дан кам эмас.

Рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 1,045 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,514 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 55 °C дан 56 °C гача, 2,5 миллиметр симоб устуни.

*Энантиомер тозалиги:* 99,5 % дан кам эмас.

*Сақланиши:* 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда.

*ИЗОХ:* реактив рангсизланганда ишлатилмасин.

**Метилбензотиазолон гидразон гидрохлорид [Methylbenzothiazolone hydrazine hydrochloride].**  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 233,7). 1055300. [CAS: 38894-11-0].

3-Метилбензотиазол-2(3H)-он гидразон гидрохлорид моногидрати.

Деярли оқ ёки сарғиш рангли кристаллсимон кукун.

*Суюқланиш ҳарорати:* 270 °C атрофида.

*Альдегидларни яроқлилигини аниқлаш учун синов.* 2 мл альдегидлар сақламаган метанол R га пропион альдегид R нинг метанол, альдегидлар сақламаган R даги 1 г/л эритмасидан 60 мкл ва 4 г/л метилбензотиазолонгидрозон гидрохлорид эритмасидан 5 мл қўшилади, аралаштирилади ва 30 мин га қолдирилади. Пропион альдегид тутмаган назорат эритмаси тайёрланади. Синов ва назорат эритмаларига 25,0 мл темир (III) хлориди 2 г/л эритмасидан қўшилади ва ҳар бир эритма ҳажмлари ацетон R билан 100,0 мл гача етказилади ва аралаштирилади. Синов эритмасининг 660 нм тўлқин узунлигида, компенсацион суюқлик сифатида солиштириш эритмасидан фойдаланилган ҳолда ўлчанган оптик зичлиги (2.2.25) 0,62 дан кам бўлмаслиги керак.

**2-Метилбутан [2-Methylbutane].**  $\text{C}_5\text{H}_{12}$ . (М.м. 72,2). 1099500. [CAS: 78-78-4].

Изопентан.

*Миқдори:* 99,5 % дан кам бўлмаган  $\text{C}_5\text{H}_{12}$ .

Рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,621 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,354 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 29 °C атрофида.

*Сув (2.5.12).* 0,02 % дан кўп эмас.

*Бўғлатилгандан кейинги қолдиқ.* 0,0003 % дан кўп эмас.

*Оптик зичлик (2.2.25):* 210 нм да 0,30 дан, 220 нм да 0,07 дан, 240 нм да 0,01 дан кўп бўлмаган ва ундан узун тўлқин узунлиги, компенсацион суюқлик сифатида сув R дан фойдаланган ҳолда аниқланади.

**2-Метилбут-2-ен [2-Methylbut-2-ene].**  $\text{C}_5\text{H}_{10}$ . (М.м. 70,1). 1055400. [CAS: 513-35-9].

Жуда осон алангаланадиган суюқлик. Сувда амалда эримайди, 96 % спирт билан аралашади.

*Қайнаш ҳарорати:* 37,5 °C дан 38,5 °C гача.

**Метилдофа, рацемик [Methyldopa, racemic].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 238,2). 1175100.

Тенг ҳажмдаги (2S)- ва (2R)-2-амино-3-(3,4-дигидрокси-фенил)-2-метилпропан кислоталарининг аралашмаси.

**3-O-Метилдопамин гидрохлорид [3-O-Methyl-dopamine hydrochloride].**  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ . (М.м. 203,7). 1055600. [CAS: 1477-68-5].

4-(2-Амино-этил)-2-метоксифенол гидрохлорид.

*Суюқланиш ҳарорати:* 213 °C дан 215 °C гача.

**4-O-Метилдопамин гидрохлорид [4-O-Methyl-dopamine hydrochloride].**  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ . (М.м. 203,7). 1055700. [CAS: 645-33-0].



5-(2-Аминоэтил)-2-метоксифенол гидрохлорид.

Суюқланиш ҳарорати: 207 °C дан 208 °C гача.

**Метилен хлорид, кислотали [Methylen chloride, acidified]. 1055901.**

100 мл метиленхлорид *R* га 10 мл хлорид кислота *R* қўшиб, чайқатилади. Қатламларга ажралгандан сўнг, пастки қатлам ишлатилади.

**Метилен кўки [Methylene blue].**  $C_{16}H_{18}ClN_3 \cdot xH_2O$ . (М.м. 319,9, сувсиз). 1055800. [CAS: 122965-43-9].

Шульц кўрсаткичи № 1038.

Ранг кўрсаткичи № 52015.

3,7-Диметиламинофенотиазин-5 хлорид. У ҳар хил гидратланган шаклларда мавжуд ва 22 % гача сувни сақлаши мумкин.

Ташиқи кўриниши: тўқ яшил ёки бронза рангли кристалл кукун.

Эрувчанлиги: сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

**Метилен кўки эритмаси [Methylene blue solution]. 1055801.**

3 мг метилен кўки *R*, 1,2 г сульфат кислота *R* ва 5,0 г натрий сульфат, сувсиз *R* 100 мл сув *R* да эритилади.

**Метиленбисакриламид [Methylenbisacrylamide].**

$C_7H_{10}N_2O_2$ . (М.м. 154,2). 1056000. [CAS: 110-26-9].

*N,N'*-Метиленбиспропенамид.

Оқ ёки деярли оқ рангдаги жуда майда кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 300 °C парчаланиш билан.

**Метиленхлорид [Methylene chloride].**  $CH_2Cl_2$ .

(М.м. 84,9). 1055900. [CAS: 75-09-2].

Дихлорметан.

Рангсиз суюқлик. Сувда ўртача эрийди, 96 % спирт ва эфир билан аралашади.

Қайнаш ҳарорати: 39 °C дан 42 °C гача.

Флуориметрияда ишлатиладиган метиленхлорид, куйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Флуоресценция. 365 нм тўлқин узунлигидаги нур билан нурлантирилган (2.2.21) 1 см қалинликка эга бўлган кюветада 460 нм тўлқин узунлигида ўлчанган оптик зичлик 0,5 *M* сульфат кислота эритмасида 0,002 ppm хинин *R* сақлаган эритманинг худди шу шароитда ўлчанган оптик зичлигидан интенсив бўлмаслиги керак.

**Метилизобутилкетон R1 [Methyl isobutyl ketone R1]. 1054301.**

50 мл янги ҳайдалган метилизобутилкетон *R* 1 мин давомида 0,5 мл хлорид кислотаси *R1* билан чайқатилади. Қатламлар ажралгандан сўнг пастки қатлам ташлаб юборилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Метилизобутилкетон, сув билан тўйинган [Methyl isobutyl ketone, water-saturated]. 1054303.**

Фойдаланишидан олдин метилизобутилкетон *R* сув *R* билан чайқатилади.

**Метилизобутилкетон [Methyl isobutyl ketone].**  $C_6H_{12}O$ . (М.м. 100,2). 1054300. [CAS: 108-10-1].

4-Метил-2-пентанон.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда кам эрийди, кўпгина органик эритувчилар билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,80 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 115 °C атрофида.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 100 мл хайдалади. Хайдаш ҳарорати оралиғи 4,0 °C дан ошмаслиги керак; 1 мл дан 95 мл гача хайдалиши керак.

Буглатилгандан кейинги қолдиқ. 0,01 % дан кўп эмас. Сув ҳаммомида буглатилади, қолдиқ 100 °C дан 105 °C гача бўлган ҳароратда қуритилади.

**1-Метилимидазол [1-Methylimidazole].**  $C_4H_6N_2$ . (М.м. 82,1). 1139700. [CAS: 616-47-7].

1-Метил-1*H*-имидазол. Рангсиз ёки оч сарғиш суюқлик.

$n_D^{20}$ : 1,495 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 195 °C дан 197 °C гача. Сақланиши: герметик идишда, ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**1-Метилимидазол R1 [1-Methylimidazole R1]. 1139701.**

1-Метилимидазол *R* куйидаги қўшимча талабларга мос келади.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

**2-Метилимидазол [2-Methylimidazole].**  $C_4H_6N_2$ . (М.м. 82,1). 1143400. [CAS: 693-98-1].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 145 °C атрофида.

**Метилкапрат [Methyl caprate]. 1054000.**

Метил деканоат *R* га қаралсин.

**Метилкаприлат [Methyl caprylate].**  $C_9H_{18}O_2$ . (М.м. 158,2). 1120400. [CAS: 111-11-5].

Метилоктаноат.

$d_{20}^{20}$ : 0,876 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,417 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 193 °C дан 194 °C гача.

**Метиллаурат [Methyl laurate].**  $C_{13}H_{26}O_2$ . (М.м. 214,4). 1054400. [CAS: 111-82-0].

Метилдодеканоат.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас. Газ хроматографияси усули (2.4.22) ёрдамида аникланади.

Рангсиз ёки сариқ рангли суюқлик. 96 % спирт ва петролей н эфирларида эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,87 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,431 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 5 °C атрофида.

**Метиллинолеат [Methyl linoleate].**  $C_{19}H_{34}O_2$ . (М.м. 294,5). 1120700. [CAS: 112-63-0].

Метил (9*Z*,12*Z*)-октадека-9,12-диеноат.

$d_{20}^{20}$ : 0,888 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,466 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 207 °C дан 208 °C гача.

**Метиллинолеат [Methyl linolenate].**  $C_{19}H_{32}O_2$ . (М.м. 292,5). 1120800. [CAS: 301-00-8].

Метил (9*Z*,12*Z*,15*Z*)-октадека-9,12,15-триеноат. Метил α-линолеат.

$d_{20}^{20}$ : 0,901 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,471 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 207 °C атрофида.

**Метилмаргарат [Methyl margarate].**  $C_{18}H_{36}O_2$ . (М.м. 284,5). 1120900. [CAS: 1731-92-6].

Метилгептадеканоат.

Оқ ёки деярли оқ кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 32 °C дан 34 °C гача.

Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислоталарининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган метилмаргарат қўйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 97 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Метилолеат [Methyl oleate].**  $C_{19}H_{36}O_2$ . (М.м. 296,4). 1054700. [CAS: 112-62-9].

Метил-(9Z)-октадек-9-еноат.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас. Газ хроматографияси усули (2.4.22) ёрдамида аниқланади.

Рангсиз ёки озроқ сариқ рангли суюқлик. 96 % спирт ва петролей эфирида эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,88 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,452 атрофида.

**Метилофиопогонанон А [Methylphipogonano-  
ne A].**  $C_{19}H_{18}O_6$ . (М.м. 342,3). 1206500. [CAS: 74805-92-8].  
(3R)-3-[(1,3-Бензодиоксол-5-ил)метил]-2,3-дигидро-5,7-дигидрокси-6,8-диметил-4H-1-бензопиран-4-он.

**2-Метилпентан [2-Methylpentane].**  $C_6H_{14}$ . (М.м. 86,2). 1180400. [CAS: 107-83-5].

Изогексан.

$d_{20}^{20}$ : 0,653 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 60,0 °C атрофида.

Рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик, сувда амалда эрмайди ва сувсиз этанол билан аралашади.

**3-Метилпентан-2-он [3-Methylpentan-2-one].**  $C_6H_{12}O$ . (М.м. 100,2). 1141100. [CAS: 565-61-7].

Рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,815 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,400 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 118 °C атрофида.

**4-Метилпентан-2-ол [4-Methylpentan-2-ol].**  $C_6H_{14}O$ . (М.м. 102,2). 1114300. [CAS: 108-11-2].

Шаффоф, рангсиз, учувчан суюқлик.

$d_4^{20}$ : 0,802 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,411 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 132 °C атрофида.

**Метилпиперазин [Methylpiperazine].**  $C_5H_{12}N_2$ . (М.м. 100,2). 1056300. [CAS: 74879-18-8].

1-Метилпиперазин.

Рангсиз суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,90 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,466 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 138 °C атрофида.

**4-(4-Метилпиперидин-1-ил)пиридин [4-(4-Methyl-  
piperidin-1-yl)pyridine].**  $C_{11}H_{16}N_2$ . (М.м. 176,3). 1114400. [CAS: 80965-30-6].

Шаффоф суюқлик.

$n_D^{20}$ : 1,565 атрофида.

**5-Метилпиридин-2(1H)-он [5-Methylpyridin-2(1H)-  
one].**  $C_6H_7NO$ . (М.м. 109,1). 1193600. [CAS: 1003-68-5].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувсиз спирт ва метанолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 181 °C атрофида.

Сақланиши: 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда.

**5-Метилпиридин-2-амин.[5-Methylpyridin-2-  
amine].**  $C_6H_8N_2$ . (М.м. 108,1). 1193500. [CAS: 1603-41-4].

6-Амино-3-пиколин.

Оқ ёки сариқ рангли кристаллар ёки кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 76 °C атрофида.

**N-Метилпирролидин [N-Methylpyrrolidine].**  $C_5H_{11}N$ . (М.м. 85,2). 1164700. [CAS: 120-94-5].

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас.

Қайнаш ҳарорати: 80 °C атрофида.

**N-Метилпирролидон [N-Methylpyrrolidone].**  $C_5H_9NO$ . (М.м. 99,1). 1164800. [CAS: 872-50-4].

1-Метилпирролидин-2-он.

$d_{20}^{20}$ : 1,028 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 202 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 24 °C атрофида.

**Метилпреднизолон [Methylprednisolone].**  $C_{22}H_{30}O_5$ . (М.м. 374,5). 1193400. [CAS: 83-43-2].

11β,17,21-тригидрокси-6α-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

**2-Метилпропанол [2-Methylpropanol].**  $C_4H_{10}O$ . (М.м. 74,1). 1056400. [CAS: 78-83-1].

Изобутил спирт. 2-Метилпропан-1-ол.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,80 атрофида.

$n_D^{15}$ : 1,397 дан 1,399 гача.

Қайнаш ҳарорати: 107 °C атрофида.

Қайнаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 107 °C дан 109 °C гача; 96 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

**(15R)-15-Метилпростагландин F<sub>2a</sub> [(15R)-15-Me-  
thylprostaglandin F<sub>2a</sub>].**  $C_{21}H_{36}O_5$ . (М.м. 368,5). 1159900. [CAS: 35864-81-4].

(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Дигидрокси-2-[(1E)-(3R)-3-гидрокси-3-метилокт-1-енил]циклопентил]гепт-5-ен кислота.

10 г/л концентрацияли метилацетат R даги эритма сифатида мавжуд.

Сақланиши: – 15 °C дан паст ҳароратда.

**Метилтимол кўк аралашмаси [Methylthymol blue  
mixture].** 1158501.

Метилтимол кўки R ва калий нитрат R аралашмаси (1:100).

**Метилтимол кўки [Methylthymol blue].**

$C_{37}H_{40}N_2Na_4O_{13}S$ . (М.м. 845). 1158500. [CAS: 1945-77-3].  
Тетранатрий 2,2',2'',2'''-[3H-2,1-бензоксатиол-3-илиден-  
бис[[6-гидрокси-2-метил-5-(1-метилэтил)-3,1-фенилен]  
метилениитрило]]тетраацетат-S,S-диоксид.

Ишқорий муҳитда кальций билан кўк ранг беради.

**N-Метилтриметилсилил-трифторацетамид  
[N-Methyltrimethylsilyl-trifluoroacetamide].**  $C_6H_{12}F_3NOSi$ . (М.м. 199,3). 1129600. [CAS: 24589-78-4].

2,2,2-трифтор-N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид.  
 $n_D^{20}$ : 1,380 атрофида.  
 Қайнаш ҳарорати: 130 °C дан 132 °C гача.

**Метилцеллюлоза 450 [Methylcellulose 450].** 1055500.  
 [CAS: 9004-67-5].

Метилцеллюлоза (0345) га қаралсин.  
 Номинал ёпишқоқлик: 450 мПа сек.

**Метилциклогексан [Methylcyclohexane].**  $C_7H_{14}$ .  
 (М.м. 98,2). 1189900. [CAS: 108-87-2].

**Метилэвгенол [Methyleugenol].**  $C_{11}H_{14}O_2$ .  
 (М.м. 178,2). 1182000. [CAS: 93-15-2].

1,2-Диметокси-4-проп-2-енилбензол.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган метилэвгенол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Найоли мойи цинеол тури (2468) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Метилэрукат [Methyl erucate].**  $C_{23}H_{44}O_2$ .  
 (М.м. 352,6). 1146100. [CAS: 1120-34-9].

Метил (13Z)-докоз-13-еноат.

$d_{20}^{20}$ : 0,871 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,456 атрофида.

**3-О-Метилэстрон [3-O-Methylestrone].**  $C_{19}H_{24}O_2$ .  
 (М.м. 284,4). 1137000. [CAS: 1624-62-0].

3-Метокси-1,3,5(10)-эстратриен-17-он.

Оқдан сарғиш-оқ ранггача бўлган кукун.

$[\alpha]_D^{20}$ : +157 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 173 °C атрофида.

**DL-Метионин [DL-Methionine].** 1129400.  
 [CAS: 59-51-8].

DL-Метионин (0624) га қаралсин.

**L-Метионин [L-Methionine].** 1053500. [CAS: 63-68-3].  
 Метионин (1027) га қаралсин.

**L-Метионин сульфоксид [L-Methionine sulfoxide].**  $C_5H_{11}NO_3S$ . (М.м. 165,2). 1193300. [CAS: 3226-65-1].  
 (2S)-2-Амино-4-[(R)-метилсульфинил]бутан кислота.

**1-(6-Метоксинафталин-2-ил)этанол [1-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)ethanol].**  $C_{13}H_{12}O_2$ .  
 (М.м. 200,2). 1159700. [CAS: 3900-45-6].

6'-Метокси-2'-ацетонафтон.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 108 °C атрофида.

**(1R)-1-(6-Метоксинафта-2-ил)этанол [(1R)-1-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)ethanol].**  $C_{13}H_{14}O_2$ .  
 (М.м. 202,3). 1159600. [CAS: 77301-42-9].

6-Метокси-α-метил-2-нафталилэтанол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 113 °C атрофида.

**6-Метокси-2-нафт кислота [6-Methoxy-2-naphthoic acid].**  $C_{12}H_{10}O_3$ . (М.м. 202,2). 1184200.  
 [CAS: 2471-70-7].

6-Метоксинафталин-2-карбон кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 201 °C дан 206 °C гача.

**3-Метокси-L-тирозин [3-Methoxy-L-tyrosine].**  $C_{10}H_{13}NO_4H_2O$ . (М.м. 229,2). 1164400.  
 [CAS: 200630-46-2].

Оқ ёки сариқ рангли кукун.

**Метоксифенилсирка кислота [Methoxyphenylacetic acid].**  $C_9H_{10}O_3$ . (М.м. 166,2). 1053600. [CAS: 7021-09-2].

(R)-2-Метокси-2-фенилсирка кислота.

Оқ рангли кристалл кукун ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристалллар. Сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 70 °C атрофида.

**Метоксифенилсирка кислота реактиви [Methoxyphenylacetic reagent].** 1053601

2,7 г метоксифенилсирка кислота R 6 мл тетраметиламмоний гидроксид эритмаси R да эритилади ва 20 мл сувсиз спирт R қўшилади.

Сақланиши: полиэтилен идишда.

**Метоксихлор [Methoxychlor].**  $C_{16}H_{15}Cl_3O_2$ .  
 (М.м. 345,7). 1129300. [CAS: 72-43-5].

1,1-(2,2,2-Трихлорэтилиден)-бис(4-метоксибензол).

Сувда амалда эрмайди, кўпгина органик эритувчиларда осон эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 346 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 78 °C дан 86 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл изоктандаги) ишлатилиши мумкин.

**(R)-Метотрексат [(R)-Methotrexate].** 1120200.  
 [CAS: 60388 53-6].

(R)-2-[4-[(2,4-диаминоптеридин-6-ил)метил] метил-амино]бензоиламино]пентандион кислота.

Миқдори: 96,0 % дан кам эмас.

Суюқланиш ҳарорати: 195 °C атрофида.

**Миноциклин гидрохлорид [Minocycline hydrochloride].** 1146300.

Миноциклин гидрохлорид (1030) га қаралсин.

**Миозмин [Myosmine].**  $C_9H_{10}N_2$ . (М.м. 146,2). 1121200.  
 [CAS: 532-12-7].

3-(4,5-Дигидро-3H-пиррол-2-ил)пиридин.

Рангсиз кристалллар.

Суюқланиш ҳарорати: 45 °C атрофида.

**Миристил спирт [Myristyl alcohol].**  $C_{14}H_{30}O$ .  
 (М.м. 214,4). 1121300.

1-Тетрадеканол.

$d_{20}^{20}$ : 0,823 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 38 °C дан 40 °C гача.

**Миристин кислота [Myristic acid].**  $C_{14}H_{28}O_2$ .  
 (М.м. 228,4). 1143700. [CAS: 544-63-8].

Тетрадекан кислота.

Рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ ёрмалар.

Суюқланиш ҳарорати: 58,5 °C атрофида.

Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислота-ларининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган миристин кислота, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

*Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848)*  
хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хромато-  
графияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Миқдори:* 97 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш  
усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Миристицин [Myristicine].**  $C_{11}H_{12}O_3$ . (М.м. 192,2).  
1099600. [CAS: 607-91-0].

5-Аллил-1-метокси-2,3-метилendioксибензол.

4-Метокси-6-(проп-2-енил)-1,3-бензодиоксол.

Рангсиз мойисимон суюқлик. Сувда амалда эрмайди,  
толуол ва ксилол сақлаган сувсиз спиртда кам эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,144 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,540 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 276 °C дан 277 °C гача.

*Суюқланиш ҳарорати:* 173 °C атрофида.

*Хроматография. Юлдузсимон анис мевалари (1153)*  
хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ юпка қатламли  
хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади,  
хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши  
керак.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган миристи-*  
*цин, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Мускат хушбўй мойи (1552)*  
хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хромато-  
графияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Миқдори:* 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш  
усули билан ҳисоблаб чиқилган.

*Сақланиши:* ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Миртиллин [Myrtillin].**  $C_{21}H_{21}ClO_{12}$ . (М.м. 500,8).  
1172300. [CAS: 6906-38-3].

Дельфинидин-3-О-глюкозид хлорид.

**β-Мирцен [β-Myrcene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1114500.  
[CAS: 123-35-3].

7-Метил-3-метиленокта-1,6-диен.

Ёқимли ҳидли мойсимон суюқлик. Сувда амалда  
эрмайди, 96 % спирт билан аралашади, 99,8 % сирка  
кислотада эрийди, ишқорий металл гидроксидлари  
эритмаларида эрийди.

$d_4^{20}$ : 0,794 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,470 атрофида.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган β-мирцен,*  
*қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Ялпизқаламтир мойи (0405)*  
хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хромато-  
графияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Синалаётган эритма. Синалаётган модда.*

*Миқдори:* 90,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш  
усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Мис (II) ацетат [Copper acetate].**  $C_4H_6CuO_4 \cdot H_2O$ .  
(М.м. 199,7). 1022200. [CAS: 6046-93-1].

Мовийсимон-яшил рангли кристаллар ёки кукун.  
Қайнаб турган сувда осон эрийди, сувда ва 96 % спиртда  
эрийди, глицерин (85 %) да кам эрийди.

**Мис (II) нитрат [Copper nitrate].**  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ .  
(М.м. 241,6). 1022400. [CAS: 10031-43-3].

Мис динитрат тригидрат.

Тўқ кўк рангли кристаллар. Гигроскопик, сувда жуда  
осон эрийди, сувли эритма кучли кислота реакциясига эга,  
96 % спиртда ва суюлтирилган нитрат кислотада осон  
эрийди.

*Сақланиши:* герметик идишда.

**Мис (II) сульфати эритмаси [Copper sulphate solution].** 1022501.

125 г/л мис (II) сульфат пентагидрат R эритмаси.

**Мис (II) сульфат пентагидрат [Copper sulfate, pentahydrate].**  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ .

(М.м. 249,7). 1022500. [CAS: 7758-99-8].

Кўк кукун ёки тўйинган мовий кристаллар. Ҳавода  
секин тарқалувчан, сувда жуда осон эрийди, 96 %  
спиртда кам эрийди.

**Мис сульфат эритмаси R1 [Copper sulfate solution R1].** 1199001.

600 мл сув R га аста-секин 80 мл фосфор кислота R  
қўшилади. 100 г сувсиз мис сульфат R аралаштирган  
ҳолда эритилиб, сув R билан 1 л гача суюлтирилади.

**Мис сульфат, сувсиз [Copper sulfate, anhydrous].**  
 $CuSO_4$ . (М.м. 159,6). 1199000. [7758-98-7].

Яшилсимон-кулранг рангли кукун, гигроскопик, сувда  
осон эрийди, метанолда кам эрийди ва 96 % спиртда  
амалда эрмайди.

**Мис (II) тетрааммиакат аммиакли эритмаси [Copper tetrammine, ammoniacal solution of].** 1022600.

34,5 г мис (II) сульфат пентагидрат R 100 мл сув R  
даэритилиб, аралаштириб турган ҳолда, томчилатиб,  
концентрланган аммиак эритмаси R дан ҳосил бўлган  
чўкма эриб кетгунча қўшилади. Ҳароратни 20 °C дан паст  
ҳолда ушлаб туриб, 30 мл концентрланган натрий  
гидроксид эритмаси R дан томчилатиб, узлуксиз  
чайқатиб турган ҳолда қўшилади. Шиша фильтр (40)  
оркали филтрлаб (2.1.2), филтрат шаффоф бўлгунча сув  
R билан ювилади. 200 мл концентрланган аммиак  
эритмаси R билан чайқатилади ва шиша фильтр (2.1.2)  
оркали филтрланади, сўнгра чўкмани минимумга  
етказиш учун яна қайта филтрланади.

**Мис (II) хлорид [Cupric chloride].**  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ .  
(М.м. 170,5). 1023000. [CAS: 10125-13-0].

Мис хлорид дигидрати.

Ҳавода ёйиладиган, яшилсимон-кўк рангдаги кукун  
ёки кристаллар, куруқ ҳавода учиб кетади. Сувда, 96 %  
спиртда ва метанолда осон эрийди, ацетонда ўртача  
эрийди.

*Сақланиши:* герметик идишларда.

**Мис (II) эдетат эритмаси [Copper edetate solution].**  
1022300.

Мис (II) ацетат R нинг 2 мл 20 г/л эритмасига 2 мл  
0,1 M натрий эдетат эритмасидан қўшилади ва эритма  
ҳажми сув R билан 50 мл гача келтирилади.

**Мис [Copper].** Cu. (А.м. 63,55). 1022100.  
[CAS: 7440-50-8].

Тозаланган фольга, киринди, сим ёки электролитик  
тозаликдаги металл кукун.

**Мис-тарtrat эритмаси [Cupri-tartaric solution].**  
1023300.

А эритма. 34,6 г мис (II) сульфат пентагидрат R  
сув R да эритилади ва шу эритувчи билан эритма ҳажмини  
500 мл га етказилади.

В эритма. 173 г калий-натрий тарtrat R ва 50 г  
натрий гидроксид R 400 мл сув R да эритилади. Қай-

нагунча қиздирилади, совутилади, ҳосил бўлган эритма ҳажми *углерод диоксида сақламаган сув R* билан 500 мл гача етказилади.

Бевосита фойдаланишидан олдин А ва В эритмалари тенг ҳажмда аралаштирилади.

**Мис-тарtrat эритмаси R2 [Cupri-tartaric solution R2]. 1023302.**

Таркибида 5 г/л *мис (II) сульфати R* ва 10 г/л *калий тарtrat R* тутган 1 мл эритма 50 мл *натрий карбонат эритмаси R1* билан аралаштирилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Мис-тарtrat эритмаси R3 [Cupri-tartaric solution R3]. 1023303.**

Таркибида 10 г/л *мис (II) сульфат R* ва 20 г/л *натрий тарtrat R* тутган эритма тайёрланади. Ҳосил бўлган эритмадан 1 мл олиб унга 50 мл *натрий карбонат эритмаси R2* қўшилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Мис-тарtrat эритмаси R4 [Cupri-tartaric solution R4]. 1023304.**

А эритма. *мис (II) сульфат пентагидрат R* 150 г/л эритмаси.

В эритма. 2,5 г *сувсиз натрий карбонат R*, 2,5 г *калий-натрий тарtrat R*, 2,0 г *натрий гидрокарбонат R* ва 20,0 г *сувсиз натрий сульфат R* *сув R* да эритилади, ҳосил бўлган эритма ҳажми шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади.

Бевосита фойдаланишидан олдин А ва В эритмалар 1:25 нисбатда аралаштирилади.

**Мис-цитрат эритмаси [Cupri-citric solution]. 1023100.**

25 г *мис (II) сульфат R*, 50 г *лимон кислота моногидрати R* ва 144 г *сувсиз натрий карбонат R* *сув R* да эритилади ва ҳосил бўлган эритма ҳажми ушбу эритувчи билан 1000 мл гача келтирилади.

**Мис-цитрат эритмаси R1 [Cupri-citric solution R1]. 1023200.**

25 г *мис (II) сульфат пентагидрат R*, 50 г *лимон кислота моногидрат R* ва 144 г *сувсиз натрий карбонат R* *сув R* да эритилади ва шу эритувчи билан ҳажми 1000 мл гача етказилади (синалаётган эритма).

Эритма шундай тўғриланадики, у куйидаги талабларга жавоб бериши керак:

а) 25,0 мл синалаётган эритмага 3 г *калий йодид R* қўшилади, сўнгра эҳтиёткорлик билан кичик қисмларда 25 % (м/м) *сульфат кислота R* эритмасидан 25 мл қўшилади ва 0,1 М *натрий тиосульфат эритмаси* билан титрланади. Титрлаш охирида индикатор сифатида 0,5 мл *крахмал эритма R* дан фойдаланиб титрланади.

Титрлаш учун 24,5 мл дан 25,5 мл гача 0,1 М *натрий тиосульфат эритмаси* сарфланиши керак.

б) 10,0 мл синалаётган эритма *сув R* билан ҳажми 100,0 мл гача етказиб аралаштирилади. Ҳосил бўлган эритманинг 10,0 мл га 25,0 мл 0,1 М *хлорид кислота эритмаси* қўшилади, 1 соат давомида *сув* ҳаммомида қиздирилади, совутилади, *сув R* билан бошланғич ҳажмга келтирилади ва индикатор сифатида 0,1 мл *фенолфталеин эритмаси R1* дан фойдаланиб, 0,1 М

*натрий гидроксид эритмаси* билан титрланади. Титрлаш учун 5,7 мл дан 6,3 мл гача 0,1 М *натрий гидроксид эритмаси* сарфланиши керак.

с) 10,0 мл синалаётган эритма *сув R* билан ҳажми 100,0 мл гача етказиб, аралаштирилади. Ҳосил бўлган эритманинг 10,0 мл индикатор сифатида 0,1 мл *фенолфталеин эритмаси R1* дан фойдаланиб, 0,1 М *хлорид кислота эритмаси* билан титрланади. Титрлаш учун 6,0 мл дан 7,5 мл гача 0,1 М *хлорид кислота эритмаси* сарфланиши керак.

**Модификацияланган хирал хроматография учун β-Циклодекстрин [β-Cyclodextrin for chiral chromatography, modified]. 1154600.**

2,3-ди-*O*-этил-6-*O*-учламчи-бутилдиметилсилил-β-циклодекстриннинг *поли(диметил)(85)(дифенил)(15) циклодекстрин R* даги 30 % эритмаси.

**Мой кислота [Butyric acid]. C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 88,1). 1014000. [CAS: 107-92-6].**

Бутан кислота.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Мойсимон суюқлик. *Сув* ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,96 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,398 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 163 °C атрофида.

**Молекуляр элак [Molecular sieve]. 1056600.**

Молекуляр элак *натрий алюмосиликатдан* таркиб топган. Тешиклар ўлчами 0,4 нм, шар ёки кукун кўринишда.

Қайта ишлатилганда ишлаб чиқарувчи йўриқномасига мувофиқ молекуляр элак қайта тиклаб ишлатиш тавсия қилинади.

**Молекуляр элак хроматография учун [Molecular sieve for chromatography]. 1129700.**

Молекуляр элак *натрий алюмосиликатдан* таркиб топган. Синовлар вақтида элак ишлатилганда тешикларнинг ўлчами реактив номидан кейин кўрсатилади. Агар керак бўлса шунингдек заррачалар ўлчами кўрсатилади.

**Молибденванадийли реактив [Molybdovanadic reagent]. 1056700.**

150 мл ҳажмли стаканга 4 г *аммоний молибдат R* ва 0,1 г *аммоний ванадат R* майдаланган кукунлари аралаштирилади, 70 мл *сув R* қўшилади ва шиша таёкча билан эригунча аралаштирилади. Бир неча мин дан сўнг шаффоф эритма ҳосил бўлиши керак, унга 20 мл *нитрат кислотаси R* қўшилади ва ҳажми 100 мл гача *сув R* билан етказилади.

**Монодокозагексаеноин [Monodocosahexaenoic]. C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 402,6). 1143600. [CAS: 124516-13-8].** Моноглицерид докозагексаен кислота (C22:6). Глицерин монодокозагексаеноат. (*all-Z*)-Докоза-4,7,10,13,16,19-гексаен кислотаси моноэфир пропан-1,2,3-триол билан.

**Морфин гидрохлорид [Morphine hydrochloride]. 1056900.**

Морфин гидрохлорид (0097) га қаралсин.

**Морфолин [Morpholine]. C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO. (М.м. 87,1). 1057000. [CAS: 110-91-8].**

Тетрагидро-1,4-оксазин.

Рангсиз, гигроскопик, осон ёнувчан суюклик. Сувда ва 96 % спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,01 атрофида.

*Хайдаш ҳарорати чегаралари* (2.2.11). 126 °C дан 130 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

*Сақланиши*: герметик идишда.

**Морфоллин хроматография учун [Morpholine for chromatography]. 1057001.**

*Морфоллин R* га қўйиладиган талабларга ва қуйидаги қўшимча синовларга мувофиқ бўлиши керак.

*Миқдори*: 99,5 % дан кам эмас.

**2-[N-Морфолино]этансульфон кислота [2-[N-Morpholino]ethanesulfonic acid].**  $C_6H_{13}NO_4S$ . (М.м. 195,2). 1186500. [CAS: 4432-31-9].

2-(Морфоллин-4-ил)сульфон кислота. MES.

Оқ ёки деярли оқ кристалл кукун. Сувда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати*: 300 °C атрофида.

**Мочевина [Urea]. 1095000.** [CAS: 57-13-6].

*Мочевина* (0743) га қаралсин.

**Мурексид [Murexide].**  $C_8H_8N_6O_6 \cdot H_2O$ . (М.м. 302,2). 1137200.

5,5'-Нитрилобис(пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-триона) моноаммонийли тузи.

Жигаррангсимон-қизил рангли кристаллсимон кукун, совук сувда ўртача эрийди, иссиқ сувда эрийди, 96 % спиртда амалда эрмайди, калий гидроксид ёки натрий гидроксид эритмасида кўк ранг ҳосил қилиб эрийди.

**Мустахкам кўк В тузи [Fast blue B salt].**

$C_{14}H_{12}Cl_2N_4O_2$ . (М.м. 339,2). 1037400. [CAS: 84633-94-3].

Шульц кўрсаткичи № 490.

Ранг кўрсаткичи № 37235.

3,3'-Диметокси(бифенил)-4,4'-бисдиазоний дихлорид.

Тўқ яшил рангли кукун, сувда эрийди. Рух хлорид билан турғунлаштирилган.

*Сақланиши*: герметик идишда, 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда сақланади.

**Мустахкам кўк В тузли эритмаси [Fastblue B saltsolution]. 1037401.**

140 мг мустахкам кўк В туз R 10 мл сув R да эритилади ва 50 мл метиленхлорид R ва 140 мл метанол R билан аралаштирилади.

*Сақланиши*: ёруғликдан ҳимояланган жойда, 4 °C хароратда 1 ҳафта давомида фойдаланилсин.

**Мустахкам қизил В тузи [Fast red B salt].**

$C_{17}H_{13}N_3O_9S_2$ . (М.м. 467,4). 1037500. [CAS: 49735-71-9].

Шульц кўрсаткичи № 155.

Ранг кўрсаткичи № 37125.

2-Метокси-4-нитробензолдиазоний гидро нафталин-1,5-дисульфонат.

Зарғалдоқ-сарик рангли кукун, сувда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

*Сақланиши*: герметик идишда, ёруғликдан ҳимояланган жойда 2 °C дан 8 °C гача ҳароратда сақланади.

**Нарингин [Naringin].**  $C_{27}H_{32}O_{14}$ . (М.м. 580,5). 1137300. [CAS: 10236-47-2].

7-[[2-О-(6-Дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси]-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-2,3-дигидро-4*H*-хромен-4-он.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда кам эрийди, метанол ва диметилформамидда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати*: 171 °C атрофида.

*Оптик зичлик* (2.2.25). Нарингин 5 г/л диметилформамид R нинг метанол R эритмасида эритилади ва 283 нм тўлқин узунлигида максимум ютилиш беради.

**Натрий [Sodium].** Na. (А.м. 22,99). 1078500. [CAS: 7440-23-5].

Металлнинг янги кесилган қисми ялтироқ кумуш-симон-кулранг юзага эга. Ҳавода тезда хиралашиб, натрий оксидгача тўла оксидланади, сўнг натрий карбонат ҳосил қилади. Натрий сув билан таъсирлашиб, водород ва натрий гидроксид ҳосил қилади; сувсиз метанолда эриб, водород ва натрий метоксид ҳосил қилади; петролей эфирида амалда эрмайди.

*Сақланиши*: петролей эфири ёки суюқ парафинда.

**Натрий 1-пропансульфонат [Sodium 1-propanesulfonate].**  $C_3H_7SO_3Na$ . (М.м. 164,2). 1197600. [CAS: 304672-01-3].

Натрий пропан-1-сульфонат моногидрат.

*Суюқланиш ҳарорати*: 250 °C атрофида.

**Натрий 2-гидроксибутират [Sodium 2-hydroxybutyrate].**  $C_4H_7NaO_3$ . (М.м. 126,1). 1158800. [CAS: 19054-57-0].

Натрий (2*RS*)-2-гидроксибутаноат.

**Натрий азид [Sodium azide].**  $NaN_3$ . (М.м. 65,0). 1078900. [CAS: 26628-22-8].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки кристаллар, сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Натрий арсенит [Sodium arsenite].**  $NaAsO_2$ . (М.м. 129,9). 1165900. [CAS: 7784-46-5].

Натрий метаарсенит.

**Натрий арсенит эритмаси [Sodium arsenite solution]. 1165901.**

5,0 г натрий арсенит R 30 мл 1 М натрий гидроксид эритмасида эритилади. 0 °C гача совитилади ва доимий аралаштириб турган ҳолда 65 мл суюлтирилган хлорид кислота R қўйилади.

**Натрий аскорбат эритмаси [Sodium ascorbate solution]. 1078800.** [CAS: 134-03-2].

3,5 г аскорбин кислота R 20 мл 1 М натрий гидроксид эритмасида эритилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Натрий ацетат [Sodium acetate]. 1078600.** [CAS: 6131-90-4].

*Натрий ацетат тригидрати* (0411) га қаралсин.

**Натрий ацетат, сувсиз [Sodium acetate, anhydrous].**  $C_2H_3NaO_2$ . (М.м. 82,0). 1078700. [CAS: 127-09-3].

Рангсиз кристалл ёки гранулалар. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда ўртача эрийди.

*Қуритишдаги массанинг йўқотилиши* (2.2.32): 2,0 % дан кўп эмас. Аниқлашни қуритгич шкафида 105 °C хароратда олиб борилади.

**Натрий бензолсульфонат [Sodium benzenesulfonate].**  $C_6H_5SO_3Na$ . (М.м. 180,16). 1196600. [CAS: 515-42-4].

Оқ кристалл кукун, сувда эрийди.

**Натрий бикарбонат [Sodium bicarbonate].** 1081300. [CAS: 144-55-8].

*Натрий гидрокарбонат R* га қаралсин.

**Натрий бромид [Sodium bromide].** 1154300. [CAS: 7647-15-6].

*Натрий бромид (0190)* га қаралсин.

**Натрий бутансульфонат [Sodium butane sulphonate].**  $C_4H_9NaO_3S$ . (М.м. 160,2). 1115600. [CAS: 2386-54-1].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 300 °C дан юқори.

**Натрий висмутат [Sodium bismuthate].**  $NaBiO_3$ . (М.м. 280,0). 1079000. [CAS: 12232-99-1].

*Миқдори:* 85,0 % дан кам эмас.

Сариқ ёки сарғиш-жигарранг рангли кукун. Намлик ёки юқори ҳарорат таъсирида аста-секин емирилади, совуқ сувда деярли эримайди.

*Миқдорий таҳлил.* 0,200 г ни 10 мл 200 г/л калий йодид эритмаси *R* да суспензияланади, 20 мл суюлтирилган сульфат кислотаси *R* қўшилади ва 0,1 М натрий тиосульфат эритмасида зарғалдоқ ранггача титрланади, индикатор сифатида 1 мл крахмал эритмаси *R* дан фойдаланади.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфат эритмаси 14,00 мг  $NaBiO_3$  га тўғри келади.

**Натрий вольфрамат [Sodium tungstate].**  $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 329,9). 1084700. [CAS: 10213-10-2]. Натрий вольфрамат дигидрат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки рангсиз кристаллар. Сувда осон эриб, шаффоф эритма ҳосил қилади, 96 % спиртда амалда эримайди.

**Натрий гексансульфонат [Sodium hexanesulphonate].**  $C_6H_{13}NaO_3S$ . (М.м. 188,2). 1081200. [CAS: 2832-45-3].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун. Сувда осон эрийди.

**Натрий гексансульфонат моногидрати [Sodium hexanesulphonate monohydrate].**  $C_6H_{13}NaO_3S \cdot H_2O$ . (М.м. 206,2). 1161500. [CAS: 207300-91-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун. Сувда эрийди.

**Натрий гексансульфонат моногидрати ион-жуфт хроматографияси учун [Sodium hexanesulfonate monohydrate for ion-pair chromatography].**  $C_6H_{13}NaO_3S \cdot H_2O$ . (М.м. 206,2). 1182300. [CAS: 207300-91-2].

*Миқдори:* 99,0 % дан кам эмас.

**Натрий гептансульфонат [Sodium heptanesulphonate].**  $C_7H_{15}NaO_3S$ . (М.м. 202,3). 1081000. [CAS: 22767-50-6].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллсимон масса. Сувда осон эрийди, метанолда эрийди.

**Натрий гептансульфонат моногидрат [Sodium heptanesulphonate monohydrate].**  $C_7H_{15}NaO_3S \cdot H_2O$ . (М.м. 220,3). 1081100.

*Миқдори:* сувсиз моддага нисбатан ҳисобланганда 96 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда эрийди, сувсиз спиртда жуда секин эрийди.

*Сув (2.5.12).* 8 % дан кўп эмас. Аниқлаш 0,300 г да амалга оширилади.

*Миқдорий таҳлил.* 0,150 г ни 50 мл сирка кислота сувсиз *R* да эритилади ва 0,1 М хлорид кислота эритмасида потенциометрик (2.2.20) усулда титрланади.

1 мл 0,1 М хлорид кислота эритмаси 20,22 мг  $C_7H_{15}NaO_3S$  га мос келади.

**Натрий гидрокарбонат [Sodium hydrogen carbonate].** 1081300. [CAS: 144-55-8].

*Натрий гидрокарбонат (0195)* га қаралсин.

**Натрий гидрокарбонат эритмаси [Sodium hydrogen carbonate solution].** 1081301.

42 г/л *натрий гидрокарбонат R* эритмаси.

**Натрий гидроксид [Sodium hydroxide].** 1081400. [CAS: 1310-73-2].

*Натрия гидроксид (0677)* га қаралсин.

**Натрий гидроксид эритмаси [Sodium hydroxide solution].** 1081401.

20,0 г *натрий гидроксид R* ни сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан ҳажми 100,0 мл гача етказилади. Эритма концентрацияси 1 М хлорид кислота эритмаси билан титрлаш орқали аниқланиб, индикатор сифатида метил зарғалдоқ эритмаси *R* ишлатилади; агар керак бўлса эритма концентрацияси оширилади ёки 200 г/л га қадар суюлтирилади.

**Натрий гидроксид эритмаси, суюлтирилган [Sodium hydroxide solution, dilute].** 1081402.

8,5 г *натрий гидроксид R* ни сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритма ҳажми 100 мл гача етказилади.

**Натрий гидроксид эритмаси, метанолли [Sodium hydroxide solution, methanolic].** 1081403.

40 мг *натрий гидроксид R* ни 50 мл сув *R* да эритилади, олинган эритма совитилади ва 50 мл метанол *R* қўшилади.

**Натрий гидроксид эритмаси, концентранган [Sodium hydroxide solution, strong].** 1081404.

42 г *натрий гидроксид R* ни сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритма ҳажмини 100 мл гача етказилади.

**Натрий гидроксид эритмаси, метанолли R1 [Sodium hydroxide solution, methanolic R1].** 1081405.

200 мг *натрий гидроксид R* ни сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан ҳажми 50,0 мл гача етказилади, олинган эритма совитилади ва 50 мл метанол *R* қўшилади.

**Натрий гидроксид эритмаси, углерод диоксиди сақламаган [Sodium hydroxide solution, carbonate-free].** 1081406.

*Натрий гидроксид R* ни 500 г/мл концентрацияга қадар углерод диоксиди сақламаган сув *R* да эритилади ва тиндириб қўйилади. Шаффоф эритма углерод диоксиди таъсирдан химоялаш чораларини кўрган ҳолда декантацияланади.

**4 М Натрий гидроксид эритмаси. [4 M Sodium hydroxide]. 1081407.**

168 г *натрий гидроксид R* таркибида *углерод диоксид сақламаган сув R* да эритилади ва шу эритма билан ҳажми 1,0 л гача етказилади.

**Натрий гидросульфат [Sodium hydrogensulphate]. NaHSO<sub>4</sub>. (М.м. 120,1). 1131900. [CAS: 7681-38-1].**

Натрий бисульфат.

Сувда осон эрийди, қайнаётган сувда жуда осон эрийди. 96 % спиртда натрий сульфат ва эркин сульфат кислотага парчаланаяди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 315 °C атрофида.

**Натрий гидросульфит [Sodium hydrogensulphite]. NaHSO<sub>3</sub>. (М.м. 104,1). 1115700. [CAS: 7631-90-5].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда ўртача эрийди.

Ҳавода қисман олтингугурт диоксидини йўқотади ва босқичма-босқич сульфатга кадар оксидланади.

**Натрий гипобромит эритмаси [Sodium hypobromite solution]. 1081500.**

20 мл *натрий гидроксид концентранган эритмаси* ва 500 мл *сув R* ни муз ҳаммомида аралаштирилади, 5 мл *бром эритмаси R* қўшилади ва эригунча эҳтиётлик билан аралаштирилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Натрий гипофосфит [Sodium hypophosphite]. NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. (М.м. 106,0). 1081700. [CAS: 10039-56-2].**  
Натрий фосфинат моногидрати.

Оқ кристалл кукун ёки рангсиз кристаллар. Гигроскопик, сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

*Сақланиши:* герметик идишда.

**Натрий гипохлорит эритмаси, концентранган [Sodium hypochlorite solution, strong]. 1081600.**

*Миқдори:* 25 г/л дан кам бўлмаган ва 30 г/л дан ортик бўлмаган фаол хлор тутати.

Сариқ рангли суюқлик, ишқорий реакцияга эга.

*Миқдорий таҳлил.* 50 мл *сув R* колбага кетма-кетликда 1 г *калий йодид R* ва 12,5 мл *суюлтирилган сирка кислота R* ва 10,0 мл концентранган натрий гипохлорит эритмаси қўшилади, *сув R* билан 100,0 мл ҳажмгача етказилади. Олинган эритмадан 10,0 мл олиб реактивли колбага солинади ва 0,1 М *натрий тиосульфат эритмаси билан титрланади*, индикатор сифатида 1 мл *крахмал эритмаси R* дан фойдаланади.

1 мл 0,1 М *натрий тиосульфат эритмаси* 3,546 мг фаол хлорга мос келади.

*Сақланиши:* ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Натрий гликохолат [Sodium glycocholate]. C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>NNaO<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O. (М.м. 523,6). 1155500. [CAS: 207300-80-9].**

Натрий [(3,7,12-тригидрокси-5-холан-24-оил)амино] ацетат дигидрат. *N*-[(3,5,7,12)-3,7,12-Тригидрокси-24-оксохолан-24-ил]глицин монопотрий тузи дигидрат.

*Миқдори:* 97 % дан кам бўлмаган C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>NNaO<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O.

**Натрий глюкуронат [Sodium glucuronate]. C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NaO<sub>7</sub>·H<sub>2</sub>O. (М.м. 234,1). 1080900.**

Натрий D-глюкуронат моногидрат.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 21,5° атрофида, 20 г/л эритмада аниқланади.

**Натрий дезоксирибонуклеат [Sodium deoxyribonucleate]. (85 % 2 × 10<sup>7</sup> атрофида ёки ундан ортик молекуляр массага эга) 1079900.**

[CAS: 73049-39-5].

Оқ рангли толасимон модда; бузоқлар тимусидан олинади.

*Яроқлилик синов.* 10 мг ни *имидазол буфер эритмаси pH 6,5 R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу буфер эритма билан 10,0 мл гача етказилади (А эритмаси). 2,0 мл А эритмаси *имидазол буфер эритмаси pH 6,5 R* билан 50,0 мл ҳажмгача етказилади. Олинган эритманинг оптик зичлиги (2.2.25) 260 нм тўлқин узунлигида ўлчанганда 0,4 дан 0,8 гача бўлиши керак.

0,5 мл А эритмасига 0,5 мл *имидазол буфер эритмаси pH 6,5 R*, 3 мл 25 г/л (HClO<sub>4</sub>) перхлорат кислота қўшилганда, чўкма ҳосил бўлади, уни центрифугаланади. Чўкинди усти суюқлигининг 260 нм тўлқин узунлигидаги оптик зичлиги, компенсацион суюқлик сифатида 1 мл *имидазол буфер эритмаси pH 6,5 R* ва 3 мл 25 г/л (HClO<sub>4</sub>) перхлорат кислота эритмаси аралашмасидан фойдаланилган ҳолда ўлчанганда 0,3 дан кўп бўлмаслиги лозим.

Иккита пробирканинг ҳар бирига 0,5 мл А эритма ва *солиштирилувчи эритма сифатида* таркибида 10 ХБ/мл *имидазол буфер эритмаси pH 6,5 R* бўлган 0,5 мл *стрептодорназа қўшилади*. Битта пробиркага шу заҳоти 3 мл 25 г/л (HClO<sub>4</sub>) перхлорат кислота эритмаси қўшилади, чўкма ҳосил бўлиб, уни центрифугаланади ва чўкинди усти суюқлиги йиғилади (а). Бошқа пробиркани 37 °C ҳароратда 15 минут давомида қиздирилади, 3 мл 25 г/л (HClO<sub>4</sub>) перхлорат кислота эритмаси қўшилади, центрифугаланади ва чўкинди усти суюқлиги йиғилади (б). Чўкинди усти суюқлигининг (б), оптик зичлигини 260 нм тўлқин узунлигида таккослаш эритмаси сифатида чўкинди усти суюқлиги (а) дан фойдаланган ҳолда ўлчанади. Оптик зичлиги кўпи билан 0,15 дан кам бўлмаслиги лозим.

**Натрий дезоксихолат [Sodium deoxycholate]. C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NaO<sub>4</sub>. (М.м. 414,6). 1131800. [CAS: 302-95-4].**

Натрий 3α,12α-дигидрокси-5β-холан-24-оат.

**Натрий декансульфонат [Sodium decanesulphonate]. C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>3</sub>S. (М.м. 244,3). 1079800. [CAS: 13419-61-9].**

Кристалл кукун ёки оқ ёки деярли оқ рангли ёрмалар. Сувда осон эрийди, метанолда эрийди.

**Натрий децилсульфат [Sodium decylsulphate]. C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>4</sub>S. (М.м. 260,3). 1138600. [CAS: 142-87-0].**

*Миқдори:* 95,0 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун. Сувда осон эрийди.

**Натрий дигидрофосфат [Sodium dihydrogen phosphate]. 1080100. [CAS: 13472-35-0].**

*Натрий дигидрофосфат дигидрати (0194)* га қаралсин.

**Натрий дигидрофосфат моногидрати [Sodium dihydrogen phosphate monohydrate]. NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O. (М.м. 138,0). 1080300. [CAS: 10049-21-5].**

Оқ ёки деярли оқ рангли, бироз тарқалувчан кристаллар ёки гранулалар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эрмайди.

*Сақланиши:* герметик идишда.



**Натрий дигидрофосфат, сувсиз [Sodium dihydrogenphosphate, anhydrous].**  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

(М.м. 120,0). 1080200. [CAS: 7558-80-7].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, гигроскопик.

Сақланиши: герметик идишда.

**Натрий диоктилъ сульфосукцинат[Sodium dioctyl sulfosuccinate].**  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NaO}_7\text{S}$ . (М.м. 444,6). 1170800. [CAS: 577-11-7].

Натрий 1,4-бис[(2-этилгексил)окси]-1,4-диоксобутан-2-сульфонат. 1,4-Бис(2-этилгексил) сульфобутандиеноат натрий тузи.

Оқ ёки деярли оқ рангли, қаттиқ мумсимон модда.

**Натрий дитионит [Sodium dithionite].**  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . (М.м. 174,1). 1080400. [CAS: 7775-14-6].

Оқ ёки кулрангсимон-оқ рангли кристалл кукун; ҳавода оксидланади. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Натрий диэтилдитиокарбамат [Sodium diethyldithiocarbamate].**  $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{NNaS}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 225,3). 1080000. [CAS: 20624-25-3].

Рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди. Сувли эритмаси рангсиз.

**Натрий додецилсульфат [Sodium dodecyl sulphate].** 1080500. [CAS: 151-21-3].

Натрий лаурилсульфат (0098) га қаралсин.

Миқдори: 99,0 %дан кам эмас.

**Натрий докузат [Docusate sodium].** 1034100. [CAS: 577-11-7].

Натрий докузат (1418) га қаралсин.

**Натрий йодид [Sodium iodide].** 1081800. [CAS: 7681-82-5].

Натрий йодид (0196) га қаралсин.

**Натрий карбонат [Sodium carbonate].** 1079200. [CAS: 6132-02-1].

Натрий карбонат декагидрати (0191) га қаралсин.

**Натрий карбонат моногидрати [Sodium carbonate monohydrate].** 1131700. [CAS: 5968-11-6].

Натрий карбонат моногидрати (0192) га қаралсин.

**Натрий карбонат эритмаси [Sodium carbonate solution].** 1079301.

106 г/л сувсиз натрий карбонат R эритмаси.

**Натрий карбонат эритмаси R1 [Sodium carbonate solution R1].** 1079302.

0,1 M натрий гидроксид эритмасидаги 20 г/л сувсиз натрий карбонат R нинг эритмаси.

**Натрий карбонат эритмаси R2. [Sodium carbonate solution R2].** 1079303.

0,2 M натрий гидроксид эритмасидаги 40 г/л сувсиз натрий карбонат R нинг эритмаси.

**Натрий карбонат, сувсиз [Sodium carbonate, anhydrous].**  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . (М.м. 106,0). 1079300. [CAS: 497-19-8].

Динатрий карбонат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, гигроскопик. Сувда осон эрийди.

Куритишдаги массанинг йўқотиш ҳарорати 300 °C атрофида, 1 % дан кам бўлмаслиги керак.

Сақланиши: герметик идишда.

**Натрий кобальтинитрит [Sodium cobaltinitrite].**  $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ . (М.м. 403,9). 1079700. [CAS: 13600-98-1]. Натрий гексанитрокобальтат (III).

Зарғалдоқ-сарик рангдаги кукун. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Натрий кобальтинитрит эритмаси [Sodium cobaltinitrite solution].** 1079701.

100 г/л натрий кобальтинитрит R эритмаси. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Натрий лаурил сульфат [Sodium lauryl sulfate].** 1081900. [CAS: 151-21-3].

Натрий лаурилсульфат R га қаралсин.

**Натрий лаурилсульфат [Sodium lauril sulfate].** 1081900. [CAS: 151-21-3].

Натрий лаурилсульфат (0098) га қаралсин.

**Натрий лаурилсульфонат хроматография учун [Sodium laurylsulphonate for chromatography].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 272,4). 1132000. [CAS: 2386-53-0].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун ёки кристаллар, сувда осон эрийди.

Сув R да аниқланадиган оптик зичлик  $A_{1\text{cm}}^{5\%}$  (2.2.25): 210 нм да 0,05 атрофида; 220 нм да 0,03 атрофида; 230 нм да 0,02 атрофида; 500 нм да 0,02 атрофида.

**Натрий метабисульфит [Sodium metabisulphite].** 1082000. [CAS: 7681-57-4].

Натрий метабисульфит (0849) га қаралсин.

**Натрий метансульфонат [Sodium methanesulphonate].**  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{Na}$ . (М.м. 118,1). 1082100. [CAS: 2386-57-4].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, гигроскопик.

Сақланиши: герметик идишда.

**Натрий молибдат [Sodium molybdate].**  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 242,0). 1082200. [CAS: 10102-40-6]. Динатрий молибдат дигидрат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, ёки рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди.

**Натрий нафтохинонсульфонат [Sodium naphthoquinonesulfonate].**  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{NaO}_5\text{S}$ . (М.м. 260,2). 1082300. [CAS: 521-24-4].

Натрий 1,2-нафтохинон-4-сульфонат.

Сарик ёки зарғалдоқ-сарик рангли кристалл кукун, сувда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эримайди.

**Натрий нитрат [Sodium nitrate].**  $\text{NaNO}_3$ . (М.м. 85,0). 1082400. [CAS: 7631-99-4].

Оқ ёки деярли оқ рангли ёки рангсиз кукун ёки грануларлар, шаффоф кристаллар, ҳавода суюқланади. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Натрий нитрит [Sodium nitrite].**  $\text{NaNO}_2$ . (М.м. 69,0). 1082500. [CAS: 7632-00-0].

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли грануланган кукун ёки озрок сариқ рангли кристалл кукун. Сувда осон эрийди.

Миқдорий таҳлил. 0,100 г натрий нитрит 50 мл сув *R* да эритилади. Ҳосил бўлган эритмага 50 мл 0,02 *M* калий перманганат эритмаси ва 15 мл суюлтирилган сульфат кислота *R* қўшилади ва сўнгра 3 г калий йодид *R* қўшилади. 0,1 *M* натрий тиосульфат эритмаси билан титрланади. Индикатор сифатида 1,0 мл крахмал эритмаси *R* дан фойдаланиб, уни титрлашни охирида қўшилади.

1 мл 0,02 *M* калий перманганат эритмасига 3,450 мг  $\text{NaNO}_2$  мос келади.

**Натрий нитрит эритмаси [Sodium nitrite solution].** 1082501.

100 г/л натрий нитрит *R* эритмаси.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Натрий нитропруссид [Sodium nitroprusside].**  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 298,0). 1082600. [CAS: 13755-38-9].

Натрий пентацианонитрозилферрат (III) дигидрат.

Қизғиш-жигарранг рангли кукун ёки кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Натрий оксалат [Sodium oxalate].**  $\text{C}_2\text{Na}_2\text{O}_4$ . (М.м. 134,0). 1082900. [CAS: 62-76-0].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда эрийди, 96 % спиртда амалда эрмайди.

**Натрий оксидронат [Sodium oxidronate].**  $\text{CH}_4\text{Na}_2\text{O}_7\text{P}_2$  (М.м. 236,0). 1194000. [CAS: 14255-61-9].

Натрий гидроксиметилендифосфонат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун ёки рангсиз кристаллар. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда жуда кам эрийди, метиленхлоридда амалда эрмайди.

**Натрий октансульфонат [Sodium octanesulphonate].**  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 216,3). 1082700. [CAS: 5324-84-5].

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки ёрмалар. Сувда осон эрийди, метанолда эрийди.

Оптик зичлик (2.2.25). 54 г/л эритманинг оптик зичлиги 200 нм тўлқин узунлигида 0,10 кўп ва 250 нм тўлқин узунлигида эса 0,01 кўп бўлмаслиги керак.

**Натрий октансульфонат моногидрат [Sodium octanesulphonate monohydrate].**  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 234,3). 1176700. [CAS: 207596-29-0].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

**Натрий октилсульфат [Sodium octylsulphate].**  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_4\text{S}$ . (М.м. 232,3). 1082800. [CAS: 142-31-4].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки ёрмалар. Сувда осон эрийди, метанолда эрийди.

**Натрий пентансульфонат [Sodium pentanesulphonate].**  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 174,2). 1083000. [CAS: 22767-49-3].

Оқ ёки деярли оқ рангли қаттиқ кристалл модда. Сувда эрийди.

**Натрий пентансульфонат моногидрат [Sodium pentanesulphonate monohydrate].**  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 192,2). 1132100. [CAS: 207605-40-1].

Оқ ёки деярли оқ рангли қаттиқ кристалл модда. Сувда эрийди.

**Натрий пентансульфонат моногидрат R1 [Sodium pentanesulphonate monohydrate R1].**  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 192,2). 1172500. [CAS: 207605-40-1].

Миқдори: 99 % дан кам бўлмаган  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

**Натрий перйодат [Sodium periodate].**  $\text{NaIO}_4$ . (М.м. 213,9). 1083200. [CAS: 7790-28-5].

Натрий метаперйодат.

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки кристаллар.

Сув ва минерал кислоталарда эрийди.

**Натрий перйодат эритмаси [Sodium periodate solution].** 1083201.

Сув *R* да 1,07 г натрий перйодат *R* эритилади. Ҳосил бўлган эритмага 5 мл суюлтирилган сульфат кислота *R* қўшилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади. Эритма ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Натрий перхлорат [Sodium perchlorate].**  $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 140,5). 1083100. [CAS: 7791-07-3].

Миқдори: 99 % дан кам бўлмаган  $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар, ҳавода суюқланади. Сувда жуда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Натрий пикрат ишқорий эритмаси [Sodium picrate solution, alkaline].** 1083300.

20 мл пикрин кислота эритмаси *R* 10 мл 50 г/л натрий гидроксид эритмаси *R* билан аралаштирилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

Сақланиши: тайёрланган вақтдан бошлаб 2 сутка давомида ишлатилади.

**Натрий пирофосфат [Sodium pyrophosphate].**  $\text{Na}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 446,1). 1083600. [CAS: 13472-36-1].

Тетранатрий дифосфат декагидрат.

Рангсиз, енгил учувчан кристаллар. Сувда осон эрийди.

**Натрий пируват [Sodium pyruvate].**  $\text{C}_3\text{H}_3\text{NaO}_3$ . (М.м. 110,0). 1204300. [CAS: 113-24-6].

2-оксопропан кислотанинг натрий тузи.

Сувда эрийдиган (100 мг/мл), оқ ёки хира сариқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 300 °C дан юқори.

**Натрий родизонат [Sodium rhodizonate].**  $\text{C}_6\text{Na}_2\text{O}_6$ . (М.м. 214,0). 1122300. [CAS: 523-21-7].

[(3,4,5,6-тетраоксоциклогекс-1-ен-1,2-илен)диокси]динатрий.

Бинафша рангли кристаллар. Зарғалдоқ-сарик эритма ҳосил қилиб сувда эрийди.

Эритмалари бекарор, фойдаланиладиган куни тайёрланади.

**Натрий салицилат [Sodium salicylate].** 1083700. [CAS: 54-21-7].

Натрий салицилат (0413) га қаралсин.

**Натрий сахаринат [Saccharin sodium].** 1131400. [CAS: 128-44-9].

*Натрий сахаринат (0787) га қаралсин.*

**Натрий стеарил фумарат [Sodium stearyl fumarate].**  $C_{22}H_{39}NaO_4$ . 1195100. [CAS: 4070-80-8].

*Натрий стеарил фумарат (1567) га қаралсин.*

**Натрий сульфат декагидрат [Sodium sulfate decahydrate].**  $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ . (М.м. 322,2). 1132300. [CAS: 7727-73-3].

*Натрий сульфат декагидрат (0100) га қаралсин.*

**Натрий сульфат, сувсиз [Sodium sulphate, anhydrous].** 1083800. [CAS: 7757-82-6].

*Сувсиз натрий сульфат (0099) хусусий фармакопея мақоласида кўрсатилган талабларга мувофиқ сувсиз натрий сульфат 600 °C дан 700 °C гача оралиқда ёнади.*

*Қуришишдаги массанинг йўқотилиши (2.2.32). 0,5 % дан кўп эмас. Аниқлаш 130 °C ҳароратда амалга оширилади.*

**Натрий сульфат, сувсиз R1 [Sodium sulfate, anhydrous R1].** 1083801.

*Сувсиз натрий сульфат R учун белгиланган талабларга қуйидаги максимал таркиблар билан мос келади.*

Cl: 20 ppm.  
Pb: 10 ppm.  
As: 3 ppm.  
Ca: 50 ppm.  
Fe: 10 ppm.  
Mg: 10 ppm.

**Натрий сульфид [Sodium sulphide].**  $Na_2S \cdot 9H_2O$ . (М.м. 240,2). 1083900. [CAS: 1313-84-4].

*Динарий сульфид наонагидрат.*

*Рангсиз, тез сарғаювчи кристаллар, ҳавода тарқалувчан. Сувда жуда осон эрийди.*

*Сақланиши:* герметик идишда.

**Натрий сульфид эритмаси [Sodium sulphide solution].** 1083901.

*45 мл сув R — глицерин (85 %) R (10:29) эритувчилар аралашмасида 12 г натрий сульфид R ни киздириб эритилади, сўнгра совитилади ва эритма ҳажмини юқорида кўрсатилган эритувчилар аралашмаси билан 100 мл гача етказилади. Эритма рангсиз бўлиши керак.*

**Натрий сульфид эритмаси R1 [Sodium sulfide solution R1].** 1083902.

*Қуйидаги усулларнинг бири билан тайёрланади:*

– 5 г натрий сульфид R 10 мл сув R ва 30 мл глицерин R лардан иборат бўлган аралашмада эритилади.

– 5 г натрий гидроксид R 30 мл сув R ва 90 мл глицерин R лардан иборат бўлган аралашмада эритилади. Эритмани тенг икки қисмга бўлинади. Бир қисми совитиш жараёнида водород сульфид R билан тўйинтирилади, сўнгра иккала қисмлар аралаштирилади.

*Сақланиши:* тайёрлангандан сўнг ёруғликдан ҳимояланган жойда, тўлдирилган идишда 3 ой давомида сақланади.

**Натрий сульфит гептагидрат [Sodium sulphite heptahydrate].** 1084000. [CAS: 10102-15-5].

*Натрий сульфит гептагидрат (0776) га қаралсин.*

**Натрий сульфит, сувсиз [Sodium sulfite, anhydrous].** 1084100. [CAS: 7757-83-7].

*Натрий сульфит (0775) га қаралсин.*

**Натрий тартарат [Sodium tartrate].**

$C_4H_4Na_2O_6 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 230,1). 1084200.

[CAS: 6106-24-7].

*Динарий (2R,3R)-2,3-дигидроксидибутандиоат дигидрат.*

*Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар ёки гранулалар. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда деярли эримайди.*

**Натрий тауродексоксихолат [Sodium taurodeoxycholate].**  $C_{26}H_{44}NNaO_6S \cdot H_2O$ . (М.м. 539,7). 1155600. [CAS: 110026-03-4].

*Натрий 2-[(3,12-дигидроксиди-5-холан-24-оил)амино]этансульфонат моногидрат. 2-[[[(3,5,12)-3,12-Дигидроксиди-24-оксохолан-24-ил]амино]этансульфон кислота, мононатрийли тузи, моногидрат.*

*Миқдори:* 94 % дан кўп бўлмаган  $C_{26}H_{44}NNaO_6S \cdot H_2O$ .

**Натрий тетрагидроборат [Sodium tetrahydroborate].**  $NaBH_4$ . (М.м. 37,8). 1146900. [CAS: 16940-66-2].

*Натрий борогидрид.*

*Рангсиз, гигроскопик кристаллар, сувда осон эрийди, сувсиз спиртда эрийди. Юқори ҳароратда парчаланади ёки кислоталар иштирокида ёки баъзи металл тузлари билан бура ва водород ҳосил қилади.*

*Сақланиши:* герметик идишда.

**Натрий тетрагидроборатнинг қайтарувчи эритмаси [Sodium tetrahydroborate reducing solution].** 1146901.

*Магнит аралаштиргичли 500 мл ўлчов колбасига 100 мл атрофида сув R ва устига 5,0 г натрий гидроксид R грануласи ҳамда 2,5 г натрий тетрагидро-борат R солинади, эригунча аралаштирилади. Сув R билан 500,0 мл гача суюлтирилади ва яна аралаштирилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.*

**Натрий тетрафенилборат [Sodium tetraphenylborate].**  $NaB(C_6H_5)_4$ . (М.м. 342,2). 1084400. [CAS: 143-66-8].

*Оқ ёки бироз сарғишсимон рангли ҳажми кенг кукун. Сувда ва ацетонда осон эрийди.*

**Натрий тетрафенилборат эритмаси. [Sodium tetraphenylborate solution].** 1084401.

*10 г/л натрий тетрафенилборат R эритмаси.*

*Сақланиши:* тайёрлангандан сўнг 1 ҳафта давомида фойдаланилади.

**Натрий тиогликолят [Sodium thioglycollate].**  $C_2H_3NaO_2S$ . (М.м. 114,1). 1084500. [CAS: 367-51-1].

*Натрия меркаптоацетат.*

*Оқ ёки деярли оқ рангли грануланган кукун ёки кристаллар. Гигроскопик, сувда ва метанолда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.*

*Сақланиши:* герметик идишда сақланади.

**Натрий тиосульфат [Sodium thiosulphate].** 1084600. [CAS: 10102-17-7].

*Натрий тиосульфат (0414) га қаралсин.*

**Натрий тиосульфат, сувсиз [Sodium thiosulfate, anhydrous].**  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . (М.м. 158,1). 1180700. [CAS: 7772-98-7].

Динатрий тиосульфат.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас.

**Натрий флуоресцеинат [Sodium fluoresceinate].**  $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Na}_2\text{O}_5$ . (М.м. 376,3). 1080700. [CAS: 518-47-8].

Шульц кўрсаткичи № 880.

Ранг кўрсаткичи № 45350.

Флуоресцеин натрий. Динатрий 2-(3-оксо-6-оксидо-3Н-ксантен-9-ил)бензоат.

Зарғалдоқ-қизил рангли кукун. Сувда осон эрийди. Сувли эритмалари интенсив сарғиш-яшил флуоресценцияга эга.

**Натрий формиат [Sodium formate].**  $\text{CHNaO}_2$ . (М.м. 68,0). 1122200. [CAS: 141-53-7].

Натрий метаноат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки суюқланувчан гранулалар. Сув ва глицеринда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 253 °C атрофида.

**Натрий фосфат додекагидрат [Trisodium phosphate dodecahydrate].**  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 380,1). 1094300. [CAS: 10101-89-0].

Тринатрий фосфат додекагидрат.

Рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда осон эрийди.

**Натрий фосфит пентагидрат [Sodium phosphite pentahydrate].**  $\text{Na}_2\text{HPO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 216,0). 1132200. [CAS: 13517-23-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллсимон кукун. Гигроскопик, сувда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Натрий фторид [Sodium fluoride].** 1080800. [CAS: 7681-49-4].

Натрий фторид (0514) га қаралсин.

**Натрий хлорид [Sodium chloride].** 1079500. [CAS: 7647-14-5].

Натрий хлорид (0193) га қаралсин.

**Натрий хлорид эритмаси [Sodium chloride solution].** 1079502.

20 % (м/м) натрий хлорид R эритмаси.

**Натрий хлорид эритмаси, тўйинган [Sodium chloride solution, saturated].** 1079503.

1 қисм натрий хлорид R, 2 қисм сув R билан аралаштирилади ва даврий равишда чайқатилади ва тиндирилади. Ишлатишдан аввал эритма декантация қилинади ва зарурат бўлган ҳолларда филтрланади.

**Натрий цетостеарилсульфат [Sodium cetostearyl sulphate].** 1079400.

Натрий цетостеарилсульфат (0847) га қаралсин.

**Натрий цитрат [Sodium citrate].** 1079600. [CAS: 6132-04-3].

Натрий цитрат (0412) га қаралсин.

**Натрий эдетат [Sodium edetate].** 1080600. [CAS: 6381-92-6].

Динатрий эдетат (0232) га қаралсин.

**Натрий-кальций эдетат [Sodium calcium edetate].** 1174000. [CAS: 62-33-9].

Натрий-кальций эдетат (0231) га қаралсин.

**Нафталин [Naphthalene].**  $\text{C}_{10}\text{H}_8$ . (М.м. 128,2). 1057100. [CAS: 91-20-3].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда эрийди. Суюқланиш ҳарорати: 80 °C атрофида.

Суюқлик сцинтилляцияси учун ишлатиладиган нафталин ўзининг тозалик даражасига мос келиши керак.

**2,3-нафталиндиамин [2,3-Naphthalenediamine].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$ . (М.м. 158,2). 1199700. [CAS: 771-97-1].

Нафталин-2,3-диамина. 2,3-диаминонафталин.

Жигаррангсимон-сарик рангли кристалл кукун. 96 % спиртда кам эрийди, ацетонда амалда эримайди.

Суюқланиш ҳарорати: 195 °C дан 198 °C гача.

**Нафтарсон [Naphtharson].**  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{AsN}_2\text{Na}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$ . (М.м. 576,3). 1121400. [CAS: 3688-92-4].

Торин. Динатрия 4-[(2-арсонофенил)азо]-3-гидрокси-нафталин-2,7-дисульфат.

Қизил рангли кукун. Сувда эрийди.

**Нафтарсон эритмаси [Naphtharson solution].** 1121401.

0,58 г/л нафтарсон R эритмаси.

Сезувчанликка синов. 50 мл 96 % спирт R га 20 мл сув R, 1 мл суюлтирилган сульфат кислота R ва 1 мл нафтарсон эритмаси қўшилади. Эритмани 0,025 M барий перхлорат эритмаси билан зарғалдоқ-сарик рангдан зарғалдоқ-пушти ранга ўтгунча титрланади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

Яроқлилик муддати 1 ҳафта.

**Нафтарсон эритмаси R1. [Naphtharson solution R1].** 1121402.

Ионсизлантирилган дистилланган сув R даги 1 г/л эритма.

Сезувчанликка синов. 50 мл 96 % спирт R га 20 мл сув R, 1 мл суюлтирилган сульфат кислота R1 ва 1 мл нафтарсон эритмаси R1 қўшилади. 0,025 M барий перхлорат эритмаси билан титрланади; ранг зарғалдоқ-сарикдан зарғалдоқ-пушти ранггача ўзгаради.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда; 1 ҳафта давомида фойдаланилади.

**Нафтиламин [Naphthylamine].**  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$ . (М.м. 143,2). 1057700. [CAS: 134-32-7].

1-Нафтиламин.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, ёруғлик ва ҳаво таъсирида пушти рангга киради. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 51 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**1-Нафтилсирка кислота [1-Naphthylacetic acid].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$ . (М.м. 186,2). 1148400. [CAS: 86-87-3].

(Нафталин-1-ил)сирка кислота.

Оқ ёки сариқ рангли кристалл кукун. Сувда жуда кам эрийди, ацетонда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 135 °C атрофида.

**Нафтилэтилендиамин дигидрохлорид [Naphthylethylenediamine dihydrochloride].**  $C_{12}H_{16}Cl_2N_2$ .

(М.м. 259,2). 1057800. [CAS: 1465-25-4].

N-(1-Нафтил)этилендиамин дигидрохлорид.

Таркибида кристаллизацион метанол сақлаши мумкин.

Оқ ёки сарғиш-оқ рангли кукун. Сувда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Нафтилэтилендиамин дигидрохлорид эритмаси [Naphthylethylenediamine dihydrochloride solution].** 1057801.

Сув R да 0,1 г нафтилэтилендиамин дигидрохлорид R эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**α-Нафтол [α-Naphthol].**  $C_{10}H_8O$ . (М.м. 144,2). 1057300. [CAS: 90-15-3].

1-Нафтол.

Оқ кристалл кукун ёки деярли оқ рангли ёки рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар, ёруғлик таъсирида қораяди. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 95 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**α-Нафтол эритмаси [α-Naphtholsolution].** 1057301.

0,10 г α-нафтол R 150 г/л натрий гидроксид R нинг 3 мл эритмасида эритилади ва эритма ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади..

**β-Нафтол [β-Naphthol].**  $C_{10}H_8O$ . (М.м. 144,2). 1057400. [CAS: 135-19-3].

2-Нафтол.

Пластинкалар ёки оқ ёки озроқ пушти рангли кристаллар. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда жуда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 122 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**β-Нафтол эритмаси [β-Naphthol solution].** 1057401.

5 г янги қайта кристалланган β-нафтол R ни 40 мл суюлтирилган натрий гидроксид эритмаси R да эритилади ва эритма ҳажмини сув R билан 100 мл гача етказилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**β-Нафтол эритмаси R1 [β-Naphthol solution R1].** 1057402.

3,0 мг β-нафтол R ни 50 мл сульфат кислота R да эритилади ва эритма ҳажмини шу кислота билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Нафтол сариғи [Naphthol yellow].**  $C_{10}H_5N_2NaO_5$ . (М.м. 256,2). 1136600.

2,4-Динитро-1-нафтолнинг натрийли тузи.

Зарғалдоқ-сариқ кукун ёки кристаллар, сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Нафтол сариғи S [Naphthol yellow S].**

$C_{10}H_4N_2Na_2O_8S$ . (М.м. 358,2). 1143800. [CAS: 846-70-8].

Ранг кўрсаткичи №. 10316.

8-Гидрокси-5,7-динитро-2-нафталинсульфон кислотасининг динатрийли тузи. Динатрий 5,7-динитро-8-оксидонафталин-2-сульфонат.

Сариқ ёки зарғалдоқ-сариқ кукун, сувда осон эрийди.

**Нафтолбензеин [Naphtholbenzein].**  $C_{27}H_{18}O_2$ . (М.м. 374,4). 1057600. [CAS: 145-50-6].

α-Нафтолбензеин. 4-[(4-Гидрокси-нафталин-1-ил) (фенил)метилиден]нафталин-1(4H)-он.

Жигаррангсимон-қизил кукун ёки ялтироқ жигар-рангсимон-қора рангли кристаллар, сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда ва 99,8 % сирка кислотада эрийди.

**Нафтолбензеин эритмаси [Naphtholbenzein solution].** 1057601.

2 г/л нафтолбензеин R 99,8 % сирка кислота R даги эритмаси.

Сезувчанликка синов. 50 мл 99,8 % сирка кислота R га 0,25 мл нафтолбензеин эритмаси қўшилганда жигарранг-симон-сариқ ранг ҳосил бўлади, сўнг 0,05 мл дан кўп бўлмаган 0,1 М перхлорат кислота эритмаси қўшилганда яшил рангга ўтиши керак.

**Неогесперидин [Neohesperidin].**  $C_{28}H_{34}O_{15}$ . (М.м. 610,6). 1182200. [CAS: 13241-33-3].

Гесперетин-7-неогесперидозид. (2S)-7-[[2-O-(6-Де-окси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил] окси]-5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он.

**Нерилацетат [Neryl acetate].**  $C_{12}H_{20}O_2$ . (М.м. 196,3). 1108000. [CAS: 141-12-8].

(Z)-3,7-Диметилокта-2.6-диенилацетат.

Рангсиз, мойсимон суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,907 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,460 атрофида.

Қайнаш ҳарорати<sub>25</sub>: 134 °C.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган нерилацетат, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Нероли мойи (1175) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 93,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Никел нитрат гексагидрати [Nickel nitrate hexahydrate].**  $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ . (М.м. 290,8). 1175300. [CAS: 13478-00-7].

**Никел сульфат [Nickel sulphate].**  $NiSO_4 \cdot 7H_2O$ . (М.м. 280,9). 1058000. [CAS: 10101-98-1].

Никел сульфат гептагидрати.

Яшил рангли кристаллар ёки кристаллсимон кукун. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Никел хлорид [Nickel chloride].**  $NiCl_2$ . (М.м. 129,6). 1057900. [CAS: 7718-54-9].

Никел хлорид сувсиз.

Сариқ рангли кристалл кукун. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди. Ҳавосиз шароитда

сублиматланади ва аммиакни осон ютади. Сувли эритмаси кислотали реакцияга эга.

**Никел-алюминий қотишмаси [Nickel-aluminium alloy]. 1058100.**

*Миқдори:* Аллюминий (Al; *А.м.* 26,98) 48 % дан 52 % гача ва никел (Ni; *А.м.* 58,70) 48 % дан 52 % гача.

Фойдаланишидан олдин майда кукунгача майдаланади (180) (2.9.12).

Сувда амалда эрмайди, минерал кислоталарда эрийди.

**Никель-алюминий қотишмаси, галогенлар сақламаган [Nickel-aluminium alloy (halogen-free)]. 1118100.**

48 % дан 52 % гача аллюминий (Al; *А.м.* 26,98) ва 48 % дан 52 % гача никел (Ni; *А.м.* 58,70) сақлайди.

Кулранг рангли майда кукун. Сувда амалда эрмайди, минерал кислоталарда тузлар ҳосил қилиб эрийди.

*Хлоридлар.* 0,001 % қўп эмас (10 ppm).

0,400 г ни 40 мл *нитрат кислота R* да эритилади, *эритма деярли қуригунга қадар* буглатилади. Қолдиқ сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 20,0 мл гача етказилади. Эритма тенг миқдорда икки пробиркага куйилади. Ҳар бир пробиркага 1,0 мл 0,1 *М* кумуш нитрат эритмаси қўшилади ва 15 мин дан сўнг филтрланади. Пробиркалардан биридаги олинган филтратга (10 мкг/мл хлорид-ион сақлаган) 0,2 мл натрий хлорид эритмасидан қўшилади (солиштирма эритма) 5 мин дан сўнг синалаётган эритманинг (аликвотанинг иккинчи ярмининг 1 мл 0,1 *М* кумуш нитрат эритмаси билан аралашмаси) опалесценцияси солиштирма эритма билан солиштирилади. Синалаётган эритманинг опалесценцияси солиштирма эритма опалесценциясидан ошмаслиги керак.

**Никотин кислота [Nicotinic acid]. 1158600.**  
[CAS: 59-67-6].

*Никотин кислота (0459)* га қаралсин.

**Никотинамид-аденин динуклеотид [Nicotinamide-adenine dinucleotide].**  $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$ . (*М.м.* 663). 1108100.  
[CAS: 53-84-9].  $NAD^+$ .

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, жуда гигроскопик. Сувда осон эрийди.

**Никотинамид-аденин динуклеотид эритмаси [Nicotinamide-adenine dinucleotide solution]. 1108101.**

40 мг *никотинамид-аденин динуклеотид R* сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритма ҳажми 10 мл гача етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Никотиноил гидразид [Nicotinoyl hydrazide].**  $C_6H_7N_3O$ . (*М.м.* 137,1). 1202400. [CAS: 553-53-7].

Пиридин-3-карбогидразид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун ёки кристаллсимон кукун, сувда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 160 °C атрофида.

**Нил кўки А [Nile blue A].**  $C_{20}H_{21}N_3O_5S$ . (*М.м.* 415,5). 1058200. [CAS: 3625-57-8].

Шульц кўрсаткичи № 1029.

Ранг кўрсаткичи № 51180.

2-Амино-9-(диэтиламино)бензо[*a*]феноксазиний кислотали сульфат.

Бронза ялтироқли яшил рангли кристалл кукун. 96 % спирт, 99,8% сирка кислота ва пиридинда ўртача эрийди.

*Оптик зичлик* (2.2.25). 0,005 г/л *спирт* (50 %, ҳажм/ҳажм) *R* даги эритма 640 нм тўлқин узунлигида максимум ютилишига эга.

**Нил кўки А эритмаси [Nile blue A solution]. 1058201.**

*Сувсиз сирка кислота R* даги Нил кўки А нинг 10 г/л эритмаси.

*Сезувчанликка синов.* 50 мл *сувсиз сирка кислота R* га 0,25 мл Нил кўки А эритмаси қўшилади; кўк ранг ҳосил бўлади. 0,1 мл дан қўп бўлмаган 0,1 *М* перхлорат кислота эритмаси қўшилганда мовий ранг ҳосил бўлиб, кўк-яшилрангга ўтади.

*Ранг ўзгариши:* pH 9,0-13,0 оралиғида кўкдан қизил рангга ўтади.

**Нингидрин [Ninhydrin].**  $C_9H_4O_3 \cdot H_2O$ . (*М.м.* 178,1). 1058300. [CAS: 485-47-2].

1,2,3-Индантрион моногидрат.

Оқ ёки озроқ сарик рангли кристаллсимон кукун. Сув ва 96 % спиртда эрийди.

*Сақланиши:* ёруғликдан химояланган жойда.

**Нингидрин ва қалай (II) хлорид реактиви [Ninhydrin and stannous chloride reagent]. 1058301.**

0,2 г *нингидрин R* 4 мл иссиқ сув *R* да эритилади, 5 мл 1,6 г/л қалай (II) хлорид *R* эритмасидан қўшилади, 30 мин қолдирилади, филтрланади ва 2 °C дан 8 °C гача ҳароратда сақланади.

Бевосита фойдаланишидан аввал 2,5 мл олинган эритмага 5 мл сув *R* ва 45 мл 2-пропанол *R* қўшилади.

**Нингидрин эритмаси [Ninhydrin solution]. 1058303.**

*Нингидрин R* нинг суюлтирилган сирка кислота *R* – бутанол *R* (5:95 ҳажм/ҳажм) эритувчилар аралашмасидаги 2 г/л эритмаси.

**Нингидрин эритмаси R1 [Ninhydrin solution R1]. 1058304.**

1,0 г *нингидрин R* 50 мл 96 % *спирт R* эритилади ва 10 мл 99,8 % сирка кислота *R* қўшилади.

**Нингидрин эритмаси R2 [Ninhydrin solution R2]. 1058305.**

3 г *нингидрин R* 100 мл 45,5 г/л *натрий метаби-сульфит R* эритмасида эритилади.

**Нингидрин эритмаси R3 [Ninhydrin solution R3]. 1058306.**

*Нингидрин R* нинг сувсиз сирка кислота *R* – бутанол *R* (5:95 ҳажм/ҳажм) эритувчилар аралашмасидаги 4 г/л эритмаси.

**Нингидрин эритмаси R4 [Ninhydrin solution R4]. 1058307.**

*Нингидрин R* нинг 99,8 % сирка кислота *R* – 2-пропанол *R* (5:95 ҳажм/ҳажм) эритувчилар аралашмасидаги 3 г/л эритмаси.

**Нитразепам [Nitrazepam]. 1143900.**  
[CAS: 146-22-5].

*Нитразепам (0415)* га қаралсин.

**Нитрат кислота [Nitric acid].**  $HNO_3$ . (*М.м.* 63,0). 1058400. [CAS: 7697-37-2].

*Миқдори:* 63,0 % (м/м) дан кам эмас ва 70,0 % (м/м) дан кўп эмас.

Шаффоф, рангсиз ёки деярли рангсиз суюқлик, сув билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,384 дан 1,416 гача.

10 г/л эритма кучли кислота ҳисобланади ва нитратларга хос реакцияни беради (2.3.1).

*Ташиқи кўриниши* (2.2.1). Нитрат кислота тиник бўлиши керак.

*Ранглилик* (2.2.2, усул II). Нитрат кислотанинг ранги эталон  $Y_6$  га нисбатан интенсив бўлмаслиги лозим.

*Хлоридлар* (2.4.4). 0,5 ppm дан кўп эмас.

5 г нитрат кислотага 10 мл сув  $R$  ва 0,3 мл қумуш нитрат эритмаси  $R_2$  дан қўшилади ҳамда 2 мин давомида ёруғликдан ҳимояланган жойда сақланади. Олинган эритма хлоридлар синовига жавоб бериши керак. Эталон тайёрлашда 13 мл сув  $R$ , 0,5 мл нитрат кислота  $R$ , 0,5 мл хлорид эталон эритмаси (5 ppm  $Cl$ )  $R$  ва 0,3 мл қумуш нитрат эритмаси  $R_2$  аралашмасидан фойдаланилади.

*Сульфатлар* (2.4.13). 2 ppm дан кўп эмас.

10 г нитрат кислотага 0,2 г натрий карбонат  $R$  қўшилади ва қуригунча буғлатилади; қолдиқ 15 мл дистилланган сув  $R$  да эритилади. Олинган эритма сульфатлар синовига жавоб бериши керак. Эталон тайёрлашда 2 мл сульфат эталон эритмаси (10 ppm  $SO_4$ )  $R$  ва 13 мл дистилланган сув  $R$  дан фойдаланилади.

*Мишьяк* (2.4.2,  $A$  усул) 0,02 ppm дан кўп эмас.

50 г нитрат кислотага 0,5 мл сульфат кислота  $R$  қўшилади ва оқ буғлар ҳосил бўлгунча эҳтиёткорлик билан қиздирилади. Қолган қолдиққа 1 мл 100 г/л гидроксиламин гидрохлорид  $R$  қўшилади ва сув  $R$  билан эритманинг ҳажми 2 мл га етказилади. Олинган эритма мишьяк учун синовга жавоб бериши керак. Эталон тайёрлашда 1,0 мл мишьяк эталон эритмаси (1 ppm  $As$ )  $R$  дан фойдаланилади.

*Темир* (2.4.9). 1 ppm дан кўп эмас.

Сульфат қулига мос синов ўтказишда олинган қолдиқни 1 мл суюлтирилган хлорид кислота  $R$  да эритилади ва сув  $R$  билан эритма ҳажми 50 мл гача етказилади. Ҳосил бўлган эритмадан 5 мл олиб сув  $R$  билан эритмани ҳажми 10 мл га етказилади. Олинган эритма темир синовига жавоб бериши керак.

*Оғир металллар* (2.4.8,  $A$  усул). 2 ppm дан кўп эмас.

Темирга мос синов учун тайёрланган эритмадан 10 мл олиб, сув  $R$  билан эритманинг ҳажми 20 мл га етказилади. 12 мл олинган эритма оғир металлларни синовига жавоб бериши керак. Эталон тайёрлашда кўрғошин эталон эритмаси (2 ppm  $Pb$ )  $R$  дан фойдаланилади.

*Сульфат қули.* 0,001 % дан кўп эмас.

100 г нитрат кислота эҳтиёткорлик билан қуригунча буғлатилади; қолган қолдиқ бир неча томчи сульфат кислота  $R$  билан намланади ва оч қизил рангга киргунча қиздирилади.

*Миқдорий таҳлил.* 1,50 г нитрат кислотага 50 мл атрофида сув  $R$  қўшилади ва 1  $M$  натрий гидроксид эритмаси билан титрланади, индикатор сифатида 0,1 мл метил қизили эритмаси  $R$  дан фойдаланилади.

1 мл 1  $M$  натрий гидроксид эритмасига 63,0 мг  $HNO_3$  мос келади.

*Сақланиши:* ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Нитрат кислота, кадмий ва кўрғошин сақламаган [Nitric acid, cadmium- and lead-free]. 1058401.**

*Нитрат кислота  $R$*  га қўйиладиган талабларга мос келиши ва қуйидаги қўшимча синовларига жавоб бериши керак.

*Синалаётган эритма.* 100 г нитрат кислота  $R$  га 0,1 г сувсиз натрий карбонат  $R$  қўшилади ва қуригунча буғлатилади; қолдиқни сув  $R$  да кучсиз қиздириш билан эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 50,0 мл га етказилади.

*Кадмий:* 0,1 ppm дан кўп эмас.

Атом-абсорбцион спектроскопия (2.2.23, II усул).

*Нурланиш манбайи:* ичи бўш кадмий катодли лампа.

*Тўлқин узунлиги:* 228,8 нм.

*Атомизация учун ускуна:* ҳаво-ацетилен алангаси ёки ҳаво-пропанли аланга.

*Кўрғошин:* 0,1 ppm дан кўп эмас.

Атом-абсорбцион спектроскопия (2.2.23, усул II).

*Нурланиш манбайи:* кадмий катодли ичи бўш лампа.

*Тўлқин узунлиги:* 283,3 нм ёки 217,0 нм.

*Атомизация учун ускуна:* ҳаво-ацетиленли аланга.

**Нитрат кислота, кўрғошин сақламаган [Nitric acid, lead-free]. 1058403.**

*Нитрат кислота  $R$*  га қўйиладиган талабларга мос келиши ва қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

*Кўрғошин:* 0,1 ppm дан кўп эмас.

Атом-абсорбцион спектрометрия (2.2.23, усул II).

*Синалаётган эритма.* 100 г нитрат кислота  $R$  га 0,1 г натрий карбонат, сувсиз  $R$  қўшилади, қуригунча буғлатилади; қолдиқни сув  $R$  да кучсиз қиздириш орқали эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 50,0 мл га етказилади.

*Нурланиш манбайи:* ичи бўш кадмий катодли лампа.

*Тўлқин узунлиги:* 283,3 нм ёки 217,0 нм.

*Атомизация учун ускуна:* ҳаво-ацетиленли аланга.

**Нитрат кислота, кўрғошин сақламаган  $R_1$  [Nitric acid, lead-free  $R_1$ ]. 1058405.**

1 мкг/кг дан кўп бўлмаган кўрғошин сақлайдиган нитрат кислота  $R$ .

**Нитрат кислота, кўрғошин сақламаган, суюлтирилган [Nitric acid, lead-free, dilute]. 1058406.**

5 г кўрғошин сақламаган нитрат кислота  $R_1$  га ионсизлантирилган дистилланган сув  $R$  қўшиб, эритманинг ҳажми 100 мл га етказилади.

**Нитрат кислота, никель сақламаган [Nitric acid, nickel-free]. 1058408.**

*Нитрат кислота  $R$*  га қўйиладиган талабларга мос келиши ва қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

*Никель:* 0,005 ppm дан кўп эмас.

**Нитрат кислота, оғир металллар сақламаган [Nitric acid, heavy metal-free]. 1058404.**

*Нитрат кислота  $R$*  га қўйиладиган талабларга мос келиши ва таркибида концентрацияси қуйида кўрсатилган концентрациялардан юқори бўлган оғир металллар сақламаслиги керак:

As: 0,005 ppm.

Cd: 0,005 ppm.

Cu: 0,001 ppm.

Fe: 0,02 ppm.

Hg: 0,002 ppm.

Ni: 0,005 ppm.

Pb: 0,001 ppm.

Zn: 0,01 ppm.

**Нитрат кислота, суюлтирилган [Nitric acid, dilute]. 1058402.**

Таркибида 125 г/л атрофида  $\text{HNO}_3$  (М.м. 63,0). сақлайди.

20 г нитрат кислота *R* га сув *R* қўшиб, эритманинг ҳажми 100 мл гача етказилади.

**Нитрат кислота, суюлтирилган R1 [Nitric acid, dilute R1]. 1058407.**

40 г нитрат кислота *R* га сув *R* қўшиб, эритманинг ҳажми 100 мл га етказилади.

**Нитрат кислота, суюлтирилган R2 [Nitric acid, dilute R2]. 1058409.**

30 г нитрат кислота *R* га сув *R* қўшиб, эритманинг ҳажми 100 мл га етказилади.

**Нитрат кислота, суюлтирилган, оғир металллар сақламаган [Nitric acid, dilute, heavy metal-free]. 1058410.**

Суюлтирилган нитрат кислота *R* га қўйиладиган талабларга мос келиши ва таркибида концентрацияси куйида кўрсатилган концентрациялардан юқори бўлган оғир металллар сақламаслиги керак:

As: 0,005 ppm.

Cd: 0,005 ppm.

Cu: 0,001 ppm.

Fe: 0,02 ppm.

Hg: 0,002 ppm.

Ni: 0,005 ppm.

Pb: 0,001 ppm.

Zn: 0,01 ppm.

**Нитрат кислота, тутовчи [Nitric acid, fuming]. 1058500. [CAS: 52583-42-3].**

Озроқ сарғишсимон рангли, ҳавода тутовчи, тиник суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 1,5 атрофида.

**Нитрилотрисирка кислота [Nitrilotriacetic acid].  $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$ . (М.м. 191,1). 1137400. [CAS: 139-13-9].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда ва кўпгина органик эритувчиларда амалда эримади.

Суюқланиш ҳарорати: 240 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Нитроанилин [Nitroaniline].  $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ . (М.м. 138,1). 1058600. [CAS: 100-01-6].**

4-Нитроанилин.

Ёрқин сариқ рангли кристалл кукун. Сувда жуда кам эрийди, қайнаётган сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда эрийди, кучли минерал кислоталар билан сувда эрувчан тузлар ҳосил қилади.

Суюқланиш ҳарорати: 147 °C атрофида.

**Нитробензальдегид [Nitrobenzaldehyde].  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3$ . (М.м. 151,1). 1058700. [CAS: 552-89-6].**

2-Нитробензальдегид.

Игнасимон сариқ рангли кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди, буғ билан сублиматланади.

Суюқланиш ҳарорати: 42 °C атрофида.

**4-Нитробензальдегид [4-Nitrobenzaldehyde].**

$\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3$ . (М.м. 151,1). 1198700. [CAS: 555-16-8].

**Нитробензальдегид эритмаси [Nitrobenzaldehyde solution]. 1058702.**

0,12 г нитробензальдегид *R* кукуни 10 мл суюлтирилган натрий гидроксид эритмаси *R* га қўшилади, 10 мин давомида чайқатилади ва филтрланади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Нитробензальдегидли қоғоз [Nitrobenzaldehyde paper]. 1058701.**

0,2 г нитробензальдегид *R* 10 мл 200 г/л натрий гидроксид *R* эритмасида эритилади. Эритманинг ярқиллик муддати 1 соат. Олинган эритмага узунлиги 10 см ва эни 0,8-1 см бўлган, секин филтрланадиган қоғоз тасмаси пастки ярмигача туширилади.

Филтр қоғоз икки varaғи орасига тасмаси шимдирилиб, ортиқча микдорлаги реактив олиб ташланади. Тайёрлашдан сўнг бир неча минут давомида ишлатилади.

**4-(4-Нитробензил)пиридин [4-(4-Nitrobenzyl)pyridine].  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ . (М.м. 214,2). 1101900. [CAS: 1083-48-3].**

Сариқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 70 °C атрофида.

**Нитробензил хлорид [Nitrobenzoyl chloride].**

$\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_2$ . (М.м. 171,6). 1059000. [CAS: 100-14-1].

4-Нитробензилхлорид.

Сўниқ сариқ рангли кристаллар. Кўз ёшини оқишини чақиради. Сувда амалда эримади, 96 % спиртда амалда эримади.

**Нитробензоил хлорид [Nitrobenzyl chloride].  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_3$ . (М.м. 185,6). 1058900. [CAS: 122-04-3].**

4-Нитробензоилхлорид.

Сариқ рангли кристаллар ёки кристалл масса, ҳавода тарқалувчан. Натрий гидроксид эритмасида сариқ - зарғалдоқ ранг ҳосил қилиб эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 72 °C атрофида.

**4-Нитробензой кислота [4-Nitrobenzoic acid].**

$\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_4$ . (М.м. 167,1). 1144000. [CAS: 62-23-7].

Сариқ рангли кристаллар.

Суюқланиш ҳарорати: 240 °C атрофида.

**Нитробензол [Nitrobenzene].  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ . (М.м. 123,1). 1058800. [CAS: 98-95-3].**

Рангсиз ёки озроқ сариқ рангли суюқлик. Сувда амалда эримади, 96 % спирт билан аралашади.

Қайнаш ҳарорати: 211 °C атрофида.

Динитробензол. 0,1 мл нитробензолга 5 мл ацетон *R*, 5 мл сув *R* ва 5 мл концентрланган натрий гидроксид *R* эритмаси қўшилади ва чайқатилади; қатламлар ажралгандан сўнг юқори қатлами амалда рангсиз бўлиши керак.

**Нитрозодипропиламин [Nitrosodipropylamine].**

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . (М.м. 130,2). 1099900. [CAS: 621-64-7]. Дипропилнитрозамин.

Суюқлик. Сувсиз спирт ва концентрланган кислота-ларда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,915 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 78 °C атрофида.

Тозалик даражаси хемилуминесценцияни аниқлаш учун мос келади.



**N-Нитрозодиизопропаноламин** [*N-Nitrosodiisopropanolamine*].  $C_6H_{14}N_2O_3$ . (М.м. 162,2). 1176500. [CAS: 53609-64-6].

1,1'-(Нитрозоимино)биспропан-2-ол.

Қайнаш ҳарорати: 122 °C дан 124 °C гача.

**Нитрозодипропиламин эритмаси** [*Nitrosodipropylamine solution*]. 1099901.

Нитрозодипропиламин *R* сақлаган идишига идиш тиқинини инъекцион игна билан тешиб, 78,62 г сувсиз спирт *R* киритилади, сувсиз спирт *R* билан 1:100 нисбатда суюлтирилади ва 0,5 мл дан кисилган қопқокли контейнерга жойлаштирилади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда 5 °C ҳароратда сақланади.

**N-Нитрозодиэтанолламин** [*N-Nitrosodiethanolamine*].  $C_4H_{10}N_2O_3$ . (М.м. 134,1). 1129800. [CAS: 1116-54-7].

2,2'-(Нитрозоимино)диэтанол.

Сарик суюқлик, сувсиз спирт билан аралашади.

$n_D^{20}$ : 1,485 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 125 °C атрофида.

**Нитрометан** [*Nitromethane*].  $CH_3NO_2$ . (М.м. 61,0). 1059700. [CAS: 75-52-5].

Шаффоф, рангсиз, мойисмон суюқлик.

Сувда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_4^{20}$ : 1,132 дан 1,134 гача.

$n_D^{20}$ : 1,381 дан 1,383 гача.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 100 °C дан 103 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

**Нитромолибденливанадий реактиви** [*Nitromolybdovanadic reagent*]. 1060100.

*A* эритма. 10 г аммоний молибдат *R* сув *R* да эритилади, 1 мл аммиак эритмаси *R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100 мл га етказилади.

*B* эритма. 2,5 г аммоний ванадат *R* иссиқ сув *R* да эритилади, 14 мл нитрат кислота *R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 500 мл га етказилади.

96 мл нитрат кислота *R* га 100 мл *A* эритма ва 100 мл *B* эритмаси қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 500 мл гача етказилади.

**Нитротетразол кўки** [*Nitrotetrazolium blue*].  $C_{40}H_{30}Cl_2N_{10}O_6$ . (М.м. 818). 1060000. [CAS: 298-83-9].

3,3'-(3,3'-Диметокси-4,4'-дифенилен)ди[2-(4-нитрофе-нил)-5-фенил-2H-тетразолий]дихлорид.

*n*-Нитротетразол кўки.

Кристаллар. Метанолда шаффоф сарик рангли эритма ҳосил қилиб эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 189 °C атрофида, парчаланиш билан.

**3-Нитросалицил кислота** [*3-Nitrosalicylic acid*].  $C_7H_5NO_5$ . (М.м. 183,1). 1184300. [CAS: 85-38-1].

2-Гидрокси-3-нитробензой кислота.

Сарғиш рангли кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 142 °C дан 147 °C гача.

**4-Нитрофенол** [*4-Nitrophenol*].  $C_6H_5NO_3$ . (М.м. 139,1). [CAS: 100-02-7].

*n*-Нитрофенол.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

Рангсиз ёки бироз сарик рангли кукун, сувда ва метанда ўртача эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 114 °C атрофида.

**Нитрофурантоин** [*Nitrofurantoin*]. 1099700. [CAS: 67-20-9].

Нитрофурантоин (0101) га қаралсин.

**Нитроэтан** [*Nitroethane*].  $C_2H_5NO_2$ . (М.м. 75,1). 1059200. [CAS: 79-24-3].

Шаффоф, рангсиз, мойисмон суюқлик.

Суяқланиш ҳарорати: 114 °C атрофида.

**Нонивамид** [*Nonivamide*].  $C_{17}H_{27}NO_3$ . (М.м. 293,4). 1148500. [CAS: 2444-46-4].

*N*-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метил]нонанамид.

Оқ ёки деярли оқ, кристалл кукун, совуқ сувда амалда эрмайди, сувсиз спиртда осон эрийди.

Қалампис (1859) хусусий фармакопея мақоласида нонивамид синовида ишлатиладиган нонивамид қуйидаги қўшимча синовларига жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қалампис (1859) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Нониламин** [*Nonylamine*].  $C_9H_{21}N$ . (М.м. 143,3). 1139800. [CAS: 112-20-9].

1-Аминононан.

Рангсиз, шаффоф суюқлик. Коррозияга олиб келади.

$d_4^{20}$ : 0,788 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,433 атрофида.

**Нордазепам** [*Nordazepam*].  $C_{15}H_{11}ClN_2O$ . (М.м. 270,7). 1060200. [CAS: 1088-11-5].

7-Хлор-2,3-дигидро-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-2-он.

Оқ ёки сўниқ сарик рангли кристалл кукун. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда кам эрийди.

Суяқланиш ҳарорати: 216 °C атрофида.

**DL-Норлейцин** [*DL-Norleucine*].  $C_6H_{13}NO_2$ . (М.м. 131,2). 1060300. [CAS: 616-06-8].

(*RS*)-2-Аминогексан кислота.

Ялтироқ кристаллар. Сув ва 96 % спиртда ўртача эрийди, кислоталарда эрийди.

**Носкапин гидрохлорид** [*Noscapine hydrochloride*]. 1060500. [CAS: 912-60-7].

Носкапин гидрохлорид (0515) га қаралсин.

**Одам тўқима омили эритмаси** [*Human tissue factor solution*]. 1186100.

Фосфолипидлар ва кальцийли буферлар билан аралашган, (рекомбинант ДНК технологияси асосида олиниши мумкин бўлган) одам тўқимаси омилени сақлаган эритма. Мос стабилизаторлар қўшилиши мумкин.

**Оксазепам** [*Oxazepam*]. 1144300. [CAS: 604-75-1].

Оксазепам (0778) га қаралсин.

**Оксалат кислота** [*Oxalic acid*].  $C_2H_2O_4 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 126,1). 1061400. [CAS: 6153-56-6].

Этанди кислота дигидрат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар, сувда эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

**Оксалат кислота ва сульфат кислота эритмаси** [**Oxalic acid and sulphuric acid solution**]. 1061401.

Оксалат кислота *R* нинг тенг ҳажмдаги сульфат кислота *R* ва сув *R* нинг совитилган аралашмасидаги 50 г/л эритмаси.

**2,2'-Оксибис(*N,N*-диметилэтиламин)** [**2,2'-Oxybis(*N,N*-dimethylethylamine)**].  $C_8H_{20}N_2O$ . (М.м. 160,3). 1141200. [CAS: 3033-62-3].

Бис(2-Диметиламиноэтил) эфири.

Рангсиз суюқлик. Коррозия чакиради.

$d_{20}^{20}$ : 0,85 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,430 атрофида.

**Окситетрациклин гидрохлорид** [**Oxytetracycline hydrochloride**]. 1146500.

Окситетрациклин гидрохлорид (0198) га қаралсин.

**Октадецил [3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси-фенил]пропионат]** [**Octadecyl [3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-propionate]**].  $C_{35}H_{62}O_3$ . (М.м. 530,9). 1060600. [CAS: 2082-79-3].

Октадецил-3-(3,5-ди-учламчи-бутил-4-гидроксифенил)пропионат.

Оқ ёки бироз сарғиш кристалл кукун. Сувда амалда эримади, ацетонда ва гександа жуда осон эрийди, метанолда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 49 °C дан 55 °C гача.

**Октадецил силикагель ЮҚХ пластинкаси** [**TLC octadecylsilyl silica gel plate**]. 1148600. Октадецилсиликагель катлами билан қопланган металл, шиша ёки пластмасса ташувчи. Пластинкалар таркибида органик боғловчи модда бўлиши мумкин.

**Октан** [**Octane**].  $C_8H_{18}$ . (М.м. 114,2). 1166500. [CAS: 111-65-9].

*n*-Октан.

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

**Октаналь** [**Octanal**].  $C_8H_{16}O$ . (М.м. 128,2). 1150400. [CAS: 124-13-0].

Октил альдегид.

Мойсимон, рангсиз суюқлик. Сувда амалда эримади.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган октаналь, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Ширин апельсин ёғи (1811) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хрома-тографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 99 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Октанол** [**Octanol**].  $C_8H_{18}O$ . (М.м. 130,2). 1060700. [CAS: 111-87-5].

1-Октанол. Каприл спирти.

Рангсиз суюқлик. Сувда эримади, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,828 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 195 °C атрофида.

**3-Октанон** [**3-Octanone**].  $C_8H_{16}O$ . (М.м. 128,2). 1114600. [CAS: 106-68-3].

Октан-3-он. Этилпентилкетон.

Ўзига хос ҳидли рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,822 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,415 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 167 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган 3-Октанон қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Лаванда мойи (1338) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Октиламин** [**Octylamine**].  $C_8H_{19}N$ . (М.м. 129,2). 1150500. [CAS: 111-86-4].

Октан-1-амин.

Рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,782 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 175 °C дан 179 °C гача.

**Октоксинол 10** [**Octoxinol 10**].  $C_{34}H_{62}O_{11}$  (ўрта). (М.м. 647). 1060800. [CAS: 9002-93-1].

$\alpha$ -[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенил]- $\omega$ -гидроксиполи-(оксиэтилен).

Сўниқ сариқ рангли шаффоф, ковушқоқ суюқлик. Сув, ацетон ва 96 % спирт билан аралашади ва толуолда эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Октреотидацетат** [**Octreotide acetate**].

$C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2 \times C_2H_4O_2$ . 1182900. [CAS: 79517-01-4]. (ацетатсиз пептид: М.м. 1019. [CAS: 83150-76-9]).

D-Фенилаланил-L-цистеинил-L-фенилаланил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-N-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил]-L-цистеинамид цикло (2→7)-дисульфидидацетат.

Турли микдорда сирка кислота сақлайди.

Ташиқ кўриниши: оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Эрувчанлик: сув ва сирка кислотда осон эрийди.

Миқдори: 96,0 % дан кам эмас.

**Олеамид** [**Oleamide**].  $C_{18}H_{35}NO$ . (М.м. 281,5). 1060900. (9*Z*)-Октадек-9-еноамид.

Оқ рангдан сарғиш ранггача бўлган кукун ёки грануларлар. Сувда амалда эримади, метиленхлоридда жуда осон эрийди, сувсиз спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 80 °C атрофида.

**Олеанол кислота** [**Oleanolic acid**].  $C_{30}H_{48}O_3$ . (М.м. 456,7). 1183000. [CAS: 508-02-1].

Астрантиагенин С. 3 $\beta$ -Гидроксиолеан-12-ен-28-оик кислота.

**Олеил спирти** [**Oleyl alcohol**].  $C_{18}H_{36}O$ . (М.м. 268,5). 1156000. [CAS: 143-28-2].

(9*Z*)-октадец-9-ен-1-ол.

Қайнаш ҳарорати: 207 °C атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,460.

Миқдори: 85 % дан кам эмас.

**Олеин кислота** [**Oleic acid**].  $C_{18}H_{34}O_2$ . (М.м. 282,5). 1144100. [CAS: 112-80-1].

(9*Z*)-Октадец-9-ен кислота.

Шаффоф, рангсиз суюқлик, сувда амалда эримади.

$d_4^{20}$ : 0,891 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,459 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 13 °C дан 14 °C гача.

Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислоталарининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган олеин кислота, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Олеуропен [Oleuropein].**  $C_{25}H_{32}O_{13}$ . (М.м. 540,5). 1152900. [CAS: 32619-42-4].

2-(3,4-Дигидроксифенил)этил[(2S,3E,4S)-3-этилиден-2-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-(метоксикарбонил)-3,4-дигидро-2H-пиран-4-ил]ацетат.

Кукун, метанолда эрийди.

Зайтун барглари (1878) тахлилида фойдаланиладиган олеуропен қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Зайтун барглари (1878) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 80 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Олма кислота [Malic acid].** 1200400. [6915-15-7].

Олма кислота (2080) га қаралсин.

**Олтингугурт [Sulphur].** 1110800. [7704-34-9].

Ташқи қўллаш учун олтингугурт (0953) га қаралсин.

**Олтингугурт диоксида [Sulphur dioxide].**  $SO_2$ . (М.м. 64,1). 1086700. [CAS: 7446-09-5].

Олтингугурт ангидриди.

Рангсиз газ. Сиқилганда рангсиз суюқликка айланади.

**Олтингугурт диоксида R1 [Sulphur dioxide R1].**  $SO_2$ . (М.м. 64,1). 1110900. [CAS: 7446-09-5].

Миқдори: 99,9 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Орцин [Orcinol].**  $C_7H_8O_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 142,2). 1108700. [CAS: 6153-39-5].

5-Метилбензол-1,3-диол моногидрат.

Кристаллсимон кукун, ёруғликка сезгир.

Қайнаш ҳарорати: 290 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 58 °C дан 61 °C гача.

**Остол [Osthole].**  $C_{15}H_{16}O_3$ . (М.м. 244,3). 1180500. [CAS: 484-12-8].

7-Метокси-8-(3-метилбут-2-енил)-2H-1-бензопиран-2-он. 7-Метокси-8-изопентенилкумарин.

**Охратоксин А эритма [Ochratoxin A solution].** 1175700.

Эритма (2S)-2-([[(3R)-5-хлор-8-гидрокси-3-метил-1-оксо-3,4-дигидро-1H-2-бензопиран-7-ил]карбонил]амино)-3-фенилпропан кислота *сирка кислота R* – бензол *R* (1:99) аралашмасидаги концентрацияси 50 мкг/мл (Охратоксин А).

**Очилтиргич эритма [Developer solution].** 1122500.

Концентрацияси 20 г/л бўлган 2,5 мл лимон кислота моногидрат эритмаси *R* ва 0,27 мл формальдегид *R*

сув *R* да суюлтирилади ва шу эритувчи билан ҳажми 500,0 мл гача етказилади.

**Оқ асалари муми [White beeswax].** 1196500.

Оқ асалари муми (0069) га қаралсин.

**Ошқозон шираси, сунъий [Gastric juice, artificial].** 1039900.

2,0 г натрий хлорид *R* ва 3,2 г пепсин кукун *R* ларни сув *R* да эритилиб, 80 мл 1 M хлорид кислота эритмаси қўшилади ва сув *R* билан эритма ҳажмини 1000 мл га етказилади.

**Паеонифлорин [Paeoniflorin].**  $C_{23}H_{28}O_{11}$ . (М.м. 480,5). 1197300. [CAS: 23180-57-6].

[(1R,2S,3R,5R,6R,8S)-3-(β-D-глюкопиранозилокси)-6-гидрокси-8-метил-9,10-диоксатетрацикло[4.3.1.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>]декан-2-ил]метилбензоат.

**Паеонол [Paeonol].**  $C_9H_{10}O_3$ . (М.м. 166,2). 1197400. [CAS: 552-41-0].

1-(2-Гидрокси-4-метоксифенил)этан-1-он. 2'-Гидрокси-4'-метоксиацетофенон.

**Палладий [Palladium].** Pd. (А.м. 106,4). 1114700. [CAS: 7440-05-3].

Кулрангсимон-оқ рангли металл. Хлорид кислотада эрийди.

**Палладий хлорид [Palladium chloride].**  $PdCl_2$ . (М.м. 177,3). 1061500. [CAS: 7647-10-1].

Кизил рангли кристаллар.

Суюқланиш ҳарорати: 678 °C дан 680 °C гача.

**Палладий хлорид эритмаси [Palladium chloride solution].** 1061501.

1 г палладий хлорид *R* 10 мл иссиқ хлорид кислота *R* да эритилади, олинган эритма хлорид кислота суюлтирилган *R* ва сув *R* тенг ҳажмли аралашмаси билан ҳажми 250 мл гача етказилади. Бевосита фойдаланишидан олдин эритма икки ҳажм сув *R* билан суюлтирилади.

**Пальматин [Palmatine].**  $C_{21}H_{22}NO_4^+$ . (М.м. 352,4). 1198800. [CAS: 3486-67-7].

2,3,9,10-Тетраметокси-5,6-дигидро-7λ<sup>5</sup>-изохинолино [3,2-а]изохинолин-7-илий. 7,8,13,13а-Тетрадегидро-2,3,9,10-тетраметоксистербининум.

**Пальмитил спирти [Palmityl alcohol].**  $C_{16}H_{34}O$ . (М.м. 242,4). 1156100. [CAS: 36653-82-4].

Цетил спирти. 1-Гексадеканоол.

Суюқланиш ҳарорати: 48 °C атрофида.

Миқдори: 96 % дан кам эмас.

**Пальмитин кислота [Palmitic acid].**  $C_{16}H_{32}O_2$ . (М.м. 256,4). 1061600. [CAS: 57-10-3].

Гексадекан кислота.

Оқ ёки деярли рангли кристаллсимон тангачалар. Сувда амалда эрмайди, иссиқ 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 63 °C атрофида.

Хроматография. Хлорамфеникол пальмитат (0473) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпқа қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

*Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислоталарининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган пальмитин кислота, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ газ хроматографияси (2.2.28) усули ёрдамида аниқланади.*

*Миқдори: 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.*

**Пальмитолеин кислота [Palmitoleic acid].**  $C_{16}H_{30}O_2$ . (М.м. 254,4). 1144400. [CAS: 373-49-9].

(9Z)-Гексадец-9-ен кислота.

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

*Қайнаш ҳарорати:* 162 °C атрофида.

*Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислоталарининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган пальмитолеин кислота, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Сереноа пальмаси меваси (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

*Миқдори: 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.*

**Панкреатин кукун [Pancreas powder].** 1061700.

*Панкреатин кукун (0350) га қаралсин.*

**Папаверин гидрохлорид [Papaverine hydrochloride].** 1061800. [CAS: 61-25-6].

*Папаверин гидрохлорид (0102) га қаралсин.*

**Папаин [Papain].** 1150700. [CAS: 9001-73-4].

Протеолитик фермент, *Carica papaya* L. барглари ва яшил меваларининг сутсимон шарбатидан олинади.

**Паральдегид [Paraldehyde].** 1151000.

[CAS: 123-63-7].

*Паральдегид (0531) га қаралсин.*

**Парарозанилин гидрохлорид [Pararosaniline hydrochloride].**  $C_{19}H_{18}ClN_3$ . (М.м. 323,8). 1062200. [CAS: 569-61-9].

Шульц кўрсаткичи № 779.

Ранг кўрсаткичи № 42500.

4-[Бис(4-аминофенил)метиле]н]циклогекса-2,5-диениминий хлорид.

Мовийсимон-қизил рангли кристалл кукун. Сувда кам эрийди, спиртда эрийди. Сув ва спиртдаги эритмалари тўйинган қизил рангга, сульфат кислота ва хлорид кислотадаги эритмалари сариқ рангга эга.

*Суюқланиш ҳарорати:* 270 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Парарозанилин рангсизлантирилган эритмаси [Decolorised pararosaniline solution].** 1062201.

0,1 г парарозанилин гидрохлорид *R* шиша тикин билан зич ёпилган қолбага жойланади, 60 мл сув *R* ва 1,0 г сувсиз натрий сульфит *R* эритмаси ёки 2,0 г натрий сульфит *R* эритмаси ёки 0,75 г натрий метабисульфит *R* 10 мл сув *R* даги эритмаси қўшилади, сўнг аста-секинлик билан аралаштириб туриб 6 мл суюлтирилган хлорид кислота *R* қўшилади, қолба тикин билан ёпилади ва эригунга қадар аралаштириш давом эттирилади, олинган эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади. Тайёрлангандан сўнг эритмани 12 соатга тиндиришга қолдирилади.

*Сақланиши:* ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Парафин, суюқ [Paraffin, liquid].** 1062000. [CAS: 8042-47-5].

*Суюқ парафин (0239) га қаралсин.*

**Парацетамол [Paracetamol].** 1061900. [CAS: 103-90-2].

*Парацетамол (0049) га қаралсин.*

**Парацетамол, 4-аминофенол сақламаган [Paracetamol, 4-aminophenol-free].** 1061901.

Сув *R* дан парацетамол *R* қайта кристаллантирилади ва 70 °C ҳароратда вакуумда қурилади; парацетамол қуйидаги синовларга бардош бергунга қадар жараён такрорланаверади: 5 г қуритилган парацетамол тенг ҳажмдаги метанол *R* ва сув *R* аралашмасида эритилади ваэритманинг ҳажми шу эритувчилар аралашмаси билан 100 мл гача етказилади. 10 г/л натрий нитропруссид *R* ва 10 г/л сувсиз натрий карбонат *R* сақлаган янги тайёрланган эритмадан 1 мл қўшилади, аралаштирилади ва 30 мин давомида ёруғликдан ҳимояланган жойда ушлаб турилади. Кўк ёки яшил рангга бўялиши кузатилмаслиги керак.

**Партенолид [Parthenolide].**  $C_{15}H_{20}O_3$ . (М.м. 248,3). 1129900. [20554-84-1].

(4E)-(1aR,7aS,10aS,10bS)-1a,5-Диметил-8-метиле-2,3,6,7,7a,8,10a,10b-октагидро-оксирено[9,10]циклодека [1,2-b]фуран-9(1aH)-он. (E)-(5S,6S)-4,5-Эпоксигермакра-1(10),11(13)-диено-12(6)-лактон.

Оқ ёки деярли оқ, кристалл кукун, сувда жуда кам эрийди, метилеңхлоридда жуда осон эрийди, метанолда эрийди.

$[\alpha]_D^{22}$ : - 71,4. Аниқлаш концентрацияси 2,2 г/л бўлган метилеңхлорид *R* эритмасида ўтказилади.

*Суюқланиш ҳарорати:* 115 °C дан 116 °C гача.

*Оптик зичлик (2.2.25).* 96 % спирт *R* даги 0,01 г/л концентрацияли эритмаси 214 нм тўлқин узунлигида ютилиш максимумига эга.

*Миқдорий таҳлил. Пиретрум девичий (1516) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида солиштирма эритмадаги бир хил концентрация билан аниқланади.*

*Миқдори:* 96,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**L-Пеницилламин билан қопланган силикагель, хирал хроматография учун [L-Penicillamine coated silica gel for chiral separations].** 1200500.

L-пеницилламин билан қопланган хроматография учун ўта майдаланган силикагель.

**Пенициллиназа эритмаси [Penicillinase solution].** 1062300.

10 г казеин гидролизати, 2,72 г калий дигидрофосфат *R* ва 5,88 г натрий цитрат *R* 200 мл сув *R* да эритилади, 200 г/л натрий гидроксид *R* эритмаси билан рН 7,2 гача етказилади ва сув *R* билан ҳажми 1000 мл гача етказилади. 0,41 г магний сульфат *R* 5 мл сув *R* да эритилади, 1 мл 1,6 г/л темир (II) аммоний сульфат *R* эритмаси қўшилади ва ҳажми сув *R* билан 10 мл гача етказилади.

Иккала эритма автоклавда қиздириб стерилизация қилинади, совитилади, аралаштирилади, конус қолбалар-

да юпка қатламлар бўйича тақсимланади ва *Bacillus cereus* (NCTC 9946) билан экилади. Ўсишнинг аниқ белгилари юзага чиққунча қадар колбалар 18 °С дан 37 °С гача ҳароратда ушлаб турилади, сўнг 16 соат давомида 35 °С дан 37 °С гача ҳароратда тутиб турилади, бунда максимал аэрацияни таъминлаш учун мунтазам чайқатиб турилади. Центрифуга қилинади, мембранали фильтрация усули билан чўкма усти суюқлиги стерилизацияланади. 1,0 мл пенициллиназа эритмаси 0,4 микро-каталдан кам бўлмаган сақлайди (бу 1 соатда 500 мг кам бўлмаган бензилпенициллинни бензилпенициллин кис-лотасигача гидролизланишига мос келади) 30 °С ҳароратда ва pH 7, фермент тўйиниши учун керак бўлган бензилпенициллин концентрация даражаси пастга туш-маслиги шарти билан. Бензилпенициллин бўйича пенициллиназа учун Михаэлис константаси пеницилли-наза эритмасида 12 мкг/мл атрофида бўлади.

**Стериллик (2.6.1).** Стериллик учун синов талабларига бардош бериши керак.

**Сақланиши:** 0 °С дан 2 °С гача ҳароратда ва 2-3 сутка давомида ишлатилади. Лиофилизацияланган препарат кавшарланган ампулаларда бир неча ой давомида сақланади.

**Пентан [Pentane].** C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>. (М.м. 72,2). 1062500. [CAS: 109-66-0].

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда жуда кам эрийди, ацетон ва сувсиз спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,63 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,359 атрофида.

**Қайнаш ҳарорати:** 36 °С атрофида.

**Спектрофотометрияда ишлатиладиган пентан,** қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

**Оптик зичлик (2.2.25):** компенсацион суюқлик сифатида сув *R* ишлатилиб аниқлашда 200 нм да 0,70 дан, 210 нм да 0,30 дан, 220 нм да 0,07 дан, 230 нм да 0,03 дан, 240 нм да 0,01 дан қўп эмас.

**1,2-Пентандиол [1,2-Pentanediol].** C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 104,2). 1155800. [CAS: 5343-92-0].

(2*RS*)-Пентан-1,2-диол.

$d_4^{20}$ : 0,971 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,439 атрофида.

**Қайнаш ҳарорати:** 201 °С атрофида.

**Пентанол [Pentanol].** C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O. (М.м. 88,1). 1062600. [CAS: 71-41-0].

1-Пентанол.

Рангсиз суюқлик. Сувда ўртача эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$n_D^{20}$ : 1,410 атрофида.

**Қайнаш ҳарорати:** 137 °С атрофида.

**3-Пентанон [3-Pentanone].** C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 86,13). 1173600. [CAS: 96-22-0].

Пентан-3-он Дизилкетон.

**Пентафторпропан кислота [Pentafluoropropanoic acid].** C<sub>3</sub>HF<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 164,0). 1151100. [CAS: 422-64-0].

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 1,561 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,284 атрофида.

**Қайнаш ҳарорати:** 97 °С атрофида.

**Пентафторпропион ангидрид [Pentafluoropropionic anhydride].** C<sub>6</sub>F<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 310,0). 1177300. [CAS: 356-42-3].

Пентафторпропан кислота ангидриди.

**Пентаэритритилтетракис[3-(3,5-ди(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)пропионат] [Pentaerythrityltetakis[3-(3,5-di(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl)propionate]].** C<sub>73</sub>H<sub>108</sub>O<sub>12</sub>. (М.м. 1178). 1062400. [CAS: 6683-19-8].

Пентаэритритилтетракис[3-(3,5-ди-учламчи-бутил-4-гидроксифенил)пропионат]. 2,2'-бис(Гидроксиметил)пропан-1,3-диолтетракис[3-[3,5-ди(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]]пропионат.

Оқ ёки озроқ сарик кристалл кукун. Сувда амалда эримайди, ацетонда жуда осон эрийди, метанолда эрийди, гександа кам эрийди.

**Суюқланиш ҳарорати:** 110 °С дан 125 °С гача.

$\alpha$ -шакл: 120 °С дан 125 °С гача.

$\beta$ -шакл: 110 °С дан 115 °С гача.

**Пентет кислота [Pentetic acid].** C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>. (М.м. 393,3). 1183100. [CAS: 67-43-6].

[[Карбоксиметил]имино]бис(этиленнитрило)]тетрасирка кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун. Сувда кам эрийди.

**Суюқланиш ҳарорати:** 219 °С дан 220 °С гача, парчаланиш билан.

**Пепсин кукун [Pepsin powder].** 1062800. [CAS: 9001-75-6].

Пепсин кукун (0682) га қаралсин.

**Пептид *N*-гликозидаза F [Peptide *N*-glycosidase F].** 186600. [CAS: 83534-39-8].

Пептид-*N*<sup>4</sup>-(*N*-ацетил- $\beta$ -глюкозаминил)аспарагин амидаза (EC 3.5.1.52). PNGase F.

**Перилен [Perylene].** C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>. (М.м. 252,3). 1130100. [CAS: 198-55-0].

Дибенз[*de,kl*]антрацен.

Зарғалдоқ рангли кукун.

**Суюқланиш ҳарорати:** 279 °С атрофида.

**Перметрин [Permethrin].** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 391,3). 1130000. [CAS: 52645-53-1].

**Суюқланиш ҳарорати:** 34 °С дан 35 °С гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Пероксидларни аниқловчи тест-тасмалари [Peroxide test strips].** 1147800.

Пероксид микдори 0 ppm дан 25 ppm гача ўлчовга яроқли бўлган, сотувда мавжуд синов тасмалари.

**Перхлорат кислота [Perchloric acid].** HClO<sub>4</sub>. (М.м. 100,5). 1062900. [CAS: 7601-90-3].

Миқдори: 70,0 % (м/м) дан 73,0 % (м/м) гача.

Шаффоф, рангсиз суюқлик, сув билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,7 атрофида.

**Миқдорни аниқлаш:** 2,50 г га 50 мл сув *R* қўшилади ва индикатор сифатида 0,1 мл метил қизили эритмаси *R* дан фойдаланиб 1 М натрий гидроксид эритмаси билан титрланади.

1 мл 1 М натрий гидроксид эритмасига 100,5 мг HClO<sub>4</sub> тўғри келади.

**Перхлорат кислота эритмаси [Perchloric acid solution]. 1062901.**

8,5 мл перхлорат кислотаси *R* сув *R* билан 100 мл гача суюлтирилади.

**Петролейн эфир [Petroleum, light]. 1063100.**  
[CAS: 8032-32-4].

Петрол эфир 50 °C дан 70 °C гача.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюклик, флуоресцияламайди. Сувда амалда эримаиди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,661 дан 0,664 гача.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11): 50 °C дан 70 °C гача.

**Петролейн эфир R1 [Petroleum, light R1]. 1063101.**

Петролейн эфир 40 °C дан 60 °C гача.

Қуйидаги ўзгаришлар билан Петролейн эфир *R* га қўйилган талабларга жавоб бериши керак.

$d_{20}^{20}$ : 0,630 дан 0,656 гача.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11): 40 °C дан 60 °C гача. 0 °C ҳароратда лойқаланмаслиги керак.

**Петролейн эфир R2 [Petroleum, light R2]. 1063102.**

Петролейн эфир 30 °C дан 40 °C гача.

Қуйидаги ўзгаришлар билан Петролейн эфир *R* га қўйилган талабларга жавоб бериши керак.

$d_{20}^{20}$ : 0,620 дан 0,630 гача.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11): 30 °C дан 40 °C гача. 0 °C ҳароратда лойқаланмаслиги керак.

**Петролейн эфир R3 [Petroleum, light R3]. 1063103.**

Петролейн эфир 100 °C дан 120 °C гача.

Қуйидаги ўзгаришлар билан Петролейн эфир *R* га қўйилган талабларга жавоб бериши керак.

$d_{20}^{20}$ : 0,72 атрофида.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11): 100 °C дан 120 °C гача.

Сув (2.5.12): 0,03 % дан қўп эмас.

**Петролейн эфир R4 [Petroleum, light R4]. 1063104.**

Петролейн эфир 80 °C дан 100 °C гача.

Қуйидаги ўзгаришлар билан Петролейн эфир *R* га қўйилган талабларга жавоб бериши керак.

$d_{20}^{20}$ : 0,70 атрофида.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11): 80 °C дан 100 °C гача.

**Пикрин кислота [Picric acid].  $C_6H_3N_3O_7$ .**  
(*М.м.* 229,1). 1065800. [CAS: 88-89-1].

2,4,6-Тринитрофенол.

Сариқ рангли призмалар ёки пластинкалар. Сувда ва 96 % спиртта эрийди.

Сақланиши: сув *R* билан намланган ҳолда.

**Пикрин кислота эритмаси [Picric acid solution]. 1065801.**

10 г/л пикрин кислота *R* эритмаси.

**Пикрин кислота эритмаси R1 [Picric acid solution R1]. 1065802.**

100 мл пикрин кислота *R* тўйинган эритмага 0,25 мл концентранган натрий гидроксид эритмаси *R* қўшилади.

**Пикротин [Picrotonin].  $C_{15}H_{18}O_7$ .** (*М.м.* 310,3). 1188100. [CAS: 21416-53-5].

(1*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*R*,12*S*,13*R*,14*S*)-1-Гидрокси-14-(2-гидроксипропан-2-ил)-13-метил-4,7,10-триоксапента-цикло[6.4.1.1.<sup>9,12</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>5,13</sup>]тетрадекан-6,11-дион.

Оқ ёки рангсиз кристалл кукун ёки кристаллар. Қайнаётган сувда ва 96 % спиртта эрийди, метиленхлоридда амалда эримаиди.

Суюқланиш ҳарорати: 248 °C дан 250 °C гача.

**Пикротоксин [Picrotoxinin].  $C_{15}H_{16}O_6$ .** (*М.м.* 292,2). 1188200. [CAS: 17617-45-7].

(1*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*R*,12*S*,13*R*,14*R*)-1-Гидрокси-13-метил-14-(проп-1-ен-2-ил)-4,7,10-триоксапента-цикло[6.4.1.1.<sup>9,12</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>5,13</sup>]тетрадекан-6,11-дион.

Оқ ёки рангсиз кристалл кукун ёки кристаллар. Метиленхлорид, 96 % спирт ва ишкорий эритмаларда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 207 °C дан 210 °C гача.

**α-Пинен [α-Pinene].  $C_{10}H_{16}$ .** (*М.м.* 136,2). 1130800. [CAS: 7785-70-8].

(1*R*,5*R*)-2,6,6-Триметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен.

Сув билан аралашмайдиган суюклик.

$d_{20}^{20}$ : 0,859 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,466 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 154 °C дан 156 °C гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган α-пинен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Нероли мойи (1175) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**β-Пинен [β-Pinene].  $C_{10}H_{16}$ .** (*М.м.* 136,2). 1109000. [CAS: 127-91-3].

6,6-Диметил-2-метиленбицикло[3.1.1]гептан.

Рангсиз, мойсимон суюклик, хиди скипидарни эслатади, сувда амалда эримаиди, 96 % спирт билан аралашади.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган β-пинен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Нероли мойи (1175) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

**1,4-Пиперазиндиэтансульфон кислота [1,4-Piperazinediethanesulfonic acid].  $C_8H_{18}N_2O_6S_2$ .** (*М.м.* 302,4). 1186700. [CAS: 5625-37-6].

Пиперазин-1,4-бис (2-этансульфон кислота). 2,2'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(этансульфон кислота). Пиперазин-*N,N'*-бис(2-этансульфон кислота). PIPES.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Оқ рангли кристалл кукун.

**Пиперазин гидрат [Piperazine hydrate]. 1065900.**  
[CAS: 142-63-2].

Пиперазин гидрат (0425) га қаралсин.

**Пиперидин [Piperidine].**  $C_5H_{11}N$ . (М.м. 85,2). 1066000. [CAS: 110-89-4].

Гексагидропиридин.

Рангсиз ёки бироз сарғиш суюқлик, ишқорий реакцияга эга. Сув, 96 % спирт ва петролейн эфири билан аралашади.

Қайнаш ҳарорати: 106 °C атрофида.

**Пиперин [Piperine].**  $C_{17}H_{19}NO_3$ . (М.м. 285,3). 1183200. [CAS: 94-62-2].

(2E,4E)-1-(Пиперидин-1-ил)-5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)пента-2,4-диен-1-он. 1-Пипероил-пиперидин. 1-[(2E,4E)-5-(3,4-Метилendioксифенил)-1-оксо-2,4-пентадиенил]пиперидин.

**Пиперитон [Piperitone].**  $C_{10}H_{16}O$ . (М.м. 152,2). 1151200. [CAS: 89-81-6].

6-Изопропил-3-метил-циклогекс-2-ен-1-он.

**Пиразин-2-карбонитрил [Pyrazine-2-carbonitrile].**  $C_5H_3N_3$ . (М.м. 105,1). 1183300. [CAS: 19847-12-2].

2-Цианопиразин.

Ташиқ кўриниши: шаффоф оч сарик суюқлик.

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

**Пиридилазонафтол [Pyridylazonaphthol].**  $C_{15}H_{11}N_3O$ . (М.м. 249,3). 1073500. [CAS: 85-85-8].

1-(2-Пиридилазо)-2-нафтол.

Ғиштранг-қизил рангдаги кукун. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртта, метанол ва ишқорий металл гидроксидларининг иссиқ суюлтирилган эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 138 °C атрофида.

**Пиридилазонафтол эритмаси [Pyridylazonaphthol solution].** 1073501.

Пиридилазонафтол *R* нинг сувсиз спирт *R* даги 1 г/л эритмаси.

Сезувчанликка синов. 50 мл сув *R* га 10 мл ацетатли буфер эритмаси *pH* 4,4 *R*, 0,10 мл 0,02 *M* натрий эдетат эритмаси, 0,25 мл пиридилазонафтол эритмаси қўшилади; 0,15 мл 5 г/л мис (II) сульфат пентагидрат *R* эритмаси қўшилганидан сўнг эритманинг ранги оч сарикдан бинафшага ўзгариши керак.

**4-(2-Пиридилазо)резорцин моносодий тузи [4-(2-Pyridylazo)resorcinol monosodium salt].**

$C_{11}H_8N_3NaO_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 255,2). 1131500.

[CAS: 16593-81-0].

Зарғалдоқ кристалл кукун.

**Пиридин [Pyridine].**  $C_5H_5N$ . (М.м. 79,1). 1073200. [CAS: 110-86-1].

Шаффоф, рангсиз, гигроскопик суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

Қайнаш ҳарорати: 115 °C атрофида.

Сақланиши: герметик идишда.

**Пиридин гидробромид пербромид [Pyridinium hydrobromide perbromide].**  $C_5H_6Br_3N$ . (М.м. 319,8). 1166100. [CAS: 39416-48-3].

Пиридинтрибромид(1-).

Қизил кристаллар.

**Пиридин, сувсиз [Pyridine, anhydrous].** 1073300. [CAS: 110-86-1].

Пиридин *R* ни сувсиз натрий карбонат *R* устида куритилади, филтрланади ва ҳайдалади.

Сув (2.5.12): 0,01 % (м/м) дан кўп эмас.

**Пиридин-2-амин [Pyridin-2-amine].**  $C_5H_6N_2$ . (М.м. 94,1). 1073400. [CAS: 504-29-0].

2-Аминопиридин.

Йирик кристаллар. Сувда, 96 % спиртта эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 210 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 58 °C атрофида.

**Пиридин-4-карбонитрил [Pyridine-4-carbonitrile].**  $C_6H_4N_2$ . (М.м. 104,1). 1190300. [CAS: 100-48-1].

4-Цианопиридин.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Қайнаш ҳарорати: 194 °C дан 196 °C гача.

Суюқланиш ҳарорати: 76 °C дан 79 °C гача.

**Пиримифос-этил [Pirimiphos-ethyl].**  $C_{13}H_{24}N_3O_3PS$ . (М.м. 333,4). 1130300. [CAS: 23505-41-1].

Суюқланиш ҳарорати: 15 °C дан 18 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Пирогаллол [Pyrogallol].**  $C_6H_6O_3$ . (М.м. 126,1). 1073700. [CAS: 87-66-1].

Бензол-1,2,3-триол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар, ҳаво ва ёруғлик таъсирида жигарранг тус олади, сув ва 96 % спиртта жуда осон эрийди, углерод дисульфидда кам эрийди. Ҳаво таъсирида сувли эритмалари ва янада тезроқ ишқорли эритмалари кислородни ютиши натижасида жигарранг рангга киради.

Суюқланиш ҳарорати: 131 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Пирогаллол эритма, ишқорий [Pyrogallol solution, alkaline].** 1073701.

0,5 г пирогаллол *R* 2 мл углерод диоксид сақламаган сув *R* да эритилади. 12 г калий гидроксид *R* 8 мл углерод диоксид сақламаган сув *R* да эритилади. Бевосита фойдаланишдан олдин иккала эритма аралаштирилади.

**Пирокатехин [Pyrocatechol].**  $C_6H_6O_2$ . (М.м. 110,1). 1073600. [CAS: 120-80-9].

Бензол-1,2-диол.

Рангсиз ёки озроқ сарик рангли кристаллар. Сувда, ацетонда, 96 % спиртта эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 102 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Пироузум кислота [Pyruvic acid].**  $C_3H_4O_3$ . (М.м. 88,1). 1109300. [CAS: 127-17-3].

2-Оксопропан кислота.

Сарғиш рангли суюқлик. Сув ва сувсиз спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,267 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,413 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 165 °C атрофида.

**Пирролидин [Pyrrolidine].**  $C_4H_9N$ . (М.м. 71,1). 1165000. [CAS: 123-75-1].

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

Қайнаш ҳарорати: 87 °C дан 88 °C гача.

**2-Пирролидон [2-Pyrrolidone].**  $C_4H_7NO$ . (М.м. 85,1). 1138000. [CAS: 616-45-5].

Пирролидин-2-он.

25 °C дан юқори ҳароратдаги суюқлик, сув, сувсиз спирт ва этилацетат билан аралашади.

$d_4^{25}$ : 1,116.

Сув (2.5.12): 0,2 % дан кўп эмас. Аниқлашни 2,00 г да ўтказилади.

**Миқдорий таҳлил.** Ички нормаллашириш усулини қўллаган ҳолда газ хроматографияси (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

**Синалаётган эритма.** 0,1 г метанол *R* да эритилади ва шу эритувчи билан 10,0 мл гача суюлтирилади.

**Колонка:**

- **материал:** шиша;

- **ўлчамлари:**  $l = 30$  м,  $\varnothing = 0,53$  мм.

- **стационар фаза:** макрогол 20000 *R* (1,0 мкм).

**Газ-ташувчи:** гелий хроматография учун *R*.

**Оқим тезлиги:** 2-пирролидон ушлаб туриш вақти 10 мин атрофида бўлиши учун оқим тезлиги мослаб танланади.

**Оқим бўлиниши:** 1:20.

**Ҳарорат:**

	Вақт (мин)	Ҳарорат (°C)
Колонка	0 — 1	80
	1 — 12	80 → 190
	12 — 32	190
Бўғлатгич		200

**Детекторлаш:** алангали-ионизацион детектор.

**Кирилувчи намуна ҳажми:** 1 мкл синалаётган эритма.

**Миқдори:** 98,0 % дан кам эмас.

**Пицеин [Picein].**  $C_{14}H_{18}O_7$ . (М.м. 298,3). 1130700. [CAS: 530-14-3].

1-[4-(β-D-Глюкопиранозилокси)фенил]этанон.

**n-(Ацетилфенил)-β-D-глюкопиранозид.**

**Суюқланиш ҳарорати:** 194 °C дан 195 °C гача.

**Плазма субстрати [Plasma substrate].** 1066200.

Одам ёки бузоқ қонидан плазмаси ажратилади, плазма ҳажмининг 1/9 га тенг ҳажмдаги 38 г/л *натрий цитрат R* эритмасига ёки ҳажми плазманинг 2/7 ҳажмига тенг 20 г/л *динатрий гидроцитрат R* ва 25 г/л *глюкоза R* сақлаган эритмага йиғилади. Биринчи ҳолатда субстрат қон йиғиш вақтида тайёрланади; иккинчи ҳолатда субстрат қон йиғиш кунидан бошлаб 2 кун давомида тайёрланади.

**Сақланиши:** — 20 °C ҳароратда.

**Плазма субстрати R1 [Plasma substrate R1].** 1066201.

**Қон олиш ва қайта ишлаш учун сув қайтарувчи жиҳозлар ишлатилади** (силикон билан қайта ишланган мос келувчи пластмасса ёки шишадан тайёрланган).

Ҳар бир бешинчи ва ундан кўп қўйлардан мувофиқ ҳажмдаги қон олинади. 285 мл қонга 15 мл антикоагулянт эритмаси етарли даражадаги олинган ҳажм ҳисобланади, шунингдек камроқ ҳажмда олинган бўлиши ҳам мумкин. Қон тирик ҳайвондан ёки жонсизлантириш вақтида олинади, бунинг учун қон йиғиш учун идиш тубига етиши учун етарлича узунликдаги игна билан уланган мувофиқ канюла

ишлатилади. Дастлабки бир неча миллилитрлари олиб ташланади ва фақат эркин оқувчи қон йиғиб олинади. Қон 100 мл сув *R* 8,7 г *натрий цитрат R* ва 4 мг *апротини R* етарли миқдорда антикоагулянт эритмаси сақлаган идишга йиғилади. Қон ва антико-гулянт эритмаларининг нисбатлари 19:1 бўлиши керак. Йиғиш вақтида ва ундан сўнг қонни қўпикланишини олдини олиш учун аста-секинлик билан аралаштирилади. Йиғишнинг якунига кўра идиш ёпилади ва 10 °C дан 15 °C гача ҳароратда совитишга қолдирилади. Совитилгандан сўнг барча қонлар таркиби бирлаштирилади ва аниқ гемолиз ёки қуйқа ҳосил бўлганлари кузатилса уларни олиб ташланади, йиғилган намуналар 10 °C дан 15 °C гача ҳароратда сақланади. Йиғишдан 4 соат ўтиб, имкон қадар тезроқ, бирлаштирилган қон 10 °C дан 15 °C гача ҳароратда 1000 г дан 2000 г гача тезланишда 30 минут давомида центрифугаланади. Чўкмасти суюқлиги ажратилади ва 5 000 g тезланиш билан 30 мин давомида центрифугаланади (Агар керак бўлса шаффоф плазма олиш учун катта тезланиш билан центрифугалаш мумкин, масалан 20 000 g тезланиш билан 30 мин, лекин бунда фильтрация имкони йўқ). Чўкма усти суюқлиги шу заҳоти пухталиқ билан аралаштирилади ва гепаринни миқдорини аниқлашни тўлиқ, етарли порцияда олиб бориш учун тикинли кичик контейнерларга плазма субстрати жойланади (масалан 10 мл дан 30 мл гача). Шу заҳоти — 70 °C паст ҳароратга совитилади (масалан контейнерлар суюқ азотга туширилади) ва — 30 °C юқори бўлмаган ҳароратда сақланади.

Плазманинг керакли порциясини ишлатишдан олдин сув ҳаммомда 37 °C ҳароратда тўлиқ эришини таъминлаш учун эҳтиёткорлик билан аралаштириб эритилади.

Эритилган плазмани 10 °C дан 20 °C гача ҳароратда ушлаб турилади ва шу заҳоти ишлатилади. Агар керак бўлса эритилган плазма субстратни бироз центрифугаланади, лекин филтрланмайди.

**Плазма субстрати R2 [Plasma substrate R2].** 1066202.

1 % дан кам миқдорда тутган оддий IX омил сақловчи одам қонидан тайёрланади. Қон 38 г/л *натрий цитрат R* эритмасига йиғилади, унинг ҳажми плазма ҳажмига нисбатан 1/9 ташкил қилади.

**Сақланиши:** кам миқдорда пластик пробиркаларда — 30 °C ёки паст ҳароратда сақланади.

**Плазма субстрати R3 [Plasma substrate R3].** 1066203.

1 % дан кам миқдорда тутган оддий IX омил сақловчи одам қонидан тайёрланади. Қон 38 г/л *натрий цитрат R* эритмасига йиғилади, унинг ҳажми плазма ҳажмига нисбатан 1/9 ташкил қилади.

**Сақланиши:** кам миқдорда пластик пробиркаларда — 30 °C ёки паст ҳароратда сақланади.

**Плазма субстрати V омилни етарлича сақламаган [Plasma substrate deficient in factor V].** 1066300.

Туғма нуқсон билан донордан олинган плазмадан фойдаланилади ёки уни қуйидагича тайёрланади: плазма 13,4 г/л *натрий оксалат R* эритмасида жамланган одам қонидан ажратиб олинади, унинг ҳажми қон ҳажмининг 1/10 қисмини ташкил қилади. 24 соатдан 36 соатгача 37 °C ҳароратда кўпайтирилади. Қон ивиш омили



*V эритмаси R* учун тавсифланган усул бўйича аниқланган кон ивиш вақти 70 сек дан 100 сек гача бўлиши керак.

*Сақланиши*: кам миқдорда – 20 °С ёки ундан пастроқ ҳароратда.

**Плазма, VII омил етишмайдиган [Factor VII-deficient plasma]. 1185900.**

Плазма, VII кон ивиш омили бўйича етишмайдиган.

**Плазма, кам сонли тромбоцитлар сақлаган [Plasma, platelet-poor]. 1066100.**

45 мл одам қони 5 мл 38 г/л *натрий цитрат R* стерил эритмаси сақлаган, сифими 50 мл бўлган пластмасса шприц билан олинади ва 1500 g тезланиш билан 4 °С ҳарорат ва 30 минут давомида тезда центрифугаланади. Пластмасса шприц ёрдами билан плазманинг юқори 2/3 сизиб чиқувчи қисми олинади ва шу заҳоти 3500 g тезланиш билан 4 °С ҳарорат ва 30 мин давомида центрифугаланади. Суюқликнинг юқори 2/3 қисми олинади ва зудлик билан уни керакли миқдордаги пластмасса пробиркаларда — 40 °С ҳароратда музлатилади. Пластмасса жиҳозлар ёки силикон билан қайта ишланган жиҳозлар ишлатилади.

**Плазминоген, одамдан олинган [Plasminogen, human]. 1109100. [CAS: 9001-91-6].**

Қонда мавжуд бўлган модда бўлиб, уни плазмингача, кон қуйқасидаги фибрин лизисини амалга оширувчи ферментгача фаоллаштириш мумкин.

**Плутоний-242 эритмаси, аниқ концентрацияли [Plutonium-242 spiking solution]. 1167400.**

Фаоллиги 50 Бк/л ва 134 г/л бўлган <sup>242</sup>Pu сақлаган лантан хлорид гептагидрат *R* нинг 284 г/л концентрацияли нитрат кислота *R* даги эритмаси.

**Повидон [Povidone]. 1068500. [CAS: 9003-39-8].**

*Повидон (0685)* га қаралсин.

**Поли(диметил)(75)(дифенил)(25)силоксан [Poly(dimethyl)(75)(diphenyl)(25)siloxane]. 1171500.**

Газ хроматографияси учун стационар фаза.

*Миқдори*: 75 % метил гуруҳлари ва 25 % фенил гуруҳлари мавжуд.

**Поли(диметил)(85)(дифенил)(15)силоксан [Poly(dimethyl)(85)(diphenyl)(15)siloxane]. 1154700.**

PS086.

Газ хроматографияси учун стационар фаза.

85 % метил гуруҳлари ва 15 % фенил гуруҳлари мавжуд.

**Поли(диметил)(дифенил)(дивинил)силоксан [Poly(dimethyl)(diphenyl)(divinyl)siloxane]. 1100000.**

SE54.

Газ хроматографияси учун стационар фаза.

94 % метил гуруҳлари, 5 % фенил гуруҳлари ва 1 % винил гуруҳларини сақлайди.

**Поли(диметил)(дифенил)силоксан [Poly(dimethyl)(diphenyl)siloxane]. 1066900.**

DB-5, SE52.

Газ хроматографияси учун стационар фаза.

95 % метил гуруҳлари ва 5 % фенил гуруҳларини сақлайди.

**Поли(диметил)(дифенил)силоксан, асосларга нисбатан фаолсизлантирилган [Poly(dimethyl)(diphenyl)siloxane, base-deactivated]. 1176600.**

Асосларга нисбатан фаолсизлантирилган, аминларни аниқлаш учун махсус ишлаб чиқилган газ хроматографияси учун стационар фаза.

*Миқдори*: 95 % метил гуруҳлари ва 5 % фенил гуруҳлари.

**Поли(диметил)силоксан [Poly(dimethyl)siloxane]. 1066800.**

Силикон каучук (метилланган). Ярим суюқ кўринишдаги рангсиз, қатронга ўхшаш органосиликон полимер. Қуйида кўрсатилганидек аниқланган ҳақиқий қовушқоклик 115 мл/г<sup>-1</sup> атрофида бўлиши керак. 1,5 г, 1 г ва 0,3 г поли(диметил)силоксан сифими 100 мл бўлган ўлчов колбаларида 0,1 мг гача аниқликда тортиб олинади, 40 мл дан 50 мл гача *толуол R* қўшилади, эригунча чайқатилади ва шу эритувчи билан эритманинг ҳажми 100,0 мл га етказилади. Ҳар бир эритманинг қовушқоклиги (2.2.9) ва ҳудди шундай шароитда *толуол R* нинг қовушқоклиги аниқланади. *Толуол R* билан суюлтириш орқали ҳар бир эритманинг концентрацияси икки баробарга камайтирилади. Олинган эритмаларнинг қовушқоклиги аниқланади.

*c* - концентрация, г/100 мл;

*t*<sub>1</sub> - синалаётган эритманингоқиш вақти;

*t*<sub>2</sub> - толуолнинг оқиш вақти;

*η*<sub>1</sub> - синалаётган эритманинг қовушқоклиги, мПа·сек да;

*η*<sub>2</sub> - толуолнинг қовушқоклиги, мПа·сек да;

*d*<sub>1</sub> - синалаётган эритманинг нисбий зичлиги;

*d*<sub>2</sub> - толуолнинг нисбий зичлиги.

Нисбий зичликларнинг қийматларини олиш учун қуйидаги маълумотлардан фойдаланилади:

Концентрация (г/100 мл)	Нисбий зичлик ( <i>d</i> <sub>1</sub> )
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
3,30-3,75	1,005
3,75-4,50	1,006

Солиштирма қовушқоклик (*η*<sub>sp</sub>) қуйидаги тенглама бўйича аниқланади:

$$\eta_{sp} = \frac{\eta_1 - \eta_2}{\eta_2} = \frac{t_1 d_1}{t_2 d_2} - 1$$

ва келтирилган қовушқоклик

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c}$$

Ҳақиқий қовушқоклик (*η*) аввалги тенгламани *c* = 0 гача экстраполяция қилиш орқали олинади.

Бунинг учун, *c* функцияси сифатида *η*<sub>sp</sub>/*c* ёки log *η*<sub>sp</sub>/*c* эгри чизиғини чизиш орқали амалга оширилади. Ҳақиқий қовушқоклик мл/г билан ифодаланади, шунинг сабабли, олинган қиймат 100 га кўпайтирилиши керак.

Зарур ҳолларда, натрий хлоридли дискка бир неча томчи *углерод тетраҳлориди R* да диспергирланган моддани суртиш орқали олинган инфракизил ютилиш

спектри (2.2.24) винил гуруҳларига мос равишда 3053 см<sup>-1</sup> тўлқин узунлигида ютилмаслиги керак.

Қуритишдаги массанинг йўқотилиши (2.2.32): 2,0 % дан қўп бўлмаган.

Аниқлаш, 350 °С ҳароратдаги вакуумда 15 минут давомида қуритиш орқали 1,000 г да олиб борилади; 0,8 % дан қўп эмас. Аниқлаш 2,000 г дан олиб борилади, 200 °С да 2 соат давомида қуритилади.

**Поли(цианопропил)(7)(фенил)(7)(метил) (86)силоксан [Poly(сuanopropyl)(7)(phenyl) (7)(methyl) (86)siloxane]. 1109200.**

Газ хроматографияси учун стационар фаза. 7 % цианопропил гуруҳларига, 7 % фенил гуруҳларига ва 86 % диметил гуруҳларига алмашинган полисилоксан.

**Поли(цианопропил)(фенилметил)силоксан [Poly(сuanopropyl)(phenylmethyl)siloxane]. 1066600.**

Газ хроматографияси учун стационар фаза. 90 % цианопропил гуруҳлари ва 10 % фенилметил гуруҳларини сақлайди.

**Поли(цианопропил)силоксан [Poly(сuanopropyl) siloxane]. 1066700.**

100 % цианопропил гуруҳларга алмашинган полисилоксан.

**Поли(цианопропилфенил)(14)(метил) (86)силоксан [Poly(сuanopropylphenyl)(14)(methyl) (86)siloxane]. 1173700.**

Газ хроматографияси учун стационар фаза. 14 % цианопропилфенил гуруҳлари ва 86 % метил гуруҳларини сақлайди.

**Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан [Poly[(сuanopropyl)(methyl)][(phenyl)(methyl)] siloxane]. 1066500.**

25 % цианопропил гуруҳлари, 25 % фенил гуруҳлари ва 50 % метил гуруҳларни сақлайди. (Ўртача молекуляр массаси - 8000).

Жуда қовушқоқ суюқлик (қовушқоқлиги 9000 мПа·сек атрофида)

$d_{25}^{25}$ : 1,10 атрофида.

$n_D^{25}$ : 1,502 атрофида.

**Поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксан [Poly[(сuanopropyl)(phenyl)][dimethyl]siloxane]. 1114800.**

Газ хроматографияси учун стационар фаза. 6 % цианопропилфенил гуруҳлари ва 94 % диметил гуруҳларини сақлайди.

**Поли[(цианопропил)метилфенилметилсилоксан] [Poly[(сuanopropyl)methylphenylmethylsiloxane]]. 1066500.**

Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан R га қаралсин.

**Поли[метил(94)фенил(5)винил(1)]силоксан [Poly[methyl(94)phenyl(5)vinyl(1)]siloxane]. 1068100.**

Поли(диметил)(дифенил)(дивинил)силоксан R га қаралсин.

**Поли[метил(95)фенил(5)]силоксан [Poly[methyl(95) phenyl(5)]siloxane]. 1068000.**

Поли(диметил)(дифенил)силоксан R га қаралсин.

**Поли[метил(трифторпропилметил)силоксан] [Poly[methyl(trifluoropropylmethyl)siloxane]]. 1171600.**

Газ хроматографияси учун стационар фаза. 50 % трифторпропилметил гуруҳлари ва 50 % метил гуруҳларини сақлайди.

**Поливинил спирт пайвандланган полиамин сополимер билан [Polyamine grafted poly(vinyl alcohol) copolymer]. 1188300.**

Поливинил спирт билан ковалент боғланган полиамидли сополимернинг шарсимон шаклдаги гранулалари. Гранулалар ўлчами синовларда ишлатиладиган реактив номидан сўнг кўрсатилади.

**Полидатин [Polydatin]. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>. (М.м. 390,4). 1197500. [CAS: 65914-17-2].**

3-Гидроксид-5-[2-(4-гидроксифенил)эт-1-ен-1-ил] фенил β-D-глюкопиранозид. Ресвератрол-3-β-моно-D-глюкозид.

**Полиметакрилат гели, гидроксилланган [Polymethacrylate gel, hydroxylated]. 1151300.**

Эксклюзион хроматография учун стационар фаза. Гидроксилланган полиметакрил кислотадан ташкил топган гелъ.

**Полиметакрилатли гелъ [Polymethacrylate gel]. 1181100.**

Сувда эрийдиган намуналарга эксклюзион хроматография учун метакрилат асосидаги стационар фаза.

**Полиметилфенилсилоксан [Polymethylphenylsiloxane]. 1067900.**

Газ хроматографияси учун стационар фаза. 50 % метил гуруҳлари ва 50 % фениль гуруҳларини сақлайди (Ўртача молекуляр оғирлиги — 4000).

Жуда қовушқоқ суюқлик (қовушқоқлиги 1300 мПа·сек атрофида).

$d_{25}^{25}$ : 1,09 атрофида.

$n_D^{25}$ : 1,540 атрофида.

**Полиоксизтилланган канақунжут мойи [Polyoxyethylated castor oil]. 1068200.**

Оч сариқ рангли суюқлик, 26 °С ҳарорат атрофида шаффоф бўлади.

**Полиорганосилоксан кислородли бирикмалар учун [Polyorganosiloxane for oxygen-containing compounds]. 1200600.**

Газ хроматографияси учун стационар фаза.

Кислород сақлаган бирикмалар учун юқори даражада турдош бўлган мос полиорганосилоксанларнинг комбинацияси.

**Полисорбат 20 [Polysorbate 20]. 1068300. [CAS: 9005-64-5].**

Полисорбат 20 (0426) га қаралсин.

**Полисорбат 65 [Polysorbate 65]. 1196200. [CAS: 9005-71-4].**

**Полисорбат 80 [Polysorbate 80]. 1068400. [CAS: 9005-65-6].**

Полисорбат 80 (0428) га қаралсин.

**Полистирол 900-1000 [Polystyrene 900-1000].** 1112200. [CAS: 9003-53-6].

Газ хроматографиясида калибрлаш учун ишлатиладиган органик стандарт.

$M_n$ : 950 атрофида.

$M_w/M_n$ : 1,10

**Полиэтиленгликоль адипинат [Polyethyleneglycol adipate].**  $(C_8H_{12}O_4)_n$ . (М.м. (172,2) $_n$ ). 1067700.

Оқ ёки деярли оқ рангли мумсимон масса. Сувда амалда эримади.

Суюқланиш ҳарорати: 43 °C атрофида.

**Полиэтиленгликоль сукцинат [Polyethyleneglycol succinate].**  $(C_6H_8O_4)_n$ . (М.м. (144,1) $_n$ ). 1067800.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда амалда эримади.

Суюқланиш ҳарорати: 102 °C атрофида.

**Полиэтиленгликоль, асосларга нисбатан фаолсизлангирланган [Polyethyleneglycol, base-deactivated].** 1170300.

Газ хроматографияси учун стационар фаза.

Кўндаланг-боғланган, асосларга нисбатан фаолсизлангирланган полиэтиленгликоль, биринчи навбатда аминлар таҳлили учун мўлжалланган.

**Полиэфирли гидроксилланган гель хроматография учун [Polyether hydroxylated gel for chromatography].** 1067000.

Гидроксил гуруҳларли гидрофил сиртга эга бўлган, заррачаларининг ўлчами унча катта бўлмаган гель. Молекуляр массаси  $2 \times 10^5$  дан  $2,5 \times 10^6$  гача бўлган декстран бўйича эксклюзион чегарага эга.

**Полоксамер 188 [Poloxamer 188].** 1186800.

Полоксамерлар (1464) га қаралсин.

**Прокаин гидрохлорид [Procaine hydrochloride].** 1109400.

Прокаин гидрохлорид (0050) га қаралсин.

**Пролин [Proline].** 1152200. [CAS: 147-85-3].

Пролин (0785) га қаралсин.

**Пропан [Propane].**  $C_3H_8$ . (М.м. 44,10). 1190100. [CAS: 74-98-6].

Миқдори: 99,0 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Пропан-1,3-диол [Propane-1,3-diol].**  $C_3H_8O_2$ . (М.м. 76,1). 1185100. [CAS: 504-63-2].

1,3-Дигидроксипропан.

Рангсиз қовушқоқ суюқлик.

Қайнаш ҳарорати: 214 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 27 °C атрофида.

**Пропанол [Propanol].**  $C_3H_8O$ . (М.м. 60,1). 1072000. [CAS: 71-23-8].

1-Пропанол. Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,802 дан 0,806 гача.

Суюқланиш ҳарорати: 97,2 °C атрофида.

Қайнаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 96 °C дан 99 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда ҳайдалиши керак.

**Пропанол R1 [Propanol R1].** 1184400. [CAS: 71-23-8].

Пропанол (2036) га қаралсин.

**2-Пропанол [2-Propanol].**  $C_3H_8O$ . (М.м. 60,1). 1072100. [CAS: 67-63-0].

Изопропил спирти. Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,785 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 81 °C дан 83 °C гача.

**2-Пропанол R1 [2-Propanol R1].** 1072101.

2-пропанола R га қўйиладиган талабларга мос келиши ва қуйидаги қўшимча синовларга жавоб беришини керак.

$n_D^{20}$ : 1,378 атрофида.

Сув (2.5.12). 0,05 % дан кўп эмас. Аниқлашни 10 г да ўтказилади.

Оптик зичлик (2.2.25): 210 нм да 0,60 дан, 220 нм да 0,26 дан, 230 нм да 0,13 дан, 250 нм да 0,02 дан, 260 нм да 0,01 дан кўп бўлмаган, компенсацион суюқлик сифатида сув R ишлатилиб аниқланади.

**2-Пропанол R2 [2-Propanol R2].** 1184900. [CAS: 67-63-0].

Изопропил спирт (0970) га қаралсин.

**Пропетамфос [Propetamphos].**  $C_{10}H_{20}NO_4PS$ . (М.м. 281,3). 1130900. [CAS: 31218-83-4].

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Пропидий йодид [Propidium iodide].**  $C_{27}H_{34}I_2N_4$ . (М.м. 668,4). 1154200. [CAS: 25535-16-4].

3,8-Диамино-5-[3(диэтилметиламмоний)пропил]-6-фенилфенантридин дийодид.

Тўқ қизил қаттиқ модда.

**Пропил парагидроксibenзоат [Propyl parahydroxybenzoate].** 1072700. [CAS: 94-13-3].

Пропил парагидроксibenзоат (0431) га қаралсин.

**Пропилацетат [Propyl acetate].**  $C_5H_{10}O_2$ . (М.м. 102,1). 1072600.

$d_{20}^{20}$ : 0,888 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 102 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 95 °C атрофида.

**Пропиленгликоль [Propylene glycol].** 1072900. [CAS: 57-55-6].

Пропиленгликоль (0430) га қаралсин.

**Пропиленоксид [Propylene oxide].**  $C_3H_6O$ . (М.м. 58,1). 1121800. [CAS: 75-56-9].

Рангсиз суюқлик. 96 % спирт билан аралашади.

**D-Пролил-L-фенилаланил-L-аргинин-4-нитроанилида дигидрохлорид [D-Prolyl-L-phenylalanyl-L-arginine 4-nitroanilide dihydrochloride].**  $C_{26}H_{36}Cl_2N_8O_5$ . (М.м. 612). 1072800.

**Пропион альдегид [Propion aldehyde].**  $C_3H_6O$ . (М.м. 58,1). 1072300. [CAS: 123-38-6].

Пропаналь.

Суюқлик. Сувда осон эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,81 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,365 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 49 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 81 °C атрофида.

**Пропион ангидрид [Propionic anhydride].**  $C_6H_{10}O_3$ . (М.м. 130,1). 1072500. [CAS: 123-62-6].

Шаффоф, рангсиз суюқлик. 96 % спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,01 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 167 °C атрофида.

**Пропион ангидрид реактиви [Propionic anhydride reagent].** 1072501.

1 г толуол сульфон кислота R 30 мл 99,8 % сирка кислота R да эритилади ва 5 мл пропион ангидрид R қўшилади. Тайёрлангандан сўнг камида 15 мин тиндиришга қолдирилади.

Сақланиши: 1 сутка давомида ишлатилади.

**Пропион кислота [Propionic acid].**  $C_3H_6O_2$ . (М.м. 74,1). 1072400. [CAS: 79-09-4].

Мойсимон суюқлик. 96 % спиртда эрийди, сув билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,993 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,387 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 141 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 21 °C атрофида.

**Протамин сульфат [Protamine sulphate].** 1073000. [CAS: 53597-25-4 (сальмин) 9007-31-2 (клупейн)].

Протамин сульфат (0569) га қаралсин.

**Протопин гидрохлорид [Protopine hydrochloride].**  $C_{20}H_{20}ClNO_5$ . (М.м. 389,8). 1163500. [CAS: 6164-47-2].

5-Метил-4,6,7,14-тетрагидробис [1,3]бензодиоксоло [4,5-с:5',6'-g]азецин-13(5H)-он гидрохлорид.

**Птерой кислота [Pteric acid].**  $C_{14}H_{12}N_6O_3$ . (М.м. 312,3). 1144600. [CAS: 119-24-4].

4-[[2-Амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил]метил]амино]бензой кислота.

Кристаллар. Ишқорий металл гидроксидларининг эритмаларида эрийди.

**Пулегон [Pulegone].**  $C_{10}H_{16}O$ . (М.м. 152,2). 1073100. [CAS: 89-82-7].

(R)-2-Изопропилиден-5-метилциклогексанон.

(+)-Мент-4-ен-3-он.

Рангсиз, мойсимон суюқлик. Сувда амалда эрмайди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{15}^{20}$ : 0,936 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,485 дан 1,489 гача.

Қайнаш ҳарорати: 222 °C дан 224 °C гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган пулегон, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Ялпизқаламбир мойи (0405) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормалаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Пуллуланаза [Pullulanase].** 1190200. [CAS: 9075-68-7].

*Klebsiella pneumoniae* дан олинган Пуллулан-6-глюканогидролаза.

Миқдори: 30 бирлик/мг дан кам бўлмаган оксил.

Бир бирлик 30 °C ҳароратда pH кўрсатки 5,0 бўлган пуллуландан минутига 1,0 мкмоль мальтотриоза ишлаб чиқариш учун талаб қилинадиган ферментатив фаоллигини ифодалайди.

ПУЛЛУЛАНАЗА ФАОЛЛИГИНИ АНИҚЛАШ

Субстрат. Пуллуланни сувга қўшиш орқали, 0,250 г пуллулан 20,0 мл сув R да эритилади.

Буфер эритма А. 21 г/л лимон кислота моногидрат R эритмаси, 27 г/л динарий гидрофосфат додекагидрат R эритмаси ёрдамида pH 5,0 га келтирилади.

Буфер эритма В. 136 г/л натрий ацетат R эритмаси тайёрланади ва суюлтирилган сирка кислота R билан pH 6,0 га келтирилади. 1 мл олинган эритма сув R билан 100 мл хажмга етказилади.

Сомоджи реактиви. 28 г сувсиз динарий гидрофосфат R ва 40 г натрий-калий тартарат R га 700 мл сув R қўшилади. 42 г/л натрий гидроксид R эритмасидан 100 мл қўшилади ва аралаштирилади. 100 г/л мис сульфат пентагидрат R эритмасидан 80 мл қўшилади ва тўлиқ эригунча киздирилади. 180 г сувсиз натрий сульфат R қўшилади ва эритманинг хажми сув R билан 1 л хажмга етказилади. Барча эрмайдиган заррачалар чўкмага ўтгунча 1 ёки 2 суткага хона ҳароратида қолдирилади. Эритма филтрланади, филтрат сайқал-ланган шиша тикинли қўнғир рангли-шиша флаконда сақланади.

Нельсон реактиви. 50 г аммоний молибдат R 900 мл сув R да эритилади, 42 г сульфат кислота R қўшилади ва аралаштирилади. 6 г динарий арсенат R 50 мл сув R да эритилади. Олинган эритма биринчи эритмага қўшилади ва сайқалланган шиша тикинли жигарранг шиша флаконда 37 °C ҳароратда 1 ёки 2 суткага қолдирилади.

Глюкозанинг стандарт эритмаси.

Глюкоза R 60 °C да 6 кПа дан юқори бўлмаган босимда 5 соат давомида қуритилади ва сув миқдори ҳисобланади. 10,00 г куруқ глюкоза ўлчов колбасига ўтказилади, сув R да эритилади, худди шу эритувчи билан хажм 1,0 л га етказилади ва аралаштирилади. Ўлчов колбасига 10 мл олинган эритмадан солинади ва сув R билан хажми 1,0 л га етказилади. Олинган эритманинг 1 мл 100 мкг глюкоза сақлайди.

Пуллулаза эритувчиси. Фермент фаоллиги тахминан 0,2 бирлик/мл бўлган эритма тайёрлаш учун пуллула-наз R, буфер эритмаси В билан суюлтирилади. Ўлчов диапозони 0,1 дан 0,4 бирлик/мл оралиқда бўлади. Суюлтириш омили (D) ёзиб олинади. Олинган суюлти-рувчидан суюлтирилган фермент эритмаси сифатида фойдаланилади.

Процедура. 4,0 мл субстрат пробиркага солинади ва 0,5 мл буфер эритмаси А қўшилади, аралаштирилади ҳамда 30 °C ҳароратда инкубация қилинади. 0,5 мл пуллулаза эритувчиси қўшилади ва яхшилаб аралашти-рилади. 30 сек дан кейин ушбу эритманинг 1,0 мл ни “пуллулан синов эритмаси 1” деб номланган пробиркага олинади, 2,0 мл Сомоджи реактивидан қўшилади ва аралаштирилади. 30,5 мин дан кейин субстрат ва пуллулаза суюлтиргичи аралашмасининг 1,0 мл иккин-чи с “пуллулан синов эритмаси 2” деб номланган пробиркага олинади, 2,0 мл Сомоджи реактиви қўшилади ва аралаштирилади. Учинчи пробиркада “стандарт бўш” ёрлиғи билан 2,0 мл Сомоджи реактиви ва 1,0 мл сув R. аралаштирилади. “Глюкоза стандарт эритмаси” деб номланган тўртинчи пробиркада 2,0 мл Сомоджиги

реактиви ва 1,0 мл глюкоза стандарт эритмаси аралаштирилади ҳамда 1,0 мл сув *R* қўшилади. Тўртинчи пробирка қайноқ сув ҳаммомида 10 мин давомида ушлаб турилади. Пробирка сув ҳаммомидан олиниб ва оқаётган сув оқимида совитилиб, 2,0 мл Нельсон реактиви қўшилади, яхшилаб аралаштирилади ва эритмани камида 15 мин га қолдирилади. 4 та пробирканинг ҳар бирига 5,0 мл дан сув *R* қўшилади ва яхшилаб аралаштирилади. Солиштирилишчи эритма сифатида сув *R* дан фойдаланган ҳолда, бўш эритма ( $A_{blank}$ ), глюкоза стандарт эритмаси ( $A_{std}$ ), пуллулан синов эритмаси 1 ( $A_0$ ) ва пуллулан синов эритмаси 2 ( $A_{30}$ ) нинг оптик зичлиги 520 нм тўлқин узунлигида аниқланади. Бир бирлик, минутига пуллуландан 1 мкмоль малтотриоз (глюкоза сифатида ўлчанади) ҳосил қилиш учун зарур бўлган ферментатив фаоллик сифатида аниқланади. Пуллуланаз фаоллиги (*P*, бирлик/мл) қуйидаги формула бўйича ҳисобланади,

$$\left[ \frac{A_{30} - A_0}{A_{std} - A_{blank}} \right] \times 0,185 \times D$$

**МАХСУС ФАОЛЛИКНИ ХИСОБЛАШ УЧУН ОКСИЛ (АЛЬБУМИНОИД МИҚДОРИ СИФАТИДА ХИСОБЛАНАДИ) МИҚДОРНИ АНИҚЛАШ**

*A* реактив. Натрий гидроксид *R* (тахминан 4 г/л) ва сувсиз натрий карбонат *R* (тахминан 21 г/л) концентрацияларига эга бўлган эритма тайёрланади.

*B* реактив. 0,5 г мис сульфат пентагидрат *R* ва 1,0 г натрий цитрат *R* ўлчов қолбасига солинади, эритилади, сув *R* билан ҳажм 100,0 мл га етказилади ва аралаштирилади.

Лоури эритмаси. 50 ҳажм *A* реактив ва 1 ҳажм *B* реактив аралаштирилади.

Суялтирилган Фолин-Чикальтеу фенол реактиви (альбуминоид миқдорини аниқлаш учун).

Савдода мавжуд бўлган, 2 Н Фолин-Чикальтеу фенол реактивини икки марта суялтириш ёки фосфолибден-вольфрам реактиви *R* ни тегишли суялтириш орқали эритма тайёрланади.

Бузоқ альбуминининг стандарт дастлабки эритмаси. 50,0 мг бузоқ альбумини *R* ўлчов қолбасига жойлаштирилади, эритилади, сув *R* билан ҳажм 500,0 мл га етказилади ва аралаштирилади. Олинган эритма 100 мкг/мл бузоқ альбуминини сақлайди.

Стандарт эритма. 5 мкг/мл ва 100 мкг/мл бузоқ альбумини ўртасида бир текис тақсимланган концентрациялар ҳосил бўлгунга қадар, бузоқ альбуминининг стандарт бошланғич эритмасини сув *R* билан суялтириш орқали 5 та стандарт эритмани тайёрланади.

Синалаётган эритма. Концентрацияси 60-70 мкг/мл альбуминоид сақлаган эритма олиш учун Пуллуланаза *R* ни В буфер эритма билан суялтирилади. Сув суялтирувчи сифатида қўлланилиши мумкин. Суялтириш омили (*D*) қайд этилади.

Услуб. Алоҳида пробиркаларга 0,3 мл дан ҳар бир стандарт эритма, синалаётган эритма ва сув *R* қўшилади. Ҳар бир пробиркага 3,0 мл Лоури эритмаси қўшилади ва аралаштирилади. Хона ҳароратида 10 мин давомида инкубация қилинади. Ҳар бир пробиркага 0,3 мл суялтирилган Фолин-Чикальтеу фенол реактиви қўшилади, дарҳол аралаштирилади ва хона ҳароратида 60 мин қолдирилади. Назорат эритма сифатида сув *R* дан фойдаланган ҳолда, стандарт эритмалар ва синалаётган эритманинг максимал ютилишида (тахминан 750 нм) оптик зичлиги аниқланади.

*Ҳисоблаш.* Оптик зичлик ва оксил миқдори ўртасидаги боғлиқлик чизикли бўлмайди. Бироқ, агар калибрлаш графигидаги концентрация диапазони етарли-ча тор бўлса, чизикли бўлиш таъминланади. Чизикли регрессия усулидан фойдаланган ҳолда стандарт эритманинг оптик зичлиги протеин концентрациясига (бузоқ альбумини) мкг/мл боғлиги бўйича график чизилади. Чизилган калибрлаш гафиги бўйича синалаётган эритмадаги ( $C_{albuminoid}$ , мкг/мл да) протеин (альбумин миқдори) концентрацияси аниқланади. Пуллуланаз *R* даги албуминоиднинг (мг/мл) концентрацияси қуйидаги тенглама бўйича ҳисобланади:

$$C_{protein} = (C_{albuminoid} \times D_f / 1000$$

Пуллуланазнинг ўзига хос фаоллиги қуйидаги формула бўйича ҳисобланади.

$$P / C_{protein}$$

*P* — пуллуланазнинг фаоллиги, бирлик/мл.

**Путресцин [Putrescine].**  $C_4H_{12}N_2$ . (М.м. 88,15). 1137900. [CAS: 110-60-1].

1,4-Бутадиамин. Тетраметилендиамин.

Рангсиз мойсимон суюқлик. Сувда жуда осон эрийди. Кучли пиперидин ҳидига эга.

Қайнаш ҳарорати: 159 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 23 °С атрофида.

**Пуэрарин [Puerarin].**  $C_{21}H_{20}O_9$ . (М.м. 416,4). 1180600. [CAS: 3681-99-0].

7,4'-Дигидрокси-8-С-глюкозилизо-галопрон.

8-β-D-Глюкопиранозил-7-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бенопиран-4-он.

**Рейхштейн моддаси S [Reichstein's substance S].**  $C_{21}H_{30}O_4$ . (М.м. 346,5). 1175400. [CAS: 152-58-9].

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

Суюқланиш ҳарорати: 208 °С атрофида.

**Раклоприд тартрат [Raclopride tartrate].**  $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_9$ . (М.м. 497,3). 1144700. [CAS: 98185-20-7]. Раклоприда L-тартрат.

Оқ ёки деярли оқ рангли қаттиқ модда, ёруғликка сезгир, сувда эрийди.

$[\alpha]_D^{25}$ : + 0,3.

Аниқлаш 3 г/л концентрацияли эритмада олиб борилади.

Суюқланиш ҳарорати: 141 °С атрофида.

**Ралтегравир калий [Raltegravir potassium].**  $C_{20}H_{26}FKN_6O_5$ . 1202600. [CAS: 871038-72-1].

Ралтегравир калий (2887) га қаралсин.

**Рамноза [Rhamnose].**  $C_6H_{12}O_5 \cdot H_2O$ . (М.м. 182,2). 1074900. [CAS: 6155-35-7].

(2R,3R,4R,5R,6S)-6-Метилтетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетрол моногидрат. 6-Деокси-α-L-маннопираноза моногидрат. α-L-Рамнопираноза моногидрат. L-(+)-Рамноза моногидрат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда кам эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : +7,8° дан + 8,3° гача.

Аниқлаш 0,05 %  $NH_3$  тутган, сув *R* даги 50 г/л эритмасидан фойдаланиб ўтказилади.

**Рангсизлантирувчи эритма [Destaining solution].** 1012202.

99,8 % сирка кислота *R* – метанол *R* – сув *R* (1:4:5) эритувчилар аралашмаси.

**Рапонтицин [Rhaponticin].**  $C_{21}H_{24}O_9$ . (М.м. 420,4). 1075000. [CAS: 155-58-8].

3-Гидрокси-5-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этилен]фенил-β-D-глюкопиранозид.

Сарғиш-кулранг рангли кристалл кукун. 96 % спирт ва метанолда эрийди.

*Хроматография. Ревень илдизи (0291)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аникланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Рапс мойи [Rapeseed oil].** 1074600.

Рафинирланган рапс мойи (1369) га қаралсин.

**Рафиноз пентагидрат [Raffinose pentahydrate].**  $C_{18}H_{32}O_{16} \cdot 5H_2O$ . (М.м. 594,5). 1201800. [CAS: 17629-30-0].

β-D-Фруктофуранозил α-D-галактопиранозил-(1→6)-α-D-глюкопиранозид пентагидрат.

*Миқдори:* 98,0 % дан кам эмас.

Кристалл кукун.

*Суюқланиш ҳарорати:* 80 °C атрофида.

**Резорцин [Resorcinol].** 1074800. [CAS: 108-46-3].

*Резорцин (0290)* га қаралсин.

**Резорцин реактиви [Resorcinol reagent].** 1074801.

80 мл *хлорид кислота R* га 10 мл 20 г/л *резорцин R* эритмаси, 0,25 мл 25 г/л *мис (II) сульфат R* эритмаси қўшилади ва сув *R* билан ҳажми 100,0 мл гача етказилади.

Тайёрлангандан 4 соат ўтгандан сўнг ишлатилади.

*Сақланиши:* 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда.

Яроқлилиқ муддати 1 ҳафта.

**Рейн [Rhein].**  $C_{15}H_8O_6$ . (М.м. 284,2). 1197700. [CAS: 478-43-3].

4,5-Дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбон кислота. 1,8-Дигидрокси-3-карбоксиантрахинон.

**Ресвератрол [Resveratrol].**  $C_{14}H_{12}O_3$ . (М.м. 228,2). 1186900. [CAS: 501-36-0].

3,4',5-Стилбентриол. 5-[(*E*)-2-(4-Гидроксифенил)этилен]бензол-1,3-диол.

**Рибоза [Ribose].**  $C_5H_{10}O_5$ . (М.м. 150,1). 1109600. [CAS: 50-69-1].

D-Рибоза.

Сувда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 88 °C дан 92 °C гача.

**Ринхофиллин [Rhynchophylline].**  $C_{22}H_{28}N_2O_4$ . (М.м. 384,5). 1197800. [CAS: 76-66-4].

Метил (16*E*)-17-метокси-2-оксо-16,17-дидегидро-7β, 20α-кориноксан-16-карбоксилат. Метил (16*E*)-16-(метоксиметилиден)-2-оксо-7β,20α-кориноксан-17-оат.

**Рицинолеин кислота [Ricinoleic acid].**  $C_{18}H_{34}O_3$ . (М.м. 298,5). 1100100. [CAS: 141-22-0].

(9*Z*,12*R*)-12-гидроксиоктадец-9-ен кислота.

12-Гидроксиолеин кислота.

Сариқ рангдан сарғиш-жигарранг ранггача ковушқок суюқлик. Канақунжут мойини гидролизидан олинган ёғ кислоталар аралашмасини сақлайди. Сувда амалда эримади, сувсиз спиртда жуда осон эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,942 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,472 атрофида.

*Суюқланиш ҳарорати:* 285 °C атрофида, парчланиш билан.

**Родамин 6 G [Rhodamine 6 G].**  $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$ . (М.м. 479,0). 1153300. [CAS: 989-38-8].

Ранг кўрсаткичи № 45160.

9-[2-(Этоксикарбонил)фенил]-3,6-бис(этиламино)-2,7-диметилксантинилий хлорид.

Жигаррангсимон-қизил кукун.

**Родамин В [Rhodamine B].**  $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$ . (М.м. 479,0). 1075100. [CAS: 81-88-9].

Шульц кўрсаткичи № 864.

Ранг кўрсаткичи № 45170.

[9-(2-Карбоксифенил)-6-(диэтиламино)-3*H*-ксантен-3-илиден]диэтиламмоний хлорид.

Яшил рангли кристаллар ёки қизғиш-бинафша рангдаги кукун. Сувда ва 96 % спиртда жуда осон эрийди.

**Розмарин кислота [Rosmarinic acid].**  $C_{18}H_{16}O_8$ . (М.м. 360,3). 1138300. [CAS: 20283-92-5].

*Суюқланиш ҳарорати:* 170 °C дан 174 °C гача.

**Рутекарпин [Rutecarpine].**  $C_{18}H_{13}N_3O$ . (М.м. 287,3). 1199500. [CAS: 84-26-4].

8,13-Дигидроиндоло[2',3':3,4]пиридо[2,1-*b*]хиназолин-5(7*H*)-он.

**Рутений қизили [Ruthenium red].**

$[(NH_3)_5RuORu(NH_3)_4ORu(NH_3)_5]Cl_6 \cdot 4H_2O$ . (М.м. 858). 1075200. [CAS: 11103-72-3].

Жигаррангсимон-қизил рангли кукун. Сувда эрийди.

**Рутений қизили эритмаси [Ruthenium red solution].** 1075201.

*Кўрғошин (II) ацетат эритмаси R* даги 0,8 г/л *рутений қизили R* эритмаси.

**Рутин [Rutin].** 1075300. [250249-75-3].

*Рутозид тригидрат R* га қаралсин.

**Рутозид тригидрат [Rutoside trihydrate].** 1075300. [CAS: 250249-75-3].

*Рутозид тригидрат (1795)* га қаралсин.

**Рух [Zinc].** Zn. (А.м. 65,4). 1096500. [7440-66-6].

*Миқдори:* 99,5 % дан кам эмас.

Цилиндрлар ёки гранулалар ёки кумушсимон-оқ рангли шарчалар ёки кўк ялтироқ қиринди.

*Мишьяк (2.4.2, А усул).* 0,2 ppm дан кўп эмас.

5,0 г рух 15 мл *хлорид кислота R* ва 25 мл сув *R* аралашмасида эритилади, олинган эритма мишьяк синовига жавоб бериши керак.

**Рух ацетат [Zinc acetate].**  $(C_2H_3O_2)_2Zn \cdot 2H_2O$ . (М.м. 219,5). 1102300. [CAS: 5970-45-6].

Рух ацетат дигидрат.

Оқ ёки деярли оқ рангли ялтироқ кристаллар, хавода бироз учувчан. Сувда осон эрийди, 96 % спиртида эрийди. 100 °C температурада кристаллизацион сувини йўқотади.

$d_{20}^{20}$ : 1,735 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 237 °C атрофида.

**Рух ацетат эритмаси [Zinc acetate solution]. 1102301.**

54,9 г рух ацетат R аралаштириб турилган ҳолда, 600 мл сув R ва 150 мл 99,8 % сирка кислота R аралашмасида эритилади. Аралаштириб турган ҳолда, 150 мл концентранган аммиак эритмаси R қўшилади, хона ҳароратига совитилади ва эритма pH ни аммиак эритмаси R билан 6,4 гача келтирилади, эритма ҳажмини сув R билан 1 литргача етказилади.

**Рух йодид ва крахмал эритмаси [Zinc iodide and starch solution]. 1096502.**

2 г рух хлорид R нинг 10 мл сув R даги эритмасига 0,4 г эрувчан крахмал R қўшилади ва крахмал эриб кетгунча иситилади. Хона ҳароратига совитилгандан сўнг, таркиби 0,10 г рух R кириди қўринишида ва 0,2 г йод R нинг сув R даги эритмасидан иборат, 1,0 мл рангсиз эритма қўшилади, эритма ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади, филтрланади.

Сақланади: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

Сезувчанликка синов. 0,05 мл натрий нитрит эритмаси R сув R билан 50 мл ҳажмгача етказилади. 5 мл олинган эритмага 0,1 мл суюлтирилган сульфат кислота R эритмаси ва 0,05 мл рух йодид ва крахмалнинг тайёрланган эритмаси қўшилади, аралаштирилади, эритма қўк рангга бўялади.

**Рух кукун [Zinc powder]. Zn. (А.м. 65,4). 1096800.**

Микдори: 90,0 % дан кам эмас.

Кулранг, жуда майда кукун. Суюлтирилган хлорид кислота R эритмасида эрийди.

**Рух оксиди [Zinc oxide]. 1096700. [CAS: 1314-13-2].**

Рух оксид (0252) га қаралсин.

**Рух сульфат [Zinc sulphate]. 1097000.**

[CAS: 7446-20-0].

Рух сульфат (0111) га қаралсин.

**Рух хлорид [Zinc chloride]. 1096600.**

[CAS: 7646-85-7].

Рух хлорид (0110) га қаралсин.

**Рух хлорид эритмаси йодланган [Zinc chloride solution, iodinated]. 1096602.**

20 г рух хлорид R ва 6,5 г калий йодид R 10,5 мл сув R да эритилади, 0,5 г йод R қўшилади ва 15 мин давомда чайқатилади. Зарур бўлса, филтрланади.

Сақланади: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Рух хлориднинг чумоли кислотадаги эритмаси [Zinc chloride-formic acid solution]. 1096601.**

20 г рух хлорид R 80 г сувсиз чумоли кислота R нинг 850 г/л эритмасида эритилади.

**Рух, фаоллаштирилган [Zinc, activated]. 1096501.**

Цилиндр ёки шарчалар қўринишидаги рух, конуссимон қолбага солинади, 50 ppm хлорплатина кислота R эритмасидан металлни тўлиқ қоплаши учун етарли микдорда қўшилади, 10 мин дан сўнг, металл сув билан ювилади, сув йўқотилиб, дарҳол қурилади.

Мишьяк (2.4.2, А усул). 5 г фаоллаштирилган рухга 15 мл хлорид кислота R, 25 мл сув R, 0,1 мл қалай (II)

хлорид эритмаси R ва 5 мл калий йодид эритмаси R қўшилади. Ранг бўялиши кузатилмаслиги керак.

Фаоллиги. Мишьяк учун яроқлилиқ синовлари талаблари (2.4.2, А усул) бажарилади.

**Сабинен [Sabinene]. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>. (М.м. 136,2). 1109700. [CAS: 3387-41-5].**

Туй-4(10)-ен. 4-Метилен-1-изопропилбицикло [3,1,0] гексан.

Рангсиз, мойсимон суюқлик.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган сабинен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Нероли мойи (1175) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Сайкосапонин D [Saikosaponin D]. C<sub>42</sub>H<sub>68</sub>O<sub>13</sub>. (М.м. 781). 1201200. [CAS: 20874-52-6].**

13,28-Эпокси-16α,23-дигидрокси-4α-олеан-11-ен-3β-ил 6-дезоксид-3-О-β-D-глюкопиранозил-β-D-галактопиранозид.

**Сайкосапонин A [Saikosaponin A]. C<sub>42</sub>H<sub>68</sub>O<sub>13</sub>. (М.м. 781). 1201900. [CAS: 20736-09-8].**

13,28-Эпокси-16β,23-дигидрокси-4α-олеан-11-ен-3β-ил 6-дезоксид-3-О-β-D-глюкопиранозил-β-D-галактопиранозид.

**Салицил альдегид [Salicylaldehyde]. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 122,1). 1075400. [CAS: 90-02-8].**

2-Гидроксибензальдегид.

Шаффоф, рангсиз, мойсимон суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 1,167 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,574 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 196 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 7 °C атрофида.

**Салицил кислота [Salicylic acid]. 1075600. [CAS: 69-72-7].**

Салицил кислота (0366) га қаралсин.

**Салицилальдегид азин [Salicylaldehyde azine]. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 240,3). 1075500. [CAS: 959-36-4].**

2,2'-Азинодиметилдифенол.

0,30 г гидразин сульфат R 5 мл сув R да эритилади, 1 мл 99,8 % сирка кислотаси R ва 2 мл янги тайёрланган 2-пропанол R даги 20 % (ҳажм/ҳажм) салицил альдегид R эритмаси қўшилади. Аралаштирилади, сариқ рангли чўкма ҳосил бўлгунча ушлаб турилади, сўнг ҳар бири 15 мл дан бўлган метиленхлорид R икки порцияси билан чайқатилади. Натрий сульфат сувсиз R устида қуритилган, жамланган органик ажратмалар декантация қилинади ёки филтрланади ва қуригунча буғлатилади. Қолдиқ метанол R – толуол R (40:60) эритмалар аралашмасидан қайта кристаллантирилади. Кристаллар вакуумда қурилади.

Суюқланиш ҳарорати: 213 °C атрофида. Хроматография. Повидон (0685) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Салицин [Salicin].**  $C_{13}H_{18}O_7$ . (М.м. 286,3). 1131300. [CAS: 138-52-3].

2-(Гидроксиметил)фенил- $\beta$ -D-глюкопиранозид.  
Саликозид.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-62,5 \pm 2$ .

Суюқланиш ҳарорати: 199 °C дан 201 °C гача.

Миқдорий таҳлил. Мажнунтол нўстлоги (1583) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юкори самарали суюклик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида солиштирма эритмадаги бир хил концентрация билан аниқланади.

Миқдори: 90 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Сальвианол кислота В [Salvianolic acid В].**  $C_{36}H_{30}O_{16}$ . (М.м. 719). 1184600. [CAS: 121521-90-2].

(2R)-2-[[[(2E)-3-[(2S,3S)-3-[[[(1R)-1-Карбокси-2-(3,4-дигидроксибензил)этокси]карбонил]-2-(3,4-дигидрокси-фенил)-7-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-4-ил]проп-2-еноил]окси]-3-(3,4-дигидроксибензил)пропан кислота.

**Сарафлоксацин гидрохлорид [Sarafloxacin hydrochloride].**  $C_{20}H_{18}ClF_2N_3O_3$ . (М.м. 421,8). 1181400. [CAS: 91296-87-6].

6-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-оксо-7-пиперазин-1-ил-1,4-дигидроквинолин-3-карбон кислота гидрохлориди.

**Сафрол [Safrole].**  $C_{10}H_{10}O_2$ . (М.м. 162,2). 1131200. [CAS: 94-59-7].

5-(Проп-2-енил)-1,3-бензодиоксол. 4-Аллил-1,2-(метилендиокси)бензол.

Рангсиз ёки озроқ сариқ, мойсимон суюклик, сассафрас ҳидли, сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда жуда осон эрийди, гексан билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,095 дан 1,096 гача.

$n_D^{20}$ : 1,537 дан 1,538 гана.

Қайнаш ҳарорати: 232 °C дан 234 °C гача.

Қотиш ҳарорати: 11 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган сафрол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Цейлон долчин нўстлоги мойи (1501) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 96,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Сахароза [Sucrose].** 1085700. [CAS: 57-50-1].

Сахароза (0204) га қаралсин.

**Свертиамарин [Swertiamarin].**  $C_{16}H_{22}O_{10}$ . (М.м. 374,3). 1163600. [CAS: 17388-39-5].

Свертиамарозид. (4R,5R,6S)-5-Этенил-6-( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-4а-гидрокси-4,4а,5,6-тетрагидро-1H,3H-пирано[3,4-с]пиран-1-он.

**Селен [Selenium].** Se. (А.м. 79,0). 1075900. [CAS: 7782-49-2].

Жигарранг-кизил ёки қора кукун ёки гранулалар, сувда ва 96 % спиртда амалда эрмайди, нитрат кислотада эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 220 °C атрофида.

**Селен кислота [Selenious acid].**  $H_2SeO_3$ . (М.м. 129,0). 1100200. [CAS: 7783-00-8].

Кристаллар, ҳавода тарқалувчан. Сувда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Сеннозид В [Sennoside В].**  $C_{42}H_{38}O_{20}$ . (М.м. 863). 1190400. [CAS: 128-57-4].

(9R,9'S)-5,5'-Бис( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-4,4'-дигидрокси-10,10'-диоксо-9,9',10,10'-тетрагидро-9,9'-биантрацен-2,2'-дикарбон кислота.

Оқ сариқ рангли кристаллар. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда жуда кам эрийди, ишқорий металл гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 180 °C дан 186 °C гача.

**Серин [Serine].** 1076000. [CAS: 56-45-1].

Серин (0788) га қаралсин.

**Сиал кислота [Sialic acid].** 1001100. [CAS: 131-48-6].  
N-ацетилнейрамин кислота R га қаралсин.

**Сидикагель хроматография учун (гибрид матери-ал), фенилсиллил, этилен кўприкли, эндкепирлан-ган [Silica gel for chromatography (hybrid material), phenylsilyl, ethylene-bridged, end-capped].** 1200700.

Синтетик, сферик, этилен кўприкли гибрид заррачалар, улар таркибида ноорганик (кремний) ва органик (органосилоксанлар) таркибий қисмлари фенилсиллил гуруҳлари билан боғланиш орқали кимёвий жихатдан модификацияланган. Асосий хусусиятли бирикмалар билан ҳар қандай ўзоро таъсирларни минималлаштириш учун уни кўпгина қолган силанол гуруҳларини ёпишга синчиковлик билан эндкепирланади.

**Силибинин [Silibinin].**  $C_{25}H_{22}O_{10}$ . (М.м. 482,4). 1151400. [CAS: 22888-70-6].

Силибин. (2R,3R)-3,5,7-Тригидрокси-2-[(2R,3R)-3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-2-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил]-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он.

Оқ ёки сарғиш рангли кукун, сувда амалда эрмайди, ацетон ва метанолда эрийди.

Қушқўнмас меваси (1860) таҳлилда ишлатиладиган силибинин, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қушқўнмас меваси (1860) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юкори самарали суюклик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Вакуум остида қурилган 5,0 мг силибинин, метанол R эритилади ваҳажми шу эритувчи билан 50,0 мл гача етказилади.

Силибинин А ва силибинин В миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Силидианин [Silidianin].**  $C_{25}H_{22}O_{10}$ . (М.м. 482,4). 1151600. [CAS: 29782-68-1].

(3R,3aR,6R,7aR,8R)-7а-Гидрокси-8-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-4-[(2R,3R)-3,5,7-тригидрокси-4-оксо-роман-2-ил]-2,3,3а,7а-тетрагидро-3,6-метано-1-бензо-фуран-7(6aH)-он.

Оқ ёки сарғиш рангли кукун, сувда амалдаэрмайди, ацетон ва метанолда эрийди.

**Силикагель AD хирал ажратиш учун [Silica gel AD for chiral separations].** 1171700.

Хирал ажратиш учун амилоза ҳосилали силика-гель R га қаралсин.



**Силикагель G [Silica gel G]. 1076300.**

[CAS: 112926-00-8].

Таркиби 13 % атрофида кальций сульфат гемигидрат-ни ўз ичига олади. Заррача ўлчами 15 мкм атрофида.

**Кальций сульфат.** 0,25 г зич ёпиладиган тикинли шиша қолбага солинади, 3 мл суюлтирилган хлорид кислота *R* ва 100 мл сув *R* қўшилади, 30 мин давомида шиддат билан чайқатилади, шиша фильтр (2.1.2) орқали филтрланади ва қолдик ювилади. Филтрат ва ювинди сувлари бирлаштирилади ва кальций миқдори комплексометрия усули (2.5.11) билан аниқланади.

1 мл 0,1 М натрий эдетат 14,51 мг  $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  мос келади

**pH (2.2.3).** 7 атрофида. 1 г углерод диоксид сақлам-ган сув *R* 10 мл билан 5 мин давомида чайқатиб олинган суспензиянинг pH и ўлчанади.

**Силикагель GF<sub>254</sub>. [Silica gel GF<sub>254</sub>]. 1076400.**

[CAS: 112926-00-8].

Тахминан 13 % кальций сульфат гемигидрат ва 254 нм тўлқин узунлигида оптимал ютилиш интенсивлигига эга бўлган тахминан 1,5 % флуоресцент индикаторини сақлайди. Заррачалар ўлчами 15 мкм атрофида.

**Кальций сульфат.** Силикагель *G R* учун кўрсатилган усул билан аниқланади.

**pH (2.2.3).** Силикагель *G R* талабларига жавоб бериши керак.

**Флуоресценция.** Юпка қатлам сифатида силикагель GF<sub>254</sub> *R* дан фойдаланган ҳолда, юпка қатламли хромато-графия (2.2.27) усулида аниқланади. Хроматографик пластинкага сувсиз чумоли кислота *R* ва 2-пропанол *R* (10:90) эритувчила аралашмасидаги 1 г/л бензой кислота *R* эритмасидан 1 мкл дан 10 мкл гача кетма-кет ортиб борувчи ҳажмда ўнта нуктага томизилади. Худди шу эритувчилар аралашмасида хроматография қилинади. Эритувчилар фронти 10 см дан ўтганда, пластинка қуририлиб, 254 нм тўлқин узунлигида УБ-нурлари остида кўрилади. Хроматограмманинг юқори учдан бир қисмида флуоресцент фонда 2 мкг дан бошлаб ва ундан юқори бўлган бензой кислотанинг қора доғлари қурилиши керак.

**Силикагель HF<sub>254</sub> [Silica gel HF<sub>254</sub>]. 1076700.**

254 нм тўлқин узунлигида оптимал ютилиш интен-сивлигига эга бўлган 1,5 % атрофида флуоресцент индикатори сақлайди. Заррачалар ўлчами 15 мкм атрофида.

**pH (2.2.3).** Силикагель *G R* учун ўрнатилган талаблар-га жавоб бериши керак.

**Флуоресценция.** Силикагель GF<sub>254</sub> *R* учун ўрнатилган талабларга жавоб бериши керак.

**Силикагель HF<sub>254</sub>, силанизирланган [Silicagel HF<sub>254</sub>, silanised]. 1076800.**

254 нм тулқин узунлигида оптимал ютилиш интен-сивлигига эга бўлган бўлган флуоресцент индикаторин-нинг тахминан 1,5 % ни сақлайди.

**Юпка қатламни тайёрлаш.** 30 г метанол *R* – сув *R* (1:2) дан иборат эритувчилар аралашмасининг 60 мл билан 2 мин давомида шиддат билан чайқатилади.

Яхшилаб тозаланган пластинкалар аппликатор ёрда-мида 0,25 мм қалинликдагикатлам билан қопланади. Қопланган пластинкалар ҳаво ёрдамида қурилади, сўнгра 100 °C дан 105 °C гача 30 мин давомида киздирилади.

**Хроматографик ажратиш қобилияти.** Сигими 250 мл бўлган конуссимон қолбага 0,1 г дан метил лаурат *R*,

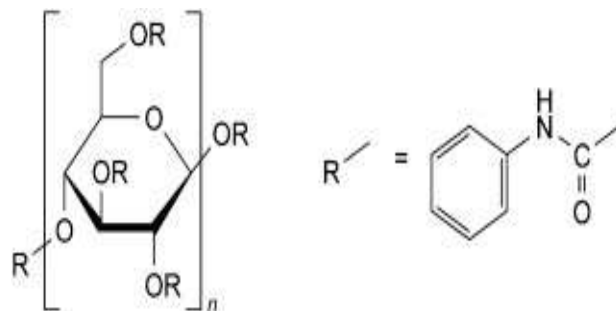
метил миристат *R*, метил пальмитат *R* ва метил стеарат *R* солинади, 40 мл калий гидроксиднинг спиртли эритмаси *R* қўшилади ва сув ҳаммомида қайта оқимли конденсатор билан 1 соат киздирилади. Сову-тилади, 100 мл сув *R* ёрдамида эритма ажратиш воронка-сига утказилади ва суюлтириладиган хлорид кислота *R* билан кислотали мухитга (pH 2 дан 3 гача) келтирилади ва ҳар бири 10 мл бўлган уч қисм хлорформ билан чайқатилади. Бирлаштирилган хлорформ экстрактлари сувсиз натрий сульфат *R* устида қурилади, филтрла-нади ва сув ҳаммомида қуригунча буглатилади. Қолдик 50 мл хлорформ *R* да эритилади. Аниқлаш, юпка қатлам сифатида силанланган HF<sub>254</sub> силикагелидан фойдаланиб, юпка қатламли хромато-графия усулида (2.2.27) амалга оширилади. Хроматогра-фик пластинкага учта нуктага 10 мкл хлорформ эритмаси суртилади ва 99,8 % цирку кислота *R* – сув *R* – диоксан *R* (10:25:65) дан иборат эритувчилар системасида хроматографияланади. Эритув-чилар фронти 14 см ўтганда, пластинка 120 °C да 30 мин давомида қурилади, совитилади, 35 г/л фосфорли молибден кисло-та *R* нинг 2-пропанол *R* даги эритмаси билан пуркалади ва доғлар пайдо бўлгунча 150 °C да иситилади. Оқ фон ҳосил бўлгунча пластинкани аммиак буғи билан ишлов берилади. Хроматограммаларда аниқ ажратилган ва яхши ифодаланган тўртта доғ кўрилиши керак.

**Силикагель ОJ хирал ажратиш учун [Silicagel OJ for chiral separations]. 1179800.**

Целлюлозатрис (4-метилбензоат) билан қопланган, сферик заррачалардан ташкил топган, хроматография учун ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель ОС хирал хроматография учун [Silica gel OC for chiral separations]. 1146800.**

Хроматография (5 мкм) учун қуйидаги ҳосила билан қопланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун (гибрид материал), кутбли киритилган, октадисилсилли, этилен кўприкли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography (hybrid material), polar-embedded, octadecylsilyl, ethylene-bridged, end-capped]. 1200800.**

Синтетик, сферик, этилен кўприкли гибрид заррача-лар, ноорганик (кремний) ва органик (органосилоксан-лар) таркибий қисмларини ўз ичига олган, улар кутбларга кўмилган октадисилсилли гуруҳларини боғлаш орқали кимёвий жиҳатдан ўзгартирилган. Асосий хусусиятли бирикмалар билан ҳар қандай ўзоро таъсир-ларни минималлаштириш учун уни кўпгина қолган силанол гуруҳларини ёпишга синчиковлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун (гибрид материал), октадецилсилли, этилен кўприкчали, эндкепирланган [Silica gel for chromatography (hybrid**

**material), octadecylsilyl, ethylene-bridged, end-capped]. 1190500.**

Синтетик, сферик, этилен кўприкчали гибрид заррачалар, ноорганик (кремний) ва органик (органиксилосанлар) компонентларни сақловчи, октадецилсиллил гуруҳлар билан кимёвий модификацияланган юзали. Асосий хусусиятли бирикмалар билан ҳар қандай ўзаро таъсирларни минималлаштириш учун уни кўпгина қолган силанол гуруҳларини ёпишга синчиковлик билан эндкепирилади.

**Силикагель хроматография учун (гибрид материал), октадецилсиллил, этилен кўприкли, зарядланган сиртли, эндкепирилган [Silica gel for chromatography (hybrid material), octadecylsilyl, ethylene-bridged, charged surface, end-capped]. 1202800.**

Синтетик, сферик этилен кўприкли гибрид зарралар билан зарядланган сирт, иккала ноорганик (кремний) ва органик (органосилосан) таркибий қисмларини ўз ичига олган, сирт устида кимёвий ўзгартирилган октадецилсиллил гуруҳлари. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш учун эҳтиёткорлик билан эндкепирилади.

**Силикагель хроматография учун (гибрид материал), фенилгексилсиллил, этилен кўприкли, зарядланган сиртли, эндкепирилган [Silica gel for chromatography (hybrid material), phenylhexylsilyl, ethylene-bridged, charged surface, end-capped]. 1204100.**

Синтетик, сферик этилен кўприкли гибрид заррачалар зарядланган юзага эга бўлиб, улар таркибида ноорганик (силика) ва органик (органосилосан) таркибий қисмлар мавжуд бўлиб, улар юзасида кимёвий жиҳатдан фенилгексилсиллил гуруҳлари билан боғланиш йўли билан модификацияланган. Асосий бирикмалар билан ўзаро таъсирни камайтириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш учун эҳтиёткорлик билан ёпилади.

**Силикагель хроматография учун амидогексадецилсиллил, эндкепирилган [Silica gel for chromatography, amidehexadecylsilyl, end-capped]. 1201100.**

Амидогексадецилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирилади.

**Силикагель хроматография учун, гексадециламиндосиллил, эндкепирилган [Silica gel for chromatography, hexadecylamidylsilyl, end-capped]. 1172400.**

Гексадецилкарбоксамидопропилдиметилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали, заррачалар ўлчами 5 мкм бўлган ва юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирилади.

**Силикагель хроматография учун, гексилсиллил, эндкепирилган [Silica gel for chromatography, hexylsilyl, end-capped]. 1174400.**

Гексилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган

силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирилади.

**Силикагель хроматография учун, кенгайтирилган pH диапазонли, ёпиқ қопқоқли, октадексилсиллил [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, with extended pH range, end-capped]. 1196700.**

Ўта майдаланган силикагель. pH 11 га қадар асосларга турғун бўлган, юзаси октадецилсиллил гуруҳлари билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирилади.

**Силикагель хроматография учун, нитрил, эндкепирилган [Silica gel for chromatography, nitrile, end-capped]. 1174500.**

Цианопротилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирилади.

**Силикагель хроматография учун, октадексилсиллил, қаттиқ ядроли [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, solid core]. 1205600.**

Сферик силика заррачалари билан синтетик кремний зарралари октадексилсиллил гуруҳлари билан ингичка ташқи ғовакли силика қопламаси билан ўралган.

**Силикагель хроматография учун, октадексилсиллил, қаттиқ ядроли, эндкепирилган [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, solid core, end-capped]. 1193900.**

Сферик силика заррачалари билан синтетик кремний зарралари октадексилсиллил гуруҳлари билан ингичка ташқи ғовакли силика қопламаси билан ўралган. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни камайтириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш учун эҳтиёткорлик билан эндкепирилади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсиллил билан қопланган, 100 % сувли стационар фазалар, эндкепирилган [Silica gel for chromatography compatible with 100 per cent aqueous mobile phases, octadecylsilyl, end-capped]. 1188400.**

Ўта майдаланган силикагель, 100 % сувли фазаларни ўз ичига олган юқори фойзли сувли стационар фазалардан фойдаланиш учун яроқли, октадецилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирилади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсиллил билан қопланган, 100 % сувли стационар фазалар [Silicagel for chromatography compatible with 100 per cent aqueous mobile phases, octadecylsilyl]. 1203900.**

Ўта майдаланган силикагель, 100 % сувли фазаларни ўз ичига олган юқори фойзли сувли стационар фазалардан

фойдаланиш учун яроқли, октадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсилилли [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl]. 1077500.**

Октадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсилилли R1 [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl R1]. 1110100.**

Октадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган, ўта тоза силикагель. 20 ppm дан кам металллар сақлаши мумкин.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсилилли, кутбли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, polar end-capped]. 1154500.**

Октадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсилилли, ўзаро қўндаланг боғланган, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, cross-linked, end-capped]. 1204200.**

Ўзаро қўндаланг боғланган ва октадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсилилли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, end-capped]. 1115400.**

Ўта майдаланган силикагель, октадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсилилли, эндкепирланган R1 [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, end-capped R1]. 1115401.**

Октадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган, ўта тоза силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилфенилсилилли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octadecylphenylsilyl, end-capped]. 1199300.**

Ўта майдаланган силикагель, октадецилфенилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октилсилилли [Silica gel for chromatography, octylsilyl]. 1077700.**

Ўта майдаланган силикагель, октилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган.

**Силикагель хроматография учун, октилсилилли R3 [Silica gel for chromatography, octylsilyl R3]. 1155200.**

Ўта тоза силикагель, октилсилил гуруҳлари ва силанлардаги стерик химояланган тармоқли углеводородлар билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган сиртга эга бўлган, ўта майдаланган,

**Силикагель хроматография учун, октилсилилли, кутбли бирикмалар гуруҳига эга, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octylsilyl, with polar incorporated groups, end-capped]. 1152600.**

Ўта майдаланган силикагель. Заррачалар силика асосида кимёвий жиҳатдан модификацияланган реагент ёрдамида сиртни кутбланган гуруҳларга эга ва октадецил гуруҳларга эга занжирлар билан таъминлайди. Бундан ташқари, қадоклаш материаллари эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октилсилилли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octylsilyl, end-capped]. 1119600.**

Ўта майдаланган силикагель, октилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, пальмитамидпропилсилилли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, palmitamidopropylsilyl, end-capped]. 1161900.**

Пальмитамидпропилсилил ва тугалланган ацетамидпропил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, фенилгексилсилилли [Silica gel for chromatography, phenylhexylsilyl]. 1153900.**

Фенилгексилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, фенилгексилсилилли, қаттиқ ядроли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, phenylhexylsilyl, solid core, end-capped]. 1198900.**

Фенил гуруҳларини боғлаб қўйиш орқали кимёвий жиҳатдан ўзгартирилган юзаки силоксан кўприкларининг кўп қисмини ювиш ва гидролиз қилиш орқали фенилсилил гуруҳларини боғлашдан олдин жуда нозик ажратилган, силикагель олдиндан ишлов берилган. Асос

хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, фенилгексилсиллил, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, phenylhexylsilyl, end-capped]. 1170600.**

Фенилгексилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, фенилсиллил [Silica gel for chromatography, phenylsilyl]. 1110200.**

Фенил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, фенилсиллил, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, phenylhexylsilyl, end-capped]. 1170600.**

Ўта майдаланган силикагель. Фенил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, цианопропилсиллил, эндкепирланган, асосларга нисбатан фаолсизланттирилган [Silica gel for chromatography, cyano-propylsilyl, end-capped, base-deactivated]. 1194200.**

Ўта майдаланган силикагель. Цианопропилсиллил гуруҳларни боғлашдан аввал уни синчиковлик билан ювилади ва аксариат силоксан кўприклари юзаси гидролизи орқали олдиндан ишлов берилади. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, цианосиллил, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, cyanosilyl, end-capped]. 1195000.**

Ўта майдаланган силикагель. Цианосиллил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель α1-кислота-гликопротеинли хирал ажратиш учун [α1-Acid-glycoprotein silica gel for chiral chromatography]. 1148700.**

Гликопротеин α1-кислотаси билан қопланган сферик заррачалардан ташкил топган ўта майдаланган силикагель хроматография учун.

**Силикагель π-акцептор/π-донор хирал хроматография учун [Silica gel π-acceptor/π-donor for chiral separations]. 1160100.**

π-электрон акцептор ва π-электрон донор хоссаларини намоён қиладиган 1-(3,5-динитробен-замидо)-

1,2,3,4-тетрагидрофенантрен билан ковалент боғланган сферик заррачалардан ташкил топган, ўта майдаланган силикагель хроматография учун.

**Силикагель ВС хирал хроматография учун [Silica gel BC for chiral chromatography]. 1161300.**

Хроматография учун β-циклодекстрин билан қопланган ўта майдаланган силикагель (5 мкм). Пропиленоксид ёрдамида циклодекстрин дериватизациясини олиб борилса силикагелнинг селективлиги ортиши мумкин.

**Силикагель Н [Silica gel H]. 1076500.**

[CAS: 112926-00-8].

Заррачалар ўлчами 15 мкм атрофида.

pH (2.2.3). Силикагель G R қўйиладиган талабларга жавоб бериши керак

**Силикагель Н, силанланган [Silica gel H, silanised]. 1076600.**

Юпқа қатламни тайёрлаш. Силанизирланган HF<sub>254</sub> силикагель R га қаралсин.

Хроматографик ажратиш хусусияти. Силанизирланган HF<sub>254</sub> силикагель R учун белгиланган синовга мос келади.

**Силикагель OD хирал хроматография учун [Silica gel OD for chiral separations]. 1110300.**

Хирал хроматография учун целлюлоза ҳосилли силикагель R га қаралсин.

**Силикагель РДП хирал хроматография учун [Silica gel AGP for chiral chromatography]. 1148700.**

Хирал хроматография учун силикагель α1-кислота-гликопротеини R га қаралсин.

**Силикагель хирал хроматография учун, амилоза ҳосиласи [Silica gel for chiral separation, amylose derivative of]. 1171700.**

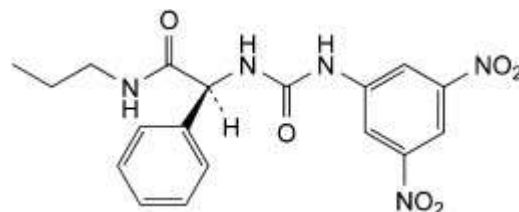
Хроматография учун алмашинган амилоза билан қопланган, ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хирал хроматография учун, ванкомицин билан боғланган [Silica gel for chiral separation, vancomycin-bonded]. 1205300.**

Ванкомицинни кўп сонли ковалент боғлар орқали боғлаб кимёвий модификацияланган, юқори даражадаги тоза силикагель.

**Силикагель хирал хроматография учун, карбамид тури [Silica gel for chiral chromatography, urea type]. 1181000.**

Хроматография (5 мкм) учун қуйидаги ҳосила билан қопланган ўта майдаланган силикагель.



**Силикагель хирал хроматография учун, одам альбумини билан қопланган [Silica gel for chiral separation, human albumin coated]. 1138500.**

Ўта майдаланган силикагель, юзаси одам альбумини билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган.

**Силикагель хирал хроматография учун, оксил ҳосиласи [Silica gel for chiral separation, protein derivative of]. 1196300.**

Хроматография учун оксил ҳосилалари билан қопланган сферик заррачалардан иборат бўлган, ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хирал хроматография учун, целлюлоза ҳосиласи [Silica gel for chiral separations, cellulose derivative of]. 1110300.**

Хроматография учун алмашинган целлюлоза билан қопланган, ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун [Silica gel for chromatography]. 1076900.**

Ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун кучли анионал-машинган [Silica gel for chromatography, strong-anion-exchange]. 1077800.**

Тўртламчи аммоний гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

*pH*: ишлатилиш чегаралари 2 дан 8 гача.

**Силикагель хроматография учун одам альбумини билан қопланган [Silica gel for chromatography, human albumin coated]. 1138500.**

Ўта майдаланган силикагель, юзаси одам альбумини билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган.

**Силикагель хроматография учун, 4-диметиламинобензилкарбамидсилл [Silica gel for chromatography, 4-dimethylaminobenzylcarbami-desilyl]. 1204000.**

4-Диметиламинобензилкарбамидсилл гуруҳлар билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган сиртга эга бўлган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, 4-нитрофенилкарбамидсилл [Silicagel for chromatography, 4-nitrophenylcarbami-desilyl]. 1185200.**

4-Нитрофенилкарбамидсилл гуруҳлар билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган сиртга эга бўлган, ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, алкилсилл, каттик ядроли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, alkylsilyl, solid core, end-capped]. 1194300.**

Алкилсилл гуруҳлари билан ингичка ташки ғовакли силика қопламаси билан ўралган, ғовак бўлмаган каттик силика ядросини ўз ичига олган сферик силика зарралар сақлаган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, амидоалкилсилл [Silica gel for chromatography, amidoalkylsilyl]. 1205400.**

Амидоалкилсилл гуруҳлари билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган юзали ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, амидогексадецилсилл [Silica gel for chromatography, amido-hexadecylsilyl]. 1170400.**

Унча катта ўлчамга эга бўлмаган, сирти амидогексадецилсилл гуруҳларини бириктириш орқали кимёвий модификацияланган заррачаларга эга, ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, аминопропилметилсилл [Silica gel for chromatography, amino-propylmethylsilyl]. 1102400.**

Аминопропилметилсилл гуруҳларини боғлаш орқали катта бўлмаган заррачаларга эга, юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, аминопропилсилл R1 [Silicagel for chromatography, amino-propylsilyl R1]. 1077001.**

Заррачаларининг ўлчами 55 мкм атрофида бўлган ва юзаси кимёвий жиҳатдан аминопропилсилл гуруҳлар билан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, аминопропилсилл [Silica gel for chromatography, aminopropylsilyl]. 1077000.**

Аминопропилсилл гуруҳларини боғлаш орқали катта бўлмаган заррачаларга эга, юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, бутилсилл [Silica gel for chromatography, butylsilyl]. 1076200.**

Юзаси бутилсилл гуруҳлари билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, бутилсилл, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, butylsilyl, end-capped]. 1170500.**

Юзаси бутилсилл гуруҳлари билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, гексадециламидосилл [Silica gel for chromatography, hexadecylamidylsilyl]. 1162500.**

Гексадецилкарбоксамидопропилдиметилсилл гуруҳларини боғлаш орқали, заррачалар ўлчами 5 мкм бўлган ва юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, гексилсилл [Silica gel for chromatography, hexylsilyl]. 1077100.**

Гексилсилл гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, гидрофил [Silica gel for chromatography, hydrophilic]. 1077200.**

Гидрофиллик хоссаларини таъминлаш орқали юзаси модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, диизобутилокта-децилсилилли [Silica gel for chromatography, diisobutyloctadecylsilyl]. 1140000.**

Диизобутилоктадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, диизопропилцианосилилли [Silica gel for chromatography, diisopropylcyanosilyl]. 1168100.**

Диизопропилцианосилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, диметиллоктадецилсилилли [Silica gel for chromatography, dimethyloctadecylsilyl]. 1115100.**

Диметиллоктадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

*Солиштирма сирт юзаси:* 300 м<sup>2</sup>/г.

**Силикагель хроматография учун, диол [Silica gel for chromatography, diol]. 1110000.**

Дигидроксипропил гуруҳларини боғлаш орқали кремний диоксидининг сферасимон силика заррачалари. Пораларининг ўлчами 10 нм.

**Силикагель хроматография учун, додекасилилли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, dodecylsilyl, end-capped]. 1179700.**

Додецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, кучли катион алмашинган [Silica gel for chromatography, strong cation-exchange]. 1161400.**

Сульфокислота гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, қутбланган октадесилсилилли, капсулали [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, polar-embedded, encapsulated]. 1206600.**

Сирт кимёвий модификацияланган қутбланган, октадесилсилил гуруҳлари бўлган нозик тупрокли силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, модификацияланган амилаза билан [Silica gel for chromatography, amylose derivativeof]. 1109800.**

Ўта майдаланган силикагель. Заррачалар ўлчами 10 мкм бўлган ва юзаси амилаза билан кимёвий жиҳатдан модификацияланган.

**Силикагель хроматография учун, нитрил [Silica gel for chromatography, nitrile]. 1077300.**

Цианопропилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, нитрил R1 [Silica gel for chromatography, nitrile R1]. 1077400.**

Нитрил гуруҳларини боғлаш орқали, ғовакли сферик заррачалардан ташкил топган, кимёвий ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, нитрил R2 [Silica gel for chromatography, nitrile R2]. 1170700.**

Цианопропилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель. 20 ppm дан кам металллар сақлайди.

**Силикагель хроматография учун, оксилсилилли, юқори зичликдаги боғли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octylsilyl, extra-dense bonded, end-capped]. 1200900.**

Ўта майдаланган силикагель, оксилсилил гуруҳларининг ортиқча зич бирикиши натижасида кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Асос хоссали бирикмалар билан ҳар қандай таъсирни минималлаштириш учун қолган силанол гуруҳларининг аксариятини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадесилсилилли, полициклик ароматик углеводородларни ажратиш учун [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, for separation of polycyclic aromatic hydrocarbons]. 1202900.**

Полициклик ароматик углеводородларни таҳлил қилиш учун оптималлаштирилган жуда нозик бўлинган ўта тозасиликагель, сиртида октадецилсилил гуруҳларини боғлаш орқали кимёвий жиҳатдан ўзгартirilган.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсилилли R2 [Silicagel for chromatography, octadecylsilyl R2]. 1115300.**

Полициклик ароматик углеводородларни таҳлил қилиш учун оптималлаштирилган ўта майдаланган (пора ўлчами 15 нм) октадесилсилил гуруҳлари (углерод миқдори 20 %) билан боғлаш орқали кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта тоза силикагель.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсилилли, ишқорсизлантирилган [Silicagel for chromatography, octadecylsilyl, base-deactivated]. 1077600.**

Ўта майдаланган силикагель. Октадецилсилил гуруҳларини боғлашдан аввал асосий таркибий қисмлар билан ўзаро таъсирни қамайтириш учун уни синчиковлик билан ювилади ва аксарият силоксан кўприклари юзаси гидролизи орқали олдиндан ишлов берилади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсилилли, ишқорсизлантирилган, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, end-capped, base-deactivated]. 1108600.**

Аксарият силоксан кўприклари юзасини ювиш ва гидролиз қилиш орқали октадецилсилил гуруҳларини боғлашдан олдин олдиндан ишлов берилган, 10 нм ҳажмдаги ва 16 % углеводород юкланишига эга ўта

майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсиллил, ишқорсизлантирилган, эндкепирланган R1 [Silicagel for chromatography, octadecylsilyl, end-capped, base-deactivated R1]. 1162600.**

Ўта майдаланган силикагель. Октилсиллил гуруҳларни боғлашдан аввал уни синчиковлик билан ювилади ва аксарият силоксан кўприклари юзаси гидролизи орқали олдиндан ишлов берилади. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсиллил, қутбли гуруҳлари аниқланган, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, with polar incorporated groups, end-capped]. 1165100.**

Ўта майдаланган силикагель. Заррачалар силика асосида, кимёвий жиҳатдан модификацияланган реагент ёрдамида сиртни қутбланган гуруҳларга эга ва октадецил гуруҳларга эга занжирлар билан таъминлайди. Бундан ташқари, қадоклаш материаллари эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсиллил, қутбли гуруҳлари аниқланмаган, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, with embedded polar groups, end-capped]. 1177900.**

Ўта майдаланган силикагель. Заррачалар силика асосида, кимёвий жиҳатдан модификацияланган реагент ёрдамида сиртни қутбланган гуруҳларга эга ва октадецил гуруҳларга эга занжирлар билан таъминлайди. Бундан ташқари, қадоклаш материаллари эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсиллил, монолитик, эндкепирланган [Silicagel for chromatography, octadecylsilyl, monolithic]. 1154500.**

Октадецилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси модификацияланган, бимодал порали тузилишга эга бўлган металл сақламаган силикат (80 %) монолит. Асосий хусусиятли бирикмалар билан ҳар қандай ўзоро таъсирларни минималлаштириш учун уни кўпгина қолган силанол гуруҳларини ёпишга синчиковлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октадецилсиллил, юқори зичликдаги боғли, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, extra-dense bonded, end-capped]. 1188500.**

Ўта майдаланган силикагель, сиртда октадексилсиллил гуруҳларининг ўта зич боғлаш натижасида кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, октилсиллил R1 [Silica gel for chromatography, octylsilyl R1]. 1077701.**

Ўта майдаланган силикагель, октилсиллил ва метил гуруҳлари (икки томонлама боғланган фаза) билан юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган,

**Силикагель хроматография учун, октилсиллил R2 [Silica gel for chromatography, octylsilyl R2]. 1077702.**

Ўта майдаланган силикагель, октилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали (19 % углерод сақлайди), ғовақларининг ўлчами 10 нм бўлган ва юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган. Металлар 20 ppm дан кам бўлади.

**Силикагель хроматография учун, октилсиллил, ишқорларга нисбатан фаолсизлантирилган [Silica gel for chromatography, octylsilyl, base-deactivated]. 1131600.**

Ўта майдаланган силикагель. Октилсиллил гуруҳларини боғлашдан олдин, асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун аксарият силоксан кўприкларининг юзасини эҳтиёткорлик билан ювиш ва гидролизлаш орқали олдиндан қайта ишланади.

**Силикагель хроматография учун, октилсиллил, ишқорларга нисбатан фаолсизлантирилган, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, octylsilyl, end-capped, base-deactivated]. 1148800.**

Ўта майдаланган силикагель. Октилсиллил гуруҳларни боғлашдан олдин эҳтиёткорлик билан ювилади ва аксарият силоксан кўприклари гидролиз юзаси олдиндан қайта ишланади. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, пропилсиллил [Silica gel for chromatography, propylsilyl]. 1170700.**

Пропилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, пропоксibenзолли [Silica gel for chromatography, propoxybenzene, end-capped]. 1174600.**

Пропоксibenзол гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, триметилсиллил [Silica gel for chromatography, trimethylsilyl]. 1115500.**

Триметилсиллил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, фенилсиллил R1 [Silica gel for chromatography, phenylsilyl R1]. 1075700.**

Фенил гуруҳларини боғлаш орқали, заррачалар ўлчами 5 мкм бўлган ва юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

Сферасимон кремний диоксид: 8 нм.

Солиштирма сирт юзаси: 180 м<sup>2</sup>/г.

Углерод миқдори: 5,5 %.

**Силикагель хроматография учун, фенилсиллил, эндкепирланган, асосларга нисбатан фаолсизлантирилган [Silica gel for chromatography, phenylsilyl, end-capped, base-deactivated]. 1197900.**

Ўта майдаланган силкагель. Фенил гуруҳларини боғлашдан аввал уни синчковлик билан ювилади ва аксарият силоксан кўприклари юзаси гидролизи орқали олдиндан ишлов берилади. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель хроматография учун, цианосилилли [Silica gel for chromatography, cyanosilyl]. 1109900.**

Цианосилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, юқори сув таркибига эга кўзгалувчан фазалардан фойдаланиш учун алкил-боғланган [Silica gel for chromatography, alkyl-bonded for use with highly aqueous mobile phases]. 1160200.**

Юқори сув таркибига эга кўзгалувчан фазалардан фойдаланиш учун мос бириктирилган алкил гуруҳлар билан ўта майдаланган силикагель.

**Силикагель хроматография учун, юқори сув таркибига эга кўзгалувчан фазалардан фойдаланиш учун алкил-боғланган, эндкепирланган [Silica gel for chromatography, alkyl-bonded for use with highly aqueous mobile phases, end-capped]. 1176900.**

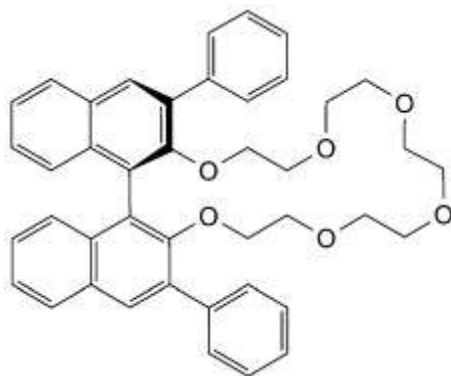
Юқори сув таркибига эга кўзгалувчан фазалардан фойдаланиш учун мос бириктирилган алкил гуруҳлар билан ўта майдаланган силикагель. Асос хоссали бирикмалар билан ўзаро таъсирни минималлаштириш учун улар қолган силанол гуруҳларининг кўп қисмини қамраб олиш мақсадида эҳтиёткорлик билан эндкепирланади.

**Силикагель эксклюзион хроматографии учун [Silica gel for size-exclusion chromatography]. 1077900.**

Заррача ҳажми 10 мкм ва жуда гидрофил юзаси билан ута майдаланган силкагель. Пораларнинг ўртача диаметри 30 нм атрофида рН 2 дан 8 гача бўлганда сувли эритмалар ва аниқ эритувчилар билан мос келади.  $1 \times 10^3$  дан  $3 \times 10^5$  гача молекуляр оғирликдаги оксиларни ажратиш учун жавоб беради.

**Силикагель CR+ хирал ажратиш учун [Silica gel CR+ for chiral separations]. 1192400.**

Хроматография учун ўта майдаланган силикагель (5 мкм), қуйидаги хирал краун-эфир билан қопланган:



(R<sub>a</sub>)-6,23-дифенил-8,9,11,12,14,15,17,18,20,21-декагидродинафто[2,1-*q*:1',2'-*s*][1,4,7,10,13,16]гексаоксацклокозин.

**Силикагель, сувсиз [Silicagel, anhydrous]. 1076100. [CAS: 112926-00-8].**

Аморфкремний кислота, қисман сувсизлангиланган ва полимерланган, 20 °С ҳароратда ўзининг массасига нисбатан 30 % атрофида сувни ютади. Сувда амалда эрмайди, натрий гидроксид эритмаларида қисман эрийди. Намлик ҳолатини аниқлаш учун мос келадиган индикатор ёрлиғида кўрсатилган гидратлангандан сувсизгача бўлган шакли ранг ўзгаришини саклайди.

**Силикагельхроматография учун, оксипропионитрилсилилли [Silica gel for chromatography, oxypropionitrilsilyl]. 1184700.**

Оксипропионитрилсилил гуруҳларини боғлаш орқали юзаси кимёвий жиҳатдан модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикагельхроматография учун, октадеканоиламинопропилсилилли [Silica gel for chromatography, octadecanoylaminopropylsilyl]. 1115200.**

Октадеканоил гуруҳлари билан ацелланган, аминопропилсилил гуруҳлари юзасига кимёвий модификацияланган ўта майдаланган силикагель.

**Силикрестин [Silicristin]. C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>. (М.м. 482,4). 1151500. [CAS: 33889-69-9].**

(2*R*,3*R*)-3,5,7-Тригидрокси-2-[(2*R*,3*S*)-7-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-гидроксиметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]хроман-4-он.

Оқ ёки сарғиш рангли кукун, сувда амалда эрмайди, ацетон ва метанолда эрийди.

**Симоб (II) ацетат [Mercuric acetate]. C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>HgO<sub>4</sub>. (М.м. 318,7). 1052000. [CAS: 1600-27-7].**

Симобдиацетат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

**Симоб (II) ацетат эритмаси [Mercuric acetate solution]. 1052001.**

3,19 г симоб (II) ацетат R сувсиз сирка кислота R да эритилади, ҳажми шу кислота билан 100 мл гача етказилади. Агар керак бўлса олинган эритма 0,1 М перхлорат кислота эритмаси билан нейтралланади, индикатор сифатида 0,05 мл кристалл бинафша эритмаси R ишлатилади.

**Симоб (II) йодид [Mercuric iodide]. HgI<sub>2</sub>. (М.м. 454,4). 1052300. [CAS: 7774-29-0].**

Симоб дийодид.

Алвон рангли зич кристалл кукун. Сувда кам эрийди, ацетонда, 96 % спиртда ўртача эрийди, калий йодид эритмаси R нинг ортиқча эритмасида эрийди.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Симоб (II) нитрат [Mercuric nitrate]. Hg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. (М.м. 342,6). 1052400. [CAS: 7783-34-8].**

Симоб динитрат моногидрат.

Рангсиз ёки бироз бўялган кристаллар. Гигроскопик, оз микдорда нитрат кислота иштирокида сувда эрийди.

Сақланиши: герметик идишда, ёруғликдан химояланган жойда.



**Симоб (II) оксид [Mercuric oxide].**  $\text{HgO}$ .

(М.м. 216,6). 1052500. [CAS: 21908-53-2].

Сариқ симоб оксиди. Симоб оксиди.

Сариқдан зарғалдоқ-сарикранггача бўлган кукун. Сувда ва 96 % спиртда амалда эримади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Симоб (II) сульфат эритмаси [Mercuric sulphate solution].** 1052600. [CAS: 7783-35-9].

1 г симоб (II) оксид R 20 мл сув R ва 4 мл сульфат кислота R аралашмасида эритилади.

**Симоб (II) тиоцианат [Mercuric thiocyanate].**  $\text{Hg}(\text{SCN})_2$ . (М.м. 316,7). 1052700. [CAS: 592-85-8].

Симоб ди(тиоцианат).

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда кам эрийди, натрий хлорид эритмаларида эрийди.

**Симоб (II) тиоцианат эритмаси [Mercuric thiocyanate solution].** 1052701.

0,3 г симоб (II) тиоцианат R сувсиз спирт R да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади.

Сақланиши: 1 ҳафта давомида ишлатилсин.

**Симоб (II) хлорид [Mercuric chloride].** 1052200. [CAS: 7487-94-7].

Симоб (II) хлорид (0120) га қаралсин.

**Симоб (II) хлорид эритмаси [Mercuric chloride solution].** 1052201.

54 г/л симоб (II) хлорид R эритмаси.

**Синенсетин [Sinensetin].**  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$ . (М.м. 372). 1110500. [CAS: 2306-27-6].

3',4',5,6,7-Пентаметоксифлавонон.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, амалда сувда эримади, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 177 °C атрофида

Оптик зичлик (2.2.25). Метанол R даги эритмаси 243 нм, 268 нм ва 330 нм тўлқин узунликларида учта ютилиш максимумларини намоён қилади.

Миқдорий таҳлил. Яван Чойи (1129) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 95 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Синоменин [Sinomenine].**  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ . (М.м. 329,4). 1183400. [CAS: 115-53-7].7,8-Дидегидро-4-гидрокси-3,7-диметокси-17-метил-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -морфинан-6-он. Куколин.**Сирка ангидриди — сульфат кислота эритмаси [Acetic anhydride – sulphuric acid solution].** 1000502.

5 мл сирка ангидриди R ва 5 мл сульфат кислота R эҳтиёткорлик билан аралаштирилади. Олинган аралашма совиганда 50 мл сувсиз спирт R га томчилатиб қўшилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Сирка ангидриди [Acetic anhydride].**  $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$ . (М.м. 102,1). 1000500. [CAS: 108-24-7].Миқдори: 97,0 % (м/м) дан кам бўлмаган  $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$ .

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

Қайнаш ҳарорати: 136 °C дан 142 °C гача.

Миқдорий таҳлил. Зич ёпиладиган тикинли шиша колбага 2,00 г солинади, 50 мл 1 M натрий гидроксид эритмасида эритилади, 1 соат давомида қайта оқимли конденсатор билан қайнатилади ва 1 M хлорид кислота эритмаси билан титрланади, индикатор сифатида 0,5 мл фенолфталеин эритмаси R ишлатилади. 1 г ( $n_1$ ) ни титрлаш учун сарф бўлган 1 M натрий гидроксид эритмаси миллилитр миқдори ҳисобланади.Зич ёпиладиган тикинли шиша колбага 2,00 г солинади, 20 мл циклогексан R да эритилади, музда совитилади, сўнг 10 мл анилин R ва 20 мл циклогексан R нинг совитилган аралашмаси қўшилади, 1 соат давомида қайта оқимли конденсатор билан қайнатилади, 50,0 мл 1 M натрий гидроксид эритмаси билан титрланади, индикатор сифатида 0,5 мл фенолфталеин эритмаси R ишлатилади. 1 г ( $n_2$ ) ни титрлаш учун сарф бўлган 1 M натрий гидроксид эритмасини миллилитр миқдори ҳисобланади. $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$  нинг миқдори фоизда формула бўйича ҳисобланади:

$$10,2(n_1 - n_2)$$

**Сирка ангидриди эритмаси R1 [Acetic anhydride solution R1].** 1000501.

25,0 мл сирка ангидриди R сувсиз пиридин R да эритилади, эритма ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Сақланиши: ёруғлик ва ҳаводан ҳимояланган жойда.

**Сирка кислота [Acetic acid].** 1000401.Миқдори: 290 г/л дан кам бўлмаган ва 310 г/л дан кўп бўлмаган  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$  (М.м. 60,1).

30 г 99,8 % сирка кислота R ни сув R билан 100 мл ҳажмгача етказилади.

**Сирка кислота, сувсиз [Acetic acid, anhydrous].**  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ . (М.м. 60,1). 1000300. [CAS: 64-19-7].Миқдори: 99,6 % (м/м) дан кам бўлмаган  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ .

Рангсиз суюқлик ёки оқ ялтироқ папоротниксимон кристаллар. Сув, 96 % спирт, глицерин (85 %) ва кўплаб ёғ ва эфир мойларида осон аралашади ёки осон эрийди.

 $d_{20}^{20}$ : 1,052 дан 1,053 гача.

Қайнаш ҳарорати: 117 °C дан 119 °C гача.

100 г/л эритмаси кучли кислота (2.2.4) ҳисобланади.

Суюлтирилган аммиак эритмаси R2 билан нейтралланган 5 г/л сирка кислота эритмаси, ацетатларга (2.3.1) реакция (b) беради.

Қотиш ҳарорати (2.2.18). 15,8 °C дан паст эмас.

Сув (2.5.12). 0,4 % дан кўп эмас. Агар сув миқдори 0,4 % дан ошса, ҳисобланган миқдорда сирка ангидрид R қўшилади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**99,8 % Сирка кислота [Acetic acid, glacial].**  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ . (М.м. 60,1). 1000400. [CAS: 64-19-7].

99,8 % сирка кислотаси (0590) га қаралсин.

**Сирка кислота, суюлтирилган [Acetic acid, dilute].** 1000402.Миқдори: 115 г/л дан кам бўлмаган ва 125 г/л дан кўп бўлмаган  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$  (М.м. 60,1).

12 г 99,8 % сирка кислота *R* ни сув *R* билан 100 мл ҳажмгача етказилади.

**Сирка кислота, суялтирилган R1. [Acetic acid, dilute R1]. 1000403.**

*Миқдори:* 57,5 г/л дан кам бўлмаган ва 62,5 г/л дан кўп бўлмаган (М.м. 60,1) сақлайди.

6 г 99,8 % сирка кислота *R* ни сув *R* билан 100 мл ҳажмгача етказилади.

**Сирилимус [Sirolimus].** C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub>. (М.м. 914). 1205700. [CAS: 53123-88-9].

Рапамицин.

*Суяқланиш ҳарорати:* 183 °C дан 185 °C гача.

**Ситостанол [Sitostanol].** C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>O. (М.м. 416,7). 1140100. [CAS: 19466-47-8].

Дигидро-β-ситостерол.

*Миқдори:* 95 % дан кам эмас.

**β-Ситостерол [β-Sitosterol].** C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>O. (М.м. 414,7). 1140200. [CAS: 83-46-5].

Стигмаст-5-ен-3β-ол. 22,23-Дигидростигмастерол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувда амалда эримайди, тетрагидрофуранда ўртача эрийди.

*Миқдори:* 75 % (м/м) данкам эмас (куруқ модда).

*Миқдорни таҳлил. Фитостерол (1911)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Синаладиган эритма.* 0,100 г синалаётган моддани тетрагидрофуран *R* да эритиб, эритма ҳажми шу эритувчи билан 10,0 мл гача етказилади. 100 мкл эритмани мос келадиган идишга солиб, қуруқ қолдиқ қолгунча азот *R* оқимида бўғатилади. Қуруқ қолдиқка 50 мкл 1-метилимидазол *R* ва 1,0 мл гептафторо-*n*-метил-*N*-(триметилсилил)бутанамид *R* дан ташкил топган янги тайёрланган эритмадан 100 мкл қўшилади. Идишни маҳкам ёпилади ва 100 °C да 15 мин давомида қиздирилади ва сўнгра совитилади.

*Қуриладиغان намуна ҳажми:* 1мкл синалаётган эритма.

**Сквалан [Squalane].** C<sub>30</sub>H<sub>62</sub>. (М.м. 422,8). 1084900. [CAS: 111-01-3].

2,6,10,15,19,23-Гексаметилтетракозан.

Рангсиз мойсимон суяқлик. Ёғли мойларда осон эрийди, ацетонда, 96 % спирт, 99,8 % сирка кислота ва метанолда кам эрийди.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 0,811 дан 0,813 гача.

*n*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 1,451 дан 1,453 гача.

**Склареол [Sclareol].** C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 308,5). 1139900. [CAS: 515-03-7].

(1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-1-[(3*R*)-3-Гидрокси-3-метилпент-4-енил]-2,5,5,8-тетраметилдекагидронафталин-2-ол.

Рангсиз кристалл.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: 6,7. Аниқлашни сувсиз спиртдаги эритмадан фойдаланиб ўтказилади.

*Қайнаш ҳарорати*<sub>19 мм</sub>: 218 °C дан 220 °C гача.

*Суяқланиш ҳарорати:* 96 °C дан 98 °C гача.

*Склареол, хроматография профил синовида ишлатиладиган Маврак мускат мойи (1850) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, қуйидаги қўшимча синонга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Маврак мускат мойи (1850)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Миқдори:* 97 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Скополетин [Scopoletin].** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 192,2). 1158700. [CAS: 92-61-5].

7-Гидрокси-6-метокси-2*H*-1-бензопиран-2-он. 7-Гидрокси-6-метоксикумарин.

Хирарок оч жигарранг, майда дисперс кристаллар.

*Суяқланиш ҳарорати:* 202 °C дан 208 °C гача.

**Смола анион-алмашинувчи [Anion-exchange resin]. 1007200.**

Хлоридсимон шаклдаги смола, ўзида полистиролдан иборат бўлган полимер панжарага қўндаланг боғланган 2 % дивинилбензол билан бириккан тўртламчи аммоний гурухларини [CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ўз ичига олади.

Хусусий мақолаларда кўрсатилган ҳажмдан катта бўлмаган гранулалар шаклида ишлаб чиқарилади.

Смола шиша фильтра (40) (2.1.2) 1 *M* натрий гидроксид эритмаси ювувчи эритмаси ёрдамида хлоридларга манфий реакция бергунча ювилади, сўнгра нейтрал реакция олингунга қадар сув *R* билан ювилади. Янги тайёрланган аммиак сақламаган сув *R* билан суспендирланади ва атмосферадаги углевод диоксиддан ҳимояланади.

**Смола анион-алмашинувчи R1 [Anion-exchange resin R1]. 1123400.**

Метакрилатли панжарага боғланган тўртламчи аммоний гурухлар [CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] тутган смола.

**Смола анион-алмашинувчи R2 [Anion-exchange resin R2]. 1141900.**

Оксилларнинг анион-алмашинган хроматографияси учун мос келадиган, матрицалар билан таъминлайдиган тўртламчи аммоний тузлари ва заррачалар ўлчами 10 мкм бўлган гомоген гидрофил полиэфирларнинг конъюгати.

**Смола анион-алмашинувчи R3 [Anion-exchange resin R3]. 1180900.**

Этилвинилбензол панжарасига тикилган 55 % дивинилбензол билан боғланган тўртламчи аммоний гурухи тутган смола.

**Смола гидрофобик ўзаро таъсирли хроматография учун [Resin for hydrophobic interaction chromatography]. 1202700.**

Бутил гурухлари билан боғланган шарсимон полиметакрилат зарраларидан ташкил топган зич смолалар.

*pH* фойдаланиш чегаралари: 2 дан 12 гача.

**Смола катион-алмашинувчи [Cationexchange resin]. 1016700.**

Ўзида полистиролдан иборат бўлган полимер панжарага қўндаланг боғланган 8 % дивинилбензол билан бириккан, сульфон кислота гурухлари билан протонланган шаклли смола. Гранула шаклида чиқарилади, синовларда фойдаланилганда заррача ҳажмини реактив номидан сўнг кўрсатилади.

**Смола катион-алмашинувчи R1 [Cation-exchange resin R1]. 1121900.**

Сульфон кислота гуруҳлари билан протонлашган шаклдаги смола. Бу гуруҳлар 4 % дивинилбензол билан кўндаланг тикилган полистиролдан иборат полимер панжарасига бириккан. Гранула шаклида чиқарилади, синовларда фойдаланилганда гранула ўлчами реактив номидан сўнг кўрсатилади.

**Смола катион-алмашинувчи R2 [Cation-exchange resin R2]. 1195400.**

Пропиленсульфон кислотанинг кучли кислотали гуруҳларини сақловчи смола.

**Смола кучли асосли, анион-алмашинувчи [Anion exchange resin, strongly basic]. 1026600.**

ОН-шаклидаги гелсимон смола, ўзида полистиролдан иборат бўлган полимер панжарага кўндаланг тикилган 8 % дивинилбензол билан бириккан тўртламчи аммоний гуруҳларини  $[\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3, 1\text{-чи тип}]$  ўз ичига олади.

Жигарранг, шаффоф гранулалар.

Заррачалар ўлчами: 0,2 мм дан 1,0 мм гача.

Намлик миқдори: 50 % атрофида.

Тўлиқ алмашиниш сигими: 1,2 мэкв/мл дан кам эмас.

**Смола кучли кислотали ион-алмашинувчи [Ion-exchange resin, strongly acidic]. 1085400.**

Ўзида полистиролдан иборат бўлган полимер панжарага кўндаланг боғланган 8 % дивинилбензол билан бириккан сульфон кислота гуруҳлари билан протонланган шаклли смола. Шарсимон гранула шаклида ишлаб чиқарилади, агар бошқа кўрсатмалар кўрсатилмаган бўлса, заррача ҳажми 0,3 мм дан 1,2 мм гача бўлади.

Сигими: 50 % дан 60 % гача сув тутган ҳолда 4,5 ммоль/г дан 5 ммоль/г гача.

Колонкани тайёрлаш. Агар бошқа кўрсатмалар кўрсатилмаган бўлса, ғовак шишадан тайёрланган дискни ичига қўйилган 400 мм узунликдаги, ички диаметри 20 мм ва тўлдириш баландлиги 200 мм бўлган найча.

Смолани олдиндан сув R билан аралаштирилади, заррачалар орасида ҳаво шарчаларини қолишига йўл қўймасдан олинган аралашмани найчага солинади. Иш жараёнида суяқлик смола юзасидан пастга тушмаслигига аҳамият бериш керак. Агар смола протонланган шаклда бўлса, уни сув R билан 50 мл суяқлик учун индикатор сифатида 0,1 мл метил зарғалдоқ эритма-си R дан фойдаланганда 0,1 M натрий гидроксид эритмасидан, 0,05 мл дан кўп бўлмаган ҳолатда ювилади.

Агар смола натрийли шаклда ёки регенерацияга муҳтож бўлса, колонка орқали аста секин, 100 мл хлорид кислота R1 ва сув R нинг аралашмасини ўтказилади, сўнг сув R билан юқорида кўрсатилганидек ювилади.

**Смола кучли кислотали ион-алмашинувчи [Strongly acid ion-exchange resin]. 1085400.**

Кучли кислотали, ион-алмашинувчи смола R га қаралсин

**Смола кучли кислотали, катион-алмашинувчи (кальцийли шакли) [Cation exchange resin (calcium form), strong]. 1104600.**

Кальцийли шаклдаги смола, 8 % дивинилбензол билан кўндаланг тикилган полистирол полимери панжара-расига бириккан сульфон кислота гуруҳлари сақланган. Синовларда фойдаланилганда заррачалар ўлчами реактив номидан сўнг кўрсатилади.

**Смола кучли кислотали, катион-алмашинувчи (натрийли шакли) [Cation exchange resin (sodium form), strong]. 1176100.**

Сульфон кислота гуруҳлари ва натрийли туз шаклидаги смола. Бу гуруҳлар дивинилбензол билан кўндаланг тикилган полистиролдан иборат бўлган полимер панжарасига бириккан. Синовларда фойдаланилганда смола заррачалари ўлчами реактив номидан сўнг кўрсатилади.

**Смола кучли кислотали, катион-алмашинувчи [Cation-exchange resin, strong]. 1156800.**

Дивинилбензол билан кўндаланг тикилган полистиролдан ташкил топган полимер панжарасига бириккан сульфон кислота гуруҳлари бўлган, протонлашган шаклдаги кучли кислотали, катион-алмашинувчи смола.

**Смола кучсиз асосли, анион-алмашинувчи [Anion exchange resin, weak]. 1146700.**

Полиметилметакрилатдан ташкил топган панжарага боғланган диэтиламиноэтил гуруҳлари тутган смола.

**Смола кучсиз кислотали, катион-алмашинувчи [Cation-exchange resin, weak]. 1203200.**

Дивинилбензол билан ўзаро боғланган полистиролдан ташкил топган полимер панжарасига бириктирилган карбоксилат функционал гуруҳлари билан протонлашган шаклдаги кучсиз катион-алмашинадиган смола.

**Смола стронцийнинг селектив экстракцияси учун [Strontium selective extraction resin]. 1167100**

Савдода мавжуд бўлган смола, инерт хроматографик ташувчи устида 4,4'(5')-ди-учламчи-бутилциклогексан-18-краун-6 (краун-эфир) октанолга ботириш орқали олинган. Бу смоланинг зичлиги тахминан 0,35 г/мл бўлади.

**Смола тескари фаза ион-алмашиниш хроматографияси учун [Resin for reversed-phase ion chromatography]. 1131100.**

Нейтрал, катта ғовакли, юқори махсус кутбсиз юзали, полистиролдан иборат бўлган полимер панжарага кўндаланг тикилган дивинилбензол тутган смола.

**Смола хроматография учун кучли асосли, анион-алмашинувчи [Anion exchange resin for chromatography, strongly basic]. 1112700.**

Латекс панжарасига кўндаланг тикилган дивинилбензолга боғланган тўртламчи аммоний гуруҳи тутган смола.

**Смола хроматография учун кучли асосли, анион-алмашинувчи R1 [Anion exchange resin for chromatography, strongly basic R1]. 1187400.**

Функционал алкил-тўртламчи аммоний гуруҳчалари ва латексдан иборат 100 нм заррачалар билан тўлдирилган ғоваксиз смолалар.

**Смола эксклюзион хроматография учун [Ion-exclusion resin for chromatography]. 1131000.**

Сульфон кислота гуруҳлари билан полистиролдан иборат бўлган полимер панжарага кўндаланг тикилган дивинилбензол тутган смола.

**Сорбитол [Sorbitol].** 1084800. [CAS: 50-70-4].

*Сорбитол (0435)* га қаралсин.

**Соя ёғи, рафинатланган [Soya-bean oil, refined].** 1201500.

*Рафинатланган соя ёғи (1473)* га қаралсин.

**Соялецитини [Soya bean lecithin].** 1196400. [CAS: 8030-76-0].

**Спингомиелин тухум саригидан [Sphingomyelin from egg yolk].** 1199100. [CAS: 85187-10-6].

(2*R*,3*S*,4*E*)-2-(Ациламино)-3-гидроксиоктадец-4-ен-1-ил 2-(триметилазининил)этилфосфат.

**Спирт [Alcohol].** C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O. (М.м. 46,07). 1002500. [CAS: 64-17-5].

96 % спирт *R* га қаралсин.

**Ставудин [Stavudine].** 1187000. [CAS: 3056-17-5].

*Ставудин (2130)* га қаралсин.

**Станолон [Stanolone].** C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 290,4). 1154400. [CAS: 521-18-6].

17β-Гидрокси-5α-андростан-3-он.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

*Суюқланиш ҳарорати:* 180 °C атрофида.

**Стеарил спирти [Stearyl alcohol].** C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>O. (М.м. 270,5). 1156400. [CAS: 112-92-5].

1-Октадеканол.

*Суюқланиш ҳарорати:* 60 °C атрофида.

*Миқдори:* 95 % дан кам эмас.

**Стеарин кислота [Stearic acid].** C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 284,5). 1085200. [CAS: 57-11-4].

Октадеканкислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун ёки ёрма. Пайпаслаганда мойсимон, сувда амалда эримади, қайноқ 96 % спиртда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 70 °C атрофида.

*Сереноа пальмаси мевалари (1848) даги ёғ кислоталарининг умумий миқдорини аниқлашда ишлатиладиган стеарин кислота қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Сереноа Пальмаси мевалари (1848) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.*

*Миқдори:* 98 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Стигмастерол [Stigmasterol].** C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O. (М.м. 412,7). 1141400. [CAS: 83-48-7].

(22*E*)-Стигма-5,22-диен-3β-ол. (22*E*)-24-Этилхолеста-5,22-диен-3β-ол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувда амалда эримади.

*Суюқланиш ҳарорати:* 170 °C атрофида.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: – 51 атрофида, 20 г/л концентрацияли *хлороформ R* даги эритмасида аниқланади.

**Стирен [Styrene].** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>. (М.м. 104,2). 1151700. [CAS: 100-42-5].

Этенилбензол.

*Қайнаш ҳарорати:* 145 °C атрофида.

Рангсиз, мойсимон суюқлик, сувда жуда кам эрийди.

**Стирол-дивинилбензол сополимери [Styrene-divinylbenzene copolymer].** 1085500.

Кўндаланг тикилган полимердан ташкил топган қаттиқ, ғовак гранулалар. Турли хил ўлчамдаги гранулаларнинг ҳар хил даражалари мавжуд. Синовларда фойдаланилганда гранула ўлчами реактив номидан сўнг кўрсатилади.

**Стрептомицин сульфат [Streptomycin sulphate].** 1085300. [CAS: 3810-74-0].

*Стрептомицин сульфат (0053)* га қаралсин.

**Стрихнин [Strychnine].** C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 334,4). 1190600. [CAS: 57-24-9].

(4*aR*,4*bR*,5*aS*,8*aR*,13*aS*,15*aS*)-2,4*a*,4*b*,5,5*a*,7,8,13*a*,15,15*a*-Декагидро-4,6-метано-6*H*-индоло[3,2,1-*ij*]оксепино[2,3,4-*де*]пирроло[2,3-*h*]хинолин-14-он. Стрихниндин-10-он.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Сувда ўртача эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 285 °C атрофида.

**Стронций карбонат [Strontium carbonate].** SrCO<sub>3</sub>. (М.м. 147,6). 1122700. [CAS: 1633-05-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

*Миқдори:* 99,5 % дан кам эмас.

**Стронций хлорид гексагидрат [Strontium chloride hexahydrate].** SrCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. (М.м. 266,6). 1167000. [CAS: 10025-70-4].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар, сувда жуда осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 115 °C атрофида (кристаллизация суви йўқолади) ва 872 °C.

**Стронций-85 стандарт эритмаси [Strontium-85 standard solution].** 1166900.

51,5 г/л *хлорид кислота R* эритмасидаги Sr<sup>2+</sup> ионлар шаклидаги стронций-85 эритмаси.

**Стронций-85 эритмаси маълум концентрацияли [Strontium-85 spiking solution].** 1166800.

*Стронций-85 стандарт эритмаси R* ни тахминан 10 кБк/мл радиоактивликкача суюлтирилади, сўнгра 0,27 г/л *стронций хлорид гексагидрат R* нинг *хлорид кислота R* даги 1,03 г/л концентрацияли эритмаси билан аралаштирилади.

**Сув [Water].** 1095500. [CAS: 7732-18-5].

*Тозаланган сув (0008)* га қаралсин.

**Сув R1 [Water R1].** 1095509.

Кўп марталик дистилляция усулида *сув дистилланган R* дан тайёрланади. Фойдаланишидан аввал суюлтирилган кварц ёки боросиликатли шиша колбада 15 мин дан кам бўлмаган вақт давомида қайнатиб карбонат ангидриди чиқариб юборилади ва совитилади. Шунингдек бошқа мос усулдан фойдаланиш мумкин. Дастлабки фойдаланишда қайнатиш учун, аввал синовда фойдаланилган ёки *сув R* билан тўлдирилган ва 121 °C ҳароратда 1 соат давомида автоклавланган колбани ишлатиш мақсадга мувофиқ. Синов вақтида бевосита фойдаланишидан олдин *сув R1*, *метил кизили эритмаси R* бўйича нейтрал бўлиши, яъни ўрганилаётган сувга 0,05 мл *метил кизили эритмаси R* қўшилганда, pH 5,5 ± 0,1

ифодасига мувофиқ келувчи, зарғалдоқ-қизил (бинафша-қизил ёки сариқ ранг эмас) рангга бўялиши керак.

*Электр ўтказувчанлиги:* 25 °C ҳароратда кондуктометр ёрдамида аниқланганда 1 мкСм·см<sup>-1</sup> дан кўп эмас (*тозаланган сув* (0008) га қаралсин).

**Сув дистилланган [Water, distilled]. 1095504.**

Ҳайдаш йўли билан олинган сув R.

**Сув дистилланган, ионсизлантирилган [Water, distilled, deionised]. 1095508.**

Ҳайдаш орқали тайёрланган *ионсизлантирилган сув R* 0,18 Мом·м дан кам бўлмаган қаршиликка эга бўлиб, 25 °C аниқланади.

**Сув инъекция учун [Water for injections]. 1095505.**

*Инъекция учун сув* (0169) га қаралсин.

**Сув хроматография учун [Water for chromatography]. 1095503.**

25 °C ҳароратда қаршилик кўрсаткичи 0,18 Мом·м дан кам бўлмаган дистилляция, ион алма-шиниш, тескари осмос ёки бошқа ҳар қандай мос усуллар орқали олинган, ваколатли органлар томонидан тасдиқ-ланган, инсон истеъмоли учун яроқли, сув бўйича қонунлар талабларига мос келувчи *ионсизлантирилган сув*.

Хроматографияда қўлланилганда сезгирликнинг йўқолиши ёки аниқлашда ҳалакит берувчи ҳар қандай чўққилар кузатилмаслиги унинг сифатини белгилайди.

Қисқа тўлқин узунлиқдаги (яъни 230 нм дан кам) ултрабинафша детекторлаш, бугланиш детекторлари (масалан, ёруғлики сочувчи детектор, заррачаларни сановчи детектор, зарядланган аэрозол детектори) изократик элюирлаб ёки масса детектори ёки градиент элюирлаш органик углерод умумий миқдори 5 ppm кўп бўлмаган сувдан фойдаланиланишни талаб этиши мумкин.

**Сув, аммиак сақламаган [Water, ammonium-free]. 1095501.**

100 мл сув R га 0,1 мл *сульфат кислота R* қўшилади, *Ҳайдаш ҳарорати чегаралари* (2.2.11) аниқлаш учун ускунадан фойдаланиб ҳайдалади, дастлабки 10 мл тўкиб ташланиб, кейинги 50 мл йиғиб олинади.

**Сув, ион заррачалари сақламаган [Water, particle-free]. 1095507.**

Сув R ни поралар ўлчами 0,22 мкм бўлган мембрана-ли филтр орқали филтрланади.

**Сув, нитратлар сақламаган [Water, nitrate-free]. 1095506.**

100 мл сув R га бир неча миллиграмм *калий перманганат R* ва *барий гидроксид R* қўшилади; *Ҳайдаш ҳарорати чегаралари* (2.2.11) аниқлаш учун ускунадан фойдаланиб ҳайдалади, дастлабки 10 мл тўкиб ташланиб, кейинги 50 мл йиғиб олинади.

**Сув, углерод диоксид сақламаган [Water, carbondioxide-free]. 1095502.**

Сув R ни атмосфера таъсиридан ҳимоялаган ҳолда бир неча минут давомида қайнатади ва совитилади. Бунда 0,18 Мом·м дан кам бўлмаган қаршиликка эга ионсизлантирилган сув R ишлатилиши мумкин, аниқлаш 25 °C олиб борилади.

**Сув, юқори даражали тозаланган [Water, highly purified]. 1095510.**

Сув, юқори даражали тозаланган (1927) га қаралсин.

**Сувнинг микромиқдорини аниқлаш учун стандарт эритма [Standard solution for the micro determination of water]. 1147300.**

Мос эритувчи таркибда сертификатланган миқдорда сув тутган, калориметрик титрлаш учун савдода мавжуд бўлган сув.

**Сувсиз спирт [Ethanol, anhydrous]. [CAS: 64-17-5].**

*Сувсиз спирт* (1318) га қаралсин.

**Судан зарғалдоқ [Sudan orange]. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O.**

(М.м. 248,3). 1110700. [CAS: 842-07-9].

Ранг кўрсаткичи № 12055.

1-(Фенилазо)нафталин-2-ол. Судан I.

Зарғалдоқ-қизил кукун, сувда амалда эримади, метиленхлоридда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 131 °C атрофида.

**Судан қизили G [Sudan red G]. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

(М.м. 278,3). 1085800.

Шульц кўрсаткичи № 149.

Ранг кўрсаткичи № 12150 сонли.

Эрувчан Қизил I.1- [(2-Метоксифенил)азо] нафталин-2-ол.

Қизғиш-жигарранг рангли кукун. Сувда амалда эримади.

*Хроматография.* Аниқлаш юпка-қатламли хроматография (2.2.27) усули билан олиб борилади, юпка қатлам сифатида *силикагель G R* қўлланилади. Хроматография пластинкасига 0,1 г/л *метиленхлорид R* даги эритмасидан 10 мкл суртилади, ва шу эритмада хроматография қилинади. Эритувчи фронт узунлиги тахминин 10 см. Олинган хроматограммада фақат битта асосий доғ кўриниши керак.

**Сульфамин кислота [Sulphamic acid]. H<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S. (М.м. 97,1) 1085900. [CAS: 5329-14-6].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, ёки кристаллар. Сувда осон эрийди, ацетон, 96 % спирт ва метанолда ўртача эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 205 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Сульфан кўки [Sulphan blue]. C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>.**

(М.м. 566,6). 1086000. [CAS: 129-17-9].

Шульц кўрсаткичи № 769.

Ранг кўрсаткичи № 42045.

Дисульфид кўки. Кислота кўки 1. Кўк VS. Натрий [[4-(диэтиламино)фенил](2,4-дисульфonatoфенил)метилен]циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диэтиламмоний.

Бинафша рангли кукун. Сувда эрийди. Суюлтирилган эритмалари кўк рангли бўлиб, концентранган хлорид кислота қўшилганда сариқ рангга ўтади.

**Сульфанил кислота [Sulphanilic acid]. C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S. (М.м. 173,2) 1086200. [CAS: 121-57-3].**

4-Аминобензолсульфон кислота.

Рангсиз кристаллар. Сувда ўртача эрийди. 96 % спиртда амалда эримади.

**Сульфанил кислота диазотланган эритмаси [Sulphanilic acid solution, diazotised]. 1086202.**

0,9 г сульфанил кислота *R* 9 мл хлорид кислота *R* да киздириб эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади. 10 мл ҳосил бўлган эритмани музли сувда совитилади, 45 г/л концентрацияли, музда совитилган натрий нитрит *R* эритмасидан 10 мл қўшилади. 15 мин давомида 0° С ҳароратда тиндирилади (эритма шу ҳароратда 3 сутка давомида барқарор бўлади), фойдаланишидан олдин тезда 20 мл 100 г/л концентрациядаги натрий карбонат *R* эритмаси қўшилади.

**Сульфанил кислота эритмаси [Sulphanilic acid solution]. 1086203.**

0,33 г сульфанил кислота *R* зарур бўлса, эҳтиётлик билан киздириб 75 мл сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми 99,8 % *сирка* кислота *R* билан 100 мл гача етказилади.

**Сульфанил кислота эритмаси R1 [Sulphanilic acid solution R1]. 1086201.**

0,5 сульфанил кислота *R* ни 75 мл суюлтирилган *сирка* кислота *R* ва 75 мл сув *R* дан иборат аралашмада эритилади.

**Сульфаниламид [Sulfanilamide]. C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. (М.м. 172,2). 1086100. [CAS: 63-74-1].**

4-Аминобензолсульфонамид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун. Сувда кам эрийди, қайнаётган сувда, ацетонда, суюлтирилган кислоталарда ва ишқорий металл гидроксидларининг эритмаларида осон эрийди, 96 % спирт ва петролейн эфирида ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 165 °С атрофида.

**Сульфат кислота [Sulphuric acid]. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. (М.м. 98,1). 1086800. [CAS: 7664-93-9].**

Миқдори: 95,0 % (м/м) дан кам эмас ва 97,0 % (м/м) дан кўп эмас.

Рангсиз, ўювчан, мойсимон консистенциядаги, ўта гигроскопик суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашиб, интенсив равишда иссиқлик ажратади.

$d_{20}^{20}$ : 1,834 дан 1,837 гача.

10 г/л эритмаси кучли кислота ҳисобланади ва сульфатларга ҳос реакция беради (2.3.1).

Ташиқ қўриниши (2.2.1). Сульфат кислота шаффоф бўлиши лозим.

Ранглилик (2.2.2, усул II). Сульфат кислотаси рангсиз бўлиши керак.

Оксидловчи моддалар. Эҳтиёткорлик билан совитган ҳолда 20 г сульфат кислотасини 40 мл сув *R* га солинади, 0,5 мл 0,002 М калий перманганат эритмаси қўшилади; бинафшаранг камида 5 минут давомида сақланиши керак.

Хлоридлар. 0,5 ppm дан кўп эмас.

Эҳтиёткорлик билан совитиб турган ҳолда 10 г сульфат кислота 10 мл сув *R* га солинади, эритма ҳажми ушибу эритувчи билан 20 мл гача етказилади. 0,5 мл кумуш нитрат эритмаси *R2* қўшилади ва 2 минут давомида ёруғликдан химояланган жойда сақланади. Олинган эритма хлоридлар учун синовларга бардош бериши лозим. Эталон 1 мл хлорид эталон эритмаси (5 ppm Cl) *R* дан, 19 мл сув *R* ва 0,5 мл кумуш нитрат эритмаси *R2* дан фойдаланган ҳолда тайёрланади.

Нитратлар: 0,5 ppm дан кўп эмас. Эҳтиёткорлик билан совитиб турган ҳолда 50 г ёки 27,2 мл сульфат кислота 15 мл сув *R* га солинади, сўнгра 99,8 % *сирка*

кислотаси *R* даги 0,2 мл янги тайёрланган 50 г/л бруцина *R* эритмаси қўшилади. 5 минутдан сўнг олинган эритма ранги синовдагига ўхшаш тайёрланган 12,5 мл сув *R*, 50 г таркибида азот сақламаган сульфат кислота *R*, 2,5 мл нитрат эталон эритмаси (10 ppm NO<sub>3</sub>) *R* ва 0,2 мл бруциннинг 99,8 % *сирка* кислотадаги 50 г/л эритмасидан фойдаланган ҳолда тайёрланган эритма эталон эритма рангидан интенсивроқ бўлмаслиги керак.

Аммоний: 2 ppm дан кўп эмас.

Эҳтиёткорлик билан совитган ҳолда 2,5 г сульфат кислотасини 20 мл сув *R* га солинади, эритма ҳажми ушибу эритувчи билан 20 мл гача етказилади, совитилади ва томчилаб 10 мл 200 г/л натрий гидроксид *R* эритмаси ва 1 мл калий тетрагидромеркурат ишқорий эритмаси *R* қўшилади; эритма ранги 5 мл аммоний эталон эритмаси (1 ppm NH<sub>4</sub>) *R*, 15 мл сув *R*, 10 мл 200 г/л натрий гидроксид *R* эритмаси ва 1 мл калий тетрагидромеркурат ишқорий эритмаси *R* дан фойдаланган ҳолда тайёрланган эталон эритма рангидан интенсивроқ бўлмаслиги керак.

Мишьяк (2.4.2, А усул). 0,02 ppm дан кўп эмас.

Эҳтиёткорлик билан совитган ҳолда 50 г сульфат кислотасига 3 мл нитрат кислотаси *R* солинади, секин-аста 10 мл ҳажмгача буғлатирилади, совитилади, қолган эритмага 20 мл сув *R* қўшилади ва 5 мл гача буғлатирилади. Эритма мишьяк учун синовга бардош бериши керак. Эталон 1,0 мл мишьяк эталон эритмасидан (1 ppm As) *R* фойдаланган ҳолда тайёрланади.

Оғир металллар (2.4.8, метод А): 2 ppm дан кўп эмас. Темир учун синовга олинган 10 мл эритма ҳажмини сув *R* билан 20 мл гача етказилади. Олинган 12 мл эритма оғир металллар учун синовга бардош бериши керак. Эталон қўрғошин эталон эритмасидан (2 ppm Pb) *R* фойдаланган ҳолда тайёрланади.

Темир (2.4.9): 1 ppm дан кўп эмас.

Куйдирилгандан сўнг қолган қолдикни аниқлаш вақтида олинган қул қолдигини, салгина қиздирган ҳолда 1 мл суюлтирилган хлорид кислотаси *R* да эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 50,0 мл гача етказилади. 5 мл олинган эритма сув *R* билан 10 мл ҳажмгача етказилади. Эритма темир учун синовга бардош бериши керак.

Қиздирилгандан сўнгги қолдиқ. 0,001 % дан кўп эмас. Аниқлаш 100 г сульфат кислотасида кичикроқ тиглда очик аланга устида аста буғлантириш ва қолдикни чўллангунча киздириш йўли билан ўтказилади.

Миқдорий таҳлил. Зич беркитилган шиша тикили қолбага 30 мл сув *R* қўшилади, аниқ тортилади, 0,8 мл сульфат кислотаси қўшилади, совитилади ва яна эритилади. Индикатор сифатида 0,1 мл метил қизил эритмаси *R* дан фойдаланган ҳолда 1 М натрий гидроксид эритмаси билан титрланади. 1 мл 1 М натрий гидроксид эритмаси 49,04 мг H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> мос келади.

Сақланиши: шиша ёки бошқа инерт материалдан тайёрланган зич беркитилган шиша тикили идишда сақланади.

**Сульфат кислота R1 [Sulfuric acid R1]. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. (М.м. 98,1). 1190900. [CAS: 7664-93-9].**

Миқдори: 75 % (ҳажм/ҳажм).

**5 М Сульфат кислота эритмаси [Sulfuric acid 5 M]. 1086809.**

28 мл сульфат кислота *R* 100 мл гача сув *R* билан суюлтирилади.

**Сульфат кислота, азот сақламаган [Sulphuric acid, nitrogen-free]. 1086806.**

Сульфат кислота *R* талабларига мувофиқ ва қуйидаги қўшимча синовларга бардош бериши керак.

*Нитратлар.* 5 мл сув *R* га эҳтиёткорлик билан 45 мл сульфат кислотаси қўшилади, 40 °C ҳароратгача совитилади ва 8 мг дифенилбензидин *R* қўшилади, олинган эритма оч-пушти ёки оч-ҳаворанг тусда бўлиши керак.

**Сульфат кислота, азот сақламаган R1 [Sulphuric acid, nitrogen-free R1]. 1086808.**

Азот сақламаган сульфат кислота *R* талабларига мос келади.

*Миқдори:* 95,0 % (м/м) дан 95,5 % (м/м) гача.

**Сульфат кислота, оғир металллар сақламаган [Sulfuric acid, heavy metal-free]. 1086807.**

Оғир металллар сақлаган сульфат кислота *R* га қўйиладиган талабларга мос келиши ва таркибида қуйида кўрсатилган концентрациялардан ошмаслиги керак.

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.

**Сульфат кислота, суюлтирилган [Sulphuric acid, dilute]. 1086804**

Таркибида 98 г/л H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> сақлайди.

5,5 мл сульфат кислота *R* ни 60 мл сув *R* га солинади, совитилади ва эритма ҳажми ушбу эритувчи билан 100 мл гача етказилади.

*Миқдорий таҳлил.* Зич беркитилган шиша тикинли колбага 30 мл сув *R*, 10,0 мл суюлтирилган сульфат кислотаси қўшилади ва 1 *M* натрий гидроксид эритмаси билан, индикатор сифатида 0,1 мл метил қизил эритмаси *R* дан фойдаланган ҳолда титрланади.

1 мл 1 *M* натрий гидроксид эритмаси 49,04 мг H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> га мос келади.

**Сульфат кислота, суюлтирилган R1 [Sulfuric acid, dilute R1]. 1086810.**

*Миқдори:* 4,9 г/л H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Сульфат кислотаси *R* дан тайёрланади.

**Сульфат кислотанинг 0,25 *M* спиртли эритмаси [Sulphuric acid, alcoholic, 0,25 *M*]. 1086802.**

10 мл сульфат кислотанинг 2,5 *M* спиртли эритмаси *R* сувсиз спирт *R* билан 100 мл гача суюлтирилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Сульфат кислотанинг 2,5 *M* спиртли эритмаси [Sulphuric acid, alcoholic, 2,5 *M*]. 1086801.**

Эҳтиётлик билан доимий совитилган ва аралаштирилган ҳолатда 14 мл сульфат кислота *R* га 60 мл сувсиз спирт *R* қўшилади, совитилади ва эритманинг ҳажми сувсиз спирт *R* билан 100 мл га етказилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Сульфат кислотанинг спиртли эритмаси [Sulphuric acid, alcoholic solution of]. 1086803.**

Эҳтиёткорлик билан доимий совитган ва аралаштирилган ҳолда 20 мл сульфат кислотаси *R* 60 мл

96 % спирт *R* га қўшилади, совитилади ва эритма ҳажмини 96 % спирт *R* билан 100 мл гача етказилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Сульфатиазол [Sulfathiazole]. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 255,3). 1086300. [CAS: 72-14-0].**

4-Амино-*N*-(тиазол-2-ил)бензолсульфонамид.

Оқ ёки сарғиш-оқ рангли кукун ёки кристаллар. Сувда жуда кам эрийди, ацетонда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди. Суюлтирилган минерал кислоталарда, ишқорий металлларнинг гидроксидлари ва карбонатлари эритмаларида эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 200 °C атрофида.

**Сульфомолибден реактиви R2 [Sulphomolybdic reagent R2]. 1086400.**

Тахминан 50 мг аммоний молибдат *R* 10 мл сульфат кислота *R* да эритилади.

**Сульфомолибден реактиви R3 [Sulphomolybdic reagent R3]. 1086500.**

2,5 г аммоний молибдат *R* 20 мл сув *R* да қиздириб эритилади. 28 мл сульфат кислота *R* сув *R* билан 50 мл ҳажмгача суюлтирилади, сўнгга совитилади. Иккала эритма аралаштирилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100 мл га етказилади.

*Сақланиши:* пластик контейнерда.

**Сульфосалицил кислота [Sulphosalicylic acid]. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S·2H<sub>2</sub>O. (М.м. 254,2). 1086600. [CAS: 5965-83-3].**

2-Гидроксис-5-сульфобензой кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, ёки кристаллар. Сув ва 96 % спиртда жуда осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 109 °C атрофида.

**Сурьма (III) хлорид [Antimony trichloride]. SbCl<sub>3</sub> (М.м. 228,1). 1007700. [CAS: 10025-91-9].**

Сурьма трихлорид.

Рангсиз кристаллар ёки тиниқ кристалл масса. Гигроскопик, сувсиз спиртда осон эрийди. Сурьма (III) хлориди сув билан гидролизланади.

*Сақланиши:* герметик идишда сақланади, намликдан ҳимояланади.

**Сурьма (III) хлорид эритмаси [Antimony trichloride solution]. 1007701.**

30 г сурьма (III) хлорид *R* тезда этанол сақламаган хлороформ *R* нинг ҳар бири 15 мл дан 2 қисми билан ювилади, ювилган эритмалар тўкиб ташланади ва шу захотиёк ювилган кристаллар кучсиз қиздириш билан 100 мл этанол сақламаган хлороформ *R* да эритилади.

*Сақланиши:* Эритма бир неча грамм сувсиз натрий сульфат *R* устида сақланади.

**Сурьма-калий тартрат [Antimony potassium tartrate]. C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>K<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Sb<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O. (М.м. 668). 1007600. [CAS: 28300-74-5].**

Дикалий ди[тартрато(4-)*O*<sup>1</sup>,*O*<sup>2</sup>,*O*<sup>3</sup>,*O*<sup>4</sup>]антимониат(III)] гемигидрат.

Оқ ёки деярли оқ грануласимон кукун ёки шаффоф, рангсиз кристаллар. Сув ва глицеринда эрийди, қайнатилган сувда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эримайди. Сувли эритма кучсиз кислота реакциясига эга.

**Сут кислота [Lactic acid]. 1047800. [CAS: 50-21-5].**

Сут кислота (0458) га қаралсин.

**Сут кислота реактиви [Lactic reagent]. 1047801.**

А эритма. 60 мл сут кислота R га киздиришсиз Судан кизили G R билан тўйинтирилган ва олдиндан филтрланган 45 мл сут кислотанинг эритмаси R эритмаси қўшилади. Сут кислота секин киздиришсиз тўйинтирилади, шунинг учун ортикча микдордаги бўёқ ҳар доим керак.

В эритма. 10 мл анилин R нинг тўйинган эритмаси тайёрланади ва филтрланади.

С эритма. 75 мг калий йодид R сув R да эритилади ва шу эритувчи билан ҳажми 70 мл гача етказилади. Олинган эритмага 10 мл 96 % спирт R ва 0,1 г йод R қўшиб, чайкатади.

А ва В эритмаларини аралаштириб, С эритма қўшилади.

**Суюқ сцинтилляцияцион коктейль [Liquid scintillation cocktail]. 1167300.**

Сцинтилляцияцион ўлчашлар орқали радиофаолликни аниқлаш учун савдода мавжуд эритма. Органик эритувчилар аралашмаси ёки мувофиқ органик эритувчида бир ёки бир нечта флуоресцент агентлар ва кўпгина ҳолатларда бир ёки бир канча эмульгаторлар саклайди.

**Суюқ сцинтилляцияцион коктейль R1 [Liquid scintillation cocktail R1]. 1176800.**

1000 мл диоксан R га 0,3 г метилфенилоксазолил-бензол R, 7 г дифенилоксазол R ва 100 г нафталин R қўшилади.

**Схизандрин [Schisandrin]. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>. (М.м. 432,5). 1173800. [CAS: 7432-28-2].**

Схизандрол А. Вувейзикун А. (6S,7S,12aR<sub>a</sub>)-5,6,7,8-Тетрагидро-1,2,3,10,11,12-гексаметокси-6,7-диметилдибензо[а,с]циклооктан-6-ол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Схизандрин, таҳлилда ишлатиладиган Лимон ўт меваси (1835) хусусий фармакопея мақоласига кўра куйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Лимон ўт меваси (1835) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юкори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 95,0% дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

Сақланиши: герметик идишда – 20 °C ёки паст ҳароратда.

**γ-Схизандрин [γ-Schisandrin]. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>. (М.м. 400,5). 1173900. [CAS: 61281-37-6].**

Схизандрин В. Вувейзису В. рац-(6R,7S,13aR<sub>a</sub>)-1,2,3,13-Тетраметокси-6,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-бензо[3,4]циклоокта[1,2-*f*][1,3]бензодиоксол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Сақланиши: – 20 °C ёки ундан паст ҳароратда, герметик идишда.

**Тагатоза [Tagatose]. C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. (М.м. 180,16). 1111000. [CAS: 87-81-0].**

D-ликсо-Гексулоза.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: – 2,3°.

Аниқлаш 21,9 г/л ли эритмада олиб борилади.

Суюқланиш ҳарорати: 134 °C дан 135 °C гача.

**Таксифолин [Taxifolin]. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>. (М.м. 304,3). 1151800. [CAS: 480-18-2].**

(2R,3R)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувсиз спиртта кам эрийди.

Оптик зичлик (2.2.25). Сувсиз спирт R даги эритма 290 нм тўлқин узунлигида ютилиш максимумини беради.

**Таллий сульфат [Thallous sulphate]. Tl<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. (М.м. 504,8). 1089100. [CAS: 7446-18-6].**

Диталлий сульфат.

Оқ ёки деярли оқ рангли ромбиксимон призмалар. Сувда кам эрийди, 96 % спиртта амалда эримайди.

**Тальк [Talc]. 1087000. [CAS: 14807-96-6].**

Тальк (0438) га қаралсин.

**Танин кислота [Tannic acid]. 1087100. [CAS: 1401-55-4].**

Ялтироқ тангачалар ёки сарикдан оч жигарранггача бўлган аморф кукун. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртта осон эрийди, ацетонда эрийди.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Таншинон II<sub>A</sub> [Tanshinone II<sub>A</sub>]. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 294,3). 1184800. [CAS: 568-72-9].**

1,6,6-Триметил-6,7,8,9-тетрагидрофенантро [1,2-*b*]фуран-10,11-дион.

**Тебанин [Thebaine]. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. (М.м. 311,4). 1089200. [CAS: 115-37-7].**

(5R,9R,13S)-4,5-Эпоксид-3,6-диметокси-9а-метилморфино-6,8-диен.

Оқ ёки сёқ сарик, кристалл кукун, сувда жуда кам эрийди, иссиқ сувсиз спирт ва толуолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 193 °C атрофида.

Хроматография (2.2.27). Опи хом ашёси (0777) хусусий фармакопея мақоласининг В синовига мувофиқ юпка қатламли хроматография (2.2.27): хроматограммага 20 мкл 0,5 г/л концентрацияли эритмадан томизилганда R<sub>F</sub> қиймати 0,5 атрофида бўлган зарғалдок-қизил ёки қизил рангли асосий доғ кўринади.

**Текназен [Tecnazene]. C<sub>6</sub>HCl<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 260,9). 1132400. [CAS: 117-18-0].**

Қайнаш ҳарорати: 304 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 99 °C дан 100 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Темир [Iron]. Fe. (А.м. 55,85). 1046600.**

[CAS: 7439-89-6].

Кулранг рангли кукун ёки сим. Суюлтирилган минерал кислоталарда эрийди.

**Темир (II) аммоний сульфат [Ferrous ammonium sulphate]. Fe(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. (М.м. 392,2). 1038200. [CAS: 7783-85-9].**

Темир диаммоний дисульфат гексагидрат.

Оч мовийсимон-яшил рангли кристаллар ёки гранулар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртта амалда эримайди.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Темир (II) сульфат [Ferrous sulphate]. 1038300. [CAS: 7782-63-0].**



Темир (II) сульфат гептагидрат (0083) га қаралсин.

**Темир (II) сульфат эритмаси R2 [Ferrous sulphate solution R2]. 1038301.**

0,45 г темир (II) сульфат R 50 мл 0,1 М хлорид кислота эритмасида эритилади ва сув, углевод диоксид сақламаган R билан эритма ҳажми 100 мл га етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Темир (III) аммоний сульфат [Ferric ammonium sulphate].**  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 482,2). 1037700. [CAS: 7783-83-7].

Темир аммоний дисульфат додекагидрат.

Сўниқ бинафша рангли кристаллар, ҳавода ранги тўйинганлиги ўзгаради. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда амалда эримайди.

**Темир (III) аммоний сульфат эритмаси R2 [Ferric ammonium sulphate solution R2]. 1037702.**

100 г/л темир (III) аммоний сульфат R эритмаси.

Агар керак бўлса фойдаланишидан олдин филтрланади.

**Темир (III) нитрат [Ferric nitrate].**  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 404). 1106100. [CAS: 7782-61-8].

Миқдори: 99,0 % (м/м) дан кам бўлмаган  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ .

Оч қирмизи рангли кристаллар ёки кристаллсимон масса. Сувда жуда осон эрийди.

Эркин кислота: 0,3 % дан кўп эмас ( $\text{HNO}_3$  шаклида).

**Темир (III) салицилат эритмаси [Iron salicylate solution]. 1046700.**

0,1 г темир (III) аммоний сульфат R ни 2 мл сульфат кислота, суюлтирилган R ва 48 мл сув R билан аралашмасида эритилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 100 мл га етказилади. Олинган эритмага 50 мл 11,5 г/л натрий салицилат R, 10 мл сирка кислота, суюлтирилган R, 80 мл 136 г/л натрий ацетат R эритмаси қўшилади ва эритма ҳажмини сув R билан 500 мл га етказилади. Эритма янги тайёрланган бўлиши керак.

Сақланиши: герметик идишда, ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Темир (III) сульфат [Ferric sulphate].**

$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ . 1037900. [CAS: 10028-22-5].

Темир (III) трисульфат сувли.

Сарғиш-оқ рангли кукун, кучли гигроскопик, ҳавода парчаланади. Сувда ва 96 % спиртда кам эрийди.

Сақланиши: герметик идишда, ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Темир (III) сульфат пентагидрат [Ferric sulphate pentahydrate].**  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 489,9). 1153700. [CAS: 142906-29-4].

Оқ ёки сарғиш кукун.

**Темир (III) сульфат эритмаси [Ferric sulfate solution]. 1037901.**

50 г темир сульфат R ни ортикча сув R да эритилади, 200 мл сульфат кислота R қўшилади ва сув R билан 1000 мл гача суюлтирилади.

**Темир (III) хлорид [Ferric chloride].**  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 270,3). 1037800. [CAS: 10025-77-1].

Темир (III) хлорид гексагидрат.

Сарғиш-зарғалдоқ ёки жигаррангсимон рангли кристалл масса, ҳавода ёйилади. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди. Ёруғлик таъсирида темир (III) хлорид ва унинг эритмалари қисман қайтарилади.

Сақланиши: герметик идишда.

**Темир (III) хлорид ва сульфамин кислота реактиви [Ferric chloride-sulphamic acid reagent]. 1037804.**

Эритма 10 г/л темир (III) хлорид R ва 16 г/л сульфамин кислота R сақлайди.

**Темир (III) хлорид эритмаси R1 [Ferric chloride solution R1]. 1037801.**

105 г/л темир (III) хлорид R эритмаси.

**Темир (III) хлорид эритмаси R2 [Ferric chloride solution R2]. 1037802.**

13 г/л темир (III) хлорид R эритмаси.

**Темир (III) хлорид эритмаси R3 [Ferric chloride solution R3]. 1037803.**

2,0 г темир (III) хлорид R ни сувсиз спирт R да эритилади ва шу эритувчи билан эритма ҳажми 100,0 мл га етказилади.

**Темир (III) хлорид-феррицианид-арсенитли реактив [Ferric chloride-ferricyanide-arsenite reagent]. 1037805.**

10 мл эритмани бевосита ишлатишдан олдин 27 г/л темир хлорид R нинг сульфат кислота, суюлтирилган R даги эритмасида, 7 мл калий феррицианид R эритмаси, 3 мл сув R ва 10 мл натрий арсенит эритмаси R ни аралаштиринг.

**Темир(III) аммоний сульфат эритмаси R5 [Ferric ammonium sulphate solution R5]. 1037704.**

30,0 г темир (III) аммоний сульфат R ни 40 мл нитрат кислота R билан чайқатилади ва эритма ҳажмини сув R билан 100 мл га етказилади. Агар эритма лойқаланса, центрифугаланади ёки филтрланади.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Темир(III) аммоний сульфат эритмаси R6 [Ferric ammonium sulphate solution R6]. 1037705.**

20 г темир (III) аммоний сульфат R 75 мл сув R да эритилади, 10 мл 2,8 % (ҳажм/ҳажм) сульфат кислота R эритмасидан қўшилади ва сув R билан эритма ҳажмини 100 мл гача етказилади.

**Теобромин [Theobromine]. 1138800. [CAS: 83-67 0].**

Теобромин (0298) га қаралсин.

**Теофиллин [Theophylline]. 1089300. [CAS: 58-55-9].**

Теофиллин (0299) га қаралсин.

**Терпинен-4-ол [Terpinen-4-ol].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ . (М.м. 154,2). 1116000. [CAS: 562-74-3].

4-Метил-1-(1-метилэтил)циклогекс-3-ен-1-ол.

n-Мент-1-ен-4-ол.

Рангсиз мойсимон суюқлик.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган терпинен-4-ол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

*Миқдорий таҳлил. Лаванда мойи (1338)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Синалаётган эритма.* Синалаётган модда.

*Миқдори:* 90,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**$\alpha$ -Терпинен [ $\alpha$ -Terpinene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1140300. [CAS: 99-86-5].

1-Изопропил-4-метилциклогекса-1,3-диен.

Шаффоф, деярли рангсиз суюқлик.

$d_4^{20}$ : 0,837 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,478 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 174 °C атрофида.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган  $\alpha$ -терпинен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Чой дарахти мойи (1837)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Миқдори:* 90 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**$\gamma$ -Терпинен [ $\gamma$ -Terpinene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1115900. [CAS: 99-85-4].

1-Изопропил-4-метилциклогекса-1,4-диен.

Мойсимон суюқлик.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган  $\gamma$ -терпинен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Ялпизқаламтир мойи (0405)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Синалаётган эритма.* Синалаётган модда.

*Миқдори:* 93,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**$\alpha$ -Терпинеол [ $\alpha$ -Terpineol].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1087300. [CAS: 98-55-5].

(RS)-2-(4-Метилциклогекс-3-енил)-2-пропанол.

Рангсиз кристаллар, сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,935 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,483 атрофида.

$[\alpha]_D^{20}$ : 92,5 атрофида.

*Суюқланиш ҳарорати:* 35 °C атрофида.

1 % дан 3 % гача  $\beta$ -терпинеолни сақлаши мумкин.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган  $\alpha$ -терпинеол қуйидаги қўшимча синовларига жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Анис мойи (0804)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Синалаётган эритма:* 100 г/л концентрацияли гексан R даги эритма.

*Миқдори:* 97,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**$\alpha$ -Тетралон [ $\alpha$ -Tetralone].**  $C_{10}H_{10}O$ . (М.м. 146,2). 1171800. [CAS: 529-34-0].

1-Оксотетралин. 3,4-Дигидронафтален-1(2H)-он.

*Қайнаш ҳарорати:* 115 °C атрофида.

*Суюқланиш ҳарорати:* 5 °C атрофида.

**Терпинолен [Terpinolene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1140400. [CAS: 586-62-9].

n-Мента-1,4(8)-диен. 4-Изопропилиден-1-метилциклогексен.

Шаффоф, деярли рангсиз суюқлик.

$d_4^{20}$ : 0,863 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,488 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 184 °C атрофида.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган Терпинолен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Чой дарахти мойи (1837)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Миқдори:* 90 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Тестостерон [Testosterone].** 1116100. [CAS: 58-22-0].

*Тестостерон (1373)* га қаралсин.

**Тестостерон пропионат [Testosterone propionate].** 1087400. [CAS: 57-85-2].

*Тестостерон пропионат (0297)* га қаралсин.

**Тетрабутиламмоний бромид [Tetrabutylammonium bromide].**  $C_{16}H_{36}BrN$ . (М.м. 322,4). 1087500. [CAS: 1643-19-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар.

*Суюқланиш ҳарорати:* 102 °C дан 104 °C гача.

**Тетрабутиламмоний гидроксид [Tetrabutylammonium hydroxide].**  $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$ . (М.м. 800). 1087800. [CAS: 147741-30-8].

*Миқдори:* 98,0 % дан кам бўлмаган  $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$ .

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда эрийди.

*Миқдорий таҳлил.* 1,000 г 100,0 мл сув R да эритилади ва шу заҳотиёқ 1 M хлорид кислота эритмаси R билан потенциометрик (2.2.20) усулда титрланади. Параллел равишда назорат тажрибаси олиб борилади.

1 мл 1 M хлорид кислота эритмасига 80,0 мг  $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$  мувофиқ келади.

**Тетрабутиламмоний гидроксид эритмаси (104 г/л) [Tetrabutylammonium hydroxide solution (104 g/l)].** 1087801.

Тегишли тозалик даражасидаги реактивни суюлтириш орқали тайёрланган, 104 г/л  $C_{16}H_{37}NO$  (М.м. 259,5) сақлаган эритма.

**Тетрабутиламмоний гидроксид эритмаси (400 г/л) [Tetrabutylammonium hydroxide solution (400 g/l)].** 1087802.

Тегишли тозалик даражасидаги реактивни суюлтириш орқали тайёрланган, 400 г/л  $C_{16}H_{37}NO$  (М.м. 259,5) сақлаган эритма.

**Тетрабутиламмоний гидросульфат [Tetrabutylammonium hydrogensulphate].**  $C_{16}H_{37}NO_4S$ . (М.м. 339,5). 1087700. [CAS: 32503-27-8].

Кристалл кукун ёки рангсиз кристаллар. Сув ва метанолда осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 169 °C дан 173 °C гача.

*Оптик зичлик (2.2.25):* 0,05 дан кўп эмас. 50 г/л эритманинг оптик зичлиги 240 нм дан 300 нм гача тўлқин узунлиги соҳасида ўлчанади.

**Тетрабутиламмоний гидросульфат R1 [Tetrabutylammonium hydrogen sulphate R1].** 1087701.

*Тетрабутиламмоний гидросульфат R* талабларига мувофиқ ва қуйидаги қўшимча синовларига жавоб бериши керак.

*Оптик зичлик* (2.2.25): 0,02 дан кўп эмас. 50 г/л эритманинг оптик зичлиги 215 нм дан 300 нм гача тўлқин узунлиги соҳасида ўлчанади.

**Тетрабутиламмоний дигидрофосфат [Tetrabutylammonium dihydrogen phosphate].**  $C_{16}H_{38}NO_4P$ . (М.м. 339,5). 1087600. [CAS: 5574-97-0].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, гигроскопик.

*pH* (2.2.3): 7,5 атрофида. 170 г/л эритманинг *pH* кўрсаткичи ўлчанади.

*Оптик зичлик* (2.2.25): 0,10 атрофида. 170 г/л эритманинг оптик зичлиги 210 нм тўлқин узунлиги соҳасида ўлчанади.

*Сақланиши*: герметик идишда.

**Тетрабутиламмоний дигидрофосфат эритмаси [Tetrabutylammonium dihydrogen phosphate solution].** 1087601.

1,0 М *тетрабутиламмоний дигидрофосфат R* эритмаси. Эритма савдода мавжуд.

**Тетрабутиламмоний йодид [Tetrabutylammonium iodide].**  $C_{16}H_{36}IN$ . (М.м. 369,4). 1087900. [CAS: 311-28-4].

*Миқдори*: 98,0 % дан кам эмас.

Оқ ёки бироз бўялган кристалл кукун ёки кристаллар. 96 % спиртда эрийди.

*Сульфат кули* (2.4.14). 0,02 % дан кўп эмас.

*Миқдорий таҳлил*. 1,200 г 30 мл сув *R* да эритилиб 50,0 мл 0,1 М кумуш нитрат эритмаси ва 5 мл суюлтирилган нитрат кислота *R* қўшилади. Кумуш нитратнинг ортиқча миқдори 0,1 М аммоний тиоцианат эритмаси билан титрланади, индикатор сифатида 2 мл темир (III) аммоний сульфат эритмаси *R2* ишлатилади.

1 мл 0,1 М кумуш нитрат эритмаси 36,94 мг  $C_{16}H_{36}IN$  га тўғри келади.

**Тетрагексиламмоний бромид [Tetrahexyl ammonium bromide].**  $C_{24}H_{52}BrN$ . (М.м. 434,6). 1152500. [CAS: 4328-13-6].

*N,N,N*-Тригексилгексан-1-аммоний бромид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, гигроскопик.

*Суюқланиш ҳарорати*: 100 °C атрофида.

**Тетрагептиламмоний бромид [Tetraheptyl ammonium bromide].**  $C_{28}H_{60}BrN$ . (М.м. 490,7). 1088400. [CAS: 4368-51-8].

Оқ ёки бироз бўялган кристалл кукун ёки кристаллар.

*Суюқланиш ҳарорати*: 89 °C дан 91 °C гача.

**Тетрагептиламмоний гидросульфат [Tetrahexylammonium hydrogen sulphate].**  $C_{24}H_{53}NO_4S$ . (М.м. 451,8). 1116300. [CAS: 32503-34-7].

*N,N,N*-Тригексилгексан-1-аммоний гидросульфат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар.

*Суюқланиш ҳарорати*: 100 °C дан 102 °C гача.

**Тетрагидропальматин [Tetrahydropalmatine].**  $C_{21}H_{25}NO_4$ . (М.м. 355,4). 1205900. [CAS: 2934-97-6].

(13a*R*S)-5,8,13,13a-тетрагидро-2,3,9,10-тетраметокси-6*H*-добензо[*a,g*]хинолизин.

**Тетрагидрофуран [Tetrahydrofuran].**  $C_4H_8O$ . (М.м. 72,1). 1088500. [CAS: 109-99-9].

Тетраметиленоксид.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,89 атрофида.

*Агар тетрагидрофуран пероксид синовидан ўтмаса, хайдалмайди.*

*Пероксидлар*. 8 мл калий йодидли крахмал эритмаси *R* сиғими 12 мл ва диаметри 1,5 см атрофида бўлган, зич ёпиладиган тикинли цилиндрга қўйилади, тетрагидрофуран билан тўлиқ тўлдирилади, сўнгра аралаштирилади ва қоронғи жойда 30 мин давомида сақланади.

Ранги ўзгармаслиги керак.

*Спектрофотометрияда* ишлатиладиган тетрагидрофуран, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

*Оптик зичлик* (2.2.25): 255 нм да 0,70 дан, 270 нм да 0,10 дан, 310 нм да 0,01 дан кўп бўлмаган, компенсацион суюқлик сифатида сув *R* ишлатилган ҳолда аниқланади.

**Тетрагидрофуран хроматография учун [Tetrahydrofuran for chromatography].** 1147100.

*Тетрагидрофуран R* талабларига мувофиқ ва қуйидаги қўшимча синовларига жавоб бериши керак.

$d_4^{20}$ : 0,8892.

*Қайнаш ҳарорати*: 66 °C атрофида.

*Миқдори*: 99,8 % дан кам бўлмаган  $C_4H_8O$ .

**Тетрадеккан [Tetradecane].**  $C_{14}H_{30}$ . (М.м. 198,4). 1088200. [CAS: 629-59-4].

*n*-Тетрадеккан.

*Миқдори*: камида 99,5 % (м/м).

Рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,76 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,429 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати*: 252 °C атрофида.

*Суюқланиш ҳарорати*: – 5 °C атрофида.

**Тетрадециламмоний бромид [Tetradecylammonium bromide].**  $C_{40}H_{84}BrN$ . (М.м. 659). 1088300. [CAS: 14937-42-9].

Тетракис(децил)аммоний бромид.

Оқ ёки бироз бўялган кристалл кукун ёки кристаллар.

*Суюқланиш ҳарорати*: 88 °C дан 89 °C гача.

**Тетразол кўки [Tetrazolium blue].**  $C_{40}H_{32}Cl_2N_8O_2$ . (М.м. 728). 1089000. [CAS: 1871-22-3].

3,3'-(3,3'-Диметокси[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис [2,5-дифенил-2*H*-тетразолий]дихлорид.

Сариқ рангли кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спирт ва метанолда осон эрийди, ацетонда амалда эримайди.

*Суюқланиш ҳарорати*: 245 °C атрофида, парчланиш билан.

**Тетразолий бромид [Tetrazolium bromide].**  $C_{18}H_{16}BrN_5S$ . (М.м. 414,3). 1152700. [CAS: 298-93-1].

3-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид. МТТ.

**Тетразолий тузи [Tetrazolium salt].**  $C_{20}H_{17}N_5O_6S_2$ . (М.м. 487,5). 1174200. [CAS: 138169-43-4].

5-(3-Карбоксиметоксифенил)-3-(4,5-диметилтиазолий 2-ил)-2-(4-сульфофенил)-2*H*-тетразолий, ички туз. МТС.

**Тетракоз-15-ен кислотасининг метил эфири [Tetracos-15-enoic acid methyl ester].**  $C_{25}H_{48}O_2$ . (М.м. 380,7). 1144800. [CAS: 2733-88-2].

15-Тетракозен кислотасининг метил эфири. Метил тетракоз-15-еноат.

Нервон кислотасининг метил эфири.

*Миқдори:* 99,0 % дан кам эмас. Газ хроматография усули ёрдамида аниқланади.

Суюклик.

**Тетраметиламмоний бромид [Tetramethylammonium bromide].**  $C_4H_{12}BrN$ .

(*М.м.* 154,1). 1156600. [CAS: 64-20-0].

*N,N,N*-Триметилметанамина бромид.

Оқ ёки озроқ сариқ кристаллар, сувда осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 285 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Тетраметиламмоний гидроксид [Tetramethylammonium hydroxide].**  $C_4H_{13}NO \cdot 5H_2O$ . (*М.м.* 181,2). 1122800. [CAS: 10424-65-4].

Тетраметиламмоний гидроксид пентагидрат.

Тоифаланиши – ЮССХ учун.

**Тетраметиламмоний гидроксид суюлтирилган эритмаси [Tetramethylammonium hydroxide solution, dilute].** 1088601.

10 мл *тетраметиламмоний гидроксид эритмаси R* 96 % спирт, альдегид сақламаган *R* билан 100 мл ҳажмга етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Тетраметиламмоний гидроксид эритмаси [Tetramethylammonium hydroxide solution].** 1088600. [CAS: 75-59-2].

*Миқдори:* 10,0 % (*м/м*) дан кам бўлмаган  $C_4H_{13}NO$  (*М.м.* 91,2).

Шаффоф, рангсиз ёки жуда сўниқ сариқ рангли суюклик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

*Миқдорий таҳлил.* 1,000 г га 50,0 мл сув *R* қўшилади ва 0,05 *M* сульфат кислота эритмаси билан титрланади, индикатор сифатида 0,1 мл метил қизили эритмаси *R* дан фойдаланилади.

1 мл 0,05 *M* сульфат кислота эритмасига 9,12 мг  $C_4H_{13}NO$  тўғри келади.

**Тетраметиламмоний гидросульфат [Tetramethylammonium hydrogen sulphate].**  $C_4H_{13}NO_4S$ . (*М.м.* 171,2). 1116400. [CAS: 80526-82-5].

Гигроскопик кукун.

*Суюқланиш ҳарорати:* 295 °C атрофида.

**Тетраметиламмоний хлорид [Tetramethylammonium chlorid].**  $C_4H_{12}ClN$ . (*М.м.* 109,6). 1100400. [CAS: 75-57-0].

Рангсиз кристаллар. Сув ва 96 % спиртда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 300 °C атрофида парчаланиш билан.

**Тетраметилбензидин [Tetramethylbenzidine].**  $C_{16}H_{20}N_2$ . (*М.м.* 240,3). 1132600. [CAS: 54827-17-7].

3,3',5,5'-Тетраметилдифенил-4,4'-диамин.

Кукун, сувда амалда эрмайди, метанолда жуда осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 169 °C атрофида.

**1,1,3,3-Тетраметилбутиламин [1,1,3,3-Tetramethylbutylamine].**  $C_8H_{19}N$ . (*М.м.* 129,3). 1141500. [CAS: 107-45-9].

2-Амино-2,4,4-триметилпентан.

Шаффоф, рангсиз суюклик.

$d_{20}^{20}$ : 0,805 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,424 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 140 °C атрофида.

**Тетраметилдиаминодифенилметан реактив [Tetramethyldiaminodiphenylmethane reagent].** 1088701.

*A эритма.* 2,5 г *тетраметилдиаминодифенилметан R* 10 мл 99,8 % *сирка кислота R* да эритилади ва 50 мл сув *R* қўшилади.

*B эритма.* 5 г калий йодид *R* 100 мл сув *R* да эритилади.

*C эритма.* 0,30 г *нингидрин R* 10 мл 99,8 % *сирка кислота R* да эритилади ва 90 мл сув *R* қўшилади.

*A* ва *B* эритмалар аралаштирилади, ва ҳосил бўлган эритмага 1,5 мл *C* эритмадан қўшилади.

**Тетраметилдиаминодифенилметан [Tetramethyldiaminodiphenylmethane].**  $C_{17}H_{22}N_2$ . (*М.м.* 254,4). 1088700. [CAS: 201-61-1].

4,4'-Метиленбис-(*N,N*-диметиланилин).

Оқ рангдан мовийсимон-оқ ранггача бўлган кристаллар ёки баргчалар. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда кам эрийди, минерал кислоталарда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 90 °C атрофида.

**Тетраметилсилан [Tetramethylsilane].**  $C_4H_{12}Si$ . (*М.м.* 88,2). 1088900. [CAS: 75-76-3]. TMS.

Шаффоф рангсиз суюклик. Сувда жуда кам эрийди, ацетон ва 96 % спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,64 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,358 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 26 °C атрофида.

*Ядро-магнит резонанс спектроскопиясида ишлатиладиган тетраметилсилан, қуйидаги қўшимча синонга жавоб бериши керак.*

10 % (*ҳажм/ҳажм*) тетраметилсилан *дейтерийланган хлороформ R* даги эритмасининг ЯМР спектрида ҳар қандай ташқи сигналнинг интенсивлиги, ён боғлар ва хлороформ учун айланишига мос келадиганлар бундан мустасно, тетраметилсиланнинг асосий сигналининг ҳар икки томонида 59,1 Гц масофада жойлашган C-13 ён чизиқлар интенсивлигидан ошмаслиги керак.

**Тетраметилэтилендиамин [Tetramethylethylenediamine].**  $C_6H_{16}N_2$ . (*М.м.* 116,2). 1088800. [CAS: 110-18-9].

*N,N,N',N'*-Тетраметилэтилендиамин.

Рангсиз суюклик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,78 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,418 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати:* 121 °C атрофида.

**Тетрандрин [Tetrandrine].**  $C_{38}H_{42}N_2O_6$ . (*М.м.* 623). 1178500. [CAS: 518-34-3].

**Тетрапропиламмоний гидросульфат [Tetrapropylammonium hydrogen sulfate].**  $C_{12}H_{29}NO_4S$ . (*М.м.* 283,4). 1191300. [CAS: 56211-70-2].

*N,N,N*-трипропилпропан-1-амино гидросульфат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар, гигроскопик кукун.

**Тетрапропиламмоний хлорид [Tetrapropylammonium chloride].**  $C_{12}H_{28}ClN$ . (*М.м.* 221,8). 1151900. [CAS: 5810-42-4].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда ўртача эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 241 °C атрофида.

**Тетрахлорвинфос [Tetrachlorvinphos].**  $C_{10}H_9Cl_4O_4P$ .  
(М.м. 366,0). 1132500. [CAS: 22248-79-9].  
Суюқланиш ҳарорати: 95 °С атрофида.  
Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл изооктан-даги) ишлатилиши мумкин.

**Тетрахлорэтан [Tetrachloroethane].**  $C_2H_2Cl_4$ .  
(М.м. 167,9). 1088000. [CAS: 79-34-5].  
1,1,2,2-Тетрахлорэтан.  
Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.  
 $d_{20}^{20}$ : 1,59 атрофида.  
 $n_D^{20}$ : 1,495 атрофида.  
Хайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 145 °С дан 147 °С гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

**Тетрациклин гидрохлорид [Tetracycline hydrochloride].** 1147000.  
Тетрациклин гидрохлорид (0210) га қаралсин.

**Тетраэтиламмоний гидроксид эритмаси [Tetraethylammonium hydroxide solution].**  $C_8H_{21}NO$ .  
(М.м. 147,3). 1100300. [CAS: 77-98-5].  
200 г/л эритма.  
Рангсиз суюқлик, кучли ишқор.  
 $d_{20}^{20}$ : 1,01 атрофида.  
 $n_D^{20}$ : 1,372 атрофида.  
Тозалик даражаси — ЮССХ учун.

**Тетраэтиламмоний гидросульфат [Tetraethylammonium hydrogen sulphate].**  $C_8H_{21}NO_4S$ . (М.м. 227,3). 1116200. [CAS: 16873-13-5].  
Гигроскопик кукун.  
Суюқланиш ҳарорати: 245 °С атрофида.

**Тетраэтиленпентамин [Tetraethylene pentamine].**  $C_8H_{23}N_5$ . (М.м. 189,3). 1102000. [CAS: 112-57-2].  
3,6,9-Тризаундекан-1,11-диамин.  
Рангсиз суюқлик. Ацетонда эрийди.  
 $n_D^{20}$ : 1,506 атрофида.  
Сақланиши: куруқ ва салкин жойда.

**1,2,3,4-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноза [1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose].**  $C_{14}H_{20}O_{10}$ .  
(М.м. 348,3). 1172600. [CAS: 13100-46-4].  
Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, эхтиёткорлик билан киздирилганда сувда эрийди.  
 $[\alpha]_D^{20}$ : + 11. Аниқлаш 6 г/л концентрацияли хлороформ R даги эритмада олиб борилади.  
Суюқланиш ҳарорати: 126 °С дан 128 °С гача.

**1,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-маннопираноза [1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose].**  $C_{14}H_{20}O_{10}$ . (М.м. 348,3). 1174100. [CAS: 18968-05-3].  
Рангсиз ёки оқ рангли кукун ёки кристаллар.  
Суюқланиш ҳарорати: 160 °С дан 161 °С гача.  
 $[\alpha]_D^{20}$ : - 68. Аниқлаш 7 г/л концентрацияли метиленхлорид R даги эритмада олиб борилади.

**Тиамазол [Thiamazole].**  $C_4H_6N_2S$ . (М.м. 114,2). 1089400. [CAS: 60-56-0].  
Метимазол. 1-Метил-1H-имидазол-2-тиол.  
Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда осон эрийди, 96 % спирт ва метиленхлоридда эрийди.  
Суюқланиш ҳарорати: 145 °С атрофида.

**2-(2-Тиенил)сирка кислота [2-(2-Thienyl)acetic acid].**  $C_6H_6O_2S$ . (М.м. 142,1). 1089500. [CAS: 1918-77-0].  
Жигарранг рангли кукун.  
Суюқланиш ҳарорати: 65 °С атрофида.

**Тилларанг стафилакокк (Staphylococcus aureus) V8 штамми, XVII-B тип протеазаси [Staphylococcus aureus strain V8 protease, type XVII-B].** 1115800. [CAS: 66676-43-5].

Микробиологик, хужайрадан ташқариги протеолитик фермент. 1 мг лиофилизацияланган кукун эритмаси 500 дан 1000 бирликкача фермент сақлайди.

**Тимидин [Thymidine].**  $C_{10}H_{14}N_2O_5$ . (М.м. 242,2). 1158900.

1-(2-Дезокси-β-D-эритро-пентафуранозил)-5-метил-пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

Игнасимон кристаллар. Сув, иссиқ 96 % сувсиз спирт ва 99,8 % сирка кислотада эрийди.

**Тимин [Thymine].**  $C_5H_6N_2O_2$ . (М.м. 126,1). 1090400. [CAS: 65-71-4].

5-Метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

Қиска игнасимон кристаллар ёки пластинкалар. Совук сувда кам эрийди, иссиқ сувда эрийди, ишқорий металл гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

**Тимол [Thymol].** 1090500. [CAS: 89-83-8].

Тимол (0791) га қаралсин.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган тимол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Аччиқ ялтиз мойи (0405) хусусий фармакопея мақолашига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Синалаётган эритма. Тахминан 10 мл ацетон R да 0,1 г тимол эритилади.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Тимол кўки [Thymol blue].**  $C_{27}H_{30}O_5S$ . (М.м. 466,6). 1090600. [CAS: 76-61-9].

Тимолсульфонфталейн. 4,4'-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2-изопропил-5-метилфенол) S,S-диоксид.

Жигаррангсимон-яшил яшилсимон-кўк ранггача бўлган кристалл кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда ва ишқорий металл гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларда эрийди.

**Тимол кўки эритмаси [Thymol blue solution].** 1090601.

0,1 г тимол кўки R 2,15 мл 0,1 M натрий гидроксид эритмаси ва 20 мл 96 % спирт R аралашмасида эритилади, эритманинг хажми сув R билан 100 мл га етказилади.

Сезувчанликка синов. 100 мл углерод диоксиди сақламаган сув R га 0,1 г тимол кўки эритмаси ва 0,2 мл 0,02 M натрий гидроксид эритмаси қўшилади; эритма кўк рангга киради, 0,15 мл дан кўп бўлмаган 0,02 M хлорид кислота эритмаси қўшилганда ранг сариқ рангга ўтиши керак.

Ранг ўзгариши: pH 1,2-2,8 оралиғида қизилдан сариқкача ва pH 8,0-9,6 оралиқда зайтун яшилдан кўккача.

**Тимолфталейн [Thymolphthalein].**  $C_{28}H_{30}O_4$ . (М.м. 430,5). 1090700. [CAS: 125-20-2].

3,3-Бис(4-гидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)-3*H*-изобензофуран-1-он.

Оқ ёки сарғиш-оқ рангли кукун. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда ва ишқорий метал гидроксидларининг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

**Тимолфталейн эритмаси [Thymolphthalein solution].** 1090701.

96 % спирт *R* даги 1 г/л эритмаси.

*Сезувчанликка синов.* 100 мл *углерод диоксида* сақламаган сув *R* устига 0,2 мл тимолфталейн эритмаси қўпилади, эритма рангсиз; 0,05 мл дан кўп бўлмаган 0,1 *M* натрий гидроксид эритмасидан қўшилганда, эритма кўк рангга бўялиши керак.

*Ранг ўзгариши:* pH 9,3-10,5 оралиғида рангсиздан кўкка ўзгаради.

**Тиаоацетамид [Thioacetamide].** C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NS. (*М.м.* 75,1). 1089600. [CAS: 62-55-5].

Кристалл кукун ёки рангсиз кристаллар. Сув ва 96 % спиртда осон эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 113 °C атрофида.

**Тиаоацетамид реактиви [Thioacetamide reagent].** 1089601.

0,2 мл тиаоацетамид эритмаси *R* га, 5 мл сув *R*, 15 мл 1 *M* натрий гидроксид эритмаси ва 20 мл глицерин (85 %) *R* аралашмасидан 1 мл қўпилади, сув ҳаммомида 20 сек давомида қиздирилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Тиаоацетамид эритмаси [Thioacetamide solution].** 1089602.

40 г/л Тиаоацетамид *R* эритмаси.

**Тиобарбитур кислота [Thiobarbituric acid].** C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. (*М.м.* 144,2). 1111200. [CAS: 504-17-6].

4,6-Дигидрокси-2-сульфанилпиримидин.

**Тиогликол кислота [Thioglycollic acid].** C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. (*М.м.* 92,1). 1089700. [CAS: 68-11-1].

2-Меркаптосирка кислота.

Рангсиз суюқлик. Сув билан аралашади, 96 % спиртда эрийди.

**Тиодиэтиленгликоль [Thiodiethylene glycol].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S. (*М.м.* 122,2). 1122900. [CAS: 111-48-8].

Ди(2-гидроксиэтил)сульфид.

Рангсиз ёки сарик, довушқоқ суюқлик.

*Миқдори:* 99,0 % дан кам эмас.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 1,18 атрофида.

**Тиомалон кислота [Thiomalic acid].** C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. (*М.м.* 150,2). 1161600. [CAS: 70-49-5].

(2*RS*)-2-Сульфанилбутанди кислота.

*Суюқланиш ҳарорати:* 150 °C дан 152 °C гача.

**Тиомерсал [Thiomersal].** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>HgNaO<sub>2</sub>S. (*М.м.* 404,8). 1089800. [CAS: 54-64-8].

Натрий меркуртиолат. Натрий 2-[(этилмеркурио)тио]бензоат.

Сарғиш-оқ рангли енгил кристалл кукун. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

**Тиомочевина [Thiourea].** CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S. (*М.м.* 76,1). 1089900. [CAS: 62-56-6].

Оқ ёки деярли оқ ранг кристаллар ёки кристалл кукун. Сув ва 96 % спиртда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 178 °C атрофида.

**Тирамин [Tyramine].** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO. (*М.м.* 137,2). 1117600. [CAS: 51-67-2].

4-(2-Аминоэтил)фенол.

Кристаллар. Сувда кам эрийди, иссиқ сувсиз спиртда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 164 °C дан 165 °C гача.

**Тирозин [Tyrosine].** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. (*М.м.* 181,2). 1094800. [CAS: 60-18-4].

2-Амино-3-(4-гидроксифенил)пропан кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки рангсиз ёки оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда кам эрийди. Ацетон ва сувсиз спиртда амалда эрмайди. Суюлтирилган хлорид кислота ва ишқорий металл гидроксидларида эрийди.

**Титан (III) хлорид [Titanium trichloride].** TiCl<sub>3</sub>. (*М.м.* 154,3). 1091200. [CAS: 7705-07-9].

Титан трихлорид.

Ҳавода таркалувчан, қизғиш-бинафша рангли кристаллар. Сув ва 96 % спиртда эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 440 °C атрофида.

*Сақланиши:* герметик идишда.

**Титан (III) хлорид ва сульфат кислота реактиви [Titanium trichloride-sulphuric acid reagent].** 1091202.

20 мл титан (III) хлорид эритмаси *R* 13 мл сульфат кислота *R* билан эҳтиёткорлик билан аралаштирилади, концентранган водород пероксиди эритмаси *R* дан етарли миқдорда сарик ранг ҳосил бўлгунча қўпилади, оқ буғлар ажралиши бошлангунча қиздирилади ва совитилади. Сув *R* билан суюлтирилади, рангсиз эритма олингунгача буғлатиш ва сув қўпиш такрорланади, эритманинг ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

**Титан (III) хлорид эритмаси [Titanium trichloride solution].** 1091201.

Хлорид кислота (100 г/л HCl) даги 150 г/л титан трихлорид *R* эритмаси.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 1,19 атрофида.

**Титан [Titanium].** Ti. (*А.м.* 47,88). 1091000. [CAS: 7440-32-6].

*Миқдори:* 99 % дан кам эмас.

Металлсимон кукун ёки ингичка сим (диаметри 0,5 мм дан кўп эмас) ёки губка.

*Суюқланиш ҳарорати:* 1668 °C атрофида.

*Зичлик:* 4,507 г/см<sup>3</sup> атрофида.

**Титан диоксид [Titanium dioxide].** 1117900. [CAS: 13463-67-7].

Титан диоксид (0150) га қаралсин.

**Титан сариғи [Titan yellow].** C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>4</sub>. (*М.м.* 696). 1090900. [CAS: 1829-00-1].

Шульц кўрсаткичи № 280.

Ранг кўрсаткичи № 19540.

Тиазол сариғи. Динатрий 2,2'-[(1-триазен-1,3-диил)ди-4,1-фенилен]бис-[6-метилбензотиазол-7-сульфонат].

Сарғиш-жигарранг рангли кукун. Сув ва 96 % спиртда осон эрийди.

**Титан сариғи қоғози [Titan yellow paper]. 1090901.**

Филтр қоғоз тасмалари *титан сариғи эритмаси R* га ботирилади, бир неча мин давомда ушлаб турилади ва хона ҳароратида қурилади.

**Титан сариғи эритмаси [Titan yellow solution]. 1090902.**

0,5 г/л *титан сариғи R* эритмаси.

*Сезувчанликка синов.* 10 мл *сув R* га 0,1 мл титан сариғи эритмасидан, 0,2 мл *магний эталон эритмаси (10 ppm Mg) R* дан ва 1,0 мл *1 M натрий гидроксид эритмасидан* қўшилади. Олинган эритма худди шу тарзда тайёрланган эталон эритма (фақат магнийсиз) билан таққосланади, аниқ пушти ранг кузатилиши керак.

**Тифанеосид [Typhaneoside]. C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>20</sub>. (М.м. 771). 1206000. [CAS: 104472-68-6].**

3-[6-Деокси-α-L-маннопиранозил-(1→2)-[6-дезоксид-α-L-маннопиранозил-(1→6)]-β-D-глюкопиранозилокси]-5,7-дигидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

**Тозиларгинин метил эфир гидрохлорид эритмаси [Tosylarginine methyl ester hydrochloride solution]. 1092001.**

98,5 мг *тозиларгинин метил эфир гидрохлорид R* га *трис(гидроксиметил)аминометан буфер эритмаси pH 8,1 R* дан 5 мл қўшилади, эригунгача чайқатилади, 2,5 мл *аралашган метил кизили эритмаси R* дан қўшилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 25,0 мл гача етказилади.

**Тозиларгинин метил эфир гидрохлориди [Tosylarginine methyl ester hydrochloride]. C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. (М.м. 378,9). 1092000. [CAS: 1784-03-8].**

*N*-Тозил-Л-аргинин метил эфир гидрохлориди. Метил (S)-5-гуанидино-2-(4-метилбензолсульфонамидо)валерат гидрохлорид.

$[\alpha]_D^{20}$ : -12° дан -16° гача. Аниқлаш 40 г/л эритмадан фойдаланган ҳолда амалга оширилади.

*Сууюқланиш ҳарорати*: 145 °C атрофида.

**Тозил-лизил-хлорметан гидрохлорид [Tosyl-lysyl-chloromethane hydrochloride]. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. (М.м. 369,3). 1092100. [CAS: 4238-41-9].**

*N*-Тозил-Л-лизил-хлорметан гидрохлорид. (3S)-7-Амино-1-хлор-3-(4-метилбензолсульфонамидо)гептан-2-он гидрохлорид.

$[\alpha]_D^{20}$ : -7° дан -9° гача. Аниқлашда 20 г/л эритмадан фойдаланилади.

*Сууюқланиш ҳарорати*: 155 °C атрофида, парчаланиш билан.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ : 310 дан 340 гача. Аниқлаш *сув R* дан фойдаланиб, 230 нм тўлқин узунлигида олиб борилади.

**Тозилфенилаланилхлорметан [Tosylphenylalanylchloromethane]. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>S. (М.м. 351,9). 1092200. [CAS: 402-71-1].**

*N*-Тозил-Л-фенилаланилхлорметан.

$[\alpha]_D^{20}$ : -85° дан -89° гача. Аниқлашда 10 г/л 96 % *спирт R* эритмасидан фойдаланилади.

*Сууюқланиш ҳарорати*: 105 °C атрофида.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ : 290 дан 320 гача. Аниқлаш 96 % *спирт R* да 228,5 нм тўлқин узунлигида амалга оширилади.

**α-Токоферилацетат [α-Tocopheryl acetate]. 1152400. [CAS: 7695-91-2].**

*all-rac-α-Токоферилацетат (0439)* га қаралсин.

**α-Токоферол [α-Tocopherol]. 1152300. [10191-41-0].**

*all-rac-α-Токоферол (0692)* га қаралсин.

**Токсафен [Toxaphene]. 1132800. [CAS: 8001-35-2].**

Полихлорланган ҳосилалар аралашмаси.

*Сууюқланиш ҳарорати*: 65 °C дан 90 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл изоктандаги) ишлатилиши мумкин.

**Толуидин кўки [Toluidine blue]. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>S. (М.м. 305,8). 1091900. [CAS: 92-31-9].**

Шульц кўрсаткичи № 1041.

Ранг кўрсаткичи № 52040.

Толуидин кўки О. 3-амино-7-диметиламино-2-метилфенотиазин-5-ий хлорид.

Тўқ яшил рангли кукун. Сувда эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**п-Толуидин [p-Toluidine]. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N. (М.м. 107,2). 1091800. [CAS: 106-49-0].**

4-Метиланилин.

Ялтироқ пластинкалар ёки ёрмалар. Сувда кам эрийди, ацетон ва 96 % спиртда осон эрийди.

*Сууюқланиш ҳарорати*: 44 °C атрофида.

**о-Толуидин [o-Tolidine]. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 212,3). 1123000. [CAS: 119-93-7].**

3,3'-Диметилбензидин.

*Миқдори*: 97,0 % дан кам эмас.

Оч жигарранг рангли кристалл кукун.

*Сууюқланиш ҳарорати*: 130 °C атрофида.

**о-Толуидин эритмаси [o-Tolidine solution]. 1123001.**

0,16 г *о-толуидин R* 30,0 мл 99,8 % *сирка кислота-си R* да эритилади, 1,0 г *калий йодид R* қўшилади ва эритма ҳажми *сув R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**о-Толуидин [o-Toluidine]. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N. (М.м. 107,2). 1091700. [CAS: 95-53-4].**

2-Метиланилин.

Сўник сарик рангли сууюклик, ҳаво ва ёруғлик таъсирида қизғиш-жигаррангга айланади. Сувда кам эрийди, 96 % спирт ва суолтирилган кислоталарда эрийди.

$d_4^{20}$ : 1,01 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,569 атрофида.

*Қайнаш ҳарорати*: 200 °C атрофида.

*Сақланиши*: герметик идишда, ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**о-Толуидин гидрохлорид [o-Toluidine hydrochloride]. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>ClN. (М.м. 143,6). 1117300. [CAS: 636-21-5].**

2-Метиланилин гидрохлорид. 2-Метилбензоламин гидрохлорид.

*Миқдори*: 98,0 % дан кам эмас.

*Сууюқланиш ҳарорати*: 215 °C дан 217 °C гача.

**Толуол [Toluene]. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>. (М.м. 92,1). 1091300. [CAS: 108-88-3].**

Метилбензол.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган сууюклик. Сувда жуда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,865 дан 0,870 гача.

Қайнаш ҳарорати: 110 °С атрофида.

**Толуол, олтингурут сақламайдиган [Toluene, sulphurfree]. 1091301.**

Толуол R га куйилган талабларга ва куйидаги қўшимча синовларга жавоб бериши керак.

Олтингурут сақлаган бирикмалар. 10 мл толуолга 1 мл сувсиз спирт R, 3 мл калий плюмбит R эритмаси қўшилади ва 15 мин давомида қайта оқимли конденсатор ёрдамида қайнатилади. 5 мин дан сўнг, сув қатлами қораймаслиги керак.

Тиофенга турдош моддалар. 2 мл толуол 5 мл изатин реактив R билан 5 мин давомида чайқатилади ва 15 мин га қолдирилади; пастки қатламда кўк ранг кузатилмаслиги керак.

**Толуолсульфон кислота [Toluenesulphonic acid].**  $C_7H_8O_3S \cdot H_2O$ . (М.м. 190,2). 1091600. [CAS: 6192-52-5].

4-Метилбензолсульфон кислота.

Миқдори: 87,0 % дан кам бўлмаган  $C_7H_8O_3S$ .

Оқ ёки деярли оқ рангдаги кристаллар ёки кристалл кукун. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

**Толуолсульфонамид [Toluenesulphonamide].**

$C_7H_9NO_2S$ . (М.м. 171,2). 1091500. [CAS: 70-55-3].

4-Метилбензолсульфонамид. *n*-Толуолсульфонамид.

Миқдори: 99,0 %дан кам эмас.

Оқ деярли оқ рангли кристалл кукун. Сув, 96 % спирт ва ишқорий металл гидроксидлари эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 136 °С атрофида.

***n*-Толуолсульфонамид [*p*-Toluenesulfonamide].**

1091500. [CAS: 70-55-3]

Толуолсульфонамид R га қаралсин.

***o*-Толуолсульфонамид [*o*-Toluenesulphonamide].**

$C_7H_9NO_2S$ . (М.м. 171,2). 1091400. [CAS: 88-19-7].

2-Метилбензолсульфонамид.

Оқ деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда кам эрийди, 96 % спирт ва ишқорий металл гидроксидлари эритмаларида эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 156 °С атрофида.

**Толуолсульфонилмочевина [Toluenesulfonylurea].**  $C_8H_{10}N_2O_3S$ . (М.м. 214,2). 1177000. [CAS: 1694-06-0].

4-Метилбензолсульфонилмочевина.

*n*-Толуолсульфонилмочевина. (4-Метилфенил) сульфониломочевина.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 196 °С дан 198 °С гача.

**Трагакант [Tragacanth]. 1092300.** [CAS: 9000-65-1].

Трагакант (0532) га қаралсин.

***транс*-2-Метоксидолчин альдегид**

**[*trans*-2-Methoxycinnamaldehyde].**  $C_{10}H_{10}O_2$ . (М.м. 162,2). 1129500. [CAS: 60125-24-8].

Суюқланиш ҳарорати: 44 °С дан 46 °С гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган *транс*-2-Метоксидолчин альдегид, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Кассии мойи (1496) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 96,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

***транс*-Долчин альдегид [*trans*-Cinnamic aldehyde].**  $C_9H_8O$ . (М.м. 132,2). 1124600. [CAS: 14371-10-9].

(*E*)-3-Фенилпроп-2-еналь.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган *транс*-долчин альдегид, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Кассии мойи (1496) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

***транс*-Долчин кислота [*trans*-Cinnamic acid].**  $C_9H_8O_2$ . (М.м. 148,2) 1159200. [CAS: 140-10-3].

*транс*-3-фенилакрил кислота. (2*E*)-3-фенилпроп-2-ен кислота.

Рангсиз кристаллар, сувда жуда кам эрийди. 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 133 °С.

***транс*-Неролидол [*trans*-Nerolidol].**  $C_{15}H_{26}O$ .

(М.м. 222,4). 1107900. [CAS: 40716-66-3].

3,7,11-Триметилдодека-1,6,10-триен-3-ол.

Лилия ёки Марваридгул енгил хидли, озроқ сарик рангли суюқлик. Сув ва глицеринда амалда эримади, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,876 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,479 атрофида.

Қайнаш ҳарорати<sub>12</sub>: 145 °С дан 146 °С гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган *транс*-Неролидол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Нероли мойи (1175) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 90,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

***транс*-Терпин [*trans*-Terpin].**  $C_{10}H_{20}O_2$ . (М.м. 172,3). 1205800. [CAS: 565-50-4].

(1*r*,4*r*)-4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ол. *n*-ментан-1,8-диол.

Суюқланиш ҳарорати: 116 °С.

**Треонин [Threonine]. 1090000.** [CAS: 72-19-5].

Треонин (1049) га қаралсин.

**Триамцинолон ацетонид [Triamcinolone acetone].** 1133100. [CAS: 76-25-5].

Триамцинолон ацетонид (0533) га қаралсин.

**Триамцинолон [Triamcinolone].**  $C_{21}H_{27}FO_6$ . (М.м. 394,4). 1111300. [CAS: 124-94-7].

9-Фтор-11β,16α,17,21-тетрагидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 262 °С дан 263 °С гача.

**Триацетин [Triacetin].**  $C_9H_{14}O_6$ . (М.м. 218,2). 1092400. [CAS: 102-76-1].

Пропан-1,2,3-триилтриацетат. Глицерин триацетат.



Деярли шаффоф, рангсиз ёки сарғиш рангли суюқлик.  
Сувда эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,16 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,43 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 260 °C атрофида.

**Трибромфенол [Tribromophenol]**.  $C_6H_3Br_3O$ .  
(М.м. 330,8). 1165300. [CAS: 118-79-6].  
2,4,6-Трибромфенол.

**Трибутилфосфат [Tributylphosphate]**.  $C_{12}H_{27}O_4P$ .  
(М.м. 266,3). 1179900. [CAS: 126-73-8].

Трибутоксифосфин оксид. Трибутоксифосфан оксид.  
Рангсиз суюқлик, сувда кам эрийди, оддий органик эритувчиларда эрийди.

$d_{25}^{25}$ : 0,976 атрофида.

$n_D^{25}$ : 1,422 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 289 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Трибутилфосфин [Tributylphosphine]**.  $C_{12}H_{27}P$ .  
(М.м. 202,3). 1187100. [CAS: 998-40-3].

Шаффоф рангсиз суюқлик.

Қайнаш ҳарорати: 240 °C атрофида. Суюқланиш ҳарорати: – 60 °C атрофида.

**Трибутилцитрат [Tributyl citrate]**.  $C_{18}H_{32}O_7$ .  
(М.м. 360,4). 1152800. [CAS: 77-94-1].

Трибутил-2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат.

$d_4^{20}$ : 1,043 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,445 атрофида.

**Триглицин [Triglycine]**.  $C_6H_{11}N_3O_4$ . (М.м. 189,2). 1192600. [CAS: 556-33-2].

2-[[2-[(2-Аминоацетил)амино]ацетил]амино]сирка кислота. Глицилглицилглицин.

**Тригонелин гидрохлорид [Trigonelline hydrochloride]**.  $C_7H_8ClNO_2$ . (М.м. 173,6). 1117400. [CAS: 6138-41-6].

3-Карбокси-1-метилпиридиний хлорид. Никотин кислота N-метилбетаин гидрохлорид.

Кристалл кукун, сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 258 °C атрофида.

**Тридецил спирт [Tridecyl alcohol]**.  $C_{13}H_{28}O$ .  
(М.м. 200,4). 1192500. [112-70-9].

Тридеканол.

**Тридокозагексаеноин [Tridocosahexaenoin]**.  
 $C_{69}H_{98}O_6$ . (М.м. 1023,5). 1144900. [CAS: 124596-98-1].

Триглицерид докозагексаен кислота (C22:6). Глицерин тридокозагексаеноат. Пропан-1,2,3-триол три-(all-Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеноат.

Nu-Chek Прер, Inc. томонидан ишлаб чиқарилган реактив ярқли деб ҳисобланади.

**Трикозан [Tricosane]**.  $C_{23}H_{48}$ . (М.м. 324,6). 1092800. [CAS: 638-67-5].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда амалда эрмайди, гександа эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 48 °C атрофида.

**1,2,4-Триметилбензол [1,2,4-Trimethylbenzene]**.  
 $C_9H_{12}$ . (М.м. 120,2). 1188600. [CAS: 95-63-6].

**Триметил қалай хлорид [Trimethyltin chloridie]**.  
 $C_3H_9ClSn$ . (М.м. 199,3). 1170900. [CAS: 1066-45-1].  
Хлоротриметилстаннат.

**Триметилпентан [Trimethylpentane]**.  $C_8H_{18}$ .  
(М.м. 114,2). 1093400. [CAS: 540-84-1].

Изооктан. 2,2,4-Триметилпентан.

Рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда амалда эрмайди, сувсиз спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,691 дан 0,696 гача.

$n_D^{20}$ : 1,391 дан 1,393 гача.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 98 °C дан 100 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган микдорда хайдалиши керак.

Спектрофотометрияда ишлатиладиган триметилпентан, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Оптик зичлик (2.2.25): 250 нм дан 420 нм гача 0,01 дан кўп бўлмаган, компенсацион суюқлик сифатида сув R ишлатилиб аниқланади.

**Триметилпентан R1 [Trimethylpentane R1]**.  
1093401.

Триметилпентан R учун бўлган талабларга қуйидаги ўзгаришлар билан жавоб бериши керак.

Оптик зичлик (2.2.25). 0,07 дан кўп эмас. Такқослаш эритмаси сифатида сув R дан фойдаланиб, аниқлаш 220 нм дан 360 нм гача бўлган тўлқин узунлиги соҳасида олиб борилади.

**Триметилпентан хроматография учун [Trimethylpentane for chromatography]**. 1093402.

Триметилпентан R талабларига мувофиқ ва қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Буглатилгандан кейинги қолдиқ: 2 мг/л дан кўп эмас.

**Триметилсульфоний гидроксид [Trimethylsulphonium hydroxide]**.  $C_3H_{10}OS$ . (М.м. 94,2). 1145000. [CAS: 17287-03-5].

$d_4^{20}$ : 0,81 атрофида.

**N-Триметилсилилимидазол [N-Trimethylsilylimidazole]**.  $C_6H_{12}N_2Si$ . (М.м. 140,3). 1100500. [CAS: 18156-74-6].

1-Триметилсилилимидазол.

Рангсиз, гигроскопик суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,96 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,48 атрофида.

Сақланиши: герметик идишда.

**2,4,6-Тринитробензолсульфон кислота [2,4,6-Trinitrobenzene sulphonic acid]**.  $C_6H_3N_3O_9S \cdot 3H_2O$ .  
(М.м. 347,2). 1117500. [CAS: 2508-19-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли, кристалл кукун, сувда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 190 °C дан 195 °C гача.

**Триолеин [Triolein]**.  $C_{57}H_{104}O_6$ . (М.м. 885,4). 1168200. [CAS: 122-32-7].

Пропан-1,2,3-триол трис[(9Z)-октадец-9-еноат]. sn-Глицерилтриолеат. Глицерол триолеат. Олеилтриглицерид.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

**Трипсин [Trypsin].** 1094500. [CAS: 9002-07-7].

Бука (*Bos Taurus* L.) ошқозон ости безидан чиқариб олинган трипсиногенни фаоллаштириш натижасида олинган протеолитик фермент.

Оқ ёки деярли оқ рангдаги кристалл ёки аморф кукун. Сувда ўртача эрийди.

**Трипсин, пептидларни хариталаш учун [Trypsin for peptide mapping].** 1094600. [CAS: 9002-07-7].

Химотрипсин фаоллигини ошириш учун қайта ишланган юкори тозаликдаги трипсин.

**Триптофан [Tryptophan].**  $C_{11}H_{12}N_2O_2$ . (М.м. 204,2). 1094700. [CAS: 73-22-3].

Кристалл кукун, оқдан сарғиш-оқ ранггача ёки рангсиз кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда жуда кам эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : – 30° атрофида. Аниқлаш 10 г/л эритмадан фойдаланиб амалга оширилади.

**Трис(гидроксиметил)аминометан [Tris(hydroxymethyl)aminomethane].** 1094200. [CAS: 77-86-1].

Трометамол (1053) га қаралсин.

**Трис(гидроксиметил)аминометан эритмаси [Tris (hydroxymethyl)aminomethane solution].** 1094201.

Трис(гидроксиметил)аминометан *R* нинг эритмаси 1000,0 мл да эквивалент 24,22 г  $C_4H_{11}NO_3$  сақлайди.

**Трис(гидроксиметил)аминометан эритмаси R1 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane solution R1].** 1094202.

60,6 мг трис(гидроксиметил)аминометан *R* ва 0,234 г натрий хлорид *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл га етказилади.

Сақланиши: 2 °С дан 8 °С гача бўлган ҳароратда; тайёрлангандан сўнг сутка мобайнида фойдаланилади.

**Трис[2,4-ди(1,1-диметилэтил)фенил] фосфит [Tris [2,4-di(1,1-dimethylethyl)phenyl] phosphite].**  $C_{42}H_{63}O_3P$ . (М.м. 647). 1094100. [CAS: 31570-04-4].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 182 °С дан 186 °С гача.

**1,3,5-Трис[3,5-ди(1,1-диметилэтил)-4-гидроксibenзил]-2,4,6(1H,3H,5H)-трион [1,3,5-Tris[3,5-di(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxybenzyl]-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione].**  $C_{48}H_{69}O_6N_3$ . (М.м. 784,1). 1094000. [CAS: 27676-62-6].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 218 °С дан 222 °С гача.

**Трисцианоэтоксипропан [Triscyanoethoxypropane].**  $C_{12}H_{17}N_3O_3$ . (М.м. 251,3). 1093900.

1,2,3-Трис(2-цианоэтоксипропан).

Жигаррангсимон-сарик рангли ковушқоқ суюқлик. Метанолда эрийди. Газ хроматографиясида қўзғалмас фаза сифатида ишлатилади.

$d_{20}^{20}$ : 1,11 атрофида.

Қовушқоқлик (2.2.9): 172 мПа·сек атрофида.

**Трифенилметанол [Triphenylmethanol].**  $C_{19}H_{16}O$ . (М.м. 260,3). 1093700. [CAS: 76-84-6].

Трифенилкарбинол.

Рангсиз кристаллар. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда осон эрийди.

**Трифенилтетразоль хлорид [Triphenyltetrazolium chloride].**  $C_{19}H_{15}ClN_4$ . (М.м. 334,8). 1093800. [CAS: 298-96-4].

2,3,5-Трифенил-2H-тетразол-3-ий хлорид.

Сўник сарик ёки хира-сарик рангли кукун. Сув, ацетон ва 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 240 °С атрофида, парчаланиш билан.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Трифлумурон [Triflururon].**  $C_{15}H_{10}ClF_3N_2O_3$ . (М.м. 358,7). 1180800. [CAS: 64628-44-0].

1-(2-Хлорбензоил)-3-(4-трифлуморометоксифенил) мочевино.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда амалда эримайди, ацетон ва метиленхлоридда ўртача эрийди.

**Трифторсирка ангидрид [Trifluoroacetic anhydride].**  $C_4F_6O_3$ . (М.м. 210,0). 1093300. [CAS: 407-25-0].

Рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 1,5 атрофида.

**3-Трифторметиланилин [3-Trifluoromethylaniline].**  $C_7H_6F_3N$ . (М.м. 161,1). 1171900. [CAS: 98-16-8].

3-(Трифторметил)анилин.  $\alpha, \alpha, \alpha$ -Трифторо-*m*-толуидин. 3-(Трифторметил)бензоламин.

Рангсиз суюқлик.

Зичлик: 1,30 г/см<sup>3</sup> (20 °С).

**4-Трифторметилфенол [4-Trifloromethylphenol].**  $C_7H_5F_3O$ . (М.м. 162,1). 1161700. [CAS: 402-45-9].

Оқ ёки оч сарик рангли, қаттиқ кристалл модда ёки кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 46 °С атрофида.

**Трифторсирка кислота [Trifluoroacetic acid].**  $C_2HF_3O_2$ . (М.м. 114,0). 1093200. [CAS: 76-05-1].

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

Суюқлик, ацетон ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,53 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 72 °С атрофида.

Оксиллардаги аминокислоталар қолдиқларининг кетма-кетлигини аниқлаш учун мос бўлган тавсифлардан фойдаланилади.

Миқдори: герметик идишда.

**Трихлорсирка кислота [Trichloroacetic acid].**  $C_2HCl_3O_2$ . (М.м. 163,4). 1092500. [CAS: 76-03-9].

Рангсиз кристаллар ёки кристалл масса. Ҳавода жуда осон таркалади, сув ва 96 % спиртда жуда осон эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Трихлорсирка кислота эритмаси [Trichloroacetic acid solution].** 1092501.

40,0 г трихлорсирка кислота сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл га етказилади. Концентрацияси 0,1 М натрий гидроксид эритмаси билан титрлаш орқали аниқланади ва зарур бўлганда (40 ± 1) г/л концентрацияга етказилади.

**Трихлортрифторэтан [Trichlorotrifluoroethane].**  $C_2Cl_3F_3$ . (М.м. 187,4). 1092700. [CAS: 76-13-1].

1,1,2-Трихлор-1,2,2-трифторэтан.

Рангсиз, учувчан суюқлик. Сувда деярли эримайди, ацетон билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,58 атрофида.

Хайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 47 °С дан 48 °С гача; 98 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

**1,1,1-Трихлорэтан [1,1,1-Trichloroethane]**.  $C_2H_3Cl_3$ . (М.м. 133,4). 1092600. [CAS: 71-55-6].

Метилхлороформ.

Алангаланмайдиган суюқлик. Сувда амалда эримайди, ацетон ва метанолда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,34 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,438 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 74 °С атрофида.

**Трихлорэтилен [Trichloroethylene]**.  $C_2HCl_3$ . (М.м. 131,4). 1102100. [CAS: 79-01-6].

Рангсиз суюқлик. Сувда деярли эримайди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,46 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,477 атрофида.

**Трицин [Tricine]**.  $C_6H_{13}NO_5$ . (М.м. 179,2). 1138900. [CAS: 5704-04-1].

N-[2-Гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]глицин.

Электрофорез учун тозалик даражаси юкори бўлган реактивдан фойдаланилади.

Суюқланиш ҳарорати: 183 °С атрофида.

**Триэтаноламин [Triethanolamine]**. 1092900. [CAS: 102-71-6].

Троламин (1577) га қаралсин.

**Триэтиламин [Triethylamine]**.  $C_6H_{15}N$ . (М.м. 101,2). 1093000. [CAS: 121-44-8].

N,N-Диэтилэтанамин.

Рангсиз суюқлик. 18,7 °С дан паст ҳароратда сувда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,727 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,401 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 90 °С атрофида.

**Триэтиламин R1 [Triethylamine R1]**.  $C_6H_{15}N$ . (М.м. 101,2). 1093001. [CAS: 121-44-8].

N,N-Диэтилэтанамин.

Триэтиламин R га қўйиладиган талабларга мос келиши ва қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдори: 99,5 % дан кам эмас. Газ хроматографияси усули ёрдамида аниқланади.

Сув: 0,1 % дан кўп эмас.

Янги хайдалган ёки янги очилган идишдан олинган ҳолда фойдаланилади.

**Триэтиламин R2 [Triethylamine R2]**.  $C_6H_{15}N$ . (М.м. 101,2). 1093002. [CAS: 121-44-8].

N,N-Диэтилэтанамин.

Триэтиламин R га қўйиладиган талабларга мос келиши ва қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдори: 99,5 % дан кам эмас. Газ хроматографияси усули ёрдамида аниқланади.

Сув: 0,2 % дан кўп эмас.

Суюқлик хроматографиясида градиент элюириш учун мос келади.

Янги хайдалган ёки янги очилган идишдан олинган ҳолда фойдаланилади.

**Триэтилендиамин [Triethylenediamine]**.  $C_6H_{12}N_2$ . (М.м. 112,2). 1093100.

1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан.

Ўта гигроскопик, кристаллар. Хона ҳароратида осон сублиматланади. Сув, ацетон ва сувсиз спиртда осон эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 174 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 158 °С атрофида.

Сақланиши: герметик идишда.

**Триэтилфосфонформат [Triethyl phosphonofor-mate]**.  $C_7H_{15}O_5P$ . (М.м. 210,2). 1132900. [CAS: 1474-78-8].

Этил (диэтоксифосфорил)формат.

Рангсиз суюқлик.

Қайнаш ҳарорати<sub>12 mm</sub>: 135 °С атрофида.

**Троксерутин [Troxerutin]**.  $C_{33}H_{42}O_{19}$ . (М.м. 743). 1160300. [CAS: 7085-55-4].

Тригидроксиэтилрутин. 3',4',7-Трис[O-(2-гидрокси-этил)]рутин. 2-[3,4-Бис(2-гидроксиэтокси)фенил]-3-[[6-O-(6-дезоксид-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси]-5-гидрокси-7-(2-гидроксиэтокси)-4H-1-бензопиран-4-он.

Суюқланиш ҳарорати: 168 °С дан 176 °С гача.

**Тромбин эритмаси, одамдан олинган [Thrombin solution, human]**. 1090101.

Одам тромбини R ишлаб чиқарувчи томонидан кўрсатилгандек эритилади ва трис(гидроксиметил) аминометан-натрий хлорид буфер эритмаси pH 7,4 R билан 5 ХБ/мл концентрациягача суюлтирилади.

**Тромбин эритмаси, одамдан олинган R1 [Thrombin solution, human R1]**. 1090102.

Одам тромбини R ишлаб чиқарувчи томонидан кўрсатилгандек эритилади ва фосфатли буфер эритмаси pH 6,5 R билан 2,5 ХБ/мл концентрациясигача суюлтирилади.

**Тромбин эритмаси, одамдан олинган R2 [Thrombin solution, human R2]**. 1090103.

Одам тромбини R ишлаб чиқарувчи томонидан кўрсатилгандек эритилади ва трис(гидроксиметил) аминометан-EDTA буфер эритмаси pH 8,4 R1 билан 5 ХБ/мл концентрациясигача суюлтирилади.

**Тромбин, одамдан олинган [Thrombin, human]**. 1090100. [CAS: 9002-04-4].

Одам куруқ тромбини. Одам фибриногенини фибринга айлантирувчи ферментли препарат. Одам суюқ плазмасидан мос келадиған тузлар ва органик эритувчилар билан чўктириш йўли билан pH, ион кучи ва ҳароротни назорат қилган шароитда олинади.

Сарғиш-оқ рангли кукун. 9 г/л натрий хлорид эритмасида, оч-сарик рангли лойка ҳосил қилиб, осон эрийди.

Сақланиши: 25 °С дан юкори бўлмаган ҳароратда, азот атмосферасида кавшарланган шиша идишларда.

**Тромбопластин [Thromboplastin]**. 1090300.

Препарат, мембранали гликопротеин тўқима омили ва фосфолипиддан иборат бўлиб, миядан (одатда қуёнлардан) ёки одам йўлдошидан ажратилган, фосфолипидлар

билан рекомбинант ДНК технологиясидан фойдаланиб ишлаб чиқилган. Препарат протромбин вақтини ўлчашда рутинни таҳлили учун ишлаб чиқарилади ва кальций сақлаши мумкин.

**Трометамол [Trometamol].** 1094200. [CAS: 77-86-1].  
Трис(гидроксиметил)аминометан *R* га қаралсин.

**Трон кислота [Tropicacid].**  $C_9H_{10}O_3$ . (М.м. 166,17).  
1172000. [CAS: 529-64-6].  
(2*R*)-3-гидрокси-2-фепилпропан кислота.

**ТСХ пластинкалари яроклилигини аниқлаш учун эритма [TLC performance test solution].** 1116600.

0,5 г/л толуол *R* даги Судан қизили эритмаси *G R*, янги тайёрланган сувсиз спирт *R* даги 0,5 г/л метилзар-галдоқ эритмаси *R*, ацетон *R* даги 0,5 г/л бромкрезол яшили эритмаси *R*, ацетон *R* даги 0,25 г/л метил қизили эритмаси *R* 1,0 мл дан қўшиб аралаштирилади ҳамда олинган эритманинг ҳажми ацетон *R* билан 10,0 мл гача етказилади.

**Туйон [Thujone].**  $C_{10}H_{16}O$ . (М.м. 152,2). 1116500.  
[CAS: 546-80-5].

4-Метил-1-(1-метилэтил)бицикло[3.1.0]гексан-3-он.

Рангсиз ёки деярли рангсиз суюқлик. Сувда амалда эримайди, 96 % спирт ва бошқа қўплаб органик эритувчиларда эрийди.

**Углерод диоксида [Carbon dioxide].** 1015600.  
Углерод диоксида (0375) га қаралсин.

**Углерод диоксида R1 [Carbon dioxide R1].**  $CO_2$ .  
(М.м. 44,01). 1015700.

Миқдори: 99,995 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

Углерод монооксид: 5 ppm дан кўп эмас.

Кислород: 25 ppm дан кўп эмас.

Азот оксид: 1 ppm дан кўп эмас.

**Углерод диоксид R2 [Carbon dioxide R2].**  $CO_2$ .  
(М.м. 44,01). 1134500. [CAS: 124-38-9].

Миқдори: 99 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Углерод дисульфид [Carbon disulphide].**  $CS_2$ .  
(М.м. 76,1). 1015800. [CAS: 75-15-0].

Рангсиз ёки сарғиш рангли, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда амалда эримайди, сувсиз спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,26 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 46 °C дан 47 °C гача.

**Углерод монооксид [Carbon monoxide].**  $CO$ .  
(М.м. 28,01). 1016000. [CAS: 630-08-0].

Миқдори: 99,97 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Углерод монооксид R1 [Carbon monoxide R1].**  $CO$ . (М.м. 28,01). 1134600. [CAS: 630-08-0].

Миқдори: 99 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Углерод тетрахлорид [Carbon tetrachloride].**  $CCl_4$ .  
(М.м. 153,8). 1016100. [CAS: 56-23-5].

Тетрахлорметан. Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда амалда эримайди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,595 дан 1,598 гача.

Қайнаш ҳарорати: 76 °C дан 77 °C гача.

**Углерод хроматография учун, графитланган [Carbon for chromatography, graphitised].** 1015900.

Занжир узунлиги  $C_9$  дан ортиқ бўлган углерод занжирлари.

Заррачалар ўлчами: 400 мкм дан 850 мкм гача.

Нисбий зичлик: 0,72.

Солиштирма сирт юзаси: 10 м<sup>2</sup>/г.

400 °C дан юқори ҳароратда ишлатилмайди.

**Углерод хроматография учун, графитланган R1 [Carbon for chromatography, graphitised R1].** 1153500.

Углероднинг ғовакли сферик заррачалари, гексагонал жойлашган углерод атомларининг текис қатламларидан ташкил топган.

Заррачалар ўлчами: 5 мкм дан 7 мкм гача.

Ғоваклилик: 0,7 см<sup>3</sup>/г.

**Умбеллиферон [Umbelliferone].**  $C_9H_6O_3$ .  
(М.м. 162,1). 1137500. [CAS: 93-35-6].

7-Гидроксикумарин. 7-Гидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-он.

Сувдан қайта кристалланишида игнасимон кристалл.

Суюқланиш ҳарорати: 225 °C дан 228 °C гача.

**Ундекан кислота [Undecanoic acid].**  $C_{11}H_{22}O_2$ .  
(М.м. 186,29). 1195200. [CAS: 112-37-8].

Гендекан кислота. Ундецил кислота.

Суюқланиш ҳарорати: 30 °C атрофида.

Миқдори: 97,0 % дан кам бўлмаган  $C_{11}H_{22}O_2$ .

**Урацил [Uracil].**  $C_4H_4N_2O_2$ . (М.м. 112,1). 1161800.  
[CAS: 66-22-8].

Миқдори: 95,0 %дан кам эмас.

**Уридин [Uridine].**  $C_9H_{12}N_2O_6$ . (М.м. 244,2). 1095100.  
[CAS: 58-96-8].

1-β-D-Рибофуранозилурацил.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 165 °C атрофида.

**Урсол кислота [Ursolic acid].**  $C_{30}H_{48}O_3$ . (М.м. 456,7).  
1141600. [CAS: 77-52-1].

3β-Гидроксиурс-12-ен-28-оик кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувда амалда эримайди, метанолда ўртача эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

$[\alpha]_D^{21}$ : 67,50 атрофида.

Аниқлаш концентрацияси 10 г/л бўлган эритмада — калий гидроксид *R* 56,1 г/л спирт *R* даги эритмасида ўтказилади.

Суюқланиш ҳарорати: 285 °C дан 288 °C гача.

**учламчи-Бутил метил эфири [tert-Butyl methyl ether].** 1013900. [CAS: 1634-04-4].

1,1-Диметилэтил метил эфири *R* га қаралсин.

**учламчи-Бутиламин [tert-Butylamine].** 1100900.  
[CAS: 75-64-9].

1,1-диметилэтиламин *R* га қаралсин.

**учламчи-Бутилгидроксипероксид [tert-Butylhydroperoxide].**  $C_4H_{10}O_2$ . (М.м. 90,1).  
1118000. [CAS: 75-91-2].

1,1-Диметилэтилгидроксипероксид.

Осон алангаланувчи суюқлик. Органик эритувчиларда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,898.

$n_D^{20}$ : 1,401.

Қайнаш ҳарорати: 35 °С.

**учламчи-Пентил спирт** [*tert*-Pentyl alcohol].  $C_5H_{12}O$ . (М.м. 88,1). 1062700. [CAS: 75-85-4].

учламчи-Амил спирт. 2-Метил-2-бутанол.

Учувчан осон алангладиган суюқлик. Сувда осон эрийди, 96 % спирт, эфир ва глицерин билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,81 атрофида.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 100 °С дан 105°С гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Фаргезин** [Fargesin].  $C_{21}H_{22}O_6$ . (М.м. 370,4). 1200200. [CAS: 31008-19-2].

5-[(3*SR*,3*aRS*,6*RS*,6*aRS*)-6-(3,4-диметоксифенил)-1,3,3*a*,4,6,6*a*-гексагидрофуран[3,4-*c*]фуран-3-ил]-1,3-бензодиоксол.

**(*E,E*)-Фарнезол** [(*E,E*)-Farnesol].  $C_{15}H_{26}O$ . (М.м. 222,4). 1161000. [CAS: 106-28-5].

транс,транс-Фарнезол. (2*E*,6*E*)-3,7,11-Триметилдодека-2,6,10-триен-1-ол.

**$\alpha$ -Фелландрен** [ $\alpha$ -Phellandrene].  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1130400. [CAS: 4221-98-1].

(*R*)-5-Изопропил-2-метилциклогекса-1,3-диен.

(-)-*n*-Мента-1,5-диен.

$n_D^{20}$ : 1,471 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 171 °С дан 174 °С гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган  $\alpha$ -фелландрен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Эвкалипт мойи (0390) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Феназон** [Phenazone]. 1063400. [CAS: 60-80-0].

Феназон (0421) га қаралсин.

**Фенантрен** [Phenanthrene].  $C_{14}H_{10}$ . (М.м. 178,2). 1063200. [CAS: 85-01-8].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 100 °С атрофида.

**Фенантролин гидрохлорид** [Phenanthroline hydrochloride].  $C_{12}H_9ClN_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 234,7). 1063300. [CAS: 3829-86-5].

1,10-Фенантролин гидрохлорид моногидрат.

Оқ ёки деярли оқ ранг кристаллсимон кукун, сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 215 °С атрофида, парчаланиш билан.

**Фенвалерат** [Fenvalerate].  $C_{25}H_{22}ClNO_3$ . (М.м. 419,9). 1127300. [CAS: 51630-58-1].

Қайнаш ҳарорати: 300 °С атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Фенилаланин** [Phenylalanine]. 1064100.

[CAS: 63-91-2].

Фенилаланин (0782) га қаралсин.

***n*-Фенилендиамин дигидрохлорид** [*p*-Phenylenediamine dihydrochloride].  $C_6H_{10}Cl_2N_2$ .

(М.м. 181,1). 1064200. [CAS: 615-28-1].

1,4-Диаминобензол дигидрохлорид.

Оқ рангли ёки бироз бўялган кристаллар ёки кристалл кукун. Ҳавода кизаради. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Фенилгидразин** [Phenylhydrazine].  $C_6H_8N_2$ .

(М.м. 108,1). 1190800. [CAS: 100-63-0].

Оқ ёки деярли оқ ранг кристаллсимон кукун, ҳаво таъсирида сариқ ёки тўқ қизил рангга киради. Хона ҳароратида мойсимон суюқлик ҳосил қилиб, суюқланади. Сувсиз спирт билан аралашади, сувда ўртача эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 244 °С атрофида, парчаланиш билан.

Суюқланиш ҳарорати: 20 °С атрофида.

**Фенилгидразин гидрохлорид** [Phenylhydrazine hydrochloride].  $C_6H_9ClN_2$ . (М.м. 144,6). 1064500.

[CAS: 59-88-1].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллсимон кукун, ҳаво таъсирида жигарранг тусга киради. Сувда ва 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 245 °С атрофида, парчаланиш билан.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Фенилгидразин гидрохлорид эритмаси** [Phenylhydrazine hydrochloride solution]. 1064501.

0,9 г фенилгидразин гидрохлорид *R* 50 мл сув *R* да эритилади, фаоллаштирилган кўмир *R* билан рангсизлан-тирилади ва филтрланади. Филтратга 30 мл хлорид кислота *R* қўйилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 250 мл гача етказилади.

**Фенилгидразиннинг сульфат кислотадаги эритмаси** [Phenylhydrazine-sulphuric acid solution]. 1064502.

Спирт (85 % ҳажм/ҳажм) *R* дан олдиндан қайта кристаллаб олинган 65 мг фенилгидразин гидрохлорид *R* ни, сув *R* — сульфат кислота *R* (80:170) эритувчилар аралашмасида эритилади. Эритма ҳажми шу эритувчилар аралашмаси билан 100 мл гача етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**$\alpha$ -Фенилглицин** [ $\alpha$ -Phenylglycine].  $C_8H_9NO_2$ .

(М.м. 151,2). 1064300. [CAS: 2835-06-5].

(*RS*)-2-Амино-2-фенилсирка кислота.

***D*-Фенилглицин** [*D*-Phenylglycine].  $C_8H_9NO_2$ .

(М.м. 151,2). 1144500. [CAS: 875-74-1].

(2*R*)-2-Амино-2-фенилсирка кислота.

Миқдори: 99 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

**Фенилизотиоцианат** [Phenyl isothiocyanate].

$C_7H_5NS$ . (М.м. 135,2). 1121500. [CAS: 103-72-0].

Суюқлик. Сувда эрмайди, 96 % спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,13 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,65 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 221 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати:  $-21^{\circ}\text{C}$  атрофида.

Оксиллардаги аминокислоталар колдикларининг кетма-кетлигини аниқлаш учун мос бўлган тавсифлардан фойдаланилади.

**1-Фенилпиперазин [1-Phenylpiperazine].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ . (М.м. 162,2). 1130500. [CAS: 92-54-6].

Кучсиз-қовушқоқ, сариқ суюқлик, сув билан аралашмайди.

$d_4^{20}$ : 1,07 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,588 атрофида.

**1-Фенилпропан-2-ол. [1-Phenylpropan-2-ol].**  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$ . (М.м. 136,2). 1205200. [CAS: 698-87-3].

(2*RS*)-1-Фенилпропан-2-ол.

Суюқланиш ҳарорати:  $65^{\circ}\text{C}$  дан  $67^{\circ}\text{C}$  гача.

**Фенилсирка кислота [Phenylacetic acid].**  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$ . (М.м. 136,2). 1160000. [CAS: 103-82-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувда эрийди.

Қайнаш ҳарорати:  $265^{\circ}\text{C}$  атрофида.

Суюқланиш ҳарорати:  $75^{\circ}\text{C}$  атрофида.

**1-Фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$ . (М.м. 209,3). 1193700. [CAS: 22990-19-8].

**2-Феноксанилин [2-Phenoxyaniline].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ . (М.м. 185,2). 1165500. [CAS: 2688-84-8].

2-Феноксibenзоламин. 2-Аминофенилфенил эфир.

**Феноксисирка кислота [Phenoxyacetic acid].**  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$ . (М.м. 152,1). 1063800. [CAS: 122-59-8].

2-Феноксизтан кислота.

Деярли оқ рангли кристаллар. Сувда ўртача эрийди, 96 % спирт ва 99,8 % сирка кислотда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати:  $98^{\circ}\text{C}$  атрофида.

Хроматография. Феноксиметилпенициллин (0148) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпқа қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аникланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Феноксизтанол [Phenoxyethanol].**  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ . (М.м. 138,2). 1064000. [CAS: 122-99-6].

2-Феноксизтанол.

Шаффоф, рангсиз мойсимон суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

$d_4^{20}$ : 1,11 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,537 атрофида.

Қотиш ҳарорати (2.2.18):  $12^{\circ}\text{C}$  дан кам эмас.

**Фенол [Phenol].** 1063500. [CAS: 108-95-2].

Фенол (0631) га қаралсин.

**Фенол қизили [Phenol red].** 1063600. [CAS: 143-74-8].

Ёрқин қизил ёки тўқ қизил криталл кукун, сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда кам эрийди.

**Фенол қизили эритмаси [Phenol red solution].** 1063601.

0,1 г фенол қизили *R*, 2,82 мл 0,1 *M* натрий гидроксид эритмаси ва 20 мл 96 % спирт *R* аралашмасида эритилади, эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

Сезувчанликка синов. 100 мл сув, углерод диоксид сақламаган *R* га 0,1 мл фенол қизили эритмаси қўшилади, сариқ ранг ҳосил бўлади, шу ранг 0,1 мл дан кўп бўлмаган 0,02 *M* натрий гидроксид эритмаси қўшилганда қизғиш-бинафша рангга ўтади.

Ранг ўзгариши: pH 6,8-8,4 оралиғида сариқдан қизғиш-бинафша ранггача ўзгаради.

**Фенол қизили эритмаси R2 [Phenol red solution R2].** 1063603.

*A* эритма. 33 мг фенол қизили *R* 1,5 мл натрий гидроксид суюлтирилган эритмаси *R* да эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

*B* эритма. 25 мг аммоний сульфат *R* 235 мл сув *R* да эритилади, 105 мл суюлтирилган натрий гидроксид эритмаси *R* ва 135 мл суюлтирилган сирка кислота *R* қўшилади.

В эритмага 25 мл *A* эритма билан аралаштирилади. Зарур бўлганда эритма pH 4,7 га келтирилади.

**Фенол қизили эритмаси R3 [Phenol red solution R3].** 1063604.

*A* эритма. 33 мг фенол қизили *R* 1,5 мл суюлтирилган натрий гидроксид эритмаси *R* да эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 50 мл гача етказилади.

*B* эритма. 50 мг аммоний сульфат *R* 235 мл сув *R* да эритилади, 105 мл натрий гидроксид суюлтирилган эритмаси *R* ва 135 мл суюлтирилган сирка кислота *R* қўшилади.

В эритма 25 мл *A* эритма билан аралаштирилади. Зарур бўлганда эритма pH 4,7 га келтирилади.

**Фенолфталеин [Phenolphthalein].**  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$ . (М.м. 318,3). 1063700. [CAS: 77-09-8].

3,3-Бис(4-гидроксифенил)-3*H*-изобензофуран-1-он.

Оқ дан сарғиш-оқ ранггача бўлган кукун. Сувда амалда эрмайди, 96 % спиртда эрийди.

**Фенолфталеин қоғози [Phenolphthalein paper].** 1063704.

Фильтр қоғози тасмалари бир неча минутга фенолфталеин эритмаси *R* га солинади, қуритишга қўйилади.

**Фенолфталеин эритмаси [Phenolphthalein solution].** 1063702.

0,1 г фенолфталеин *R* 80 мл 96 % спирт *R* да эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

Сезувчанликка синов. 100 мл углерод диоксид сақламаган сув *R* га 0,1 мл фенолфталеин эритмаси қўшилади, 0,2 мл дан кўп бўлмаган 0,02 *M* натрий гидроксид эритмаси қўшилганда эритма ранги рангсиздан пуштигача ўзгариши керак.

Ранг ўзгариши: pH 8,2-10,0 оралиғида рангсиздан қизил ранггача ўзгаради.

**Фенолфталеин эритмаси R1 [Phenolphthalein solution R1].** 1063703.

10 г/л фенолфталеин *R* 96 % спирт *R* даги эритмаси.

**Фенхлорофос [Fenchlorphos].**  $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{O}_3\text{PS}$ . (М.м. 321,5). 1127200. [CAS: 299-84-3].

Суюқланиш ҳарорати:  $35^{\circ}\text{C}$  атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Фенхон [Fenchone]**.  $C_{10}H_{16}O$ . (М.м. 152,2). 1037600. [CAS: 7787-20-4].

(1R)-1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он.

Мойсимон суюқлик. 96 % спирт ва эфир билан аралаштирилади, сувда амалда эримади.

$n_D^{20}$ : 1,46 атрофида.

Қайнаш ҳарорати<sub>15мм</sub>: 66 °С атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган фенхон қуйидаги қўшимча синовларига жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Фенхель аччиқ (0824) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аникланади..

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Ферроин [Ferroin]**. 1038100. [CAS: 14634-91-4].

0,7 г темир (II) сульфат R ва 1,76 г фенантролин гидрохлорид R 70 мл сув R даяритилади ва эритма ҳажми ушбу эритувчи билан 100 мл гача етказилади.

Сезувчанликка синов. 50 мл суюлтирилган сульфат кислота R эритмасига 0,1 мл ферроин R қўшилади. 0,1 М аммоний церий нитрат эритмасидан 0,1 мл қўшил-гандан сўнг эритма ранги қизилдан мовий ранггача ўзгариши керак.

**Ферроцифен [Ferrocyphe]**.  $C_{26}H_{16}FeN_6$ . (М.м. 468,3). 1038000. [CAS: 14768-11-7].

Темир (II) дицианобис (1,10-фенантролин).

Бинафша-бронза рангли кристалл кукун. Сувда ва 96 % спиртда амалда эримади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган куруқ жойда сақланади.

**Ферул кислота [Ferulic acid]**.  $C_{10}H_{10}O_4$ . (М.м. 194,2). 1149500. [CAS: 1135-24-6].

4-Гидрокси-3-метоксициннамин кислота. 3-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)пропен кислота.

Оч сариқ рангли кукун, метанолда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 172,9 °С дан 173,9 °С гача.

Элеутеракокк илдизи (1419) да элеутерозид миқдори-ни аниқлаида ишлатиладиган ферул кислота қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Элеутеракокк илдизи (1419) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юкори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 99 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Фибрин конго қизил [Fibrin Congo red]**. 1038400.

Ювилган фибрин кичик бўлақларга бўлинади ва 20 г/л конго қизил R спирт (90 %, ҳажм/ҳажм) R даги эритмасида кечасига қолдирилади ва филтрланади. Фибрин сув R билан ювилади ва эфир R қатлами остида сақланади.

**Фибрин кўки [Fibrin blue]**. 1101400.

1,5 г фибрин 5 г/л 30 мл индигокармин R эритмаси (1 % (ҳажм/ҳажм) суюлтирилган хлорид кислота эритмасидаги) билан аралаштирилади, аралашма 80 °С ҳароратгача қиздирилади ва ушбу ҳароратда 30 мин атрофида аралаштириб турган ҳолда ушлаб турилади,

совитилади ва филтрланади. 30 мин давомида аралаштириб турилган ҳолда 1 % (ҳажм/ҳажм) хлорид кислота суюлтирилган эритмасига ресуспендирлаб, чўкма ювилади ва филтрланади. Чўкма уч марта ювилади, 50 °С ҳароратда қурилади ва майдаланади.

**Фибриноген [Fibrinogen]**. 1038500.

[CAS: 9001-32-5].

Одам фибриногени, лиофилизацияланган (0024) га қаралсин.

**Фиксацияловчи эритма [Fixing solution]**. 1122600.

250 мл метанол R га 0,27 мл формальдегид R қўшилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 500,0 мл гача етказилади.

**Фиксацияловчи эритма, полиакриламид гелдаги изоэлектрик фокуслаш учун [Fixing solution for isoelectric focusing in polyacrylamide gel]**. 1138700.

1 л сув R да 35 г сульфосалицил кислота R ва 100 г трихлорсирка кислота R тутувчи эритма.

**Флороглюцид [Phloroglucide]**.  $C_{12}H_{10}O_5$ . (М.м. 234,2). 1177400. [CAS: 491-45-2].

2,3',4,5',6-Бифенилпентол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, гигроскопик, ёруғлик таъсирига сезувчан. Ёруғликда секин рангсизланади.

**Флороглюцин [Phloroglucinol]**.  $C_6H_6O_3 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 162,1). 1064600. [CAS: 6099-90-7].

Бензол-1,3,5-триол.

Оқ ёки сарғиш рангли кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 223 °С атрофида (бир лахзали эриш усули).

**Флороглюцин эритмаси [Phloroglucinol solution]**. 1064601.

Флороглюцин R нинг 96 % спиртдаги 100 г/л концен-трацияли эритмасидан 1 мл олиб, унга 9 мл хлорид кислота R қўшилади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Флумазенил [Flumazenil]**. 1149600.

[CAS: 78755-81-4].

Флумазенил (1326) га қаралсин.

**Флунитразепам [Flunitrazepam]**. 1153800.

[CAS: 1622-62-4].

Флунитразепам (0717) га қаралсин.

**Флуорен [Fluorene]**.  $C_{13}H_{10}$ . (М.м. 166,2). 1127400. [CAS: 86-73-7].

Дифениленметан.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувсиз сирка кислотада осон эрийди, қайноқ 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 113 °С дан 115 °С гача.

**Флуоресцеин [Fluorescein]**.  $C_{20}H_{12}O_5$ . (М.м. 332,3). 1106300. [CAS: 2321-07-5].

3',6'-Дигидроксиспиро[изобензофуран-1(3H),9'-[9H]ксантен]-3-он.

Зарғалдоқ-қизил рангли кукун. Сувда амалда эримади, иссиқ 96 % спиртда эрийди, ишқорий металллар гидроксидларининг эритмаларида эрийди. Эритмада флуоресцеин яшил флуоресценция намоён қилади.

Суюқланиш ҳарорати: 315 °С атрофида.

**Флуоресценн-конъюгирланган қутуришга қарши зардоб [Fluorescein-conjugated rabies antiserum].** 1038700.

Қутуришга қарши антителолар даражаси юқори бўлган, тегишли ҳайвонлар зардобидан тайёрланган, инактивирланган қутуриш вируси билан иммунланган иммуноглобулин фракцияси; иммуноглобулин флуоресценн-изотиоцианат билан конъюгирланган.

**Флуоресциамин [Fluorescamine].**  $C_{17}H_{10}O_4$ . (М.м. 278,3). 1135800. [CAS: 38183-12-9].

4-Фенилспиро[фуран-2(3H),1'(3'H)-изобензофуран]-3,3'-дион.

Суюқланиш ҳарорати: 154 °С дан 155 °С гача.

**Флуфенамин кислота [Flufenamic acid].**  $C_{14}H_{10}F_3NO_2$ . (М.м. 281,2). 1106200. [CAS: 530-78-9].

2-[[3-(Трифторметил)фенил]-амино]бензой кислота.

Сўниқ сариқ рангли кристалл кукун ёки игнасимон кристаллар. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 132 °С дан 135 °С гача.

**Фол кислота [Folic acid].** 1039000. [CAS: 75708-92-8].

Фол кислотаси (0067) га қаралсин.

**Формальдегид [Formaldehyde].** 1039100. [CAS: 50-00-0].

Формальдегид эритмаси R га қаралсин.

**Формальдегид эритмаси [Formaldehyde solution].** 1039101.

Формальдегид 35 % эритмаси (0826) га қаралсин.

**Формальдегид эритмаси R1 [Formaldehyde solution R1].** 1039102.

Формальдегид 35 % эритмаси (0826) фармакопея мақоласида кўрсатилаган талабларга қуйидаги модификациялар билан мос келади.

Миқдори: 36,5 % дан 38,0 % (м/м) гача формальдегид ( $CH_2O$ ; М.м. 30,03).

**Формальдегиднинг сульфат кислотадаги эритмаси [Sulphuric acid-formaldehyde reagent].** 1086805.

2 мл формальдегид эритмаси R 100 мл сульфат кислота R билан аралаштирилади.

**Формаид [Formamide].**  $CH_3NO$ . (М.м. 45,0). 1039200. [CAS: 75-12-7].

Шаффоф, рангсиз мойсимон, гигроскопик суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади. Сув билан гидролизланади.

$d_{20}^{20}$ : 1,134 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 210 °С атрофида.

Миқдори: 99,5 % дан кам эмас.

Сақланиши: герметик идишда.

**Формаид R1 [Formamide R1].** 1039202.

Формаид R гақўйиладиган талабларга мос келиши керак ва қуйидаги синовларни бажариши керак.

Сув (2.5.12): 0,1 % дан кўп эмас, аниқлаш тенг ҳажмдаги метанол сувсиз R эритмаси билан амалга оширилади.

**Формаид, қайта ишланган [Formamide, treated].** 1039201.

1,0 г сульфамин кислотаси R таркибида 5 % (ҳажм/ҳажм) сув R тутган 20,0 мл формаид R да диспергирланади.

**Фосалон [Phosalone].**  $C_{12}H_{15}ClNO_4PS_2$ . (М.м. 367,8). 1130200. [CAS: 2310-17-0].

Суюқланиш ҳарорати: 45 °С дан 48 °С гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл изоктандаги) ишлатилиши мумкин.

**Фосфат кислота [Phosphoric acid].** 1065100. [CAS: 7664-38-2].

Концентрланган фосфат кислота (0004) га қаралсин.

**Фосфат кислота суюлтирилган [Phosphoric acid, dilute].** 1065101.

Суюлтирилган фосфат кислота (0005) га қаралсин.

**Фосфат кислота суюлтирилган R1 [Phosphoric acid, dilute R1].** 1065102.

93 мл фосфат кислота суюлтирилган R сув R билан 1000 мл гача суюлтирилади.

**Фосфит кислота [Phosphorous acid].**  $H_3PO_3$ . (М.м. 82,0). 1130600. [CAS: 13598-36-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли, жуда гигроскопик ва ҳавода тарқалувчан кристалл масса; секинлик билан ҳаво кислородида  $H_3PO_4$  гача оксидланади. Беқарор ромбик кристаллар, сувда, 96 % спиртда ва эфир 96 % спирт (3:1) аралашмасида эрийди.

$d_4^{21}$ : 1,651.

Суюқланиш ҳарорати: 73 °С атрофида.

**Фосфат кислотадаги ванилин эритмаси [Vanillin solution, phosphoric].** 1095302.

1,0 г ванилин R 25 мл 96 % спирт R да эритилади ва эритмага 25 мл сув R ва 35 мл фосфат кислота R қўшилади.

**Фосфор (V) оксид [Diphosphorus pentoxide].**  $P_2O_5$ . (М.м. 141,9). 1032900. [CAS: 1314-56-3].

Дифосфор пентоксид. Фосфат ангидрид.

Ҳавода тарқалувчан, оқ ёки деярли оқ рангдаги аморф кукун. Сув билан иссиқлик ажралган ҳолда гидратлар ҳосил қилади.

Сақланиши: герметик идишда.

**Фосфоровольфрам кислота эритмаси [Phosphotungstic acid solution].** 1065200.

10 г натрий вольфрамат R га 8 мл фосфат кислота R ва 75 мл сув R қўшилади, қайта оқимли конденсатор ўрнатилган колбада 3 соат давомида қиздирилади, совитилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади.

**Фосфоромолибден кислота [Phosphomolybdic acid].**  $12MoO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot xH_2O$ . 1064900. [CAS: 51429-74-4].

Зарғалдок-сариқ рангли майда кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

**Фосфоромолибден кислота эритмаси [Phosphomolybdic acid solution].** 1064901.



4 г фосфоромолибден кислота *R* сув *R* да эритилади, шу эритувчи билан эритма ҳажми 40 мл гача етказилади. Совитиб турган ҳолда эҳтиётлик билан 60 мл *сульфат кислота R* қўшилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Фосфоромолибден-вольфрам реактиви [Phosphomolybdotungstic reagent].** 1065000.

100 г *натрий вольфрамат R* ва 25 г *натрий молибдат R* 700 мл сув *R* да эритилади, 100 мл *хлорид кислота R* ва 50 мл *фосфат кислота R* қўшилади. Аралашма қайта оқимли конденсатор ўрнатилган шиша колбада 10 соат давомида қиздирилади, 150 г *литий сульфат R*, 50 мл сув *R* ва бир неча томчи *бром R* қўшилади. Ортикча бром йўқолгунча қайнатилади (15 мин), совитилади, эритма ҳажмининг сув *R* билан 1000 мл гача етказилади ва филтрланади. Реактив сариқ рангга эга бўлиши керак. Агар реактив яшил тус олган бўлса, у фойдаланиш учун яроқсиз, лекин уни бир неча томчи *бром R* билан қайнатиб, регенерация қилиб олиш мумкин. Ортикча бром албатта қайнатиб йўқотилади.

Сақланиши: 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда.

**Фосфоромолибден-вольфрам реактиви, суюлтирилган [Phosphomolybdotungstic reagent, dilute].** 1065001.

Фосфоромолибден-вольфрам реактиви *R* сув *R* билан (1:2) аралаштирилади.

**Фруктоза [Fructose].** 1106400. [CAS: 57-48-7].

Фруктоза (0188) га қаралсин.

**Фтал альдегид [Phthalaldehyde].** C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 134,1). 1065300. [CAS: 643-79-8].

Бензол-1,2-дикарбоксальдегид.

Сариқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 55 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган, ҳавосиз жойда.

**Фтал альдегид реактиви [Phthalaldehyde reagent].** 1065301.

2,47 г *борат кислота R* 75 мл сув *R* да эритилади, *калий гидроксид R* нинг 450 г/л эритмаси билан эритма pH 10,4 гача етказилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача келтирилади. 1,0 г *фтал альдегид R* 5 мл *метанол R* да эритилади, 95 мл тайёрланган *борат кислота эритмаси* ва 2 мл *тиогликол кислота R* қўшилади ва эритма 450 г/л *калий гидроксид R* эритмаси билан pH 10,4 гача келтирилади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда, 3 сутка мобайнида ишлатилади.

**Фтал ангидрид [Phthalic anhydride].** C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 148,1). 1065700. [CAS: 85-44-9].

Изобензофуран-1,3-дион.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли ёрмалар.

Суюқланиш ҳарорати: 130 °C дан 132 °C гача.

Миқдорий таҳлил. 2,000 г фтал ангидрид 100 мл сув *R* да эритилади, қайта оқимли конденсатор билан 30 мин давомида қайнатилади, совитилади ва 1 *M* *натрий гидроксид эритмаси* билан, индикатор сифатида *фенолфталеин эритмаси R* дан фойдаланиб, титрланади.

1 мл 1 *M* *натрий гидроксид эритмасига* 74,05 мг C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub> тўғри келади.

**Фтал ангидрид эритмаси [Phthalic anhydride solution].** 1065701.

42 г *фтал ангидрид R* 300 мл сувсиз *пиридин R* да эритиб, 16 соат давомида сақланади.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда, 7 сутка мобайнида ишлатилади.

**Фтал кислота. [Phthalic acid].** C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 166,1). 1065600. [CAS: 88-99-3].

Бензол-1,2-дикарбон кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Қайноқ сувда ва 96 % спиртда эрийди.

**Фталазин [Phthalazine].** C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 130,1). 1065400. [CAS: 253-52-1].

Сўниқ сариқ рангли кристаллар. Сувда осон эрийди, сувсиз спиртда, этилацетатда ва метанолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 89 °C дан 92 °C гача.

**Фталенин қирмизи [Phthalein purple].**

C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>·xH<sub>2</sub>O. (М.м. 637, сувсиз). 1065500. [CAS: 2411-89-4].

Метилфталеин. 2,2',2'',2'''-[*о*-Крезолфталеин-3',3''-бис (метиленинитрило)]тетрасирка кислота. (1,3-Дигидро-3-оксо-изобензофуран-1-илиден)бис[(6-гидрокси-5-метил-3,1-фенилен)бис(метиленимино)дисирка кислота].

Сарғиш-оқ рангдан жигарранггача бўлган кукун. Сувда амалда эримади, 96 % спиртда эрийди. Реактив натрийли тузи кўринишида савдога чиқади: сариқ-оқ рангдан пушти ранггача бўлган кукун, сувда эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

Сезувчанликка синов. 10 мг 1 мл *концентрланган аммиак эритмаси R* да эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади. 5 мл олинган эритмага 95 мл сув *R*, 4 мл *концентрланган аммиак эритмаси R*, 50 мл 96 % спирт *R* ва 0,1 мл 0,1 *M* барий хлорид эритмаси қўшилади; кўк-бинафша ранг ҳосил бўлади. 0,15 мл 0,1 *M* *натрий EDTA эритмаси* қўшилганда рангсизланади.

**2-Фтор-2-дезоксид-D-глюкоза [2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose].** C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>5</sub>. (М.м. 182,2). 1113900. [CAS: 86783-82-6].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 174 °C дан 176 °C гача.

**2-Фтор-2-дезоксид-D-манноза [2-Fluoro-2-deoxy-D-mannose].** C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>5</sub>. (М.м. 182,1). 1172100. [CAS: 38440-79-8].

Рангсиз, ярим қаттиқ модда.

**Фтординитробензол [Fluorodinitrobenzene].** C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 186,1). 1038800. [CAS: 70-34-8].

1-Фтор-2,4-динитробензол.

Оч-сариқ рангдаги кристаллар ёки суюқлик. Пропиленгликолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 29 °C атрофида.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас, газ хроматографияси усулида аниқланади.

**1-Фтор-2,4-динитрофенил-5-L-аланинамид [1-Fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-L-alaninamide].** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 272,2). 1194900. [CAS: 95713-52-3].

N<sup>α</sup>-(5-Фторо-2,4-динитрофенил)-L-аланинамид.

Марфей реактиви. FDAA.

Сариқ ёки зарғалдоқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 228 °С атрофида.  
Энантиометрик тозаллиги: 99,5 % дан кам эмас.

**DL-6-Фтордопа гидрохлорид [DL-6-Fluorodopa hydrochloride].**  $C_9H_{11}ClFNO_4$ . (М.м. 251,6). 1169200.

(2R)-2-Амино-3-(2-фторо-4,5-дигидроксибензил)пропан кислота гидрохлорид. 2-Фторо-5-гидрокси-DL-тирозин гидрохлорид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

**(9-Фторенил)метил хлороформат [(9-Fluorenyl) methyl chloroformate].**  $C_{15}H_{11}ClO_2$ . (М.м. 258,7). 1180100. [CAS: 28920-43-6].

Фторен-9-ил метил хлорометаноат.  
Суюқланиш ҳарорати: 63 °С атрофида.

**Фторидкислота [Hydrofluoric acid].** HF. (М.м. 20,01). 1041600. [CAS: 7664-39-3].

Миқдори: 40,0 % (м/м) дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

Куйдиришдан кейинги масса йўқотиши. 0,05 % (м/м) дан кўп эмас. Фторид кислота платина тигелда буғлатилади, қолдиқ эҳтиётлик билан доимий массагача куйдирилади.

Миқдорий таҳлил. Оғирлиги аниқ тортиб олинган оғзи шиша тикин билан зич ёпиладиган 50,0 мл 1 М натрий гидроксид эритма сақлаган қолбага 2 г фторид кислота солини ва оғирлиги тортиб олинади. 0,5 М сульфат кислота эритмаси билан титрланади индикатор сифатида 0,5 мл фенолфталеин эритмасидан фойдаланилади.

1 мл 1 М натрий гидроксид эритмасига 20,01 мг HF тўғри келади.

Сақланиши: полиэтилен идишда.

**6-Фторлеводопа гидрохлорид [6-Fluorolevodopa hydrochloride].**  $C_9H_{11}ClFNO_4$ . (М.м. 251,6). 1169300. [CAS: 144334-59-8].

(2S)-2-Амино-3-(2-фторо-4,5-дигидроксибензил)пропан кислота гидрохлориди. 2-Фторо-5-гидрокси-L-тирозин гидрохлорид.

Сувда эрийди, рангсиз ёки деярли рангсиз қаттиқ модда.

**1-Фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензол [1-Fluoro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene].**  $C_7H_3F_4NO_2$ . (М.м. 209,1). 1038900. [CAS: 367-86-2].

Суюқланиш ҳарорати: 197 °С атрофида.

**Фторомизонидазол [Fluoromisonidazole].**  $C_6H_8FN_3O_3$ . (М.м. 189,1). 1186000. [CAS: 13551-89-8].

(2R)-1-Фторо-3-(2-нитро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ол. FMISO.

Миқдори: 95 % кам эмас.

Сариқ рангли кристаллар.

**Фторхолинхлорид [Fluorocholine chloride].**  $C_5H_{13}ClFNO$ . (М.м. 157,6). 1195700. [CAS: 459424-38-5].

Хлорид N-(Фторметил)-2-гидрокси-N,N-диметилэтан-1-амин.

Рангсиз, гигроскопик кристаллар.

Суюқланиш ҳарорати: 184 °С атрофида.

**Фторэтил(2-гидроксиэтил)диметиламмоний хлорид [Fluoroethyl(2-hydroxyethyl)dimethylammonium chloride].**  $C_6H_{15}ClFNO$ . (М.м. 171,6). 1195800. [CAS: 479407-08-4].

Хлорид N-(2-фторэтил)-2-гидрокси-N,N-диметилэтан-1-амин.

Бироз сариқ рангли кукун.

**Фторэтил-D-тирозин гидрохлорид [Fluoroethyl-D-tyrosinehydrochloride].**  $C_{11}H_{15}FNO_3Cl$ . (М.м. 263,7). 1192000.

(2R)-2-Амино-3-[4-(2-фторэтокси)фенил]пропан кислота гидрохлориди.

Миқдори: 95 % дан кам эмас.

Рангсиз ёки деярли рангсиз кристаллар.

**Фторэтил-L-тирозин гидрохлорид [Fluoroethyl-L-tyrosinehydrochloride].**  $C_{11}H_{15}FNO_3Cl$ . (М.м. 263,7). 1192100.

(2S)-2-Амино-3-[4-(2-фторэтокси)фенил]пропан кислота гидрохлориди.

Миқдори: 95 % дан кам эмас.

Рангсиз ёки деярли рангсиз кристаллар.

**Фукоза [Fucose].**  $C_6H_{12}O_5$ . (М.м. 164,2). 1039500. [CAS: 6696-41-9].

6-Деокси-L-галактоза.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун. Сувда ва 96 % спиртда эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : – 76° атрофида. Аниқлаш 90 г/л эритмасида. Тайёрлангандан сўнг 24 соат ўтгач олиб борилади.

Суюқланиш ҳарорати: 140 °С атрофида.

**Фуксин асоси [Fuchsin, basic].** 1039400. [CAS: 632-99-5].

Розанилин гидрохлорид ( $C_{20}H_{20}ClN_3$ ; М.м. 337,9; ранг кўрсаткичи № 42510; Шульц кўрсаткичи № 780) ва парарозанилин гидрохлорид ( $C_{19}H_{18}ClN_3$ ; М.м. 323,8; Ранг кўрсаткичи № 42500; Шульц кўрсаткичи № 779) лар аралашмаси.

Лозим бўлганда куйидагича тозаланади: 1 г фуксин асоси 250 мл суюлтирилган хлорид кислота R да эритилади, 2 соат давомида хона ҳароратида сақланади, филтрланади, олинган филтрат суюлтирилган натрий гидроксид эритмаси R билан нейтралланади ва ундан 1 мл дан 2 мл гача ортиқча миқдорда кўшилади. Шиша филтр (40) оркали филтрланади (2.1.2), чўкма сув R билан ювилади, олдиндан қайнагунча қиздирилган 70 мл метанол R да эритилади ва 80 °С ҳароратда 300 мл сув R кўшилади. Совитилади ва филтрланади, кристаллар вакуумда қурилади.

Яшилсимон-бронза тусли ялтироқ кристаллар, сувда ва 96 % спиртда эрийди.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Фуксин рангсизланган эритмаси [Fuchsin solution, decolorised].** 1039401.

0,1 г фуксин асоси R 60 мл сув R да эритилади, 10 мл сув R да 1 г натрий сульфит сувсиз R ёки 2 г натрий сульфит R сақлаган эритма кўшилади. Аста-секин, доимий аралаштириб турган ҳолда 2 мл хлорид кислота R кўшилади, эритма ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади.

Ёруғликдан ҳимояланган жойда 12 соатдан кам бўлмаган вақт давомида ушлаб турилади, фаоллаштирилган кўмир R билан рангсизлантирилади ва филтрланади. Агар эритма лойқаланса, ишлатишдан олдин филтрлаб олинади. Агар эритма ушлаб турилганда бинафша ранг ҳосил бўлса, уни яна фаоллаштирилган кўмир R билан рангсизлантирилади.

*Сезувчанликка синов.* 1,0 мл га 1,0 мл сув *R* ва 0,1 мл 96 % альдегидлар сақламаган спирт *R* қўшилади. Таркибда 0,1 г/л формальдегид ( $\text{CH}_2\text{O}$ , *М.м.* 30,0) бўлган 0,2 мл эритма қўшилади. 5 мин давомда эритма сўниқ пушти рангга бўялиши керак.

*Сақланиши:* ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Фуқсин эритмаси, рангсизланган R1 [Fuchsin solution, decolorised R1]. 1039402.**

1 г *фуқсин асоси R* га 100 мл сув *R* қўшилади, 50 °C ҳароратгача қиздирилади ва даврий равишда аралаштириб турган ҳолда совитилади. 48 соат давомда сақланади, аралаштирилади ва филтрланади. 4 мл филтратга 6 мл *хлорид кислота R* қўшилади, аралаштирилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади. Эритма тайёрланганидан сўнг 1 соатдан кейин ишлатилади.

**Фумар кислота [Fumaric acid].  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ . (*М.м.* 116,1). 1153200. [CAS: 110-17-8].**

(*E*)-Бутен кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар, сувда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди, ацетонда кам эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 300 °C атрофида.

**Фурфураль [Furfural].  $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_2$ . (*М.м.* 96,1). 1039600. [CAS: 98-01-1].**

2-Фураальдегид. 2-Фуранкарбальдегид.

Рангсиз ёки жигаррангсимон-сарик рангли шаффоф, мойсимон суюқлик. 11 қисм сув билан аралашади, 96 % спирт ва эфир билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,155 дан 1,161 гача.

*Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11).* 159 °C дан 163 °C гача, 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

*Сақланиши:* қоронғи жойда.

**Ҳаво, углеводородларни сақламаган [Air, hydrocarbon-free]. 1188700.**

Қуйидаги тўлдиришлар билан *Тиббиёт ҳавоси (1238)* талабларига мувофиқ келади.

*Углеводородлар:* 5 ppm (*ҳажм/ҳажм*) дан кўп эмас,  $\text{CH}_4$  нисбатан ҳисобланади.

**Хамазулен [Chamazulene].  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$ . (*М.м.* 184,3). 1148000. [CAS: 529-05-5].**

7-Этил-1,4-диметилазулен.

Мовий рангли суюқлик, сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди, ёғ ва ўсимлик мойлари билан, ҳамда суюқ парафин билан аралашади, фосфат (85 % *м/м*) ва сульфат кислоталарда (50 % *ҳажм/ҳажм*) рангсизланиш билан эрийди.

*Ташиқ кўриниши.* 50 мг 2,5 мл *гексан R* да эритилади. Пробирка чайқатилганда ҳосил бўлган мовий рангли эритма юпка қатлами шаффоф бўлиши керак.

*Газ хроматографиясида ишлатиладиган хамазулен, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.*

*Миқдорий таҳлил. Мойчечак мойи (1836)* хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

*Синглаётган эритма:* концентрацияси 4 г/л бўлган *циклогексан R* даги эритмаси.

*Миқдори:* 95,0 % дан кам эмас, ички нормалаш-тириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Хедерагенин [Hederagenin].  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$ . (*М.м.* 472,7). 1184100. [CAS: 465-99-6].**

Астрантиагенин *E*. Каулосапогенин. 3β,23-Дигидроксид-4α-олеан-12-ен-28-оик кислота.

**α-Химотрипсин пептид харитасини тузиш учун [α-Chymotrypsin for peptide mapping]. 1142400.**

Юқори даражадаги тозаликдаги, триптик фаолликни сўндирувчи α-химотрипсин.

**Хинальдин қизил [Quinaldine red].  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IN}_2$ . (*М.м.* 430,3). 1073800. [CAS: 117-92-0].**

2-[2-[4-(Диметиламино)фенил]этилен]-1-этилхинолин йодид.

Тўқ қўқимтир-қора рангли кукун. Сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

**Хинальдин қизил эритмаси [Quinaldine red solution]. 1073801.**

0,1 г *хинальдин қизил R* метанол *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади.

*Ранг ўзгариши:* рН 1,4-3,2 оралиғида рангсиздан қизилгача ўзгаради.

**Хингидрон [Quinhydrone].  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ . (*М.м.* 218,2). 1073900. [CAS: 106-34-3].**

1,4-бензохинон ва гидрохиноннинг эквимолекуляр бирикмаси.

Ялтирок кристаллар ёки тўқ яшил рангдаги кристалл кукун. Сувда кам эрийди, иссиқ сувда ўртача эрийди, 96 % спиртда, концентранган аммиак эритмасида эрийди.

*Суюқланиш ҳарорати:* 170 °C атрофида.

**Хинидин [Quinidine].  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ . (*М.м.* 324,4). 1074000. [CAS: 56-54-2].**

(*S*)-(6-Метоксихинол-4-ил)[(2*R*,4*S*,5*R*)-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллар. Сувда жуда кам, 96 % спиртда ўртача эрийди, метанолда кам эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 260 °C атрофида.

Аниқлаш 10 г/л *сувсиз спирт R* даги эритмасидан фойдаланиб ўтказилади.

*Суюқланиш ҳарорати:* 172 °C атрофида.

*Сақланиши:* ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Хинидин сульфат [Quinidine sulphate]. 1109500. [CAS: 6591-63-5].**

*Хинидин сульфат (0017)* га қаралсин.

**Хинин [Quinine].  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ . (*М.м.* 324,4). 1074100. [CAS: 130-95-0].**

(*R*)-(6-Метоксихинол-4-ил)[(2*S*,4*S*,5*R*)-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Оқ ёки деярли оқ рангли микрокристаллик кукун. Сувда жуда кам эрийди, қайноқ сувда кам эрийди, сувсиз спиртда жуда осон эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : − 167 °C атрофида.

Аниқлашни *сувсиз спирт R* даги 10 г/л эритмадан фойдаланиб ўтказилади.

*Суюқланиш ҳарорати:* 175 °C атрофида.

*Сақланиши:* ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Хинин гидрохлорид [Quinine hydrochloride]. 1074200. [CAS: 6119-47-7].**

*Хинин гидрохлорид (0018)* га қаралсин.

**Хинин сульфат [Quinine sulphate]. 1074300.**  
[CAS: 6119-70-6].  
*Хинин сульфат (0019) га қаралсин.*

**Хлоралгидрат [Chloral hydrate]. 1017900.**  
[CAS: 302-17-0].  
*Хлоралгидрат (0265) га қаралсин.*

**Хлоралгидрат эритмаси [Chloral hydrate solution]. 1017901.**  
80 г модданинг 20 мл сув *R* даги эритмаси.

**Хлорамин [Chloramine]. 1018000.** [CAS: 7080-50-4].  
*Натрий тозилхлорамид (0381) га қаралсин.*

**Хлорамин эритмаси [Chloramine solution]. 1018001.**  
20 г/л *хлорамин R* эритмаси.  
Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Хлорамин эритмаси R1 [Chloramine solution R1]. 1018002.**  
0,1 г/л *хлорамин R* эритмаси.  
Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Хлорамин эритмаси R2 [Chloramine solution R2]. 1018003.**  
0,2 г/л *хлорамин R* эритмаси.  
Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Хлоранилин [Chloroaniline]. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClN.**  
(*М.м.* 127,6). 1018300. [CAS: 106-47-8].  
4-Хлоранилин.  
Кристаллар. Иссиқ сувда эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.  
*Суюқланиш ҳарорати:* 71 °C атрофида.

**Хлорацетанилид [Chloroacetanilide]. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO.**  
(*М.м.* 169,6). 1018100. [CAS: 539-03-7].  
4'-Хлорацетанилид.  
*Миқдори:* 95 % дан кам эмас.  
Кристалл кукун. Сувда амалда эримади, 96 % спиртда эрийди.  
*Суюқланиш ҳарорати:* 178 °C атрофида.

**4-Хлорбензолсульфонамид [4-Chlorobenzenesulphonamide]. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub>S.** (*М.м.* 191,6). 1097400.  
[CAS: 98-64-6].  
Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.  
*Суюқланиш ҳарорати:* 145 °C атрофида.

**Хлорбутанол [Chlorobutanol]. 1018400.**  
*Хлорбутанол (0382) га қаралсин.*

**Хлордан [Chlordane]. C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>8</sub>.** (*М.м.* 409,8). 1124100.  
[CAS: 12789-03-6].  
*Қайнаш ҳарорати:* 175 °C атрофида.  
*Суюқланиш ҳарорати:* 106 °C атрофида.  
Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл изооктандаги) ишлатилиши мумкин.

**2-Хлор-2-дезоксид-Д-глюкоза [2-Chloro-2-deoxy-D-glucose]. C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>5</sub>.** (*М.м.* 198,6). 1134700.  
[CAS: 14685-79-1].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл, жуда гигроскопик кукун, сув ва диметилсульфоксидда эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

**Хлордиазепоксид [Chlordiazepoxide]. 1113200.**  
[CAS: 58-25-3].  
*Хлордиазепоксид (0656) га қаралсин.*

**Хлорид кислота [Hydrochloric acid]. 1043500.**  
[CAS: 7647-01-0].  
*Концентрованг хлорид кислота (0002) га қаралсин.*

**Хлорид кислота R1 [Hydrochloric acid R1]. 1043501.**  
Таркибида 250 г/л HCl мавжуд.  
70 г хлорид кислота *R* сув *R* билан 100 мл ҳажмгача етказилади.

**Хлорид кислота суюлтирилган, оғир металллар сақламаган [Hydrochloric acid, dilute, heavy metal-free]. 1043509.**

*Суюлтирилган хлорид кислота R* га қўйиладиган талабларга мос келиши ва таркибида қуйида кўрсатилган концентрациялардан юқори бўлган оғир металллар сақламаслиги керак.

As: 0,005 ppm.  
Cd: 0,003 ppm.  
Cu: 0,003 ppm.  
Fe: 0,05 ppm.  
Hg: 0,005 ppm.  
Ni: 0,004 ppm.  
Pb: 0,001 ppm.  
Zn: 0,005 ppm.

**Хлорид кислота, бромланган [Hydrochloric acid, brominated]. 1043507.**

100 мл хлорид кислота *R* га 1 мл бром эритмаси *R* қўшилади.

**Хлорид кислота, кўрғошин сақламаган [Hydrochloric acid, lead-free]. 1043508.**

*Хлорид кислота R* га қўйилган талабларга ва қуйидаги қўшимча синовларга жавоб беришини керак.

*Кўрғошин (2.2.22, I усул).* 20 ppm дан кўп эмас, Аниқлашни атом-эмиссион спектрометрия усули орқали ўтказилади.

*Синалаётган эритма.* 200 г хлорид кислотаси кварц тигелга солинади, деярли қуригунча буғлатилади, олинган қолдиққа 5 мл қайнаш ҳароратидан паст ҳароратда дистилляциялаб тайёрланган *нитрат кислота R* қўшилади ва қуригунча буғлатилади. Олинган қолдиққа қайнаш ҳароратидан паст ҳароратда дистилляцияланиб 5 мл *нитрат кислота* қўшилади.

*Эталон эритмалар.* Солиштириш эритмалари, қайнаш ҳароратидан паст ҳароратда, дистилляциялаб тайёрланган *нитрат кислота R* билан суюлтирилган *кўрғошин эталон эритмаси (0,1 ppm Pb)* *R* дан фойдаланиб тайёрланади.

220,35 нм тўлқин узунлигида эмиссия интенсивлиги ўлчанади.

**Хлорид кислота, оғир металллар сақламаган [Hydrochloric acid, heavy metal-free]. 1043510.**

*Хлорид кислота R* га қўйиладиган талабларга мос келади ва таркибида концентрацияси қуйида кўрсатилган

концентрациялардан юқори бўлган оғир металллар сақламаслиги керак.

As: 0,005 ppm.

Cd: 0,003 ppm.

Cu: 0,003 ppm.

Fe: 0,05 ppm.

Hg: 0,005 ppm.

Ni: 0,004 ppm.

Pb: 0,001 ppm.

Zn: 0,005 ppm.

**Хлорид кислота, суюлтирилган [Hydrochloric acid, dilute]. 1043503.**

Таркибида 73 г/л HCl сақлайди.

20 г хлорид кислота R сув R билан 100 мл ҳажмгача етказилади.

**Хлорид кислота, суюлтирилган R1 [Hydrochloric acid, dilute R1]. 1043504.**

0,37 г/л HCl сақлайди.

1,0 мл суюлтирилган хлорид кислота R сув R билан 200,0 мл ҳажмгача етказилади.

**Хлорид кислота, суюлтирилган R2 [Hydrochloric acid, dilute R2]. 1043505.**

30 мл 1 M хлорид кислота эритмаси R сув R билан ҳажми 1000 мл гача етказилади; эритма pH 1,6 ± 0,1.

**Хлорид кислота, суюлтирилган R3 [Hydrochloric acid, dilute R3]. 1203800.**

Таркибида 3,7 г/л HCl мавжуд.

10,0 мл хлорид кислота суюлтирилган R сув R билан 200,0 мл ҳажмгача етказилади.

**Хлорид кислотанинг метанолдаги эритмаси [Hydrochloric acid, methanolic]. 1043511.**

4,0 мл хлорид кислота R метанол R2 билан 1000,0 мл гача суюлтирилади.

**Хлорид кислотанинг спиртли эритмаси [Hydrochloric acid, ethanolic]. 1043506.**

5,0 мл 1 M хлорид кислота эритмаси 96 % спирт R билан 500,0 мл ҳажмгача етказилади.

**2-Хлор-4-нитроанилин [2-Chloro-4-nitroaniline].**

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 172,6). 1018800. [CAS: 121-87-9].

Сариқ рангли кристалл кукун. Метанолда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 107 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**2-Хлорникотин кислота [2-Chloronicotinic acid].**

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClNO<sub>2</sub>. (М.м. 157,6). 1157300. [CAS: 2942-59-8].

2-Хлорпиридин-3-карбон кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 177 °C атрофида.

Миқдори: 95 % дан кам эмас.

**2-Хлоробензой кислота [2-Chlorobenzoic acid].**

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub>. (М.м. 156,6). 1139300. [CAS: 118-91-2].

Сувда эрийди, сувсиз спиртда кам эрийди.

Қайнаш ҳарорати: 285 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 140 °C атрофида.

**Хлороген кислота [Chlorogenic acid].** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>. (М.м. 354,3). 1104700. [CAS: 327-97-9].

(1S,3R,4R,5R)-3-[(3,4-Дигидроксициннамоил)окси]-1,4,5-тригидроксициклогексанкарбон кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки игнасимон кристалллар Қайнаётган сув, ацетон ва спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 208 °C атрофида.

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup>: - 35,2 атрофида.

**Хроматография.** Белладонна барглари қуруқ экстракт стандартланган (1294), А чинлигини аниклаш билан хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ юпка қатламли хроматография (2.2.27) ёрдамида аникланади, хроматограммада битта асосий доғ кўринади.

Юқори самарали суюқлик хроматографиясида ишлатиладиган хлороген кислота, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Артишок барглари (1866) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юқори самарали суюқлик хроматографияси усули (2.2.29) ёрдамида аникланади.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас.

**2-Хлоро-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид [2-Chloro-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide].** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNO. (М.м. 197,7). 1168700. [CAS: 1131-01-7].

**3-Хлоро-2-метиланилин [3-Chloro-2-methylaniline].** C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN. (М.м. 141,6). 1139400. [CAS: 87-60-5].

6-Хлор-2-толуидин.

Сув билан аралашмайди, сувсиз спиртда кам эрийди.

d<sub>20</sub><sup>20</sup>: 1,171 атрофида.

n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,587 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 115 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 2 °C атрофида.

**2-Хлоро-5-нитробензой кислота [2-Chloro-5-nitrobenzoic acid].** C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClNO<sub>4</sub>. (М.м. 201,6). 1183800. [CAS: 2516-96-3].

Суюқланиш ҳарорати: 165 °C дан 168 °C гача.

**Хлоропирифос-метил [Chlorpyrifos-methyl].**

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>PS. (М.м. 322,5). 1124500. [CAS: 5598-13-0].

Суюқланиш ҳарорати: 45 °C дан 47 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**4-Хлорорезорцинол [4-Chlororesorcinol].** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub>. (М.м. 144,6). 1177700. [CAS: 95-88-5].

4-Хлорбензол-1,3-диол. 1,3-Дигидрокси-4-хлорбензол.

Суюқланиш ҳарорати: 106 °C дан 108 °C гача.

**5-Хлорсалицил кислота [5-Chlorosalicylic acid].** C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>3</sub>. (М.м. 172,6). 1019100. [CAS: 321-14-2].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристаллсимон кукун. Метанолда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 173 °C атрофида.

**Хлоротиазид [Chlorothiazide].** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 295,7). 1112100. [CAS: 58-94-6].

1,1-диоксид 6-хлор-2H-1,2,4-бензотиадiazин-7-сульфонамид.

Миқдори: 98 % дан кам эмас.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда жуда кам эрийди, ацетонда ўртача эрийди, 96 % спиртда кучсиз эрийди. Ишқорий гидроксидларнинг суюлтирилган эритмаларида эрийди.

**Хлороформ [Chloroform].**  $\text{CHCl}_3$ . (М.м. 119,4). 1018600. [CAS: 67-66-3].

Трихлорметан.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда кам эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,475 дан 1,481 гача.

Қайнаш ҳарорати: 60 °С атрофида.

Этанолни миқдори: 0,4 % (м/м) дан 1,0 % (м/м) гача.

**Хлороформ кислотали [Chloroform, acidified].** 1018601.

100 мл хлороформ R га 10 мл хлорид кислота R қўшилади, чайқатилади, тиндирилади ва икки катламга ажратилади.

**Хлороформ, этанол сақламаган [Chloroform, ethanol-free].** 1018602.

200 мл хлороформ R ҳарбири 100 мл дан бўлган тўрт қисм сув R билан чайқатиб ювилади. 20 г натрий сульфат сувсиз R устида 24 соат давомида қурилади. Фильтрат 10 г сувсиз натрий сульфат R устида ҳайдалади, биринчи 20 мл ҳайдалган қисми ташлаб юборилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**5-Хлорохинолин-8-ол [5-Chloroquinolin-8-ol].**

$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}$ . (М.м. 179,6). 1156900. [CAS: 130-16-5].

5-Хлорооксин.

Совук суюлтирилган хлорид кислотада ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 123 °С атрофида.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

**Хлорпирифос [Chlorpyrifos].**  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{PS}$ .

(М.м. 350,6). 1124400. [CAS: 2921-88-2].

Қайнаш ҳарорати: 200 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 42 °С дан 44 °С гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Хлорплатина кислота [Chloroplatinic acid].**

$\text{H}_2\text{Cl}_6\text{Pt} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 517,9). 1019000. [CAS: 18497-13-7]. Водород гексахлорплатинат (IV) гексагидрати.

Миқдори: 37,0 % (м/м) дан кам бўлмаган платина (А.м. 195,1).

Жигаррангсимон-қизил рангли кристаллар ёки кристалл масса. Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртта эрийди.

Миқдорий таҳлил. 0,200 г хлорплатина кислота (900 ± 50) °С да доимий массага куйдирилади ва қолдик (платина) тортилади. Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**3-Хлорпропан-1,2-диол [3-Chloropropane-1,2-diol].**

$\text{C}_3\text{H}_7\text{ClO}_2$ . (М.м. 110,5). 1097600. [CAS: 96-24-2].

Рангсиз суюқлик. Сув ва 96 % спиртта эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,322 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,480 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 213 °С атрофида.

**Хлорсирка кислота [Chloroacetic acid].**  $\text{C}_2\text{H}_3\text{ClO}_2$ .

(М.м. 94,5). 1018200. [CAS: 79-11-8].

Рангсиз ёки оқ рангли кристаллар, ҳавода тарқалувчан.

Сувда жуда осон эрийди, 96 % спиртта эрийди.

Сақланиши: герметик идишда.

**Хлортетрациклин гидрохлорид**

**[Chlortetracycline hydrochloride].** 1145500.

Хлортетрациклин гидрохлорид (0173) га қаралсин.

**Хлортриметилсилан [Chlorotrimethylsilane].**

$\text{C}_3\text{H}_9\text{ClSi}$ . (М.м. 108,6). 1019300. [CAS: 75-77-4].

Шаффоф, рангсиз суюқлик, ҳавода тугайди.

$d_{20}^{20}$ : 0,86 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,388 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 57 °С атрофида.

**Хлорфенвинфос [Chlorfenvinphos].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{O}_4\text{P}$ . (М.м. 359,6). 1124200. [CAS: 470-90-6].

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**2-[2-(4-Хлорфенил)ацетил]бензой кислота**

**[2-[2-(4-Chlorophenyl)acetyl]benzoic acid].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ . (М.м. 274,7). 1194500. [CAS: 53242-76-5].

**Хлорфенол [Chlorophenol].**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClO}$ . (М.м. 128,6).

1018900. [CAS: 106-48-9].

4-Хлорфенол.

Рангсиз ёки деярли рангсиз кристаллар. Сувда кам эрийди, 96 % спирт ва ишқорий металллар гидроксидлари эритмаларида жуда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 42 °С атрофида.

**2-Хлорэтанол [2-Chloroethanol].**  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ClO}$ .

(М.м. 80,5). 1097500. [CAS: 107-07-3].

Рангсиз суюқлик. 96 % спиртта эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,197 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,442 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 130 °С атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 89 °С атрофида.

**2-Хлорэтанол эритма [2-Chloroethanol solution].**

1097501.

125 мг 2-хлорэтанол R 2-пропанол R да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 50 мл гача етказилади. 5 мл ҳосил бўлган эритмани 2-пропанол R билан 50 мл ҳажмгача етказилади.

**Хлорэтиламин гидрохлорид [Chloroethylamine hydrochloride].**  $\text{C}_2\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$ . (М.м. 116,0). 1124300.

[CAS: 870-24-6].

2-Хлорэтиламин гидрохлорид.

Суюқланиш ҳарорати: 145 °С атрофида.

**(2-Хлорэтил)диэтиламин гидрохлорид**

**[(2-Chloroethyl)diethylamine hydrochloride].**

$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$ . (М.м. 172,1). 1018500. [CAS: 869-24-9].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сув ва метанолда жуда осон эрийди, метиленхлоридда осон эрийди, гександа амалда эрмайди.

Суюқланиш ҳарорати: 211 °С атрофида.

**(5α)-Холестан [(5α)-Cholestane].**  $\text{C}_{27}\text{H}_{48}$ . (М.м. 372,7).

1167900. [CAS: 481-21-0].

Сувсиз спиртта кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 81 °С атрофида.

**Холестерин [Cholesterol].** 1019400. [CAS: 57-88-5].

Холестерин (0993) га қаралсин.

**Холин хлорид [Choline chloride].**  $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ClNO}$ .

(М.м. 139,6). 1019500. [CAS: 67-48-1].

(2-Гидроксиэтил)триметиламмоний хлорид.

Ҳавода тарқалувчан кристаллар. Сув ва 96 % спиртида жуда осон эрийди.

**Хроматография.** *Суксаметоний хлорид (0248)* хусусий фармакопея мақолашига мувофиқ юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади.

*Суксаметоний хлорид (0248)*, 5 мкл 0,2 г/л метанол *R* эритмаси ишлатилади; хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Сақланиши:** герметик идишда.

**Хондроитиназа ABC [Chondroitinase ABC]. 1162900.**

Пектинолиазага хос фермент, *Flavobacterium heparinum* дан ажратиб олинади. 5-10 бирлик фаоллигини сақловчи ампулалари мавжуд. Глюкоуранат-сақловчи дисахаридлар, масалан, хондроитин сульфат, ҳамда идуронат-таркибли дисахаридлар, масалан дерматан сульфатни ҳам парчалайди.

**Хондроитиназа AC [Chondroitinase AC]. 1163000.**

Пектинолиазага хос фермент, *Flavobacterium heparinum* дан ажратиб олинади. 5-10 бирлик фаоллигини сақловчи ампулалари мавжуд. У фақат глюкоуранат-таркибли дисахаридлар, масалан, хондроитин сульфатни парчалайди.

**Хонокиол [Honokiol].**  $C_{18}H_{18}O_2$ . (М.м. 266,3). 1182700. [CAS: 35354-74-6].

3',5'-Ди(проп-2-енил)бифенил-2,4'-диоил. 3',5'-Диаллил-2,4'-дигидроксибифенил. 3',5'-Ди-2-пропенил-[1,1'-бифенил]-2,4'-диоил.

**Хризантемин [Chrysanthemin].**  $C_{21}H_{21}ClO_{11}$ . (М.м. 485,8). 1134800. [CAS: 7084-24-4].

Цианидин 3-*O*-глюкозид хлорид. Куроманин хлорид. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-(β-D-глюкопиранозил)оксис-5,7-дигидрокси-1-бензопириллий хлорид.

Қизғиш-жигарранг рангли кристалл кукун, сув ва 96 % спиртида эрийди.

**Оптик зичлик (2.2.25).** 1 ҳажм хлорид кислота *R* ва 999 ҳажм метанол *R* аралашмадаги 0,01 г/л концентрацияли эритмаси 528 нм тўлқин узунлигида ютилиш максимумига эга.

**Хром (III) ацетилацетонат [Chromium (III) acetylacetonate].**  $C_{15}H_{21}CrO_6$ . (М.м. 349,3). 1172900. [CAS: 21679-31-2].

(OC-6-11)-Трис(2,4-пентадионат-кО,кО')хром.

**Хром (III) трихлорид гексагидрат [Chromium (III) trichloridehexahydrate].**  $[Cr(H_2O)_4Cl_2]Cl \cdot 2H_2O$ . (М.м. 266,5). 1104800. [CAS: 10060-12-5].

Тўқ яшил рангли кристалл кукун, гигроскопик.

**Сақланиши:** куруқ жойда, оксидловчилар таъсиридан химоялаган ҳолда.

**Хром триоксид [Chromium trioxide].**  $CrO_3$ . (М.м. 100,0). 1019900. [CAS: 1333-82-0].

Игнасимон кристаллар ёки тўқ жигаррангсимон-қизил рангли гранулалар, ҳавода тарқалувчан.

Сувда жуда осон эрийди.

**Сақланиши:** герметик идишда.

**Хромазурол S [Chromazurol S].**  $C_{23}H_{13}Cl_2Na_3O_9S$ . (М.м. 605). 1019600. [CAS: 1667-99-8].

Шульц кўрсаткичи № 841.

Ранг кўрсаткичи № 43825.

Тринатрий 5-[(3-карбоксилато-5-метил-4-оксоцикло-гекса-2,5-диен-1-илиден)(2,6-дихлор-3-сульфонатофе-нил)метил]-2-гидрокси-3-метилбензоат.

жигаррангсимон-қора рангли кукун. Сувда эрийди, 96 % спиртида кам эрийди.

**Хроматография учун қоғозни текширишга синаладиган эритмалар [Paper chromatography performance test solutions]. 1150800.**

*Синалаётган эритма (А). Натрий пертехнат ( $^{99m}Tc$ ) (бўлинадиган) (0124) ёки натрий пертехнат ( $^{99m}Tc$ )(бўлинмайдиган) (0283).*

*Синалаётган эритма (В). Ёпиқ флаконда 0,05 М хлорид кислотадаги 100 мкл 5 г/л концентрацияли калай (II) хлорид *R* эритмаси ва натрий пертехнати ( $^{99m}Tc$ ) (бўлинадиган) (0124) ёки фаоллиги 100 МБк дан 200 МБк гача бўлган 2 мл дан кўп бўлмаган ҳажмдаги натрий пертехнати ( $^{99m}Tc$ ) (бўлинмайдиган) (0283) аралаштирилади.*

**Хром-калий сульфат [Chromic potassium sulphate].**  $K_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 499,4). 1019800. [CAS: 7788-99-0].

Хромли аччиқтош.

Бинафша-қизилдан қора ранггача бўлган йирик кристаллар. Сувда осон эрийди, 96 % спиртида деярли эрмайди.

**Хромоген субстрат R1 [Chromogenic substrate R1]. 1020000.**

*N*-α-бензилоксикарбонил-D-аргинил-L-глицил-L-аргинин-4-нитроанилид дигидрохлоридни сув *R* да 0,003 М эритма ҳосил бўлгунча эритилади. Ишлатилишидан аввал трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA буфер эритмаси pH 8,4 *R* билан 0,0005 М эритма ҳосил бўлгунча суюлтирилади.

**Хромогенсубстрат R2 [Chromogenic substrate R2]. 1020100.**

D-фенилаланил-L-пипеколил-L-аргинин-4-нитроанилид дигидрохлоридни сув *R* да 0,003 М эритма ҳосил бўлгунча эритилади. Ишлатилишидан олдин трис (гидроксиметил)аминометан-EDTA буфер эритмаси pH 8,4 *R* билан 0,0005 М эритма ҳосил бўлгунча суюлтирилади.

**Хромогенсубстрат R3 [Chromogenic substrate R3]. 1149100.**

D-валил-лейцил-лизил-4-нитроанилид дигидрохлоридни сув *R* да 0,003 М эритма ҳосил бўлгунча эритилади.

**Хромогенсубстрат R4 [Chromogenic substrate R4]. 1163100.**

D-фенилаланил-L-пипеколил-L-аргинин-4-нитроанилид дигидрохлоридни сув *R* да 0,008 М эритма ҳосил бўлгунча эритилади.

Ишлатилишидан аввал 0,0025 М фосфат буфер эритмаси *R* билан суюлтирилади.

**Хромоген субстрат R5 [Chromogenic substrate R5]. 1163200.**

*N*-бензоил-L-изолейцил-L-глутамил-глицил-L-аргинин-4-нитроанилид дигидрохлоридни сув *R* да 0,003 М эритма ҳосил бўлгунча эритилади.

**Хромотроп II В [Chromotrope II В].**C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 513,4) 1020200. [CAS: 548-80-1].

Шульц кўрсаткичи № 67.

Ранг кўрсаткичи № 16575.

Динатрий 4,5-дигидрокси-3-(4-нитрофенилазо)нафталин-2,7-дисульфат.

Қизғиш-жигарранг рангли кукун. Сувда сарғиш-қизил рангли эритма ҳосил қилиб эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

**Хромотроп II В эритмаси [Chromotrope II В solution]. 1020201.**

Сульфат кислота R даги 0,05 г/л хромотроп II В R эритмаси.

**Хромотроп кислотанинг натрийли тузи [Chromotropic acid, sodium salt]. C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O.**

(М.м. 400,3). 1020300. [CAS: 5808-22-0].

Шульц кўрсаткичи № 1136.

Динатрий 1,8-дигидрокси-нафталин-3,6-дисульфат дигидрат.

Сарғиш-оқ рангли кукун. Сувда эрийди, 96 % спиртда амалда эримади.

**Хромотроп кислотанинг натрийли тузи эритмаси [Chromotropic acid, sodium salt solution]. 1020301.**

0,60 г хромотроп кислотанинг натрийли тузи R 80 мл сув R да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади. Эритмадан 24 соат давомида фойдаланилади.

**Хромотроп кислота-сульфат кислота эритмаси [Chromotropic acid-sulphuric acid solution]. 1020302.**

9 мл сульфат кислота R ва 4 мл сув R дан тайёрланган 10 мл аралашмадаги 5 мг хромотроп кислота натрийли тузи R.

**Цезий хлорид [Caesium chloride]. CsCl. (М.м. 168,4). 1014200. [CAS: 7647-17-8].**

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сувда жуда осон эрийди, метанолда осон эрийди, ацетонда амалда эримади.

**Целлюлоза хроматография учун [Cellulose for chromatography]. 1016800. [CAS: 9004-34-6].**

Заррачалар ўртача ўлчами 30 мкм дан кичик бўлган, оқ майда дисперс ёки деярли оқ гомоген кукун.

Юпқа қатламни тайёрлаш. Хроматография учун 15 г целлюлоза 100 мл сув R да суспензияланади ва 60 сек давомида электр миксерда бир хилликка келтирилади. Текислаш мосламасидан фойдаланиб, қатламининг калинлиги 0,1 мм бўлган тозаланган пластинкаларга ўтказилади. Ҳавода қуритилади.

**Целлюлоза хроматография учун F<sub>254</sub> [Cellulose for chromatography F<sub>254</sub>]. 1017000.**Микрокристаллик целлюлоза. F<sub>254</sub>.

Заррачалар ўртача ўлчами 30 мкм дан кичик бўлган, нур чиқариши 254 нм тўлқин узунлигида флюоресцент белги сақловчи, оқ майда дисперс ёки деярли оқ гомоген кукун.

Юпқа қатламни тайёрлаш. Хроматография учун 25 г целлюлоза 100 мл сув R да суспензияланади ва 60 сек давомида электр миксерда гомогенланади. Эҳтиёткорлик билан қатламининг калинлиги 0,1 мм бўлган тозаланган

пластинкаларга текислаш мосламасидан фойдаланиб, суртилади. Ҳавода қуритилади.

**Целлюлоза хроматография учун R1 [Cellulose for chromatography R1]. 1016900.**

Микрокристаллик целлюлоза. Заррачаларининг ўртача ўлчами 30 мкм дан кичик бўлган, оқ майда дисперс ёки деярли оқ гомоген кукун.

Юпқа қатламни тайёрлаш. Хроматография учун 25 г целлюлоза 90 мл сув R да суспензияланади ва 60 сек давомида электр миксерда гомогенланади. Эҳтиёткорлик билан қатламининг калинлиги 0,1 мм бўлган тозаланган пластинкаларга текислаш мосламасидан фойдаланиб, суртилади. Ҳавода қуритилади.

**Церий нитрат [Cerous nitrate]. Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O. (М.м. 434,3). 1017400. [CAS: 10294-41-4].**

Церий тринитрат гексагидрат.

Рангсиздан сўниқ сариқ ранггача бўлган кристалл кукун. Сув ва 96 % спиртда осон эрийди.

**Церий сульфат [Cerium sulphate]. Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O. (М.м. 404,3). 1017300. [CAS: 10294-42-5].**

Церий (IV) сульфат тетрагидрат. Церий сульфат.

Ташиқ қўриниши: сариқ ёки зарғалдоқ-сариқ кристалл кукун ёки кристаллар.

Эрувчанлик: сувда жуда кам эрийди, суюлтирилган кислоталарда секин эрийди.

**Цератония — рожколи дарахти шираси [Carob bean gum]. 1104500.**

Ceratonia siliqua L. Тауб мевали данакларининг майдаланган эндосперми.

Оқ рангли кукун, 70 % дан 80 % гача галактоманно-гликон асосида таркиб топган сувда эрийдиган катрон сақлайди.

**Цетил спирти [Cetyl alcohol]. C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O. (М.м. 242,4). 1160600. [CAS: 36653 82-4].**

Гексадекан-1-ол.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

Суюқланиш ҳарорати: 48 °C атрофида.

**Цетилпиридин хлорид моногидрати [Cetylpyridinium chloride monohydrate]. C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>ClN·H<sub>2</sub>O. (М.м. 358,0). 1162800. [CAS: 6004-24-6].**

1-Гексадецилпиридин хлорид моногидрати.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун, сув ва 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 80 °C дан 83 °C гача.

**Цетилтриметиламмоний бромид [Cetyltrimethylammonium bromide]. C<sub>19</sub>H<sub>42</sub>BrN. (М.м. 364,5). 1017700. [CAS: 57-09-0].**

N-Гексадецил-N,N,N-триметиламмоний бромид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда эрийди, 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 240 °C атрофида.

**Цетостеарил спирти [Cetostearyl alcohol]. 1017500. [CAS: 67762-27-0].**

Цетостеарил спирти (0720) га қаралсин.

**Цетримид [Cetrimide]. 1017600. [CAS: 8044-71-1].**

Цетримид (0378) га қаралсин.





(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-1,3-Бис[[3-(3,4-дигидроксифенил)-1-оксо-2-пропенил]окси]-4,5-дигидроксициклогексан-карбон кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли аморф масса, ҳидсиз.

**Цинеол [Cineole].** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O. (М.м. 154,3). 1020600. [CAS: 470-82-6].

1,8-Цинеол. Эвкалиптол. 1,8-Эпокси-*n*-ментан.

Рангсиз суюқлик, сувда амалда эримайди. Сувсиз спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,922 дан 0,927 гача.

$n_D^{20}$ : 1,456 дан 1,459 гача.

Қотиш ҳарорати (2.2.18). 0 °C дан 1 °C гача.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 174 °C дан 177 °C гача.

Фенол. 1 г 20 мл сув *R* билан чайқатилади. Қатламлар ажралгандан сўнг, 10 мл сувли қатламга 0,1 мл темир (III) хлорид *R1* эритмаси қўшилади. Эритма бинафша рангга бўялмаслиги керак.

Терпентин мойи. 1 г цинеол 5 мл спирт (90 % ҳажм/ҳажм) *R* да эритилади, томчилатиб янги тайёрланган бромли сув *R* қўшилади. 30 мин давомда йўқолмайдиган сариқ рангли ҳосил қилиш учун 0,5 мл дан кўп бўлмаган миқдорда сарфланиши керак.

Буғлатилгандан кейинги қолдиқ. 0,05 % дан кўп эмас.

10,0 мл га 25 мл сув *R* қўшилади, сув ҳаммомида буғлатилади, қолдиқ 100 °C дан 105 °C гача бўлган ҳароратда доимий массагача қуритилади.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган цинеол, куйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Қалампиряллиз мойи (0405) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**1,4-Цинеол [1,4-Cineole].** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O. (М.м. 154,3). 1142500. [CAS: 470-67-7].

1-метил-4-(1-метилэтил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан.

1-Изопропил-4-метил-7-оксабицикло[2.2.1]гептан.

Рангсиз суюқлик.

$d_4^{20}$ : 0,900 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,445 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 173 °C атрофида.

**Циннамамид [Cinnamamide].** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO. (М.м. 147,2). 1154800. [CAS: 621-79-4].

(*E*)-3-Фенилпроп-2-енамид.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 149 °C атрофида.

**Циннамилацетат [Cinnamyl acetate].** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. CAS: (М.м. 176,2). 1124700. [CAS: 103-54-8].

3-Фенилпроп-2-ен-1-ил ацетат.

$n_D^{20}$ : 1,542 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 262 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган циннамилацетат, куйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Кассии мойи (1496) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Цинхонидин [Cinchonidine].** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O. (М.м. 294,4). 1020400. [CAS: 485-71-2].

(*R*)-(Хинол-4-ил)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Оқ деярли оқ рангли кристалл кукун. Сув ва петролейн эфирда жуда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : - 105° дан - 110° гача. Аниқлашни 96 % спирт *R* даги 50 г/л эритмадан фойдаланиб ўтказилади.

Суюқланиш ҳарорати: 208 °C атрофида, парчланиш билан.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Цинхонин [Cinchonine].** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O. (М.м. 294,4). 1020500. [CAS: 118-10-5].

(*S*)-(Хинол-4-ил)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, сувда жуда кам эрийди, 96 % спирт ва метанолда ўртача эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 225 дан + 230 гача.

Аниқлаш 96 % спирт *R* даги 50 г/л эритмадан фойдаланган ҳолда ўтказилади.

Суюқланиш ҳарорати: 263 °C атрофида.

Сақланиши: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**Циперметрин [Cypermethrin].** C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. (М.м. 416,3). 1125100. [CAS: 52315-07-8].

Қайнаш ҳарорати: 170 °C дан 195 °C гача.

Суюқланиш ҳарорати: 60 °C дан 80 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Цирконил нитрат эритмаси [Zirconyl nitrate solution].** 1097201.

Сув *R* – хлорид кислота *R* (40:60) эритувчилар аралашмасидаги 1 г/л эритмаси.

**Цирконилнитрат [Zirconyl nitrate].** Таркиби тахминан ZrO(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O формулага мос келувчи асосли туз. 1097200. [CAS: 14985-18-3].

Оқ кристаллар ёки деярли оқ рангли кристаллсимон кукун. Гигроскопик, сувда эрийди. Сувли эритмаси тиник ёки бироз опаласценцияланувчи.

Сақланиши: герметик идишда.

**цис-Аминоинданол [cis-Aminoindanol].** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO. (М.м. 149,2). 1168300. [CAS: 126456-43-7].

(1*S*,2*R*)-1-Амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ол. (–)-цис-1-Аминоиндан-2-ол.

Миқдори: 98 % дан кам эмас (газ хроматографияси билан аниқланган энантиомерлар йиғиндиси).

$[\alpha]_D^{20}$ : - 69° дан - 59° гача. Аниқлаш 2 г/л хлороформ *R* даги эритмаси билан олиб борилади.

Суюқланиш ҳарорати: 118 °C дан 122 °C гача.

**Цистеин гидрохлорид [Cysteine hydrochloride].** 1024300. [CAS: 7048-04-6].

Цистеин гидрохлорид (0895) га қаралсин.

**L-Цистеин [L-Cysteine].** C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S. (М.м. 121,1). 1024200. [CAS: 52-90-4].

Кукун. Сув, 96 % спирт ва сирка кислотада осон эрийди, ацетонда амалда эримайди.

**L-Цистин [L-Cystine].** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 240,3). 1024400. [CAS: 56-89-3].

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сув ва 96 % спиртида амалда эримайди, суюлтирилган ишқорий металл гидроксидлари эритмаларида эрийди.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-218^\circ$  дан  $-224^\circ$  гача. Аниқлашни 1 М хлорид кислота эритмасида ўтказилади.

Суюқланиш ҳарорати:  $250^\circ\text{C}$ , парчаланиш билан.

**Цитозин [Cytosine]**.  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$ . (М.м. 111,1). 1160800. [CAS: 71-30-7].

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

**Цитраль [Citral]**.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ . (М.м. 152,2). 1020800. [CAS: 5392-40-5].

(2E)- ва (2Z)-3,7-Диметил-окта-2,6-диенал аралашмаси.

Оч сариқ рангли суюқлик. Сувда амалда эримайди, 96 % спирт ва пропиленгликол билан аралашади.

**Хроматография.** Аниқлашни юпка қатламли хроматография усулида (2.2.27) ўтказилади, юпка қатлам сифатида *силикагель GF<sub>254</sub> R* дан фойдаланилади. 10 мкл 1 г/л *толуол R* даги эритмаси хроматография пластинкасида суртилади. *Этилацетат R* – *толуол R* (15:85) эритмалар системасидан фойдаланиб, хроматографияланади. Эритувчилар фронти 15 см ўтгандан сўнг, пластинкани камерадан чиқариб, ҳавода қуритилади. 254 нм тўлқин узунлигида УБ-нурда кузатилади. Олинган хроматограммада фақат битта асосий доғ кўриниши керак.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган цитраль, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Цитронелла мойи (1609) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Цитрал (нерал + гераниал) миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллаштириш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Цитрат қон плазмаси, қуёндан олинган [Citrated rabbit plasma]**. 1020900.

Игна раками № 1 бўлган, тегишлича, яъни натрий цитрат ва коннинг охириги нисбати 1:9 ни ташкил қиладиган ҳажмда 38 г/л *натрий цитрат R* эритмасини сақловчи пластик шприцдан фойдаланиб, 12 соат давомида овқат қабул қилмаган қуёндан, ички юрак пункциясидан қон олинади.  $15^\circ\text{C}$  дан  $20^\circ\text{C}$  гача бўлган ҳароратда, 30 мин давомида 1500 g дан 1800 g гача тезланиш билан центрифугалаб, плазма ажратиб олинади.

Сақланиши:  $0^\circ\text{C}$  дан  $6^\circ\text{C}$  гача бўлган ҳароратда.

Яроқлилиқ муддати қон олингандан сўнг 4 соат.

**Цитронеллаль [Citronellal]**.  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ . (М.м. 154,3). 1113300. [CAS: 106-23-0].

3,7-Диметил-6-октаналь.

Сувда жуда кам эрийди, 96 % спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,848 дан 0,856 гача.

$n_D^{20}$ : 1,446 атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган цитронеллаль, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Цитронелла мойи (1609) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Цитронеллил ацетат [Citronellyl acetate]**.  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ . (М.м. 198,3). 1135000. [CAS: 150-84-5].

3,7-Диметил-6-октен-1-илацетат.

$d_{20}^{20}$ : 0,890.

$n_D^{20}$ : 1,443.

Қайнаш ҳарорати:  $229^\circ\text{C}$ .

Газ хроматографиясида ишлатиладиган цитронеллил ацетат, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Цитронелла мойи (1609) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

Сақланиши: герметик идишда ёруғликдан ҳимоялаган жойда.

**Цитронеллол [Citronellol]**.  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$ . (М.м. 156,3). 1134900. [CAS: 106-22-9].

3,7-Диметил-окт-6-ен-1-ол.

Шаффоф, рангсиз суюқлик, сувда амалда эримайди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,857.

$n_D^{20}$ : 1,456.

Қайнаш ҳарорати:  $220^\circ\text{C}$  дан  $222^\circ\text{C}$  гача.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган цитронеллол, қуйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Цитронелла мойи (1609) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

Сақланиши: герметик идишда ёруғликдан ҳимоялаган жойда.

**Цитроптен [Citropten]**.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$ . (М.м. 206,2). 1021300. [CAS: 487-06-9].

Лиметтин. 5,7-Диметокси-2H-1-бензопиран-2-он.

Игнасимон кристаллар. Сув ва петролейн эфирда амалда эримайди, ацетон ва 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати:  $145^\circ\text{C}$  атрофида.

**Хроматография.** Аниқлаш юпка қатламли хроматография усулида (2.2.27) ўтказилади, юпка қатлам сифатида *силикагель GF<sub>254</sub> R* дан фойдаланилади. 10 мкл 1 г/л *толуол R* даги эритмасидан хроматография пластинкасида томизилади. *Этилацетат R* – *толуол R* (15:85) эритувчилар системасидан фойдаланиб, хроматографияланади. Эритувчилар фронти 15 см ўтгандан сўнг, пластинкани камерадан чиқариб, ҳавода қуритилади. 254 нм тўлқин узунлигида УБ-нурда кузатилади. Олинган хроматограммада фақат битта асосий доғ кўриниши керак.

**Чумоли кислота, сувсиз [Formic acid, anhydrous]**.  $\text{CH}_2\text{O}_2$ . (М.м. 46,03). 1039300. [CAS: 64-18-6].

Миқдори: 98,0 % (м/м) кам эмас.

Рангсиз суюқлик. Коррозия чақиради, сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,22 атрофида.

Миқдорий таҳлил. 10 мл сув *R* конуссимон колбага жойланади, аниқ тортилади, дарҳол 1 мл атрофида сувсиз чумоли кислота қўшилади ва қайта тортилади. 50 мл сув *R* қўшилади ва 1 М *натрий гидроксид эритмаси билан* титрланади, индикатор сифатида 0,5 мл *фенол-фталейн эритмаси R* ишлатилади.

1 мл 1 М *натрий гидроксид эритмаси* 46,03 мг  $\text{CH}_2\text{O}_2$  га мос келади.

**Эвгенол [Eugenol]**.  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ . (М.м. 164,2). 1037000. [CAS: 97-53-0].

4-Аллил-2-метоксифенол.

Рангсиз ёки сўниқ-сарик рангли мойсимон суюқлик, ҳаво ва ёруғлик таъсирида тўқлашади ва янада қовушқоқ бўлади. Сувда амалда эримайди, 96 % спирт, эфир, ёғсимон ва эфир мойлари билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,07 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 250 °C атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган эвгенол, куйидаги қўшимча синовга жавоб бериши керак.

Миқдорий таҳлил. Чиннигул гуллари мойи (1091) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Миқдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

Сақланиши: ёруғликдан химояланган жойда.

**Эводиамин [Evodiamine].**  $C_{19}H_{17}N_3O$ . (М.м. 303,4). 1199400. [CAS: 518-17-2].

(13bS)-14-метил-8,13,13b,14-тетрагидроиндолло [2',3':3,4]пиридо[2,1-b]хиназолин 5(7H)-он.

**Эдотреотид [Edotreotide].**  $C_{65}H_{92}N_{14}O_{18}S_2$ . (М.м. 1422). 1182400. [CAS: 204318-14-9].

N-[[4,7,10-Трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]ацетил]-D-фенилаланил-L-цистеинил-L-тирозил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил]-L-цистеинамид цикло (2→7)-дисульфид. DOTATOC. DOTA-[Tyr<sup>3</sup>]-октреотид.

Ташиқ кўриниши: оқ ёки деярли оқ кукун.

Миқдори: 95,0 % дан кам эмас.

**β-Экдистерон [β-Ecdysterone].**  $C_{27}H_{44}O_7$ . (М.м. 480,6). 1204700. [CAS: 5289-74-7].

(2β,3β,5β,22R)-2,3,14,20,22,25-гексагидроксихолест-7-ен-6-он.

**Экстракцион смола [Extraction resin].** 1204900.

2,2'-оксис(N,N'-диоксилацетамид) (N,N,N',N'-тетра-п-октилдигликоламид) сақловчи каттик фазали экстракцион смола.

**Электролит эритмаси сув микроиқдорини аниқлаш учун [Electrolyte reagent for the microdetermination of water].** 1113700.

Мувофиқ эритувчида эритилган, органик асос, олтингугурт диоксиди ва йоддан таркиб топган колориметрик титрлаш учун сувсиз реактивлар комбинацияси ёки савдода мавжуд бўлган сувсиз реактив.

**Эмодин [Emodin].**  $C_{15}H_{10}O_5$ . (М.м. 270,2). 1034400. [CAS: 518-82-1].

1,3,8-Тригидрокси-6-метилантрахинон.

Зарғалдоқ-қизил рангли игнасимон кристаллар. Сувда амалда эримайди, 96 % спиртта ва ишқорий металл гидроксидлари эритмаларида эрийди.

Хроматография. Ровоч илдизи (0291) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади, хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Эндопротеаза LysC [Endoprotease LysC].** 1173200.

*Achromobacter lyticus* томонидан ажраладиган тўқимадан ташқари микробли протеолитик фермент. Тузлар сақламайдиган, лиофилизацияланган кукун.

**α-Эндосульфан [α-Endosulphan].**  $C_9H_6Cl_6O_3S$ . (М.м. 406,9). 1126800. [CAS: 959-98-8].

Қайнаш ҳарорати: 200 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 108 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**β-Эндосульфан [β-Endosulphan].**  $C_9H_6Cl_6O_3S$ . (М.м. 406,9). 1126900. [CAS: 33213-65-9].

Қайнаш ҳарорати: 390 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 207 °C атрофида.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Эндрин [Endrin].**  $C_{12}H_8Cl_6O$ . (М.м. 380,9). 1127000. [CAS: 72-20-8].

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**(-)Эпигаллокатехин-3-O-галлате [(-)-Epigallocatechin-3-O-gallate].**  $C_{22}H_{18}O_{11}$ . (М.м. 458,4). 1201400. [CAS: 989-51-5].

(2R,3R)-5,7-дигидрокси-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3-ил 3,4,5-тригидроксибензоат.

**(-)Эпикатехин [(-)-Epicatechin].**  $C_{15}H_{14}O_6$ . (М.м. 290,3). 1201300. [CAS: 490-46-0].

(2R,3R)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-3,5,7-триол.

**Эпилактоза [Epilactose].**  $C_{12}H_{22}O_{11}$ . (М.м. 342,3). 1189200. [CAS: 20869-27-6].

4-O-β-D-Галактопиранозил-D-маннопираноза.

Миқдори: 98 % дан кам эмас.

**Эритритол [Erythritol].** 1113800. [CAS: 149-32-6].  
Эритритол (1803) га қаралсин.

**Эрукамид [Erucamide].**  $C_{22}H_{43}NO$ . (М.м. 337,6). 1034500. [CAS: 112-84-5].

(Z)-Докоз-13-еноамид.

Сарғиш ёки оқ рангли кукун ёки гранулалар. Сувда амалда эримайди, метиленхлоридда жуда осон эрийди, сувсиз спиртта эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 70 °C атрофида.

**Эскулетин [Esculetin].**  $C_9H_6O_4$ . (М.м. 178,1). 1185800. [CAS: 305-01-1].

6,7-Дигидрокси-2H-1-бензопиран-2-он. Эскулетин.

**Эскулин [Esculin].**  $C_{15}H_{16}O_9 \cdot 1/2 H_2O$ . (М.м. 367,3). 1119400. [CAS: 531-75-9].

6-(β-D-Глюкопиранозилокси)-7-гидрокси-2H-хромен-2-он.

Оқ ёки деярли оқ рангли кукун ёки рангсиз кристаллар. Сув ва 96 % спиртта ўртача эрийди, қайноқ сув ва қайноқ 96 % спиртта осон эрийди.

Хроматография. Элеутерококк (1419) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, юпка қатламли хроматография усули (2.2.27) ёрдамида аниқланади,

хроматограммада фақат битта асосий доғ аниқланиши керак.

**Эстрагол [Estragole].**  $C_{10}H_{12}O$ . (М.м. 148,2). 1034700. [CAS: 140-67-0].

1-Метокси-4-проп-2-енилбензол.

Суюқлик. 96 % спирт билан аралашади.

$n_D^{20}$ : 1,52 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 216 °С атрофида.

Газ хроматографиясида ишлатиладиган эстрагол қуйидаги қўшимча синовларига жавоб бериши керак.

Микдорий таҳлил. Анис мойи (0804) хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ, газ хроматографияси усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Микдори: 98,0 % дан кам эмас, ички нормаллашти-риш усули билан ҳисоблаб чиқилган.

**Эстрадиол [Estradiol].**  $C_{18}H_{24}O_2$ . (М.м. 272,4). 1135600. [CAS: 50-28-2].

Эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол. β-Эстрадиол.

Призматик кристаллар, ҳавода турғун, сувда амалда эримайди, 96 % спиртта осон эрийди, ацетонва диоксанда эрийди, ўсимлик мойларида ўртача эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 173 °С дан 179 °С гача.

**17α-Эстрадиол [17α-Estradiol].**  $C_{18}H_{24}O_2$ . (М.м. 272,4). 1034600. [CAS: 57-91-0].

Оқ ёки деярли оқ рангли ёки рангсиз кристалл кукун.

Суюқланиш ҳарорати: 220 °С дан 223 °С гача.

**Эсцин. [Aescin].** 1001700. [CAS: 6805-41-0].

*Aesculus hippocastanum* L уруғидан олинган турдош сопонинлар аралашмаси.

Майда дисперс, деярли оқ ёки бироз қизғиш ёки сарғишроқ аморф кукун.

Хроматография. Юпка қатламли хроматография (2.2.27).

Синалаётган эритма. 10 мг эсцин R 70 % (ҳажм/ҳажм) спирт R да эритилади ва 10,0 мл гача шу эритувчи билан суюлтирилади.

Пластика. Силикагель қатламли ЮҚХ пластинкаси R.

Кўзгалувчан фаза. 99,8 % сирка кислота R – сув R – бутанол R (10:40:50) аралашманинг юқори қатлами.

Қўлланилиш: 20 мм га 3 мм тасма шаклидаги 20 мкл синалаётган эритма.

Ривожланиш: 12 см йўлакча устида.

Қуришиш: 100-105 °С ҳароратда.

Аниқланиш: юзаси 200 мм пластинка учун тахминан 10 мл анизальдегид эритмаси R пуркалади ва 100-105 °С ҳароратда қайта қиздирилади.

Натижалар: хроматограммада  $R_F$  киймати 0,4 атрофида бўлган доғ пайдо бўлади.

**Этан [Ethane].**  $C_2H_6$ . (М.м. 30,07). 1189300. [CAS: 74-84-0].

Микдори: 99,0 % (ҳажм/ҳажм) дан кам эмас.

**Этанол (96 %) [Ethanol (96 per cent)].** 1002500. [CAS: 64-17-5].

Этанол (96 %) (1317) га қаралсин.

**Этанол (x %, ҳажм/ҳажм) [Ethanol (x per cent V/V)].** 1002502.

Спирт микдори x катталигига мос келадиган эритма ҳосил қилиш учун, тегишлича ҳажмлардаги, иссиқлик эффекти ва ҳажм камайишини инобатга олган ҳолда, сув R ва 96 % спирт R (96 % этанол R) аралаштирилади.

**Этанол [Ethanol].** 1034800. [CAS: 64-17-5].

Сувсиз спирт R га қаралсин.

**Этанол R1 [Ethanol R1].** 1034801.

Этанол сувсиз R (1318) га қўйиладиган талабларга ва қуйидаги қўшимча синовга бардош бериши керак.

Метанол. Аниқлашни газ хроматографияси (2.2.28) усулида ўтказилади.

Синалаётган эритма. Синалаётган модда.

Солиштирилувчи эритма. 0,50 мл метанол сувсиз R синаладиган сувсиз спирт билан 100,0 мл ҳажмгача етказилади. 1,0 мл ҳосил бўлган эритмани синалаётган сувсиз спирт билан 100,0 мл ҳажмгача етказилади.

Колонка:

– материал: шиша.

– ўлчамлари:  $l = 2$  м,  $\varnothing = 2$  мм;

– тўлдирувчи: этилвинилбензол-дивинилбензол сополимери R (заррачалари ўлчамлари 75 мкм дан 100 мкм гача бўлган);

Газ-ташувчи: азот хроматография учун R.

Оқим тезлиги: 30 мл/мин;

Ҳарорат:

– колонка 130 °С;

– бўғлатгич 150 °С;

– детектор 200 °С.

Детектирлаш: алангали-ионизацион детектор.

Намунани қиритиш: 1 мкл дан синалаётган эритма ва солиштирилувчи эритма, навбат билан, уч марта қиритилади. Ҳар бир хроматографиядан сўнг, колонкани 230 °С ҳароратгача 8 мин давомида қиздирилади. Метанол чўққи юзаси ҳисобланади.

Метанол микдори (X) фоизларда формула бўйича ҳисобланади:

$$\frac{a \times b}{c - b}$$

бу ерда:

a - метанолнинг синов эритмадаги микдори фоизларда (ҳажм/ҳажм);

b - синалаётган эритма хроматограммасидаги метанолни чўққи юзаси;

c - солиштириш эритма хроматограммасидаги метанолни чўққи юзаси;

Метанол микдори чегараси: 0,005 % дан кўп эмас (ҳажм/ҳажм).

**Этанолламин [Ethanolamine].**  $C_2H_7NO$ . (М.м. 61,1). 1034900. [CAS: 141-43-5].

2-Аминоэтанол.

Шаффоф, рангсиз, ковушқоқ, гигроскопик суюқлик. Сув ва метанол билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,014 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,454 атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: 11 °С атрофида.

Сақланиши: герметик идишда.

**Этил бензолсульфонат [Ethylbenzene sulfonate].**  $C_8H_{10}O_3S$ . (М.м. 186,2). 1194800. [CAS: 515-46-8].

Микдори: 97,0 % дан кам эмас.

Рангсиз ёки бироз сариқ рангли, сувда кам эрувчан, 96 % спирт билан аралашадиган суюқлик.

Зичлик: 1,22 г/мл атрофида (25 °C).

**Этил клоразепат [Ethyl clorazepate].**  $C_{18}H_{15}ClN_2O_3$ . (М.м. 342,8). 1204800. [CAS: 5606-55-3].

Этил (3*RS*)-7-хлоро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-бензодиазепин-3-карбоксилат.

**Этил спирти (х фоизли ҳажм/ҳажм). [Alcohol (x per cent V/V)].** 1002502.

Этил спирти (Х фоизли х/х) R га қаралсин.

**Этил спирти, альдегид сақламаган [Alcohol, aldehyde-free].** 1002501.

1200 мл 96 % этил спирт R 5 мл 400 г/л кумуш нитрат R ва 10 мл 500 г/л калий гидроксид R нинг совитилган эритмаси билан аралаштирилади, чайқатиб, бир неча кун тиндирилади ва филтрланади. Филтратни фойдаланишидан аввал хайдаб тозаланади.

**Этил-4-гидроксibenзоат [Ethyl 4-hydroxybenzoate].** 1035700. [CAS: 120-47-8].

Этилпарагидроксibenзоат R га қаралсин.

**Этил-5-бромвалерианат [Ethyl 5-bromovalerate].**  $C_7H_{13}BrO_2$ . (М.м. 209,1). 1142900. [CAS: 14660-52-7].

Этил-5-бромпентаноат.

Рангсиз, шаффоф суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 1,321 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 104 °C дан 109 °C гача.

**Этилакрилат [Ethyl acrylate].**  $C_5H_8O_2$ . (М.м. 100,1). 1035400. [CAS: 140-88-5].

Этилпроп-2-еноат.

Рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,924 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,406 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 99 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 71 °C атрофида.

**4-[(Этиламино)метил]пиридин [4-[(Ethylamino)methyl]pyridine].**  $C_8H_{12}N_2$ . (М.м. 136,2). 1101300. [CAS: 33403-97-3].

Сўниқ сариқ суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,98 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,516 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 98 °C атрофида.

**Этилацетат [Ethyl acetate].**  $C_4H_8O_2$ . (М.м. 88,1). 1035300. [CAS: 141-78-6].

Рангсиз, шаффоф суюқлик. Сувда эрийди, 96 % спирти билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,901 дан 0,904 гача.

Қайнаш ҳарорати: 76 °C дан 78 °C гача.

**Этилацетат қайта ишланган [Ethyl acetate, treated].** 1035301.

200 г сульфамин кислота R этил ацетат R да дисперсланади ва шу эритувчи билан 1000 мл гача етказилади. Олинган суспензия 3 сутка давомида аралаштирилади ва қозғо филтр орқали филтрланади.

Сақланиш: 1 ой давомида ишлатилсин.

**Этилбензоат [Ethylbenzoate].**  $C_9H_{10}O_2$ . (М.м. 150,2). 1135700. [CAS: 93-89-0].

Рангсиз, шаффоф, ёруғликни синдирувчи суюқлик, амалда сувда эрмайди, 96 % спирт ва петролейн эфири билан аралашади.

$d_4^{25}$ : 1,050 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,506 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 211 °C дан 213 °C гача.

**Этилбензол [Ethylbenzene].**  $C_8H_{10}$ . (М.м. 106,2). 1035800. [CAS: 100-41-4].

Миқдори: 99,5 % (м/м) дан кўп бўлмаган, газ хроматографияси усулида аниқланади.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Сувда амалда эрмайди, ацетон ва 96 % спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,87 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,496 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 135 °C атрофида.

**Этилвинилбензол-дивинилбензол сополимери [Ethylvinylbenzene-divinylbenzene copolymer].** 1036900.

Қўндаланг тикилган полимернинг шарсимон шаклдаги ғовакли қаттиқ гранулалари. Гранулаларининг ўлчами ҳар хил бўлган турли маркалари мавжуд. Грануланинг ўлчами у ишлатиладиган синовларда реактив номидан сўнг кўрсатилади.

**Этилвинилбензол-дивинилбензол**

**сополимери R1 [Ethylvinylbenzene-divinylbenzene copolymer R1].** 1036901.

Қўндаланг тикилган полимердан тайёрланган қаттиқ, ғовак, шарсимон шаклдаги гранулалар. Номиналь солиштирма сирт юзаси 500 м<sup>2</sup>/г дан 600 м<sup>2</sup>/г гача ва ғовакнинг ўртача ўлчами 7,5 нм. Турли маркали, ҳар хил ўлчамдаги гранулалар мавжуд. Грануланинг ўлчами у ишлатиладиган синовларда реактив номидан сўнг кўрсатилади.

**2-Этилгексан кислота [2-Ethylhexanoic acid].**  $C_8H_{16}O_2$  (М<sub>r</sub> 144,2). 1036600. [CAS: 149-57-5].

Рангсиз суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,91 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,425 атрофида.

Тегишли аралашмалар. Газ хроматография усули (2.2.28) ёрдамида аниқланади.

Намуна ҳажми: 1 мкл.

Синалаётган эритма: 0,2 г 2-этилгексан кислотасини 5 мл сув R да, суспензия холига келтирилади, устига 3 мл суюлтирилган хлорид кислота R ва 5 мл гексан R қўшиб, 1 мин давомида чайқатилади. Сўнгра аралашмалар қатлами ажратилгач, унинг юқори қатлами ишлатилади. 2-этилгексан кислотасини хроматографиялаш Амоксициллин натрий (0577) мақоласида кўрсатилган шароитида олиб борилади.

Аниқлашни чегараси: асосий ва эритувчи чўққиларидан ташқари барча чўққилар юзасининг йиғиндиси 2,5 % дан ошмаслиги керак.

**2-Этилгексан-1,3-диол [2-Ethylhexane-1,3-diol].**  $C_8H_{18}O_2$ . (М.м. 146,2). 1105900. [CAS: 94-96-2].

Бироз мойсимон суюқлик. Сувсиз спирт, 2-пропанол, пропиленгликол ва канакунжут мойида эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 0,942 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,451 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 244 °C атрофида.

**Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси-фенил)бутират] [Ethylene bis[3,3-di(3-(1,1-dimethyl-**

**ethyl)-4-hydroxyphenyl)butyrate]].**  $C_{50}H_{66}O_8$ . (М.м. 795). 1035900. [CAS: 32509-66-3].

Этиленбис[3,3-ди(3-учламчи-бутил-4-гидроксифенил)бутират].

Кристалл кукун. Сув ва петролейн эфирида амалда эримади, ацетон ва метанолда жуда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 165 °C атрофида.

**Этиленбис[3,3-ди(3-учламчи-бутил-4-гидроксифенил)бутират] [Ethylene bis[3,3-di(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)butyrate]].** 1035900. [CAS: 32509-66-3].

Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)бутират] R га қаралсин.

**Этиленгликоль [Ethylene glycol].**  $C_2H_6O_2$ . (М.м. 62,1). 1036100. [CAS: 107-21-1].

Этан-1,2-диол.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Шаффоф, бироз қовушқоқ, гигроскопик суюқлик. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 1,113 дан 1,115 гача.

$n_D^{20}$ : 1,432 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 198 °C атрофида.

Суюқланиш ҳарорати: – 12 °C атрофида.

Кислоталилик. 10 мл этиленгликолга 20 мл сув R ва 1 мл фенолфталеин эритмаси R қўшилади. 0,15 мл дан қўп бўлмаган 0,02 M натрий гидроксид эритмаси солинганда, эритма ранги пушти ранггача ўзгариши керак.

Сув (2.5.12): 0,2 % дан қўп эмас.

**Этиленгликоль монододецил эфири [Ethylene glycol monododecylether].**  $C_{14}H_{30}O_2$ . (М.м. 230,4). 1191900. [CAS: 4536-30-5].

2-(Додецилокси)этан-1-ол.

Рангсиз ёки оч яшил суюқлик.

**Этиленгликоль монометил эфири [Ethylene glycol monoethyl ether].**  $C_3H_8O_2$ . (М.м. 76,1). 1036300. [CAS: 109-86-4].

2-Метоксиэтанол.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз, суюқлик. Сув, ацетон ва, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,97 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,403 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 125 °C атрофида.

**Этиленгликоль моноэтил эфири [Ethylene glycol monomethyl ether].**  $C_4H_{10}O_2$ . (М.м. 90,1). 1036200. [CAS: 110-80-5].

2-Этоксиэтанол.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Шаффоф, рангсиз, суюқлик. Сув, ацетон ва, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,93 атрофида.

$n_D^{25}$ : 1,406 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 135 °C атрофида.

**Этилендиамин [Ethylenediamine].**  $C_2H_8N_2$ . (М.м. 60,1). 1036500. [CAS: 107-15-3].

Этан-1,2-диамин.

Шаффоф, рангсиз, тутайдиган суюқлик, кучли ишқорий хоссага эга. Сув ва 96 % спирт билан аралашади.

Қайнаш ҳарорати: 116 °C атрофида.

**(Этилендинитрил)тетрасирка кислота [(Ethylenedinitrilo)tetra-acetic acid].**  $C_{10}H_{16}N_2O_8$ .

(М.м. 292,2). 1105800. [CAS: 60-00-4].

*N,N'*-1,2-Этандиилбис[*N*-(карбоксиметил)глицин].

Эдет кислота. Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун. Сувда жуда кам эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 250 °C атрофида, парчаланиш билан.

**Этиленоксид [Ethylene oxide].**  $C_2H_4O$ . (М.м. 44,05). 1036400 [CAS: 75-21-8].

Оксиран.

Рангсиз, алангаланадиган газ. Сувда ва сувсиз спиртда жуда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 12 °C атрофида.

**Этиленоксид бошланғич эритмаси [Ethylene oxide stock solution].** 1036401.

Эритмаларни тайёрлашда олиб бориладиган ҳамма жараёнлар мўрили шкафта бажарилади. Қўл ва юзни ҳимоялашда полиэтилендан тайёрланган қўлқоп ва юзни ҳимоялаш учун ниқобдан фойдаланилади. Эритмалар герметик идишда, 4 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда совиткичда сақланади. Ҳамма текишувлар уч маротаба олиб борилади.

1 қисм натрий хлорид R ва 3 қисм майдаланган муз билан совитилган куруқ тоза пробиркага аста-секинлик билан газ ҳолатдаги этиленоксид R оқими юборилиб, пробирканинг ички деворида конденсирланишига имкон берилади. Аввалдан – 10 °C гача совитилган шиша шприц ёрдамида 300 мкл атрофида (тахминан 0,25 г этиленоксидга мос келади) суюқ этиленоксид R 50 мл макрогол 200 R1 га юборилади. Сўнгра абсорбирланган этиленоксидини миқдорини абсорбциялашдан аввалги ва кейинги миқдорини ( $M_{eo}$ ) тортиш усули билан аниқланади. Макрогол 200 R1 билан 100,0 мл ҳажмгача суюлтирилади. Қўллашдан аввал яхшилаб аралаштирилади.

Миқдорий таҳлил. 500 г/л магний хлорид R нинг сувсиз спиртдаги 10 мл суспензиясига, 20,0 мл 0,1 M хлорид кислотанинг спиртдаги эритмаси R қўшилади. Колба пробка билан беркитилиб, тўйинган эритма ҳосил бўлгунча чайқатилади ва эритма тиндириш учун бир кечага қолдирилади. 5,00 г бошланғич эритмадаги 2,5 г/л этиленоксид R колбага жойлаштирилиб, тортилади. 30 мин давомида ушлаб турилади ва потенциометрик усулда (2.2.20) 0,1 M калий гидроксид спиртли эритмаси R билан титрланади. Этиленоксид бошланғич эритмасини ўрнига, шу миқдордаги макрогол 200 R1 билан назорат тажрибаси ўтказилади. Этиленоксидини 1 г даги миқдорини миллиграммда қуйидаги формула билан ҳисобланади:

$$((V_0 - V_1) \times f \times 4,404) / m$$

бу ерда:

$V_0$  ва  $V_1$  - назорат ва синалаётган эритмаларни титрлашга сарф бўлган 0,1 M калий гидроксид спиртли эритмасининг ҳажми;

$f$  — 0,1 M калий гидроксид спиртли эритмасини тузатиш коэффициенти;

$m$  - синалаётган намуна массаси, г да.

**Этиленоксид бошланғич эритмаси R1 [Ethylene oxide stock solution R1].** 1036406.

Этиленоксид R нинг метанол R даги 50 г/л концентрацияли эритмаси.

Бунда савдода мавжуд бўлган реактивдан фойдаланилади ёки юкорида кўрсатилган аралашмалар каби эритма тайёрланади.

**Этиленоксид бошлангич эритмаси R2 [Ethylene oxide stock solution R2]. 1036408.**

50 г/л концентрацияли этиленоксид R1 ни метилхлорид R даги эритмаси.

Бунда савдода мавжуд бўлган реактивдан фойдаланилади ёки юкорида кўрсатилган аралашмалар каби эритма тайёрланади.

**Этиленоксид эритмаси [Ethylene oxide solution]. 1036402.**

Совитилган этиленоксид бошлангич эритмаси R нинг 2,5 мг этиленоксидига мос келадиган миқдори совитилган колбада тортиб олинади ва макрогол 200 R1 билан 50,0 г гача етказилиб, яхшилаб аралаштирилади. 2,5 г олинган эритма макрогол 200 R1 билан 25,0 мл гача етказилади (1 г эритмада 5 мкг этиленоксиди).

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

Эритмани Этиленоксид бошлангич эритмаси R ни ўрнига савдода мавжуд бўлган реактивлардан фойдаланиб, тегишли суялтиришлар орқали тайёрлаш мумкин.

**Этиленоксид эритмаси R1 [Ethylene oxide solution R1]. 1036403.**

1,0 мл (аниқ тортиб) совитилган бошлангич этиленоксид эритмаси R ни макрогол 200 R1 билан 50,0 мл ҳажмгача етказилади ва яхшилаб аралаштирилади. 2,5 г ҳосил бўлган эритмани макрогол 200 R1 билан 25,0 мл гача етказилади. Макрогол 200 R1 зичлиги 1,127 г/см<sup>3</sup> (20 °C) атрофида. Зичлик: 1,206 г/см<sup>3</sup> (20 °C) атрофида.  $n_D^{20}$ : 1,418 атрофида. Қайнаш ҳарорати: 213 °C атрофида.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

Эритмани Этиленоксид бошлангич эритмаси R ни ўрнига савдода мавжуд бўлган реактивлардан фойдаланиб, тегишли суялтиришлар орқали тайёрлаш мумкин.

**Этиленоксид эритмаси R2 [Ethylene oxide solution R2]. 1036404.**

1,00 г совитилган этиленоксид бошлангич эритмаси R ни (2,5 мг этиленоксидига мос келадиган) аввалдан тортилган 40,0 г совитилган макрогол 200 R1 сақлаган колбага жойлаштирилади ва аралаштирилади. 1 г эритмада 50 мкг этиленоксиди сақловчи эритма ҳосил қилиш учун унинг аниқ массаси аниқланади ва шу ҳисобланган масса бўйича суялтирилади. Эритмадан 10,00 г тортиб олиб, 30 мл сув R сақлаган колбага жойлаштирилиб, аралаштирилади ва сув R билан 50,0 мл (10 мкг/мл этиленоксиди) гача етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

Эритмани этиленоксид бошлангич эритмаси R ни ўрнига савдода мавжуд бўлган реактивлардан фойдаланиб, тегишли суялтиришлар орқали тайёрлаш мумкин.

**Этиленоксид эритмаси R3 [Ethylene oxide solution R3]. 1036405.**

10,0 мл этиленоксид эритмаси R2 ни сув R билан 50,0 мл (2 мкг/мл этиленоксид) гача етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Этиленоксид эритмаси R4 [Ethylene oxide solution R4]. 1036407.**

1,0 мл этиленоксид эритмаси R1 ни сув R билан 100,0 мл гача етказилади. 1,0 мл ҳосил бўлган эритмани сув R билан 25,0 мл гача етказилади.

**Этиленхлорид [Ethylenechloride]. C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>. (М.м. 99,0). 1036000. [CAS: 107-06-2].**

1,2-Дихлорэтан.

Шаффоф, рангсиз суюқлик. Тахминан 120 қисм сувда ва 2 қисм 96 % спиртда эрийди.

$d_{20}^{20}$ : 1,25 атрофида.

Ҳайдаш ҳарорати чегаралари (2.2.11). 82 °C дан 84 °C гача; 95 % дан кам бўлмаган миқдорда хайдалиши керак.

**N-Этилмаленимид [N-Ethylmaleimide]. C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 125,1). 1036700. [CAS: 128-53-0].**

1-Этил-1Н-пиррол-2,5-дион.

Рангсиз кристаллар. Сувда ўртача эрийди. 96 % спиртда осон эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 41 °C дан 45 °C гача.

Сақланиши: 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда.

**Этилметансульфонат [Ethyl methanesulfonate]. C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S. (М.м. 124,2). 1179300. [CAS: 62-50-0].**

Шаффоф, рангсиз суюқлик.

Миқдори: 99,0 % дан кам эмас.

Зичлик: 1,206 г/см<sup>3</sup> (20 °C) атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,418 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 213 °C атрофида.

**Этилметилкетон [Ethyl methyl ketone]. 1054100. [CAS: 78-93-3].**

Метиэтилкетон R га қаралсин.

**2-Этил-2-метилкаҳрабо кислота [2-Ethyl-2-methylsuccinic acid]. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 160,2). 1036800. [CAS: 631-31-2].**

2-Этил-2-метилбутанди кислота.

Суюқланиш ҳарорати: 104 °C дан 107 °C гача.

**Этилпарагидроксibenзоат [Ethyl parahydroxybenzoate]. 1035700. [CAS: 120-47-8].**

Этилпарагидроксibenзоат (0900) га қаралсин.

**2-Этилпирдин [2-Ethylpyridine]. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N. (М.м. 107,2). 1133400. [CAS: 100-71-0].**

Рангсиз ёки жигаррангсимон суюқлик.

$d_{20}^{20}$ : 0,939 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,496 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 149 °C атрофида.

**Этилтолуенсульфонат [Ethyltoluenesulfonate]. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S. (М.м. 200,3). 1191000. [CAS: 80-40-0].**

Этил 4-метилбензолсульфонат. Этил тозилат.

Миқдори: 97,0 % дан кам эмас.

Зичлик: 1,17 г/мл (25 °C) атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 160 °C атрофида

Суюқланиш ҳарорати: 33 °C атрофида.



**Этилформиат [Ethyl formate].**  $C_3H_6O_2$ . (М.м. 74,1). 1035600. [CAS: 109-94-4].

Этилметаноат.

Шаффоф, рангсиз, осон алангаланадиган суюқлик. Сувда осон эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_4^{20}$ : 0,919 атрофида.

$n_D^{20}$ : 1,36 атрофида.

Қайнаш ҳарорати: 54 °C атрофида.

**Этилцианоацетат [Ethyl cyanoacetate].**  $C_5H_7NO_2$ . (М.м. 113,1). 1035500. [CAS: 105-56-6].

Рангсиз ёки сўниқ-сарик рангли суюқлик. Сувда кам эрийди. 96 % спирт билан аралашади.

Қайнаш ҳарорати: 205 °C дан 209 °C гача парчалануш билан.

**Этион [Ethion].**  $C_9H_{22}O_4P_2S_4$ . (М.м. 384,5). 1127100. [CAS: 563-12-2].

Суюқланиш ҳарорати: – 24 °C дан – 25 °C гача.

Мос стандарт намуна эритмаси (10 нг/мкл циклогександаги) ишлатилиши мумкин.

**Этоксихризоидин гидрохлорид [Ethoxychrysoidine hydrochloride].**  $C_{14}H_{17}ClN_4O$ . (М.м. 292,8). 1035200. [CAS: 2313-87-3].

4-[(4-Этоксифенил)диазенил]фенилен-1,3-диамин гидрохлорид.

Қизилсимон рангли кукун, 96 % спиртда эрийди.

**Этоксихризоидин эритмаси [Ethoxychrysoidine solution].** 1035201.

1 г/л *этоксихризоидин гидрохлорид R* 96 % спирт *R1* даги эритмаси.

*Сезувчанликка синов.* 5 мл суюлтирилган *хлорид кислота R* ва 0,05 мл *этоксихризоидин эритма аралашмасига* 0,05 мл 0,0167 М *бромид-бромат эритмаси* қўшилади. Эритма ранги 2 мин давомида қизилдан оч сарик ранггача ўзгариши керак.

**Эуглобулин, одамдан олинган [Euglobulins, human].** 1037200.

Тайёрлаш учун антикоагулянт эритмага (масалан, натрий цитрат эритмаси) янги йиғиб олинган одам қони ёки одамга қон қуйиш учун фойдаланиладиган, эндигина сақланиш муддатидан ўтган қонларни сақлаш учун қўлланиладиган пластмасса контейнерларда йиғилган одам қони ишлатилади. Ҳар қандай гемолизланган қон ташлаб юборилади. Кам миқдордаги тромбоцитларни сақловчи супернатант плазмасини олиш учун 15 °C ҳароратда, 1500 g дан 1800 g гача бўлган тезланишда центрифугаланади. Бир хил қон гуруҳидан олинган плазмаларни аралаштириш мумкин.

1 л қон плазмаларига 75 г *барий сульфат R* қўшиб, 30 мин давомида чайқатилади, сўнгра 15 °C ҳароратда 15000 g тезланишда центрифугаланади ва чўкма устидаги тиниқ суюқлик ажратиб олинади. Ажратилган суюқлик устига 10 мл 0,2 мг/мл *апротинин R* эритмаси қўшилади ва аралашиб кетгунча чайқатилади. Минимал сифими 30 литрли контейнернинг 4 °C ҳароратдаги камерасига 25 литр 4 °C ҳароратгача совитилган *дистилланган сув R* қуйилиб, устига 500 г атрофида каттик углерод диоксида солинади ва шу заҳоти аралаштириб турган ҳолда, плазмалардан олинган чўкма устидаги суюқлик қўшилганда, оқ чўкма ҳосил бўлади. Чўкмани чўктириш учун 4 °C ҳароратда 10-15 соатга қолдирилади. Сифонлаш ёрдамида чўкма устидаги шаффоф суюқлик олиб

ташланади. Чўкма 4 °C ҳароратда центрифугаланиб, йиғиб олинади. Чўкма механик диспергирлаш орқали 500 мл *сув, дистилланган R* билан 4 °C ҳароратда суспензияланиб, 5 мин давомида чайқатилади ва чўкмани 4 °C ҳароратда ажратиб, центрифугаланади. Чўкма 9 г/л *натрий хлорид R* ва 0,9 г/л *натрий цитрат R* сақлаган, 60 мл эритмада механик диспергирланади ва pH муҳитни 10 г/л натрий гидроксид эритмаси билан 7,2-7,4 гача етказилади. Чўкма шиша фильтр орқали филтрланади. Олинган чўкма тегишли асбоб ёрдамида майдаланади. Фильтр ва ҳовонча 40 мл 9 г/л *натрий хлорид R* ва 0,9 г/л *натрий цитрат R* сақлаган эритма билан ювилади ва шу эритма билан 100 мл ҳажмгача суюлтирилади. Лиофилизация қилинади. Одатда эуглобулинни 1 л одам плазмасидан чиқиш унуми 6 г дан 8 г гача ташкил этади.

*Яроқлилик синов.* 30 г/л бука альбумини сақлаганга тенг бўлган *фосфат буфер эритмаси pH 7,2 R* дан фойдаланиб, эритма тайёрланади. Диаметри 8 мм бўлган, сув ҳаммомида 37 °C ҳароратига жойлаштирилган синов найчасига 10 ХБ/мл фаолликга эга бўлган стрептокиназа сақловчи 0,1 мл стрептокиназа солиштирилувчи эритмаси ва 20 ХБ/мл сақловчи 0,1 мл *одам тромбини R* эритмаси солинади. Тезлик билан 1 мл 10 мг/мл одам эуглобулин сақлаган эритма қўшилади. 10 сек дан кам вақтда қалин қуйқа ҳосил бўлиши керак. Одам эуглобулин эритмаси қўйилган вақт билан қуйқанинг парчалануш вақти белгиланади. Лизис вақти 15 мин дан кўп бўлмаслиги керак.

*Сақланиши:* курук жойда, 4 °C ҳароратда. Яроқлилик муддати 1 йил.

**Эуглобулинлар, букадан олинган [Euglobulins, bovine].** 1037100.

Антикоагулянт эритмасига (масалан, натрий цитрат эритмаси) янги йиғиб олинган бука қонидан фойдаланилади. Ҳар қандай гемолизланган қон ташлаб юборилади. Тромбоцитларнинг миқдори кам бўлган плазма супернатантини олиш учун 1500 g дан 1800 g гача тезланишда, 15 °C дан 20 °C гача бўлган ҳароратда центрифугаланади.

1 литр бука қони плазмасига 75 г *барий сульфат R* қўшилади, 30 мин давомида чайқатилади, сўнгра 1500 g дан 1800 g гача тезланишда, 15 °C дан 20 °C гача бўлган ҳароратда центрифугаланади ва чўкма устидаги шаффоф суюқлик ажратиб олинади. 10 мл 0,2 мг/мл *апротинин R* эритмаси қўшилади ва аралашиб кетгунча чайқатилади. Ҳарорати 4 °C бўлган минимал сифими 30 литрли контейнер камерасига 4 °C гача совитилган 25 литр *дистилланган сув R* солинади, устига 500 г атрофида каттик углерод диоксида қўшилади ва шу заҳотиёқ аралаштириб турган ҳолда, плазмадан ажратиб олинган чўкма устидаги шаффоф суюқлик қўшилади. Оқ чўкма ҳосил бўлади. Чўкмани тўлиқ чўктириш учун 4 °C ҳароратда 10 соатдан 15 соатгача сақланади. Чўкма устидаги шаффоф суюқликини сифон ёрдамида ажратилади. Чўкмани 4 °C ҳароратда центрафугалаб, йиғилади. Чўкмани 4 °C ҳароратда 500 мл *дистилланган сув R* билан механик диспергирлаш орқали суспензияланади ва 5 мин давомида чайқатилиб, чўкмани 4 °C ҳароратда центрифугаланади. Чўкма 9 г/л *натрий хлорид R* ва 0,9 г/л *натрий цитрат R* сақлаган 60 мл эритмада механик диспергирланади. Эритма pH муҳитини 10 г/л *натрий гидроксиди R* эритмаси билан 7,2 дан 7,4 гача келтирилади ва шиша фильтр орқали филтрланади. Ҳосил қилинган чўкмани ҳовончада майдаланади. Фильтр ва ҳовончани 9 г/л *натрий хлорид R* ва 0,9 г/л *натрий*

*цитрат R* сақлаган 40 мл эритма билан ювилади, шу эритма билан 100 мл ҳажмгача етказилади ва лиофилизацияланади. Одатда 1 литр бука плазмасида эуглобулинни чиқиш унуми 6 г — 8 г ни ташкил этади.

**Яроқлилик синов.** Таркибида 30 г/л бука альбумин *R* сақлаган, фосфатли буфер эритма *pH* 7,4 *R* дан фойдаланиб, эритма тайёрланади. Ҳарорати 37 °C бўлган сув ҳаммомига жойлаштирилган диаметри 8 мм синов найчасига 100 МЕ/мл сақлаган 0,2 мл урокиназа солиштирилувчи эритмаси ва 20 МЕ/мл сақлаган 0,1 мл одам тромбин *R* эритмаси солинади. Тезлик билан миллилитр ҳисобида 10 мг бука эуглобулинлари сақлаган 0,5 мл эритма қўшилади. 10 секунд дан кам вақтда қуюқ куйка ҳосил бўлиши керак. Бука эуглобулинлари эритмасини қўшилган вақтнинг ўтган оралиғи билан куйкани парчаланиш вақти белгиланади. Лизис вақти 15 мин дан кўп бўлмаслиги керак.

**Сақланиши:** куруқ жойда, 4 °C ҳароратда. Яроқлилик муддати 1 йил.

**Эфир [Ether].**  $C_4H_{10}O$ . (М.м. 74,1). 1035000. [CAS: 60-29-7].

Шаффоф, рангсиз, учувчан, жуда ҳаракатчан, осон алангаланадиган суюқлик. Гигроскопик, сувда эрийди, 96 % спирт билан аралашади.

$d_{20}^{20}$ : 0,713 дан 0,715 гача.

**Қайнаш ҳарорати:** 34 °C дан 35 °C гача.

**Агар эфир пероксид синовидан ўтмаса, ҳайдалмайди.**

**Пероксидлар.** 8 мл калий йодидли крахмал эритмаси *R* билан сиғими 12 мл ва диаметри 1,5 см атрофида бўлган, зич ёпиладиган тикинли цилиндрга куйилади, синовдаги эфир билан тўлик тўлдирилади. Интенсив равишда чайқатилади ва қоронғи жойда 30 мин давомида сақланади; ранги ўзгармаслиги керак.

Этикеткада ҳар қандай қўшилган стабилизаторни номи ва концентрацияси кўрсатилади.

**Сақланиши:** ёруғликдан химояланган жойда, герметик идишларда ва 15 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда.

**Эфир, пероксидлар сақламаган [Ether, peroxide-free].** 1035100.

**Наркоз учун эфир (0367)** га қаралсин.

**Эхинакозид [Echinacoside].**  $C_{35}H_{46}O_{20}$ . (М.м. 786,5). 1159400. [CAS: 82854-37-3].

$\beta$ -(3',4'-Дигидроксифенил)-этил-*O*- $\alpha$ -L-рамнопиранозил (1→3)-*O*- $\beta$ -D-[ $\beta$ -D-глюкопиранозил (1→6)]-(4-*O*-кофеил)-глюкопиранозид.

Ҳидсиз, сўниқ сариқ рангли кукун.

**ЮҚХ алюминий оксидининг пластинкаси G [TLC aluminium oxide G plate].** 1165200.

Алюминий оксиди қатлами билан қопланган (заррачалар ўлчами 5 дан 40 мкм гача), боғловчи модда сифатида 10 % атрофида кальций сульфат гемигидрати сақлаган металл, шиша ёки пластик ташувчи:.

**ЮҚХ аминополиэфирларни текшириш учун силикагель қатламли пластинка [TLC silica gel plate for aminopolyether test].** 1172700.

**Силикагель қатламли ЮҚХ пластинкаси** 5-10 сек йодплатинали реактив *R* га солинади. Хона ҳароратида 12 соат давомида ёруғликдан химояланган жойда куриштилади.

**Сақланиши:** тайёрлангандан сўнг 30 сутка ичида фойдаланади, ёруғликдан химояланган жойда, очик контейнерда.

**ЮҚХ октадецил силикагель  $F_{254}$  пластинкаси [TLC octadecylsilyl silica gel  $F_{254}$  plate].** 1146600.

Октадецил силикагель қатлами билан қопланган металл, шиша ёки пластмасса ташувчи. 254 нм тўлқин узунлиги да спектрнинг УБ-соҳасида максимал ютилиши билан флюоресцент индикатори сақлайди.

**ЮҚХ октадецилсилил, хиралларни ажратиш учун силикагель қатламли пластинкаси [TLC silica gel plate for chiral separations, octadecylsilyl].** 1137700.

$Cu^{2+}$  ионлари ва хирал тоза гидроксипролин сингдирилган, октадецилсиликагель қатлами билан қопланган металл, шиша ёки пластинк ташувчи. Пластинка органик боғловчи модда сақлаши мумкин.

**ЮҚХ силанизирланган силикагель қатламли пластинкаси [TLC silica gel, silanised plate].** 1117100.

Мос қалинликдаги ва заррачалар ўлчамига (ўлчами майда заррачали пластинка учун одатда 2 мкм дан 10 мкм гача (юқори самарали юпқа қатламли хроматография (ЮСЮҚХ)) ва 5 мкм дан 40 мкм гача оддий ЮҚХ пластинкаси учун) эга бўлган, силанланган силикагель қатлами билан қопланган шиша, металл ёки пластикдан иборат таглик. Зарурат бўлса, қўлланиладиган синовларда сорбент номидан кейин заррачалар ўлчами кўрсатилади.

Сорбент боғловчи органик модда сақлаши мумкин.

**Хроматографик ажратиш қобилияти.** 0,1 г дан метилаурат *R*, метилмеристат *R*, метилпальмитат *R* ва метилстеарат *R* сиғими 250 мл бўлган конуссимон қолбага солинади, 40 мл калий гидроксиднинг спиртдаги эритмаси *R* қўшилади ва 1 соат давомида сув ҳаммомида қайта оқимли конденсатор билан қиздирилади. Совитилади, эритма 100 мл сув *R* ёрдамида ажратиш воронкасига солинади, суюлтирилган хлорид кислота *R* билан кислотали муҳитда *pH* 2 дан 3 гача келтирилади ва ҳар бири 10 мл дан бўлган учта қисм метиленхлорид *R* билан чайқатилади. Бирлашган метиленхлоридли ажрал-малар сувсиз натрий сульфат *R* устида куриштилади, филтрланади ва сув ҳаммомида қуритилганча бўғлатилади. Куруқ қолдик 50 мл метиленхлорид *R* (синаладиган эритма) да эритилади. Аниқлаш ЮҚХ усулида (2.2.27), силанизирланган силикагель қатламли ЮҚХ пластинка-си *R* дан фойдаланган ҳолда амалга оширилади. Пластинкага керакли ҳажмда синаладиган эритмадан учта нуктага томизилади (10 мкл атрофида оддий ЮҚХ пластинкаси учун ва 1 мкл дан 2 мкл гача майда ўлчамли заррачалар учун ЮСЮҚХ пластинка). 99,8 % сирка кислота *R* – сув *R* – диоксан *R* (10:25:65) эритувчилар тизимида хроматографияланади. Эритувчи-лар фронти пластинка узунлигининг учдан икки қисмини кесиб ўтганда, уни камерадан чиқарилади ва 30 мин давомида 120 °C ҳароратда куриштилади. Пластинка совитилади, 2-пропанол *R* даги 35 г/л фосфор-молибден кислота *R* билан пуркалади ва доғлар пайдо бўлгунча 150 °C ҳароратда қиздирилади. Сўнг оқ рангли фон ҳосил бўлгунча, аммиак буғи билан ишлов берилади. Агар унда тўртта аниқ ажратилган доғлар кўринадиган бўлса, пластинка яроқли деб ҳисобланади.

**ЮҚХ силианизланган силикагель F<sub>254</sub> қатламли пластинкаси [TLC silica gel F<sub>254</sub>, silanised plate]. 1117200.**

Силианизланган силикагель қатламли ЮҚХ пластинкаси R га қўйилган талабларга қуйидаги модификациялар билан жавоб бериши керак. 254 нм бўлган тўлқин узунлигида ютилиш максимумли флуоресцент индикатор сақлайди.

**ЮҚХ силикагель F<sub>254</sub> қатламли пластинка [TLC silica gel F<sub>254</sub> plate]. 1116800.**

Силикагель қатламли ЮҚХ пластинкаси R учун қуйидаги ўзгаришлари бўлган талабларга жавоб бериши керак. 254 нм бўлган тўлқин узунлигидаги ютилиш максимумли флуоресцент индикатор сақлайди.

Флуоресценцияни сўниши. Пластинкани бешта нуқта-сига кетма-кетликда ортиб борувчи ҳажмда 1 мкл дан 10 мкл гача оддий ЮҚХ пластинкаси учун ва 0,2 мкл дан 2 мкл гача ЮСЮҚХ пластинкаси учун 1 г/л бензой кислота R нинг этанол, сувсиз R – циклогексан R (15:85) эритувчилар аралашмасидаги 1 г/л эритмасидан томизилади. Ўша эритувчилар аралашмасида хроматографияланади. Эритувчи fronti пластинканинг ярмидан ўтганида, уни камерадан чиқарилади ва эритувчилар буғланиб кетгунча қурилади. Пластинкани 254 нм тўлқин узунлигида УБ нурида кўрилади. Оддий ЮҚХ пластинкаларида бензой кислотаси флуоресцент фонда қора доғлар кўринишида аниқланиши керак, тахминан хроматограмманинг ўртасида 2 мкг ва ундан ортиқ миқдорда томизилади. ЮСЮҚХ пластинкаларида бензой кислота флуоресцент фонда қора доғлар кўринишида аниқланиши керак, хроматограмманинг ўртасида 0,2 мкг ва ундан ортиқ миқдорда томизилади.

**ЮҚХ силикагель G қатламли пластинкаси [TLC silica gel G plate]. 1116900.**

Силикагель қатламли ЮҚХ пластинкаси R учун қуйидаги ўзгаришлари бўлган талабларга жавоб бериши керак. Боғловчи модда сифатида кальций сульфат яримгидратини сақлайди.

**ЮҚХ силикагель GF<sub>254</sub> қатламли пластинкаси [TLC silica gel GF<sub>254</sub> plate]. 1117000.**

Силикагель қатламли ЮҚХ пластинкаси R учун қуйидаги ўзгаришлари бўлган талабларга жавоб бериши керак. Боғловчи модда сифатида кальций сульфат гемигидрати ва 254 нм тўлқин узунлигида ютилиш максимумига эга бўлган флуоресцентли индикатор сақлайди.

Флуоресценцияни сўниши. Силикагель қатламли ЮҚХ пластинкаси F<sub>245</sub> R учун ўрнатилган талабларга жавоб бериши керак.

**ЮҚХ силикагель қатламли пластинка [TLC silica gel plate]. 1116700.**

Мос калинликдаги ва мос заррачалар ўлчамига эга бўлган силикагель қатлами билан қопланган, шиша, металл ёки пластикдан иборат таглик, заррачалар ўлчами (одатда 2 мкм дан 10 мкм гача ўлчами майда заррачали пластинка учун (юқори самарали юпқа қатламли хроматография (ЮСЮҚХ) ва 5 мкм дан 40 мкм гача оддий ЮҚХ пластинкаси учун). Зарур бўлганда, қўлланиладиган синовларда сорбент номидан кейин заррачалар ўлчами кўрсатилади.

Сорбент таркибида органик боғловчи модда сақлаши мумкин.

Хроматографик ажратиш қобилияти.

ЮҚХ пластинкаси R яроқлилигини аниқлаш учун зарур бўлган эритма ҳажми пластинкага томизилади (оддий пластинка учун 10 мкл ва 1 мкл дан 2 мкл гача ўлчами майда заррача ли пластинка учун). Метанол R – толуол R (20:80) эритувчилар системасида хроматографияланади. Эритувчилар fronti пластинка узунлигининг учдан икки қисмини кесиб ўтганда, у яроқли деб ҳисобланади. Агар унда тўртта аниқ ажратилган доғлар кўринса, яшил бромрезол доғи R<sub>F</sub> 0,15 куп бўлмаган, метилоранж доғи R<sub>F</sub> 0,1 дан 0,25 гача бўлган оралигида, метилкизил доғи R<sub>F</sub> 0,35 дан 0,55 гача бўлган оралигида, судан қизил G доғи R<sub>F</sub> 0,75 дан 0,98 гача бўлган оралигида ҳосил бўлади.

**ЮҚХ целлюлоза пластинкаси [TLC cellulose plate]. 1191400.**

Целлюлоза қатлами билан қопланган металл, шиша ёки пластмасса ташувчи.

**Қалай [Tin]. Sn. (А.м. 118,7). 1090800. [CAS: 7440-31-5].**

Кумушсимон-оқ рангли гранулалар. Хлорид кислотада водород ажралиши билан эрийди.

Мишьяк (2.4.2, А усул). 0,001 % (10 ppm) дан кўп эмас. Аниқлаш 0,1 г дан амалга оширилади.

**Қалай (II) хлорид [Stannous chloride]. SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. (М.м. 225,6). 1085000. [CAS: 10025-69-1].**

Қалай дихлорид дигидрат.

Миқдори: 97,0 % кам бўлмаган SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O.

Рангсиз кристаллар. Сувда жуда осон эрувчан, 96 % спиртда, 99,8 % сирка кислотада, суолтирилган ва концентранган хлорид кислотада осон эрийди.

Миқдорий таҳлил. Зич беркитилган шиша тиқинли колбага 0,500 г солинади, 15 мл хлорид кислота R да эритилади, 10 мл сув R ва 5 мл хлороформ R қўшилади. 0,05 М калий йодат эритмаси билан хлороформ қатлами рангсизлангунча тезда титрланади.

1 мл 0,05 М калий йодат эритмаси 22,56 мг SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O га мос келади.

**Қалай (II) хлорид эритмаси [Stannous chloride solution]. 1085001.**

20 г қалай R 85 мл хлорид кислота R билан водород ажралиши тугагунга қадар қиздирилади, совитилади.

Сақланиши: ортиқча қалай R эритма устида, ҳаводан ҳимоя қилган ҳолда.

**Қалай (II) хлорид эритмаси R1 [Stannous chloride solution R1]. 1085002.**

Қалай (II) хлорид эритмаси R ишлатилишидан аввал суолтирилган хлорид кислотаси R (1:10) билан суолтирилади.

**Қалай (II) хлорид эритмаси R2 [Stannous chloride solution R2]. 1085003.**

8 г қалай (II) хлорид R га 100 мл 20 % (ҳажм/ҳажм) хлорид кислота эритмаси R дан қўшилади, эригунга қадар чайқатилади, керак бўлса сув ҳаммомида 50 °C ҳароратда қиздирилади ва 15 мин давомида азот R ўтказилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Қалай синов тўплами, ярим миқдордаги [Tin test kit, semi-quantitative]. 1194100.**

Қалай-тест-тасмалари ва 10-200 мкг/мл диапазонда сувли эритмаларда қалайни аниқлаш учун реагентлар йиғмасидан ташкил топган, савдода мавжуд реагентлар тўплами.

**Қаҳрабо кислота [Succinic acid].**  $C_4H_6O_4$ .  
(М.м. 118,1). 1085600. [CAS: 110-15-6].

Бутанди кислота.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун, ёки рангсиз кристаллар. Сув ва 96 % спиртда эрийди.

Суюқланиш ҳарорати: 184 °C дан 187 °C гача

**Қон ивиши V омил эритмаси [Coagulation factor V solution].** 1021400.

Қон ивиши V омил эритмаси қуйидаги усул билан тайёрланиши керак ёки VIII омилдан ташқари, бошқа ҳар қандай усул билан V омил реактиви янги оксалатланган буқа плазмасидан.

Қон ивиши V омил эритмаси қуйидаги усул ёки VIII омилдан ташқари, бошқа ҳар қандай усул ёрдамида тайёрланиши мумкин.

V омил реактиви янги оксалатланган буқа плазмасидан 4 °C да ҳароратда тайёрланган аммоний сульфат R нинг тўйинган эритмаси билан 4 °C ҳароратда фракцияларга ажратиб тайёрланади. 38 % дан 50 % гача тўйиниш оралиғида чўкадиган, таркибида VIII омил билан унча ифлосланмаган V омил тутувчи фракция ажратиб олинади. Аммоний сульфат диализ билан йўқотилади ва одам янги қон плазмаси таркибида мавжуд бўладиган, V омил миқдори 10 % дан 20 % гача тутган эритма ҳосил бўлгунча натрий хлорид R 9 г/л эритмаси билан суюлтирилади.

V омил миқдорини аниқлаш. Имидазол буфер эритмаси pH 7,3 R нинг, таркиби 1 ҳажм препаратга тегиш-лича 10 ва 20 ҳажм буфер эритмасидан иборат V омилнинг иккита суюлтирилган эритмаси тайёрланади. Ҳар бир эритма қуйидагича синовдан ўтказилади: 0,1 мл V омил этишмайдиган миқдордаги таркибли плазма субстрати R, 0,1 мл синалаётган эритма, 0,1 мл термобластин R ва 3,5 г/мл кальций хлорид R эритмасидан 0,1 мл аралаштирилади ва қон ивиш вақти, яъни кальций хлорид қўшилган вақти ва фибрин ҳосил бўлиши биринчи белгиси пайдо бўлгунча оралиқ ўлчанади, бунини кўз билан ёки тегишли асбоблар ёрдамида кузатиш мумкин. Шундай усулда, таркиби тегишлича 1 ҳажм ўндаги (100 % V омилга эквивалент), 1 ҳажм 50 (20 %), 1 ҳажм 100 (10 %), 1 ҳажм 1000 даги (1 %), имидазол буфер эритмаси pH 7,3 R даги одам оддий плазмаси тўртта эритмасининг қон ивиш вақти (иккита параллел ўлчаш) аниқланади. Икки ёқлама логарифмик қоғоздан фойдаланиб, одам плазмаси ҳар бир эритмаси учун қон ивиш вақтининг ўртача қиймати V омилнинг фоизлардаги миқдорига эквивалент ҳолда, фоизларда, киритилади ва интерполяция ёрдамида, V омилнинг иккита суюлтирилган эритмалари учун V омил миқдори фоизларда аниқланади. Иккита натижанинг ўртача қиймати синаладиган эритмадаги V омил миқдорини фоизларда беради.

Сақланиши: эритма музлатилган ҳолда, – 20 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақланади.

**Қуён эритроцитлари суспензияси [Rabbit erythrocyte suspension].** 1074500.

Қуён эритроцитларининг 1,6 % (ҳажм/ҳажм) суспензияси қуйидагича тайёрланади: 15 мл янги олинган қуён қони шиша шарчалар билан силкитиш оркали фибриндан тозаланади, сўнгра 10 мин давомида 2000 g

тезланиш билан центрифугаланади ва ҳар бири 30 мл дан бўлган 9 г/л натрий хлорид R эритмасининг 3 қисми билан эритроцитлар ювилади. 1,6 мл эритроцитлар суспензияси фосфатли буфер pH 7,2 R – 9 г/л натрий хлорид R (1:9) эритмалари аралашмаси билан 100 мл ҳажмга етказилади.

**Қум [Sand].** 1075800.

Оқ ёки бироз кулрангсимон рангли кремний диоксидининг дончалари, заррачалар ўлчами 150 мкм дан 300 мкм гача.

**Қўрғошин (II) ацетат [Lead acetate].**

$C_4H_6O_4Pb \cdot 3H_2O$ . (М.м. 379,3). 1048100. [CAS: 6080-56-4]. Қўрғошин ди-ацетат.

Рангсиз кристаллар, ҳавода учувчан. Сувда осон эрийди, 96 % спиртда эрийди.

**Қўрғошин (II) ацетат эритмаси [Lead acetate solution].** 1048103.

95 г/л қўрғошин ацетат R, углерод диоксиди сақламаган сув R даги эритмаси.

**Қўрғошин (II) нитрат [Lead nitrate].**  $Pb(NO_3)_2$ .

(М.м. 331,2). 1048300. [CAS: 10099-74-8].

Қўрғошин динитрат.

Оқ ёки деярли оқ рангли кристалл кукун ёки рангсиз кристаллар. Сувда осон эрийди.

**Қўрғошин (II) нитрат эритмаси [Lead nitrate solution].** 1048301.

33 г/л қўрғошин (II) нитрат R эритмаси.

**Қўрғошин (II) субацетат эритмаси [Lead subacetate solution].** 1048400. [CAS: 1335-32-6].

Қўрғошин ацетат асосий эритмаси.

Тахминан  $C_8H_{14}O_{10}Pb_3$  формулага мос келувчи бирикмалар кўринишида 16,7 % (м/м) кам бўлмаган ва 17,4 % (м/м) кўп бўлмаган Pb (А.м. 207,2) сақлайди.

40,0 г қўрғошин (II) ацетат R 90 мл углерод диоксиди сақламаган сув R да эритилади. Эритманинг pH 7,5 гача натрий гидроксид концентрланган эритмаси R билан етказилади, центрифугаланади ва чўкма устидаги шаффоф, рангсиз эритма ишлатилади.

Яхши беркитилган контейнерда сақланади, сақланганда эритма шаффоф бўлиши керак.

**Қўрғошин (IV) оксид [Lead dioxide].**  $PbO_2$ .

(М.м. 239,2). 1048200. [CAS: 1309-60-0].

Қиздирганда кислород ажратади, тўқ-жигарранг кукун. Сувда амалда эримади, хлор ажралиши билан хлорид кислотада эрийди. Водород пероксид, оксалат кислота ёки бошқа қайтарувчи реагентлар иштирокида суюлтирилган нитрат кислотада эрийди, ишқорий металл гидроксидларининг иссиқ концентрланган эритмаларида эрийди.

**Қўрғошин-ацетат қоғози [Lead acetate paper].** 1048102.

Зичлиги 80 г/м<sup>2</sup> атрофида бўлган фильтр қоғоз суюлтирилган сирка кислота R — қўрғошин (II) ацетат эритмаси R (1:10) аралашмасига ботирилади, сўнгра олиб қурилади ва 15 мм × 40 мм ўлчамли тасмаларга ажратиб кесилади.

**Қўрғошин-ацетатли пахта [Lead acetate cotton].** 1048101.

Гигроскопик пахтани суюлтирилган сирка кислота *R* — қўрғошин (II) ацетат эритмаси *R* (1:10) эритмалар аралашмасига ботирилади.

Пахтани сикмасдан, ортиқча микдордаги суюқлик олиб ташланади, бир неча қават филтр коғозга жойланади ва хавода қурилади.

Сақланиши: герметик идишда.

**Қутбли моддаларга нисбатан фаолсизлантирилган полиэтиленгликоль [Polyethyleneglycol, polar-deactivated].** 1179000.

Газ хроматографияси учун стационар фаза.

**SDS-PAGE намуналарини (концентрланган) тайёрлаш учун буфер эритма [SDS-PAGE sample buffer (concentrated)].** 1115000.

1,89 г *трис*(гидроксиметил)аминометан *R*, 5,0 г натрий лаурилсульфат *R*, 50 мг бромфенол кўки *R* ва 25,0 мл глицерин *R* 100 мл сув *R* да эритилади. Хлорид кислота *R* билан эритманинг pH 6,8 га ва сув *R* билан ҳажми 125 мл гача етказилади.

**SDS-PAGE учун ишчи буфер эритма [SDS-PAGE running buffer].** 1114900.

151,4 г *трис*(гидроксиметил)аминометан *R*, 721,0 г глицин *R* ва 50,0 г натрий лаурилсульфат *R* сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан ҳажми 5000 мл гача етказилади. Фойдаланишидан олдин сув *R* билан 10 марта суюлтирилади ва аралаштирилади. Ҳосил бўлган эритманинг pH (2.2.3) 8,1 дан 8,8 гача бўлиши керак.

**SDS-PAGE учун қайтарилиш шароитларда (концентрланган) намуналар тайёрлаш учун буфер эритма [SDS-PAGE sample buffer for reducing conditions (concentrated)].** 1122100.

3,78 г *трис*(гидроксиметил)аминометан *R*, 10,0 г натрий дodeцисулфат *R*, 100 мг бромфенол кўки *R* ва 50,0 мл глицерин *R* 200 мл сув *R* да эритилади. Олинган эритмага 25,0 мл 2-меркаптоэтанол *R* қўшилади, хлорид кислота *R* билан эритманинг pH (2.2.3) 6,8 гача ва эритма ҳажми сув *R* билан 250,0 мл гача етказилади.

Баъзи ҳолларда, қайтарувчи модда сифатида 2-меркаптоэтанолнинг ўрнига дитиотреитол ҳам қўлланилиши мумкин. Бу ҳолатда намуна тайёрлаш учун буфер эритма қуйидагича тайёрланади: 3,78 г *трис*(гидроксиметил)аминометан *R*, 10,0 г натрий дodeцисулфат *R*, 100 мг бромфенол кўки *R* ва 50,0 мл глицерин *R* 200 мл сув *R* да эритилади. Хлорид кислота *R* билан эритма pH (2.2.3) 6,8 га ва эритма ҳажми сув *R* билан 250,0 мл гача етказилади. Эритма ишлатилишидан аввал якуний концентрация 100 мМ гача дитиотреитол *R* қўшилади.

03/2021:40102

#### 4.1.2. МИҚДОРИЙ ТАРКИБИНИ СИНАШ УЧУН ЭТАЛОН ЭРИТМАЛАР

**Алюминий эталон эритмаси (10 ppm Al)** [Aluminium standard solution (10 ppm Al)]. 5000201.

1,39 г  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи алюминий нитрат *R* тортими сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Алюминий эталон эритмаси (100 ppm Al)** [Aluminium standard solution (100 ppm Al)]. 5000203.

8,947 г алюминий хлорид *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Алюминий эталон эритмаси (2 ppm Al)** [Aluminium standard solution (2 ppm Al)]. 5000202.

0,352 г  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи алюминий-калий сульфати *R* тортими 10 мл суюлтирилган сульфат кислота *R* да эритилади ва эритма ҳажмини сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Алюминий эталон эритмаси (200 ppm Al)** [Aluminium standard solution (200 ppm Al)]. 5000200.

0,352 г  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи алюминий-калий сульфат *R* тортими сув *R* да эритилади, 10 мл суюлтирилган сульфат кислотаси *R* қўшилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Алюминий эталон эритмаси (5 ppm Al).** [Aluminium standard solution (5 ppm Al)]. 50006600.

0,695 г  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи алюминий нитрат *R* тортими сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади. Эритмани фойдаланишидан аввал сув *R* билан 100 марта суюлтирилади. Мукобил сифатида маълум микдордаги алюминий (5 ppm Al) сақлаган савдода мавжуд бўлган стандарт эритмадан фойдаланилади.

**Аммоний эталон эритмаси (1 ppm NH<sub>4</sub>)** [Ammonium standard solution (1 ppm NH<sub>4</sub>)]. 5000302.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин аммоний эталон эритмаси (2,5 ppm NH<sub>4</sub>) *R* ни 2,5 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Аммоний эталон эритмаси (100 ppm NH<sub>4</sub>)** [Ammonium standard solution (100 ppm NH<sub>4</sub>)]. 5000300.

0,741 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$  га мос келувчи аммоний хлорид *R* тортими сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади. Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 мл олинган эритмани сув *R* билан 25 мл гача етказилади.

**Аммоний эталон эритмаси (2,5 ppm NH<sub>4</sub>)** [Ammonium standard solution (2,5 ppm NH<sub>4</sub>)]. 5000301.

0,741 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$  га мос келувчи аммоний хлорид *R* тортими сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Аммоний эталон эритмаси (3 ppm NH<sub>4</sub>)** [Ammonium standard solution (3 ppm NH<sub>4</sub>)]. 50006100.

0,889 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$  га мос келувчи аммоний хлорид *R* тортими сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Ацетальдегид эталон эритмаси (100 ppm C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O) R1**  
[Acetaldehyde standard solution (100 ppm C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O) R1]. 5000101.

1,0 г *ацетальдегид R сув R* да эритилади ва эритма ҳажмининг шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади. 5,0 мл олинган эритма *сув R* билан 500,0 мл ҳажмгача етказилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Ацетальдегид эталон эритмаси (100 ppm C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)**  
[Acetaldehyde standard solution (100 ppm C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)]. 5000100.

1,0 г *ацетальдегид R 2-пропанол R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади. 5,0 мл олинган эритмани *2-пропанол R* билан 500,0 мл ҳажмгача етказилади.

Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Барий эталон эритмаси (0,1 % Ba) [Barium standard solution (0,1 % Ba)].** 5000601.

0,178 г BaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O га мос келувчи *барий хлорид R* тортимини *дистилланган сув R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**Барий эталон эритмаси (2 ppm Ba) [Barium standard solution (2 ppm Ba)].** 5005600.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин *барий эталон эритмаси (50 ppm Ba) R*, *дистилланган сув R* суюлтирилади.

**Барий эталон эритмаси (50 ppm Ba) [Barium standard solution (50 ppm Ba)].** 5000600.

0,178 г BaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O га мос келувчи *барий хлорид R* тортимини *дистилланган сув R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 20 маротаба *дистилланган сув R* билан суюлтирилади.

**Ванадий эталон эритмаси (1 г/л V) [Vanadium standard solution (1 g/L V)].** 5003300.

0,230 г NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> га мос келувчи *аммоний ванадат R* тортимини *сув R* да эритилади ва шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**Висмут эталон эритмаси (100 ppm Bi) [Bismuth standard solution (100 ppm Bi)].** 5005300.

0,500 г Bi га мос келадиган *висмут субнитрат R* тортимини 50 мл *нитрат кислота R* да эритилади ва эритма ҳажмини *сув R* билан 500,0 мл гача етказилади. Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба *нитрат кислота R* билан суюлтирилади.

**Водород пероксид эталон эритмаси (2 ppm H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**  
[Hydrogen peroxide standard solution (10 ppm H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)]. 5005200.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10,0 мл *суюлтирилган водород пероксид эритмаси R* ни *сув R* билан 300,0 мл гача етказилади. 2,0 мл олинган эритмани *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади. Эритма бевосита ишлатилишидан аввал тайёрланади.

**Германий эталон эритмаси (100 ppm Ge)**  
[Germanium standard solution (100 ppm Ge)]. 5004400.

0,307 г (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>GeF<sub>6</sub> га мос келадиган *аммоний гексафторгерманиати (IV) R* тортимини 0,01 % (*ҳажм/ҳажм*) *фторид кислота R* да суюлтирилади.

Шаффоф эритма 1000 мл гача *сув R* билан суюлтирилади.

**Глиоксал эталон эритмаси (2 ppm C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**  
[Glyoxal standard solution (2 ppm C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)]. 5003701.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин *глиоксал эталон эритмаси (20 ppm C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) R* 10 маротаба *сувсиз спирт R* билан суюлтирилади.

**Глиоксал эталон эритмаси (20 ppm C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**  
[Glyoxal standard solution (20 ppm C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)]. 5003700.

0,200 г C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> га мос келган *глиоксал эритмаси R* ни микдори 100 мл ҳажмли ўлчов колбасида тортилади ва эритма ҳажми *сувсиз спирт R* билан колбанинг белгисигача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба *сувсиз спирт R* билан суюлтирилади.

**Йодид эталон эритмаси (10 ppm I) [Iodide standard solution (10 ppm I)].** 5003800.

0,131 г KI га мос келадиган *калий йодид R* тортимини *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба *сув R* билан суюлтирилади.

**Кадмий эталон эритмаси (0,1 % Cd) [Cadmium standard solution (0,1 per cent Cd)].** 5000700.

0,100 г Cd га мос келувчи *кадмий R* тортимини *хлорид кислота R* ва *сув R* ни тенг ҳажмлардаги минимал микдорда зарур бўлган аралашмасида эритилади, эритма ҳажмини 1 % (*ҳажм/ҳажм*) *хлорид кислота R* эритмаси билан 100,0 мл гача етказилади.

**Кадмий эталон эритмаси (10 ppm Cd) [Cadmium standard solution (10 ppm Cd)].** 5000701.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин *кадмий эталон эритмаси (0,1 % Cd) R* ни 100 маротаба 1 % (*ҳажм/ҳажм*) *хлорид кислота R* эритмаси билан суюлтирилади.

**Калий эталон эритмаси (0,2 % K) [Potassium standard solution (0,2 per cent K)].** 5002402.

0,446 г K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> га мос келувчи *калий сульфат R* тортимини *дистилланган сув R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**Калий эталон эритмаси (100 ppm K) [Potassium standard solution (100 ppm K)].** 5002400.

0,446 г K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>га мос келувчи *калий сульфат R* тортмасини *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 20 маротаба *сув R* билан суюлтирилади.

**Калий эталон эритмаси (20 ppm K) [Potassium standard solution (20 ppm K)].** 5002401.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин *калий эталон эритмаси (100 ppm K) R* 5 маротаба *сув R* билан суюлтирилади.

**Калий эталон эритмаси (600 ppm K) [Potassium standard solution (600 ppm K)].** 5005100.

2,676 г K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> га мос келувчи *калий сульфат R* тортимини *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 20 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Кальций эталон эритмаси (10 ppm Ca) [Calcium standard solution (10 ppm Ca)]. 5000803.**

0,624 г  $\text{CaCO}_3$  мос келувчи *кальций карбонат R* тортимини 3 мл *сирка кислота R* да эритилади ва эритманинг ҳажми *дистилланган сув R* билан 250,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба *дистилланган сув R* билан суюлтирилади.

**Кальций эталон эритмаси (100 ppm Ca) [Calcium standard solution (100 ppm Ca)]. 5000801.**

0,624 г  $\text{CaCO}_3$  га мос келувчи *кальций карбонат R* тортимини 3 мл *сирка кислота R* да эритилади ва эритманинг ҳажми *дистилланган сув R* билан 250,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба *дистилланган сув R* билан суюлтирилади.

**Кальций эталон эритмаси (100 ppm Ca) R1 [Calcium standard solution (100 ppm Ca) R1]. 5000804.**

2,769 г  $\text{CaCl}_2$  га мос келувчи *сувсиз кальций хлорид R* тортимини *суюлтирилган хлорид кислота R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба *сув R* билан суюлтирилади.

**Кальций эталон эритмаси (100 ppm Ca), спиртли [Calcium standard solution (100 ppm Ca), alcoholic]. 5000802**

2,50 г  $\text{CaCO}_3$  га мос келувчи *кальций карбонат R* тортимини 12 мл *сирка кислотаси R* да эритилади ва эритманинг ҳажми *дистилланган сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба 96 % *спирт R* билан суюлтирилади.

**Кальций эталон эритмаси (400 ppm Ca) [Calcium standard solution (400 ppm Ca)]. 5000800.**

1,000 г  $\text{CaCO}_3$  га мос келувчи *кальций карбонат R* тортимини 23 мл 1 *М хлорид кислота эритмасида* эритилади ва эритманинг ҳажми *дистилланган сув R* билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба *дистилланган сув R* билан суюлтирилади.

**Кобальт эталон эритмаси (100 ppm Co) [Cobalt standard solution (100 ppm Co)]. 5004300.**

0,494 г  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи *кобальт нитрат R* тортимини 500 мл 1 *М нитрат кислотада* эритилади ва эритма ҳажмини *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Кумуш эталон эритмаси (5 ppm Ag) [Silver standard solution (5 ppm Ag)]. 5002600.**

0,790 г  $\text{AgNO}_3$  га мос келувчи *кумуш нитрат R* тортимини *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан аввал 100 маротаба *сув R* да суюлтирилади.

**Қалай ёғда эрувчан эталон эритмаси (1000 ppm Sn) [Tin liposoluble standard solution (1000 ppm Sn)]. 5005000.**

Қалай (металл) органик эритмасини мойдаги эритмаси.

**Қалай эталон эритмаси (0,1 ppm Sn) [Tin standard solution (0,1 ppm Sn)]. 5003101.**

Қалай эталон эритмаси (5 ppm Sn) *R* фойдаланишидан аввал 50 маротаба *сув R* билан суюлтирилади.

**Қалай эталон эритмаси (5 ppm Sn) [Tin standard solution (5 ppm Sn)]. 5003100.**

0,500 г Sn га мос келувчи *қалай R* тортими 5 мл *сув R* ва 25 мл *хлорид кислота R* аралашмасида эритилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба 2,5 % (*ҳажм/ҳажм*) *хлорид кислотаси R* билан суюлтирилади.

**Қўрғошин ёғда эрувчан эталон эритмаси (1000 ppm Pb) [Lead liposoluble standard solution (1000 ppm Pb)]. 5004800.**

Қўрғошин (металл) органик эритмасининг мойдаги эритмаси.

**Қўрғошин эталон эритмаси (0,1 % Pb) [Lead standard solution (0,1 per cent Pb)]. 5001700.**

0,400 г  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  га мос келувчи *қўрғошин (II) нитрат R* тортимини *сув R* да эритилади ва шу эритувчи билан 250,0 мл гача етказилади.

**Қўрғошин эталон эритмаси (0,1 % Pb) R1 [Lead standard solution (0,1 per cent Pb) R1]. 5005400.**

0,400 г  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  га мос келувчи *қўрғошин (II) нитрат R* тортимини *қўрғошин сақламаган нитрат кислота R* да эритилади ва шу эритувчи билан 250,0 мл га етказилади.

**Қўрғошин эталон эритмаси (0,25 ppm Pb) [Lead standard solution (0,25 ppm Pb)]. 5006000.**

*Қўрғошин эталон эритмаси (1 ppm Pb) R* фойдаланишидан аввал *сув R* да 4 маротаба суюлтирилади.

**Қўрғошин эталон эритмаси (0,5 ppm Pb). [Lead standard solution (0,5 ppm Pb)]. 5005402.**

*Қўрғошин эталон эритмаси (10 ppm Pb) R2* *қўрғошин сақламаган нитрат кислота R* да 20 маротаба суюлтирилади.

Яроклик муддати 1 кун.

**Қўрғошин эталон эритмаси (1 ppm Pb) [Lead standard solution (1 ppm Pb)]. 5001704.**

*Қўрғошин эталон эритмаси (10 ppm Pb) R* фойдаланишидан аввал 10 маротаба *сув R* билан суюлтирилади.

**Қўрғошин эталон эритмаси (10 ppm Pb) [Lead standard solution (10 ppm Pb)]. 5001702.**

*Қўрғошин эталон эритмаси (100 ppm Pb) R* фойдаланишидан аввал 10 маротаба *сув R* билан суюлтирилади.

**Қўрғошин эталон эритмаси (10 ppm Pb) R1 [Lead standard solution (10 ppm Pb) R1]. 5001706.**

0,160 г *қўрғошин (II) нитрат R* 100 мл *сув R* да эритилиб, 1 мл *қўрғошин сақламаган нитрат*

кислота *R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади. Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Қўрғошин эталон эритмаси (10 ppm Pb) R2 [Lead standard solution (10 ppm Pb) R2]. 5005401.**

Қўрғошин эталон эритмаси (1 % Pb) *R* қўрғошин сақламаган нитрат кислота *R* да 100 маротаба суюлтирилади.

Яроқлик муддати 1 ҳафта.

**Қўрғошин эталон эритмаси (100 ppm Pb) [Lead standard solution (100 ppm Pb)]. 5001701.**

Қўрғошин эталон эритмаси (0,1 % Pb) *R* фойдаланишидан аввал 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Қўрғошин эталон эритмаси (2 ppm Pb) [Lead standard solution (2 ppm Pb)]. 5001703.**

Қўрғошин эталон эритмаси (10 ppm Pb) *R* фойдаланишидан аввал 5 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Қўрғошин эталон эритмаси (0,1 ppm Pb) [Lead standard solution (0,1 ppm Pb)]. 5001705.**

Қўрғошин эталон эритмаси (1 ppm Pb) *R* фойдаланишидан аввал сув *R* да 10 маротаба суюлтирилади.

**Лютеций эталон эритмаси (20 ppm Lu) [Lutetium standard solution (20 ppm Lu)]. 5006500.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 0,445 г лютеций хлоридгексагидрат *R* ни тенг ҳажмдаги оғир металл сақламаган нитрат кислота *R* ва сув *R* аралашмасида эритиб олинади ва 100,0 мл гача шу аралашма билан суюлтирилади.

Ушбу эритманинг 1,0 мл сув *R* билан 100,0 мл гача суюлтирилади.

**Магний эталон эритмаси (0,1 % Mg) [Magnesium standard solution (0,1 % Mg)]. 5001803.**

1,010 г  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  га мос келувчи магний сульфат *R* тортимини дистилланган сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**Магний эталон эритмаси (10 ppm Mg) [Magnesium standard solution (10 ppm Mg)]. 5001801.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин магний эталон эритмаси (100 ppm Mg) *R* 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Магний эталон эритмаси (10 ppm Mg) R1 [Magnesium standard solution (10 ppm Mg) R1]. 5001802.**

8,365 г магний сульфат *R* хлорид кислота *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Магний эталон эритмаси (100 ppm Mg) [Magnesium standard solution (100 ppm Mg)]. 5001800.**

1,010 г  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  га мос келувчи магний сульфат *R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Магний эталон эритмаси (1000 ppm Mg) [Magnesium standard solution (1000 ppm Mg)]. 5006200.**

5,275 г магний нитрат *R* 16 мл суюлтирилган нитрат кислота *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади.

Титрни ўрнатиш: магний комплексометрик усулда аниқланади (2.5.11).

**Марганец эталон эритмаси (100 ppm Mn) [Manganese standard solution (100 ppm Mn)]. 5004500.**

0,308 г  $MnSO_4 \cdot H_2O$  га мос келувчи марганец сульфат *R* тортимини 500 мл 1 *M* нитрат кислотада эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Марганец эталон эритмаси (1000 ppm Mn) [Manganese standard solution (1000 ppm Mn)]. 5005800.**

3,08 г  $MnSO_4 \cdot H_2O$  га мос келувчи марганец сульфат *R* тортимини 500 мл 1 *M* нитрат кислотада эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Мис ёғда эрувчан эталон эритмаси (1000 ppm Cu) [Copper liposoluble standard solution (1000 ppm Cu)]. 5004700.**

Мис (металл) органик бирикмасининг мойдаги эритмаси.

**Мис эталон эритмаси (0,1 % Cu) [Copper standard solution (0,1 per cent Cu)]. 5001100.**

0,393 г  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  га мос келувчи мис (II) сульфат *R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**Мис эталон эритмаси (0,1 ppm Cu) [Copper standard solution (0,1 ppm Cu)]. 5001102.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин мис эталон эритмаси (10 ppm Cu) *R* 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Мис эталон эритмаси (10 ppm Cu) [Copper standard solution (10 ppm Cu)]. 5001101.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин мис эталон эритмаси (0,1 % Cu) *R* 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Мис эталон эритмаси (0,1 % Cu) ИБП учун [Copper standard solution (0,1 per cent Cu) for ICP]. 5006300.**

Мис эталон эритмаси (1000 мг/л) индуктив равишда боғланган плазма (ИБП) ни қўллаш учун ва миллий ёки халқаро стандартларга мос келади.

**Мишьяк эталон эритмаси (1 ppm As) [Arsenic standard solution (1 ppm As)]. 5000501.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин мишьяк эталон эритмаси (10 ppm As) *R* 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Мишьяк эталон эритмаси (10 ppm As) [Arsenic standard solution (10 ppm As)]. 5000500.**

0,330 г  $As_2O_3$  га мос келувчи мишьяк (III) оксид *R* тортимини 5 мл суюлтирилган натрий гидроксид *R* эритмасида эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 250,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.



**Натрий эталон эритмаси (1000 ppm Na) [Sodium standard solution (1000 ppm Na)]. 5005700.**

2,305 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  га мос келувчи сувсиз натрий карбонат *R* тортими 25 мл сув *R* ва 25 мл нитрат кислота *R* аралашмасида эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Натрий эталон эритмаси (200 ppm Na) [Sodium standard solution (200 ppm Na)]. 5002700.**

0,509 г  $\text{NaCl}$  га мос келувчи натрий хлорид *R* тортими сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Натрий эталон эритмаси (50 ppm Na) [Sodium standard solution (50 ppm Na)]. 5002701.**

Натрий эталон эритмаси (200 ppm Na) *R* 4 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Никел ёғда эрувчан эталон эритмаси [Nickel liposoluble standard solution (1000 ppm Ni)]. 5004900.**

Никель (металл) органик эритмасининг мойдаги эритмаси.

**Никел эталон эритмаси (0,1 ppm Ni) [Nickel standard solution (0,1 ppm Ni)]. 5002001.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин никел эталон эритмаси (10 ppm Ni) *R* 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Никел эталон эритмаси (0,2 ppm Ni) [Nickel standard solution (0,2 ppm Ni)]. 5002002.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин никел эталон эритмаси (10 ppm Ni) *R* 50 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Никел эталон эритмаси (10 ppm Ni) [Nickel standard solution (10 ppm Ni)]. 5002000.**

4,78 г  $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи никель сульфат *R* тортими сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Никел эталон эритмаси (5 ppm Ni) [Nickel standard solution (5 ppm Ni)]. 5005900.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин Никел эталон эритмаси (10 ppm Ni) *R* 2 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Нитрат эталон эритмаси (10 ppm  $\text{NO}_3$ ) [Nitrate standard solution (10 ppm  $\text{NO}_3$ )]. 5002101.**

Нитрат эталон эритмаси (100 ppm  $\text{NO}_3$ ) *R* фойдаланишидан аввал 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Нитрат эталон эритмаси (100 ppm  $\text{NO}_3$ ) [Nitrate standard solution (100 ppm  $\text{NO}_3$ )]. 5002100.**

0,815 г  $\text{KNO}_3$  га мос келувчи калий нитрат *R* тортими сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 500,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Нитрат эталон эритмаси (2 ppm  $\text{NO}_3$ ) [Nitrate standard solution (2 ppm  $\text{NO}_3$ )]. 5002102.**

Нитрат эталон эритмаси (10 ppm  $\text{NO}_3$ ) *R* фойдаланишидан аввал 5 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Палладий эталон эритмаси (0,5 ppm Pd) [Palladium standard solution (0,5 ppm Pd)]. 5003601.**

Палладий эталон эритмаси (500 ppm Pd) *R* 0,3 ҳажм нитрат кислота *R* ва 99,7 ҳажм сув *R* аралашмасида суюлтирилади.

**Палладий эталон эритмаси (20 ppm Pd) [Palladium standard solution (20 ppm Pd)]. 5003602.**

0,333 мг палладий хлорид *R* ни 2 мл иссиқ хлорид кислота *R* да эритилади ва эритманг ҳажми суюлтирилган хлорид кислота *R* ва сув *R* ни тенг ҳажмлардаги аралашмаси билан 1000,0 мл гача етказилади. Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Палладий эталон эритмаси (500 ppm Pd) [Palladium standard solution (500 ppm Pd)]. 5003600.**

50,0 мг палладий *R* ни 9 мл хлорид кислота *R* да эритилади ва эритма ҳажмини сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Платина эталон эритмаси (30 ppm Pt) [Platinum standard solution (30 ppm Pt)]. 5002300.**

80 мг хлор платинат кислота *R* 1 *M* хлорид кислота эритмасида эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба 1 *M* хлорид кислота эритмаси билан суюлтирилади.

**Рух эталон эритмаси (10 ppm Zn) [Zinc standard solution (10 ppm Zn)]. 5003402.**

Бевосита фойдаланишидан олдин рух эталон эритмаси (100 ppm Zn) *R* 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Рух эталон эритмаси (100 ppm Zn) [Zinc standard solution (100 ppm Zn)]. 5003401.**

0,440 г  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи рух сульфат *R* тортими 1 мл сирка кислота *R* да эритилади ва сув *R* билан эритма ҳажми 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Рух эталон эритмаси (5 ppm Zn) [Zinc standard solution (5 ppm Zn)]. 5003403.**

Рух эталон эритмаси (100 ppm Zn) *R* фойдаланишидан аввал 20 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Рух эталон эритмаси (5 мг/мл Zn) [Zinc standard solution (5 mg/ml Zn)]. 5003400.**

3,15 г рух оксиди *R* 15 мл хлорид кислота *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**Селен эталон эритмаси (1 ppm Se) [Selenium standard solution (1 ppm Se)]. 5002501.**

6,54 г  $\text{H}_2\text{SeO}_3$  га мос келувчи селен кислота *R* тортими сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 40 маротаба *сув R* да суюлтирилади.

**Селенни эталон эритмаси (100 ppm Se) [Selenium standard solution (100 ppm Se)]. 5002500.**

0,100 г *селен R* ни 2 мл *нитрат кислота R* да эритилиб, қуригунча буглатилади. Қолдиқни 2 мл *сув R* да эритилад ва қуригунча буглатилади, бу жараёни уч маротаба қайтарилади. Қолдиқни 50 мл *суюлтирилган хлорид кислота R* да эритилад ва эритманинг ҳажми шу кислота билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Симоб эталон эритмаси (1000 ppm Hg) [Mercury standard solution (1000 ppm Hg)]. 5001900.**

1,354 г  $\text{HgCl}_2$  га мос келувчи *симоб (II) хлорид R* тортими 50 мл *суюлтирилган азот кислота R* да эритилиб эритма ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Симоб эталон эритмаси (10 ppm Hg) [Mercury standard solution (10 ppm Hg)]. 5001901.**

0,338 г  $\text{HgCl}_2$  га мос келувчи *симоб (II) хлориди R* тортими 250,0 мл *сув R* да эритилад.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба *сув R* билан суюлтирилади.

**Скандий стандарт эритмаси (0,1 % Sc) ИБП учун [Scandium standard solution (0,1 per cent Sc) for ICP]. 5006400.**

Скандий эталон эритмаси (1000 мг/л) миллий ёки халқаро стандартларга ва индуктив равишда боғланган плазмани (ИБП) қўллаш учун мос келади.

**Стронций эталон эритмаси (1,0 % Sr) [Strontium standard solution (1,0 per cent Sr)]. 5003900.**

1,6849 г  $\text{SrCO}_3$  га мос келувчи *стронций карбонат R* тортими *сув R* да қопланади, устига эригунча ва газ пуфакчалари ажралиб чиқиши тугагунча *хлорид кислота R* дан қўшилади, филтрланади ва *сув R* билан 100,0 мл ҳажмгача суюлтирилади.

**Сульфат эталон эритмаси (10 ppm  $\text{SO}_4$ ) [Sulphate standard solution (10 ppm  $\text{SO}_4$ )]. 5002800.**

0,181 г  $\text{K}_2\text{SO}_4$  га мос келувчи *калий сульфат R* тортими *дистилланган сув R* да эритилад ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба *дистилланган сув R* билан суюлтирилади.

**Сульфат эталон эритмаси (10 ppm  $\text{SO}_4$ ) R1 [Sulphate standard solution (10 ppm  $\text{SO}_4$ ) R1]. 5002801.**

0,181 г  $\text{K}_2\text{SO}_4$  мос келувчи *калий сульфат R* тортими *спирт (30 %, ҳажм/ҳажм) R* да эритилад ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба *спирт (30 %, ҳажм/ҳажм) R* билан суюлтирилади.

**Сульфат эталон эритмаси (100 ppm  $\text{SO}_4$ ) [Sulphate standard solution (100 ppm  $\text{SO}_4$ )]. 5002802.**

0,181 г  $\text{K}_2\text{SO}_4$  га мос келувчи *калий сульфат R* тортими *дистилланган сув R* да эритилад ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба *дистилланган сув R* билан суюлтирилади.

**Сульфит эталон эритмаси (1,5 ppm  $\text{SO}_2$ ) [Sulphite standard solution (1,5 ppm  $\text{SO}_2$ )]. 5002900.**

0,152 г  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  га мос келувчи *натрий метабисульфит R* тортими *сув R* да эритилад ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади. 5,0 мл олинган эритманинг ҳажми *сув R* билан 100 мл гача етказилади (1 эритма). 3 мл 1 эритмага 4 мл 0,1 М *натрий гидроксид эритмаси* солиниб, аралашма ҳажми *сув R* билан 100 мл гача етказилади.

**Сульфит эталон эритмаси (80 ppm  $\text{SO}_2$ ) [Sulphite standard solution (80 ppm  $\text{SO}_2$ )]. 5005500.**

3,150 г *сувсиз натрий сульфит R* янги тайёрланган *дистилланган сув R* да эритилад ва ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

0,5 мл олинган эритмани янги тайёрланган *дистилланган сув R* билан 100 мл гача суюлтирилади.

**Сурьма эталон эритмаси (1 ppm Sb) [Antimony standard solution (1 ppm Sb)]. 5000400.**

0,274 г  $\text{C}_8\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_{12}\text{Sb}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи *сурьма калий тартрат R* тортими 20 мл *хлорид кислота R1* эритмасида эритилад ва *сув R* билан тиниқ эритма ҳажми 100 мл гача етказилади. Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10,0 мл ушбу эритмага 200 мл *хлорид кислота R1* қўшилади ва *сув R* билан эритма ҳажми 1000 мл гача етказилади. Ҳосил бўлган эритманинг 100 мл га 300 мл *хлорид кислотаси R1* қўшилади ва *сув R* билан эритма ҳажми 1000 мл гача етказилади.

**Сурьма эталон эритмаси (100 ppm Sb) [Antimony standard solution (100 ppm Sb)]. 5000401.**

0,274 г  $\text{C}_8\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_{12}\text{Sb}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи *сурьма калий тартрат R* тортими 500 мл 1 М *хлорид кислота эритма R* да эритилад ва шаффоф эритма ҳажми *сув R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Таллий эталон эритмаси (10 ppm Tl) [Thallium standard solution (10 ppm Tl)]. 5003000.**

0,1235 г  $\text{Tl}_2\text{SO}_4$  га мос келувчи *таллий сульфат R* тортими 9 г/л *натрий хлорид R* эритмасида эритилад ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади. 10,0 мл ҳосил бўлган эритмани *натрий хлорид R* нинг 9 г/л эритмаси билан 100,0 мл ҳажмгача етказилади.

**Темир эталон эритмаси (0,1 % Fe) [Iron standard solution (0,1 per cent Fe)]. 5001605.**

0,100 г Fe минимал микдорда зарур бўлган *хлорид кислота R* ва *сув R* нинг тенг ҳажмлардаги аралашмасида эритилад, эритма ҳажми *сув R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Темир эталон эритмаси (1 ppm Fe) [Iron standard solution (1 ppm Fe)]. 5001604.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин *темир эталон эритмаси (20 ppm Fe) R* дан аввал 20 маротаба *сув R* билан суюлтирилади.

**Темир эталон эритмаси (10 ppm Fe) [Iron standard solution (10 ppm Fe)]. 5001601.**

7,022 г  $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи *темир (II) аммоний сульфат R* тортими 25 мл *суюлтирилган сульфат кислота R* да эритилад ва эритма ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади. Эритма бевосита

фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Темир эталон эритмаси (2 ppm Fe) [Iron standard solution (2 ppm Fe)]. 5001603.**

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин *темир эталон эритмаси* (20 ppm Fe) *R* 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Темир эталон эритмаси (20 ppm Fe) [Iron standard solution (20 ppm Fe)]. 5001600.**

0,863 г  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи *темир (III) аммоний сульфат R* тортимини 25 мл суюлтирилган *сульфат кислота R* да эритилади ва эритма ҳажмини сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Темир эталон эритмаси (250 ppm Fe) [Iron standard solution (250 ppm Fe)]. 5001606.**

4,840 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи *темир (III) хлорид R* тортимини 150 г/л *хлорид кислота R* да эритилади ва эритма ҳажмини шу кислота билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 40 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Темир эталон эритмаси (8 ppm Fe) [Iron standard solution (8 ppm Fe)]. 5001602.**

80 мг *темир R* ни 50 мл *хлорид кислота R* да (220 г/л HCl) эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Титан эталон эритмаси (100 ppm Ti) [Titanium standard solution (100 ppm Ti)]. 5003200.**

100,0 мг *титан R* ни 100 мл *хлорид кислота R* да, сув *R* билан 150 мл гача суюлтирилиб, зарур бўлса киздириб эритилади; совитишга қўйилади ва эритма сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Феррицианид эталон эритмаси (50 ppm  $\text{Fe}(\text{CN})_6$ ) [Ferricyanide standard solution (50 ppm  $\text{Fe}(\text{CN})_6$ )]. 5001300.**

0,78г  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  га мос келувчи *калий феррицианид R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Ферроцианид эталон эритмаси (100 ppm  $\text{Fe}(\text{CN})_6$ ) [Ferrocyanide standard solution (100 ppm  $\text{Fe}(\text{CN})_6$ )]. 5001200.**

0,20 г  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  га мос келувчи *калий ферроцианид R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Формальдегид эталон эритмаси (5 ppm  $\text{CH}_2\text{O}$ ) [Formaldehyde standard solution (5 ppm  $\text{CH}_2\text{O}$ )]. 5001500.**

1,0 г  $\text{CH}_2\text{O}$  га мос келувчи *формальдегид эритмаси R* тортимини сув *R* ёрдамида 1 л гача суюлтирилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 200 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Фосфат эталон эритмаси (200 ppm  $\text{PO}_4$ ) [Phosphate standard solution (200 ppm  $\text{PO}_4$ )]. 5004200.**

0,286 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  га мос келувчи *калий дигидрофосфат R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Фосфат эталон эритмаси (5 ppm  $\text{PO}_4$ ) [Phosphate standard solution (5 ppm  $\text{PO}_4$ )]. 5002200.**

0,716 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  га мос келувчи *калий дигидрофосфат R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Фторид эталон эритмаси (1 ppm F) [Fluoride standard solution (1 ppm F)]. 5001401.**

*Фторид эталон эритмаси* (10 ppm F) *R* фойдаланишидан аввал 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Фторид эталон эритмаси (10 ppm F) [Fluoride standard solution (10 ppm F)]. 5001400.**

300 °C ҳароратда 12 соат давомида олдиндан қуритилган 0,442 г NaF *натрий фториди R* ни сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади (1 мл = 0,2 мг F).

Полиэтилен идишда сақланади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 20 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Хлорид эталон эритмаси (5 ppm Cl) [Chloride standard solution (5 ppm Cl)]. 5000901.**

0,824 г NaCl га мос келувчи *натрий хлорид R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Хлорид эталон эритмаси (50 ppm Cl) [Chloride standard solution (50 ppm Cl)]. 5004100.**

0,824 г NaCl га мос келувчи *натрий хлорид R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 10 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Хлорид эталон эритмаси (8 ppm Cl) [Chloride standard solution (8 ppm Cl)]. 5000900.**

1,32 г NaCl га мос келувчи *натрий хлорид R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади

Эритма бевосита фойдаланишидан олдин 100 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Хром ёғда эрувчан эталон эритмаси (1000 ppm Cr) [Chromium liposoluble standard solution (1000 ppm Cr)]. 5004600.**

Хром (металл) органик бирикмасининг мойдаги эритмаси.

**Хром эталон эритмаси (0,1 % Cr) [Chromium standard solution (0,1 per cent Cr)]. 5001002.**

2,83 г  $K_2Cr_2O_7$  га мос келувчи калий дихромат *R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Хром эталон эритмаси (0,1 ppm Cr) [Chromium standard solution (0,1 ppm Cr)]. 5001001.**

*Хром эталон эритмаси (100 ppm Cr) R* фойдаланишидан аввал 1000 маротаба сув *R* билан суюлтирилади.

**Хром эталон эритмаси (100 ppm Cr) [Chromium standard solution (100 ppm Cr)]. 5001000.**

0,283 г  $K_2Cr_2O_7$  га мос келувчи калий дихромат *R* тортимини сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Цирконий эталон эритмаси (1 г/л Zr) [Zirconium standard solution (1 g/l Zr)]. 5003500.**

0,293 г  $ZrO(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$  га мос келувчи цирконий нитрати *R* ни 2 ҳажм хлорид кислота *R* ва 8 ҳажм сув *R* аралашмасида эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритмалар аралашмаси билан 100,0 мл гача етказилади.

**Элементар стандарт эритма атом спектроскопияси учун (1,000 г/л) [Elementary standard solution for atomic spectrometry (1,000 g/L)]. 5004000.**

Эритма асосан кислотали муҳитда, элемент ёки таркиби 99,0 % дан кам бўлмаган туздан тайёрланади. Ампула очилгунга қадар бўлган сақланиш муддати давомида, 1 л даги миқдори 0,995 г дан кўп бўлиши керак. Ёрликда бошланғич модда (элемент ёки туз) ва охириги эритувчининг тавсифлари (табиати, кислоталилиги ва б. қ.) кўрсатилади.

03/2021:40103

#### 4.1.3. БУФЕР ЭРИТМАЛАР

**Буферланган ацетон эритмаси [Buffered acetone solution]. 4000100.**

8,15 г *натрий ацетат R* ва 42 г *натрий хлорид R* сув *R* да эритилади, 68 мл 0,1 *M* хлорид кислота эритмаси, ҳамда 150 мл ацетон *R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 500 мл гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 2,0 [Buffer solution pH 2,0]. 4000200.**

6,57 г калий хлорид *R* сув *R* да эритилади, 119,0 мл 0,1 *M* хлорид кислота эритмаси *R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Сульфатли буфер эритма pH 2,0 [Sulphate buffer solution pH 2,0]. 4008900.**

132,1 г аммоний сульфат *R* сув *R* да эритилади, эритма ҳажми шу эритувчи билан 500,0 мл гача етказилади (А эритма). Эҳтиётлик билан доимий совитилиб ва аралаштириб турган ҳолда 14 мл сульфат кислота *R* тахминан 400 мл сув *R* га қўшилади, совитилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади (В эритма). Тенг ҳажмдаги А ва В эритмалари аралаштирилади. Зарур бўлса pH ўрнатилади.

**0,125 M Фосфатли буферли эритма pH 2,0 [0,125 M Phosphate buffer solution pH 2,0]. 4015600.**

17,0 г калий дигидрофосфат *R* ва 17,8 г сувсиз натрий гидрофосфат *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади. Зарур бўлса фосфат кислота *R* ёрдамида pH 2,0 га етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 2,0 [Phosphate buffer solution pH 2,0]. 4007900.**

8,95 г динарий гидрофосфат додекагидрат *R* ва 3,40 г калий дигидрофосфат *R* сув *R* да эритилади, эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади. Зарур бўлса фосфат кислота *R* ёрдамида pH ўрнатилади.

**Буфер эритмаси pH 2,2 [Buffer solution pH 2,2]. 4010500.**

6,7 мл фосфат кислота *R* ни 55,0 мл сув *R* ва 40,0 г/л натрий гидроксид *R* эритмаси билан аралаштирилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 2,5 [Buffer solution pH 2,5]. 4000300.**

100 г калий дигидрофосфат *R* 800 мл сув *R* да эритилади, хлорид кислота *R* ёрдамида pH 2,5 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 2,5 R1 [Buffer solution pH 2,5 R1]. 4000400.**

4,9 г суюлтирилган фосфат кислота *R* га 250 мл сув *R* қўшилади, суюлтирилган натрий гидроксид

эритмаси *R* ёрдамида pH (2.2.3) ўрнатилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**0,2 М Фосфатли буфер эритмаси pH 2,5**  
**[0,2 M Phosphate buffer solution pH 2,5]. 4014100.**

27,2 г калий дигидрофосфат *R* тахминан 900 мл сув *R* да эритилади, фосфат кислота *R* билан pH 2,5 гача етказилади ва сув *R* билан 1,0 л гача суюлтирилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 2,8 [Phosphate buffer solution pH 2,8]. 4010600.**

7,8 г натрий дигидрофосфат *R* 900 мл сув *R* да эритилади, фосфат кислота *R* ёрдамида pH 2,8 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 3,0 [Buffer solution pH 3,0]. 4008000.**

21,0 г лимон кислота моногидрати *R* 200 мл 1 *M* натрий гидроксид эритмасида эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади. 40,3 мл ҳосил бўлган эритманинг ҳажми 0,1 *M* хлорид кислота эритмаси билан 100,0 мл гача етказилади.

**0,1 М Фосфатли буферли эритма pH 3,0**  
**[0,1 M Phosphate buffer solution pH 3,0]. 4011500.**

12,0 г сувсиз натрий дигидрофосфат *R* сув *R* да эритилади, суюлтирилган хлорид кислота *R1* эритмаси билан pH ўрнатилади ва сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 3,0 R1 [Phosphate buffer solution pH 3,0 R1]. 4010000.**

3,40 г калий дигидрофосфат *R* 900 мл сув *R* да эритилади. Фосфат кислота *R* ёрдамида pH 3,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 3,0 [Phosphate buffer solution pH 3,0]. 4000500.**

0,7 мл фосфат кислота *R* 100 мл сув *R* билан аралаштирилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 900 мл гача етказилади. Концентрланган натрий гидроксид эритмаси *R* ёрдамида pH 3,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**0,25 М Цитратли буфер эритма pH 3,0**  
**[0,25 M Citrate buffer solution pH 3,0]. 4012600.**

5,3 г лимон кислота моногидрати *R* 80 мл сув *R* да эритилади, 0,1 *M* натрий гидроксид эритмаси ёрдамида pH ўрнатилади ва сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 3,2 [Phosphate buffer solution pH 3,2]. 4008100.**

900 мл натрий дигидрофосфат *R* концентрацияси 4 г/л бўлган эритмасига 100 мл фосфат кислота *R* нинг 2,5 г/л эритмасидан қўшилади. Зарур бўлса pH ўрнатилади.

**Фосфатли буферли эритмаси pH 3,2 R1**  
**[Phosphate buffer solution pH 3,2 R1]. 4008500.**

35,8 г/л концентрацияли суюлтирилган фосфат кислота *R* динарий гидрофосфат додекагидрат *R* эритмаси ёрдамида pH 3,2 ўрнатилади. 100,0 мл эритманинг ҳажми сув *R* билан 2000 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 3,25 [Phosphate buffer solution pH 3,25]. 4014900.**

1,36 г атрофида калий дигидрофосфат *R* 1000 мл сув *R* да эритилади ва суюлтирилган фосфат кислота *R* ёрдамида pH 3,25 ± 0,05 ўрнатилади. Мембранали фильтр ёрдамида филтрланади (тешикларининг номиналь ўлчами 0,45 мкм ёки ундан кам).

**Фосфатли буферли эритма pH 3,4 [Phosphate buffer solution pH 3,4]. 4015800.**

68,0 г калий дигидрофосфат *R* сув *R* да эритилади, эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади. Фосфат кислота *R* ёрдамида pH ўрнатилади.

**Буфер эритмаси pH 3,5 [Buffer solution pH 3,5]. 4000600.**

25,0 г аммоний ацетат *R* 25 мл сув *R* да эритилади, 38,0 мл хлорид кислота *R1* қўшилади. Зарур бўлса суюлтирилган хлорид кислота *R* ёки суюлтирилган аммиак эритмаси *R1* ёрдамида pH (2.2.3) ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 3,5 [Phosphate buffer solution pH 3,5]. 4000700.**

68,0 г калий дигидрофосфат *R* сув *R* да эритилади, эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади. Фосфат кислота *R* ёрдамида pH ўрнатилади.

**Буфер эритмаси pH 3,6 [Buffer solution pH 3,6]. 4000800.**

250,0 мл 0,2 *M* калий дигидрофосфат эритмаси *R* га 11,94 мл 0,2 *M* хлорид кислота эритмасидан қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 3,7 [Buffer solution pH 3,7]. 4000900.**

15,0 мл сирка кислота *R* га 60 мл 96 % спирт *R* ва 20 мл сув *R* қўшилади; аммиак эритмаси *R* ёрдамида pH 3,7 (2.2.3) ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Мис сульфатнинг буферланган эритмаси pH 4,0**  
**[Buffered copper sulphate solution pH 4,0]. 4001000.**

0,25 г мис (II) сульфат пентагидрат *R* ва 4,5 г аммоний ацетат *R* ни суюлтирилган сирка кислота *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**0,1 М Натрий ацетат буфер эритма pH 4,0**  
**[0,1 M Sodium acetate buffer solution pH 4,0]. 4013800.**

822 мг натрий ацетат *R* 100 мл сув *R* да эритилади (эритма А). 1,44 мл 99,8 % сирка кислота *R* ни 250 мл сув *R* да эритилади (эритма В). 20 мл атрофидаги А эритмадан фойдаланиб 100 мл В эритма титрланади.

**Ацетат буфер эритмаси pH 4,4 [Acetate buffer solution pH 4,4]. 4001100.**

136 г *натрий ацетат R* ва 77 г *аммоний ацетат R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади, сўнгра 250,0 мл 99,8 % *сирка кислота R* қўшилади ва аралаштирилади.

**Фталатли буферли эритма pH 4,4 [Phthalate buffer solution pH 4,4]. 4001200.**

2,042 г *калий гидрофталат R* 50 мл сув *R* да эритилади, 7,5 мл 0,2 М *натрий гидроксид эритмасидан* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 200,0 мл гача етказилади.

**0,5 М Аммоний ацетат буферли эритма pH 4,5 [0,5 M Ammonium acetate buffer solution pH 4,5]. 4014200.**

14,3 мл 99,8 % *сирка кислота R* ва 470 мл сув *R* аралаштирилади ва концентрланган аммиак эритмаси *R* ёрдамида pH 4,5 га етказилади ва сув *R* билан 500,0 мл гача суюлтирилади.

**Ацетат буфер эритмаси pH 4,5 [Acetate buffer solution pH 4,5]. 4012500.**

77,1 г *аммоний ацетат R* сув *R* да эритилади, 70 мл 99,8 % *сирка кислота R* қўшилади ва сув *R* билан эритманинг ҳажми 1000 мл гача етказилади.

**Натрий ацетат буфер эритмаси pH 4,5 [Sodium acetate buffer solution pH 4,5]. 4010100.**

63 г *сувсиз натрий ацетат R* сув *R* да эритилади, 90 мл *сирка кислота R* қўшилади, pH 4,5 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**0,05 М Фосфатли буферли эритма pH 4,5 [0,05 M Phosphate buffer solution pH 4,5]. 4009000.**

6,80 г *калий дигидрофосфат R* 1000,0 мл сув *R* да эритилади. Эритма pH 4,5 бўлиши керак.

**Ацетат буфер эритмаси pH 4,6 [Acetate buffer solution pH 4,6]. 4001400.**

5,4 г *натрий ацетат R* 50 мл сув *R* да эритилади, 2,4 г 99,8 % *сирка кислота R* қўшилади ва сув *R* билан 100,0 мл ҳажмгача етказилади. Зарур бўлганда pH (2.2.3) га етказилади.

**Сукцинат буфер эритмаси pH 4,6 [Succinate buffer solution pH 4,6]. 400150.**

11,8 г *қаҳрабо кислота R* ни 600 мл сув *R* ва 82 мл 1 М *натрий гидроксид эритмасидан* иборат аралашмада эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Ацетатли буфер эритмаси pH 4,7 [Acetate buffer solution pH 4,7]. 4001600.**

136,1 г *натрий ацетат R* 500 мл сув *R* да эритилади. Ҳосил бўлган эритмадан 250 мл олиб уни 250 мл суюлтирилган *сирка кислота R* билан аралаштирилади. *Дитизон R* нинг янги тайёрланган, филтрланган *хлороформ R* даги 0,1 г/л эритмаси билан икки марта чайқатилади. *Углерод тетрахлорид R* билан экстракт

рангсизлангунча чайқатилади. Сувли қават углерод тетрахлорид изларини йўқотиш учун филтрланади.

**Ацетатли буфер эритмаси pH 4,7 R1 [Acetate buffer solution pH 4,7 R1]. 4013600.**

136,1 г *натрий ацетат R* 500 мл сув *R* да эритилади. Ҳосил бўлган эритмадан 250 мл олиб уни 250 мл суюлтирилган *сирка кислота R* билан аралаштирилади.

**Ацетатли буфер эритма pH 5,0 [Acetate buffer solution pH 5,0]. 4009100.**

6 г/л концентратцияли 99,8 % *сирка кислота R* нинг 120 мл эритмасига 100 мл 0,1 М *калий гидроксид эритмаси* ва тахминан 250 мл сув *R* қўшилади, аралаштирилади. Концентратцияси 6 г/л бўлган *сирка кислота R* эритмаси ёки 0,1 М *калий гидроксид эритмаси* ёрдамида pH 5,0 га тўғриланади, ҳосил бўлган эритмани ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,2 М Дейтерийланган натрий фосфат буферли эритма pH 5,0 [0,2 M Deuterated sodium phosphate buffer solution pH 5,0]. 4013900.**

2,76 г *натрий дигидрофосфат моногидрат R* 90 мл *дейтерий оксид R* да эритилади, *фосфат кислота R* дейтерийланган эритмаси ёки дейтерийланган 1 М эритмаси *натрий гидроксид R* билан pH ўрнатилади, ҳосил бўлган эритма ҳажми *дейтерий оксид R* билан 100 мл гача етказилади ва аралаштирилади.

**Натрий ацетат буфер эритмаси pH 5,0 [Sodium acetate buffer solution pH 5,0]. 4015500.**

50,0 г *натрий ацетат R* 10,0 мл 99,8 % *сирка кислота R* да эритилади ва сув *R* қўшилади. 4,2 г/л концентратцияли *натрий гидроксид R* ёки 99,8 % *сирка кислота R* эритмаси ёрдамида pH 5,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 5,0 [Phosphate buffer solution pH 5,0]. 4011300.**

2,72 г *калий дигидрофосфат R* 800 мл сув *R* да эритилади. 1 М *калий гидроксид эритмаси* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Цитратли буферли эритма pH 5,0 [Citrate buffer solution pH 5,0]. 4010700.**

Таркибида 20,1 г/л *лимон кислота моногидрат R* ва 8,0 г/л *натрий гидроксид R* тугувчи эритма тайёрланади. Суюлтирилган *хлорид кислота R* билан pH 5,0 га етказилади.

**Буфер эритмаси pH 5,2 [Buffer solution pH 5.2]. 4001700.**

1,02 г *калий гидрофталат R* 30,0 мл 0,1 М *натрий гидроксид эритмасида* эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**0,067 М Фосфатли буферли эритма pH 5,4**

[0,067 M Phosphate buffer solution pH 5,4]. 4012000.

pH 5,4 эритма олиш учун концентрацияси 23,99 г/л бўлган *динатрий гидрофосфат додекагидрат R* ва концентрацияси 9,12 г/л бўлган *натрий дигидрофосфат моногидрат R* тегишлича ҳажмлари аралаштирилади.

**Буфер эритмаси pH 5,5 [Buffer solution pH 5,5].**

4001800.

54,4 г *натрий ацетат R* 50 мл *сув R* да эритилади, зарур бўлса 35 °C ҳароратгача киздирилади. Совитилгандан сўнг, секинлик билан *сувсиз сирка кислота R* қўшилади, аралаштирилади ва эритма ҳажми *сув R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Ацетат-эдетат буфер эритмаси pH 5,5 [Acetate-edetate buffer solution pH 5,5]. 4001900.**

250 г *аммоний ацетат R* ва 15 г *натрий эдетат R* 400 мл *сув R* да эритилади ва 125 мл 99,8 % *сирка кислота R* қўшилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 5,5 [Phosphate buffer solution pH 5,5]. 4002000.**

13,61 г *калий дигидрофосфат R* *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади (А эритма). 35,81 г *динатрий гидрофосфат додекагидрат R* *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади (В эритма). 96,4 мл А эритма ва 3,6 мл В эритма аралаштирилади.

**Фосфато-цитрат буферли эритмаси pH 5,5 [Phosphate-citrate buffer solution pH 5,5]. 4008700.**

56,85 мл 28,4 г/л *сувсиз динатрий гидрофосфат R* эритмаси ва 43,15 мл 21 г/л *лимон кислота моногидрат R* эритмаси аралаштирилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 5,6 [Phosphate buffer solution pH 5,6]. 4011200.**

0,908 г *калий дигидрофосфат R* *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади (А эритма). 1,161 г *динатрий гидрофосфат R* *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади (В эритма). 94,4 мл А эритма ва 5,6 мл В эритма аралаштирилади. Зарур бўлганда А ёки В эритмалардан фойдаланиб pH 5,6 га ўрнатилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 5,8 [Phosphate buffer solution pH 5,8]. 4002100.**

1,19 г *динатрий гидрофосфат дигидрат R* ва *калий дигидрофосфат R* *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Ацетат буфер эритмаси pH 6,0 [Acetate buffer solution pH 6,0]. 4002200.**

100 г *аммоний ацетат R* 300 мл *сув R* да эритилади, 4,1 мл 99,8 % *сирка кислота R* қўшилади. Зарур бўлганда *аммиак R* ёки *сирка кислота R* ёрдамида pH (2.2.3) ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**Диэтиламмоний фосфат буфер эритмаси pH 6,0 [Diethylammonium phosphate buffer solution pH 6,0]. 4002300.**

68 мл *фосфат кислота R* *сув R* билан эритма ҳажми 500 мл гача етказилади. 25 мл ҳосил бўлган эритмага 450 мл *сув R* ва 6 мл *диэтиламин R* қўшилади, зарур бўлса *диэтиламин R* ёки *фосфат кислота R* ёрдамида pH (2.2.3)  $6 \pm 0,05$  ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**1 М Морфолиноэтансульфонатли буфер эритма pH 6,0 [1 M Morpholinoethanesulfonate buffer solution pH 6,0]. 4015900.**

160 мл *сув R* да 48,8 г 2-[*N*-морфолин]этансульфон *кислота R* ни эритилади ва 25 мл 2 М *натрий гидроксид эритмаси R* қўшилади. Деярли 250 мл гача *сув R* билан суюлтирилади, агар керак бўлса 2 М *натрий гидроксид эритмаси R* билан pH ўрнатилади ва *сув R* билан 250,0 мл гача суюлтирилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 6,0 [Phosphate buffer solution pH 6,0]. 4002400.**

63,2 мл 71,5 г/л *динатрий гидрофосфат додекагидрат R* эритмаси ва 36,8 мл 21 г/л *лимон кислота моногидрат R* эритмаси аралаштирилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 6,0 R1 [Phosphate buffer solution pH 6,0 R1]. 4002500.**

6,8 г *натрий дигидрофосфат R* *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади. Концентрланган *натрий гидроксид R* ёрдамида pH ўрнатилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 6,0 R2 [Phosphate buffer solution pH 6,0 R2]. 4002600.**

250,0 мл 0,2 М *калий дигидрофосфат эритмаси R* га 28,5 мл 0,2 М *натрий гидроксид эритмаси* қўшилади ва эритма ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 6,4 [Phosphate buffer solution pH 6,4]. 4002800.**

2,5 г *динатрий гидрофосфат додекагидрат R*, 2,5 г *натрий дигидрофосфат R* ва 8,2 г *натрий хлорид R* 950 мл *сув R* да эритилади. Зарур бўлса, 1 М *натрий гидроксид* ёки 1 М *хлорид кислота эритмасидан* фойдаланиб pH 6,4 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,5 М Фталатли буферли эритма pH 6,4 [0,5 M Phthalate buffer solution pH 6,4]. 4009200.**

100 г *калий гидрофталати R* *сув R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритманинг ҳажми 1000,0 мл гача етказилади. Зарур бўлганда концентрланган *натрий гидроксид эритмаси R* билан pH етказилади.

**Буфер эритмаси pH 6,5 [Buffer solution pH 6,5]. 4002900.**

60,5 г *динатрий гидрофосфат додекагидрат R* ва 46 г *калий дигидрофосфат* *сув R* да эритилади, 100 мл

0,02 М натрий эдетат эритмасига 20 мг симоб (II) хлорид R қўшилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Имидазол буфер эритмаси pH 6,5 [Imidazole buffer solution pH 6,5]. 4003000.**

6,81 г имидазол R, 1,23 г магний сульфат R ва 0,73 г кальций сульфат R 752 мл 0,1 М хлорид кислота эритмасида эритилади. Зарур бўлганда, pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,1 М Фосфатли буферли эритма pH 6,5 [0,1 M phosphate buffer solution pH 6,5]. 4010800.**

13,80 г натрий дигидрофосфат моногидрат R 900 мл дистилланган сув R да эритилади, 400 г/л натрий гидроксид R эритмасидан фойдаланиб, pH 6,5 гача етказилади ва эритманинг ҳажми дистилланган сув R билан 1000,0 мл гача суюлтирилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 6,5 [Phosphate buffer solution pH 6,5]. 4012800.**

2,75 г натрий дигидрофосфат R ва 4,5 г натрий хлорид R 500 мл сув R да эритилади. Фосфатли буферли эритма pH 8,5 R ёрдамида pH ўрнатилади.

**Буфер эритмаси pH 6,6 [Buffer solution pH 6,6]. 4003100.**

25 мл 0,2 М калий дигидрофосфат эритмаси R га 89,0 мл 0,2 М натрий гидроксид эритмаси қўшилади ва эритма ҳажми сув R билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,1 М Фосфатли буферли эритма pH 6,7 [0,1 M Phosphate buffer solution pH 6,7]. 4014300.**

15,6 г натрий гидрофосфат R сув R да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1,0 л гача етказилади.

17,8 г динарий дигидрофосфат дигидрат R сув R да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1,0 л гача етказилади. Эритмалар аралаштирилади, pH текширилади ва зарур бўлса pH 6,7 га етказилади.

**1 М Трис-гидрохлорид буфер эритма pH 6,8 [1 M tris-hydrochloride buffer solution pH 6,8]. 4009300.**

60,6 г трис(гидроксиметил)аминометан R 400 мл сув R да эритилади, хлорид кислота R ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 500,0 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферланган физиологик эритма pH 6,8 [Phosphate buffered saline pH 6,8]. 4003200.**

1,0 г калий дигидрофосфат R, 2,0 г дикалий гидрофосфат R ва 8,5 г натрий хлорид R 900 мл сув R да эритилади. Зарур бўлганда pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 6,8 [Phosphate buffer solution pH 6,8]. 4003300.**

77,3 мл 71,5 г/л динарий гидрофосфат додекагидрат R нинг эритмаси ва 22,7 мл 21 г/л лимон кислотаси моногидрати R эритмаси билан аралаштирилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 6,8 R1 [Phosphate buffer solution pH 6,8 R1]. 4003400.**

51,0 мл 27,2 г/л калий дигидрофосфат R нинг эритмасига 49,0 мл 71,6 г/л динарий гидрофосфат додекагидрат R нинг эритмаси қўшилади. Зарур бўлганда pH ўрнатилади. 2 °C дан 8 °C гача бўлган хароратда сақланади.

**Буфер эритма pH 7,0 [Buffer solution pH 7,0]. 4003500.**

Таркибида концентрацияси 18 г/л динарий гидрофосфат додекагидрат R бўлган ва концентрацияси 23 г/л бўлган натрий хлорид R тутган 1000 мл эритмага, етарли миқдорда (280 мл атрофида) таркибида концентрацияси 7,8 г/л бўлган натрий дигидрофосфат R ва концентрацияси 23 г/л бўлган натрий хлорид R тутган эритма pH ни ўрнатиш учун қўшилади. Ҳосил бўлган эритмадан 0,2 г/л эритма олиш учун керакли миқдорда натрий азида R эритилади.

**Калий фосфат буфер эритмаси pH 7,0 [Potassium phosphate buffer solution pH 7,0]. 4014700.**

10 мг буқа альбумини R ва 68 мг калий дигидрофосфат R 30 мл сув R да эритилади. Зарур бўлганда калий гидроксид R ёрдамида pH 7,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 50 мл гача етказилади.

**Малеат буфер эритмаси pH 7,0 [Maleate buffer solution pH 7,0]. 4003600.**

10,0 г натрий хлорид R, 6,06 г трис(гидроксиметил)аминометан R ва 4,90 г малеин ангидрид R 900 мл сув R да эритилади. 170 г/л концентрацияли натрий гидроксид эритмаси R нинг эритмаси ёрдамида pH (2.2.3) ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 1000,0 мл гача етказилади. 2 °C дан 8 °C гача бўлган хароратда сақланади. Яроқлилик муддати 3 сутка.

**Натрий/кальций ацетат буфер эритмаси pH 7,0 [Sodium/calcium acetate buffer solution pH 7,0]. 4014800.**

10 мг буқа альбумини R ва 32 мг кальций ацетат R 60 мл сув R да эритилади. 580 мкл 99,8 % сирка кислотаси қўшилади ва 2 М калий гидроксид эритмаси R ёрдамида pH 7,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув R билан 100 мл гача етказилади ва филтрланади.

**Тетрабутиламмоний буфер эритмаси pH 7,0. [Tetrabutylammonium buffer solution pH 7,0]. 4010900.**

6,16 г аммоний ацетат R, 15 мл тетрабутиламмоний гидроксид (400 г/л) R ва 185 мл сув R аралашмасида эритилади. Нитрат кислота R ёрдамида pH ўрнатилади.

**0,025 М Фосфатли буферли эритма pH 7,0 [0,025 M Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4009400.**

1 ҳажм 0,063 М фосфат буфер эритмаси pH 7,0 R 1,5 ҳажм сув R билан аралаштирилади.

**0,03 М Фосфатли буферли эритма pH 7,0 [0,03 M Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4010300.**

5,2 г дикалий гидрофосфат R 900 мл хроматография учун сув R да эритилади. Фосфат кислота R ёрдамида pH



7,0 ± 0,1 ўрнатилади ва ҳажми 1000 мл гача *хроматография* учун сув *R* эритмаси билан етказилади.

**0,05 М Фосфатли буферли эритма pH 7,0**  
**[0,05 М Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4012400.**

34 мл сув *R* ва 100 мл 0,067 М фосфатли буферли эритма pH 7,0 *R* аралаштирилади.

**0,063 М Фосфатли буферли эритма pH 7,0**  
**[0,063 М Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4009500.**

5,18 г сувсиз динарий гидрофосфат *R* ва 3,65 г натрий дигидрофосфат моногидрат *R* 950 мл сув *R* да эритилади. Фосфат кислота *R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,067 М Фосфатли буферли эритма pH 7,0**  
**[0,067 М Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4003800.**

0,908 г калий дигидрофосфат *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади (А эритма). 2,38 г динарий гидрофосфат додекагидрат *R* сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритманинг ҳажми 100,0 мл гача етказилади (В эритма). 38,9 мл А эритма ва 61,1 мл В эритмалар аралаштирилади ва зарур бўлса pH етказилади.

**0,1 М Фосфатли буферли эритма pH 7,0**  
**[0,1 М Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4008200.**

1,361 г калий дигидрофосфат *R* сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритманинг ҳажми 100,0 мл гача етказилади. 35 г/л динарий гидрофосфат додекагидрат *R* эритмаси билан pH ўрнатилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,0 [Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4003700.**

82,4 мл 71,5 г/л концентратцияли динарий гидрофосфат додекагидрат *R* нинг эритмаси ва 17,6 мл 21 г/л концентратцияли лимон кислота моногидрат *R* нинг эритмаси аралаштирилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,0 R1 [Phosphate buffer solution pH 7,0 R1]. 4003900.**

250,0 мл 0,2 М калий дигидрофосфат эритмаси *R* ва 148,2 мл концентрацияси 8 г/л бўлган натрий гидроксид эритмаси *R* билан аралаштирилади. Зарур бўлганда pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,0 R2 [Phosphate buffer solution pH 7,0 R2]. 4004000.**

50,0 мл концентрацияси 136 г/л бўлган калий дигидрофосфат эритмаси *R* ва 29,5 мл 1 М натрий гидроксид эритмаси аралаштирилади, эритма ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади ва pH 7,0 ± 0,1 ўрнатилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,0 R3 [Phosphate buffer solution pH 7,0 R3]. 4008600.**

5 г калий дигидрофосфат *R* ва 11 г дикалий гидрофосфат *R* 900 мл сув *R* да эритилади. Суялтирилган фосфат кислота *R* ёки суялтирилган натрий

гидроксид эритмаси *R* билан pH 7,0 ўрнатилади, эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади ва аралаштирилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,0 R4 [Phosphate buffer solution pH 7,0 R4]. 4010200.**

28,4 г сувсиз динарий гидрофосфат *R* ва 18,2 г калий дигидрофосфат *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 500 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,0 R5 [Phosphate buffer solution pH 7,0 R5]. 4011400.**

28,4 г сувсиз динарий гидрофосфат *R* сув *R* да эритилади. 30 % (м/м) фосфат кислота *R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,0 R6 [Phosphate buffer solution pH 7,0 R6]. 4015300.**

3,56 г сувсиз динарий гидрофосфат дигидрати *R* 950 мл *хроматография* учун сув *R* да эритилади. Фосфат кислота *R* ёрдамида pH 7,0 ўрнатилади ва эритма ҳажми *хроматография* учун сув *R* билан 1,0 л гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,0 R7 [Phosphate buffer solution pH 7,0 R7]. 4015700.**

35 г дикалий гидрофосфат *R* 900 мл сув *R* да эритилади, фосфат кислота *R* ёрдамида pH 7,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1,0 л гача етказилади.

**Буфер эритма pH 7,2 [Buffer solution pH 7,2]. 4004100.**

250,0 мл 0,2 М калий дигидрофосфат эритмаси *R* га 175,0 мл 0,2 М натрий гидроксид эритмаси қўшилади. Эритма ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади ва зарур бўлса pH ўрнатилади.

**Буферланган тузли эритма pH 7,2 [Buffered salt solution pH 7,2]. 4004300.**

8,0 г натрий хлорид *R*, 0,2 г калий хлорид *R*, 0,1 г сувсиз кальций хлорид *R*, 0,1 г магний хлорид *R*, 3,18 г динарий гидрофосфат додекагидрат *R* ва 0,2 г калий дигидрофосфати *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,2 [Phosphate buffer solution pH 7,2]. 4004200.**

87,0 мл 71,5 г/л концентрацияли динарий гидрофосфат додекагидрат *R* ва 13,0 мл 21 г/л концентрацияли лимон кислота моногидрат *R* билан аралаштирилади.

**Фосфат-альбуминли буферланган физиологик эритма pH 7,2 [Phosphate-albumin buffered saline pH 7,2]. 4004400.**

10,75 г динарий гидрофосфат додекагидрат *R*, 7,6 г натрий хлориди *R* ва 10 г буқа альбумини *R* сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритманинг ҳажми 1000,0 мл гача етказилади. Бевосита фойдаланилишидан

олдин суюлтирилган натрий гидроксид *R* нинг эритмаси ёки суюлтирилган фосфат кислота *R* эритмасидан фойдаланиб pH ўрнатилади.

**Фосфат-альбуминли буферланган физиологик эритмаси pH 7,2 R1 [Phosphate-albumin buffered saline pH 7,2 R1]. 4009600.**

10,75 г *динатрий гидрофосфат додекагидрат R*, 7,6 г *натрий хлорид R* ва 1 г *буқа альбумини R* сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритманинг ҳажми 1000,0 мл гача етказилади. Бевосита фойдаланилишидан олдин суюлтирилган натрий гидроксид эритмаси *R* дан ёки суюлтирилган фосфат кислота *R* дан фойдаланиб, pH ўрнатилади.

**Имидазол буфер эритмаси pH 7,3 [Imidazole buffer solution pH 7,3]. 4004500.**

3,4 г *имидазол R* ва 5,8 г *натрий хлорид R* сув *R* да эритилади, 18,6 мл 1 М *хлорид кислота эритмаси* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади ва зарур бўлса pH ўрнатилади.

**Буфер эритмаси pH 7,4 [Buffer solution pH 7,4]. 4004600.**

0,6 г *калий дигидрофосфат R*, 6,4 г *динатрий гидрофосфат додекагидрат R* ва 5,85 г *натрий хлорид R* сув *R* да эритилади, эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади ва зарур бўлса pH ўрнатилади.

**Барбитал буфер эритмаси pH 7,4. [Barbital buffer solution pH 7,4]. 4004700.**

Таркибида, сув *R* даги концентрацияси 19,44 г/л бўлган *натрий ацетат R* ва концентрацияси 29,46 г/л бўлган *натрий барбитал R* тутувчи 50 мл эритма ва 50,5 мл 0,1 М *хлорид кислота эритмаси* аралаштирилади, 20 мл концентрацияси 85 г/л бўлган *натрий хлорид R* эритмаси қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 250 мл гача етказилади.

**Трис (гидроксиметил)аминометан буфер эритмаси pH 7,4 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 7,4]. 4012100.**

30,3 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* тахминан 200 мл сув *R* да эритилади. 183 мл *хлорид кислотаси R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади.

*Изоҳ. Эритма pH хона ҳароратида 7,7-7,8 га ва 37 °C да 7,4 га тенг. Эритма 4 °C да бир неча ой давомида барқарор.*

**Трис (гидроксиметил)аминометан-натрий хлорид буфер эритмаси pH 7,4 R1 [Tris (hydroxymethyl) aminomethane sodium chloride buffer solution pH 7,4 R1]. 4012200.**

0,1 г *буқа альбумини R*, 2 мл *трис(гидроксиметил)аминометан буфер эритмаси pH 7,4 R* ва концентрацияси 5,84 мг/мл бўлган 50 мл *натрий хлорид R* эритмаси бўлган аралашмада эритилади. Эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Трис(гидроксиметил)аминометан-натрий хлорид буфер эритмаси pH 7,4 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane sodium chloride buffer solution pH 7,4]. 4004900.**

6,08 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 8,77 г *натрий хлорид R* 500 мл *дистилланган сув R* да эритилади, 10,0 г *буқа альбумин R* қўшилади. *Хлорид кислота R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *дистилланган сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Трис-натрий ацетат буфер эритмаси pH 7,4 [Tris-sodium acetate buffer solution pH 7,4]. 4012900.**

6,3 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 4,9 г *сувсиз натрий ацетат R* 900 мл сув *R* да эритилади. *Сульфат кислота R* ёрдамида pH 7,4 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Трис-натрий ва ацетат натрий хлоридли буфер эритма pH 7,4 [Tris-sodium acetate-sodium chloride buffer solution pH 7,4]. 4013000.**

30,0 г *трис(гидроксиметил)аминометан R*, 14,5 г *сувсиз натрий ацетат R* ва 14,6 г *натрий хлорид R* 900 мл сув *R* да эритилади. 0,05 г *буқа альбумини R* қўшилади ва *сульфат кислота R* ёрдамида pH 7,4 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 7,4 [Phosphate buffer solution pH 7,4]. 4004800.**

393,4 мл 0,1 М *натрий гидроксид эритмасига* 250,0 мл 0,2 М *калий дигидрофосфат эритмаси R* қўшилади.

**Фосфатли буферланган физиологик эритма pH 7,4 [Phosphate buffered saline pH 7,4]. 4005000.**

2,38 г *динатрий гидрофосфат додекагидрат R*, 0,19 г *калий дигидрофосфат R* ва 8,0 г *натрий хлорид R* сув *R* да эритилади, эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади. Зарур бўлса pH етказилади.

**Буфер (HEPES) эритмаси pH 7,5 [Buffer (HEPES) solution pH 7,5]. 4009700.**

2,38 г *HEPES R* тахминан 90 мл сув *R* да эритилади, *натрий гидроксид эритмаси R* ёрдамида pH 7,5 ўрнатилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100 мл гача етказилади.

**Борат буфер эритмаси pH 7,5 [Borate buffer solution pH 7,5]. 4005200.**

2,5 г *натрий хлорид R*, 2,85 г *динатрий тетраборат R* ва 10,5 г *борат кислота R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

Зарур бўлса pH (2.2.3) ўрнатилади.

*Сақланиши: 2 °C дан 8 °C гача бўлган ҳароратда.*

**0,25 М Натрийли фосфатли буфер эритма pH 7,5 [0,25 M Sodium phosphate buffer solution pH 7,5]. 4016100.**

3,90 г *натрий дигидрофосфат R* 70 мл сув *R* да эритилади, концентрацияси 300 г/л бўлган *калий гидроксид R* ёрдамида pH 7,5 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**0,1 М Трис-гидрохлорид буферли эритма pH 7,5**  
[0,1 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 7,5]. 4016200.

3,03 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* 200 мл сув *R* да эритилади. *Хлорид кислота R* ёрдамида pH 7,5 ўрнатилади ва сув *R* билан 250 мл гача суюлтирилади.

**1 М Трис-гидрохлорид буферли эритма pH 7,5**  
[1 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 7,5]. 4014500.

12,11 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* 90 мл сув *R* да эритилади, *хлорид кислота R* ёрдамида pH 7,5 га етказилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача суюлтирилади.

**Трис (гидроксиметил) аминометан буфер эритмаси pH 7,5 R1 [Tris(hydroxymethyl) aminomethane buffer solution pH 7,5 R1]. 4016400.**

1,21 г *трис(гидроксиметил) аминометан R* ни 900 мл сув *R* да эритилади ва 10 мл 0,01 М *кальций хлорид эритмаси R* дан қўшилади. Агар керак бўлса, *натрий гидроксид R* ёки *хлорид кислота R* билан pH ўрнатилади ва сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,05 М Фосфатли буферли эритма pH 7,5**  
[0,05 M Phosphate buffer solution pH 7,5]. 4014400.

0,89 г *динатрий гидрофосфат дигидрати R* тахминан 80 мл сув *R* да эритилади. 8,5 % (ҳажм/ҳажм) *фосфат кислота R* эритмаси ёрдамида pH 7,5 ўрнатилади ва сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**0,33 М Фосфатли буферли эритма pH 7,5**  
[0,33 M Phosphate buffer solution pH 7,5]. 4005300.

119,31 г *динатрий гидрофосфат додекагидрат R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади (эритма А). 45,36 г *калий дигидрофосфат R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади (эритма В). 85 мл А эритма ва 15 мл В эритма билан аралаштирилади ва зарур бўлса pH ўрнатилади.

**0,2 М Фосфатли буферли эритма pH 7,5**  
[0,2 M Phosphate buffer solution pH 7,5]. 4005400.

27,22 г *калий дигидрофосфат R* 930 мл сув *R* да эритилади, концентрацияси 300 г/л бўлган *калий гидроксид R* ёрдамида pH 7,5 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Трис (гидроксиметил)аминометан буфер эритмаси pH 7,5 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 7,5]. 4005500.**

7,27 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 5,27 г *натрий хлорид R* сув *R* да эритилади, зарур бўлса pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,05 М Трис-гидрохлорид буферли эритма pH 7,5**  
[0,05 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 7,5]. 4005600.

6,057 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* сув *R* да эритилади, зарур бўлса *хлорид кислота R* ёрдамида pH

ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Натрий цитрат буфер эритмаси pH 7,8 (0,034 М натрий цитрат, 0,101 натрий хлорид) [Sodium citrate buffer solution pH 7,8 (0,034 M sodium citrate, 0,101 M sodium chloride)]. 4009800.**

10,0 г *натрий цитрат R* ва 5,90 г *натрий хлорид R* 900 мл сув *R* да эритилади. *Хлорид кислота R* ёрдамида pH (2.2.3) ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 8,0 [Buffer solution pH 8,0]. 4005900.**

50,0 мл 0,2 М *калий дигидрофосфат эритмаси R* га 46,8 мл 0,2 М *натрий гидроксид* эритмаси қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 200,0 мл гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 8,0 R1 [Buffer solution pH 8,0 R1]. 4010400.**

20 г *дикалий гидрофосфат R* 900 мл сув *R* да эритилади, *фосфат кислота R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**0,0015 М Боратли буферли эритма pH 8,0**  
[0,0015 M Borate buffer solution pH 8,0]. 4006000.

0,572 г *динатрий тетраборат R* ва 2,94 г *кальций хлорид R* 800 мл сув *R* да эритилади. 1 М *хлорид кислота эритмаси R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Трис-гидрохлорид буфер эритмаси pH 8,0**  
[Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,0]. 4012300.

1,21 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 29,4 мг *кальций хлорид R* сув *R* да эритилади. 1 М *хлорид кислота эритмаси* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**1 М Трис-гидрохлорид буферли эритма pH 8,0**  
[1 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,0]. 4012700.

121,1 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 1,47 г *кальций хлорид R* 900 мл сув *R* да эритилади. *Хлорид кислота R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Трис-натрий ацетат буфер эритмаси pH 8,0**  
[Tris-sodium acetate buffer solution pH 8,0]. 4013100.

6,3 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 4,9 г сувсиз *натрий ацетат R* 900 мл сув *R* да эритилади. *Сульфат кислота R* ёрдамида pH 8,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

**Трис-натрий ва ацетат натрий хлоридли буфер эритма pH 8,0 [Tris-sodium acetate-sodium chloride buffer solution pH 8,0]. 4013200.**

30,0 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 14,5 г сувсиз *натрий ацетати R* ва 14,6 г *натрий хлориди R* 900 мл сув *R* да эритилади.

0,50 г *буқа альбумини* қўшилади ва *сульфат кислота R* ёрдамида pH 8,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 1000 мл гача етказилади.

**0,02 М Фосфатли буферли эритма pH 8,0**  
**[0,02 M phosphate buffer solution pH 8,0]. 4013700.**

0,31 г *натрий дигидрофосфат R* 70 мл *сув R* да эритилади ва 1 М *натрий гидроксид эритмаси* ёрдамида pH 8,0 гача ўрнатилади ва *сув R* билан 100 мл гача етказилади.

**0,1 М Фосфатли буферли эритма pH 8,0**  
**[0,1 M Phosphate buffer solution pH 8,0]. 4008400.**

0,523 г *калий дигидрофосфат R* ва 16,73 г *дикалий гидрофосфат R* *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**1 М Фосфатли буферли эритма pH 8,0**  
**[1 M Phosphate buffer solution pH 8,0]. 4007800.**

136,1 г *калий дигидрофосфат R* *сув R* да эритилади, 1 М *натрий гидроксид эритмаси* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,02 М Фосфатли буферли эритма pH 8,0**  
**[0,02 M Phosphate buffer solution pH 8,0]. 4006100.**

50,0 мл 0,2 М *калий дигидрофосфат эритмаси R* га 46,8 мл 0,2 М *натрий гидроксид эритмаси R* қўшилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**Трис(гидроксиметил)аминометан буфер эритмаси pH 8,1 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 8,1]. 4006200.**

0,294 г *кальций хлорид R* 40 мл *трис(гидроксиметил)аминометан R* эритмаси эритилади, 1 М *хлорид кислота эритма R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Гуанидин-трис(гидроксиметил)аминометан буфер эритмаси pH 8,3. [Guanidine-tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 8,3]. 4016300.**

764 г/л *гуанидин гидрохлорид R* нинг 87,5 мл эритмасида 1,21 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* да эритилади. *Хлорид кислота R* ёрдамида pH 8,3 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Трис-глицин-буфер эритмаси pH 8,3 [Tris-glycine buffer solution pH 8,3]. 4006300.**

6,0 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 28,8 г *глицин R* *сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади. Эритма ишлатилишидан аввал 1 ҳажмига 10 ҳажм *сув R* қўшилади.

**Трис-гидрохлорид буфер эритмаси pH 8,3 [Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,3]. 4011800.**

9,0 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* *сув R* да эритилади. 1 М *хлорид кислота эритмаси R* ёрдамида pH ўрнатилади. Эритма ҳажми *сув R* билан 3 л гача етказилади.

**Барбитал буфер эритмаси pH 8,4 [Barbital buffer solution pH 8,4]. 4006400.**

8,25 г *барбитал-натрий R* *сув R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Трис-EDTA-BSA асосида буфер эритма pH 8,4 [Tris-EDTA BSA buffer solution pH 8,4]. 4006500.**

6,1 г *трис(гидроксиметил)аминометан R*, 2,8 г *натрий эдетат R*, 10,2 г *натрий хлорид R* ва 10 г *буқа альбумини R* *сув R* да эритилади. 1 М *хлорид кислота эритмаси R* ёрдамида pH 8,4 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA буфер эритмаси pH 8,4 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane-EDTA buffer solution pH 8,4]. 4006600.**

5,12 г *натрий хлориди R*, 3,03 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 1,40 г *натрий эдетат R* 250 мл *дистилланган сув R* да эритилади, *хлорид кислота R* эритмаси ёрдамида pH 8,4 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *дистилланган сув R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**Трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA буфер эритмаси pH 8,4 R1 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane-EDTA buffer solution pH 8,4 R1]. 4015100.**

10,20 г *натрий хлориди R*, 6,10 г *трис(гидроксиметил)аминометан R*, 2,80 г *натрий эдетат R* ва 1,00 г *макрогол 6000 R* ёки 2,00 г *буқа альбумини R* ёки *одам альбумини R* 800 мл *сув R* да эритилади. *Хлорид кислота R* ёрдамида pH 8,4 га ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 1,0 л гача етказилади.

**Гуанидин-трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA буфер эритма pH 8,5 [Guanidine-tris(hydroxymethyl)aminomethane-EDTA buffer solution pH 8,5]. 4014600.**

1,0 г *натрий эдетат R*, 12,1 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 57,0 г *гуанидин гидрохлорид R* 35 мл *сув R* да эритилади. *Хлорид кислота R* ёрдамида pH 8,5 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Трис-ацетат буфер эритмаси pH 8,5 [Tris acetate buffer solution pH 8,5]. 4006700.**

0,294 г *кальций хлорид R* ва 12,11 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* *сув R* да эритилади. *Сирка кислота R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Фосфатли буферли эритма pH 8,5 [Phosphate buffer solution pH 8,5]. 4013300.**

3,5 г *динатрий гидрофосфат R* ва 4,5 г *натрий хлорид R* 500 мл *сув R* да эритилади. Тенг ҳажмдаги *суюлтирилган фосфат кислота R* ва *сув R* аралашмаси ёрдамида pH 8,5 ўрнатилади.

**Барбитал буфер эритмаси pH 8,6 R1 [Barbital buffer solution pH 8,6 R1]. 4006900.**

1,38 г *барбитал R*, 8,76 г *натрий-барбитал R* ва 0,38 г *кальций лактат R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Гуанидин-трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA буферный эритма pH 8,6 [Guanidine-tris(hydroxymethyl)aminomethane-EDTA buffer solution pH 8,6]. 4016500.**

0,018 г *натрий эдетат R*, 2,2 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* ва 28,7 г *гуанидин гидрохлорид R* 20 мл сув *R* да эритилади. Сирка кислота *R* ёрдамида pH 8,6 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 50,0 мл гача етказилади.

**1,5 M Трис-гидрохлорид буферли эритма pH 8,8 [1,5 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,8]. 4009900.**

90,8 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* 400 мл сув *R* да эритилади, *хлорид кислота R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**3 M Трис-гидрохлорид буферли эритма pH 8,8 [3 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,8]. 4015000.**

363,3 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* 500 мл сув *R* да эритилади. *Хлорид кислота R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1,0 л гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 9,0 [Buffer solution pH 9,0]. 4007000.**

6,18 г *борат кислота R* 0,1 M *калий хлорид эритмаси R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади. 1000,0 мл ҳосил бўлган эритма ва 420,0 мл 0,1 M *натрий гидроксид эритмаси* аралаштирилади.

**Буфер эритмаси pH 9,0 R1 [Buffer solution pH 9,0 R1]. 4007100.**

6,20 г *борат кислота R* 500 мл сув *R* да эритилади, 1 M *натрий гидроксид эритмаси* ёрдамида pH ўрнатилади (41,5 мл атрофида) ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Буфер (фосфат) эритмаси pH 9,0 [Buffer (phosphate) solution pH 9,0]. 4008300.**

1,74 г *калий дигидрофосфат R* 80 мл сув *R* да эритилади, зарур бўлса *калий гидроксид R* дан таёрланган 1 M *калий гидроксид эритмаси* ёрдамида pH (2.2.3) ўрнатилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**0,05 M Трис-гидрохлорид буферли эритма pH 9,0 [0,05 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 9,0]. 4013500.**

0,605 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* сув *R* да эритилади. 1 M *хлорид кислота эритмаси R* ёрдамида pH 9,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Трис(гидроксиметил)аминометан буфер эритмаси pH 9,0 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 9,0]. 4015200.**

1,21 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* 950 мл *хроматография учун сув R* да эритилади. Сирка кислота *R* ёрдамида pH 9,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми *хроматография учун сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Трис(гидроксиметил)аминометан буфер эритмаси pH 9,0 R1 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution 9,0 R1]. 4016600.**

12,1 г *трис(гидроксиметил)аминометан R* 950 мл сув *R* да эритилади. Сирка кислота *R* ёрдамида pH 9,0 ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Аммоний хлорид буфер эритмаси pH 9,5 [Ammonium chloride buffer solution pH 9,5]. 4007200.**

33,5 г *аммоний хлорид R* 150 мл сув *R* да эритилади, 42,0 мл *концентрланган аммиак эритмаси R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 250,0 мл етказилади.

Сақланиши: полиэтилен идишда.

**Аммиак хлорид буфер эритмаси pH 10,0 [Ammonium chloride buffer solution pH 10,0]. 4007300.**

5,4 г *аммоний хлорид R* 20 мл сув *R* да эритилади, 35,0 мл *аммиак R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**Борат буфер эритмаси pH 10,0 [Borate buffer solution pH 10,0]. 4016000.**

500 мл ҳажмли конуссимон қолбага 12,4 г *борат кислотаси R* солинади. Бор кислотасини суспендирлаш учун 300 мл сув *R* қўшилади. 100 мл 56 г/л *калий гидроксид R* эритмасидан қўшилади ва бор кислотасини эриб кетгунича аралаштирилади. 56 г/л *калий гидроксид R* эритмасидан аста-секин қўшиб pH 10,0 ўрнатилади (одатда 60 мл талаб этилади). Аралашма сув *R* билан деярли тўлиқ ҳажмигача суюлтирилади. Агар керак бўлса, pH ни *бор кислота R* билан ёки 56 г/л *калий гидроксид R* эритмаси билан ўрнатилади ва сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**Диэтанолламин буфер эритмаси pH 10,0 [Diethanolamine buffer solution pH 10,0]. 4007500.**

96,4 г *диэтанолламин R* сув *R* да эритилади, эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 400 мл гача етказилади, концентратияси 186 г/л бўлган 0,5 мл *магний хлорид R* эритмаси қўшилади. 1 M *хлорид кислота эритмаси* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**0,1 M Аммоний карбонат буферли эритма pH 10,3 [0,1 M Ammonium carbonate buffer solution pH 10,3]. 4011900.**

7,91 г *аммоний карбонат R* 800 мл сув *R* да эритилади. Суюлтирилган *натрий гидроксид эритмаси R* ёрдамида pH ўрнатилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Аммоний хлорид буфер эритмаси pH 10,4 [Ammonium chloride buffer solution pH 10,4]. 4011000.**

70 г аммоний хлорид *R* 200 мл сув *R* да эритилади, 330 мл концентрланган аммиак эритмаси *R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади. Зарур бўлганда аммиак эритмаси *R* билан pH 10,4 га етказилади.

**Борат буфер эритмаси pH 10,4 [Borate buffer solution pH 10,4]. 4011100.**

24,64 г борат кислота *R* 900 мл дистилланган сув *R* да эритилади. Концентрацияси 400 г/л га тенг бўлган натрий гидроксид эритмаси *R* дан фойдаланиб pH 10,4 (2.2.3) га етказилади. Эритма ҳажми дистилланган сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Аммоний хлорид буфер эритмаси pH 10,7 [Ammonium chloride buffer solution pH 10,7]. 4013400.**

67,5 г аммоний хлорид *R* сув *R* да эритилади, 570 мл концентрланган аммиак эритмаси *R* қўшилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 10,9 [Buffer solution pH 10,9]. 4007600.**

67,5 г аммоний хлорид *R* аммиак эритмаси *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

**Буфер эритмаси pH 11 [Buffer solution pH 11]. 4014000.**

6,21 г борат кислота *R*, 4,00 г натрий гидроксид *R* ва 3,70 г калий хлорид *R* 500 мл сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,1 М Фосфатли буферли эритма pH 11,3 [0,1 M Phosphate buffer solution pH 11,3]. 4015400.**

17,4 г аммоний карбонат *R* тахминан 950 мл сув *R* да эритилади. 100 г/л калий гидроксид *R* эритмаси ёрдамида pH 11,3 ўрнатилади ва ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади. Мембранали фильтр ёрдамида филтрланади (тешикларининг номиналь ўлчами 0,45 мкм).

**Ион кучини бошқариш учун буфер эритма [Total-ionic-strength-adjustment buffer]. 4007700.**

58,5 г натрий хлорид *R*, 57,0 мл 99,8 % сирка кислота *R*, 61,5 г натрий ацетат *R* ва 5,0 г циклогексиленидинитрилтетрасирка кислота *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 500,0 мл гача етказилади. 335 г/л натрий гидроксид *R* эритмаси ёрдамида pH 5,0-5,5 га келтирилади ва эритманинг ҳажми дистилланган сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**Ион кучини бошқариш учун буфер эритма R1 [Total-ionic-strength-adjustment buffer R1]. 4008800.**

210 г лимон кислота моногидрати *R* 400 мл дистилланган сув *R* да эритилади, концентрланган аммиак эритмаси *R* ёрдамида pH 7,0 ўрнатилади ва эритма ҳажми дистилланган сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади (А эритма). 132 г аммоний фосфат *R* дистилланган сув *R* да эритилади ва шу эритувчи билан эритманинг ҳажми 1000,0 мл гача етказилади (В эритма). 292 г (этилендинитрил)тетрасирка кислота *R* нинг тахминан 500 мл дистилланган сув *R* даги суспензиясига тахминан 200 мл концентрланган аммиак эритмаси *R* дан қўшилади. Концентрланган аммиак эритмаси *R* ёрдамида pH 6 дан 7 гача ораликда ўрнатилади ва эритма ҳажми дистилланган сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади (С эритма).

А, В ва С эритмалар тенг ҳажмда аралаштирилади ва концентрланган аммиак эритмаси *R* билан pH 7,5 гача етказилади.

## 4.2. ТИТРЛАНГАН ЭРИТМАЛАР

03/2021:40201

### 4.2.1. ТИТРЛАНГАН ЭРИТМАЛАР УЧУН БОШЛАНГИЧ СТАНДАРТ МОДДАЛАР

**Бензой кислота [Benzoic acid].**  $C_7H_6O_2$ . (М.м. 122,1). 2000200. [CAS: 65-85-0].

Бензой кислота *R* мос аппаратда сублимацияланади.

**Калий бромат [Potassium bromate].**  $KBrO_3$ . (М.м. 167,0). 2000300. [CAS: 7758-01-2].

Калий бромат *R* қайнаётган сув *R* ёрдамида қайта кристалланади. Кристаллар йиғилади ва 180 °C ҳароратда доимий массага келгунча қурилади.

**Калий гидрофталат [Potassium hydrogen phthalate].**  $C_8H_5KO_4$ . (М.м. 204,2). 2000400. [CAS: 877-24-7].

Калий-2-карбоксибензоат.

Калий гидрофталат *R* қайнаётган сув *R* ёрдамида қайта кристалланади. Кристаллар 35 °C дан юкори ҳароратда йиғилади ва 110 °C ҳароратда доимий массага келгунча қурилади.

**Мишьяк (III) оксид [Arsenious trioxide].**  $As_2O_3$ . (М.м. 197,8). 2000100. [CAS: 1327-53-3].

Мишьяк (III) оксид *R* мос аппаратда сублиматланади.

Сақланиши: сувсиз силикагель *R* устида сақланади.

**Натрий хлорид [Sodium chloride].**  $NaCl$ .

(М.м. 58,44). 2000600. [CAS: 7647-14-5].

1 ҳажм натрий хлорид *R* нинг тўйинган эритмасига икки ҳажм хлорид кислота *R* қўшилади. Ҳосил бўлган кристаллар йиғилади ва хлорид кислота *R1* билан ювилади, сўнг сув ҳаммомида қиздириб хлорид кислота *R1* йўқотилади. 300 °C да доимий массага келгунча қурилади.

**Рух [Zinc].**  $Zn$ . (М.м. 65,4). 2000800. [CAS: 7440-66-6].

Миқдори: 99,9 % дан кам эмас.

**Сульфанил кислота [Sulphanilic acid].**  $C_6H_7NO_3S$ . (М.м. 173,2). 2000700. [CAS: 121-57-3].

4-Аминобензолсульфон кислота.

Сульфанил кислота *R* қайнаётган сув *R* ёрдамида қайта кристалланади. Филтрланиб, 100 °C дан 105 °C гача ҳароратда доимий массага келгунча қурилади.

**Темир этилендиаммоний сульфат [Ferrous ethylenediammonium sulfate].**  $Fe(C_2H_{10}N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ . (М.м. 382,1). 2000900. [CAS: 113193-60-5].

Этилендиаммоний темир (II) дисульфат тетрагидрат. Этилендиаммоний тетрааквабис(сульфат)темир (II).

Миқдори: 99,5 % дан кам эмас.

**Трометамол [Trometamol].**  $C_4H_{11}NO_3$ . (М.м. 121,1). 2001000. [CAS: 77-86-1].

2-Амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол.

Трис(гидроксиметил)аминометан.

Миқдори: 99,5 % дан кам эмас.

03/2021:40202

### 4.2.2. ТИТРЛАНГАН ЭРИТМАЛАР

Титрланган эритмалар кимёвий анализнинг оддий талабларига мос ҳолда тайёрланиши лозим. Фойдаланиладиган ускуналарнинг аниқлиги, унинг кўзда тутилган қўлланишга яроқлилигига ишонч ҳосил қилиш учун текширилади.

Титрланган эритмалар концентрацияси уларнинг молярлиги билан ифодаланади. Молярлик бу – 1 л эритмада эриган моль миқдордаги модда миқдори билан ифодаланади. 1 л да  $x$  моль модда тутувчи эритма  $x$  М эритма деб ифодаланади.

Титрланган эритмалар концентрацияси кўрсатилганидан 10 % дан ортиқ бўлмаган ҳолда фарқ қилмаслиги лозим. Титрланган эритмалар молярлиги етарли титрлашлар сони билан аниқланади. Титрланган эритмалар молярлигининг четланишлари 0,2 % дан ошмаслиги керак (нисбий стандарт четланиш). Титрланган эритмалар куйида баён қилинадиган усуллар билан стандартланади. Агар титрланган эритма, охириги нуқтаси электрокимёвий усулда аниқланувчи миқдорни анализда қўлланилса (масалан, амперометрия ёки потенциометрия), эритма ҳам ушбу усулда стандартланади. Титрланган эритма стандартланадиган муҳит таркиби, у қўлланиладиган усулда қандай бўлса шундай бўлиши керак. Куйида баён қилинганидан ҳам кўпроқ суюлтирилган эритмалар, углерод диоксид сақламаган сув *R* билан суюлтириб олинади (агар бошқаси кўрсатилмаган бўлса).

Куйида таърифланган кўпроқ суюлтирилган эритмалар охиригини аввал стандартланган кўпроқ концентранган эритмадан углерод диоксиди сақламаган сув *R* билан суюлтириб олинади (агар бошқаси кўрсатилмаган бўлса).

Монографияда биринчи ҳолатда эритмани титрлаш учун тузатиш коэффициенти аниқланади.

Охириги ҳолатда суюлтирилган эритмани тузатиш коэффициенти тайёрланган стандарт эритма учун каби бўлади.

Тижорат учун эркин бўлган титрланган эритмалар бирламчи стандартгача бўлган кузатувини титрини аниқлаб ёки уни дастлабки ишлатишдан олдин кўрсатиб фойдаланиш мумкин.

Титрланган эритмаларни титрлари сифатни текшириш процедураси маълумотлари, мос ораликларда аниқланади.

**0,1 М Аммоний ва церий сульфатнинг эритмаси [0,1 M Ammonium and cerium sulphate].** 3000300.

65,0 г аммоний церий (IV) сульфат *R* 500 мл сув *R* ва 30 мл сульфат кислота *R* аралашмасида эритилади; совитилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

Титрни ўрнатиш. 0,300 г темир (II) этилендиаммоний сульфат *RV* 50 мл сульфат кислота *R* суюлтирилган эритмаси (49 г/л  $H_2SO_4$ ) да эритилади ва аммоний церий сульфат эритмаси билан титрланади, титрлашни охириги нуқтаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида

аниқланади. Индикатор сифатида 1 мл *ферроин R* ишлатилади.

1 мл 0,1 М аммоний церий сульфат эритмаси 38,21 мг  $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_{10}\text{N}_2)(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  га тўғри келади.

*Суюлтириш:* эритмани сульфат кислота *R* (59 г/л  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) нинг совитилган эритмаси билан суюлтирилади.

**0,1 М Аммоний тиоцианат эритмаси [0,1 М Ammonium thiocyanate]. 3000500.**

7,612 г аммоний тиоцианат *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 20,0 мл 0,1 М кумуш нитратнинг эритмасига 25 мл сув *R*, 2 мл суюлтирилган нитрат кислота *R*, 2 мл темир (III) аммоний сульфат эритмаси *R2* қўшилади. Тайёрланган аммоний тиоцианат эритмаси билан қизғиш-сарик ранг ҳосил бўлгунча титрланади.

**0,1 М Аммоний церий нитратнинг эритмаси [0,1 М Ammonium and cerium nitrate]. 3000100.**

Таркибида 56 мл сульфат кислота *R* ва 54,82 г аммоний церий (IV) нитрат *R* бўлган эритма 2 мин давомида чайқатилади. Унга 100 мл дан кетма-кетликда беш қисм сув *R* чайқатиб турган ҳолда қўшилади. Тиниқ эритма ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади. Ҳосил бўлган эритма титри 10 кундан кейин аниқланади.

*Титрни ўрнатиш.* 0,300 г темир (II) этилендиаммоний сульфат *RV* 50 мл сульфат кислота *R* суюлтирилган эритмаси (49 г/л  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) да эритилади ва аммоний церий нитрат эритмаси титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади. Индикатор сифатида 1 мл *ферроин R* ишлатилади.

1 мл 0,1 М аммоний церий нитрат эритмаси 38,21 мг  $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_{10}\text{N}_2)(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  га тўғри келади.

*Сақланиши:* ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**0,005 М Барий перхлорат эритмаси [0,005 М Barium perchlorate]. 3010200.**

10,0 мл 0,05 М барий перхлорат эритмасини куйидаги тартибда тайёрланган 100,0 мл буфер эритмаси билан етказилади: 15,0 мл *сирка кислота R* га 60,0 мл 2-пропанол *R* қўшилади. Аммиак *R* эритмаси ёрдамида pH 3,7 ўрнатилади ва сув *R* билан ҳажми 100,0 мл гача етказилади.

**0,05 М Барий перхлорат эритмаси [0,05 М Barium perchlorate]. 3000700.**

15,8 г барий гидроксид *R* 75 мл сув *R* ва 7,5 мл перхлорат кислота *R* аралашмасида эритилади, эритма pH перхлорат кислота *R* билан 3 га келтирилади ва лозим бўлса филтрланади. 150 мл 96 % спирт *R* қўшилади, ҳажми сув *R* билан 250 мл гача келтирилади ва эритманинг ҳажми буфер эритма pH 3,7 *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 5,0 мл 0,05 М сульфат кислотанинг эритмасига 5 мл сув *R*, 50 мл буфер эритма pH 3,7 *R*, 0,5 мл ализарин эритмаси *S R* қўшилади. Тайёрланган барий перхлорат эритмаси билан зарғалдоқ-қизилранг пайдо бўлгунча титрланади.

Бевосита ишлатилишидан олдин стандартланади.

*Суюлтириш:* буфер эритма pH 3,7 *R* ишлатилади.

**0,1 М Барий хлорид эритмаси [0,1 М Barium chloride]. 3000600.**

24,4 г барий хлорид *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 10,0 мл тайёрланган барий хлорид эритмасига 60 мл сув *R*, 3 мл концентрланган аммиак эритмаси *R*, 0,5-1 мг фталейн қирмизи *R* қўшилади ва 0,1 М натрий эдетат эритмаси *R* билан титрланади. Эритма ранги очлаша бошлаганда 50 мл 96 % спирт *R* қўшилади ва титрлаш кўк-бинафша ранг йўқолгунча давом эттирилади.

**0,004 М Бензэтоний хлориднинг эритмаси [0,004 М Benzethonium chloride]. 3000900.**

Олдиндан 100 °C дан 105 °C гача хароратда доимий массагача қуритилган 1,792 г бензэтоний хлорид *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 0,350 г қуритилган модда 35 мл сувсиз *сирка кислота R* ва *сирка ангидрид R* (30:70) эритувчилар аралашмасида эритилади, индикатор сифатида 0,05 мл кристаллик бинафша эритмаси *R* дан фойдаланиб, 0,1 М перхлорат кислота эритмаси *R* билан титрланади. Бир вақтнинг ўзида назорат тажрибаси ўтказилади.

1 мл 0,1 М перхлорат кислота эритмаси 44,81 мг  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{ClNO}_2$  га тўғри келади.

**0,0167 М Бромид-бромат эритмаси [0,0167 М Bromide-bromate]. 3001000.**

2,7835 г калий бромат *RV* ва 13 г калий бромид *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,01 М Висмут нитратнинг эритмаси [0,01 М Bismuth nitrate]. 3010000.**

4,86 г висмут нитрат пентагидрат *R* 60 мл суюлтирилган нитрат кислота *R* да эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 25,0 мл висмут нитрат эритмасига 50 мл сув *R* қўшилади ва 0,01 М натрий эдетат *R* нинг эритмаси билан титрланади. Индикатор сифатида концентрацияси 1 г/л га тенг бўлган 0,05 мл *ксиленол зарғалдоқ R* эритмасидан фойдаланилади.

**0,01 М Йод эритмаси [0,01 М Iodine]. 3002900.**

0,3 г калий йодид *R* 20,0 мл 0,05 М йод эритмасида эритилади ва эритманинг ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

**0,05 М Йод эритмаси [0,05 М Iodine]. 3002700.**

12,7 г йод *R* ва 20 г калий йодид *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 10,0 мл йоднинг тайёрланган эритмасига 1 мл суюлтирилган *сирка кислота эритмаси R* ва 40 мл сув *R* қўшилади ва 0,1 М натрий тиосульфат эритмаси *R* билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади,



индикатор сифатида *крахмал эритмаси R* дан фойдаланилади.

*Сақланиши*: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**0,5 М Йоднинг эритмаси [0,5 M Iodine]. 3009400.**

127 г йод *R* ва 200 г калий йодид *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш*. 2,0 мл йоднинг тайёрланган эритмасига 1 мл суюлтирилган *сирка кислота эритмаси R* ва 50 мл сув *R* қўшилади ва 0,1 М натрий тиосульфат эритмаси билан титрланади. Индикатор сифатида *крахмал эритмаси R* дан фойдаланилади.

*Сақланиши*: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**0,033 М Калий бромат эритмаси [0,033 M Potassium bromate]. 3004200.**

5,5670 г калий бромат *RV* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,1 М Калий гидроксиднинг эритмаси [0,1 M Potassium hydroxide]. 3004800.**

6 г калий гидроксид *R* углерод диоксид сақламаган сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш*. 0,150 г калий гидрофталат *RV* 50 мл сув *R* эритилади ва калий гидроксид эритмасида титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади. Индикатор сифатида 0,1 мл фенолфталеин эритмаси *R* ишлатилади.

1 мл 0,1 М калий гидроксид эритмаси 20,42 мг  $C_8H_5KO_4$  га тўғри келади.

**0,5 М Калий гидроксиднинг спиртли эритмаси [0,5 M Potassium hydroxide, alcoholic]. 3005000.**

3 г калий гидроксид *R* 5 мл сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми 96 % альдегидлар сақламаган спирт *R* билан 100,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш*. 0,500 г бензой кислотаси *RV* 10 мл сув *R* ва 40 мл 96 % спирт *R* да эритилади ва калий гидроксид эритмаси билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади. Индикатор сифатида 0,1 мл фенолфталеин эритмаси *R* дан фойдаланилади.

1 мл 0,5 М калий гидроксид спиртдаги эритмаси 61,06 мг  $C_7H_6O_2$  га тўғри келади.

*Суюлтириши*. Сувсиз *сирка кислота R* ишлатилади.

**0,5 М Калий гидроксиднинг спиртдаги эритмаси (60 %, (ҳажм/ҳажм) [0,5 M Potassium hydroxide in alcohol (60 per cent V/V)]. 3004900.**

3 г калий гидроксид *R* альдегидлар сақламаган (60 %, (ҳажм/ҳажм) спирт *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 100,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш*. 0,500 г бензой кислотаси *RV* 10 мл сув *R* ва 40 мл 96 % спирт *R* да эритилади ва калий гидроксид эритмаси билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади. Индикатор сифатида 0,1 мл фенолфталеин эритмаси *R* дан фойдаланилади.

1 мл 0,5 М калий гидроксид спиртдаги эритмаси (60 %, (ҳажм/ҳажм) 61,06 мг  $C_7H_6O_2$  га тўғри келади.

*Суюлтириши*. Сувсиз *сирка кислота R* ишлатилади.

0,5 М калий гидроксид спиртдаги эритмаси (60 %, (ҳажм/ҳажм).

**0,1 М Калий гидрофталатнинг эритмаси [0,1 M Potassium hydrogen phthalate]. 3004700.**

800 мл атрофида сувсиз *сирка кислота R* конуссимон колбага солинади, 20,42 г калий гидрофталат *RV* қўшилади ва эригунча намликдан ҳимояланиб, сув ҳаммомида киздирилади. 20 °C ҳароратгача совитилади ва эритма ҳажми сувсиз *сирка кислота R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

**0,05 М Калий йодат эритмаси [0,05 M Potassium iodate]. 3005200.**

10,70 г калий йодат *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш*. 3,0 мл калий йодат тайёрланган эритмасига 40 мл сув *R*, 1 г калий йодид *R*, 5 мл суюлтирилган сульфат кислота қўшилади ва 0,1 М натрий тиосульфат эритмаси билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади. Индикатор сифатида титрлаш охирида қўшиладиган 1 мл *крахмал эритмаси R* дан фойдаланилади.

1 мл 0,1 М натрий тиосульфат эритмаси 3,567 мг  $KIO_3$  га тўғри келади.

**0,001 М Калий йодид эритмаси [0,001 M Potassium iodide]. 3009200.**

10,0 мл калий йодид *R* эритмаси ҳажми сув *R* билан 100,0 мл гача етказилади. 5,0 мл олинган эритмани сув *R* билан 500,0 мл ҳажмгача етказилади.

**0,02 М Калий перманганат эритмаси [0,02 M Potassium permanganate]. 3005300.**

3,2 г калий перманганат *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади; ҳосил бўлган эритма 1 соат давомида сув ҳаммомида киздирилади, совитилади ва шиша фильтр (2.1.2) орқали филтрланади.

*Титрни ўрнатиш*. 0,300 г темир (II) этилендиаммоний сульфат *RV* 50 мл суюлтирилган сульфат кислота *R* эритмасида (49 г/л  $H_2SO_4$ ) эритилади ва калий перманганат эритмаси билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида ёки эритма ранги пушти рангга ўзгариши билан аниқланади. Бевосита ишлатилишидан олдин стандартланади.

1 мл 0,02 М калий перманганат эритмаси 38,21 мг  $Fe(C_2H_10N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$  га тўғри келади.

*Сақланиши*: ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**0,1 М Кумуш нитратнинг эритмаси [0,1 M Silver nitrate]. 3005600.**

17,0 г кумуш нитрат *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 50 мг натрий хлорид *RV* сув *R* да эритилади ва 5 мл суюлтирилган нитрат кислота эритмасидан қўшилади, эритманинг ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади кумуш нитратнинг тайёрланган эритмаси билан титрланади. Титрлашнинг охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади,

1 мл 0,1 *M* кумуш нитрат эритмаси 5,844 мг NaCl га тўғри келади.

*Сақланиши:* ёруғликдан ҳимояланган жойда.

**0,1 М Кўрғошин нитратнинг эритмаси [0,1 M Lead nitrate]. 3003100.**

33 г кўрғошин нитрат *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 20,0 мл кўрғошин нитратнинг тайёрланган эритмаси ва комплексометрик усул (2.5.11) ёрдамида кўрғошин аниқланади.

**0,1 М Лантан нитратнинг эритмаси [0,1 M Lanthanum nitrate]. 3010100.**

43,30 г лантан нитрат *R* сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 20 мл лантан нитрат эритмасига 15 мл сув *R* ва 25 мл 0,1 *M* натрий эдетат эритмаси *R* қўшилади. 50 мг атрофида ксилен зарғалдоғи *R* ва 2 г атрофида гексаметилентетрамин *R* аралашмаси қўшилади ва 0,1 *M* рух сульфат эритмаси билан сарикдан бинафша-пушти рангга ўтгунча титрланади.

1 мл 0,1 *M* натрий эдетат эритмаси 43,30 мг  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  га тўғри келади.

**0,1 М Литий метоксиднинг эритмаси [0,1 M Lithium methoxide]. 3003300.**

0,694 г литий *R* 150 мл сувсиз метанол *R* да эритилади ва эритма ҳажми толуол *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 10 мл диметилформамид *R* устига 0,05 мл тимол қўқи *R* нинг 3 г/л концентрацияли метанол *R* даги эритмаси қўшилади ва литий метоксиднинг тайёрланган эритмаси билан эритма ранги кўк рангга киргунча титрланади. Дарҳол 0,100 г бензой кислота *RV* қўшилади ва эригунча аралаштирилади, литий метоксиднинг тайёрланган эритмаси билан эритма ранги қайтадан кўк рангга киргунча титрланади. Титрлаш вақтида эритма атмосферанинг углевод диоксидидан ҳимояланади. Литий метоксид эритмасининг титри қайта титрлашда сарфланган титрант ҳажми билан аниқланади.

Бевосита фойдаланишдан олдин титри аниқланади.

1 мл 0,1 *M* литий метоксид эритмаси 12,21 мг  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$  га тўғри келади.

**0,1 М Магний хлориднинг эритмаси [0,1 M Magnesium chloride]. 3003400.**

20,33 г магний хлорид *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* Магний комплексометрия усул (2.5.11) ёрдамида аниқланади.

**0,02 М Мис сульфат эритмаси [0,02 M Copper sulphate]. 3001200.**

5,0 г мис (II) сульфат пентагидрат *R* сув *R* да эритилади ва эритма ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 20,0 мл мис сульфатнинг тайёрланган эритмасига 2 г натрий ацетат *R*, 0,1 мл пиридилазонафтол эритмаси *R* қўшилади ва 0,02 *M* натрий эдетат эритмаси *R* билан бинафша-кўкрангдан ёрқин яшил рангга ўтгунча титрланади. Эквивалент нуктасига яқинлашганда аста титрланади.

**Мис-этилендиамин гидроксид эритмаси [Cupri-ethylenediamine hydroxide solution]. 3008700.**

[CAS: 14552-35-3].

Этилендиаминнинг мисга нисбатан моляр нисбати  $2,00 \pm 0,04$  ни ташкил этади.

Эритма сотувда мавжуд.

**0,1 М Натрий арсенитнинг эритмаси [0,1 M Sodium arsenite]. 3005800.**

$\text{As}_2\text{O}_3$  га нисбатан ҳисобланган 4,946 г мишьяк (III) оксиди *RV* 20 мл концентрланган натрий гидроксид эритмаси *R* ва 20 мл сув *R* аралашмасида эритилади, эритма ҳажми сув *R* билан 400,0 мл гача етказилади ва кўк лакмус қозғоз *R* бўйича суюлтирилган хлорид кислота *R* билан нейтралланади. Ҳосил бўлган эритмада 2 г натрий гидрокарбонат *R* эритилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 500,0 мл гача етказилади.

**0,1 М Натрий гидроксиднинг эритмаси [0,1 M Sodium hydroxide]. 3006600.**

100,0 мл 1 *M* натрий гидроксиднинг эритмаси углевод диоксид сақламаган сув *R* билан 1000,0 мл ҳажмгача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 1 *M* натрий гидроксид эритмаси кўрсатилгани каби 50 мл сув *R* даги 0,150 г калий гидрофталат *RV* билан титрланади.

1 мл 0,1 *M* натрий гидроксид эритмаси 20,42 мг  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$  га тўғри келади.

*Титрни ўрнатиш.* (органик асосларда галогенидларни миқдорни аниқлашда фойдаланиш учун). 0,100 г бензой кислота *RV* 0,01 *M* хлорид кислота эритмаси ва 50 мл 96 % спирт *R* аралашмасида эритилади. Натрий гидроксид эритмасидан фойдаланиб титрланади (2.2.20). Титрлаш эгрисидаги иккита букилиш нуктаси орасидаги қўшилган ҳажм билан белгиланади.

1 мл 0,1 *M* натрий гидроксид эритмаси 12,21 мг  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$  га тўғри келади.

**1 М Натрий гидроксиднинг эритмаси [1 M Sodium hydroxide]. 3006300.**

42 г натрий гидроксид *R* углевод диоксид сақламаган сув *R* да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 1,5 г калий гидрофталат *RV* 50 мл сув *R* эритилади ва натрий гидроксид эритмаси билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади, индикатор сифатида 0,1 мл фенолфталеин эритмаси *R* ишлатилади.

1 мл 1 *M* натрий гидроксид эритмаси 204,2 мг  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$  га тўғри келади.

Агар алдегид сақламаган натрий гидроксид ишлатилиши керак бўлса, уни қуйидагича тайёрланади.

*Натрий гидроксид R сув R* да 400 г/л дан 600 г/л гача концентрацияли эритма ҳосил бўлгунча эритилади ва тиндирилади. Тиник, чўкма устки суюқлиги углевод диоксид таъсиридан ҳимояланиб қуйиб олинади, углевод диоксид сақламаган сув R билан керакли молярликкача суюлтирилади. Эритма қуйидаги синовларга бардош бериши керак. 20,0 мл хлорид кислота эритмаси натрий гидроксид каби тайёрланган молярлик бўйича 0,1 мл индикатор сифатида фенолфталеин эритмасидан R фойдаланиб титрланади. Эквивалент нуктасида пушти ранг йўқолгунча оз миқдорда кислота қўшилади; эритма 20 мл қолгунча қайнатилиб концентрланади. Қайнатиш вақтида пушти ранг йўқолгунча, узоқ вақт қайнатилганда ҳам ранг ҳосил бўлмаслиги учун керакли миқдорда кислота қўшилади. Сарфланган кислота ҳажми 0,1 мл дан ошмаслиги керак.

## **2 M Натрий гидроксид эритмаси [2 M Sodium hydroxide]. 3009800.**

84 г *натрий гидроксид R* таркибида углевод диоксид сақламаган сув R да эритилади ва шу эритма билан ҳажми 1000,0 мл гача етказилади.

## **0,1 M Натрий гидроксиднинг этанолли эритмаси [0,1 M Sodium hydroxide, ethanolic]. 3007000.**

250 мл *сувсиз спирт R* га 3,3 г концентрланган натрий гидроксид эритмаси R қўшилади.

*Титрни ўрнатиш.* 0,100 г бензой кислотаси RV 10 мл сув R ва 40 мл 96 % спирт R да эритилади ва натрий гидроксиднинг тайёрланган этанолли эритма билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади. Индикатор сифатида 0,2 мл тимолфталеин эритмаси R дан фойдаланилади. Бевосита фойдаланишдан олдин стандартланади.

1 мл 0,1 M натрий гидроксид этанолли эритмаси 12,21 мг  $C_7H_6O_2$  га тўғри келади.

## **0,1 M Натрий метоксиднинг эритмаси [0,1 M Sodium methoxide]. 3007100.**

175 мл *сувсиз метанол R* музли сув R да совитилади ва унга 2,5 г атрофида натрий R нинг янги кесилган кичик бўлаклари қўшилади; металл эригандан сўнг толуол R билан 1000,0 мл ҳажмгача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 10 мл диметилформамид R га концентрацияси 3 г/л бўлган тимол кўки R нинг метанол R даги эритмасидан 0,05 мл қўшилади ва натрий метоксиднинг тайёрланган эритмаси билан кўк ранг ҳосил бўлгунча титрланади. Дарҳол 0,100 г бензой кислота RV қўшилади, эригунча аралаштирилади ва натрий метоксиднинг тайёрланган эритмаси билан қайтадан кўк ранг ҳосил бўлгунча титрланади. Титрлаш вақтида эритма атмосферадаги углевод диоксиддан ҳимояланади. Натрий метоксид титри қайта титрлашдаги сарфланган титрант ҳажми билан аниқланади.

Бевосита фойдаланишдан олдин титри аниқланади.

1 мл 0,1 M натрий гидроксид эритмаси 12,21 мг  $C_7H_6O_2$  га тўғри келади.

## **0,1 M Натрий нитритнинг эритмаси [0,1 M Sodium nitrite]. 3007200.**

7,5 г *натрий нитрит R сув R* да эритилади ва эритма ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 0,150 г сульфанил кислота RV 50 мл суюлтирилган хлорид кислота R да эритилади ва натрий нитритнинг тайёрланган эритмасидан фойдаланиб бирламчи ароматик аминогурӯх электрометрик усул (2.5.8) ёрдамида аниқланади.

Бевосита фойдаланишдан олдин титри аниқланади.

1 мл 0,1 M натрий нитрит эритмаси 17,32 мг  $C_6H_7NO_3S$  га тўғри келади.

## **0,1 M Натрий перйодатнинг эритмаси [0,1 M Sodium periodate]. 3009500.**

21,4 г *натрий перйодат R* 500 мл сув R да эритилади ва эритма ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* Натрий перйодатнинг тайёрланган 5,0 мл эритмаси зич ёпиладиган тикинли колбага солинади, 100 мл сув R қўшилади. 10 мл калий йодид эритмаси R ва 5 мл хлорид кислота R1 қўшилади, тикин билан ёпилади, аралаштирилади, 2 минут давомида тутиб турилади ва 0,1 M натрий тиосульфат эритмаси билан сариқ ранггача потенциометрик (2.2.20), сўнг 2 мл крахмал эритмаси R қўшилади ва эритма рангсизлангунча титрланади.

1 мл 0,1 M натрий тиосульфат эритмаси 2,674 мг  $NaIO_4$  ёки 0,125 мл 0,1 M натрий перйодатга тўғри келади.

## **0,1 M Натрий тиосульфатнинг эритмаси [0,1 M Sodium thiosulphate]. 3007300.**

25 г *натрий тиосульфат R* ва 0,2 г *натрий карбонат R* углевод диоксид сақламаган сув R да эритилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 10,0 мл 0,033 M калий бромат эритмасига 40 мл сув R, 10 мл калий йодид эритмаси R, 5 мл хлорид кислота R1 қўшилади ва натрий тиосульфатнинг тайёрланган эритмаси билан титрланади. Индикатор сифатида титрлаш охирида қўшиладиган 1 мл крахмал эритма R дан фойдаланилади.

1 мл 0,1 M натрий тиосульфат эритмаси 2,783 мг  $KBrO_3$  ёки 0,5 мл 0,033 M калий броматга тўғри келади.

## **0,1 M Натрий эдетатнинг эритмаси [0,1 M Sodium edetate]. 3005900.**

37,5 г *натрий эдетат R* 500 мл сув R да эритилади, 100 мл 1 M натрий гидроксид эритмаси қўшилади ва эритма ҳажми сув R билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 0,120 г рух RV 4 мл хлорид кислота R1 да эритилади, суюлтирилган натрий гидроксид эритмаси R кучсиз кислотали ёки нейтрал муҳитгача қўшилади ва рух миқдори комплексометрик усул (2.5.11) ёрдамида аниқланади.

1 мл 0,1 M натрий эдетат эритмаси 6,54 мг Zn га тўғри келади.

Сақланиши: полиэтилен идишда.

**1 М Нитрат кислотанинг эритмаси [1 M Nitric acid]. 3003600.**

96,6 г *нитрат кислота сув R* билан 1000,0 мл ҳажм-гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 0,950 г *трометамола RV* 50 мл *сув R* да эритилади ва сульфат кислота эритмаси билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади ёки қизғиш-сариқ рангли эритма ҳосил бўлгунча индикатор сифатида 0,1 мл *метил зарғалдоқ эритмаси R* фойдаланилади.

1 мл *1 М сульфат кислота эритмаси* 121,1 мг  $C_4H_{11}NO_3$  га тўғри келади.

**0,1 М Перхлорат кислотанинг эритмаси [0,1 M Perchloric acid]. 3003900.**

8,5 мл *перхлорат кислота R* 900 мл 99,8 % *сирка кислота R* солинган ўлчов колбасига қуйилади ва аралаштирилади. Унга 30 мл *сирка ангидрид R* қўшилади ва 99,8 % *сирка кислота R* билан эритма ҳажми 1000,0 мл гача келтирилади, аралаштирилади ва 24 соатга қолдирилади.

Сув миқдорини (2.5.12) метанол қўшмасдан аниқланади ва зарур бўлганда *сирка ангидрид R* ёки *сув R* қўшиш билан сув миқдори 0,1 % дан 0,2 % гача етказилади. 24 соатга қолдирилади.

*Титрни ўрнатиш.* 0,170 г *калий гидрофталат RV* 50 мл *сувсиз сирка кислота R* да, лозим бўлса эҳтиётлик билан қиздириб эритилади. Ҳаводан ҳимояланган ҳолда совитилади, ва перхлорат кислотанинг тайёрланган эритмаси билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади. Индикатор сифатида 0,05 г *кристаллик бинафшадан эритмаси R* фойдаланилади. Титрлаш вақтида перхлорат кислота эритмасининг ҳарорати ўлчанади. Агар миқдорни аниқлаш ўтказилаётган ҳарорат 0,1 М *перхлорат кислотанинг* стандартлаштириш ҳароратидан фарқ қилса, унда миқдорни аниқлаш учун зарур бўлган ҳажм *V* қуйидаги формула билан ҳисобланади:

$$V_c = V[1 + (t_1 - t_2)0,0011]$$

бу ерда:

$t_1$  – титр ўрнатиладиган ҳарорат;

$t_2$  – миқдорий таҳлил ўтказиладиган ҳарорат;

$V_c$  – тўғриланган ҳажм;

$V$  – кузатилаётган ҳажм.

1 мл 0,1 М *перхлорат кислота эритмаси* 20,42 мг  $C_8H_5KO_4$  га тўғри келади.

*Суялтириш.* *Сувсиз сирка кислота R* ишлатилади.

**0,05 М Рух хлорид эритмаси [0,05 M Zinc chloride]. 3008500.**

Тегишли эҳтиёт чораси билан ўлчаб олинган 6,82 г *рух хлорид R сув R* да эритилади. Зарур бўлса *суялтирилган хлорид кислота R* хиралашиш йўқолгунча томчилатиб қўшилади ва эритма ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 20,0 мл *рух хлориднинг тайёрланган эритмасига* 5 мл *суялтирилган сирка кислота R* қўшилади ва *рух* миқдори комплексометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади.

**0,1 М Рух сульфат эритмаси [0,1 M Zinc sulphate]. 3008600.**

29 г *рух сульфат R сув R* да эритилади ва эритманинг ҳажми шу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 20,0 мл *рух хлориднинг тайёрланган эритмасига* 5 мл *суялтирилган сирка кислота R* қўшилади ва *рух* комплексометрик усул (2.5.11) ёрдамида аниқланади.

**0,5 М Сульфат кислотанинг эритмаси [0,5 M Sulphuric acid]. 3007800.**

28 мл *сульфат кислота R сув R* билан аралаштирилади ва эритманинг ҳажми ушбу эритувчи билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 0,950 г *трометамола RV* 50 мл *сув R* да эритилади ва сульфат кислота эритмаси билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади ёки эритма қизғиш-сариқ рангга киргунча индикатор сифатида 0,1 мл *метил зарғалдоқ эритмаси R* фойдаланилади.

1 мл 0,5 М *сульфат кислота эритмаси* 121,1 мг  $C_4H_{11}NO_3$  га тўғри келади.

**0,1 М Темир аммоний сульфатнинг эритмаси [0,1 M Ferric ammonium sulphate]. 3001300.**

50,0 г *темир (III) аммоний сульфат R* 6 мл *сульфат кислота R* ва 300 мл *сув R* аралашмасида эритилади ва эритма ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 10,0 мл *темир-аммоний сульфатнинг тайёрланган эритмасига* 35 мл *сув R*, 3 г *хлорид кислота R*, 1 г *калий йодид R* қўшилади ва 10 мин давомида тиндирилади, сўнг 0,1 М *натрий тиосульфат эритмаси R* билан титрланади, титрлашни охириги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади. Индикатор сифатида 1 мл *крахмал эритмаси R* дан фойдаланилади.

1 мл 0,1 М *натрий тиосульфат эритмаси* 48,22 мг  $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$  га тўғри келади.

**0,1 М Темир сульфатнинг эритмаси [0,1 M Ferrous sulphate]. 3001400.**

27,80 г *темир (II) сульфат R* 500 мл *суялтирилган сульфат кислота R* да эритилади ва эритма ҳажми *сув R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

*Титрни ўрнатиш.* 25,0 мл *темир сульфатнинг тайёрланган эритмасига* 3 мл *фосфат кислота R* қўшилади ва дарҳол 0,02 М *калий перманганат эритмаси R* билан титрланади.

Бевосита ишлатилишидан олдин стандартланади.

**0,1 М Тетрабутиламмоний гидроксид 2-про-панолдаги эритмаси [0,1 M Tetrabutylammonium hydroxide in 2-propanol]. 3008400.**

0,1 М *тетрабутиламмоний гидроксид эритмаси* учун кўрсатилганидек, эритувчи сифатида *толуол R* ўрнига 2-пропанол *R* дан фойдаланиб тайёрланади, стандартлаш ўша ерда кўрсатилганидек ўтказилади.

**0,1 М Тетрабутиламмоний гидроксиднинг эритмаси [0,1 M Tetrabutylammonium hydroxide]. 3008300.**

40 г тетрабутиламмоний йодид  $R$  90 мл сувсиз метанол  $R$  да эритилади, 20 г ўта майдаланган қумуш оксиди  $R$  қўшилади ва 1 соат давомида кучли чайқатилади. Бир неча миллилитр аралашма центрифугаланади ва чўкма устки суюқлигидаги йодидлар текширилади. Ижобий натижа олингандан сунг яна 2 г қумуш оксиди  $R$  қўшилади ва кейинги 30 мин давомида чайқатиб турилади; бу жараён суюқликдан йодидлар йўқотилгунча давом эттирилади, аралашма шиша филтр орқали филтрланади (2.1.2) ва реакцион идиш ва филтр хар бири 50 мл бўлган толуол  $R$  нинг уч қисми билан ювилади. Олинган филтратга ювилгандаги толуол қўшилади ва толуол  $R$  билан 1000,0 мл ҳажмгача етказилади. Эритма орқали углерод диоксид сақламаган куруқ азот 5 мин давомида ўтказилади.

Титрни ўрнатиш. 10 мл диметилформамид  $R$  га 0,05 мл метанол  $R$  да концентрацияси 3 г/л га тенг бўлган тимол қўки  $R$  эритмаси қўшилади ва тетрабутиламмоний гидроксиднинг тайёрланган эритмаси билан ёрқин қўқ ранга киргунча титрланади. Дарҳол 0,100 г бензой кислота  $RV$  қўшилади, эригунча аралаштирилади ва тетрабутиламмоний гидроксиднинг тайёрланган эритмаси билан яна қўқ ранга киргунча титрланади. Тетрабутиламмоний гидроксид титри иккинчи титрлашда сарфланган титрант ҳажми билан аниқланади. Бевосита фойдаланишдан олдин стандартланади.

1 мл 0,1 М тетрабутиламмоний гидроксид эритмаси 12,21 мг  $C_7H_6O_2$  га тўғри келади.

**0,1 М Хлорид кислота эритмаси [0,1 М Hydrochloric acid]. 3002100.**

100,0 мл 1 М хлорид кислота эритмаси углерод диоксид сақламаган сув  $R$  билан 1000,0 мл ҳажмгача етказилади.

Титрни ўрнатиш. Титрлаш жараёни 1 М хлорид кислота эритмасига кўрсатилганидек, 50 мл сув  $R$  да эритилган 95 мг трометамол  $RV$  фойдаланиб ўтказилади.

1 мл 0,1 М хлорид кислота эритмаси 12,11 мг  $C_4H_{11}NO_3$  га тўғри келади.

**1 М Хлорид кислотанинг эритмаси [1 М Hydrochloric acid]. 3001800.**

103,0 г хлорид кислота  $R$  сув  $R$  билан 1000,0 мл ҳажмгача келтирилади.

Титрни ўрнатиш. 0,950 г трометамол  $RV$  50 мл сув  $R$  да эритилади ва сульфат кислота эритмаси билан титрланади, титрлашни охирги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади ёки индикатор сифатида 0,1 мл метил зарғалдоқ эритмаси  $R$  кизғиш-сарикрангли эритма ҳосил бўлади.

1 мл 1 М сульфат кислота эритмаси 121,1 мг  $C_4H_{11}NO_3$  га тўғри келади.

**2 М Хлорид кислота эритмаси [2 М Hydrochloric acid]. 3001700.**

206,0 г хлорид кислота  $R$  сув  $R$  билан 1000,0 мл ҳажмгача етказилади.

**3 М Хлорид кислотанинг эритмаси [3 М Hydrochloric acid]. 3001600.**

309,0 г хлорид кислота  $R$  сув  $R$  билан 1000,0 мл ҳажмгача келтирилади.

**6 М Хлорид кислота эритмаси [6 М Hydrochloric acid]. 3001500.**

618,0 г хлорид кислота  $R$  сув  $R$  билан 1000,0 мл ҳажмгача етказилади.

**0,1 М Хлорид кислотанинг спиртдаги эритмаси [0,1 М Hydrochloric acid, alcoholic]. 3008800.**

9,0 мл хлорид кислота  $R$  96 % альдегидлар сақламаган спирт  $R$  билан ҳажмини 1000,0 мл гача етказилади.

**0,1 М Церий сульфатнинг эритмаси [0,1 М Cerium sulphate]. 3001100.**

40,4 г церий (IV) сульфат  $R$  500 мл сув  $R$  ва 50 мл сульфат кислота  $R$  аралашмасида эритилади; совитилади ва эритманинг ҳажми сув  $R$  билан 1000,0 мл гача етказилади.

Титрни ўрнатиш. 0,300 г темир (II) этилендиаммоний сульфат  $RV$  50 мл суюлтирилган сульфат кислота эритмаси  $R$  (49 г/л  $H_2SO_4$ ) да эритилади ва церий сульфат эритмаси титрланади, титрлашни охирги нуктаси потенциометрик усул (2.2.20) ёрдамида аниқланади. Индикатор сифатида 1 мл ферроин  $R$  ишлатилади.

1 мл 0,1 М церий сульфат эритмаси 38,21 мг  $Fe(C_2H_{10}N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$  га тўғри келади.



## **V. БОБ**

---

### **5. УМУМИЙ МАТНЛАР**

---





## 5.1. МИКРОБИОЛОГИЯ БЎЙИЧА УМУМИЙ МАТНЛАР

5.1. Микробиология бўйича умумий матнлар .....	1417	муқобил усуллари.....	1431
5.1.1. Стерил маҳсулотларни олиш усуллари.....	1419	5.1.7. Вирус хавфсизлиги.....	1444
5.1.2. Биологик индикаторлар ва стерил маҳсулотларни ишлаб чиқаришда ишлатиладиган турдош микробли препаратлар.....	1423	5.1.8. Ўсимлик хом ашёсидан олинган, ичга қабул қилиш учун мўлжалланган дори препаратлари ва уларни тайёрлашда қўлланиладиган экстрактларнинг микробиологик тозаллиги.....	1445
5.1.3. Антимикроб консервантларнинг самарадорлиги.....	1428	5.1.9. Стериллик синовини ўтказиш учун қўлланма ..	1446
5.1.4. Ностерил дори препаратлар ва фармацевтикада қўлланиладиган моддаларнинг микробиологик тозаллиги .....	1430	5.1.10. Бактериал эндотоксинлар синовини ўтказиш учун қўлланма.....	1446
5.1.5. Сувли эритмаларни буғ усулида стериллашда $F_0$ концепциясининг қўлланилиши .....	1431	5.1.11. Антисептик дори воситаларининг бактерицид, фунгицид ёки замбуруғларга қарши фаоллигини аниқлаш .....	1451
5.1.6 Микробиологик тозаллиқни назорат қилишнинг			



## 5.1. МИКРОБИОЛОГИЯ БЎЙИЧА УМУМИЙ МАТНЛАР

03/2021:50101

### 5.1.1. СТЕРИЛ МАҲСУЛОТЛАРНИ ОЛИШ УСУЛЛАРИ

#### КИРИШ

Стериллик – бу  $10^{-6}$  га тенг ёки кам бўлган стерилликни таъминлаш даражаси орқали аниқланадиган тирик микроорганизмлардан ҳоли бўлишдир. Стериллик кўрсаткичи инсонларда қўллаш учун мўлжалланган препаратлар, шунингдек:

– юбориш йўлига кўра, стерил бўлиши шарт бўлган, жумладан, парентерал, офтальмологик ва интрамаммар ҳамда айрим ингаляцион, ирригацион ва бачадон ичига юбориладиган препаратлар;

– каттик жароҳатланган тери учун қўлланиладиган препаратлар, масалан, тери устига суртиш учун ярим каттик препаратлар сифатининг критик кўрсаткичи бўйича ҳисобланади.

Стерилизация жараёнига тақдим этилган умумий маҳсулотлар сонидagi ҳар қандай маҳсулот учун стерилликка эришиш кафолатланмайди ва намойиш этилмайди. Танланган стерилизация процедурасининг маҳсулотга (унинг охириги контейнерига) таъсирини ўрганиш, унинг самарадорлиги ва яхлитлигини таъминлаш ҳамда амалиётда қўлланилишидан олдин процедуранинг текшириш зарур ҳисобланади. Пухта ўрнатилган жараёнга синчковлик билан риюя қилмаслик ностерил ва ёки маҳсулотнинг ёмонлашуви хавфини келтириб чиқаради.

Стерил маҳсулотлар тегишли шароитларда ишлаб чиқарилади ҳамда мос контейнерларга кадокланади. Контейнер танлашда маҳсулот учун оптимал стериллаш жараёнини қўллаш имкони мавжуд бўлишига эътибор қаратиш тавсия этилади. Маҳсулотни сақлаш муддати давомида, унинг стерилигини таъминлаши учун контейнер ва ёпиш тизими талаб қилинади.

Стериллаш жараёнининг шароитлари, дори препарати билан мутаносиб ҳолда, маҳсулотнинг охириги контейнерда (терминал стерилизация) стериллаш имконини берувчи стерилликни таъминлашнинг энг юқори даражасига эришиш мақсадида танланади. Агар буг (нам иссиқлик), қуруқ иссиқлик ёки ионлаштирувчи усул билан тўлиқ тасдиқланган, терминал стериллаш усули қўлланилганда, стерилликни (яъни, стерилланган маҳсулотнинг намунасини стерилизация синовиға топшириш ўрнига технологик маълумотларга асосланиб ишлаб чиқариш) ваколатли орган руҳсати асосида амалга оширилиши мумкин. Терминал стерилизацияни қўллаш имкони бўлмаган ҳолатларда, асептик шароитларда ишлаб чиқариш ёки бактерияларни ушлаб қола оладиган филтрлардан фойдаланиш мумкин. Иложи борича, стерилликни кафолатлаш даражасини таъминлаш учун маҳсулотни қўшимча контейнерда (масалан, маҳсулотни киздириш) қўшимча ишлов бериш қўлланилади.

Стериллаш жараёнини текшириш учун биологик индикаторларни қўллаш учун талаблар 5.1.2. бўлимда батафсил келтирилган.

Ушбу умумий бўлим, стериллаш жараёни шароитлари, текшируви ва назорати бўйича умумий қўлланмани ўз ичига олади. Ушбу тавсифланган усуллар, асосан, бактериялар, ачитки ва моғорларни фаолсизлантириш ёки бартараф этиш учун қўлланилади. Одам ёки ҳайвондан олинадиган биологик маҳсулотлар ёки уларнинг ишлаб чиқариш жараёнида қўлланилиш ҳолатларида мос вирусларнинг йўқотилиши ёки фаолсизлантирилишига ишлаб чиқариш жараёнининг қодирлиги текширув жараёнида намойиш қилиниши ва тасдиқланиши шарт. Кейинги кўрсатмалар 5.1.7. *Вирус хавфсизлиги* умумий бўлимда келтирилган.

Стерилизация жараёнининг самарадорлиги маҳсулотнинг табиатиға, қайта ишлаш шароитлари (масалан, вақт, ҳарорат, намлик), стерилизация олдида микроблар билан ифлосланиши ва маҳсулотнинг шаклланишиға боғлиқ бўлади. Микроорганизмларни физик ва кимёвий воситалар ёрдамида фаолсизлантириш экспоненциаль қонунға асосан амалға оширилади ва шунинг учун стерилизация жараёниға микроорганизмларнинг бардош бера олиш нолға тенг бўлмаган эҳтимоли доим мавжуд бўлади.

#### Стерилликни таъминлаш даражаси (SAL – Sterility Assurance Level).

Зарурат мавжуд бўлганда қуйида келтирилган усулларни қўллашда стерилликни таъминлаш даражаси (SAL) кўрсатилади. Ушбу стериллаш жараёни учун SAL, жараён таъсиридан сўнг буюмда қоладиган микроорганизмларнинг яшовчанлик эҳтимолиги билан ифодланади. Масалан,  $SAL = 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^6$  стерилланган тайёр маҳсулотларда 1 дан кўп бўлмаган стерил бўлмаган предметнинг борлиги эҳтимолини англатади. Айнан бир маҳсулот учун стериллаш жараёнининг SAL кўрсаткичи тегишли текширув тадқиқотлари олиб бориш орқали ўрнатилади. Микроб билан ифлосланиш микроорганизмларнинг сони, тури ва қатъийлиги билан тавсифлаш мумкин. Шунинг учун, микробиологик кузатув ва мос чегараларни ўрнатиш стерил препаратларнинг барча таркибий қисмлари учун муҳим ҳисобланади. Микроб билан ифлосланишни камайтиришға йўналтирилган, стериллашдан аввалги филтрлаш каби босқичлар стерилликни таъминлашда катта ҳисса қўшади. Маҳсулот таркиби унинг таркибида мавжуд бўлган микроорганизмларнинг ўзини тутишға, бу эса ўз навбатида, стериллаш жараёни самарадорлигиға таъсир кўрсатади. Сув фаоллиги ( $A_w$ ), pH ва микробларға қарши фаоллиги бўлган бирикмалар мавжуд бўлган ҳар қандай микроорганизмларнинг қаршилигиға таъсир кўрсатадиган омилларға мисолдир. Сув фаоллиги ёки маҳсулот таркиби (шу жумладан, озуқа моддаларининг мавжудлиги) микроорганизмлар сонига таъсир қилиши мумкин ва бу эса ўз навбатида, мембранали филтрлаш жараёнининг самарадорлигиға таъсир кўрсатиши мумкин.

#### СТЕРИЛЛАШ УСУЛЛАРИ ВА ШАРТЛАРИ

Стериллаш қуйида келтирилган усуллардан бири орқали амалға оширилиши мумкин. Танланган процедуранинг самарадорлиги ва маҳсулотнинг яхлитлиги, шунингдек, унинг контейнери яхлитлигиға нисбатан тасдиқланган бўлса, ушбу усуллар учун модификация ёки комбинациялардан фойдаланиш мумкин. Стериллашнинг барча усуллари учун жараёнининг критик параметрлари назорат қилинади. Бунда олдин аниқланган ҳар қандай талаблар ёки шартлар бутун стерилизация

жараёни давомида бутун партия учун амал қилинаётгани тасдиқланади. Бу талаб барча ҳолатларда, шу жумладан, бирламчи шартлар қўлланилганда ҳам қўлланилиши мумкин.  $F_0$  концепциясини қўллаган ҳолда, буг билан стериллаш жараёнининг валидацияси бўйича қўлланма 5.1.5. умумий бўлимда келтирилган. Стериллаш жараёнини ишлаб чиқиш ва текшириш, шунингдек, газ билан стериллаш жараёнининг мониторинги учун стериллашнинг биологик кўрсаткичларидан фойдаланилади. Биологик индикаторлардан фойдаланиш бўйича қўлланма 5.1.2. умумий бўлимда келтирилган.

Стериллаш босқичидан сўнг, стерилланган буюмларнинг ифлосланишининг олдини олиш учун эҳтиёт чоралари қўрилиши лозим.

## БУҒ ОРҚАЛИ СТЕРИЛЛАШ

### Тамойил

Буг билан стериллаш, стерилланувчи предметлар юзасига сувнинг тўйинган буг фазасидан конденсатланишида ҳосил бўладиган иссиқлик алмашинуви ҳисобига амалга оширилади. Агар элементлар (очиқ ёки кадокланган ҳолда) буг билан бевосита алоқа орқали стерилланса, конденсатнинг намлантирувчи хусусияти стериллаш самарадорлигини кучайтиради. Бугнинг тўғридан-тўғри таъсир қилиши учун элементларнинг ҳаво ва конденсатланмайдиган бошқа газлардан ҳоли бўлган тўйинган буг билан тўлиқ ишланган бўлиши жуда муҳим. Агар предметлар ёпиқ контейнерларда стерилланса, стерилизатор камераси “буг — қўйлак” сифатида намоён бўлади. Контейнер юзасидаги конденсация энергия узатиш учун юқори самарали механизм сифатида хизмат қилсада, у ўз ҳолича қўшимча стериллаш вазифасини бажармайди. Ёпиқ контейнер ҳолатида стериллашда жараённинг самарадорлиги ёпиқ контейнердаги маҳсулотнинг ўзида ва эркин бўшлиқда стериллик даражасига эришиш шартлари орқали аниқланади.

### Жихоз

Буг билан стериллаш автоклавлар, яъни назорат қилинувчи даражаларда босим ва температурани бир хилда ушлаб туриш учун бугни қабул қилиш ёки уни тўхтовсиз ҳосил қилиш ва камерадан конденсатни бартараф этишга мўлжалланган босим остидаги идишларда амалга оширилади.

Бугнинг тўғридан-тўғри таъсир қилиш циклини амалга оширишда қўлланилаётган жихоз учун конденсатланмаган газлардан ҳоли бўлган тўйинган буг узатиш таъминланади. Ёпиқ идишларни стериллашга мўлжалланган автоклавларда иссиқлик узатишда қиздирилган сувни сепиш ёки буг-ҳаво аралашмаларидан фойдаланиш мумкин. Мос автоклавлар камера ва юкламалар ичида бир хил шароитга эришиш учун квалификацияланади. Операция тамойили стерилланувчи предметларга ва юкламалар тузилмасига мос келади. Стерилланиши керак бўлган предметлар учун жихознинг яроқлилиги ва танланган циклда унумдорлиги автоклавнинг квалификация тадқиқотларида намоёиш этилган бўлади. Энг секин қизийдиган предметлардаги температура қайд қилинади.

Мос автоклавлар температура ва босим кўрсаткичлари датчики билан таъминланади, бу узатгичлар тегишли сезгирликка эга бўлиб, жараённи самарали бошқариш учун қулай жойлаштирилган бўлади. Камерадаги температура ва босим ҳар бир цикл учун қайд қилиб борилади. Энг камида 1 та мустақил термозонд мавжуд

бўлиб, у юкламанинг қиздириш учун энг қўп вақт кетадиган ҳолатда жойлашганида ёки энг секин қизийдиган юкнинг ёпиқ контейнери ичидаги температурани назорат қилади.

Ёпиқ идишлар учун стериллаш жараёни сўнггида камера ичига сепиладиган совитувчи сув стерилланувчи предметларнинг стериллик кўрсаткичига салбий таъсир қилмайдиган сифатга эга бўлади.

### Стериллаш цикли

Стериллашнинг мос усули стерилланувчи предметлар билан мутаносиб ва юклама тузилишига кўра танланади.

Камерадаги ҳаво оғирлик кучи таъсирида сиқиб чиқарилганда, автоклавга қўйиладиган предметлар ҳавони олиб ташлаш учун мўлжалланган ва ҳаво чўнтагининг шаклланишига йўл қўймаслик учун автоклав ичида жойлаштирилади. Ҳаво буг импульслари билан кечадиган вакуум цикли ёрдамида бартараф этиладиган ҳолларда эса, предметларга эвакуация жараёни дахл этмаслиги кафолатланади. Босимга сезгир бўлган ёпиқ контейнердаги маҳсулотлар учун тўйинган буг билан стериллаш имкони бўлмаслиги мумкин. Камера ичига буг-ҳаво аралашмалари ёпиқ контейнерлар ичида босим шароитини тенглаштириш учун киритилиши мумкин. Бугнинг кириб бориши ғовак юклар ёки ичи бўш жисмлардан ҳавони бартараф қилишнинг мос циклини танлаш билан таъминланади. Бугнинг кириб бориши цикли ишлаб чиқиш вақтида физик/кимёвий кўрсаткичлар ёрдамида текширилса, унинг биологик самарадорлиги эса биологик кўрсаткичлар (5.1.2) орқали аниқланади. Юклашнинг керакли схемалари кўрсатилади.

### Цикл самарадорлиги.

121 °C да 15 мин тўйинган буг билан стериллаш учун бошланғич цикл камеранинг энг совуқ ҳолатида аниқланади. Маҳсулот ва юклашга боғлиқ бўлган цикллар учун, масалан, бошқа вақт ва температура комбинациясини қўллаган ҳолда ишлаб чиқиш ва назорат цикли асосида қабул қилиниши мумкин. Буг билан стериллашда мақбул бўлган энг кам ҳарорат 110 °C ни ташкил этади. Юкламани энг секин қизиши ҳолатида ҳисобланган  $F_0$  нинг энг кам қиймати 8 мин ни ташкил этади.  $F_0$  концепцияси бўйича стериллашнинг самарадорлигини ҳисоблаш 5.1.5 умумий бўлимга мувофиқ амалга оширилади.

Физик ўлчамлар бўйича ҳисобланган самарадорлик ( $F_{phys}$ ) биологик самарадорлик билан ( $F_{bio}$ ) ўзаро боғлиқдир.  $F_{bio}$  фойдаланилган биологик индикаторларнинг йўқ қилиш жараёни билан ифодаланган леталликини билдиради.  $F_{bio}$  қуйидаги формула орқали ҳисобланди:

$$F_{bio} = D_{121}(\log_{10} N_0 - \log_{10} N)$$

бу ерда:

$D_{121}$  – 121 °C температура таъсирида биологик индикатор D қиймати;

$N_0$  – таъсир этишдан аввал биологик индикатор таркибидаги тирик микроорганизмлар миқдори;

$N$  – таъсир этишдан кейинги биологик индикатор таркибидаги тирик микроорганизмлар миқдори.

Циклини валидациялашда юклашнинг стериллаш қийин бўлган тегишли ҳолатлари аниқланади ва биологик индикаторлар (5.1.2) таъсири ёрдамида шу ҳолатларга ёки маҳсулотга, нима муҳимлигига қараб, адекват биологик самарадорлиги текширилади. Спораларни стерилизация таъсиридан (масалан, бугнинг физик

окклюзия йўли билан ёки маҳсулотнинг химоявий хоссалари) химоя қилиш тегишли усулда қўриб чиқилади. Қийин стерилланадиган ҳолат учун аниқланган  $F_{bio}$ , танланган цикл учун  $10^{-6}$  га тенг ёки ундан кам бўлган талаб этилаётган SAL га эришиш параметрларини аниқлашда қўлланилади.

#### Жорий назорат

Автоклавлаш цикллари камеранинг энг совуқ ҳолати шароитида босим ва температура профилини физик аниқлаш орқали назорат қилинади. Ҳар бир цикл учун босим, вақт ва температура имкони бўлганда эса  $F_0$  ҳисобланиб, қайд этилиб борилади.

#### ҚУРУҚ ИССИҚЛИК БИЛАН СТЕРИЛЛАШ

##### Тамойил

Қуруқ иссиқлик билан стериллаш – стерилланаётган буюмларга иссиқлик узатишга асосланган охириги стериллаш усулидир. Иссиқлик конвекция воситасида, нурланиш ёки тўғридан-тўғри узатилиши мумкин.

##### Жиҳоз

Қуруқ иссиқлик билан стериллаш ҳавонинг мажбурий циркуляцияси мавжуд печларда ёки масалан, туннельга ўхшаш махсус шу вазифа учун ишлаб чиқилган ускунада амалга оширилади.

##### Стериллаш цикли

Стерилизатор бир текисда тақсимланиши таъминланадиган ёки талаб қилинган температурага эришадиган даражада юкланади. Цикл давомида камера ичидаги температура ҳақидаги маълумот, юкланган камеранинг олдиндан аниқланган энг паст температурали тарафига яхши кўринадиган элементлар устида ёки уларнинг ичига жойланган температурага сезгир элементлар воситасида олинади. Ҳар бир цикл давомида вақт ва температура тегишли шаклда ёзиб борилади.

##### Цикл самарадорлиги

Стериллашнинг ушбу усули учун стандарт шарт 2 соатдан кам бўлмаган вақт давомида энг камида  $160^\circ\text{C}$  температура ҳисобланади. Танланган жараён ўрнатилган чегаларда ишлаганда адекват ва такрорланувчи даражадаги микроорганизмлар леталлигини таъминлаши қониқарли кўрсатилган бўлса, у ҳолда вақт ва температуранинг бошқа комбинацияларидан ҳам фойдаланилиши мумкин. Қўлланиладиган процедуралар ва эҳтиёт чоралари SAL кўрсаткичини  $10^{-6}$  га тенг ёки ундан кам бўлишини таъминлай олади. Қуруқ иссиқлик билан стериллаш жараёнлари температура харитаси ва биологик индикатор тадқиқотларининг комбинациялари ёрдамида валидация қилинади (5.1.2).

Белгиланган вақт давомида  $220^\circ\text{C}$  дан юқори температураларда қуруқ иссиқлик тез-тез шиша идишларни депирогенизациялаш учун қўлланилади. Бу ҳолда, иссиқликка чидамли эндотоксиннинг  $3\log_{10}$  камайишининг намоён бўлиши валидация мезони сифатида қўлланилади ва биологик индикаторлар зарур бўлмади.

#### Жорий назорат

Қуруқ иссиқлик билан стериллаш цикллари температура профилини аниқлаш орқали, камида камеранинг энг совуқ ҳолатида кузатилади. Ҳар бир цикл учун вақт ва температура қайд қилиниб борилади.

#### ИОНЛАШТИРУВЧИ РАДИАЦИЯ ОРҚАЛИ СТЕРИЛЛАШ УСУЛИ

##### Тамойил

Нурлантириш билан стериллаш маҳсулотга мос изотоп манбаси (масалан, кобальт-60) нинг гамма нурлар кўринишидаги ионлаштирувчи нурланиши, электрон тезлаштиргич узатадиган электронлар боғлами ёки электронлар кучланиши ва яқинлашган нишон ўртасида ҳосил бўладиган бомбардимон ҳолат натижасида юзага келадиган рентген нурлари таъсири орқали амалга оширилади. Ионлаштирувчи нурланиш тайёр дори воситаларининг якуний стерилизациясида, тўқима ва хужайраларнинг микробни фаолсизлантиришда ёки асептик ишлов беришда фойдаланиладиган контейнер ёки материалларни стериллашда қўлланилиши мумкин. Стерил маҳсулотларни тайёрлаш учун фойдаланиладиган изоляторларга кириш вақтида, материалларни юзаки стериллаш учун кам энергияли электронлардан фойдаланиш мумкин.

##### Цикл самарадорлиги

Стериллашнинг ушбу усули учун стандарт абсорбцион доза  $25\text{ kGy}$  ни ташкил қилади. Агар белгиланган талаблар доирасида стерилловчи доза текширувида, адекват ва қайта такрорий даражага эга бўлган микро-организмларнинг леталлик даражасини танланган доза таъминлаши қониқарли даражада намоён қилган бўлса, бошқа дозалардан фойдаланишга рухсат берилади. Қўлланилаётган процедуралар ва эҳтиёт чоралари SAL кўрсаткичини  $10^{-6}$  га тенг ёки ундан кам бўлишини таъминлай олади. Тўқималар ва хужайралардан тайёрланган маҳсулотлар стерилизациясини ишлаб чиқиш ва текшириш учун биологик индикаторлар талаб этилиши мумкин. Улар спораларни фаолсизлантиришнинг олдини оладиган маҳсулотлар учун ҳам талаб қилиниши мумкин.

#### Жорий назорат

Стериллаш жараёни давомида етказиладиган стерилловчи доза миллий стандартларга мувофиқ, назорат қилинадиган дозиметр тизими ёрдамида назорат қилинади.

#### ГАЗ ОРҚАЛИ СТЕРИЛЛАШ (БУҒ ФАЗАСИНИ СТЕРИЛЛАШ)

##### Тамойил

Юзаларни газ билан стериллаш усули бирламчи қадоқланган материалларини, жиҳоз ва айрим фармацевтик препаратларни стерилизациялашда қўлланилиши мумкин.

Газ ва намликни стерилланувчи материал ичига кириши таъминланиши сўнгра маҳсулот қўлланилиши давомида токсик таъсир кўрсатиши мумкин бўлган газ ва унинг қолдиғи билан боғлиқ ножўя ҳосилаларнинг микдори ўрнатилгандан кам концентрацияда бўлиши учун аввалдан аниқланган шароитда газни сиқиб чиқариб ташланиши муҳимдир.

##### Стерилловчи агентлар

Газга ўхшаш стерилловчи агентларнинг бир-бирдан антимикроб таъсири билан фарқ қилувчи иккита асосий категорияси мавжуд: алкилловчи агентлар ва оксидловчилар.

*Алкилловчи агентлар.* Алкилловчи агентлар юқори реактивликка эга бирикмалар бўлиб, амина, оксиллар-

даги сульфгидрил ва гидроксил гуруҳлар ва нуклеин кислоталардаги пурин асослари каби қўплаб таркибий қисмлар билан ўзаро таъсирлашади.

Этилен оксиди цитотоксик, канцероген ва мутаген таъсирга эга бўлган алкилловчи агент ҳисобланади.

**Оксидловчи моддалар.** Оксидловчи моддалар юқори реактивликка эга бўлган захарли бирикмалардир. Ҳозирги кунда стерилловчи агентлар сифатида қўлланилиб келинаётган бундай бирикмаларга водород пероксиди ва переуксус кислота киради.

#### **Стериллаш жараёнини ишлаб чиқиш ва валидациялаш**

Газли стерилизация маълум шароитларда герметик камерада стерилизацияланувчи моддага таъсир кўрсатиш орқали амалга оширилади.

Газли стериллашнинг одатий жараёни 3 фазадан иборат: (олдиндан) кондиционирлаш, стериллаш ва азрация. Бу фазалар учун талаб этилаётган SAL га эришиш учун параметрлар жараёни ишлаб чиқиш вақтида аниқланади. Физик ва биологик усулларнинг ўзаро бирикмаси стериллаш учун оптимал шароитларни аниқлашда қўлланилади. Цикл ҳеч бир маҳсулот ёки контейнернинг яроқчилигини хавф остида қолдирмаслиги лозим.

#### **Стериллаш цикли**

Температура, намлик ва газнинг концентрацияси мониторинги учун текширув вақтида ҳам, одатий иш вақтида ҳам маҳсус жиҳоз талаб этилиши мумкин.

#### **Цикл самарадорлиги**

Микробиологик тавсифларнинг валидацияси маълум жараёнинг маҳсулотлар ва стерилизатордаги юкланиш комбинацияси учун самарадорлиги тасдиқланиши шарт. Цикл леталлиги тегишли ёндашув орқали аниқланиши мумкин: вақт билан таъсир қилишдан кейин, текширилаётган микроорганизмларнинг фаолсизлантириш тезлиги (*D*-қиймат) тирик қолган ёки инкор этувчи усулдаги фракция ёрдамида эгри чизма тузиш орқали аниқланиши мумкин.

Биологик индикаторлар энг камида стерилланувчи маҳсулотнинг микробиологик ифлослантирувчилари каби стерилловчи агентга нисбатан барқарор бўлиши шарт. Улар маҳсулот ичида стериллаш шароити таъминланиши қийин бўлган жойда жойлаштирилиши лозим.

Жараёнинг самарадорлиги қатор кўрсаткичлар, жумладан, газ концентрацияси, температура, намлик, вақт, юкланиш конфигурацияси ва маҳсулот ҳамда унинг кадоқ материали тавсифларига боғлиқ бўлади. Жараён самарадорлигига юқоридагиларнинг бири ёки бир нечтаси ўзгариши билан таъсири тадқиқ қилиниши шарт.

#### **Жорий назорат**

Цикл жараёнининг тегишли параметрлари (биологик индикатор синовлари натижалари билан бирга) қайд қилиниши шарт.

#### **МЕМБРАНАЛИ ФИЛЬТРЛАШ**

##### **Тамойил**

Мембранали филтрация газ ва суюқ маҳсулотлар таркибидаги киздириш ёки нурланиш билан стерилланмайдиган тирик ва нотирик заррачалар миқдорини камайтириш учун қўлланилади. Бошқа стериллаш усулларида фарқли равишда, мембранали филтрлаш моҳияти маҳсулотдаги микроорганизмларни фаолсиз-

лантириш эмас, балки уларни бутунлай бартараф қилишдан иборатдир. Микроорганизмларни бартараф этилиши элаш жараёни ва юза билан ўзаро таъсирлашувнинг биргаликда амалга оширилиши ҳисобига эришилади.

#### **Ускуна**

Мембранали филтрлар мос ушлагичларда ёки картридж кўринишида ясси материал (дисклар) ҳолатида ишлаб чиқарилади. Ғоваклар ўлчамини баҳолаш микробларни ушлаб қолиш билан диффузион тавсиф ёки орасидаги корелляцияга “ҳаво шарчаси ҳосил бўлиш нуктаси”ни ўлчашга асосланади. Филтрлаш жараёни самарадорлигига шакл, ғоваклар ўлчами, юза хоссалари, филтрловчи элементнинг тузилиши ва жойлашуви, филтр матрицасининг маҳсулот билан ўзаро таъсирлашуви, белгиланган босим, жараён кечиши ва вақти каби қўплаб омиллар ёрдам беради. Филтр тавсифи аниқ бир маҳсулот текшируви вақтида аниқланиши шарт. Филтр яхлитлигини текширишнинг мос процедуралари (масалан, диффузион оқимни ўлчаш, қайнаш нуктасини аниқлаш ёки сувнинг киришини синаш) филтр ишлаб чиқарувчиси тавсиясига кўра амалга оширилади. Мембраналарнинг филтрланувчи маҳсулот билан кимёвий ва физикавий мутаносиблиги ва филтрлаш жараёнининг шароити ривожланиш тадқиқотларида кўрсатилади. Филтр ўлчами филтрланувчи маҳсулот ҳажми ва биоюкламасига мос бўлади.

Технологик газларни стериллашда физик яхлитликни текшириш частотаси аниқланади.

#### **Филтрлаш самарадорлиги**

Мос модель тизими иштирокидаги микробиологик синовлар филтрлаш жараёни самарадорлигини кўрсатиши керак. Маҳсулот иштирокида (масалан, маҳсулотнинг антимиқроб хоссалари билан боғлиқ ҳолда) синов имконияти бўлмаса, маҳсулотни намоён қилувчи суюқлик қўлланилиши ёки синов шароити ўзгартирилиши лозим бўлади.

Филтрлаш жараёни иложи борица, тўлдириш нуктасига яқин жойда амалга оширилиши тавсия этилади.

#### **Мембрана филтрларининг стерилизацияси**

Мембрана филтрлари автоном режимда ёки ҳақиқий вақт режимида стерилланиши мумкин. Агар стериллаш ўчирилган бўлса, буғнинг кириши текширилади ва филтр ифлосланишдан тегишли равишда ҳимояланади. Асептик шароитда ишлаб чиқарилган маҳсулотлар текширилган процедуралар асосида филтрлар орқали стерилланади. Оқим билан стериллаш учун буғнинг филтрловчи жиҳоз орқали кириб боришини таъминланади, мембранада босимнинг тушиб кетиши мембранани шикастланишининг олдини олиш учун мембранада назорат қилинади.

#### **Филтрлаш жараёни**

Мембранали филтрлаш билан стериллаш маҳсулотнинг номинал ўлчами 0,22 мкм дан катта бўлмаган микроғовакли мембрана орқали ўтиши билан амалга оширилади.

Маҳсулотнинг ҳар бир партияси учун микроб билан ифлосланиш даражаси стериллашдан аввал аниқланган ҳолда, жараён параметрлари филтрлаш жараёнини ишлаб чиқишда ўрнатилган параметрларга мувофиқ қўлланилади.

Филтрлаш жараёни самарадорлигини ошириш учун биоюклamani камайтириш мақсадида бир нечта филтр

қўлланилганда, тўлдириш нуктасига энг яқин жойлашган охирги контейнердаги фильтр стерилловчи фильтр деб ҳисобланади.

Маҳсулотни қайта ифлосланишини олдини олишда, фильтрация нуктасидан пастда бўлган жиҳознинг яхлитлиги ва стериллиги, атроф-муҳит шароитини квалификацияси ва филтраб бўлинган маҳсулотни қайта ишлашда қўлланиладиган, тасдиқланган асептик процедуралар маҳсулотнинг иккиламчи ифлосланишининг олдини олишни таъминлайди. Бу масала асептик йиғиш бўлимида батафсил кўриб чиқилади.

#### Жорий назорат

Филтрлаш жараёни валидация тадқиқотлари давомида ўрнатилган параметрларни физик ва микробиологик аниқлаш орқали назорат қилинади. Ушбу параметрлар, стериллашдан олдинги микроб билан ифлосланиш, филтрлашдан аввалги яхлитлик учун синов, филтрлаш давомийлиги, фильтр хажми, дифференциал босим ва филтрлашдан кейинги яхлитлик синов натижаларини ўз ичига олади.

#### АСЕПТИК ЙИҒИШ

##### Тамоийил

Асептик йиғишнинг мақсади, ҳар бир таркибий қисми алоҳида юқорида кўрсатилган усулларнинг бири билан стерилланган маҳсулотнинг стериллигини ушлаб туришдан иборат. Бунга микроб билан ифлосланишнинг олдини олиш учун мўлжалланган шароитлар ва объектлардан фойдаланиш орқали эришилади.

Асептик қайта ишлов бериш маҳсулотларни контейнер ёпиш тизимида асептик тўлдириш, асептик шароитда сублимацион қуриштириш, таркибни асептик аралаштириш ва кейин асептик тўлдириш ҳамда асептик кадоклашни ўз ичига олиши мумкин.

##### Асептик йиғишни ишлаб чиқиш ва текшириш

Таркибий қисмлар ва маҳсулотнинг стериллигини сақлаш учун уларни йиғиш жараёнида қуйидагиларга эътибор бериш лозим:

- атроф-муҳит;
- ходимлар
- критик юзалар;
- контейнер ва ёпиш тизимини стериллаш жараёни;
- охирги контейнерни тўлдирилишига қадар дори воситасининг максимал сақланиш вақти.

Жараён валидацияси юқорида санаб ўтилганларнинг барчасини текшириш, шунингдек, микроб билан ифлосланиш мавжудлигига ўтказиладиган синовларда фойдаланиладиган озик муҳитлар иштирокида жараёни моделлаштириш (озик муҳитлар билан тўлдириш) синовларини ўтказиш орқали тизимли назоратни амалга оширишни кўзда тутати. Бундан ташқари, асептик ишловни ўтган ҳар қандай маҳсулотнинг ҳар бир партиясидан мос намуна стериллик учун текширилади (2.6.1).

### 5.1.2. БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАР ВА СТЕРИЛ МАҲСУЛОТЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШДА ИШЛАТИЛАДИГАН ТУРДОШ МИКРОБЛИ ПРЕПАРАТЛАР

*Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.*

**Инокуляция** – бу тирик микроорганизмлар, инфекцияланган материаллар, зардоблар ёки бошқа моддаларни ўсимликлар, ҳайвонлар ёки одамларнинг тўқималарига (шунингдек, озукавий муҳитга) киритиш.

#### 1. КИРИШ

Ушбу умумий бўлим тайёр маҳсулотларни стерилизация қилишда биологик индикаторлардан фойдаланиш ва тегишли стерилизация жараёнларида, яъни охирги стерил маҳсулотлар билан бевосита алоқада бўладиган жисмларни стерилизация қилиш жараёнларини тавсифлашга қаратилган. Бошқа нотерминал бирликлар стерилизациясини текшириш учун биологик индикаторлардан фойдаланиш ушбу умумий бўлимнинг тавсифига киритилмаган.

Биологик индикаторлар – бу кўрсатиб ўтилган стерилизация жараёнларининг талаб этилувчи самарадорлигининг маълум вазифасини бажарувчи, ўзида тирик микроорганизмларни (одатда, бактерияларнинг споралари) ўзида сақловчи синов-тизимлардир.

Биологик индикаторлар стерилизация жараёнларини ишлаб чиқиш ва текшириш учун мўлжалланган бўлиб, агарда ушбу мақолада алоҳида кўрсатиб ўтилмаган бўлса, жараёни оддий кузатишга мўлжалланмаган.

Стерилизация жараёнининг тўғрилиги ва биологик индикаторларнинг тўғри ишлаётганлиги, стерилизация жараёнининг пасайтирилган шароитларидан фойдаланиш орқали таъминланиши мумкин, шунда индикаторлардаги микроорганизмларнинг озроқ қисмининг яшовчанлиги сақлаб қолинади. Аммо стерилизациянинг валидация қилинган жараёнидан фойдаланилганда тирик яшовчан микроорганизмлар мавжуд бўлмайди (3-1-2. бўлимга қаралсин).

Ҳаётнинг барқарор шакллари бўлган бактерия спораларини ишлаб чиқариш ва стандартлаштириш ҳамда тегишли шароитларда узоқ вақт давомида сақланиши мумкин.

Савдода мавжуд бўлган биологик индикаторлар, одатда, мос келувчи бактериянинг стандартлаштирилган спора популяциясини ўз ичига олади. Моддада стерилизация таъсирини тавсифлаш учун тегишли савдо биологик индикаторлари бўлмаганда ёки стерилизация қилувчи модданинг ўтиши қийин бўлган ҳолатда буюртмага тайёрланган биологик индикаторлардан фойдаланиш мумкин. Бундай биологик индикаторлар стандартлаштирилган спорали суспензиянинг ташқарига ва ичкарига инокуляция йўли билан олиниши мумкин ёки маҳсулот стерилизация қилинади ва бундай ҳаракат биологик индикаторнинг хусусиятларини ўзгартириши мумкин.

Вегетатив бактериялар хужайраларнинг суспензиялари асептик ишлаб чиқариш жараёнида стерилизация

боскичи сифатида қўлланилганда, стерилизация қилувчи даражаланган филтрнинг бактерияларни ушлаб қолиш хусусиятини валидация қилишда қўлланилади.

## 2. СТЕРИЛИЗАЦИЯ ЖАРАЁНИ УЧУН БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАР

Физик стерилизация параметрларига қўшимча қилиб, 5.1.1. умумий бўлимда тавсифлаб ўтилганидек, стерилизация жараёнининг самарадорлиги кўп сонли, лекин доим ҳам эмас, қуйидаги ўзгарувчан кўрсаткичларни ўз ичига олади: ифлослантирувчи микроорганизмларнинг сони ва чидамлилиқ даражаси, стерилизация қилувчи модданинг кириб бориши, вақти, температура, концентрация, рН, стерилизация қилинаётган маҳсулотнинг намлик даражаси ва кимёвий таркиби.

Стерилизацияни валидация қилиш учун 5.1.1. умумий бўлимда кўрсатилганидек, юкланган маҳсулотлар стерилизацияси стерилликни таъминлаш даражаси (SAL)  $10^{-6}$  га тенг ёки ундан кам бўлишига эришиш учун физик шароитлар яратилган бўлиши керак. Физик валидация жараёнида стерилизация шароитлари юкланган модда катта ҳажмининг барча қисмларини бир хил равишда камраб олиши зарур. Биологик валидациядан мақсад – жараён давомида қўлланиладиган физик шароитларнинг тахмин қилинаётган самараси ва биологик кўрсаткичларда кузатиладиган биологик таъсир орасидаги корреляцияни намойиш этилиши ҳисобланади. Талаб этилаётган биологик самарадорликни таъминлаш учун қўлланилган жараён параметрларидан фойдаланиш оддий қайта ишлов беришда олинган маҳсулотнинг стериллигини таъминлайди.

Қўлланиладиган биологик индикатор турини танлаш қуйидагиларга боғлиқ:

- стерилизация қилинувчи маҳсулотнинг табиати (масалан: иссиқлик, газ ёки нурланиш);
- жараённинг кутилаётган самарадорлиги (масалан, жараён параметрлари бўйича ҳисобланган  $F_{phys}$ );
- жараён шароитлари (масалан, температура, вақт, нисбий намлик, газ концентрацияси, нурланиш дозаси);
- стерилизация қилиниши керак бўлган фармацевтик маҳсулот ёки модданинг хусусиятлари (масалан, охириги контейнердаги маҳсулот, қадоқланувчи материал, пробиркалар ёки насослар каби идишлар).

Юкланган маҳсулотни стерилизация қилиш жараёни вақтида барча кириб бориши қийин бўлган қисмлар ҳисобга олиниши ва уларнинг стерилизацияси учун шароитлар яратилиши керак (масалан, совуқ жойлар, флакон устининг тиқин билан алоқаси, кириш қийин бўлган зоналар). Биологик тошширикни оптимал ҳал қилинишида юкланган модда ва маҳсулотнинг кириб бориш қийин бўлган жойларини стерилизация қилиниши максимал аниқлик билан моделлаштирилиши лозим.

Маълумки, спора биологик индикаторлари бирликлари билан таққосланганда, маҳсулот ичига ёки юзасига киритилганлар стерилизация шароитларига турлича жавоб беради. Баъзи ҳолатларда савдода мавжуд бўлган биологик индикаторлар стерилизация самарадорлигини аниқлаш учун мос келмаслиги мумкин ва спораларнинг яхши тавсифланган суспензиясидан тайёрланган киритилган синовдан ўтказилаётган маҳсулот/модда стерилизация цикли самарадорлигини баҳолаш учун энг яхши модел бўлиши мумкин.

## 2-1. СТЕРИЛИЗАЦИЯ ЖАРАЁНЛАРИ УЧУН БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАРНИНГ ТАВСИФИ

Тавсифланиши лозим бўлган мос келувчи биологик вазифага боғлиқ тарзда, жараён синовдан ўтказилаётган микроорганизмларнинг суспензиялари, инокуляция қилинган ташувчилар ва автоном биологик индикаторлар кўринишида бўлган биологик индикаторлардан иборат бўлиши мумкин. Истеъмолчи ишлаб чиқарувчи томонидан кўрсатиб ўтилган хусусиятларга (2-2 бўлимга қаралсин) таянган ҳолда, биологик индикаторлар (масалан, аудит орқали) учун сифат стандартларига жавоб беришига юқори ишончга эга бўлиши керак. Бундан ташқари, биологик индикаторларнинг таъкидлаб ўтилган хусусиятлари истеъмолчи ёки миждоз томонидан расмий тарзда тасдиқланган мустақил шартномали лаборатория томонидан текширилиши лозим. Буюртма асосидаги биологик индикаторлар учун хусусиятлар истеъмолчи ёки шартномали лаборатория томонидан текширилиши керак (2-1-4 бўлимга қаралсин).

### 2-1-1. Инокуляция қилинган ташувчилар

Инокуляция қилинган ташувчилар мос келувчи ташувчига ёки унинг ичига киритилган ва кўпинча ҳимоя қутиларида бўлган бактериал спораларнинг маълум популяциясидан иборат бўлади. Ташувчининг тури (қўлланилаётган бўлса, қадоқ ҳам) бактерия спораларининг резистентлигига таъсир қилиши мумкин ва танланган стерилизация жараёни билан мос келиши керак (масалан, шиша конвертлардаги филтр қоғоз тасмалари кўпинча бугли ва этилен оксиди стерилизация учун кўпроқ қўлланилади, шу билан бирга, тўқилмаган толали қадоқда қадоқланган металл дискларидан водород пероксид бугларидан фойдаланилади). Стерилизация жараёни таъсир қилингандан сўнг ташувчи ишлаб чиқарувчи кўрсатмаларига мувофиқ, стерил шароитларда сақланади, мос келувчи ўстириш муҳитига ўтказилади ва етарли вақт даври давомида тегишли температурада инкубация қилинади.

### 2-1-2. Автоном биологик индикаторлар

Автоном биологик индикаторлар қуйидагича бўлиши мумкин, масалан:

– микроорганизмларни синовдан ўтказиш учун мос келадиган озиқ муҳити билан инокуляция қилинган ташувчи ва контейнердан (масалан, ампула) иборат маҳсулот; тизим шундай тарзда лойихалаштирилганки, стерилизация қилинаётган агент инокуляция қилинган ташувчи (масалан, эгри-бутри йўл ёки филтр) билан мулоқотга киради. Шу билан бирга, ўсишни рағбатлантирувчи озиқ муҳити стерилизация жараёнининг салбий таъсирида бўлмайди. Стерилизациядан сўнг ташувчи озиқ муҳити билан оддий манипуляция билан мулоқотда бўлади. Биологик индикаторлар тизимининг бундай тури бугнинг тизимга киришини ўз ичига олган нам иссиқлик билан стерилизация қилиш жараёнларини тавсифлаш учун фойдаланилиши мумкин;

– мос келувчи озиқ муҳитида синовдан ўтказилаётган микроорганизм популяциясининг контейнери (масалан, ампула). Стерилизациядан сўнг, контейнер кейинчалик манипуляцияларсиз инкубация қилинади. Биологик индикаторларнинг бу тури таъсир қилиш вақтига ва температурага сезгир бўлиб, асосан, сувли суюқликларнинг стерилизациясини назорат қилиш учун фойдаланиш мумкин. Ўсишни аниқлашни осонлаштириш учун озиқ муҳити ўзида индикатор сақлаши мумкин (масалан,



pH индикатори).

Автоном биологик индикаторлар маълум стерилизация жараёнларини валидация қилиш учун мос келмаслиги мумкин.

### 2-1-3. Тавсифланган спорали суспензиялар

Ўзига хос бўлган спорали суспензиялар аниқ тавсифланган ва барқарор суспензияда спора ҳосил қилувчи бактериялар турининг (масалан, *Bacillus* ёки *Clostridium* авлодлари) тегишли равишда ушлаб турилувчи штаммидан олинган бактериялар спораларининг маълум популяциясидан иборат бўлади.

### 2-1-4. Буюртма асосида тайёрланган биологик индикаторлар

Буюртма асосида тайёрланган биологик индикаторлар назорат намуналари (масалан, резинали тикин) ёки мос келувчи синовдан ўтказилаётган микроорганизм билан, одатда, спораларнинг тавсифланган суспензиясидан, бироқ, шунингдек, ташқи муҳит мониторинги изоляторларидан олинган спораларнинг суспензиялари ёки қоникарли споруляцияни таъминлаш учун ишлаб чиқилган яхши аниқланган процедурадан фойдаланган ҳолда бошқа микробиологик синовлардан иборат бўлади. Споралар суспензиясининг *D*-қиймати (кўрсатиб ўтилган шароитларда микроорганизмлар сонининг 90 % га камайиши учун кетган вақт) ва зарур ҳолларда *z*-қиймати (3-1-1 бўлимга қаралсин) аниқланиши керак. Шунингдек (зарурат бўлганда), инокуляция қилинган синовдан ўтказилаётган элементлар/маҳсулотларнинг *D* ва *z*-қийматлари ҳам аниқланиши керак. Чунки улар суспензиядаги споралардан фарқ қилиши мумкин.

Стерилизация циклининг таъсиридан сўнг буюртмадаги биологик индикатор рақамланади ёки синалган, мос келувчи микробиологик усулни қўллаган ҳолда тирик қолган, синовдан ўтказилаётган микроорганизмларнинг мавжудлиги/йўқ эканлиги текширилади.

## 2-2. БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАРНИНГ СИФАТИГА ҚЎЙИЛАДИГАН ТАЛАБЛАР

Фойдаланувчи ҳар бир партияни қабул қилишда қуйидагиларга ишонч ҳосил қилиши керак:

- микроорганизмнинг авлоди, тури ва генотиби (шу жумладан, қўлланилиши мумкин бўлган жойдаги типга оид культура коллекциясининг рақами);
- ноёб ҳавола (масалан, партия рақами);
- илмий ёзувдаги 1 ўнликларгача аниқликда ифодаланган тирик споралар сонининг логарифми;
- фойдаланилаётган тикланиш усули;
- транспортировка (ташиш) тури;
- кадоклаш тури (масалан, пакет);
- агарда зарурат бўлса, тикланиш муҳитининг таркиби (масалан, автоном биологик индикаторлар ҳолатида);
- агарда зарурат бўлса, ўстириш учун индикатор тури (масалан, pH индикатори);
- биологик индикатор тавсифланган стерилизация жараёнлари ва шароитларининг тури (лари);
- кўрсатиб ўтилган стерилизация жараёнига ва белгиланган сақланиш муддатига тайёр биологик индикаторнинг партиясига резистентлик (*D*-қиймат). *D*-қийматни тегишли бирликларда (масалан, вақт ёки дозада) кўрсатилиши ва агар бунинг имкони бўлса, 95 % ишончлилик билан 1 ўнликларгача аниқликда ифодаланиши;
- резистентликни (*D*-қиймат) аниқлаш учун фойда-

ланиладиган усул (инактивация кинетикаси ёки манфий фракция усули); тасдиқлаш учун параметрлар, масалан, таъсир қилиш шароитлари, озик муҳитларини синовдан ўтказишлари сони ва тикланиш учун инкубация шароитлари ва ҳ.к;

– биологик индикатор учун илмий ёзувларда 1 ўнликларгача аниқликда ифодаланган *z*-қиймат (тегишли ҳолатларда), шу жумладан *z*-қийматни аниқлаш учун қўлланиладиган температура диапазонлари;

– сақлаш шароитлари ва яроқлилиқ муддати.

### 2-2-1. Фойдаланувчи талабларининг спецификацияси (URS)

Стерилизациянинг маълум жараёни (нам иссиқлик, куруқ иссиқлик, газ ёки ионланувчи нурланиш) биологик индикаторларни танлашда асос сифатида кўриб чиқилади. Ушбу танлов синовдан ўтказилаётган микроорганизмнинг танлови, биологик индикаторнинг тури (инокуляция қилинган ташувчи, автоном ёки буюртма асосида тайёрланган), *D*-қиймат ва спораларнинг бошланғич сонини ўз ичига олади. Бундан ташқари, синов кучланишининг резистентлиги стерилизациянинг маълум бир усулига мос келади ва маҳсулотни потенциал тарзда ифлослантирувчи микроорганизмларнинг резистентлигига нисбатан аҳамиятлидир.

### 2-2-2. Сифатни назорат қилиш

Биологик индикаторларнинг сифат назорати тозаликни, ўхшашликни текшириш ва яшовчан хужайралар сонини баҳолашдан иборат бўлади. Биологик индикатор URS га мос келиши лозим. Ишлаб чиқарувчининг тавсифланган тавсияларидан ташқари, биологик индикаторларга буюртма берувчи фойдаланувчилар стерилизациянинг аниқ жараёни учун биологик индикаторларни синчиклаб тавсифлашлари керак.

#### Тозалик

Микроорганизмларни тегишли шароитларда инкубация қилинган мос келувчи культура муҳитида текшириш, ифлосланишнинг ҳеч қандай белгиларини кўрсатмаслиги керак.

#### Идентификация

Колонияларнинг морфологияси ва популяциялар бир хиллиги зарур ҳолатларда текширилади.

#### Яшовчан микроорганизмлар сони

Яшовчан микроорганизмлар сонининг ҳисобланиши ишлаб чиқарувчининг кўрсатмасига мувофиқ ёки бошқа ҳар қандай синалган усулга мувофиқ ўтказилади.

### 2-2-3. Мақсадга мувофиқлиги

Фойдаланувчи биологик индикаторни қўлланилаётган стерилизация шароитларининг аниқ диапазони билан кутилаётган яшовчанликкача инактивация қилинганлигини таъминлаши зарур.

## 3. ИССИҚЛИК СТЕРИЛИЗАЦИЯСИ УЧУН БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАР

### 3-1. ИССИҚЛИК СТЕРИЛИЗАЦИЯСИ УЧУН БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАРНИНГ ПАРАМЕТРЛАРИ

#### 3-1-1. *Z*- Қиймат

Стерилизация жараёнлари стандарт 121 °C дан паст температураларда (экспозициянинг янада узокроқ вақти давомида) ёки ундан юқори температураларда (бир оз

қисқароқ вақт таъсир қилиш учун) қўлланиши мумкин.  $Z$ -қиймати (биологик индикатор  $D$ -қийматининг 10 баробар ўзгаришига олиб келади) температураларнинг фарқи турли температураларда ишлайдиган иккита циклининг самарадорлигини таққослаш учун қўлланилади.  $Z$ -қийматини аниқлаш учун  $D$ -қиймати 3 ёки ундан ортиқ температураларда аниқланиши керак. Жараённинг тахмин қилинаётган температураси 3 температура-ларнинг оралиғида бўлиши керак.  $D$ -қийматнинг  $\log_{10}$  температурада ва Цельсий градусларида келтирилиши керак.  $Z$ -қиймати  $\log_{10}$ -чиқиқли регрессия таҳлили ёрдамида аниқланганидек, энг яхши чиқиқли эгрилик қияли-гининг манфий тескари катталиғига тенг.

### 3-1-2. Валидация циклини тузиш

Стерилизация жараёнининг хусусиятлари (масалан, вақт ва температуранинг бирлиги, стериликни таъмин-лашнинг талаб этиладиган даражаси ёки талаб этила-диган  $F_0$ ) биологик индикаторни танлашнинг (биологик индикаторнинг тури, синалаётган микроорганизм ва бошланғич яшовчан микроорганизмларнинг бошланғич сони) асоси ҳисобланади.

Стерилизация шароитида микроорганизмларнинг фаолсизлантирилиши, леталлик кинетикаси ва статистик эҳтимоллик орқали тавсифланиши мумкин.

Бирликка нисбатан  $N_0$  микроорганизмларнинг бош-ланғич популяцияси билан биологик индикаторларнинг бирликлари ва ушбу  $D$ -қийматга келсак, қачонки, барча бирликлар тирик қолганларни олиб юришидаги (бир-ликка ўртача 100 тирик қолган спора) минутлардаги таъсир қилиш вақти қуйидаги тенглама орқали ҳисобланади (1):

$$t_s = D \times (\log_{10} N_0 - 2) \quad (1)$$

$t_s$  = тирик қолиш вақти

Қачонки, барча бирликлар фаолсизлантирилган бў-лиши зарур бўлгандаги минутлардаги таъсир қилиш вақти (ўртача ҳар бир бирлик учун  $10^{-4}$  тирик қолган споралар) қуйидаги тенглама (2) билан ҳисобланади.

$$t_k = D \times (\log_{10} N_0 + 4) \quad (2)$$

$t_k$  - ўлдириш вақти

Валидацияни ўрганиш мақсади физик жараён пара-метрларидан қутилган стерилизация самарадорлиги биологик стерилизация самарадорлиғига тенг эканлигини намоён этишдир. Ушбу мақсаднинг бир қисми сифа-тида, валидация жараёнидаги ушлаб туриш вақти  $t_{vl}$ ,  $t_k$  дан ошмаслиги керак. Агарда  $t_{vl}$  нинг энг юқори қиймати танланса, ҳаттоки,  $D$ -қийматининг нисбатан ўсиши ҳам, биологик индикаторлар бирликларига микроорганизм-ларнинг нобуд бўлиши билан таъсир қилади. Бундай ҳолатда стерилизациянинг оптимал шароитлари мавжуд бўлади. Шунга қўра, агарда, яшаб қолган микроор-ганизмлар билан биологик индикаторларнинг 1000 бирлигидан 1 тасига ҳисобланса,  $t_{vl}$  қутиллаётгандан юқори олинмаса, мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Шунга қарамай,  $t_{vl}$  жуда қисқа бўлмаслиги керак. Агар  $t_{vl}$  жуда қисқа танланганидан бўлса, у ҳолда биологик индикатор-ларнинг 50 % да тирик қолган микроорганизмлар мавжуд бўлади ва ҳаттоки, стерилизация шароитларидаги ўзга-ришлар (масалан, вақт, температура) ҳам биологик индикаторларнинг 100 % да тирик қолган микроорга-

низмларнинг мавжуд эканлиғига олиб келади ва бундай синов маъносиз деб ҳисобланади. Шу сабабли,  $t_{vl}$  шундай танлаб олинishi керакки, бунда қутиллаётган назарий томондан тирик қолиш  $10^{-1}$  ва  $10^{-3}$  оралиғида бўлади ва қуйидагича ифодаланади:

$$D \times (\log_{10} N_0 + 1) \leq t_{vl} \leq D \times (\log_{10} N_0 + 3) \quad (3)$$

Умуман олганда, биологик индикаторлар стерили-зациянинг режалаштирилган жараёнларига боғлиқдир. Бироқ, стерилизация жараёнларининг юқори самарадор-лиги учун циклининг ҳисобланган самарадорлиги шундай бўлиши керакки,  $t_k$  катта захира билан ошиб кетиши мумкин. Бундай ҳолатларда биологик валидация стерили-зациянинг камайтирилган цикллари орқали амалга оширилади. Бундай қисқартирилган цикллари вақтида (масалан, ярим цикл) қисқарган бўлиши ёки бир оз паст-роқ температурада бажарилиши мумкин. Сўнгги ҳолатда синовдан ўтказиладиган микроорганизм учун  $z$ -қиймати стерилизациянинг реал шароитларида маълум бўлиши керак. Қисқартирилган цикл шундай танланадики, температура стерилизация жараёнининг эталон темпера-турасидан 1  $z$ -қийматига ошмаган тарзда пастроқ бўлиши керак. Ушбу цикл учун мос келувчи резистентликдаги биологик индикаторлар пастки  $t_{vl}$  ва  $t_k$  орасидаги ойна ичида микроорганизмларнинг қутиллаётган яшовчан-лигини кўрсатади (тенглама (3) га қаралсин). Жараёни ўтказиш тўғрисидаги қарор синовлар асосли бўлган тақдирдагина амалга оширилади.

Синовининг  $D$ -қиймат катталиғига ва танланган  $t_{vl}$  боғлиқ тарзда, тирик қолган микроорганизмлар билан биологик кўрсаткичлар паст частотага эга бўлиши мумкин (10 та ичида 1 дан ошмаслиги керак). Тирик қол-ган микроорганизмлар билан биологик индикаторлар-нинг частотаси қутилган диапазонда эканлиги ва мос келмайдиган стерилизация шароитлари билан боғлиқ эмаслиги аниқ бўлса, жараён қабул қилиниши мумкин.

Стерилизациянинг тўлиқ циклидан сўнг валидация вақтида барча биологик индикаторлар инактивация қи-линган бўлиши керак бўлиб, бу эса микроорганизм-ларнинг камида  $10^6$  камайишига олиб келиши керак. Спораларнинг қўлланилаётган резистентлигидан келиб чиққан ҳолда, шуни ҳулоса қилиш мумкинки, стерил-ликнинг талаб қилинаётган даражасига эришиш учун жараён микроорганизмларнинг етарлича нобуд бўлиши-ни таъминлаши керак.

## 3-2. НАМ ИССИҚЛИ СТЕРИЛИЗАЦИЯ УЧУН БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАР

### 3-2-1. Микроорганизмларни синовдан ўтказиш

Нам иссиқли стерилизация жараёнлари учун *Geobacillus stearothermophilus* биологик индикаторнинг кенг миқёсда тан олинган микроорганизм ҳисобланади. Споралар учун кўрсатилган  $D_{121^\circ\text{C}}$  - қиймати споруля-циянинг шароитлари, споралар инокуляция қилинган ташувчининг материали, инокуляция қилинган ташув-чини ўраб турган бирламчи қадоқлаш ва стерилизация вақтидаги атроф-муҳитга боғлиқ тарзда, 1,5-4,5 мин диапазонида бўлади. ATCC 7953, NCTC 10007, CIP 52.81, NCIMB 8157 ва ATCC 12980 штаммлари (NRRLB-4419 эквиваленти) мос келувчи, деб қабул қилинган. Бошқа бир хил хусусиятларни намоён қилинишида бошқа штаммлардан фойдаланиш мумкин. Маълумки, *Geobacillus stearothermophilus* нинг  $10^5$  ёки  $10^6$  микдор-даги популяцияси  $F_0$  етказилиб берилиши 8-15 бўлган

стерилизация жараёнлари учун мос келмайди. Шунинг учун бу ерда спораларнинг камроқ миқдоридан (яъни  $10^3$  ёки  $10^4$ ) ёки синовдан ўтказилаётган бошқа микроорганизмлардан фойдаланилади. Агарда *Geobacillus stearothermophilus* дан фарқ қилувчи синовдан ўтказилаётган микроорганизмдан фойдаланилса (масалан, *Bacillus subtilis* ATCC 35021), у ҳолда унинг жараён учун яроқлилигини таъминлаш учун синовдан ўтказилаётган микроорганизмнинг чидамлилиги баҳоланади.

### 3-3. ҚУРУҚ ИССИҚЛИК БИЛАН СТЕРИЛИЗАЦИЯ УЧУН БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАР

Стандарт шартлар 5.1.1 умумий бўлимда келтирилган. Қуруқ иссиқлик билан иссиқликнинг узатилиши буғ орқали иссиқлик узатишга нисбатан кам самара беради. Қуруқ иссиқлик стерилизаторларида температуранинг тақсимоли эса буғ стерилизаторига нисбатан бир хил бўлмайди.

Масалан, қуруқ иссиқлик билан стерилизация қилиш ҳаммабоп бўлган биологик индикаторлар 1-5 мин диапазонда  $D_{160^\circ\text{C}}$  қийматига эгадир. Стандарт циклнинг  $160^\circ\text{C}$  да 2 соат давомийликда таъсир этганда  $D_{160^\circ\text{C}}$  катталикидаги 2,5 мин биологик индикатор 48  $\log_{10}$  шкала бўйича фаолсизлантирилади. Қуруқ иссиқлик билан стерилизация қилиш жараёнлари учун эквивалентликни ҳисоблашда тахминан  $20^\circ\text{C}$  з-қиймати одатда, цикл самарадорлигига тенгдир ( $F_n$  - ҳисоби).  $F_n$  - бу  $160^\circ\text{C}$  температурада минутлардаги стерилизация жараёни томонидан маҳсулотга унинг охири контейнерида етказиладиган эквивалент вақтидир. 5 мин га тенг бўлган  $D_{160^\circ\text{C}}$  катталикидаги биологик индикатор учун  $D_{150^\circ\text{C}}$  қиймати 16 мин атрофида бўлади, назорат циклидаги фаолсизлиги эса 7,5  $\log_{10}$  шкаласини ташкил этади. Стерилизация вақтида температуранинг  $10^\circ\text{C}$  даражага пасайиши, биологик индикаторларнинг 30 бирлигининг биттасида тирик қолган микроорганизмларнинг аниқланишига олиб келади.

#### 3-3-1. Микроорганизмларни синовдан ўтказиш

*Bacillus atrophaeus* спораларининг (масалан, ATCC 9312, NCIMB 8058, NRRLB 4418 ёки CIP7718)  $160^\circ\text{C}$  -  $180^\circ\text{C}$  гача бўлган температурада ўтказиладиган қуруқ иссиқлик стерилизация жараёнлари учун биологик индикаторлар сифатида яроқли эканлиги аниқланди. *Bacillus atrophaeus* дан фарқ қилувчи бошқа микроорганизмдан фойдаланилаётганда, унинг яроқли эканлигига ишонч ҳосил қилиш учун синовдан ўтказиладиган микроорганизмнинг стерилизация жараёнига резистентлиги 3-1-2 бўлимда тавсифлаб ўтилганидек баҳоланади.

### 4. ГАЗЛИ СТЕРИЛИЗАЦИЯ УЧУН БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАР

Биологик индикаторлардан фойдаланиш барча газли стерилизация жараёнларининг ишлаб чиқилиши, валидацияси ва мониторинги учун зарурдир. Газли стерилизация – бу кўп омилли жараёндир: газнинг концентрацияси, намлик, температура, вақт ва юзанинг хусусиятлари мураккаб тарзда ўзаро таъсир қилади. Ҳозирги вақтда газли стерилизациянинг қатор жараёнлари, шу жумладан, этиленоксид, водород пероксиди ва перуксус кислота ёки уларнинг бирикмалари қўлланилади.

Газ юзали стерилизация қилиниши тиббиёт ускуналари, изоляторлар, камералар ва бошқалар учун кенг қўлланилади. Бундай мақсадларда қўллаш Европа

Фармакопеяси доирасига кирмайди, аммо умумий бўлимда тавсифланганидек, фойдаланиш дезинфекциянинг бундай жараёнларини валидация қилинишида ёрдам бериши мумкин.

### 4-1. СИНОВДАН ЎТКАЗИЛАДИГАН МИКРООГАНИЗМЛАР

#### 4-1-1. Этиленоксид билан стерилизация.

Этиленоксид билан стерилизация қилиш учун *Bacillus atrophaeus* спораларини (масалан, ATCC 9372, NCIMB 8058, NRRLB 4418 ёки CIP 7718) ёки микроорганизмнинг эквивалент самарадорликни намойиш қилувчи бошқа штаммларидан фойдаланиш тавсия этилади. Тирик споралар сони ташувчига нисбатан  $10^6$  дан кўп ёки тенг бўлиши керак. Синовдан ўтказиладиган микроорганизмлар валидация қилиниши лозим бўлган жараёнга мос келадиган  $D$ -қийматига эга бўлиши керак. Ушбу био-логик индикаторлар одатда стерилизациянинг ҳар бир цикли вақтида қўлланилади, бу эса жараённинг самарадорлигини текширишга имконият беради.

#### 4-1-2. Бошқа жараёнлар.

Фойдаланувчи стерилизация цикли ва қўлланиладиган ҳар қандай биологик индикаторнинг яроқлилигини аниқлаш учун масъулдир. *Geobacillus stearothermophilus* жараёнда водород пероксид бугларидан фойдаланиш учун яроқли, деб топилган.

### 5. ИОНЛАШТИРУВЧИ РАДИАЦИОН НУРЛАНИШЛИ СТЕРИЛИЗАЦИЯ ҚИЛИШНИНГ БИОЛОГИК ИНДИКАТОРЛАРИ

Агар кўрсатилмаган бўлса, одатда, биологик индикаторлар радиацион стерилизациянинг стерилизацион дозасининг валидацияси учун зарур бўлмайди. Бироқ, ионлаштирувчи радиацион стерилизацияни ишлаб чиқиш ва валидация қилиш учун биологик индикаторлардан фойдаланиш талаб этилиши мумкин, масалан; тана тўқималари, хужайрали препаратлар ёки бошқа махсус ҳолатлардан (масалан, спораларни ҳимоя қилиш учун маҳсулотлар) фойдаланишда.

### 5-1. СИНОВДАН ЎТКАЗИЛАДИГАН МИКРООРГАНИЗМЛАР

*Bacillus pumilus* споралари (масалан, ATCC 27142, NCTC 10327, NCIMB 10692, CIP 7725) ёки микроорганизмнинг эквивалент ёки энг яхши самарадорликни намойиш қилувчи бошқа штаммларидан фойдаланиш тавсия этилади.

### 6. ФИЛЬТР ЁРДАМИДА СТЕРИЛИЗАЦИЯ ҚИЛИШ УЧУН МИКРОБЛИ ПРЕПАРАТЛАР

5.1.1 умумий бўлимда кўрсатилганидек, якуний кадоқдаги стерилизация қилиниши мумкин бўлмаган баъзи маҳсулотлар филтрлаш усул орқали стерилизация қилиниши мумкин. Бу ерда биологик вазифа аввалги бўлимларда кўриб чиқилганидек, стерилизация микроорганизмларнинг нобуд бўлишига олиб келадиган биологик ингибиторлардан фарқли равишда микроорганизмларни филтрлаш ёрдамида ушлаб қолишдан иборатдир.

Стерилизация жараёнини валидация қилиш учун филтрлаш жараёни (одатда, кичрайтирилган моделда)

синовдан ўтказиладиган мос келувчи микроорганизмдан фойдаланган ҳолда, филтнинг самарадор юзасининг сантиметр квадратига камида  $10^7$  CFU микробли зарарланишини тўлиқ ушлаб қолиш хусусиятини намоён этиши лозим. Ушбу синов ҳақиқий филтлаш жараёнини иложи борица аниқ тақлид қилиши керак. Иложи бўлса, синов филтлашнинг кўрсатиб ўтилган шартларидан фойдаланилган ҳолда маҳсулотда ўтказилади. Агар бунинг иложи бўлмаса, масалан, синалаётган модданинг микробга қарши хусусияти туфайли моддага иложи борица ўхшаш бўлган мухитдан фойдаланиш керак.

#### 6-1. СИНОВДАН ЎТКАЗИЛАДИГАН МИКРООРГАНИЗМЛАР

Говакларининг белгиланган ўлчами 0,22 микрондан ошмайдиган филтлаш тизимидан фойдаланиладиган жараёнлар учун *Brevundimonas diminuta* суспензияси (ATCC 19146, NCIMB 11091 ёки CIP 103020) тавсия этилади. *Brevundimonas diminuta* суспензияси иложи борица энг кичик ўлчамдаги якка тартибдаги хужайраларни олиш учун тайёрланиши керак. Агарда, *Brevundimonas diminuta* стерил филтлаш тизимига янада жиддийроқ муаммо келтириб чиқарса, бошқа микроорганизмлар, масалан, кўриб чиқиладиган моддани ёки жараёндан ажратилган табиий флорадан фойдаланиш мумкин. Говакларининг белгиланган ўлчами 0,1 мкм ёки ундан камроқ бўлган филтрация тизимлари учун *Acholeplasma laylawii* (ATCC 23206) суспензиясидан фойдаланиш мумкин.

03/2021:50103

#### 5.1.3. АНТИМИКРОБ КОНСЕРВАНТЛАРНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

Ушбу бўлимда келтирилган қўйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Пролиферация** – бўлиниш орқали хужайралар сонини кўпайиши ҳисобига тана тўқималарининг ўсиши.

Дори воситаларини, айниқса, кўп дозали контейнерларда сақлашда ёки ундан фойдаланишда содир бўлиши мумкин бўлган пролиферация ёки микроорганизмлар билан контаминациянинг олдини олиш учун микробга қарши етарли фаолликка эга бўлмаган дори препаратлари, шунингдек, сувли эритмалар таркибига микробга қарши консервантлар киритилиши мумкин. Антимикроб консервантларни зарур ишлаб чиқариш амалиёти (GMP) талабларини бажаришнинг ўрнини босувчиси сифатида қўллаш мумкин эмас.

Антимикроб консервантларнинг самарадорлиги дори препарати таркибига таъсир этувчи модда ёки унинг бошқа таркибий қисмлари, шунингдек, қўлланиладиган қадоқ ва тикили беркитиш воситалари билан ўзаро таъсири натижасида ортиши ёки камайиши мумкин. Шу сабабли, бирламчи ўрамга қадоқланган дори препаратнинг антимикроб фаоллиги, сақлаш вақтида камайганлигини тасдиқлаш учун амал қилиш муддати давомида баҳоланади. Бундай тадқиқотлар бевосита синовдан олдин контейнерлардан ажратиб олинган намуналар устида ўтказилиши зарур.

Дори препарати ишлаб чиқариш босқичида антимикроб фаоллик препаратнинг ўзида ёки зарур ҳолатларда таркибга консервант ёки консервантларнинг қўшилиши билан уни қўллаш ва сақлаш вақтида микробларнинг кўпайиши ва контаминацияси натижасида юз бериши мумкин бўлган нохуш ҳолатлардан самарали ҳимоя таъминланганлиги исботланиши керак.

Антимикроб фаолликнинг самараси қўйида келтирилган синов ёрдамида кўрсатилиши мумкин. Ушбу синов ҳар кунлик назорат мақсадида қўлланилишига мўлжалланмаган.

#### АНТИМИКРОБ КОНСЕРВАНТЛАРНИНГ САМАРАДОРЛИНИ АНИҚЛАШ СИНОВИ

Ушбу синов бирламчи қадоқдаги дори препарати таркибига мос микроорганизмларнинг маълум миқдорини мумкин бўлган барча ҳолатларда киритиб, инокуляцияланган намунани кўрсатилган температурада сақлаш ҳамда инокуляцияланган контейнерлардан маълум вақт ораликларида намуна олиб, улардаги микроорганизмлар миқдорини аниқлашни ўз ичига олади.

Синов ўтказиш шароитида инокуляцияланган препаратда белгиланган сақлаш температурада, кўрсатилган вақт ораликларида микроорганизмлар миқдорининг сезиларли камайиши ёки (талабларга мувофиқ) уларнинг миқдори ортмаслиги дори препарати таркибига консервантнинг самарадорлиги қониқарли эканидан далолат беради. Маълум вақт оралиғида микроорганизмлар миқдорининг камайишига нисбатан маъбуллик мезони дори препаратининг талаб қилинадиган ҳимоя даражасига боғлиқ бўлади (5.1.3.-1/2/3 жадвалга қаралсин).

#### Микроорганизмларнинг синов штаммлари

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82,118.
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538; NCTC 10788; NCIMB 9518; CIP 4.83.
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231; NCPF 3179; IP 48,72.
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404; IMI 149007; IP 1431,83.

Синовларда фақат битта бактерия синов штамми қўлланилади. Танланган микроорганизмлар билан ўтказиладиган синовлар дори препарати таркибига бўлиши мумкин бўлган микроорганизмларнинг бошқа штамми ва тури билан бажариладиган синовлар билан тўлдириб борилиши мумкин. Масалан, ичга қабул қилинадиган дори препаратлари учун *Escherichia coli* (ATCC 8739, NCIMB 8545 CIP 53,126) ва ичга қабул қилинадиган таркибига катта миқдорда шакар сақлаган препаратлар учун *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381, IP 2021,92) дан фойдаланиш тавсия этилади.

#### Экиладиган материални тайёрлаш

Юқорида кўрсатилган ҳар бир микроорганизмларнинг янги ўстирилган бирламчи культурасини синовга тайёрлаш учун бактерия ёки декстрозали Сабуро агарини антибиотик қўшмасдан ўстириш (2.6.12) ҳолатида замбуруғларни ўстириш ҳолатида соя-казеинли агар юзасига ўтказилади (2.6.12). Бактериялар культураларини 30-35 °C температурада 18-24 соат давомида инкубация қилинади. *C.albicans* 20-25 °C да 48 соат давомида ва *A.brasiliensis* 20-25 °C температурада 1 ҳафта давомида яхши ривожланган споралар ҳосил бўлгунча инку-

бацияланади. Микроорганизмларнинг оптимал культура-сини олиш учун уларни қайта экиш талаб этилиши мумкин, бироқ қайта экишлар сонини иложи борица минимумга тушириш тавсия этилади.

Бактериялар ва *C. albicans* культураларининг суспензиясини тайёрлаш учун микробли масса озик муҳити ёрдамида ювилиб, мос идишга ўтказилади. Сўнгра шу суюқликнинг ўзи билан микроорганизмлар миқдорини миллилитрда  $10^8$  бўлгунча етказилади.

*A. brasiliensis* суспензиясини тайёрлаш учун био-масса, таркибида 9 г/л *натрий хлорид R* ва 0,5 г/л *полисорбат 80 R* сақлаган суспензия ҳосил қилувчи стерил суюқлик билан ювилиб, шу суюқлик билан споралар миқдорини 1 миллилитрда  $10^8$  га етказилади. Ҳар бир суспензиядан дарҳол тегишли танлаб олиниб, мембранали филтрлаш ёки чашкада санаш усули ёрдамида уларнинг 1 мл да колония ҳосил қилувчи бир-лик сони аниқланади (2.6.12).

Олинган натижа экиш материалидаги микроорга-низмларнинг миқдорини аниқлашда ва синов ўтказишда қўлланиладиган микроорганизмларнинг бошланғич сони сифатида хизмат қилади. Суспензиялар тайёрлангандан кейин дарҳол фойдаланилиши керак.

## УСЛУБ

Инокуляцияланган маҳсулотларда яшовчан микро-организмларни санашда тегишли микроорганизмларни бирламчи культивация қилинганди қўлланилган агар-ланган озик муҳитдан фойдаланилади.

Синалаётган маҳсулот солинган контейнерга ҳар бир синов штаммининг 1 г ёки 1 мл препаратда микроорга-низмларнинг концентрацияси  $10^5$  дан  $10^6$  миқдоргача ҳосил бўлиши учун зарур бўлган миқдордаги суспен-зиясидан солинади. Суспензия ҳажми маҳсулот ҳаж-мининг 1 % дан ортиқ бўлмаслиги керак. Микроорга-низмларнинг бир текисда тақсимланишини таъминлаш учун яхшилаб аралаштирилади.

Инокуляцияланган маҳсулот 20-25 °C температурада, ёруғликдан химояланган жойда ушланади. Ҳар бир контейнердан бевосита инокуляциялангандан кейин ва маълум вақт оралиғида намуна одатда 1 г ёки 1 мл миқдорда олиниб, яшовчан микроорганизмлар миқдори чашкада (косачада) ҳисоблаш усули ёки мембранали филтрлаш усули ёрдамида аниқланади (2.6.12).

Дори препаратининг ҳар қандай қолдиқ антимикроб фаоллигини суўлтириш, филтрлаш ёки тегишли фаол-сизлантирувчлар ёрдамида бартараф қилиш лозим. Суўлтириш усулидан фойдаланилса, яшовчан микро-организмларнинг кўп бўлмаган миқдори аниқланганда, пасайган сезгирликни ҳисоблаш бўйича маълум меъёр киритилади. Фаолсизлантирувчлардан фойдаланганда, унинг иштироки микроорганизмлар яшовчанлик хосса-сига таъсир қилмаслиги назорат синовлари ёрдамида тасдиқланиши лозим.

Усулнинг яроқлилиги яшовчан микроорганизмлар сонининг талаб этиладиган даражагача камайитирили-шини исботлаш учун тасдиқланиши лозим.

## ҚАБУЛ ҚИЛИШ МЕЗОНИ

Антимикроб фаолликни баҳолаш мезонлари 5.1.3.-1/2/3 жадвалда экиладиган материал таркибидаги яшов-чан микроорганизмларнинг сони билан солиштирилган ҳолда камайиб борувчи логарифм кўринишида келти-рилади.

### 5.1.3.-1.-жадвал.

*Парентерал, офтальмологик, бачадон ичи, интрамаммар дори препаратлари*

		Логарифмнинг камайиши				
		6 соат	24 соат	7 сутка	14 сутка	28 сутка
Бактериялар	A	2	3	-	-	НУ
	B	-	1	3	-	НУ
Замбуруғлар	A	-	-	2	-	НУ
	B	-	-	-	1	НУ

НУ – аниқланмади.

НУ – аввалги натижаларга солиштирганда яшовчан микро-организмлар миқдорида кўпайиш йўқ.

А мезон консервантнинг тавсия этилган самара-дорлигига мос келади. А мезонга эришиш дориларнинг, масалан, ножўя реакциялари содир бўлишининг эҳти-моли юқори бўлганлигига сабабли асосланган бўлса В мезон бажарилиши шарт.

### 5.1.3.-2.-жадвал.

*Қулоқ ва бурун ичига, терида суртиш ва ингаляцияга мўлжалланган дори препаратлари*

		Логарифмнинг камайиши			
		2 сутка	7 сутка	14 сутка	28 сутка
Бактериялар	A	2	3	-	НУ
	B	-	-	3	НУ
Замбуруғлар	A	-	-	2	НУ
	B	-	-	1	НУ

НУ – аввалги натижаларга солиштирганда яшовчан микро-организмлар миқдорида кўпайиш йўқ

А мезон консервантнинг тавсия этилган самарадор-лигига мос келади. А мезонга эришиш дориларнинг, масалан, ножўя реакциялари содир бўлишининг эҳти-моли юқори бўлганлигига сабабли асосланган бўлса, В мезон бажарилиши шарт.

### 5.1.3.-3- жадвал.

*Ичга қабул қилинувчи, оғиз шиллиқ қавати орқали киритиладиган ва ректал препаратлар*

		Логарифмнинг камайиши	
		14 сутка	28 сутка
Бактериялар		3	НУ
Замбуруғлар		1	НУ

НУ – аввалги натижаларга солиштирганда яшовчан микро-организмлар миқдорида кўпайиш йўқ.

Юқорида келтирилган мезонлар тавсия этилган самарадорликка мос келади.

03/2021:50104

#### 5.1.4. НОСТЕРИЛ ДОРИ ПРЕПАРАТЛАР ВА ФАРМАЦЕВТИКАДА ҚўЛЛА- НИЛАДИГАН МОДДАЛАРНИНГ МИКРОБИОЛОГИК ТОЗАЛИГИ

Ностерил препаратларда айрим микроорганизмларнинг бўлиши, дори воситасининг терапевтик самардорлигини камайиши ва ҳаттоки, нофаоллигига олиб келиши мумкин. Бу пациент саломатлигига жиддий зарар туғдиради.

Шунинг учун ишлаб чиқарувчилар тайёр дори воситаларининг паст биоюкламасини дори воситаларини ишлаб чиқариш, сақлаш ва дистрибуция қилишда амалдаги зарур ишлаб чиқариш амалиётининг (GMP) қўлланмалари талабини бажариш орқали таъминлашлари керак. Ностерил маҳсулотларнинг микробиологик таҳлиллари 2.6.12 ва 2.6.13 умумий бўлимларда келтирилган усулларга мувофиқ ўтказилади. Ностерил фармацевтик маҳсулотлар учун аэроб микроорганизмларнинг (ТАМС) ва замбуруғларнинг (ТҮМС) умумий сонини санаш асосида қабул қилинган мезонлари 5.1.4-1 ва 5.1.4-2.-жадвалларда келтирилган.

Репликация ҳисоблашлари амалга оширилганда (масалан, тўғридан-тўғри экиш усулида), мақбуллик мезонлари алоҳида натижалар ёки ўртача репликация ҳисоб-китобларига асосланади.

Микробиологик тозаликнинг ўрнатилган мезонлари куйидагича изоҳланади:

- 10<sup>1</sup> КХҚБ: рухсат этилган максимал сон = 20;
- 10<sup>2</sup> КХҚБ: рухсат этилган максимал сон = 200;
- 10<sup>3</sup> КХҚБ: рухсат этилган максимал сон = 2000 ва

х.к.

5.1.4-1-жадвалда микдорига талаблар қўйилган алоҳида микроорганизм рўйхати келтирилган. Мазкур рўйхат тўлиқ бўлмай, муайян препаратнинг ишлаб чиқарилиш жараёни ҳамда дастлабки материалларнинг табиатидан келиб чиқиб, бошқа микроорганизмлар учун ҳам синовлар талаб этилиши мумкин.

Мақолада келтирилган синовларда микроорганизмлар сонини талаб этилган даражада ишончли аниқлашнинг имкони бўлмаса, ўрнатилган мезонга максимал яқин аниқлаш чегараси бўлган, валидация қилинган усул қўлланиши мумкин.

5.1.4-1.-жадвалда келтирилган микроорганизмлар рўйхатига қўшимча равишда, аниқланган бошқа микроорганизмларнинг мавжудлиги аҳамияти куйидагиларни ҳисобга олган ҳолда баҳоланади:

- маҳсулот кўрсатмаси: киритилиш йўлига кўра хавфлилик даражаси ўзгаради (кўз, бурун бўшлиғи, нафас олиш йўллари);
- маҳсулот табиати: унинг ўсишни қўллаш қобилияти, микробга қарши консервантларнинг бўлиши;
- қўллаш усули;
- тахмин қилинган бемор: хавфлилик даражаси янги туғилган чақалоқларда, болаларда ва кучсизлашган беморларда турлича бўлиши мумкин;
- иммунодепрессантлар ва кортикостероидларнинг қўлланилиши;
- касалликлар, яралар, шикастланган аъзоларнинг мавжудлиги.

Зарур ҳолларда, тегишли омилларнинг хавфга асосланган баҳоланиши, микробиология ва микробиологик маълумотлар талқини бўйича махсус ихтисослаштирилган мутахассислар томонидан амалга оширилади.

Дастлабки материалларни баҳолашда ва маҳсулотни қайта ишланиши замонавий таҳлилий технологиялар ва талабга жавоб берувчи сифатли материаллар мавжудлиги ҳисобга олинади.

5.1.4 -1-жадвал.

Ностерил дори шакллари микробиологик тозаллиги учун қўйилган мақбуллик мезонлари

Юбориш йўли	ТАМС (КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл)	ТҮМС (КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл)	Текширилиши керак бўлган микроорганизмлар
Ичга ичилувчи сувсиз препаратлар	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	<i>Escherichia coli</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас
Ичга ичилувчи сувли препаратлар	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	<i>Escherichia coli</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас
Ректаль қўлланиш	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	-
Оромукозал юборилиши (оғиз бўшлиғини шиллик каватига суртилиши) Гингивал қўлланиш Сиртга қўлланиши Бурун бўшлиғига юборилиши Қулоқ бўшлиғига юбориш	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	<i>Staphylococcus aureus</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас
Вагинал қўлланиш	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас <i>Candida albicans</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас
Трансдермал пластрлар (1 пластр учун меъёр, елимли қават ва асосни ҳисобга олганда)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	<i>Staphylococcus aureus</i> (1 пластрда) мавжуд эмас <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 пластрда) мавжуд эмас
Ингаляцион қўлланиш (небулайзер учун қўлланадиган суёқ препаратларга махсус талаблар қўйилади)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	<i>Staphylococcus aureus</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас Ўт сафросига чидамли грамманфий бактерияларни (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмаслиги
◆ Микробга қарши қайта ишловнинг имкони бўлмаган ва компетентли орган томонидан дастлабки материаллари учун 10 <sup>3</sup> КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл юқори этиб белгиланган, келиб чиқиши табиий дастлабки материаллар тутувчи (хайвон, ўсимлик ёки минерал), ичишга мўлжалланган меъёрлаштирилган дори шакллари	10 <sup>4</sup>	10 <sup>2</sup>	Ўт сафросига чидамли грамманфий бактерияларни (1 г ёки 1 мл да) 10 <sup>2</sup> КХҚБ дан кўп бўлмаганлиги <i>Salmonella</i> (10 г ёки 10 мл да) мавжуд эмас <i>Escherichia coli</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г ёки 1 мл да) мавжуд эмас

◆ Келиб чиқиши (ўсимлик дунёсига мансуб) табиий бўлган ичга қўлланувчи дори воситаларига тавсия қилинган микробиологик тозаллик талаблари ◆ 5.1.8 умумий бўлимда келтирилган.

## 5.1.4.-2.-жадвал.

Фармацевтикада қўлланиладиган ностерил  
моддаларнинг микробиологик тозаллиги учун қўйилган  
мақбуллик мезонлари

	ТАМС(КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл)	ТҮМС(КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл)
Фармацевтикада қўлланиладиган моддалар	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>

ИЗОХ: стерилизация қилинадиган стерил доривор  
воситаларни ишлаб чиқариш учун фармацевтикада  
фойдаланиладиган субстанциялар, агар хусусий  
мақолаларда бошқа кўрсатмалар бўлмаса,  
микробиологик тозаллигининг мезонлари қуйидагилардир:

- аэробларнинг умумий сони-10<sup>2</sup> КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл дан  
кўп бўлмаганлиги;  
- ачитқи ва могол замбуруғларининг умумий сони-10<sup>1</sup>  
КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл дан кўп бўлмаганлиги;  
- ўт сафросига чидамли грамманфий бактерияларни (1 г  
ёки 1 мл да) мавжуд эмаслиги;  
- *Pseudomonas aeruginosa* (1 г ёки 1 мл) мавжуд  
эмаслиги;  
- *Staphylococcus aureus* (1 г ёки 1 мл) мавжуд эмаслиги.  
Ишлаб чиқариш жараёнида стерилизация қилиб  
бўлмайдиган, стерил доривор воситаларни ишлаб  
чиқариш учун ишлатиладиган субстанциялар стерил  
бўлиши керак.

03/2021:50105

### 5.1.5. СУВЛИ ЭРИТМАЛАРНИ БУҒ УСУЛИДА СТЕРИЛЛАШДА F<sub>0</sub> КОНЦЕПЦИЯСИНING ҚЎЛЛАНИЛИШИ

Мазкур бўлим маълумот учун нашр этилмоқда

Стерилизация жараёнида тўйинган буғнинг F<sub>0</sub> кий-  
мати – бу назарий Z-киймати 10 га тенг бўлган микро-  
организмлар билан таққослаганда, маҳсулотга унинг  
охирги қадоғида етказилган 121 °C ҳароратда минут-  
лардаги эквивалент вақт билан ифодаланган ўлиmdir.

Жараённинг F<sub>0</sub> умумий киймати ичига иссиқ ва совуқ  
босқичини олади ҳамда дискрет температуралар орали-  
ғида микроорганизмларнинг вақтга нисбатан ўлиши  
тезлигини интеграллаш йўли орқали ҳисобланиши  
мумкин.

Агар буғ стерилизацияси жараёнинг параметрлари F<sub>0</sub>  
концепцияси асосида танланган бўлса, у ҳолда ҳар бир  
серия стерилланаётган маҳсулотнинг етарлича стерил-  
лигини таъминлашга эришишга катта аҳамият берилиши  
лозим.

SAL ни 10<sup>-6</sup> га тенг ёки яхшироқ бўлишини таъмин-  
лаш учун микробиологик параметрлар рухсат этилган  
чегараларда бўлишини исботлаш учун жараёни  
валидациялаш учун қўшимча равишда кундалик иш  
давомида узлуксиз микробиологик назорат қилиш талаб  
этилади.

Буғ ёрдамида стериллашга нисбатан Z-киймати бу  
микроорганизмларнинг иссиқликка чидамлилиги темпе-

ратуранинг ўзгаришига боғлиқ бўлган киймат ҳисоб-  
ланади.

Z-киймати бу D-кийматни 10 баробар камайтириш  
учун керак бўлган температура ўзгаришидир. D-киймати  
(ёки кийматини ўн баробар камайтириш) – яшовчан микро-  
организмларнинг дастлабки сонидан 10 % гача камайти-  
рини таъминловчи стериллаш параметри (давомийлиги  
ёки ютилган доза) киймати. Ушбу катталик аниқ тажриба  
шароитларида аниқланган кийматдир.

Ҳисоблашлар учун қуйидаги математик ифодадан  
фойдаланилади:

$$F_0 = D_{121}(\log_{10} N_0 - \log_{10} N) = D_{121} \log_{10} IF$$

D<sub>121</sub> = 121 °C температурада стандарт споралар (5.1.2)  
учун D-киймати;

N<sub>0</sub> = яшовчан бактерияларнинг дастлабки сони;

N = яшовчан бактерияларнинг охириги сони;

IF = инактивация коэффиценти.

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\log_{10} D_1 - \log_{10} D_2}$$

D<sub>1</sub> = микроорганизмларни T<sub>1</sub> температурадаги  
D-киймати;

D<sub>2</sub> = микроорганизмларни T<sub>2</sub> температурадаги  
D-киймати;

$$IF = \frac{N_0}{N} = 10^{t/D}$$

t = экспозиция вақти;

D = микроорганизмларнинг экспозиция шароитидаги  
D-киймати.

03/2021:50106

### 5.1.6 МИКРОБИОЛОГИК ТОЗАЛИКНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШНИНГ МУҚОБИЛ УСУЛЛАРИ

Мазкур бўлим маълумот учун нашр этилмоқда

Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар)  
изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши  
лозим.

**Генетик “бармоқ изи” (ёки ДНК фингерпринтинг)**  
– ҳар бир тирик мавжудот ДНК нуклеотидлар кетма-  
кетлигининг ўзига хослиги (битта тухум хужайрадан  
бўлган эгизаклардан таиқари) асосида индивидуумларни  
(организмларни) биологик идентификациялашнинг илмий  
усуллари тизими, индивидуал равишда ва бутун умр  
давомида ўзгаришсиз қоладиган “генетик из” (организм).

#### ҚИСҚАРТМАЛАР

DEFT – бевосита эпифлуоресцентли филтр усули

FISH – флуоресцентли *in situ* гибридланиш

RFLP – рестрикция фрагментлар узунлигининг  
полиморфизми

PFGE – импульсли гель-электрофорез

AFLP – фрагментлар узунлигининг кучайтирилган  
полиморфизми

RAPD – тасодифан амплификация қилинган  
полиморфли ДНК

VNTR – ўзгарувчан сонли тандемли такрорланишлар

## 1. УМУМИЙ КИРИШ

Мазкур бўлимнинг мақсади – иқтисодий самарадор бўлган микробиологик назоратга олиб келиши мумкин бўлган ҳолатларда муқобил микробиологик усулларнинг тадбиқ этилиши ҳамда қўлланилишига ёрдам бериш ва фармацевтик маҳсулотлар сифатининг таъминланишини оширишдан иборатдир.

Европа фармакопеясида тавсифлаб ўтилган микробиологик усуллар деярли юз йил давомида қўлланилиб келинмоқда. Микроорганизмларни ҳисоблаш ва идентификация қилиш учун мўлжалланган ушбу усуллар ҳали ҳам микробиологлар учун ишончли хизмат қилмоқда. Ўн йилликлар давомида ушбу усуллар дори воситаларини ишлаб чиқарилишининг назорат қилинишида ва микробиологик хавфсизлигини таъминлашда алмаштириб бўлмайдиган ҳисобланади. Бирок микробиологик усуллар кўп вақтни олади, стериликка синовдан ўтказиш ҳолатида эса натижалар одатда 14 суткагача давом этадиган инкубация даврининг охиригача маълум бўлмаслиги мумкин.

Биобарин, ушбу усулларнинг натижалари камданкам ҳолатларда фаол тўғирловчи ҳаракатларни амалга оширишга имкон беради. Микробиологик тозаликни назорат қилишнинг муқобил усуллари натижаларни янада эртaroқ тўғирловчи ҳаракатларнинг эҳтимоллиги билан реал вақтда ёки деярли реал вақтда олишнинг эҳтимоллигини кўрсатди. Ушбу янги усуллар агарда кундалик фойдаланиш учун валидация қилинган ва мослаштирилган бўлса, синовнинг сифатини сезиларли тарзда яхшиланишига олиб келиши ҳам мумкин.

Муқобил усуллардан фармацевтик маҳсулотларнинг қайта ишланаётган намуналари учун, хусусан, Жараёнларни таҳлил қилиш технологияси (РАТ) қўллаш учун, атроф муҳитнинг мониторинги учун ва саноат корхоналари учун (масалан, сув, буғ ва ҳ.з. ишлаб чиқарилиши ва тақсимланиши) фойдаланиш мумкин бўлиб, бу эса ушбу маҳсулотларнинг сифатини назорат қилинишига ёрдам беради.

Ушбу бўлимда фармацевтикада қўлланилиши учун тавсия этиладиган янги микробиологик усуллар тавсифлаб ўтилган. Ҳар бир усул учун асосий тамойил тавсифлаб ўтилган, ҳисобга олиниши зарур бўлган танқидий қирралари билан бирга усулнинг афзалликлари ва камчиликлари муҳокама этилган. Мос келувчи усулнинг тамойиллари асосида қўлланилишнинг потенциал вариантлари келтириб ўтилади, аммо бу бундай дастурлар амалга оширилганлиги ёки рўйхат тўлиқ эканлигини аниқлатмайди.

Ушбу бўлим бир усулни бошқа усулнинг ўрнига тавсия этиш учун, фармацевтик микробиологик назорат учун қўлланилиши мумкин бўлган муқобил усулларнинг эксклюзив ёки тўлиқ рўйхатини таъминлаш учун мўлжалланмаган. Бирок ушбу информацион бўлим муқобил микробиологик усулнинг қўшимча ёки фармакопеяли микробиологик ёндашувларга муқобил сифатида танлаш жараёнида, ҳамда танланган усул валидацияси жараёнининг услубий тамойилларини тавсия этиш учун қўлланилиши мумкин. Фармакопеяда тавсифлаб ўтилган қўлланилувчи ҳар қандай усул эталон усул ҳисобланади. Тезлик билан ривожланаётган ушбу соҳада эҳтимол, бу ерда тавсия этилган бошқа усуллар ва қўлланмалар пайдо бўлиши мумкин бўлиб, улар ушбу ҳолатларда тенг равишда қўлланилиши мумкин.

Микробиологик синовлар учун хос бўлган 3 та асосий таъриф турлари мавжуд:

- микроорганизмларнинг мавжуд эканлиги ёки йўқ эканлигига сифат синовлари;
- микроорганизмлар сонини ҳисоблаш бўйича миқдорий синовлар;
- идентификацион синовлар.

### 1-1. МИКРООРГАНИЗМЛАРНИНГ МАВЖУД ЭКАНЛИГИ ЁКИ ЙЎҚ ЭКАНЛИГИГА СИФАТ СИНОВЛАРИ

Стандарт микробиологик таҳлилда синовнинг ушбу тури синовдан ўтказилаётган намунада яшовчан микроорганизмлар мавжудлигини, тиникликнинг ўзгариши ва озиқ муҳитидаги микроорганизмларнинг ўсиши билан боғлиқ бўлган бошқа ўзгаришларни тасдиқлаш учун фойдаланиш билан тавсифланади. Ушбу синовнинг энг одатий намунаси – стерилликка текширувдир. Ушбу турдаги синовларнинг бошқа намуналари намунада аниқ турдаги яшовчан микроорганизмларнинг мавжудлиги ёки йўқлигини баҳолаш учун ишлаб чиқилган синовлар ҳисобланади. Стерилликка бўлган одатий синов, масалан, биолюминесценция ёки қаттиқ фазали цитометрияга, газ ёки автоматик флуоресценцияни аниқлашга асосланган синовга алмаштирилиши мумкин. Микоплазмаларни аниқлаш учун (2.6.7) нуклеин кислоталарни амплификация қилиш усуллари (NAT) (2.6.21) ҳам фойдаланиш мумкин.

### 1-2. МИКРООРГАНИЗМЛАРНИНГ СОНИНИ АНИҚЛАШ БЎЙИЧА МИҚДОРИЙ СИНОВЛАР

Мембранали филтрация ва косачали ҳисоблаш усуллари намунада мавжуд бўлган яшовчан микроорганизмларнинг сонини баҳолаш учун қўлланиладиган стандарт усуллар ҳисобланади. Энг эҳтимоли бўлган сон усули (MPN) – бундай усулларнинг бошқа намунаси бўлиб, намунада мавжуд бўлган ва косачаларга бевосита экилмайдиган яшовчан микроорганизмларнинг сонини ҳисоблаш учун ишлаб чиқилган. Автофлуоресценция, окимли цитометрия, тўғри эпифлуоресцентли филтр усули (DEFT) ва қаттиқ фазали цитометрия ҳам муқобил ҳисоблаш усулларининг намуналари ҳисобланади.

### 1-3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ СИНОВЛАРИ

Номаълум бўлган микроорганизмнинг биокимёвий ва морфологик хусусиятлари – бу идентификациянинг классик усулидир. Ишлаб чиқилган янги усуллар, айниқса, натижаларни қайта ишлаш, уларни таҳлил қилиш ва сақлаш соҳасида ушбу идентификациянинг кўпчилик элементларини тезлаштирди ва автоматлаштирди. Ушбу усулларда бирлаштирилган қатор янги ёндашувлар биокимёвий реакциялар, углеродли субстратнинг ютилиши, ёғ кислоталари таркибининг тавсифномаси, комбинацион сочилишнинг масс-спектроскопия ва раман спектроскопияси, эндонуклеаз ва прокариотлар учун 16S rРНК генлари кетма-кетлигини таҳлил қилиниши каби геномни секвенирлаш усуллари фойдаланишни ўз ичига олади.

Анъанавий биокимёвий ва фенотипик усуллар генотипик усулларга нисбатан камроқ аниқ ва равшан бўлиб чиқди.

Аниқ идентификациялаш учун тоза културалар талаб этилади ва бундай културалар янги бўлиши ҳамда мос келувчи муҳитларда ўстирилиши керак.



Маълумотлар базаси тизимларнинг қисми ҳисобланади ва бирламчи валидацияга киритилган бўлади. Идентификация усуллари маълумотлар базасидан фойдаланишга боғлиқ бўлгани учун, микроорганизмлар тарафини намоён қилувчи диапазонга (оралик) нисбатан маълумотлар базасини қамраб олиниши даражаси валидацияда эътиборга олиниши керак. Мос келувчи дастурий таъминот маълумотлар базасини созлашга имконият бериб, шу орқали фойдаланувчига аввал киритилмаган микроорганизмларни қўшиш имкониятини беради. Ушбу имконият валидация вақтида кўриб чиқилиши керак.

## 2. МУҚОБИЛ УСУЛНИНГ АСОСИЙ ТАМОЙИЛЛАРИ

Муқобил микробиологик усулларда детекторлашнинг бевосита ва билвосита усулларида фойдаланилиб, қатор ҳолатларда сигналнинг кучайиши бойитиш усуллари билан эришилади. Ушбу фарқларни ҳисобга олган ҳолда ва уларни кўриб чиқилишининг қулайлиги учун ушбу бўлимнинг доирасида микробиологик тозаликни назорат қилишнинг муқобил усуллари 3 та тоифага ажратилган:

- микроорганизмларнинг ўсишига асосланган усуллар, бу ерда детекторловчи сигнал одатда ўсишнинг маълум давридан кейин олинади;

- бевосита ўлчаслар, бу ерда алоҳида хужайралар дифференциация ва/ёки визуализация қилинади;

- хужайравий компонентларнинг таҳлили, бу ерда специфик хужайралар компонентларининг экспрессияси микроблар мавжудлигининг билвосита баҳоланиши ва микроорганизмларнинг идентификацияси учун фойдаланилади.

Қатор ҳолатларда тақдим этилган фарқланишлар сунъий ҳисобланади, бироқ, улар ишчи таснифланишни ўтказиш имкониятини беради.

### 2. 1. МИКРООРГАНИЗМЛАРНИНГ ЎСИШИГА АСОСЛАНГАН УСУЛЛАР

#### 2-1-1. Ўсишни эрта аниқлашга асосланган усулларнинг умумий асосий хусусиятлари

Ушбу усуллар сезиларли даражада микроорганизмларнинг ўсиши билан боғлиқдир, бу эса микроорганизмларнинг мавжуд эканлигидан ва/ёки сонидан далолат беради. Дори воситаларида паст даражали микробли контаминацияда, уларнинг аниқланиши 24 ва ундан ортиқ соатни талаб этиши мумкин. Усулнинг сезгирлигини ортишига намуналарнинг филтрацияси ёрдамида эришиш мумкин. Ушбу ҳолатда филтрациядан сўнг мембранали филтр озиқ муҳида инкубация қилинади, натижалар эса филтрланаётган ҳажмга мос равишдаги миқдорда мавжуд эканлиги ёки йўқлиги сифатида ифода этилади. Ушбу синовлардан миқдорий аниқлаш учун эмас, балки фақатгина намунанинг таҳлил қилинаётган миқдорида микроорганизмларнинг мавжуд эканлиги/йўқлигини баҳолаш учун фойдаланиш мумкин, чунки уларда суяқ муҳидаги инкубация босқичидан фойдаланилади. Биттадан ортиқ намунанинг таҳлил қилиниши ярим миқдорий баҳолаш билан (чегаравий миқдорга синов) ўтказилиши мумкин. Классик усулларга нисбатан кўпинча бундай усулларнинг асосий афзалликлари кўп сонли намуналарнинг бир вақтда таҳлил қила олиш хусусияти ва натижаларни минимал муддатларда олиш имконияти ҳисобланади.

Қуйида тавсифлаб ўтилган усуллардан миқдорий, ярим миқдорий ёки сифатли таҳлил учун фойдаланиш мумкин. Улар шунингдек, деструктив эмас, шунинг учун микроорганизм кейинчалик идентификация қилиниши мумкин.

#### 2-1-2. Электрохимий усуллар

*Ўлчов тамойиллари.* Мос келувчи озиқ муҳитларида кўпаядиган ва метаболизация қиладиган микроорганизмлар суств зарядланган органик озиқ моддалардан кучли зарядланган ионли метаболитларни ишлаб чиқаради, бу эса ушбу муҳитлардаги электр хусусиятларининг модификациясига олиб келади. Қаршилиқнинг ушбу ўзгаришлари (электр ўтказувчанлик ёки ҳажмни ўлчаш йўли билан ўлчанади) озиқ муҳитига туширилган ва унга тегиб турадиган электродлар билан ўлчанади. Ўлчанадиган охириги нукта – бу қаршилиқнинг аввалдан аниқланган ўзгаришини аниқлаш учун сарф этилган вақт; микроорганизмларнинг алоҳида турлари учун бирламчи инокулят ўлчамига тескари пропорционал тарзда сарфланган вақт. Электр қаршилиқда фақатгина бир оз ўзгаришларни келтириб чиқарадиган ачитқи ва моғор замбуруғлари учун одатда ўтказувчанликнинг билвосита ўлчови қўлланилади. Ҳажмнинг бевосита ўлчовига ҳам йўл қўйилади.

*Критик жиҳатлар.* Бу ерда бошланғич микробли даража ва аниқланадиган охириги нукта орасида тўғри боғланиш мавжуд эмас.

*Қўлланилишининг потенциал соҳаси.* Антителоларнинг микробиологик таҳлили, антимикробли консервантлар самарадорлигини баҳолаш ва яшовчан анаэроб микроорганизмларнинг мавжудлиги/йўқлигини баҳолаш.

#### 2-1-3. Истеъмол қилинадиган ёки ишлаб чиқариладиган газнинг ўлчови

*Ўлчов тамойиллари.* Мос келувчи озиқ муҳитидан микроорганизмларнинг фаол кўпайиши ва метаболизми йўли билан фойдаланилади, бу эса метаболитларнинг ишлаб чиқарилиши ёки муайян озиқ моддаларнинг йўқ қилинишига олиб келади. Ушбу усуллар микробларнинг ўсишини ёки газ таркибининг ўзгаришига жавобан датчик электр хусусиятларининг ўзгариши бўйича ёки ушбу датчик билан мулоқот вақтида ўсиш муҳидаги физик-химий ўзгаришларга жавобан датчикнинг колориметрик ўзгаришлари бўйича аниқлайди. Тизимлар деструктив бўлмаган усулларга асосланган бўлиб, улар микроорганизмлар штаммларини кейинчалик идентификация қилиниши ёки турларга ажратиш имкониятини беради. Бактериялар ва/ёки замбуруғлар ёпиқ контейнерларда ўстирилиши мумкин ва узлуксиз мониторинг автоматлаштирилган асбобларни қўллаган ҳолда ўтказилиши мумкин бўлиб, улар газнинг ажрелиши (масалан, CO<sub>2</sub>) ёки ютилишини (масалан, O<sub>2</sub>) микроорганизмлар ўсишининг суррогат маркерлари сифатида ўлчайдилар. Бундан ташқари, метаболитларнинг ишлаб чиқарилиши ёки озиқ моддаларнинг етиштирилиши pH ёки оксидланувчи-тикланувчи потенциалнинг ўзгаришига олиб келиши мумкин. Ушбу барча ўзгаришлар ўсиш муҳидаги колориметрик маркерларнинг ўзгариши сифатида ёки бевосита ёки билвосита ўлчаниши мумкин.

*Критик жиҳатлар.* Бошланғич микробли даража ва аниқланадиган охириги нукта орасида тўғри боғланиш мавжуд эмас. Микроорганизмнинг инкубация температураси, физиологик ҳолат ва тури, бошланғич юклама ва маълумотларга қайта ишлов беришнинг алгоритми нати-

жаларга ёки аниқлаш учун сарф этиладиган вақтга сезиларли таъсир этиши мумкин.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Фильтрланувчи ва фильтрланмайдиган намуналарнинг (масалан, охирги дори препаратлари, жараёндаги назорат намуналари, тўлдиригич ёки контейнерлар бутунлигини синовдан ўтказилиши) мавжуд эканлиги/йўқлигини синовдан ўтказиш.

#### 2-1-4. Биоломинесценция

**Ўлчов тамойиллари.** Аденозинтрифосфат (АТФ) хужайралар ҳаётидаги яхши ўрганилган маркер ҳисобланади.

Ушбу усулда АТФ энг аввало, микроорганизмлардан намунада мавжуд бўлган АТФ миқдорига пропорционал бўлган ёруғлик тарқатувчи люциферин/люциферазли ферментли тизимдан фойдаланган ҳолда, кейинчалик миқдорий аниқлаш билан мос келувчи ажратиб олувчи модда ёрдамида ажратиб олинishi керак. Сигнал – шовқин нисбати АДФ нинг қўшилиши ва ушбу АДФ нинг АТФ га айлантириш йўли билан кўпай-тирилиши мумкин.

Сифат усули: микроорганизмлар суюқ муҳитда етиштирилади. Тарқалаётган ёруғлик биоломинесценция ёрдамида ўлчанади ва нисбий ёруғлик бирликларида (RLU) ифодаланади (масалан, пробиркадаги ёки микротитрлаш учун планшет ўйиғидаги биоломинесценция). Намунадан олинган RLU аввалдан аниқланган бўсага қиймати билан таққосланади. Агарда, таҳлил қилинаётган синама билан олинган RLU бўсага қийматидан ортик бўлса, натижа мусбат ҳисобланади.

Миқдорий усул: мембранада ушлаб қолинган ва агарлашган (агаризованной) муҳитда инкубация йўли билан етиштирилган микроорганизмлар.

Зарядланган боғланишли асбоб билан камерадан (CCD) фойдаланган ҳолда, микроколониялардан ажратиб олинган АТФ ёруғлигининг тарқалиши бўйича аниқланиши, ва эҳтимол миқдорий аниқланиши мумкин.

**Критик жиҳатлари.** Агар намуна бактериал ифлосланишининг юқори даражасига эга бўлса, у ҳолда унинг аниқланиши тезроқ рўй беради. Ифлосланишнинг паст даражалари учун културал муҳитдаги (суюқ ёки қаттиқ) инкубацияни қўллаган ҳолда микроорганизмларнинг сонини кўпайтириш зарурдир. АТФ маҳсулдорлиги бир микроорганизмдан бошқасига қараб ўзгаради ва бир нечта омиллардан, шу жумладан, хужайраларнинг турлари, ўсишининг фазаси, озикланиш ҳолати, хужайравий стресс ёки хужайравий ёшга боғлиқ бўлади. Хираланиш, намунанинг ранги ёки маҳсулот матрицасининг таъсири каби қўшимча омиллар ҳам биоломинесценциянинг ўлчовига таъсир этиши мумкин. АТФ ажратиб олинishi, одатда, деструктив жараён бўлиб, у аниқланган микроорганизмлар идентификациясидаги кейинги эҳтиёжга муносиблиги бўйича баҳоланиши керак.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Фильтрланувчи ва фильтрланмайдиган намуналарнинг (масалан, охирги дори препаратлари, жараёндаги назорат намуналари, муҳитнинг тўлдирилиши) мавжуд эканлиги/йўқлигини синовдан ўтказиш, анаэроб микробларнинг умумий сони (ТАМС), атроф-муҳит ва сувнинг мониторинги, антимикробли препаратларнинг сақланиш самарадорлигини тестдан ўтказиш.

#### 2-1-5. Турбидиметрия

**Ўлчов тамойиллари.** Микроорганизмларнинг ўсиши муҳитнинг кўринувчан хиралашувини келтириб чиқаради. Ушбу ўзгариш белгиланган тўлқин узунлигидаги

оптик зичликда ўлчаш йўли билан миқдорий тўғри аниқланиши мумкин. Бундай оддий шаклда ушбу ўлчовлар стандарт спектрофотометрда одатда 420 – 615 нм диапазондаги тўлқинлар узунлигида ўтказилади. Микропланшетларни қўллаган ҳолда муқобил автоматлаштирилган тизимлардан фойдаланилиб, улар оптик зичликдаги ўзгаришларни эрта аниқлаб, маълумотларни доимий ҳисоблашни ўтказишнинг имкониятини беради.

**Критик жиҳатлар.** Аниқланган вақтдан бошлаб микробли контаминациянинг бошланғич қийматларини экстраполяция қилишга уринишлар қилинган, бироқ, бу ҳолат фақатгина кўпаядиган ўсиш хусусиятларига эга бўлган интактли микроорганизмлар учун мос келади.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Фармакопеяли синовларда фойдаланиш учун калибрлашган эгриликлар ёрдамида микробли суспензиялар инокулянтининг ўлчовини аниқлаш. Автоматик режимда антибиотикларнинг микробиологик таҳлили ва антимикробли сақланишнинг самарадорлигини синовдан ўтказилиши амалга оширилади.

#### 2-1-6. Селектив ва/ёки индикатив муҳитлардан фойдаланган ҳолда ўсишнинг аниқланиши.

**Ўлчов тамойиллари.** Мос келувчи субстратлар ёрдамида маълум ферментларнинг аниқланиш имконияти микроорганизмлар идентификациясини қўл билан ёки автоматлаштирилган асбобларни қўллаган ҳолда кўп сонли услубларнинг ишлаб чиқилишига олиб келди. Микроорганизмларни ажратиб олиш учун селектив ёки селектив бўлмаган бирламчи муҳитга бундай субстратларнинг киритилиши маълум микроорганизмларнинг идентификацияси учун кейинчалик ўтказиладиган пассаж ва биокимёвий тестларни истисно қилади.

Хромоген суюқ ёки қаттиқ озик муҳитлари микроорганизмларнинг аниқланиши ва дифференциация қилиш ўтказиладиган специфик ферментли фаоллик учун шароитларни таъминлайди. Ушбу специфик муҳитларнинг таркибига маълум субстратлар киритилиб, улар ўсиш жараёнида ушбу бактерия ёки замбуруғнинг специфик хужайравий ферменти томонидан гидролизланади. Ушбу субстратлар рангли индикаторлар билан боғланган бўлиб, диагностик ферментатив фаолликка мувофиқ танланади. Бундан ташқари хромогенли бўлгон контаминацияни эрта ёки яхшиланган аниқланиши учун қўлланилиши мумкин (масалан, муҳитнинг тўлдиригичларида ёки бўлгон асосида аниқлаш усулида).

Инновацион муҳитларнинг қўлланилиши қатор афзалликларга эгадир, айнан: аралаш културада колонияларнинг яхшиланган дискриминацияси, қўлланилишнинг оддийлиги ва интерпретациянинг оддийлиги. Бундан ташқари, жавоб қайтариш вақти камроқ бўлади, чунки микроорганизмнинг ўсиши ва идентификацияси бир вақтда рўй беради.

**Критик жиҳатлар.** Услубнинг спецификлиги, селективлиги ва барқарорлигини тасдиқловчи муҳитнинг пухта валидацияси ўтказилиши лозим. Сигналнинг сифати нафақат детекторлашнинг тамойили сифатида фойдаланиладиган ферментларнинг пухталики билан танланишига (чунки ушбу ферментлар турли микроорганизмларда мавжуд бўлиши мумкин), балки муҳитнинг рН каби физик-кимёвий хусусиятларига ҳам асосланади.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Маълум микроорганизмларнинг аниқланиши ва сифатли синовдан ўтказиш (масалан, муҳитнинг тўлдирилиши ва контейнер

беркилишининг синови) ва миқдорий синовдан ўтказилиши (масалан, сувнинг синовдан ўтказилиши).

## 2-2. БЕВОСИТА ҚЎЛЛАНИЛИШИ

### 2-2-1. Каттиқ фазали цитометрия

*Ўлчов тамойиллари.* Микроорганизмлар яшовчанликка конъюгацияланган, дастлаб флюорогенли бўлмаган флуорофор билан таъсир қилиш йўли билан бўялади. Шикастланмаган хужайравий мембрана цитоплазмада флуорофорнинг сақланиши ва тўпланиши учун зарурдир. Метаболик фаол микроб хужайралари ичида конъюгат ферментатив тарзда парчаланади ва флуоресцентли ҳосила хужайра ичига чиқарилади. Микроорганизмлар бўялишдан аввал ёки кейин мембранали филтрга ййгилади.

Мембранали юзалар яшовчан – бўялган хужайраларни сақлаган ҳолда, кейин лазер нури билан сканерланади ва эпифлуоресцентли таъсирот якка, яшовчан флуоресцентли микроорганизмларни аниқлаш имкониятини беради. Мос келувчи дастурли таъминот яшовчан микроорганизмларни автофлуоресцентли заррачалардан дифференциация қилишга йўл беради. Усулнинг юқори сезгирлиги ва тезкорлиги микробли ифлосланишни бир неча соатлар давомида аниқлаш имкониятини беради. Хужайраларнинг умумий сони (яшовчан ва яшовчан бўлмаган) флуоресцентли бўяш ёрдамида олиниши мумкин бўлади.

*Критик жиҳатлари.* Ушбу усул ёрдамида метаболик фаол, қийин ўстириладиган ёки ўстиришнинг имкони бўлмаган микроорганизмларни аниқлаш мумкин. Бу эса синовдан ўтказилаётган намуналар учун белгиланган микробиологик меъёрларнинг ортиқча баҳолалишига олиб келиши мумкин. Спораларни аниқлаш учун уларнинг ўсишини қайта фаоллаштириш лозим бўлади. Маълум бўлган турнинг битта хужайрасини аниқлаш мумкин, бироқ, изолятларни аниқлашнинг имкони бўлмаслиги мумкин. Сохта позитив аниқланишлар микроорганизмлардан фарқланиши қийин бўлган автофлуоресцентли заррачалар туфайли вужудга келиши мумкин. Микроколонияларнинг ўсиши сигналнинг фарқланиши ва кучайишига ёрдам бериши мумкин.

*Қўлланилишининг потенциал соҳаси.* Микробли контаминацияни носпецифик баҳолашнинг тез ва сезгир усули.

### 2-2-2. Оқимли цитометрия

*Ўлчов тамойиллари.* Флуорофор билан белгиланган микроорганизмлар цитометрнинг оқимли кюветаси орқали ўтаётган вақтда аниқланиши мумкин. Яшовчан микроорганизмларни яшовчан бўлмаган заррачалардан микроорганизмларнинг яшовчанлигини аниқлайдиган флуорофор ёрдамида фарқлаш мумкин бўлади (2-2-1 га қаралсин). Хужайралар суспензиясининг оқими ингичка каналда ёйилади ва флуорофорни кўзгатувчи лазер таъсирида бўлади. Микроорганизмлар ва заррачалар кейин уларнинг таркибида флуоресцентли хужайранинг мавжудлигига боғлиқ тарзда турли каналларда саналади.

*Критик жиҳатлар.* Тўғри оқимли цитометрия ҳам филтрланувчи, ҳам филтрланмайдиган материалларнинг микробиологик таҳлилда, ҳамда контаминациянинг даражаси паст бўлган ҳолатда мумкин бўлган бойитишдан кейин қўлланилиши мумкин. Ушбу усул деярли тўлиқ аниқланишни беради, бироқ у каттиқ фазали цитометрия сингари сезгир эмас. Фармацевтик соҳада қўлланилишда сезгирликни ошириш учун,

кўпинча културал муҳитга инкубация усулининг қўшилиши зарур бўлиб, бу эса ўсиш ва бевосита аниқлашга асосланган усулларнинг комбинациясига олиб келади. Заррачаларнинг ўлчами ва сони маҳсулдорликка сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин ва намуналар серияли суюлтиришларни талаб этиши мумкин.

Мембранали фильтрациянинг қўлланилишидан мустасно тарзда, аналогик ҳолат каттиқ фазали цитометрияда ҳисобга олиниши мумкин. Бактерияларнинг (масалан, *Staphylococcus aureus*) агглютинацияси ҳам муаммо бўлиши мумкин.

*Қўлланилишининг потенциал соҳаси.* Каттиқ фазали цитометриядан фарқли равишда ушбу усул ўзида каттиқ заррачалар сақловчи, ҳамда филтрланмайдиган материалда микроорганизмларнинг контаминациясини аниқлаш ва ҳисоблаш учун қўлланилиши мумкин. Агарда инкубациядан аввалги ёндошув талаб этилса, усул сифат синовига айланади.

### 2-2-3. Бевосита эпифлуоресцентли фильтрация усули (DEFT)

*Ўлчов тамойили.* Ушбу усул каттиқ фазали цитометриянинг ўтмишдоши ҳисобланиши мумкин. Намунадан фильтрация йўли билан тўпланган микроорганизмлар илгари флуоресцентли бўёқ (олдин сарғиш акридин билан бўялган, ҳозирги вақтда 4',6-диамидин-2-фенилиндол (DAPI)) кенг қўлланилиб, у эпифлуоресцентли ёритиш йўли билан детекторланиши мумкин. Каттиқ фазали цитометрияда қўлланиладиган яшовчан хужайраларни флуоресцентли бўяш услуби (2-2-1 бўлимга қаралсин), DEFT га берилувчан бўлади ва 5-циано-2,3-дитолилтетрзолия хлорид (СТС) сингари флуоресцентли оксидланувчи-тикланувчи бўёқлардан тирик хужайраларни аниқланиши учун фойдаланиш мумкин. Микроскопия билан биргаликда ушбу усул микроорганизмларни тезда аниқлаш имкониятини беради, унинг мутлоқ сезгирлиги филтрланувчи маҳсулотнинг ҳажми ва ўрганилаётган кўрув майдонлари сонига боғлиқ бўлади. Автофокуслашнинг ярим автоматик тизимлари тасвири таҳлил қилиш билан биргаликда ушбу усулнинг кенгайтирилган тарзда қўлланилишига ёрдам бериши мумкин. Усулнинг модификацияси мавжуд бўлиб, унда намуналарнинг олиниши ёпишқоқ материални қўллаган ҳолда амалга оширилади, бу эса кейинчалик хужайраларни бўяш ва эпифлуоресцентли микроскоп орқали визуал кузатиб, уларни юзадан ййгиш имкониятини беради.

*Критик жиҳатлари.* Мембранада микроорганизмларнинг тақсимланиши усулнинг барқарорлигига таъсир этади. Флуоресценциянинг интенсивлигига бўяш жараёни ва микроорганизмларнинг метаболик ҳолати таъсир этиши мумкин. Флуоресценция албатта яшовчанликнинг кўрсаткичи ҳисобланмайди. Културанинг филтёр юзасида бўялишгача қисқа муддат бўлиши микроколонияларнинг шаклланишига олиб келади, улар эса енгил бўялади, осон саналиши мумкин ва яшовчанликнинг исботи ҳисобланади.

*Қўлланилишининг потенциал соҳаси.* Дастлабки суюлтиришлар ёки дастлабки фильтрация даврий равишда қовушқоқ ёки дисперсли маҳсулотлар учун қўлланилганлигига қарамасдан, DEFT қовушқоқлиги паст бўлган суюқликлар билан чегаралангандир. Микробли контаминациянинг кузатувлари суюқ фармацевтик препаратлар учун муваффақиятли қўлланилган.

## 2-2-4. Автофлуоресценция

**Ўлчов тамойиллари.** Микроорганизмларда эндоген флуоресцентли молекулалар ва метаболитларнинг (масалан, NADPH, флавопротеинлар) бўлишлиги эрта аниқлаш ва микроколониялар ёки алоҳида ҳужайраларни микдорий аниқлаш имкониятини беради. Бевосита аниқлаш учун, алоҳида микроорганизмнинг лазер билан индуцирланган автофлуоресценцияси детектор билан ушлаб қолинади, шу билан бир вақтда ўсишга асосланган тизимлар учун инкубация даври давомидаги агарлашган муҳитдаги мембрана юзасини автоматик кетма-кет визуаллашувидан фойдаланилади ва тасвирларнинг бири-бирига қўйилиши ўстирилган колонияларни флуоресцентли заррачалардан фарқлай олиш имкониятини беради. Нурланаётган ёруғлик CCD-камера билан аниқланади. Путур етказмаган ҳолда аниқлаш контаминантларни инкубацион даврининг охирида аниқлаш имконини беради.

**Критик жиҳатлари.** Ўсишга асосланмаган текширувларда яшовчан, аммо, ўстирилмайдиган микроорганизмлар аниқланиши мумкин. Ўстириладиган ва яшовчан, аммо, ўстирилмайдиган микроорганизмлар ва ёки бошқа заррачалар орасида фарқлашда кийинчиликлар вужудга келиши мумкин.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Атроф-муҳитни кузатиш, синамани жараён давомида филтрлаш, сувни текшириш ҳамда стерил ва ностерил қўлланишлар учун маҳсулотни чиқариш.

## 2-3. ҲУЖАЙРАВИЙ КОМПОНЕНТЛАРНИ ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ

### 2-3-1. Фенотипик услублар

#### 2-3-1-1. Иммунологик усуллар

**Ўлчов тамойиллари.** Антитело-антиген реакцияларидан маълум микроорганизмларда махсус ҳужайравий хусусиятларни аниқлаш учун фойдаланиш мумкин. Ушбу реакциялар ҳам сифат, ҳам микдорий аниқланишнинг имкониятини берувчи агглютинация реакцияси, колориметрик ёки флуориметрик текширувлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Каттик фазали иммуноферментли таҳлил (ELISA) кўпгина оддий каттик фазали усуллар учун асос ҳисобланади.

**Критик жиҳатлари.** Иммунологик детекторлаш усуллари специфик идентификаторларнинг ноёб экспрессиясига боғлиқ бўлади, бироқ, яшовчан микроорганизмларнинг мавжудлигини албатта тасдиқламайди.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Маълум микроорганизмларни аниқлаш ва идентификация қилиш.

#### 2-3-1-2. Ёғ кислоталарининг профиллари

**Ўлчов тамойиллари.** Микроорганизмлар ёғ кислоталарининг таркиби барқарор бўлиб, аниқ белгиланган ва турли таксонометрик гуруҳлар доирасида юқори даражадаги гомогенлик билан тавсифланади. Изоляция қилинган микроорганизмлар стандарт муҳитда етиштирилади ва йиғилади. Ёғ кислоталари совунланади, метилланади ва ажратиб олинади. Ёғ кислоталарининг олинган мураккаб метилли эфирларининг мавжудлиги ва сони юқори аниқликдаги газли хроматография ёрдамида ўлчанади. Синовдан ўтказилаётган изоляция қилинган культура ёғ кислоталарининг таркиби эҳтимоли бўлган мос келувчанлик ва идентификация учун маълум микроорганизмларнинг маълумотлар базаси билан таққосланади.

**Критик жиҳатлар.** Микробиологик идентификация учун ёғ кислоталари профилларининг қўлланилиши

юқори даражадаги стандартизацияни талаб этади. Микробли ҳужайралар ёғ кислоталари таркибини аниқлаш учун изоляция қилинган микроорганизмларнинг ўстирилишини стандарт муҳитлар ва инкубациянинг стандарт шароитлари билан таъминланиши жуда муҳимдир. Хроматографик таҳлилнинг стандарт шароитлари қўлланилиши керак бўлиб, калибрлашган стандартлар ва изоляция қилинган маълум микроорганизмларнинг кўп маротаба аниқланиши муҳим аҳамиятга эгадир.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Атроф – муҳит ва маҳсулотнинг микробли ифлосланишини идентификация қилиш ёки тавсифлаш (ифлослантирувчиларни кузатиш ва маълум микроорганизмларни аниқлаш).

### 2-3-1-3. Фурье – трансформацияси билан инфрақизил соҳада спектроскопия (FTIR).

**Ўлчов тамойиллари.** Интакти микроорганизмларнинг ИҚ-спектрининг Фурье - трансформацияси микроорганизмларнинг таксономик гуруҳлари учун хос бўлган барқарор, танилувчан образни беради. Фурье-трансформацияси билан ИҚ-спектрининг таҳлили сотувда бўлган асбобларда бажарилиши мумкин. Изоляция қилинган култура стандарт муҳитда ўстирилади ва йиғилади. Ҳужайравий масса ташувчига ўтказилади ва ИҚ спектр олинади. Фурье - трансформацияси ўтказилади ва олинган спектр мос келувчанлик ва идентификацияни танлаб олиш учун маълум изоляция қилинган култураларнинг маълумотлар базаси билан таққосланади.

**Критик жиҳатлар.** Фурье-трансформацияси билан ИҚ спектрлар намуналарининг қўлланилиши юқори даражадаги стандартизацияни талаб қилади. Фурье трансформацияси билан ИҚ-спектрларидан фойдаланиш учун изоляция қилинган микроорганизмларнинг ўстирилишини стандарт муҳитлар ва инкубациянинг стандарт шароитлари билан таъминланиши жуда муҳимдир. Таҳлил қилишда ҳужайралар ўсиш циклининг бир хил ҳолатида бўлиши керак ва валидация бўйича иш-ларга алоҳида эътибор қаратилиши лозим.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Ташқи муҳит ёки маҳсулотнинг микробли контаминациясини идентификация қилиш ёки тавсифлаш (контаминантларни кузатиш ва муайян микроорганизмларни аниқлаш учун).

### 2-3-1-4. Масс-спектрометрия

**Ўлчов тамойиллари.** Изоляторларнинг микроорга- низмларига вакуумда лазер билан таъсир қилганда ажра- ладиган ионлашган заррачалар характерли спектрларни олган ҳолда масса — спектрометрия билан таҳлил қили- ниши мумкин. Бундай спектрлар маълум бўлган профиллар билан таққосланиши мумкин.

**Критик жиҳатлар.** Таҳлил қилишдан аввал изоляция қилинган микроорганизмларнинг ўстирилиши талаб этилади.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Атроф – муҳит ва контаминацияни назорат қилиш ва маълум микро- организмларни аниқлаш учун маҳсулотнинг микробли контаминациясини идентификация қилиш ёки тавсиф- лаш.

### 2-3-1-5. Физиологик реакцияларга асосланган био- химёвий микдорий таҳлил

**Ўлчов тамойиллари.** Физиологик реакцияларга асо- сланган биохимёвий таҳлилларни ўтказа оладиган тизимлар микроорганизмларни идентификация қилиш

учун қўлланилади. Тоза колониянинг мавжудлигида ушбу таҳлилларнинг бешта асосий босқичлари тайёргарлик, инокуляция, инкубация, ҳисоблаш ва талқин қилиш ҳисобланади. Синовларнинг мос келувчи протоколини аниқлаш учун ушбу босқичлардан аввал колониянинг морфологиясининг тавсифланиши, фарқлаш синови (масалан, Грам бўйича бўйаш), хужайравий морфологияни тавсифлаш ва/ёки биокимёвий фарқлашнинг бошқа эрта синовлари (масалан, оксидаза, каталаза, коагулаза) келади.

Грамм бўйича бўйаш кўпинча кейинчалик синовдан ўтказиш асосланган муҳим хусусият ҳисобланади. Бўйашнинг анъанавий усулига муқобиллар ўз ичига калий гидроксид (KOH) нитридидаги синов, аминопептидазага синов, флуоресцентли бўйаш усули ва Лимулус амебоцит лизати (*Limulus amoebocyte lysate*; LAL) асосидаги таҳлилни олади. Охирги 3 та усул учун синов тўпламлари ҳаммабоп ҳисобланади. Флуоресцентли бўйаш учун флуоресцентли микроскоп ёки окимли цитометр талаб этилади.

Микробли хужайраларнинг суспензиялари биокимёвий тестлардан фойдаланган ҳолда (ассимиляция ёки берилувчанлик) (планшетлар ёки тасмалар) синовдан ўтказилади. Анаэроб ва аэроб микроорганизмлар танланган биокимёвий моддаларга ўзига хос реакцияларни ривожлантиради. Шунингдек, маълумки, улар углерод, азот, фосфор ва олтингурутнинг маълум манбаларидан фойдаланадилар ёки микробга қарши агентнинг маълум концентрацияси билан ингибирланадилар. Текширилаётган микроорганизмнинг ўсиши ёки тормозланиши оқибатида натижалар ўлчанадиган ўзгаришларга (масалан, хиралашиш, хромогенли ёки флюорогенли реакция) асосланган бўлади. Метаболик ва/ёки антимикробли барқарорлик профилининг маълумотлар базаси билан таққосланиши културани идентификация қилиш имкониятини беради. Ушбу усуллар қўл билан ёки ярим ёки тўлиқ автоматлаштирилган асбоблар ёрдамида бажарилиши мумкин. Қўшимча синовлар ёмон дискриминация ҳолатларида ўтказилиши мумкин. Суб-культуралар ноаниқ натижалар ҳолатларида ёрдам бериши мумкин.

**Критик жиҳатлар.** Янги физиологик култура талаб этилади. Тизимнинг маҳсулдорлиги танланган фенотипик параметрларга ҳам боғлиқ бўлиб, улар барқарор, сезиларли ва етарли миқдорда бўлиши керак.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Атроф – муҳит ва маҳсулотнинг микробли ифлосланишини идентификация қилиш ёки тавсифлаш (ифлослантирувчиларни кузатиш ва маълум микроорганизмларни аниқлаш учун).

### 2-3-2. Генотипик усуллар

Генотипни (ДНК ёки РНК) аниқлаш усулининг асосий мақсади микроорганизмларни идентификация қилиш ва аниқлаш, ҳамда битта турнинг ўзига тааълуқли бўлган штаммларни тавсифлашдан иборат бўлиб, улар фақатгина микроорганизмларнинг аниқ тури ёки микроорганизмларнинг гуруҳига хос бўлган нуклеотидли кетма-кетликлар нишонларини бевосита топилиши йўли билан аниқланиши мумкин. Аниқлашнинг ушбу усуллари 3 та кенг тоифага ажратилиши мумкин: бевосита гибридизация, нуклеин кислоталарнинг амплификацияси ва генетик идентификация.

#### 2-3-2-1. Бевосита гибридизация

**Ўлчовнинг умумий тамойиллари.** ДНК – зондлар қисқа, нишонланган бир занжирли ДНК сегментларидан иборат бўлиб, улар микробли ДНК ёки РНК компле-

ментар соҳаси билан гибридланади. ДНК — зонд ёки нишон гибридизация сигналининг таъминланиши учун одатда радиоактив, флуоресцентли ёки хромогенли молекулалар билан белгиланади. Гибридизация флуоресцентли гибридизация *in situ* (FISH) ва микрочиплар ёрдамидаги таҳлилдан иборат бўлади.

**Умумий критик жиҳатлар.** Гибридизация одатда таҳлил учун кўп миқдордаги ДНК – нишонларни талаб этади, бу эса аниқланиш сезгирлигининг пасайишига олиб келиши мумкин. Мос келувчи зондларнинг мавжудлиги ҳам чегараланиши мумкин.

**Қўлланилишининг потенциал соҳаси.** Кетма-кетликлар асосидаги гибридизация реакциясининг юқори спецификлиги туфайли ушбу усулдан ҳам микроорганизмларни аниқлаш, ҳам идентификация қилиш учун фойдаланиш мумкин.

#### 2-3-2-2. Нуклеин кислоталар амплификацияси (NAT) усуллари

**Ўлчовнинг умумий тамойиллари.** Нуклеин кислоталар амплификацияси (НКА) (NAT – *nucleic acid amplification*), ДНК полимерланиши жараёнининг такрорланишига асосланади, бу эса нуклеин кислота специфик фрагментининг экспоненциал катталашувига олиб келади. Полимеразали занжирли реакция (PCR) ДНК-нишон амплификациясининг кенг қўлланиладиган усули ҳисобланади. Ушбу циклик жараёнда ДНК нинг муайян фрагменти аввал мақсадли кетма-кетлик ва унинг гибридлашувини бирлаштириш учун мўлжалланган нуклеотидлар ва олигонуклеотидли праймерлар иштирокида ДНК-полимеразанинг термостабил ферменти билан нусха олинади (2.6.21 бўлимга ҳам қаралсин). ПЦР дан сўнг нуклеин кислотали амплификация қилинган нишонлар бир нечта пост-амплификацион таҳлилларни қўллаган ҳолда текширилиши мумкин: гель – электрофорезда фрагментлар ўлчамининг таҳлили, ДНК секвенирлаш ёки флуоресцентли – белгиланган зонд билан гибридланиш йўли билан специфик аниқлаш. ПЦР реал вақтда пост – амплификацион таҳлилларнинг заруратини истисно қилади ва қўшимча афзаллиқни таклиф этиб, у кесиммали ифлосланиш эҳтимоллигини минимал даражага етказишдан иборат бўлади. ПЦР реал вақтдаги муҳим афзаллиги охириги нуқтани аниқлашга асосланган ПЦР анъанавий усуллари билан фарқли равишда, дастлабки намунада ДНК – нишон кетма – кетлигининг бошланғич миқдорини миқдорий аниқлаш эҳтимоллиги ҳисобланади. Амплификация реакцияси экспоненциал фазасининг аввалида аниқланган ПЦР маҳсулотларининг сони ДНК – нишоннинг бошланғич сони билан ўзаро боғлиқ бўлгани туфайли, реакциянинг ушбу экспоненциал фазасини ўлчаш учун ПЦР нинг реал вақтдаги замонавий усуллари ишлаб чиқилган. ПЦР нинг реал вақтдаги автоматлаштирилган тизимлари тижорат жиҳатидан ҳаммабоп ҳисобланади. Турларни идентификация қилиниши учун ёки турга хос бўлган зондлар, ёки праймерлардан фойдаланиш мумкин.

РНК ҳам ПЦР каби кДНК тескари транскриптаза ферментини қўллаган ҳолда реал вақтдаги транскрипциясидан сўнг одатдагидек амплификация қилиниши мумкин. Ушбу усул тескари транскриптаза билан ПЦР (ТТ-ПЦР) сифатида (RT-PCR – *Reverse transcription polymerase chain reaction*) маълум бўлиб, у РНК-вируслар ёки яшовчан организмларни аниқлаш ва идентификация қилиш имкониятини беради. Муқобил равишда РНК асосидаги специфик амплификация усуллари, масалан, нуклеин кислотасининг кетма – кетлиги асосидаги

амплификация ёки транскрипцион – билвосита амплификацияни қўллаш мумкин. Ҳаттоки, РНК – нишондан бошланса ҳам, фақатгина ДНК ампликонларни ҳосил қилувчи ПЦР дан фарқли равишда, иккита усул ҳам РНК ампликонларини ҳосил қилади.

*Кучайтириш учун нишон турлари.* Қўлланилаётган NAT туридан қатъий назар, синовининг спецификлиги ДНК – нишоннинг баҳоланаётган кетма – кетлиги билан аникланади. Идентификация/тавсифлаш мақсадлари учун нишон сифатида рибосомал ДНК нинг 16S ёки 23S генлари қўлланилиши мумкин. 16S рРНК гени эволюцион – консерватив ген бўлиб, барча турдаги бактерияларда мавжуд бўлади ва кенг спектрдаги нишон ҳисобланади, чунки у бактерияларни аниқлаш учун универсал маркер ҳисобланади. 23S рРНК гени ягона нишон сифатида кенг қўлланилмайди, бироқ, 16S-23S рРНК транскрибланувчи генлараро спейсерли соҳалари баъзи бир яқин қардош бўлган турларни фарқлаш учун ва/ёки кичик турларни идентификация қилиш учун қўлланилиши мумкин. Кенг диапазондаги муқобил нишонлар groEL ва tuf генларни ўз ичига олади. Кенг спектрдаги нишонлардан ташқари, микроорганизмларни идентификация қилиш учун нишон сифатида турга оид бўлган кетма – кетликлардан фойдаланиш мумкин. Турга боғлиқ равишда, микроорганизмларни аниқлаш ва идентификация қилиш учун аниқ юзаки антигенлар, вирулентлик омиллари ёки генлар, токсинлар кучайтирилиши мумкин.

*Умумий критик жиҳатлар:*

- нишон ва танланган праймерлар муайян микроорганизм ёки микроорганизмлар гуруҳи учун специфик бўлиши керак;

- усулларнинг сезгирлиги сезиларли даражада лизиснинг баённомаси ва ДНК –нишонларнинг қанчалик муваффақият билан тозаланиши мумкинлиги ва намунада тўпланишига боғлиқ бўлади;

- ферментатив жараён ингибиторларининг мавжудлиги сохта манфий реакцияларга олиб келади;

- процедуралар фонга оид ДНК кесишмалари ифлосланишга учрайди, бу эса сохта мусбат натижаларга олиб келади.

Мақсадга боғлиқ равишда, танлов ДНК ёки РНК нишоннинг кучайтирилиши орасида қилиниши керак, чунки нишоннинг ушбу танлови яшовчанлик билан корреляцияга таъсир этади. ДНК – нишонлар одатда, идентификация мақсадлари учун янада кенгрок қўлланилади, бироқ, ДНК маркер сифатида фойдаланишнинг камчилиги бор, чунки ўлик микроорганизмлар аниқланиши мумкин. мРНК ўлик хужайраларда тез парчалангани сабабли, у яшовчанликнинг маркери ҳисобланади.

Бундан ташқари, мРНК РНК – вирусларни идентификация қилиниши учун мажбурий нишон ҳисобланади.

*Реал вақтда ПЦР ёрдамида (ярим) миқдорий аниқлашнинг критик жиҳатлари.*

Мақсаднинг миқдорий баҳоланиши мос келувчи стандартларнинг ишлаб чиқилиши ва стандартлаштирилган процедуралардан фойдаланишни талаб этади.

*RT-PCR нинг критик жиҳатлари.* РНК ДНК нисбатан камрок барқарор бўлиб, шунинг учун қайта ишлашда кўпроқ диққатни талаб этади. РНК ажралишининг сифатига боғлиқ равишда, қДНК синтезининг самарадорлиги ўзгариши мумкин. Агар РНК намунасининг ДНК ифлосланиши паст бўлса, RT-PCR РНК специфик аниқланиши учун қўлланилиши мумкин.

*Турларни идентификация қилиниши учун 16S ёки 23S рРНК генидан нишон сифатида фойдаланишнинг критик жиҳатлари.*

Маълумотлар базаларидан мос келувчи универсал праймерларни танлаш шарти билан 16S рРНК генининг секвенирланиши бактерияларнинг идентификация қилиниши учун муҳим усул ҳисобланади. Унинг дискриминацион кучи маълум турнинг доирасида 16S рРНК генининг ўзгарувчанлиги ва узунлигига боғлиқ бўлади. 16S-23S рРНК генлараро спейсерли соҳага мақсадга йўналтирилган таҳлиллардан фойдаланишда эса, мос келувчи турга оид праймерлар/зондларнинг танланиши эса ушбу соҳаларнинг потенциал полиморфизми туфайли муҳим аҳамият касб этади.

*NAT нинг потенциал қўлланилиши.* Кучайтириш усулларининг юқори сезгирлиги ва ўзига хослиги туфайли, улар ҳам микроорганизмларни аниқлаш учун, ҳам идентификация қилиниши учун мос келади. Реал вақтда ПЦР нишоннинг миқдорий ва ярим миқдорий таҳлил қилиниши учун зарурдир. Миқдорий аниқланишлардан ташқари, мультиплексация қилиш имконини берувчи мос келувчи праймерлар ва зондлардан фойдаланиш шарти билан, реал вақтдаги ПЦР бир вақтнинг ўзида битта намунада бир нечта нишонларни аниқлаш имкониятини беради. Энг яхшиси, микроорганизмларни идентификация қилиниши учун турли генларнинг секвенирланишидан фойдаланишдир (масалан, 16S рДНК, 23S рДНК, groB, Gyr).

### 2-3-2-3. Генетик “бармоқ изи”

*Ўлчов тамойиллари.* Бармоқлар изларини генетик идентификация қилиниши – ДНК (ёки РНК – вируслари учун РНК) профили асосида штаммни идентификация қилиниши. Битта турнинг штаммлари орасидаги генетик фарқланиш туфайли ДНК индивидуал профилилари фарқ қилиши мумкин, ва бармоқлар изларини идентификация қилиниши усулларининг мақсади ушбу штаммларни фарқлашдан иборат бўлади. Бармоқлар изларини генетик идентификация қилинишининг классик усули бактериял ва замбуруғли геномлардан бўлган хромосомали ДНК рестрикция фрагментларини қўллаган ҳолда, микроорганизмларни тавсифлайди.

Битта турнинг турли штаммлари турли намуналарни намоён қилиши мумкин ва ушбу фарқлар рестрикция фрагментлар узунлигининг полиморфизмлари (RELPs) деб номланади. Хромосомали ДНК нинг рестрикция ферментлар билан кесирилиши самарадор ва аниқ таққослаш учун жуда кўп фрагментлашган тасмалар ҳосил қилгани учун, RELPs асосидаги аналитик усулнинг бир нечта модификациялари ишлаб чиқилган. Риботиплаш, импульсли гель электрофорези (PFGE) ва фрагментлар узунлигининг кучайтирилган полиморфизми (AFLP) қўлланилаётган технологияларнинг намунаси ҳисобланади. Баъзи бир бошқа бармоқ изи (молекуляр-генетик идентификацион таҳлил-бармоқ изи) усулларида ПЦР бутун бир геномдан ДНК муайян тўпламлар рестрикцияси бўлақларини танланган ҳолда амплификация қилиниши учун фойдаланилади, масалан, тасодифан амплификация қилинган полиморфли ДНК (RAPD) ва ўзгарувчан сонли тандемли такрорланишлар (VNTR).

*Критик жиҳатлар.* “Бармоқ изи” ни аниқлашнинг барча усуллари микроорганизмнинг тоза культура сифатида бўлишлигини талаб этади. Агарда синов учун маълум миқдордаги ёки муайян ДНК препарат талаб этилса, масалан, AFLP ва PFGE, усулга боғлиқ равишда дастлабки бойитиш босқичи талаб этилиши мумкин.

Дискриминацион куч, кўпайиш қобиляти, зарур бўлган тажриба ва меҳнат ҳажми боғлиқ равишда ўзгаради. Анъанавий RFLP таҳлилининг асосий критикаси – тасмалар шаблонларининг мураккаблигидир. Риботиплашнинг дискриминацион кучи (рРНК генларининг намуналари асосида) PFGE га (барча геноми ДНК намуналари асосида) ёки PCR га асосланган баъзи бир усулларга нисбатан камроқ, бироқ, юқори автоматлаштирилган тизим бўла оладиган афзалликка эгадир. PFGE бармоқлар изларини олишнинг энг дискриминацион усулларида бири ҳисобланишига қарамадан, у автоматлаштирилмаган бўлгани учун, лабораторияда кўп вақтни олади ва техник ҳаражатларни талаб этади. Бу ҳам стандартлаштирилган баённомаларнинг қўлланилишини талаб этади. AFLP юқори кўпая олиш хусусиятига эгадир, бироқ, техник экспертизани талаб этади, натижаларни талқин қилиш учун эса автоматлаштирилган компютерли таҳлил талаб этилиши мумкин. RAPD кўпая олишлиги етарли бўлмаслиги мумкин, шунинг учун у стандартлаштирилган усул билан бажарилиши керак.

*Қўлланилишнинг потенциал соҳаси.* Генетик идентификация қилиш усуллари асосан штаммларни аниқлаш учун қўлланилади (турларнинг даражасидан паст бўлган хусусият). Улар микробли контаминациянинг манбаъни ва тарқалишини текшириш ва кузатиш учун кучли восита ҳисобланади.

### 3. МУҚОБИЛ МИКРОБИОЛОГИК УСУЛЛАРНИНГ ВАЛИДАЦИЯСИ

#### 3-1. КИРИШ

Валидация контекст учун кўпчилик специфик аниқланишларга боғлиқ бўлса ҳам, одатда жараённинг ўз олдига қўйилган мақсадга кетма – кетлик билан эришишни ҳужжатлаштирилган исботларини аниқлаш учун усул сифатида аниқланиши мумкин. Шунинг учун, муқобил микробиологик усулни текшириш учун процедуранинг нима учун эканлигини тушуниш ва аниқлаш муҳимдир.

Одатда, фармацевтик микробиологик усуллар микроорганизмларнинг специфик хусусиятларини микробиологиянинг сифатини топиш учун аниқлашнинг индикаторлари ёки принциплари сифатида фойдаланадилар. Одатда сўралаётган маълумот – бу ушбу маҳсулот ёки атроф – муҳитдаги микроорганизмларнинг мавжудлиги/йўқлиги, сони, яшовчанлиги ва/ёки ўхшашлиги. Берилган ҳар қандай усул одатда микробиологик сифатнинг билвосита ва шартли ўлчовини таъминлайди. Масалан, микроорганизмларнинг умумий сони ва яшовчанлиги намуна тайёрланиши шароити, ўстирилиши ва инкубация қилинишининг муайян тўпламида пайдо бўладиган колониялар сони билан кўрсатилиши мумкин; шундай қилиб, классик микробиологияда кўпая олиш яшовчанликнинг умумий кўрсаткичи сифатида қабул қилинади. Бироқ, АТФ даражаси ёки тўпланиш ёки тирик ҳужайралардаги субстратлар метаболизми сингари яшовчанликнинг ўлчамлари сифатида қўлланилиши мумкин бўлган бошқа параметрлар ҳам мавжуддир. Яшовчанликни аниқлашнинг турли усуллари натижалари доим ҳам ўхшаш бўлавермайди; микроорганизмлар ушбу муҳитни қайта тикламаслиги мумкин, бироқ, субстратни тўплаши ва метаболизация қилиши мумкин. Аксинча, микроорганизмлар шикастланишининг ушбу ҳолатида субстратни тўплай олиш хусусиятига эга бўлмаслиги

мумкин, аммо, ҳали ҳам тикланиши ва кўпая олиши мумкин.

Аналогик тасаввурлар микроорганизмларни идентификация қилиниши учун фойдаланиладиган кўп сонли усуллар билан боғлиқ равишда вужудга келади. Шундай қилиб, гарчи турларни идентификация қилиниши учун кўпинча метаболик фаоллик кўрсаткичларининг хусусиятидан фойдаланилса ҳам, муқобил усуллар ҳам мавжуддир. Яна ҳам, олинган натижалар идентификация қилинишининг турли усуллари учун тўлиқ мослаштирилмаган бўлиши мумкин, чунки битта жавоб тўғри филогенетик корреляцион дарахтни тузиш учун мос келиши мумкин, шу билан бирга бошқаси патогенлик контекстида ёки дифференциация қилинган микроорганизмларнинг бошқа хусусиятларида фойдали бўлиши мумкин.

#### 3-2. ВАЛИДАЦИЯ ЖАРАЁНИ

Муқобил микробиологик усулларнинг қўлланилиши учун валидациянинг иккита даражаси кўзда тутилиши керак: бирламчи валидация ва мўлжалланган мақсад бўйича валидация. Муқобил технологиянинг таъминотчиси, одатда усулнинг бирламчи валидациясини бажаради, шу билан бирга, ушбу вазиятда усулнинг яроқли эканлиги ёки қўлланилишининг валидацияси ҳисобланган, мўлжалланган мақсад бўйича валидация истеъмолчининг масъулияти сифатида кўриб чиқилиши керак.

Усулнинг қўлланилиши учун ускуна ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлган жойда, ускуна, шу жумладан, компютерли ускуна ва дастурий таъминот тўлиқ малакали бўлиши лозим.

##### 3-2-1. Усулнинг тавсифи

Муайян микробиологик усулни тавсифлаш учун, таъминотчи аниқлаш тамойилини аниқ тасвирлаб бериши керак. Бирламчи валидацияда усул қўлланилиш учун шароитлар, зарур бўлган материаллар ва ускуналар ва қутилаётган сигнални ҳисобга олган ҳолда тўлиқ деталлаштирилиши зарур. Истеъмолчи ҳаммабоп маълумотни танқидий тарзда кўриб чиқиши керак.

##### 3-2-2. Хавф – фойда таҳлиллари

Муайян муқобил микробиологик усулларнинг валидацияси учун, сифатни таъминлаш процедурасининг мақсади аниқ белгиланган бўлишлиги муҳимдир, чунки бу ҳолат керакли маълумотларнинг тури ва чуқурлигини аниқлайди. Фармакопеяли усул ва муқобил усул ёрдамида олинган маълумот, ва ушбу усулнинг чекловлари “хавф – фойда” таҳлилида ҳисобга олиниши ва таққосланиши керак.

Муқобил усулнинг танловида хавфнинг даражаси кўриб чиқилаётган технология, унинг томонидан ўрнини босадиган методология, ўтказилаётган ўлчовларнинг хусусияти (микдорий, сифат ёки идентификацион), маҳсулот ёки жараённинг муайян баҳоланаётган атрибути, ишлаб чиқариш жараёни занжирида ўлчовнинг жойлашуви ва турли бошқа омилларга боғлиқ равишда ўзгариб туради.

Хавф таҳлилининг воситалари уни амалга оширишни асослаш учун ёрдам беришда қайси муқобил усулни қўллаш керак эканлиги ёки ишлаб чиқариш ва/ёки маҳсулот

сифатига тадбиқ этишнинг таъсирини яхши тушуниш учун қўлланилиши мумкин. Агарда, олинган маълумот микробиологик сифатнинг илмий асосланган ўлчовини берадиган бўлса ва усулнинг чекловлари фармакопеяли усулнинг чекловларига нисбатан янада жиддийроқ бўлмаса, муқобил усул қўлланилиш учун асосли бўлиши мумкин.

### 3-2-3. Бирламчи валидация

Таъминоти, синовдан ўтказилаётган мос келувчи микроорганизмларнинг панелини қўллаган ҳолда, аниқланиш тамойилларини тавсифлаб бериши керак. Муқобил усулнинг турига боғлиқ равишда қуйида келтирилганлардан мос келувчи валидация мезонлари танланиши керак:

- намуна ёки микроорганизмга дастлабки қайта ишлов берилиши;
- реакциянинг тури;
- спецификлик;
- аниқлаш чегараси;
- миқдорий чегара;
- диапазон;
- чизиқлилик;
- аниқлик ва тўғрилиқ;
- усулнинг модели тизимдаги ишончлилиги.

### 3-2-4. Фойдаланиш мақсади учун валидация

Фойдаланиш мақсади учун валидация микробиологик синов дастурининг ҳар қандай жиҳатларини ўзгартириш тўғрисидаги қарордан тортиб то доимий фойдаланишга қадар бўлган барча жараёнларни қамраб олиши керак. У қуйидаги босқичлардан иборат бўлиши керак.

- истеъмолчи талабларининг спецификацияси (URS);
- лойиҳавий квалификация (DQ);
- ўрнатиш квалификацияси (IQ);
- операцион квалификация (OQ);
- амалга ошириш квалификацияси (PQ).

Таъминотчи ва истеъмолчи муқобил усулнинг текширилиши ва тадбиқ этилиши билан боғлиқ бўлган турли вазифаларга эгадир. Ушбу вазифалар 5.1.6.-1-жадвалда келтирилган.

#### 3-2-4-1. Истеъмолчи талабларининг спецификацияси (URS)

URS усул томонидан бажарилиши шарт бўлган функцияларни тавсифлайди ва усулни танлаш жараёнининг асоси бўлиб хизмат қилади. Бу муҳим ҳужжат ҳисобланади, чунки қабул синовлари унда батафсил баён этилган талабларга асосланади. Ушбу босқичда маълумотларни бошқариш эҳтимоллигини, айниқса тартибга солиш контекстида ҳисобга олиш муҳимдир.

5.1.6.-1-жадвал

Валидация жараёнида бажарилиши зарур бўлган вазифалар

Фазолик	Одатда ўтказилади	
	Таъминотчи	Истеъмолчи
Бирламчи текширув	+	-(1)
URS (асбоб, илова)	-	+
Усулнинг тавсифи	+	-(2)
Хавф ва фойданинг таҳлили	-(3)	+
Лойиҳавий квалификация (DQ)	-	+
Ўрнатиш квалификацияси (IQ)	-(4)	+
Операцион квалификация (OQ)	-(4)	+
Амалга ошириш квалификацияси (PQ): - Таъминотчи томонидан тақдим этилган текширув бирламчи	-	+

маълумотларининг текшируви;		
— Фойдаланиш мақсади учун валидация (масалан, стерилликка синовдан ўтказиш, ТАМС/ТУМС, ...);	-	+
- Яроқли эканлигини синовдан ўтказиш усули	-	+

(1) Истеъмолчи томонидан бирламчи валидация ўтказилади, агарда у таъминотчи томонидан аниқланган усулдан фарқ қилувчи муқобил усулдан фойдаланса.

(2) Истеъмолчи таъминотчи томонидан тақдим этилган маълумотни танқидий кўриб чиқиши керак.

(3) Тижоратлаштириш доирасида таъминотчи фармакопеяли усулларга нисбатан муқобил усулнинг афзалликларини санаб ўтиши мумкин.

URS камида қуйидаги масалаларни кўриб чиқиши керак:

- асбобнинг қўлланилиши;
- бажарилиши зарур бўлган таҳлилнинг тури (масалан, микдорий, ярим микдорий, сифат ёки идентификацион).

– аниқлаш чегараси ёки миқдорий аниқлаш чегараси (сезгирлик):

– аниқлаш чегараси аниқлаш вақти билан боғлиқ бўлиши мумкин (TTD);

– сезгирлиكنинг талаб этиладиган даражаси бўлиб, у жорий спецификация, суюлтириш режими ва синовнинг ўрнини босувчи мавжуд бўлган усул учун синовдан ўтказилаётган синаманинг ўлчамига боғлиқ бўлади.

– спецификлик;

– усулнинг муқобил усулининг микроорганизмлар ёки микроорганизмлар синфларини танлаб аниқлаш хусусияти; бу фармакопеяли синовлар усули ва муқобил усул таъминотчидан қўшимча маълумотлар ёрдамида олинган тарихий маълумотларга асосланиши керак;

– фақатгина зарур бўлган яшовчан микроорганизмларни аниқлаш хусусияти;

– идентификация усуллари учун – микроорганизмлар манфаатининг диапазонида нисбатан маълумотлар базасини қамраб олиш даражаси.

– намуналарнинг сони ва тури:

– синовдан ўтказилиши лозим бўлган намуналарнинг хусусияти, ва партия ёки ишчи сменага ишлаб чиқариш ҳажми.

– аниқлашгача бўлган вақт (TTD) ёки натижагача бўлган вақт (TTR):

– TTD ёки TTR муқобил микробиологик усуллар учун муҳим атрибут ҳисобланади; мониторинг мақсадлари учун нисбатан қисқа вақт TTD (масалан, бир неча соат) эрта босқичда тузатувчи ҳаракатларни қилиш имкониятини беради; сифатни назорат қилиш мақсадларида қисқа TTD камроқ критик бўлиши мумкин.

– маълумотларни бошқариш имкониятлари:

– янги ўлчов асбоби эҳтимол, маълумотни бошқаришнинг лаборатор тизимининг (LIMS) ўзаро таъсири имкониятига эга бўлиши керак ва ташки сервер билан мувофиқлик ва маълумотларни дастурли бошқарилиши аниқланиши керак; Дастурий таъминот ва ўрнатилган дастурли таъминот функцияларининг ҳар бир қисмини тасдиқлаш учун дастурли таъминот ва функционал синовдан ўтказишнинг текшируви тўғрисидаги гувоҳномалар талаб этилади.

#### 3-2-4-2. Лойиҳанинг квалификацияси (DQ)

DQ ҳар қандай боғланган асбобнинг конструкцияси усулнинг тўғри ишлаши учун мос келишини ҳужжатли тасдиқлашни ифода этади. Муқобил усулларнинг кўп-



чилик тизимлари тижорат стандартли ускуналарга асосланган. Шундай қилиб, DQ асбобни ишлаб чиқувчиси/ишлаб чиқарувчиси томонидан энг мос келувчи тарзда бажарилади. Шунга қарамай, истеъмолчи ускунанинг мўлжалланаётган қўлланилиши учун URS баён этилган спецификацияларга мос келишлигига ишонч ҳосил қилиши керак.

### 3-2-4-3. Ўрнатиш квалификацияси (IQ)

IQ ускунанинг унинг спецификацияларига мос равишда тақдим этилганлиги ва ўрнатилган эканлигини ҳужжатли тасдиқлашни ифода этади.

### 3-2-4-4. Операцион квалификация (OQ)

OQ ўрнатилган жиҳоздан унинг операцион процедураларига мос равишда фойдаланилганда, унинг белгиланган чегараларда ишлаётган эканлигини ҳужжатли тасдиқлашни ифода этади.

### 3-2-4-5. Амалга ошириш квалификацияси (PQ)

PQ операцион процедураларга мос равишда ўрнатилган ва операцион ускуна усулнинг аввалдан белгиланган мезонларга мувофиқ кетма – кетликда ишлаётган эканлигини ҳамда шу тарзда усулнинг тўғри натижаларни бераётган эканлигини ҳужжатли тасдиқлашни ифода этади. Одатда бу микроорганизмлар панели (масалан, синовдан ўтказиладиган фармакопеяли штаммлар, ички изолятлар ёки стрессли/секин ўсувчи микроорганизмлар) ёрдамида бажарилади. Бу эса истеъмолчининг лабораториясида фойдаланиладиган шароитлар бирламчи валидация учун фойдаланиладиган модели тизимда таъминотчи томонидан тавсифлаб ўтилган мезонларни қондириш имкониятини беришини кафолатлайди.

Таъминотчи томонидан тақдим этилган текширувнинг бирламчи маълумотларини текшириш (3-2-3 га қаралсин). Усул фармакопеянинг тегишли бўлимида келтирилган синовдан ўтказиладиган микроорганизмлар панелини қўллаган ҳолда текширилган. Муқобил усул таъминотчининг муайян процедурасига мувофиқ, истеъмолчининг маъсулияти остида ўрганилиши керак бўлган намуналарсиз қўлланилиши керак, ва таъминотчи томонидан фойдаланиладиган модели тизимда тавсифланадиган таққосланувчи натижаларни намоён этиши керак.

Мўлжалланган фойдаланиш учун текширув (масалан, стерилликка синовдан ўтказиш, аэроб микроорганизмларнинг умуми сони (ТАМС)/ацитқиларнинг умумий сони/могор (ТУМС) ва ҳ.з). Буни қўллаш мумкин бўлган ҳолатларда қуйидаги бандлар қўриб чиқилиши зарур:

- реакциянинг одатда истеъмолчи томонидан маҳсулотни синовдан ўтказиш учун (ярокли эканликни синовдан ўтказиш усули) бажарадиган препарат намунаси билан мувофиқлиги;

- намуна ўлчови ва намунанинг ҳаммабоплигини ҳисобга олган ҳолда, усулнинг аниқлаш чегараси ва диапозони;

- маҳсулот ингредиентлари таъсир этишига муайян реакция;

- таҳлил қилинаётган намуналарнинг турига нисбатан жавобнинг чизиқлилиги;

- таҳлил қилинаётган намуна турларига нисбатан жавобнинг пухта ва аниқлиги.

Усул учун мувофиқлик мезонлари илова ва валидация маълумотларининг функцияси сифатида аниқланиши керак.

## 3-3. МИКРОБИОЛОГИК СИНОВЛАРНИНГ ТУРЛАРИ

Микробиологик усулнинг валидацияси – бу истеъмолчи томонидан экспериментал белгиланган ишчи хусусиятларнинг мўлжалланаётган қўлланилишнинг талабларига мос келиш жараёни. Микробиологик синовлар 3 та асосий қўлланилишга эга бўлганлиги учун (сифат, миқдорий ва идентификацион), валидация мезонларининг 3 та алоҳида тўплами талаб этилади. Ушбу мезонлар қуйида тавсифлаб ўтилган ва 5.1.6.-2-жадвалда жамланган.

5.1.6.-2 жадвал

Сифат, миқдорий ва идентификацион синовлар учун валидация мезонлари

Мезон	Сифат синовлари	Миқдорий синовлар	Идентификацион синовлар
Тўғрилиқ	+(1)	+	+
Аниқлик	-	+	-
Спецификлик	+	+	+
Миқдорий аниқлаш чегараси	+	_(2)	-
Миқдорий чегара	-	+	-
Чизиқлилиқ	-	+	-
Диапазон	-	+	-
Баркарорлик	+	+	+
Ярокли эканликка синов	+	+	-
Эквивалентликка синов	+	+	-

(1) Фармакопеяли усулга нисбатан муқобил усулнинг аниқлиги синовнинг бажарилиши синовни аниқлаш чегараси валидациясининг ўрнига қўлланилиши мумкин.

(2) Баъзи ҳолатларда керак бўлиши мумкин.

### 3-3-1. Муқобил сифат синовларининг микроорганизмларнинг мавжудлиги ёки йўқлигига текширилиши

#### 3-3-1-1. Спецификлик

Муқобил сифат усулининг спецификлиги бу унинг фақатгина талаб этилаётган микроорганизмларни аниқлаш хусусиятидир, яъни сохта мусбат натижаларни бермайди. Бу ҳолатни мос келувчи микроорганизмлар панели ёрдамида намоён этиш мумкин. Синов мақсадлари учун мос келган жойда, текширув вақтида микроорганизмларнинг аралашмаларидан фойдаланилади. Микроорганизмларнинг мавжудлиги ёки йўқлигини намоён этиш учун ўсишга асосланган сифат усулларида эса, муайян муаммо адекват тарзда ўсишга ёрдам берувчи муҳитнинг хоссаларини намоён этиш йўли билан қўриб чиқилади. Микроб мавжудлигининг индикатори сифатида ўсишни талаб этмайдиган усуллар учун, ушбу специфика синов тизимидаги бегона моддалар синовга ҳалақит бермаслигини кафолатлайди.

### 3-3-1-2. Аниқлаш чегараси

Микдорий сифатли усулнинг чегараси – бу кўрсатилган таҳлилий шароитларда намунадаги аниқланиши мумкин бўлган микроорганизмларнинг энг кам сонидир. Микробиологик чегаравий синов текширилаётган намунанинг маълум микдорида микроорганизмларнинг мавжудлиги ёки йўқлигини аниқлайди. Микробиологик синовларнинг характери туфайли аниқлаш чегараси суюлтириш ёки инкубация қилишнинг ҳар қандай босқичларидан олдин бошланғич намунада мавжуд бўлган микроорганизмлар сонини акс эттиради. Муқобил усулнинг аниқлаш чегараси фармакопеяли усулга нисбатан кўп бўлмаслиги керак.

Аниқлаш чегараси етарли микдордаги такрорланишлар, ҳамда бир қатор мустақил аниқланишлар ёрдамида аниқланиши муҳимдир.

### 3-3-1-3. Барқарорлик

Муқобил сифат усулининг барқарорлиги бу унинг усул параметрларининг катта бўлмаган, лекин атайлаб қилинган ўзгаришларига бефарқ қолиш хусусиятининг ўлчови ҳисобланади (масалан, инкубацион давр ёки инкубация температурасининг диапазони). Барқарорлик валидациянинг параметри ҳисобланади ва таъминотчи усулларининг аниқланиши учун энг мос тушади. Шунга қарамай, агарда истеъмолчи критик параметрларни ўзгартирадиган бўлса, барқарорликка бўладиган ҳар қандай таъсир баҳоланиши лозим бўлади. Сифатли усулнинг барқарорлиги унинг усул параметрларининг атайлаб қилинган ўзгаришларидан сўнг синовдан ўтказиладиган микроорганизмларни аниқлаш хусусияти бўйича баҳоланади.

### 3-3-1-4. Яроқли эканлигига синов

Муқобил усул кўрсатиб ўтилган процедура ва таҳлил қилиниши керак бўлган намуналарга мувофиқ, истеъмолчининг масъулияти остида қўлланилиши керак. Синов намунаси тизимнинг микробларни аниқлаш ёки тиклаш хусусиятига таъсир этмаслиги исботланиши лозимдир. Ўзибор қаратилиши лозим бўлган муайян саволлар қуйидагилар:

- синовнинг матрица намунасининг иштирокида микроорганизмларни аниқлаш хусусияти;

- намуна матрицасининг муқобил тизимга таъсир этишлигининг текшируви (масалан, фонли сигнал ёки кимёвий реакцияларнинг ингибирулашуви).

Бир хилликка қўлланиладиган усул учун мувофиқлик мезонлари илова ва валидация маълумотларига боглиқ тарзда аниқланиши зарур бўлади.

### 3-3-1-5. Эквивалентликка синов

2 та сифатли усуллар эквивалентлигининг текшируви бевосита валидация параметрлари бўйича ўтказилиши мумкин. Синовдан ўтказиладиган микроорганизмларнинг мос келувчи штаммлари учун етарли микдордаги такрорланишлар билан инокуляциянинг паст даражаларида (масалан, 5 ПХБ дан кам) ушбу ёндошув таққослашнинг адекватлиги экспериментини талаб этади. Муқобил сифатида, баъзи ҳолатларда эса қўшимча равишда намуналарнинг аввалдан аниқланган сонини параллел тарзда синовдан ўтказиш йўли билан ёки вақтнинг аввалдан аниқланган даври давомида эквивалентликка синовдан ўтказиш амалга оширилиши мумкин. Ушбу параллел синовдан ўтказиш хавфни баҳолаш асосида асосланиши мумкин. Муқобил усул, агарда расмий усулдан фойдала-

нилса, монографияларнинг стандартларига мувофиқликка эришилишига нисбатан аниқ қарорнинг имкониятини бера олиши керак.

### 3-3-2. Микроорганизмларни санаш учун муқобил микдорий синовларнинг валидацияси

#### 3-3-2-1. Тўғрилиқ

Муқобил микдорий усулнинг тўғрилиги – бу муқобил усул билан олинган синовлар натижаларининг фармакопеяли усул билан олинган натижаларга яқинлигидир. Аниқлик синовининг барча амалий диапазонида намоён бўлиши керак. Статистик таҳлилни ҳисобга олган ҳолда, одатда микроорганизмларни тикланиш фойдаларида ифода этилади ва микдорий усулнинг фармакопеяли усулга нисбати сифатида аниқланади.

Тўғрилиқ микроорганизмлар суспензиясини юқори текширилаётган диапазонда тайёрлаш ва синовдан ўтказиш ва пастки диапазонгача кетма-кетлик билан суюлтириш йўли билан намоён этилиши мумкин. Масалан, агарда муқобил усул яшовчан микроорганизмларни ҳисоблаш учун фармакопеяли пластинкани ҳисоблаш учун усулни ўрнини босиш учун мўлжалланган бўлса, мантикий диапазон  $10^0$ - $10^6$  КХБ/мл ташкил этиши мумкин. Агарда бунинг ўрнига у MPN усулнинг ўрнини босадиган бўлса, янада тор диапазондан фойдаланиш мумкин. Синовдан ўтказиладиган микроорганизмнинг ҳар бир суюлтириши учун камида 1 та суспензия таҳлил этилиши керак. Муқобил усул камида мос келувчи статистик таҳлилни қўллаган ҳолдаги фармакопеяли усул сингари микроорганизмларнинг тикланишини кўрсатиши керак.

Усулнинг чиқиқчилигининг текширилиши учун қўлланиладиган баённомадан (3-3-2-5 га қаралсин) ҳам аниқликнинг текшируви учун фойдаланиш мумкин бўлади. Микроорганизмларнинг муқобил усул учун тайёрланган суспензиялари фармакопеяли усулнинг қўлланилиши билан бир вақтда ҳисобланади.

#### 3-3-2-2. Мос келувчанлик

Муқобил микдорий усулнинг мос келувчанлиги – бу белгилаб қўйилган шароитларда микроорганизмларнинг гомоген суспензияларини кўп маротаба олиниши учун процедура такроран қўлланилганда синовларнинг алоҳида натижалари орасидаги мувофиқлик даражасидир. Аниқлик нормал ёки одатдаги эксплуатация шароитларида такрорланишлик ва оралиқ аниқликка ажратилиши зарур. Такрорланишлик (жараён ичидаги ўзгарувчанлик деб ҳам номланади) микробиологик усулнинг худди шу намуна (нусха) билан худди шу лабораториянинг ўзида, қисқа вақт давомида худди шу таҳлилий ва худди шу ускуна билан қўлланилишига таъблуклидир. Бу эса усулнинг тебранишини беради. Оралиқ аниқлик (шу жумладан, циклар орасидаги ўзгарувчанлик ва серия ичидаги бекарорлик) синовдан ўтказиладиган маҳсулотнинг турли синамалари препаратларига худди шу лабораториянинг ўзида турли таҳлилчилар, ускуналар ва/ёки турли кунларда фойдаланиладиган микробиологик усулнинг қўлланилишига таъблуклидир. Бу эса усулнинг максимал ўзгарувчанлигини беради. Микробиологик усулнинг аниқлиги одатда стандарт оғиш ёки нисбатан стандарт оғиш сифатида ифода этилади (вариация коэффициенти). Диапазоннинг ўртасида камида 1 та суспензия таҳлил этилади. Такрорланишлар сони шудай тарзда танланадики, синовнинг ҳаммаси худди ўша ишчи сессиянинг

ўзида, яъни бир хил ишчи шароитларда ва микро-организмлар суспензиясидаги бирор – бир ўзгаришларсиз ўтказилиши мумкин бўлиши керак. Оралик аниқлик учун, бошқа ишчи сессиялар кейинроқ максимал беқарорлик шароитларида (турли реагентлар, операторлар ва/ёки суткалар, ва ҳ.з) ўтказилади. Ишчи сессияларнинг ҳар бирида кузатиладиган натижаларнинг тебранишлари ҳисобланади. Агарда тебранишлар бир хилда бўлса, у ҳолда такрорланишларнинг тебранишлари ҳисоблаб чиқилади. Натижаларнинг гуруҳлараро тебранишлари ҳисобланади ва оралик аниқлик билан натижавий тебраниш такрорланишнинг тебранишлари ва гуруҳлараро тебранишнинг йиғиндиси сифатида берилади. Сўнгра вариация коэффиценти ҳисобланади. Муқобил усуллар фармакопеяли усуллар билан таққосланадиган аниқликни намоён этиши керак.

### 3-3-2-3. Спецификлик

Муқобил микдорий усулнинг спецификлиги – бу унинг фақатгина талаб этилаётган микроорганизмларни микдорий аниқлаш хусусиятидир, яъни у сохта мусбат натижаларни бермайди. Бу ҳолат мос келувчи микроорганизмларнинг панелидан фойдаланган ҳолда намоён этилиши мумкин. Синов мақсадлари учун мос бўлган жойда, текширув вақтида микроорганизмларнинг аралашмаларидан фойдаланилади. Микроб мавжудлигининг индикатори сифатида ўсишни талаб этмайдиган усуллар учун ушбу специфика синов тизимидаги бегона моддаларнинг синовга ҳалакит бермаслигини кафолатлайди.

### 3-3-2-4. Микдорий аниқлашнинг чегараси

Муқобил микдорий усулнинг микдорий аниқлашнинг чегараси — бу мос келувчи аниқлик ва ишончлилик билан микдорий жиҳатдан аниқлаш мумкин бўлган намунадаги энг кам КХҚБ (CFU) микдори. Микдорий аниқлашнинг чегараси такрорланишлар сони бўйича аниқланиши муҳимдир. Чизиқлилиги ва аниқлигининг текширув натижаларидан ҳам фойдаланиш мумкин. Ушбу ҳолатда чизиқли диапазонда энг паст концентрация усулнинг микдорий аниқлаш чегараси ҳисобланади. Муқобил усулнинг микдорий аниқлаш чегараси фармакопеяли усулга нисбатан кўп бўлмаслиги керак.

### 3-3-2-5. Чизиқлилиги

Муқобил микдорий усулнинг чизиқлилиги – бу унинг намунада мавжуд бўлган микроорганизмларнинг концентрациясига пропорционал бўлган натижаларни бериш хусусиятидир (берилган диапазонда). Муқобил усулнинг мақсадига мос келишлиги учун чизиқлилиги мантаний чегараларда бўлиши керак (масалан,  $10^0$ - $10^6$  КХҚБ (CFU)/мл). Ёндашувлардан бири ҳар бир синовдан ўтказилаётган микроорганизмни турли концентрацияларда танлаш ва бир нечта такрорланишларни синовдан ўтказишдан иборатдир. Чизиқлилиги тасдиқлаш учун, ҳар бир концентрация учун такрорланишларнинг мос келувчи сони танланади. Такрорланишлар сони шундай тарзда танланадиги, барча синов битта ишчи сессия давомида ўтказилиши мумкин бўлиши керак. Ҳар бир концентрация учун олинган натижалар тебранишларининг бир турда эканлигига текширувдан сўнг, регрессиянинг чизиги ҳисобланади. Агарда, мўлжалланаётган оғишлик сезиларли бўлса ва агарда, чизиқлиликтан оғиш мезони қийматга эга бўлмаса, чизиқлилиги намоён этилади (5.3. Умумий бўлимга қаралсин).

### 3-3-2-6. Диапазон

Муқобил микдорий усулнинг диапазони – бу микроорганизмларнинг юкори ва пастки даражалари орасидаги интервал бўлиб, у махсус усулни қўллаган ҳолда аниқлик, тўғрилиги ва чизиқлилигининг мос келувчи текширувларидан аниқланади; бу эса мўлжалланаётган қўлланилишга боғлиқ бўлади.

### 3-3-2-7. Барқарорлик

Муқобил микдорий усулнинг барқарорлиги бу унинг усул параметрларининг катта бўлмаган, лекин атайлаб қилинган ўзгаришларига бефарқ қолиш хусусиятининг ўлчови ҳисобланади (масалан, инкубацион давр ёки инкубация температурасининг диапазони). Барқарорлик – бу валидациянинг параметри бўлиб, таъминотчи томонидан усулларининг аниқланиши учун энг мос тушади. Шунга қарамай, агарда истеъмолчи критик параметрларни ўзгарирадиган бўлса, у ҳолда барқарорлигининг самарадорлиги баҳоланиши лозим бўлади. Муқобил микдорий усулнинг барқарорлиги унинг усул параметрларининг атайлаб қилинган ўзгаришларидан сўнг синовдан ўтказиладиган микроорганизмларни аниқ санаб ўтиш хусусияти бўйича баҳоланади.

### 3-3-2-8. Яроқли эканлигига синов

Муқобил усул кўрсатиб ўтилган процедура ва таҳлил қилиниши зарур бўлган намуналарга мувофиқ, истеъмолчининг масъулияти остида қўлланилиши керак. Синов намунасининг тизимнинг ҳисоблаш ҳажми ёки микробларнинг тикланишига таъсир этмаслиги кўрсатилиши лозимдир. Ўтибор қаратилиши керак бўлган муайян саволлар қуйидагилар:

- синовнинг матрица намунасининг иштирокида микроорганизмларни аниқлаш хусусияти;
- намуна матрицасининг муқобил тизимга таъсир этишлигининг текшируви (масалан, фонли сигнал ёки кимёвий реакцияларнинг ингибирулашуви).

Усул учун мувофиқлик мезонлари илова ва валидация маълумотларининг функцияси сифатида аниқланиши зарур.

### 3-3-2-9. Эквивалентликка синов

2 – та микдорий усуллар эквивалентлигининг текшируви бевосита валидация параметрлари бўйича ўтказилиши мумкин. Синовдан ўтказиладиган микроорганизмларнинг мос келувчи штамлари учун етарли микдордаги такрорланишлар билан инокуляциянинг паст даражаларида (масалан, 5 КХҚБ кам) ушбу ёндошув таъқослашнинг адекватлиги экспериментини талаб этади. Муқобил сифатида, баъзи ҳолатларда эса қўшимча равишда намуналарнинг аввалдан аниқланган сонини параллел тарзда синовдан ўтказиш йўли билан ёки вақтнинг аввалдан аниқланган даври давомида эквивалентликка синовдан ўтказиш амалга оширилиши мумкин. Ушбу параллел синовдан ўтказиш хавфни баҳолаш асосида асосланиши мумкин.

Агарда муқобил усулнинг натижаси вазн ёки ҳажмга нисбатан КХҚБ микдори сифатида ифодаланиши мумкин бўлса, статистик таҳлил натижалари агарда расмий усулдан фойдаланилганда, монографияларнинг стандартларига мувофиқликка эришилишига нисбатан аниқ қарор қабул қилиш имконини бера олишини намоён этиши лозим.

Агарда муқобил усулнинг натижаси КХҚБ рақами кўринишида ифодалана олинмаса, эквивалентлигининг синови мос келувчи параметрларини қўллаган ҳолда

бажарилади, ундан сўнг эса, муқобил усул натижаларининг агарда расмий усулдан фойдаланилганда, монографияларнинг стандартларига мувофиқликка риоя қилиниши тўғрисидаги аниқ қарорни қабул қилиш имконини бера олишини намоён эта олиши учун статистик таҳлил ўтказилади.

### 3-3-3. Муқобил идентификацион синовларнинг валидацияси

Кўпчилик усулларнинг ўзларида микроорганизмларни идентификация қилиш хусусиятлари бўйича сезиларли тарзда фарқ қилишлари бўйича кўп сонли далиллар мавжуддир. Таъкидлаш жоизки, идентификация усули ички томондан мунозарали бўлиши керак, бироқ, бошқалардан ўзининг микроорганизмларни идентификация қилишида фарқ қилиши мумкин.

#### 3-3-3-1. Тўғрилиқ

Муқобил идентификацион усулнинг тўғрилиги унинг исталаётган микроорганизмнинг талаб этилаётган таксономик даражага қадар идентификация қилиш хусусиятидан иборатдир. Бу эса яхши тавсифланган стандарт микроорганизмлар, масалан, штаммларнинг турларини қўллаган ҳолда намоён этилиши лозим. Идентификация усулининг тўғрилиги одатда тўғри идентификациялар сонининг идентификацияларнинг умумий сонига нисбати сифатида ифодаланади.

#### 3-3-3-2. Спецификлик

Муқобил усулнинг спецификлиги бу унинг аслида мавжуд бўлган микроорганизмларни идентификациянинг сохта натижаларини келтириб чиқарадиган ҳалақит берувчи омиллардан фарқлай олиш хусусиятидан иборатдир. Ушбу омилларга кимёвий моддалар ва микроорганизмларнинг аралашмалари таълуқли бўлиб, улар тестни материал намунасида аслида мавжуд бўлмаган микроорганизмларни идентификация қилишга мажбур қилади (масалан, секвенирлаш синовида 2 та микроорга-низмлар ДНК материали аралашмаларининг мавжудлиги бўлиб, учинчи микроорганизмнинг сохта идентификация қилинишига олиб келади).

#### 3-3-3-3. Барқарорлик

Муқобил идентификация қилиш усулининг барқарорлиги бу унинг усул параметрларининг катта бўлмаган, лекин атайлаб қилинган ўзгаришларига бефарқ қолиш хусусиятининг ўлчови ҳисобланади (масалан, инкубацион давр ёки инкубация температурасининг диапазони). Барқарорлик – бу валидациянинг параметри бўлиб, таъминотчи томонидан усулларнинг аниқлаштириш учун энг мос тушади. Шунга қарамай, агарда истеъмолчи критик параметрларни ўзгартирадиган бўлса, у ҳолда барқарорликнинг самарадорлиги баҳоланиши лозим бўлади. Идентификация усулининг барқарорлиги унинг усул параметрларининг атайлаб қилинган ўзгаришларидан сўнг синовдан ўтказиладиган микроорганизмларни тўғри идентификация қилиш хусусияти билан аниқланади.

03/2021:50107

## 5.1.7. ВИРУС ХАВФСИЗЛИГИ

Ушбу бўлимда, ишлаб чиқарилиш жараёнида келиб чиқиши инсон ёки ҳайвонга оид материаллардан фойдаланиладиган дори препаратларининг вирус хавфсиз-

лигига оид умумий талаблар келтирилади. Вирус хавфсизлиги мураккаб масала бўлганлиги сабабли, хавфни баҳолаш ўта муҳим аҳамиятга эгадир. Муайян дори воситасига қўйиладиган талаблар ваколатли орган томонидан белгиланади.

Вирусли контаминация хавфи мавжуд бўлган ҳолатларда, дори препаратларининг вирус хавфсизлигини таъминлашда қуйидагиларни ўз ичига оладиган тегишли қўшимча чора-тадбирлар амалга оширилади:

- материал манбасини танлаш ва ёт агентлар мавжудлигига синовлар ўтказиш;
- ишлаб чиқариш жараёнининг вирусларни йўқотиш ёки фаолсизлантириш қобилиятини текшириш;
- ишлаб чиқаришнинг тегишли босқичларида вирусли контаминацияга синовлар.

Зарурат бўлганда, вирусларни йўқотиш ёки фаолсизлантириш учун бир ёки бир нечта валидацияланган жараёнлардан фойдаланиш мумкин.

Вирус хавфсизлиги борасидаги валидацияланган тадқиқотларни ўз ичига олган қўшимча ва батафсил тавсиялар, патентланган дори препаратлари Қўмитасининг *Вируслар бўйича валидацияланган тадқиқотлар тавсиялари: режа, вирусларни йўқотиш (CPMP/BWP/268/95), фаолсизлантириш жараёнларининг валидацияси бўйича тадқиқотларни баҳолаш ҳамда уларнинг аҳамияти ва шунингдек, ICH Q5A қўлланма: инсон ёки ҳайвон ҳужайралари тизимида олинган биотехнологик маҳсулотларнинг вирус хавфсизлигини баҳолаш* (шу жумладан, ушбу ҳужжатларнинг барча қайта қўрилган нашрлари)да келтирилган.

### Хавфни баҳолаш

Вирус хавфсизлигига оид хавфни баҳолаш, дори препаратларидаги таркибий қисмлар, таъсир этувчи моддалар, ёрдамчи моддалари ёки дори препаратларини ишлаб чиқаришида келиб чиқиши инсон ёки ҳайвонга оид бўлган материаллардан фойдаланилганда амалга оширилади.

Хавфни баҳолаш тамойили, дори препаратидagi инфекция агентининг даражасига таъсир қиладиган ҳамда дори препаратини қўллашда беморлар учун вирусланиш хавфини аниқлаш ёки бунга таъсир қилиши мумкин бўлган омилларни кўриб чиқишдан иборат бўлади.

Хавфни баҳолаш тегишли омилларни кўриб чиқишни ўз ичига олади, масалан:

- турларнинг келиб чиқиши;
- аъзолар, тўқималар, суюқликларнинг келиб чиқиши;
- бошланғич материалнинг келиб чиқиши ва донор(лар)нинг эпидемиологик маълумотларни ўз ичига олган тарихи билан боғлиқ бўлган потенциал ёт агентлар;
- ишлаб чиқариш жараёни билан боғлиқ бўлган потенциал ёт агентлар (масалан, ишлаб чиқариш жараёнида қўлланиладиган материаллар хавфи);
- юбориш йўлини ҳисобга олган ҳолда дори препаратининг истеъмолчилари учун потенциал бегона агентларнинг инфекция юқтириш ва патогенлик хусусияти;
- дори препаратининг бир дозаси учун қўлланиладиган материал миқдори;
- донор(лар), бошланғич материал, ишлаб чиқариш жараёни ва тайёр дори препаратиди ўтказилган назорат;
- ишлаб чиқариш жараёни ва унинг вирусни йўқотиш ва/ёки фаолсизлантиришга қодирлиги.

Хавфни баҳолашда вирусларни қатъий шароитларда фаолсизлантириш (масалан, стериллик учун умумий

синовлар (5.1) да таърифланганидек, сўнгги боскичда иссиқ буг ёки қуруқ ҳаво ёрдамида стерилланадиган желатин ва бошқалар учун) ишлаб чиқариш шароитини баҳолашга таяниш мумкин.

03/2021:50108

### 5.1.8. ЎСИМЛИК ХОМ АШЁСИДАН ОЛИНГАН, ИЧГА ҚАБУЛ ҚИЛИШ УЧУН МЎЛЖАЛЛАНГАН ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИ ВА УЛАРНИ ТАЙЁРЛАШДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ЭКСТРАКТЛАРНИНГ МИКРОБИОЛОГИК ТОЗАЛИГИ

Ушбу умумий бўлимда, ўсимлик хом ашёси асосида тайёрланган дори препаратлари ва уларни тайёрлашда қўлланиладиган экстрактларнинг микробиологик тозаллиги бўйича мақбуллик мезонлари келтирилган.

Ностерил дори препаратларининг микробиологик синовлари 2.6.12, 2.6.13 ва 2.6.31 каби умумий бўлимларда келтирилган усулларга мувофиқ амалга оширилади. Қуйида аэроб микроорганизмларнинг умумий миқдори (ТАМС) ва ачитки ҳамда моғор замбуруғларининг умумий миқдори (ТУМС) га асосланган мақбуллик мезонлари келтирилган.

Ушбу мезонлар алоҳида натижалар ёки репликация ҳисоблашлари амалга оширилганда (масалан, тўғридан-тўғри чашка усули) параллел синовларнинг ўртача киймати асосланади.

Қуйида мақбуллик мезонлари ўрнатилган маълум микроорганизмлар рўйхати келтирилади. Ушбу рўйхат тўлиқ деб ҳисобланмайди. Сабаби, алоҳида препарат учун бошланғич материал табиати, ишлаб чиқариш жараёни ва мўлжалланган қўллаш усулига кўра, бошқа микроорганизмлар учун синов талаб қилиниши мумкин.

#### ДОРИВОР ЎСИМЛИК ХОМ АШЁСИ АСОСИДАГИ ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИ

**А. Таркибида ёрдамчи моддалар мавжуд бўлган ёки бўлмаган доривор ўсимлик хом ашёси сақлаган ва қайноқ сув орқали дамлама ҳамда қайнатма (масалан, ҳушбўйлаштирувчи моддалар қўшилган ёки қўшилмаган ўсимлик чойлари) тайёрлаш учун мўлжалланган дори препаратларидир.**

ТАМС (2.6.12)	Мақбуллик мезони: $10^7$ КХҚБ/г Энг юқори мақбуллик сони: 50 000 000 КХҚБ/г
ТУМС (2.6.12)	Мақбуллик мезони: $10^5$ КХҚБ/г Энг юқори мақбуллик сони: 500 000 КХҚБ/г
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Мақбуллик мезони: $10^3$ КХҚБ/г
<i>Salmonella</i> (2.6.31)	Мавжуд эмас (25 г)

**В. Таркибида экстракт ва/ёки ёрдамчи модда билан ёки уларсиз доривор ўсимлик хом ашёси асосидаги дори препаратлари, ишлаб чиқариш услуби (масалан, экстракция) ёки ўсимлик хом ашёсига тегишли қайта ишлов беришда микроорганизмлар миқдори ушбу тоифа учун ўрнатилган кўрсаткичдан паст бўлишига олиб келади.**

ТАМС (2.6.12)	Мақбуллик мезони: $10^4$ КХҚБ/г ёки КХБ/мл Энг юқори мақбуллик сони: 50 000 КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл
ТУМС (2.6.12)	Мақбуллик мезони: $10^2$ КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл Энг юқори мақбуллик сони: 500 КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл
Сафрога чидамли грамманфий бактериялар (2.6.31)	Мақбуллик мезони: $10^2$ КХҚБ/г ёки КХҚБ/мл
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Мавжуд эмас (1 г ёки 1 мл да)
<i>Salmonella</i> (2.6.31)	Мавжуд эмас (25 г ёки 25 мл да)

**С. Ўсимлик хом ашёси, масалан, ёрдамчи моддалар сақлаган/сақламаган ҳолда ва/ёки экстрактлардан тайёрланган дори препаратлари ишлаб чиқариш жараёни (масалан, қайнашгача етказилмайдиган ёки концентрацияси паст температурага эга кучсиз концентранган метанол ёки сув билан экстракция қилиш жараёни) ёки ўсимлик хом ашёсига тегишли қайта ишлов бериш микроорганизмлар миқдорини В пунктида келтирилган мақбул қийматгача камайтирмаслиги исботланган ҳолларда.**

ТАМС (2.6.12)	Мақбуллик мезони: $10^5$ КХБ/г ёки КХБ/мл Энг юқори мақбуллик сони: 500 000 КХБ/г ёки КХБ/мл
ТУМС (2.6.12)	Мақбуллик мезони: $10^4$ КХБ/г ёки КХБ/мл Энг юқори мақбуллик сони: 50 000 КХБ/г ёки КХБ/мл
Сафрога чидамли грамманфий бактериялар (2.6.31)	Мақбуллик мезони: $10^4$ КХБ/г ёки КХБ/мл
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Мавжуд эмас (1 г ёки 1 мл да)
<i>Salmonella</i> (2.6.31)	Мавжуд эмас (25 г ёки 25 мл да)

#### ЭКСТРАКТЛАР

Экстрактлар ўсимлик хом ашёси асосида тайёрланган дори препаратлари учун В тоифа мезонларига мос бўлиши керак. Бироқ, ишлаб чиқариш услуби микроорганизмлар миқдорини В тоифа мезонларигача камайтириш имконини бермаслиги исботланса, экстрактлар ўсимлик хом ашёси асосида тайёрланган дори препаратлари учун С тоифа мезонларига жавоб бериши керак.

Тавсия этилган мақбуллик мезонлари, ичга қабул қилиш учун ўсимлик хом ашёси асосида тайёрланадиган дори препаратларини ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган экстрактлар учун тааллуқдир. Бошқа йўл билан қабул қилинадиган дори препаратларини ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган экстрактлар учун препаратнинг тахмин қилинаётган юбориш йўлига кўра қатъийроқ мақбуллик мезонлари талаб этилиши мумкин (5.1.4).

Келиб чиқиши ўсимлик хом ашёси ва экстрактлар асосида бўлган айрим дори препаратларининг юқорида келтирилган А, В ёки С бўлимларидаги мезонларга мувофиқ келмаслиги ТАМС, ТУМС ва сафрога чидамли грамманфий бактериялар учун микробларнинг типик контаминацияси сабаб деб ҳисобланади. Биоеклама тавсифи ва дори препарати ёки экстрактнинг тахми-

ний қўллаш соҳасининг сифат ва миқдорий жиҳатини инобатга олган ҳолда хавфни баҳолаш асосида қатъий бўлмаган мақбуллик мезонлари қўлланилиши мумкин.

Фармакопеяда таърифланган ҳеч бир усул ўрнатилган даражада микроорганизмлар ҳисобининг ишончли бўлишини таъминлай олмаслиги исботланса, ўрнатилган мақбуллик мезони кўрсаткичига энг яқин чегарани аниқлашнинг валидацияланган усули қўлланилиши мумкин.

03/2021:50109

### 5.1.9. СТЕРИЛЛИК СИНОВИНИ ЎТКАЗИШ УЧУН ҚЎЛЛАНМА

Стериллик учун ўтказиладиган синовнинг (2.6.1.) мақсади, барча фармакопея синовларидаги каби, мустақил назоратчи-таҳлилчини, синалаётган маҳсулотнинг Давлат фармакопея талабларига мувофиқлигини тасдиқловчи усуллар билан таъминлашдир. Ишлаб чиқарувчи расмий усулдан фойдаланган вақтда материалнинг Давлат Фармакопеяси талабларига жавоб беришига амин бўлса, ишлаб чиқарувчи бу каби синовларни ўтказишга мажбур эмас ва тавсифланганлар ўрнига модификацияланган ёки мукобил усуллардан фойдаланиш ҳуқуқига эга.

#### МИКРОБ КОНТАМИНАЦИЯСИНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШ ЭҲТИЁТ ЧОРАЛАРИ

Синовларни ўтказиш учун асептик шароитга, В таснифдаги тоза хонада ёки изоляторда жойлашган, ламинар ҳаво оқими мавжуд бўлган А таснифдаги бокслардан фойдаланиш орқали эришиш мумкин.

#### ИШЛАБ ЧИҚАРУВЧИЛАР УЧУН ҚЎЛЛАНМА

Стериллик учун синовнинг ижобий натижаси (намунада контаминацияланган бирликларнинг йўқлиги) билан таъминланган, серия сифатига тааллуқли стерилликнинг кафолати даражаси, сериянинг бир хиллиги, ишлаб чиқариш шароити ва намуна саралаб олишнинг тасдиқланган схемаси самарадорлигига боғлиқдир. Шунинг учун, ушбу бўлимда серия тушунчаси деганда, бир хил шароитда, ҳар бир намуна учун алоҳида бир хил контаминация хавфи билан ишлаб чиқарилган, бир турдаги герметик контейнерларнинг қўплиги тушунилади.

Ишлаб чиқаришнинг охириги босқичида стерилизация қилинган маҳсулотларга нисбатан, стерилизация жараёнида серияга самарали ишлов беришни таъминлайдиган, биологик асосга эга ва автоматик равишда ҳужжатлаштирилган, физик далиллар стерилизация синовидан кўра кўпроқ ишончлилик хусусиятига эга.

Хоссалар бўйича ишлаб чиқариш мақбул деб қабул қилиниши мумкин бўлган шароит 5.1.1. *Стерил маҳсулотларни олиш усуллари* умумий бўлимида келтирилган. Асептик ишлаб чиқариш жараёнини баҳолашда озик муҳитларини қуйиш билан боғлиқ синовларни қўллаш мумкин. Бундан ташқари, асептик шароитда ишлаб чиқарилган препаратларда, стериллик учун ўтказиладиган синовлар препарат стериллик кўрсаткичини кафолатлайдиган ягона таҳлилий усул ҳисобланади. Шунингдек, бу синовлар маҳсулотнинг стериллигини текширувчи ваколатли орган учун ҳам яроқли таҳлилий усулдир.

Стериллик учун ўтказиладиган синов ёрдамида микроорганизмларнинг аниқланиш эҳтимоллиги, сина-

лувчи намунада уларнинг сони кўпайиши билан ортади ва бу мавжуд микроорганизмларнинг ўсиш хусусиятига кўра ўзгариши мумкин. Жуда кам миқдордаги микроорганизмларни аниқлаш эҳтимоллиги партияда бир хиллик бўлган тақдирда ҳам минимал ҳисобланади. Стерилликни аниқлашдаги синовларнинг натижаларини изоҳлаш, синалувчи партиядаги исталган контейнер таркибини текширганда бир хил натижа олинади, деган тахминга асосланади. Ҳар бир контейнерни синаш имкони йўқлиги сабаб, намуналарни саралаб олишнинг тегишли режаси тасдиқланиши лозим. Асептик шароитдаги ишлаб чиқаришда жараён бошида ва партия якунида ҳамда сезиларли аралашувлардан сўнг намуналарни синаш тавсия этилади.

#### НАТИЖАЛАРНИ КУЗАТИШ ВА БАҲОЛАШ

Одатда анъанавий микробиологик/биокимёвий усуллар микроорганизмларнинг идентификациясини, стериллик учун синовларда қайта тикланишини таъминлайди. Бироқ ишлаб чиқарувчи (d) шароитни стериллик учун ўтказиладиган синов ишончсизлигининг истисно мезони сифатида қўллашни истаса, синалувчи препаратдан изоляцияланган микроорганизм, синовда фойдаланилган материаллар ва/ёки иш зонасининг муҳитидан ажратилган микроорганизм билан бир хиллигининг исботи сифатида этилиши мумкин. Идентификациянинг стандарт микробиологик/ биокимёвий усуллари 2 ажратманинг бир хил эмаслигини исботлай олишига қарамай, бу усуллар етарли даражада сезгир эмас ёки 2 ажратма умумий келиб чиқишга эгаллигининг мутлақ далили бўлишга ишончли эмас. Янада сезгир синовлар, масалан, гомологик РНК/ДНК билан молекуляр туркумлаш аниқланган микроорганизмлар клонлар бўлиб, умумий келиб чиқишга эгаллигини исботлашда зарур бўлиши мумкин.

03/2021:50110

### 5.1.10. БАКТЕРИАЛ ЭНДОТОКСИНЛАР СИНОВЛАРИНИ ЎТКАЗИШ БЎЙИЧА ҚЎЛЛАНМА

#### 1. КИРИШ

Грамманфий бактерияларнинг эндотоксинлари дори препаратларини пироген моддалар билан контаминацияси оқибатида содир бўладиган токсик реакцияларнинг умумий сабабчисидир. Уларнинг пироген фаоллиги бошқа кўпчилик пироген моддаларга нисбатан юқори бўлади. Бу эндотоксинлар липополисахаридлар ҳисобланади. Тузилиши жиҳатидан бошқача бўлган пироген моддаларнинг кам миқдорда мавжудлигига қарамай, агар эндотоксинлардан фарқ қиладиган пироген моддаларнинг мавжудлигини тўлиқ рад этиш имконияти бўлса, хулоса одатда, бактериал эндотоксинларнинг йўқлиги препарат таркибида пироген таркибий қисмларнинг мавжуд эмаслигини тақозо қилади, деган тахминга асосланади. Моноцитларни фаоллаштириш синовлари (2.6.30) эндотоксин бўлмаган пирогенларнинг модда ёки маҳсулот таркибида мавжудлигини инкор этишнинг энг муносиб усули ҳисобланади.

Субстанция ёки препаратда эндотоксинлар амебоцит лизати билан эндотоксинлар орасидаги реакцияга халакит қилувчи омиллар билан ниқобланиши мумкин. Бундан ташқари, эндотоксинларни аниқлаш сақлаш шароити ва вақтига ҳам боғлиқ бўлиши мумкин. Шу

сабабли, фармакопея мақоласида келтирилган куёнларда ўтказилиши лозим бўлган пирогенлик учун синовни бактериал эндотоксинларни аниқлаш учун синовга алмаштиришни истаган таҳлилчи, текширилаётган маҳсулотда ишончли синовни ўтказиш имконияти борлигини исботлаши керак. Ушбу ҳолатда, ҳалақит қилувчи омилларни йўқотиш процедураларини амалга ошириш зарурияти пайдо бўлиши мумкин.

Бактериал эндотоксинлар учун синовда (2.6.14) кўрсатилганидек, намунада олиб борилаётган синов ишончли деб, тасдиқланишидан аввал, икки муҳим шароит ҳақида маълумот олиниши шарт:

– Синовда фойдаланиладиган материал яроқлилиги тасдиқланиши керак. ВЕТ (Бактериал эндотоксинлар синови учун олинган сув) ва бошқа реактивлар таркибида эндотоксинларнинг йўқлиги, амебоцитлар лизатининг сезгирлиги эса ишлаб чиқарувчи эътироф этган сезгирлик даражаси билан мос эканлиги текширишлар билан тасдиқланиши лозим.

– Синалаётган маҳсулот синовга ҳалақит бериши мумкинлигини инобатга олган ҳолда, амебоцитлар лизатининг сезгирлиги маҳсулот иштирокида ва у йўқлигида аниқланади. Бу икки текширувдан олинган натижалар орасида сезиларли фарқ бўлмаслиги лозим.

2.6.14. *Бактериал эндотоксинлар* умумий бўлимида ҳалақит қилувчи омилларни бартараф этиш усуллари таърифланган. Бу усуллар қўлланилгач, ҳалақит қилувчи омилларнинг нейтраллангани ёки бутунлай бартараф қилинганини тасдиқлаш учун бошқа синов амалга оширилиши лозим.

Ушбу умумий бўлимда бактериал эндотоксинлар учун синовларга қўйиладиган талабларнинг ўрнатилиш сабаблари, шунингдек, олинган натижаларни ҳисоблаш ва баҳолаш бўйича тушунтиришлар келтирилган.

Фармакопея мақоласида зарур бўлган куёнлардаги пирогенлик синовини амебоцитлар лизати синови ёки моноцитларни фаоллаштириш синови, амебоцитлар лизати ўрнига рекомбинант С омилли реагенти фойдаланиладиган синовлар каби бошқа усулларга алмаштириш таҳлилнинг муқобил усулини қўллашдир. Шунинг учун, берилган маҳсулот ёки модда учун усулнинг тўғри келишини ҳамда умумий бўлимларда келтирилган усуллар ёрдамида олинган натижалар билан мувофиқ келадиган натижалар беришини намоён этиши талаб этилади (шунингдек, 12 бўлимга ҳам қаралсин).

Бактериал эндотоксинлар учун белгиланган усул ушбу модда ёки маҳсулот тўғрисидаги мақолада кўрсатилиши мумкин. Мақолада белгиланган усулдан ташқари бошқа усулдан фойдаланиш муқобил усулдан фойдаланиш ҳисобланади. Агар усул кўрсатилмаган бўлса, 2.6.14. *Бактериал эндотоксинлар* бўлимида А дан F гача бўлган усулларнинг ҳар биридан фойдаланиш мумкин.

## 2. ҚАБУЛ ҚИЛИШ УСУЛИ ВА МЕЗОНЛАРИ

### 2-1. ЭҲТИЁТ ЧОРАЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ

Амебоцитлар лизати билан эндотоксинлар орасида содир бўладиган реакция оқибатида реакция аралашмада хиралашиш, чўкма тушиши ёки зич гел (гель тромб) ҳосил бўлиши кузатилиши мумкин. Бактериал эндотоксинларни аниқловчи биринчи тур синовни баҳолаш мезони сифатида Фармакопеяда фақатгина гел тромб синовни қўлланилган. Ушбу усулнинг афзаллиги, маълум препарат учун ижобий ёки салбий қарорни

куролланмаган кўз билан кўриш мумкин бўлган гел-тромб мавжуд ёки йўқлигига кўра қабул қилиш осонлигидадир. С, D, E ва F усуллари сифатида таърифланган микдорий усуллар кейин ишлаб чиқилган бўлиб, қурилма билан таъминлашни талаб этади. Бироқ, уни бир препаратнинг кўп микдордаги намуналарини доимий синовлари учун автоматлаштириш мумкин.

Эндотоксинлар пластик ва шишанинг маълум турларидан тайёрланган найчалар ва пипетка деворларида адсорбланиши мумкин. Ҳалақит қилувчи таъсирлар пластик материаллардан моддаларнинг ажрალიши натижасида ҳосил бўлиши мумкин. Бу эса, қўлланиладиган материаллар текширувдан ўтиши кераклигини англатади.

### 2-2. ЭНДОТОКСИННИНГ ЧЕГАРАВИЙ КОНЦЕНТРАЦИЯЛАРИ

Препаратда бактериал эндотоксинларнинг рухсат этилган чегарада мавжудлигини аниқлаш синалаётган препарат учун, биринчидан, бактериал эндотоксинлар концентрациясининг чегараси белгиланишини, иккинчидан, синалаётган препарат таркибидаги эндотоксинларнинг концентрацияси белгиланган шу чегарадан кам ёки кўплигини аниқлашни мақсад қилади. С, D, E ва F микдорий усуллар синалаётган намунадаги эндотоксинлар концентрациясини аниқлаш имконини беради, бироқ Фармакопеяга мувофиқ бўлиш учун ва сифатнинг кундалик назоратида асосий масала, ушбу концентрация рухсат этилган чегарада эканлиги ёки бунинг акси бўлишидадир.

Эндотоксиннинг чегаравий концентрациялари ўрнатилаётганда текширилувчи модда ёки маҳсулот дозаси инобатга олиниши керак. Бу чегара шундай ўрнатиладигани, бунда препарат ёки субстанциядаги эндотоксин концентрацияси ушбу чегарадан паст бўлмайди, ҳатто, максимал терапевтик дозада беморга бир соат давомида юборилганда ҳам унинг таркибидаги эндотоксинларнинг микдори ўрнатилган чегарадан паст бўлиб, токсик реакция юзага келиши учун етарли бўлмайди.

Агар препарат ёки субстанция таркибидаги эндотоксин концентрацияси белгиланган чегарага мувофиқ бўлса, гел ҳосил бўла бошлайди. Эндотоксин концентрацияси анча юқори бўлганда, препарат синовга бардош беролмайди. Сабаби синовнинг “барчаси ёки ҳеч бири” тамойили таркибдаги эндотоксинларнинг белгиланган чегарасига тўла мувофиқлиги ва концентрациянинг чекловдан кўпроқ бўлиши орасида фарқни ўрнатилишига йўл қўймайди.

Фақатгина гел тромбнинг ҳосил бўлмаган ҳолатида таҳлилий, эндотоксин концентрацияси ўрнатилган чекловдан паст, деган хулосага келади. Қаттиқ ҳолатдаги маҳсулотлар учун эндотоксинларнинг масса бирлиги ёки Халқаро бирлик (ХБ) даги ушбу ўрнатилган чеклов, синовнинг эритма устида ўтказилиши мумкинлигидан, эндотоксиннинг концентрацияси синалаётган эритманинг миллилитри учун ўтказилиши лозим. Суюқлик ҳолатида бўлган (масалан, инфузион эритмалар) қуйида муҳокама қилинади.

## 2-3. ЭНДОТОКСИНЛАРНИНГ ЧЕГАРАВИЙ МИҚ-ДОРНИНИ ҲИСОБЛАШ

Парентерал қўлланиладиган таъсир этувчи моддалар учун эндотоксинларнинг чегаравий миқдори доза асосида қуйидаги формула билан аниқланади:

$$\frac{K}{M}$$

$K$  = тана вазнининг бир килограммига эндотоксиннинг бўсага пироген дозаси;

$M$  = препаратнинг тана вазнининг бир килограммига тавсия этилган бир марталик максимал дозаси.

Маҳсулот тез-тез интервал билан ёки доимий инфузион юбориладиган ҳолатларда,  $M$  - бир соат давомида юборилган умумий максимал доза.

Эндотоксинларнинг рухсат этилган миқдори препарат ва уни юбориш йўлларига боғлиқ бўлиб, Фармакопея мақоласида кўрсатилади.  $K$  учун кўрсаткичлар 5.1.10.-1-жадвалда келтирилган.

Препарат юборишнинг бошқа йўллари учун бактериял эндотоксинларнинг мақбуллик мезони препарат ишлаб чиқишнинг тадқиқот босқичида олинган натижаларга асосланган ҳолда аниқланади.

5.1.10.-1 жадвал

Юбориш йўли	$K$
Вена ичига	5,0 (ХБ эндотоксин килограмм тана вазнига)
Вена ичига, радиофармацевтик препаратлар учун	2,5 (ХБ эндотоксин килограмм тана вазнига)
Инtrateкал	0,2 (ХБ эндотоксин килограмм тана вазнига)
Парентерал препаратлар тана юзасининг 1 квадрат метр юзасига юборилади.	100 ХБ/м <sup>2</sup>

## 2-4. ЭНДОТОКСИН ЧЕГАРАСИНИ ЎРНАТИШНИНГ АНИҚ БИР СУБСТАНЦИЯ ЁКИ ПРЕПАРАТ УЧУН КЎРИБ ЧИҚИЛИШИ

Субстанция ёки препарат учун эндотоксиннинг чегара миқдорини қуйидаги жиҳатлар инобатга олинган ҳолда ўрнатади:

**Эндотоксиннинг ҳисобланган чегараси.** Эндотоксин чегараси 2-3 бўлимда кўрсатилгандек ҳисобланади. Бу хавфсизлик чегараси бўлиб, маҳсулот инсонларга юборилганда миқдор бу чегарадан ошмаслиги керак.

**Алоҳида субстанцияга тегишли мақолада белгиланган чегара.** Алоҳида субстанцияга тегишли мақолада белгиланган чегара, одатда, назорат қилинадиган ишлаб чиқариш шароитида эришса бўладиган миқдорни кўрсатади. Шунинг учун, мақолада белгиланган чегара ҳисобланган эндотоксин чегарасидан паст бўлиши мумкин. Бироқ, ишлаб чиқарувчи миқдорий чегарани мақолада келтирилганига нисбатан аниқроқ кўрсатиши мумкин.

**Жараён имкониятлари.** Ишлаб чиқаришда, жараёнининг бактериял эндотоксинларини камайтириш ёки йўқотиш хусусияти специфик жараёнлар учун эндотоксин миқдорининг чегараси пасайишига олиб келиши мумкин.

**Хавфсизликка қўшимча талаблар.** Беморлар популяцияси (масалан, педиатрияда, тўйиб овқатланмаслик, беморнинг хахексия ҳолати ва ҳ.к.), маҳаллий

маҳсул талаблар (масалан, ўртача тана вазнининг энг кам кўрсаткичи 70 кг ўрнига 60 кг билан ишлашни маъқул кўрадиган мамлакатлар, одатда Европада ишлайдиганлар) ни ёки ваколатли орган расмий талаб қилган бошқа хавфсизлиكنинг ҳар қандай қўшимча чоралари эътиборга олинади.

**Маҳсулотни шакллантириш.** Маҳсулотни тиклаш ва/ёки суюлтиришда қўлланиладиган таркибий қисмлар (масалан, инъекция учун сув) ёки таркибга киритиладиган бошланғич материал ва/ёки хом ашё каби таркибий қисмлардаги эндотоксиннинг назарий бактериял юклама-си инобатга олинishi шарт.

## 2-5. МАКСИМАЛ РУХСАТ ЭТИЛГАН СУЮЛТИРИШ

Манфий натижа, препарат таркибидаги эндотоксинларнинг концентрацияси рухсат этилган чегарадан камлигини ва ижобий натижа ЛАЛ – реактив шу чегарага тенг ёки ундан юқори бўлган эндотоксинлар концентрацияси аниқланганини англатишига максимал ишонч ҳосил қилиш учун препаратнинг қандай нисбатдаги суюлтирилиши синовда қўлланилиши лозим.

Бу суюлтириш таркибда эндотоксинларнинг рухсат этилган чегарада мавжудлиги ҳамда ЛАЛ – реактив сезгирлигига боғлиқ бўлади. Бу суюлтириш нисбати максимал рухсат этилган суюлтириш (MVD) деб номланиб, қуйидаги формула ёрдамида аниқланиши мумкин:

$$\frac{\text{Эндотоксиннинг рухсат этилган миқдори} \times \text{синалаётган эритманинг концентрацияси}}{\lambda}$$

*Синалаётган эритманинг концентрацияси:*

– мг/мл да, агар эндотоксиннинг рухсат этилган миқдори масса бирликларида ифодаланган бўлса (ХБ/мг);

– Б/мл да, агар эндотоксиннинг рухсат этилган миқдори биологик фаоллик бирлигида ифодаланган бўлса (ХБ/Ед);

– мл/мл да, агар эндотоксиннинг рухсат этилган миқдори ҳажм бирлигида ифодаланган бўлса (ХБ/мл).

$\lambda$  = гел-тромб-синов усулида (ХБ/мл), амебоцитлар лизатининг сезгирлиги, ёрликда кўрсатилади ёки турбидиметрияда стандарт эгри ёки хромоген усулларда аниқланган минимал концентрация.

Агар MVD бутун сон бўлмаса, кундалик қўллашда MVD дан камроқ суюлтирилган препарат эритмасини тайёрлашни аниқлаш MVD дан кам бўлган мос бутун сондан фойдаланиш мумкин. Бу ҳолда, манфий натижа, препарат таркибидаги эндотоксинларнинг концентрацияси рухсат этилган чегарадан паст миқдорда эканлигини кўрсатади. Шундай бўлсада, бу каби синовда препарат таркибидаги эндотоксин концентрацияси рухсат этилган чегарадан пастлиги, бироқ, ЛАЛ – реактив билан реакция оқибатида гел ҳосил қилишга етарли бўлиши синовдан ижобий натижа олиш имкониятини беради. Агар ушбу “яроқли” даража билан суюлтирилган препарат синови ижобий натижа берса, маҳсулот MVD кўрсаткичига суюлтирилиб синов тақорланиши лозим. Ҳар қандай ҳолатда ҳам, мунозарали ёки шубҳали натижаларни олдини олиш учун MVD қўлланилиши керак.

Бу факт ЛАЛ – реактив сезгирлигини тасдиқлаш муҳимлигини таъкидлайди.



*Мисол*

Фенитоин натрийнинг 50 мг/мл концентрациядаги (вена ичига юбориш учун мўлжалланган) эритмаси синалиши лозим. MVD кўрсаткичини куйидагиларга асосланган ҳолда аниқлаш зарур:

$M$  = инсон учун максимал терапевтик доза = тана массасининг бир килограммига 15 мг;

$c$  = 50 мг/мл;

$K$  = 5 ХБ эндотоксин тана массасининг бир килограммига;

$\lambda$  = 0,4 ХБ эндотоксин бир миллилитрга

$$MVD = \frac{5 \times 50}{15} \times \frac{1}{0,4} = 41,67$$

Бу маҳсулотнинг кундалик синовлари учун 1 мл синалаётган эритмани 20 мл (MVD/2 кейинги кам бутун сонгача яхлитланган) гача суюлтириш мумкин. Бирок, синов натижаси ижобий бўлган ҳолда, таҳлилчи 1 мл ни 41,67 мл гача суюлтириб, керак ва синовни такрорлаши лозим. 41,67 мл гача суюлтириш, шунингдек, мунозарали масалани ҳал қилиниши учун ўтказилаётган синов учун зарур ҳисобланади. Агар мунозарани ҳал қилиш учун синов ўтказилса, 41,67 мл гача суюлтириш ҳам керак.

### 3. ХАВФНИ БАҲОЛАШ

Умумий бўлимнинг 1-бўлимасида келтирилгандек, агар эндотоксинлардан фарқ қиладиган пироген моддаларнинг мавжудлигини тўлиқ рад этиш имконияти бўлса, хулоса одатда, бактериял эндотоксинларнинг йўқлиги, субстанция ва препарат таркибида пироген таркибий қисмларни мавжуд эмас, деган тахминга асосланади. Эндотоксин бўлмаган пирогенларнинг моддалар ёки маҳсулот таркибида мавжудлигини инкор этиш учун ишлаб чиқариш жараёнини тадқиқот босқичида ёки бевосита ишлаб чиқариш вақтида моноцитларни фаоллаштириш синовини қўллаш тавсия этилади. Агар ишлаб чиқариш жараёнида маҳсулотнинг пирогенликка тааллуқли сифатига таъсир этувчи бирон бир ўзгартириш киритилса, моноцитларни фаоллаштириш синовини такрор ўтказилади. Бундай ўзгаришларга мисоллар турли хил хомашёлардан, турли хил ишлаб чиқариш майдонларидан ва турли хил жараёнларнинг параметрларидан фойдаланишни ўз ичига олади.

Эндотоксин бўлмаган пирогенларни сақлаган модда ёки маҳсулот хавфи синчиклаб баҳолангандагина, бактериял эндотоксинларни аниқлаш синовини пирогенликни аниқловчи ягона синов сифатида қўллаш қарорини қабул қилинади. Хавфни баҳолаш, бактериял эндотоксинларни аниқлаш синовинида намоён бўлмаган пирогенларни қўшилишига олиб келадиган ҳар қандай омилни ўз ичига олиши шарт. Қуйида келтирилган бандлар хавфни баҳолашда инobatта олиш лозим бўлган омилларнинг тўлиқ бўлмаган рўйхатини ташкил этади:

**Ишлаб чиқариш жараёни** (кимёвий синтез, ферментация, биотехнологик усул). Ферментация маҳсулотлари учун экспрессия тизимини (прокариотик, эукариотик), прокариотларнинг экспрессия тизими учун грамманфий ёки граммусбат бактерияларни ҳисобга олиш керак бўлади. Шунингдек, келиб чиқишига (синтетик, хайвон, ўсимлик) кўра, озиқ муҳитларнинг таркибий қисмлари текширилади.

**Биоюклама.** Фаол, ёрдамчи моддалар ёки дори воеитасини ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган бирламчи материал ва хомашёларни ифлослантирувчи сифатида

граммусбат бактериялар ва замбуруғларнинг потенциал мавжудлиги ҳамда хомашёнинг келиб чиқиши (синтетик, хайвон, ўсимлик) эътиборга олинishi шарт. Сувнинг сифати умумий баҳолашда муҳим рол ўйнайди.

**Кейинги жараён имкониятлари.** Бактериял эндотоксинни йўқотиш босқичи кейинги жараённинг бир қисми эканлиги текширилиши зарур.

**Хавфсизлик.** Аҳолининг мўлжалланган гуруҳи ва дорини юбориш йўллари (масалан, вена ичига, интра-текал) хавфсизликни баҳолашда эътиборга олинishi шарт.

**Аниқланадиган эндотоксинларнинг турғунлиги.** Эндотоксинларни аниқлашга маълум таркибий қисмлар билан ўзаро таъсирлашув, сақлаш шароити ва вақти, температура ва синалаётган намуна билан ишлаш кабилар таъсир қилиши мумкинлигини эътиборга олиш керак. Намуналарни сақлаш, қайта ишлаш ва аралаштириш учун аниқланадиган эндотоксин таркибининг турғунлигини кўрсатадиган процедуралар белгиланиши керак.

### 4. СТАНДАРТ МАТЕРИАЛ

*Эндотоксиннинг стандарт намунаси BRP* стандарт препарат сифатида қўллаш учун мўлжалланган. Унинг миқдорий таҳлили ЖССТнинг эндотоксин бўйича халқаро стандартига нисбатан ўтказилган. Унинг фаоллиги бир ампуладаги эндотоксин Халқаро Бирлигида ифодаланади. Эндотоксиннинг Халқаро Бирлиги Халқаро стандарт маълум массасининг специфик фаоллиги сифатида таърифланади. Кундалик синовлар ўтказишда, фаоллиги Халқаро эндотоксин стандартига ёки BRP эндотоксин стандартига нисбатан ўрнатилган ҳамда эндотоксин Халқаро Бирлигида ифодаланган бошқа стандарт намуналардан фойдаланиш мумкин.

*ИЗОХ: Эндотоксиннинг 1 Халқаро Бирлиги (IU), 1 Эндотоксин Бирлиги (EU) га тўғри келади.*

### 5. БАКТЕРИАЛ ЭНДОТОКСИНЛАРНИ АНИҚЛАШ СИНОВЛАРИ (ВЕТ) УЧУН СУВ

ВЕТ учун сув – бу аниқланадиган эндотоксин даражаларига эга бўлмаган стерил сувдир. Одатда у савдода мавжуд бўлиб, сертификатга эга бўлади.

**2.6.14. Бактериял эндотоксинлар** умумий бўлимда уч каррала дистиллаш усулидан ташқари, барча усуллар ВЕТ учун сув тайёрлашда қўлланилиши мумкинлиги кўрсатилган. Тесқари осмос усулини қўллаш ёмон натижалар бермаган. Айрим таҳлилчилар дистиллаш жараёнини уч мартадан кўпроқ бажаришни афзал кўради. Қайси усул билан олинишидан қатъий назар, маҳсулот аниқланишга мойил эндотоксинлардан ҳоли бўлиши керак.

### 6. АРАЛАШМАЛАРНИНГ рН КўРСАТКИЧИ

Бактериял эндотоксинларни аниқлаш синовларида оптимал гелнинг ҳосил бўлиши рН нинг 6,0 дан 8,0 гача бўлган кўрсаткичи оралиғида содир бўлади. Бирок, ЛАЛ-реактивининг намунага қўшилиши рН нинг пасайишига олиб келиши мумкин.

### 7. ЛАЛ–РЕАКТИВИНИНГ ВАЛИДАЦИЯСИ

ЛАЛ–реактив эритмаларини тайёрлашда ишлаб чиқарувчининг йўриқномасига риоя қилиш керак.

Реакция якуний нуктасининг суюлтириш омиллари асосида олинган ижобий натижалар, гель-тромб-синовининг А ва В усулида логарифмга ўзгартирилади. Бу ўзгартириш, тақсимланиш графигида ушбу логарифмик кийматларнинг такрорланиш даражаси, омилларнинг ўз графигидан кўра нормал тақсимланиш эгриси билан мос келишига асосланади. Аслида, улар ўзаро шунчалар ўхшашки, нормал тақсимланишни математик модель сифатида қўллаб, Стюдент мезони ёрдамида ишонч интервалини ҳисоблаш мумкин.

#### 8. ХАЛАҚИТ ҚИЛУВЧИ ОМИЛЛАР УЧУН ДАСТЛАБКИ СИНОВЛАР

Таркибдаги бактериал эндотоксинларни аниқлаш учун синовлар айрим субстанция ёки препаратларда, уларнинг реактивлар билан аралашмаслиги ва рН кўрсаткичини 6,0 дан 8,0 гача етказиш мумкин эмаслиги ёки ферментатив реакция (масалан,  $\beta$ -D-глюканлар) ни ингибирилаши ва аксинча, кучайтириши сабаб, бевосита амалга ошириш имкони бўлмайди.

Шунинг учун, халақит қилувчи омилларни текшириш мақсадида дастлабки синовларни ўтказиш талаб этилади. Халақит қилувчи омиллар аниқланган ҳолда, таҳлилчи уларни бартараф этиш усулининг самарадорлигини ва бу усулни қўллаганда мавжуд бактериал эндотоксинлар йўқотилмаслигини тасдиқлаши лозим.

Дастлабки синовларнинг мақсади – ЛАЛ-реактивнинг текширилувчи субстанция ёки препарат иштирокидаги сезгирлиги препаратсиз ҳолатдаги сезгирлигидан катта фарқ қилмаслиги ҳақидаги бошланғич фарзни текширишдир.

А ва В усулларида оддий мезон: агар ЛАЛ-реактивнинг синалаётган препарат иштирокидаги сезгирлиги 0,5 дан кам бўлмаса, шунингдек, реактивнинг ўзидан икки қаррадан ошмаса бошланғич фарз исботланган ҳисобланади.

Халақит қилувчи омилларга синовларнинг А ва В усуллари таркибида аниқланган концентрациядаги эндотоксинлар бўлмаган препарат намунаси қўлланилишини талаб қилади. Бу, ўз навбатида, бутунлай янги препаратларда синов ўтказишда назарий муаммони келтириб чиқаради. Шу сабабдан, С, D, E ва F микдорий усуллар учун бошқача ёндашув ишлаб чиқилган.

Хромоген пептидлар қўлланиладиган D ва E усуллар учун, А, В, С ва F усулларида бўлмаган реагентлар талаб қилинишига эътибор қаратилсин. Бундан, А, В, С ёки F усуллари халақит қилувчи омиллар талабларига жавоб беришини, D ёки E усулларига нисбатан кейинги синовларсиз экстраполяция қилиш мумкин эмас.

#### 9. ХАЛАҚИТ ҚИЛУВЧИ ОМИЛЛАРНИ БАРТАРАФ ЭТИШ

Халақит қилувчи омилларни йўқотиш усуллари синалаётган субстанция ёки препарат таркибидаги эндотоксинлар микдорининг қўпайиши ёки камайишига (масалан, адсорбция йўли билан) таъсир кўрсатмаслиги керак. Танланган усул самарадорлигини текширишнинг тўғри усули, синалаётган препарат намуналарини уларга маълум микдорда эндотоксинлар қўшиб тайёрлаб, сўнг уларнинг очилувчанлигини аниқлаш, яъни қўшимча қўпиш усули ҳисобланади.

**С ва D усуллар.** Таҳлил қилинаётган препарат табиати халақит қилувчи омил мавжудлигини тақозо этса ва уни классик усуллар (масалан, суюлтириш ёки

центрифугалаш) ёрдамида бартараф этиш имкони бўлмаса, худди шу турдаги эндотоксин сақламаган, тегишли қайта ишлов бериш ёки суюлтириш йўли билан олинган субстанция ёки препаратни қўллаган ҳолда стандарт эгрисини тузиш мумкин.

Сўнгра эндотоксин учун синов мана шу стандарт эгрисига солиштириш йўли билан бажарилади. Қўп ҳолларда триацетат целлюлозадан тайёрланган асимметрик мембраналар ёрдамида ультрафилтрлашни қўллаш мумкин. Целлюлоза ҳосилалари ( $\beta$ -D-глюканлар), маълум шароитларда нотўғри бўлган ишончли натижалар олинишига сабаб бўлишини инобатга олган ҳолда, филтрлар тегишлича валидацияланган бўлиши шарт.

Халақит қилувчи омилларни бартараф этишдаги бошқа вариант икки босқичли процедурадир. Бунда 1) халақит қилувчи омил ичидаги эндотоксин қаттиқ фазада маҳкамланади ва 2) халақит қилувчи омил бартараф этилгач (масалан, ювиш йўли орқали), мос синов шароитида эндотоксин ўзгармаган ҳолда аниқланади.

#### 10. НАЗОРАТЛАРНИ БЕЛГИЛАШ

Назорат, ВЕТ учун сув билан тайёрланган ЛАЛ-реактивнинг маълум қилинган сезгирлигидан икки баробар концентрацияга эга эндотоксин стандарт эритмаси реактивнинг фаоллигини синов шароити (А ва В усуллари)да тасдиқлаш учун қўлланади. Салбий назоратнинг мақсади, ВЕТ учун сув таркибида эндотоксиннинг аниқланувчи концентрацияда мавжуд эмаслигини тасдиқлашдир.

Ижобий назорат синовидида қўлланиладиган концентрациядаги синалувчи препаратни ўз ичига олиб, синов давомида ва шароитида халақит берувчи омилларнинг йўқлигини тасдиқлаш учун мўлжалланган.

#### 11. ҲИСОБ ВА НАТИЖАЛАРНИ БАҲОЛАШ

ВЕТ учун сув ёки синов давомида ЛАЛ-реактив контакт қилиши мумкин бўлган бошқа реактив, материал таркибидаги бактериал эндотоксинларнинг минимал микдори ЛАЛ-реактив сезгирлиги чегарасидан паст бўлса, аниқланмаслиги мумкин. Бирок, ушбу из қолдирувчи микдор синалувчи эритмада бактериал эндотоксинларнинг микдорини ЛАЛ-реактив сезгирлик чегарасидан озгина кўпроқ микдорга қўпайишига олиб келиши ва реакциянинг ижобий натижасига сабаб бўлиши мумкин.

Бу каби нохуш асорат содир бўлиш эҳтимolini ЛАЛ-реактив ёки маҳсулот синовидида қўлланиладиган бошқа сезгирлиги юқори реактив билан ВЕТ учун сув ва бошқа реактивлар ҳамда материалларни синаш орқали камайтириш мумкин.

#### 12. МОНОГРАФИЯДА ТАЪРИФЛАНГАН УСУЛЛАРНИ АЛМАШТИРИШ

##### 12-1. БОШҚА ЕВРОПА ФАРМАКОПЕЯСИ УСУЛИ БИЛАН АЛМАШТИРИШ

Умумий бўлимларда кўрсатилганидек, мақолаларда келтирилган усуллар, илмий тажриба ва таҳлилий валидация бўйича амалдаги тавсияномаларга мувофиқ текширилган. 2.6.14. Бактериал эндотоксинлар ва 2.6.30. Моноцитларни фаоллаштириш синовини умумий бўлим-

ларида таърифланган усуллар аниқ бирон бир модда ёки маҳсулот учун маълум таҳлилий муҳитда қўлланилиши нуқтаи назаридан ташқари, тақрорий валидацияни талаб қилмайди.

Усулда қўлланиладиган процедура, материал ва реагентлар мос синов учун таърифланганидек тасдиқланган бўлиши керак.

Халақит қилувчи омилларнинг йўқлиги (ва зарурат бўлганда, уларни бартараф этиш тартиби) камида 3 та серия партиясидан кам бўлмаган ҳолда олинган намуналарда текширилади.

Зарур маълумотлар ишлаб чиқарувчилардан сўраб олинади; компанияларга модда ва маҳсулотлар учун ўринбосар синовларга нисбатан қўллаш мумкин бўлган исталган текширув маълумотларини бериш таклиф этилади. Бу каби маълумотлар, намунани тайёрлаш тафсилотлари ва халақит қилувчи омилларни бартараф этиш учун исталган процедураларни ўз ичига олади.

**2.6.30. Моноцитларни фаоллаштириш синовини** умумий бўлимида кўрсатилганидек, моноцитларни фаоллаштириш синовини, биринчи навбатда, куёнларда ўтказиладиган пирогенликини аниқлаш синовини алмаштириш учун мўлжалланган. Бу синовни қўллаш усуллари (А, В ёки С), моноцит фаоллаштириш синовини текшириш йўллари бўйича тавсиялар **2.6.30. Моноцитларни фаоллаштириш синовини** умумий бўлимида таърифланган.

## 12-2. ЕВРОПА ФАРМАКОПЕЯСИДА ТАЪРИФЛАНМАГАН МУҚОБИЛ УСУЛ БИЛАН АЛМАШТИРИШ

Рекомбинант С фактори каби муқобил реагентларни амebaцитлар лизати ўрнига қўллаш, тирик хайвонлардан ажратиб олинган реагентлардан фойдаланишни инкор этади.

Умумий хабарномада кўрсатилганидек, мақолада белгиланган куён пирогенини ёки бактериал эндотоксин синовини амebaцит лизатини алмаштириш учун рекомбинант С фактори реактиви ёки бошқа бирон бир реагент ёрдамида синов билан алмаштиришда муқобил усули фармакопея синовини қўллаш сифатида қаралиши керак.

03/2021:50111

### 5.1.11. АНТИСЕПТИК ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ БАКТЕРИЦИД, ФУНГИЦИД ЁКИ ЗАМБУРУҒЛАРГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИНИ АНИҚЛАШ

Ушбу умумий бўлимда антисептик дори препаратларидаги антимикроб фаоллигини аниқлаш учун қўллаш мумкин бўлган синов таърифланган, улар сув билан аралаштирилади ва бевосита сиртга, териға ёки ишлқ қаватига қўллаш учун мўлжалланган. Синов даражаси маҳсулотни кўрсатилган антимикроб фаоллигига боглиқ.

У бактерицид, фунгицид ёки замбуруғларга қарши фаоллигини ва бундай фаолликини спецификацияда ўрнатилганларга мувофиқлигини аниқлайди.

Бу тадқиқот ушбу препаратларни клиник самардорлигини баҳолаш ўрнини босмайди ёки тасдиқламайди.

## 1. ТАМОЙИЛ

Антимикроб фаоллик синов ўтказиладиган микроорганизмлар (бактериялар, замбуруғлар ёки алоҳида ачитқилар) бўлган суспензияга антисептик маҳсулот намунасини қўшиш йўли билан аниқланади. Аралашма бактерицид фаоллик учун 5 мин ва фунгицид ёки замбуруғларга қарши фаоллик учун эса 15 мин  $33 \pm 1$  °C ҳароратда контактда ушлаб турилади. Тўлиқ контакт учун қўшимча вақт антисептик дори воситасини қўлланишида кўрсатилганга мувофиқ танланиши мумкин. Контакт охирида алиқвота ажралиб чиқади ва бу алиқвотада микробга қарши фаоллик дарҳол валидация қилинган усул билан тўхтатилади. 2 усул мумкин, бу суיותириш-нейтрализация ва мембрана филтрацияси.

Процедура унинг мувофиқ назоратларни қўллаш йўли билан яшовчан микроорганизмлар сонини талаб қилинадиган даражада камайтириш қобилятини намоён қилишини тасдиқлаш учун валидация қилинади.

## 2. СИНАЛАДИГАН МИКРООРГАНИЗМЛАР ВА ЎСИШ ШАРОИТИ

Синаладиган штаммларни стандартлаштирилган турғун суспензиялари 2-1 бўлимда кўрсатилгандек тайёрланади. Экиладиган материал культураларини ушлаб туриувчи усуллари (экма материали тизими), шундай қилиб, инокуляция учун қўлланиладиган яшовчан микроорганизмлар уруғларни дастлабки асосий партиаларидан 5 марта экилганда олиб ташланган бўлиши керак.

Ҳар бир синаладиган микроб штаммларини 5.1.11.-1 жадвалда кўрсатилгандек алоҳида етиштирилади.

5.1.11.-1-жадвал

### Синаладиган микроорганизмлар ва ўсиш шароити

Бактерицид фаолликини синаш учун штаммлар	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83, NBRC 13276 кабилар
<i>Enterococcus hirae</i>	ATCC 10541, NCIMB 8192, CIP 58.55, DSM 3320 кабилар
<i>Escherichia coli</i>	NCIMB 10083, CIP 54.117, NCTC 10538, DSM 11250 кабилар
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 15442, NCIMB 8626, CIP 103467, NBRC 13275 кабилар
Бактерияларнинг ўсиш шароити	
Соя-казеинли агар ёки соя – казеинли бульон - синаладиган штаммларни тайёрлаш учун: 30-35 °C, 18-24 соат ва субкультура камида икки марта - маҳсулотни текшириш ва синовни валидация қилиш учун: 30-35 °C, ≤ 3 кун	синов суспензиясидаги КХҚБ микдори: $1-5 \times 10^8$ КХҚБ/мл
Ачитқиларни фаоллигини синаш учун штамм	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231, NCPF 3179, CIP 48.72, NBRC 1594 кабилар
Ачитқиларнинг ўсиш шароити	
Сабуру-декстрозали агар ёки сабуру-декстрозали бульон - синаладиган штаммларни тайёрлаш учун: 20-25 °C, 2-3 сутка ва субкультура камида икки марта - маҳсулотни текшириш ва синовни валидация қилиш учун: 20-25 °C, ≤ 5 сутка	синаладиган суспензиядаги КХҚБ микдори: $1-5 \times 10^7$ КХҚБ/мл
Фунгицид фаолликини синаш учун штаммлар	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231, NCPF 3179, CIP 48.72, NBRC 1594 кабилар
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404, IMI 149007, CIP 1431.83, NBRC 9455 кабилар
Замбуруғларнинг ўсиш шароити	

Сабуро-декстрозали агар ёки сабуро-декстрозали бульон - <i>C. albicans</i> суспензиясини тайёрлаш учун синов: 20-25 °C, 2-3 сутка - синаладиган <i>A. brasiliensis</i> споралари суспензиясини тайёрлаш учун синов : 20-25 °C, яхши спора ҳосил бўлгунча камида 5 сутка - маҳсулотни синаш ва синовни <i>C. albicans</i> ва <i>A. Brasiliensis</i> билан валидация қилиш учун: 20-25 °C, ≤ 5 сутка	Синаладиган суспензияда КХҚБ микдори: 1-5 × 10 <sup>7</sup> КХҚБ/мл
--	---

Тавсия қилинадиган эритмалар ва муҳитлар 2.6.13 умумий бўлимида таърифланган. Тозаланган сув қўлланилади. Ҳамма реагентлар қўлланишидан олдин стерил бўлиши керак.

Бактерицид, фунгицид ёки ачитки фаоллигига синовларни кўрсатилган штаммлар билан 5.1.11.-1-жадвалда таърифлангандек ўтказилади.

Бу микроорганизмларга қўшимча бошқа бактериал ёки замбуруғ штаммларни қўшиш зарурати пайдо бўлиши мумкин, улар синаладиган антисептик дори воситалари.

Ягона штаммлари бўлган синамалар қўлланилади. Санашлар иккита экземплярда бажарилади, ўртача арифметик натижалар эса ҳисобланади ва КХҚБ/мл ифодланади.

## 2-1. СИНАЛУВЧИ СУСПЕНЗИЯЛАРНИ ТАЙЁРЛАШ

Микроорганизмларни тўплаш учун *натрий хлорид R* 9 г/л эритмасини (бактериялар ва *C. Albicans* учун) ёки 9 г/л *натрий хлорид R* ва 0,5 г/л *полисорбат 80 R* сақлаган эритма (*A. brasiliensis* учун), 5.1.11.-1-жадвалда таърифланган КХҚБ дан рақамли синов суспензиясини олиш учун қўлланилади.

2 соат давомида ёки 24 соат давомида 2-8 °C ҳароратда сақланган суспензияни қўллаш лозим.

## 2-2. АНТИСЕПТИК МАҲСУЛОТНИ СИНАЛАДИГАН ЭРИТМАСИНИ ТАЙЁРЛАШ

Антисептик маҳсулотни синаладиган эритмасининг концентрацияси, агар иложи бўлса эксплуатацияда синовда қўлланиладиган концентрациясидан 1,25 марта кўп бўлиши керак, чунки у синов вақтида ва валидация усулида 80 % гача суюлтирилади.

## 2-3. НЕЙТРАЛЛАШТИРУВЧИ АГЕНТЛАР

Нейтраллаштирувчи агентлар антисептик маҳсулотни антимикроб фаоллигини нейтраллаштириш учун қўлланилади. Умумқабул қилинган нейтраллаштирадиган агентлар 2.6.12 умумий бўлим, 2.6.12.-2-жадвалда *Ностерил маҳсулотларни микробиологик текширишлар: микроблар миқдорини аниқлаш* келтирилган. Нейтраллизация вақти 10 сек дан кам ва 60 сек дан кўп бўлмаган вақтни ташкил қилади.

## 3. УСУЛЛАР

Синовдан олдин барча реагентлар температураси 33 ± 1 °C гача тенглаштирилади.

### 3-1. СУЮЛТИРИШ-НЕЙТРАЛЛАШТИРИШ УСУЛИ

*Қорамол альбумини R* эритмаси 3 г/л дан 1,0 мл ли пробиркага ўтказилади, 1,0 мл синалаётган суспензия

қўшилади ва 33 ± 1 °C ҳароратда 2 мин давомида ушла-нади. 8,0 мл антисептик маҳсулотнинг синаладиган эритмаси қўшилади ҳамда 33 ± 1 °C ҳароратда контакт учун танланган вақт давомида ушлаб турилади. Кейин 1,0 мл синаладиган аралашма намунаси олинади, 1,0 мл сув *R* ва 8,0 мл нейтралловчи агенти сақлаган пробиркага ўтказилади ҳамда 33 ± 1 °C ҳароратда нейтраллизация вақтига мувофиқ вақт давомида ушлаб турилади. 1,0 мл нейтраллаштирилган синов аралашмаси иккита намунада олинади ва қуйиб берувчи пластина ёки юзага тақсимлаш усули ёрдамида инокуляция қилинади. Инкубация шароити 5.1.11.-1-жадвалга қаралсин. Инкубациядан кейин санаш амалга оширилади.

### 3-1-1. Синов/назорат учун яроқлилиги

Ҳамма усуллар учун миллилитрда 100-1000 КХҚБ синаладиган микроорганизмларни сақлаган валидация учун суспензия тайёрланади.

#### 3-1-1-1. Эспериментал шароитларни назорати

*Қорамол альбумини R* эритмасини 3 г/л дан 1,0 мл пробиркага ўтказилади, 1,0 мл валидация учун суспензияси қўшилади ва 33 ± 1 °C ҳароратда 2 мин давомида ушлаб турилади. 8,0 мл сув *R* қўшилади ва 33 ± 1 °C ҳароратда контакт учун танланган вақт давомида ушлаб турилади. Ушбу аралашмадан 1,0 мл дан иккита намунада олинади ва қуйиб берувчи пластина ёки юзага тақсимлаш усулини қўллаб инокуляция қилинади. Инкубация шароити 5.1.11.-1-жадвалда келтирилган. Инкубациядан кейин санаш амалга оширилади. Инкубациядан кейин ажратиб олинган КХҚБ микдори камида 0,5 × (валидация суспензиясидаги КХҚБ микдори)/10 ташкил қилади.

#### 3-1-1-2. Нейтралловчи агент назорати

*Қорамол альбумини R* эритмасини 3 г/л дан 1,0 мл пробиркага ўтказилади, 1,0 мл валидация суспензияси ва синовда қўлланилган 8,0 мл нейтралловчи агент қўшилади ҳамда 33 ± 1 °C ҳароратда нейтраллаштириш вақтига мувофиқ вақт давомида ушлаб турилади. Ушбу аралашмадан 1,0 мл дан иккита намунада олинади ҳамда қуйиб берувчи пластина ёки юзага тақсимлаш усули ёрдамида инокуляция қилинади. Инкубация шароити 5.1.11.-1-жадвалда келтирилган. Инкубациядан кейин санаш амалга оширилади. Инкубациядан кейин ажратиб олинган КХҚБ микдори камида 0,5 × (валидация суспензиясидаги КХҚБ микдори)/10 ташкил қилади.

#### 3-1-1-3. Суюлтириш-нейтраллаштириш усулининг назорати

*Қорамол альбумини R* эритмасини 3 г/л дан 1,0 мл пробиркага ўтказилади, 1,0 мл 9 г/л *натрий хлорид R* эритмаси ва 8,0 мл синалаётган эритма қўшилади ҳамда 33 ± 1 °C ҳароратда контакт учун танланган вақт давомида ушлаб турилади. Ушбу аралашмадан 1,0 мл олиб, 9,0 мл нейтралловчи агент сақлаган пробиркага ўтказилади ва 33 ± 1 °C ҳароратда нейтралловчи вақтига мувофиқ вақт давомида ушлаб турилади. Сўнгра 1,0 мл валидация суспензияси қўшилади ҳамда аралаштирилади. 30 мин дан кейин 1,0 мл аралашма иккита намунада олинади ва қуйиб берувчи пластина ёки юзага тақсимлаш усули ёрдамида инокуляция қилинади. Инкубация шароити 5.1.11.-1-жадвалга қаралсин. Инкубациядан сўнг санаш амалга оширилади. Инкубациядан ажратиб олинган КХҚБ микдори камида, 0,5 × (КХҚБ текширувчи суспензиядаги микдори)/10 ташкил қилади.

### 3-2. МЕМБРАНАЛИ ФИЛЬТРАЦИЯНИ УСУЛИ

Нейтрализация босқичи ўрнига дарҳол фильтрация босқичини бажариб, 3-1 бўлимда таърифланган ҳаракатларни амалга оширилади. Тешиклари 0,45 мкмдан катта бўлмаган номинал ўлчамли мембрана фильтрларини қўлланилади. Фильтр материални тури шундай тарзда танланадики, бунда микробларни сақланишига нисбатан самарадорлигига текширилаётган намунанинг компонентлари таъсир қилмаслиги керак. Санаб ўтилган ҳар бир микроорганизмлар учун битта мембрана фильтри қўлланилади. 0,1 мл синаладиган эритмани тегишли тарзда суюлтирилади ва дарҳол умумий ҳажмни филтрдан ўтказилади, кейин мембрана фильтрини мос келадиган ҳажмдаги суюлтирувчи билан ювилади. Синовлар иккита намунада бажарилади. Инкубация шароити 5.1.11.-1-жадвалга қаралсин. Инкубациядан кейин санаш амалга оширилади.

#### 3-2-1. Танланган экспериментал шароитларни ва мембрана фильтрацияси усулини текшириш.

##### 3-2-1-1. Экспериментал шароитлар назорати

Контакт вақтини тугашидан ташқари, 3-1-1-1 бўлимда таърифланган ҳаракатлар бажарилади, намунани иккита нусхада олинадиган ҳамда алоҳида мембрана фильтрацияси қўрилмасига ўтказилади. Дарҳол филтрдан ўтказилади, кейин ҳар бирини мембрана филтрларидан алоҳида пластинкалар юзасига ўтказилади. Инкубация шароити учун 5.1.11.-1-жадвалга қаралсин. Инкубациядан сўнг санаш амалга оширилади. Инку-

бациядан ажратиб олинган КХҚБ миқдори камида,  $0,5 \times$  (КХҚБ текширувчи суспензиядаги миқдори)/10 ташкил қилади.

##### 3-2-1-2. Мембранали фильтрация усулининг назорати

Контактни танланган вақтини тугашидан ташқари, 3-1-1-1 бўлимида таърифланган ҳаракатларни бажарилади, бу намунани иккита нусхада олинадиган ва мембрана филтрлаш учун алоҳида ускунага ўтказилади. Филтрдан ўтказилади ва 3-2 бўлимда таърифлангандек ювилади, сўнгра мембраналарни ювувчи суюқлик билан ёпилади ва валидация суспензия намунаси қўшилади. Яна филтрдан ўтказилади ва ҳар бири мембрана филтрларидан алоҳида пластинкаларнинг юзасига ўтказилади. Инкубация шароити учун 5.1.11.-1-жадвалга қаралсин. Инкубациядан кейин санаш амалга оширилади. Инкубациядан ажратиб олинган КХҚБ миқдори камида,  $0,5 \times$  (КХҚБ валидация суспензиясидаги миқдори)/10 ташкил қилади.

### 4. МУВОФИҚЛИК МЕЗОНЛАРИ

Агар бошқача асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, препарат:

- агар КХҚБ аниқ миқдори камида  $5 \log_{10}$  га камайса, бактерицид фаолликка эга;
- агар КХҚБ аниқ миқдори камида  $4 \log_{10}$  га камайса, фунгицид фаолликка эга;
- агар КХҚБ аниқ миқдори камида  $4 \log_{10}$  га камайса, замбуруғлар фаоллигига эга.



## 5.2. БИОЛОГИК ПРЕПАРАТЛАР БЎЙИЧА УМУМИЙ МАТНЛАР

5.2. Биологик препаратлар бўйича умумий матнлар .	1455
5.2.1. Биологик препаратларнинг фармакопея мақолаларида қўлланиладиган умумий атамалар .....	1457
5.2.2. Вакциналарни ишлаб чиқариш ва сифат назоратида қўлланиладиган, махсус патоген микрофлорадан холи товуклар галаси .....	1458
5.2.3. Тиббиётда қўлланиладиган вакциналарни ишлаб чиқариш учун ҳужайра – продуцентлари .....	1461
5.2.8. Тиббий дори воситаларини қўллашда ҳайвонларнинг ғоваксимон энцефалопатия касаллиги қўзғатувчиларининг юқиш хавфини камайтириш .....	1466
5.2.11. Одам учун конъюгирланган полисахаридли вакциналарни ишлаб чиқариш учун оксил- ташувчилар.....	1483
5.2.12. Ҳужайра ва ген терапиясида қўлланиладиган дори воситаларини ишлаб чиқариш учун биологик табиатли хом ашёлар .....	1484
5.2.14. Вакциналарнинг сифатини назорат қилишда <i>in vivo</i> усулини <i>in vitro</i> усули (лар)га алмаштириш .....	1488





## 5.2. БИОЛОГИК ПРЕПАРАТЛАР БЎЙИЧА УМУМИЙ МАТНЛАР

03/2021:50201

### 5.2.1. БИОЛОГИК ПРЕПАРАТЛАРНИНГ ФАРМАКОПЕЯ МАҚОЛАЛАРИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН УМУМИЙ АТАМАЛАР

Ушбу мақоланинг айрим бандларида муқобил атама-лар қавс ичида келтирилган.

**Экиладиган материал тизими [Seed-lot system].** Ушбу тизимга мувофиқ, (бу) битта асосий экиладиган материалдан маҳсулотнинг кетма-кет сериялари олинади. Кундалик ишлаб чиқаришда, ишчи экиладиган материал асосий экиладиган материалдан тайёрланиши мумкин. Асосий экиладиган материал ва ишчи экиладиган материал келиб чиқиши ва пассажлар миқдори қайд этилади.

**Асосий экиладиган материал [Master seed-lot].**

Ишлаб чиқаришнинг бир циклида, маҳсулот серия-ларидан бирининг микроорганизмлар культу-раси ало-ҳида контейнерларга қадокланган бўлиб, уларга шундай қайта ишлов бериладики, бунда бир хиллик, барқарорлик ва бегона агентларнинг йўқлиги таъминланади. Асосий экиладиган материални суюқ ҳолда, одатда  $-70^{\circ}\text{C}$  ёки ундан паст ҳароратда; лиофилизация қилинган ҳолда – барқарорлигини аниқ таъминлайдиган ҳароратда сақла-нади.

**Ишчи экиладиган материал [Working seed-lot].**

Асосий экиладиган материалдан олинган ва ишлаб чиқаришда фойдаланиш учун мўлжалланган микро-организмлар культу-раси. Ишчи экиладиган материал алоҳида контейнерларда тарқатилади ва юқорида келти-рилган, асосий экиладиган материални сақлашга мўлжал-ланган шароитларда сақланади.

**Хужайралар банки тизими (Экиладиган хужай-ралар культу-раси тизими) [Cell-bank system (cell-seed system)].**

Бу тартибда, тайёр маҳсулотнинг кетма-кет серияси (партияси), битта асосий хужайралар банкининг бири-дан (экиладиган хужайралар культу-расининг асосий банки) келиб чиқувчи хужайра культу-раси ёрдамида ишлаб чиқариладиган тизимдир. Ишчи хужайралар банкини (экиладиган хужайралар культу-расининг ишчи банки) тайёрлаш учун асосий хужайралар банкининг (экиладиган хужайралар культу-расининг асосий банки) бир нечта контейнерларидан фойдаланилади. Хужай-ралар банки тизими (экиладиган хужайралар культу-раси тизими), кундалик ишлаб чиқаришда фойдаланиш мум-кин бўлган энг кўп рухсат этилган пассажлар даражасида валидация қилинади.

**Хужайралар асосий банки (Экиладиган хужай-ралар культу-расининг асосий банки) [Master cell bank (Master cell bank)].** Ишлаб чиқаришнинг бир циклида, микроорганизмлар культу-раси алоҳида контейнерларга қадокланган бўлиб, уларга шундай қайта ишлов бери-

ладики, бунда бир хиллик, барқарорлик ва бегона агент-ларнинг йўқлиги таъминланади. Одатда, асосий хужайралар банки  $-70^{\circ}\text{C}$  ёки ундан паст ҳароратда сақланади.

**Хужайралар ишчи банки (экиладиган хужайралар культу-расининг ишчи банки) [Working cell bank (Working cell seed)].** Хужайралар асосий банкидан (эки-ладиган хужайралар культу-расининг асосий банки) яратиладиган ва ишлаб чиқариш хужайра культу-ралари. Хужайралар ишчи банки (экиладиган хужай-ралар культу-расининг ишчи банки) асосий хужайралар банкига (экиладиган хужайралар культу-расининг асосий банки) ўхшаш шароитларда, алоҳида контейнерларга қадокланади ва сақланади.

**Хужайраларнинг бошланғич (бирламчи) культу-раси [Primary cell cultures].** Тегишли тўқима ва аъзонинг трипсинзация қилиниши натижасида олинган хужайралар культу-раси. Хужайралар, қайси тўқима хужайраларидан олинган бўлса, улар билан амалда айнан ўхшаш бўлиб, ҳайвон тўқимасининг бошланғич препара-тидан 5 та дан кўп бўлмаган *in vitro* пассажда амалга оширилади.

**Хужайра линиялари [Cell lines].** *In vitro* усулида кўп маротаба кўпая олиш учун юқори қобилятга эга хужай-ралар культу-раси. Диплоид хужайралар культу-расининг линияси, амалда, ушбу линия олинган тўқима хужайра-лари билан ўхшаш тавсифларга эга бўлади. Узлуксиз хужайра линияларида, хужайралар культу-раси чексиз кўпайишга қодир бўлиб, соғлом ёки ўсмасимон тўқима-дан олинган бўлиши мумкин. Айрим узлуксиз хужайра-лар линиялари, маълум бир шароитларда онкоген потен-циалга эга бўлади.

**Хужайралар ишлаб чиқарувчи культу-раси [Pro-duction cell culture].** Ишлаб чиқариш учун мўлжалланган хужайралар культу-раси; ишчи хужайралар банкининг (экиладиган хужайралар культу-расининг ишчи банки) бир ёки бир нечта контейнерларидан олинган бўлиши мумкин ёки бу бошланғич хужайралар культу-раси бўлиши мумкин.

**Назорат хужайралари [Control cells].** Вирус юкти-рилмаган ва инфекцияланмаган хужайралар культу-раси сифатида фойдаланалидиган, ишлаб чиқарувчи хужай-раларнинг маълум бир миқдори. Инфекцияланмаган хужайралар, ишлаб чиқарувчи хужайралар культу-раси учун фойдаланиладиган шароитларда инкубация қили-нади.

**Бир марталик йиғим [Single harvest].** Бир ишлаб чиқарувчи хужайралар культу-расидан бир марта ёки кўп марта олинган материал ёки бир ишлаб чиқариш циклида инкубация қилинган ва йиғилган, ишчи экиладиган мате-риалдан олинган суспензия.

**Моновалент бирлаштирилган йиғим [Monovalent pooled harvest].** Бир вақтнинг ўзида ишлов бериладиган, маълум бир миқдордаги тухумлар, хужайра культу-раси контейнерлари ва ҳ.к. олинган битта штамм ёки микро-организм тури ёки антиген тутувчи бирлаштирилган материал.

**Қадокланмаган тайёр вакцина [Final bulk vaccine].** Қуйиш ва қадоклашдан ташқари, ишлаб чиқаришнинг барча жараёнларидан ўтган маҳсулот. Тиндирилганидан, суюлтирилганидан ёки адъювант ёки ёрдамчи моддалар қўшилганидан сўнг, бир ёки бир неча тур ёки турли микроорганизмларнинг культу-расини бир ёки бир неча моновалент бирлашган йиғимларидан ташкил топган. Уни бир хиллигини таъминлаш мақсадида, унга ишлов берилади ҳамда бирламчи ўрамга бир ёки бир неча

серияларини (партиясини) қадоқлаш учун фойдаланилади.

**Тайёр маҳсулот серияси (партияси) [Final lot (Batch)].**

Тайёр маҳсулотни тўлдириш ёки тайёрлаш пайтида контаминация хавфи нуктаи назаридан гомоген ва эквивалент бўлиши керак бўлган, истеъмолчи фойдаланадиган ўрамларда муҳрланган алоҳида контейнерлар ёки бошқа дори шакллари бўлиши мумкин. Истеъмолчи фойдаланиладиган ўрам бирлиги, тайёр қадоқланмаган вакцинанинг битта партиясидан тўлдирилади ёки бошқа усул билан тайёрланади, лиофилизация (заруриятга қўра) қилинади ва бир узликсиз ишлаб чиқариш цикли даврида тикинлаб қўйилади. Улар, тайёр серия (партия)ни идентификацияловчи, бошқалардан ажратиб турадиган тартиб рақами ёки кодга эга. Агарда қадоқланмаган вакцина қуйиб чиқилса ва/ёки бир неча алоҳида операциялар орқали лиофилизация қилинса, бу бир неча боғлиқ тайёр маҳсулот серияси (партияси) пайдо бўлишига олиб келади, улар одатда тартиб рақами ёки коднинг умумий қисми ёрдамида идентификация қилинади. Тайёр маҳсулотнинг ушбу бир-бирига боғлиқ серияси (партияси) баъзан суб-партия, суб-серия ёки қадоқлашга оид партиялар деб аталади.

**Комбинацияланган вакцина [Combined vaccine].**

Таркибига кирувчи антигенларнинг бир пайтда қилиниши таъминловчи кўп компонентли препарат. Турли хил антиген компонентлари, турли хилдаги турлардан ёки турлича организм ва/ёки турли хил организмлардан ҳимоя қилиш учун мўлжалланган. Комбинацияланган вакцина, ишлаб чиқарувчи томонидан фақат суюқ ёки лиофилизация қилинган препарат ёки фойдаланишдан аввал аралаштириш кўрсатмаларига эга бўлган бир неча таркибий қисм қўрилишида тақдим этилиши мумкин.

03/2021:50202

## 5.2.2. ВАКЦИНАЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ВА СИФАТ НАЗОРАТИДА ҚўЛЛАНИЛАДИГАН, МАХСУС ПАТОГЕН МИКРОФЛОРАДАН ХОЛИ ТОВУҚЛАР ГАЛАСИ

*Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.*

**Преципитация** — мураккаб аралашмалардан оқсилга мойиллиги бўлган антитаналар ёрдамида оқсилни ажратиб олиш усули.

Кўрсатилган ҳолатларда, вакциналарни ишлаб чиқариш ёки сифат назоратида фойдаланиладиган жўжалар, эмбрионлар ёки ҳужайра культураларини, махсус патоген микрофлорадан холи (SPF) товуқлар тухумидан олинади. Товуқлар галасининг SPF даражаси қуйида келтирилган тизим асосида таъминланади. Микроорганизмлар бўлимида келтирилган рўйхат, мавжуд билимларга асосланган бўлиб, эҳтиёжга қўра янгилашиб турилади.

Гала, бир хил муҳитда кўпайтирилган қушлар гуруҳини ифодалаб, уларга SPF даражасига эга бўлмаган галалар билан алоқада бўлмаган ишчилар хизмат кўрсатади. Галага SPF даражаси берилиши билан, уларга ушбу даражага эга бўлмаган қушлар қўшилмайди.

Гала зарарланиш эҳтимоллиги энг кичик бўлган шароитларда сақланади. Уни SPF даражасига эга бўлмаган галалар ёнига жойлаштириш мумкин эмас, истисно гала сифатида, SPF-гала даражаси берилиш жараёнига тайёрланаётган ёки SPF-гала тутиладиган мос шароитларда сақланаётган бўлиши лозим. Гала изоляторда ёки хаво фильтрация қилинадиган ва мусбат босим остида келадиган бинода сақланиши керак. Шу билан бирга, кемирувчилар, ёввойи қушлар, ҳашоратлар ва тегишли рухсатга эга бўлмаган инсонлар киришининг олдини олиш чоралари қўрилиши лозим.

Хонага киришга рухсат этилган ходимлар, бошқа қушлар ёки галани зарарловчи агентлар билан алоқада бўлмаслиги керак. Назорат қилинадиган хонага ходим киришидан олдин, душ қабул қилиши ва кийимини алмаштириши ёки ҳимоя кийимини кийиши лозим.

Ҳар қандай ҳолатларда, хонага олиб келинадиган буюмлар стерилизация қилиниши лозим. Жумладан, ем-хашакга шундай ишлов бериш лозимки, унга номақбул микроорганизмларнинг тушишининг олдини олиш, масалан, сув, хлорланган ичимлик суви талабларига жавоб бериши тавсия этилади. SPF-галадаги қушларга дори воситалари юборилмайди. Чунки бу галада касалликни аниқлашга тўсқинлик қилиши мумкин. Галанинг умумий соғлиғи тўғрисидаги маълумотлар доимо қайд этиб борилади, ҳар қандай четта оғишлар текширилади.

Асосий назорат кўрсаткичларига касалланиши, ўлими, умумий физик ҳолати, озуқа ейиши, ҳар кунги тухум қўйиши ва тухум сифати, серпуштлиги ва жўжа очириши киради. Ушбу маълумотлар ёзилган қайдномалар камида 5 йилгача сақланади. Текширилаётган кўрсаткичларда, метёрдан ҳар қандай четта чиқишлар ёки қандайдир инфекция аниқланса, имкони борича қисқа муддатларда тухумлар истеъмолчиларига хабар берилади.

Қуйида келтирилган синовлар ёки синовлар комбинацияси, вирусларнинг тегишли серотипларига мос келувчи махсуслик ва сезгирликка эга бўлиши керак.

Синовлар учун намуналар тасодифий қўрилишда танлаб олинади. Жўжалар анемияси вируси (ЖАВ (CAV)) борлиги бўйича олинган ижобий натижа, галадан олинган материални ишлатишни сўзсиз рад этмайди, аммо, 7 кунлик ёшга етмаган қушлар учун қўлланиладиган тирик вакциналар, ЖАВ манфий реакцияли қушлардан олинган материалдан фойдаланиб тайёрланади. 7 кунлик ёшга етмаган қушлар учун қўлланиладиган, инактивация қилинган вакциналарни, ЖАВ га манфий реакция бермаган галадан олинган материалдан тайёрлаш мумкин, бироқ вакцинани инактивация қилиш жараёнида, ЖАВ инактивация қилиниши мумкинлиги тасдиқланган бўлиши лозим.

### SPF ДАРАЖАЛИ ГАЛАНИ ЯРАТИШ

Бўлғуси SPF-гала, текширувда, 5.2.2-1-жадвалда келтирилган, вертикал йўл билан юқадиган инфекция қўзғатувчилари йўқлиги аниқланган қушлардан яратилади. Текширувлар, SPF-гала шаклланишидан олдинги қушларнинг иккита авлодида ўтказилади. SPF-галани олиниш ва сақлаб туриш тартибларининг умумий схемаси 5.2.2-1-жадвалда схематик келтирилган. Янги SPF-галани шакллантириш учун қушларнинг уч авлодида бир қатор синовлар ўтказилади. Биринчи авлоддаги ҳамма қушлар, 20 ҳафталик ёшга етгунга қадар ҳеч бўлмаганда бир марта қушлар лейкози гуруҳи антигени ва қушлар лейкози вирусининг А, В ва J субтурларига қарши антителолар йўқлигига иммуно-фермент таҳлили (ИФА (ELISA)) ёки

вирусни нейтраллаш реакцияси (НР (VN)) усуллари ёрдамида текширилган бўлиши лозим. Шунингдек, барча қушлар 5.2.2-1-жадвалда келтирилган, вертикал йўл билан юқадиган инфекция қўзғатувчиларга қарши антителоларга текширилиши керак. 8 ҳафталик ёшидан бошлаб, яратилаётган галани *Salmo-nella* йўқлигига текширилади. Галани 8 ҳафталик ёшидан бошлаб, клиник текширувлари ўтказилади, бунда, қушларда юқумли касалликларнинг белгилари бўлмаслиги лозим. Шаклланаётган галани баҳолашда қўлланиладиган текширув усуллари жадвалда кўрсатилган ва қўшимча тавсиялар SPF-галани стандарт текшириш бўлимида келтирилган. 20 ҳафталик ёшидан бошлаб, галани “SPF-галани стандарт текшириш” бўлимига мувофиқ текширилади. Ушбу тартибнинг барча босқичлари, кейинги икки авлодга ҳам қўлланилади, ҳар бир қушни вертикал йўл билан юқадиган касаллик қўзғатувчиларига текшириш бундан мутасно. Синовларнинг барча натижалари, галанинг уччала авлодида патоген микроорганизмлар йўқлигини кўрсатиши шарт, учинчи авлоддан SPF-гала шакллантирилади.

Галага, битта қуш фермасида алоҳида хонада сақланган бошқа SPF-галадан олинган SPF-товуқ эмбрионлари қўшилиши мумкин. 8 ҳафталик ёшидан бошлаб, ушбу алмаштирилган қушлар гала ҳисобланади ва уларда юқорида келтирилган процедуралар асосида текширувлар ўтказилади.

#### SPF ДАРАЖАДАГИ ГАЛАЛАРДАН ОЛИНГАН КЕЙИНГИ АВЛОДЛАРНИ ТЕКШИРИШГА ҚУЙИЛАДИГАН БОШЛАНГИЧ ТАЛАБЛАР

Янгиланган гала фақатгина SPF даражага эга галадан олинган бўлса, янги авлод, дастлаб SPF даража олиши учун текширилади. 8 ҳафталикдан бошлаб, галани *Salmonella* борлигига, умумий соғлиғи ва функционал ҳолати бўйича текширувларга қўшимча равишда, қуйида келтирилган текширувлар ўтказиш талаб этилади. Текширувлар галадан танлаб олинган 5 % ли иккита намунада амалга оширилади (10 тадан кам бўлмаган ва 200 қушдан кўп бўлмаган). Қушларни 12-16 ҳафталик ва 16-20 ҳафталик ёшларда, ҳеч бўлмаганда, 4 ҳафталик оралиқда танлаб олинади.

Ҳамма намуналар алоҳида танлаб олинади ва текширилади. Антителоларга синовлар ўтказиш учун қон намуналари ва лейкоз вирусига мос намуналар танлаб олинади. Қўлланиладиган назорат усуллари “SPF-галани стандарт текшируви” бўлимига мувофиқ ҳолда амалга оширилиши шарт. Ҳар қандай инфекциянинг йўқлигини тасдиқловчи барча синовларда ижобий натижалар олинган, янги авлодга SPF даражаси берилади.

#### SPF-ГАЛАНИНГ СТАНДАРТ ТЕКШИРУВИ

Умумий қўрик ва патологоанатомик текширув. Клиник текширувлар ҳеч бўлмаганда, гала ҳаёти давомида, ҳафтада бир марта, уй қушларининг чечак вируси ва инфекцияни қайсидир белгилари йўқлигини тасдиқлаш учун ўтказилади. Агарда, ўлим даражаси ҳафтасига 0,2 % дан юқори бўлса, имкони борича, барча ўлган қушлар ёриб кўрилади. Бунда қайсидир инфекциянинг йўқлигини тасдиқлаш лозим бўлади. Заруриятга кўра, ташхисни тасдиқлаш учун гистопатологик ва/ёки микробиологик/вирусологик текширувлар ўтказилади. Сил касаллиги белгилари борлигини аниқлаш учун махсус

текширувлар ўтказилади. Шикастланиш жойларининг гистологик намуналарида *Mycobacterium avium* йўқлигини тасдиқлаш учун махсус бўёқлар билан бўялади. Имкониятга кўра, барча ўлган қушларнинг кўричаги ичидаги намуналар *Salmonella spp.* ларнинг ҳар хил турлари борлигига микробиологик текширувлар қуйида келтирилган усуллар ёрдамида ўтказилади. Заруриятга кўра, 5 та қушнинг кўричаги ичидаги намуналар бирлаштирилиб текширилиши мумкин.

*Salmonella* тури микроорганизмларини аниқлашнинг культурал усули. *Salmonella spp.* аниқлаш культурал усулида қушларнинг тўғри ичагидан олинган ювинди ёки нажаслар ёки ректал тампон ёрдамида олинган суртмалар қўлланилади. Нажаслар ёки ювиндиларни текширишда, галанинг бутун умри давомининг ҳар 4-ҳафтасида жами 60 та намуна текширилади. Текширувлар учун ўнтагача намунани бирлаштириш мумкин. Суртмаларни текширишда, иккитадан кам бўлмаган намуна танлаб олиниб, галанинг бутун умри давомининг ҳар 4-ҳафтасида ўтказилади. *Salmonella spp.* ни аниқлаш учун намуналар олдиндан бойитилади, кейин *Salmonella* учун селектив бўлган озиқ муҳитларда ундирилади.

*Қушлар лейкози вируси борлигини аниқлаш.* Тухум қўйишдан олдин, ректал суртмалар ёки қон намуналарида (қон қуйқасининг оқиш қавати экилади), лейкознинг махсус-гуруҳ антигенларини аниқлаш учун текширувлар ўтказилади. Ҳар 4 ҳафтада, ҳаммаси бўлиб, галанинг 5 % дан (10 тадан кам бўлмаган, 200 тадан кўп бўлмаган қушлар) намуналар танлаб олинади. Тухум қўйиш даврида, оксил намуналари барча тухумларнинг 5 % дан (10 тадан кам бўлмаган, 200 тадан кўп бўлмаган) танлаб олинади ва ҳар 4 ҳафтада текширилади. Қушлар лейкозининг махсус-гуруҳ антигенларини ИФА усулида текширилади. Бунда антигенларнинг А, В ва J субгуруҳларини аниқлаш имконини берадиган усуллардан фойдаланилади.

*Бошқа юқумли касаллик қўзғатувчиларига қарши антителоларни аниқлаш.* 5.2.2.-1-жадвалда санаб ўтилган барча юқумли касаллик қўзғатувчиларига қарши антителоларни аниқлаш, галанинг бутун тухум қўйиш даврида амалга оширилади. Ҳар 4 ҳафтада, қушлар галанинг 5 % дан (10 тадан кам бўлмаган, 200 тадан кўп бўлмаган) намуналар танлаб олинади. Ҳар ҳафтада, галанинг 1,25 % ни текшириш тавсия этилади, чунки айрим касаллик қўзғатувчиларига текшириш ҳар ҳафтада ўтказилиши лозим. 5.2.2.-1-жадвалда, галада тезда тарқалувчи касаллик қўзғатувчиларининг ва секин тарқалувчи ёки эҳтимол, барча галани зарарламайдиган касаллик қўзғатувчиларнинг таснифи келтирилган. Секин тарқалувчи касаллик қўзғатувчилари учун ҳар бир намуна алоҳида текширилади. Тезда тарқалувчи касаллик қўзғатувчилари учун, ҳар 4 ҳафтада танлаб олинган, ҳеч бўлмаганда, 20 % алоҳида намуналар текширилади. Зардобни нейтраллаш реакциясини ёки қаттиқ фазадаги иммунофермент текшириш усули (ELISA) қўлланилганида, барча намуналар алоҳида текширилиши ёки бир вақтда танлаб олинганларини 5 та намунадан бирлаштириш мумкин бўлади. 5.2.2.-1-жадвалда, касаллик қўзғатувчиларини аниқлашга керакли бўлган усуллар келтирилган.

Давлат ваколатли ташкилоти билан келишилган ҳолда, ҳеч бўлмаганда, кўрсатилганлари каби сезгирлик ва махсусликка эга бошқа турдаги усуллардан фойдаланиш мумкин.

5.2.2.-1.- жадвал

Касаллик қўзғатувчи	Ўтказиладиган текширувлар**	Вертикал юқиш йўли	Тез/секин тарқалиши
Кушларнинг аденовируслари, 1 гуруҳ	РДП, ИФА	ҳа	секин
Кушларнинг энцефаломиелит вируси	РДП, ИФА	ҳа	тез
Кушларнинг юқумли бронхит вируси	РТГА, ИФА	йўқ	тез
Кушларнинг ларинготрахеит вируси	РН, ИФА	йўқ	секин
Кушларнинг лейкоз вируси	Вируслар учун ИФА, антителолар учун РН, ИФА	ҳа	секин
Кушларнинг нефрит вируси	ИО	йўқ	секин
Кушларнинг ортороевируси	ИО, ИФА	ҳа	секин
Кушларнинг ретикулэндотелиоз вируси	РДП, ИФА	ҳа	секин
Жўжаларнинг анемия вируси	ИО, ИФА, РН	ҳа	секин
Тухум қўйишни пасайиш синдроми вируси	РТГА, ИФА	ҳа	секин
Кушларнинг инфекцион бурсит вируси	1-серотип: РДП, ИФА, РН 2-серотип: РН	йўқ	тез
Грипп А вируси	РДП, ИФА, РТГА	йўқ	тез
Марек касаллиги вируси	РДП	йўқ	тез
Ньюкасл касаллиги вируси	РТГА, ИФА	йўқ	тез
Куркаларнинг (кушларнинг) ринотрахеит вируси	ИФА	йўқ	секин
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	Ижобий тестни тасдиқлаш учун РА ва РТГА ИФА, РТГА	ҳа	секин
<i>Mycoplasma synoviae</i>	Ижобий тестни тасдиқлаш учун РА ва РТГА ИФА, РТГА	ҳа	тез
<i>Salmonella pullorum</i>	РА	ҳа	секин

РА: Агглютинация реакцияси
РДП: Гелдаги диффуз преципитация реакцияси. Ушбу усул ҳар кунги текширувлар учун ишлатилади
ИО: Имунбўйаш
РН: Вирусни нейтраллаш реакцияси
ИФА: Иммунофермент текшириш усули
РТГА: Гемагглютинацияни тормозлаш реакцияси

\*\* Ваколатли Давлат ташиклоти билан келишилган ҳолда бошқа усуллари қўллаш ҳам мумкин, аммо улар ҳеч бўлмаганда, кўрсатилганлар каби сезгирлик ва махсусликка эга бўлишлари лозим.

5.2.2.-2.-жадвал.

Галага SPF даражасини тақдим этиш ва ушбу даражадаги галани ушлаб туриш тартибларини схематик таърифи

Янги кушлар	Вертикал йўл билан юқадиган касаллик қўзғатувчиларининг йўқлиги аникланади
	Барча кушлар ҳаётининг 20 ҳафтасидан ошмасдан, кушларнинг лейкоз вируси йўқлиги ва унга қарши антителоларга текширилади
	Ҳаётининг 8 ҳафтасидан <i>Salmonella</i> spp. борлигига текширилади ва умумий клиник текширувлар ўтказилади
	20 ҳафталик ёшидан бошлаб, айрим касаллик қўзғатувчиларини аниклаш бўйича стандарт текширувлар ўтказилади
2-авлод	Кушлар ҳаётининг 20 ҳафтасидан ошмасдан, кушларнинг лейкоз вируси йўқлигига ва унга қарши антителоларга текширилади
	Ҳаётининг 8 ҳафтасидан <i>Salmonella</i> spp. борлигига текширилади ва умумий клиник текширувлар ўтказилади
	20 ҳафталик ёшидан бошлаб, айрим касаллик қўзғатувчиларини аниклаш бўйича стандарт текширувлар ўтказилади
3-авлод	Кушлар ҳаётининг 20 ҳафтасидан ошмасдан, кушларнинг лейкоз вируси йўқлигига ва унга қарши антителоларга текширилади
	Ҳаётининг 8 ҳафтасидан <i>Salmonella</i> spp. борлигига текширилади ва умумий клиник текширувлар ўтказилади
АГАРДА ҲАММА ТЕКШИРУВЛАРНИНГ НАТИЖАЛАРИ ҚОНИҚАРЛИ БЎЛСА, ГАЛАГА SPF ДАРАЖАСИ БЕРИЛАДИ	
3-авлод	20 ҳафталик ёшидан бошлаб, айрим касаллик қўзғатувчиларини аниклаш бўйича стандарт текширувлар ўтказилади
	Тухум қўйганидан кейин, тик йўл билан юқадиган касаллик қўзғатувчиларига текширувлар ўтказилади
Кейинги авлод	12 ва 20 ҳафталик кушлардан 5 % танлаб олинганларида, кушларнинг лейкоз вируси ва айрим юқумли касаллик қўзғатувчиларининг йўқлигига текширилади
	Ҳаётининг 8 ҳафтасидан <i>Salmonella</i> spp. борлигига текширилади ва умумий клиник текширувлар ўтказилади
	20 ҳафталик ёшидан бошлаб, айрим касаллик қўзғатувчиларини аниклаш бўйича стандарт текширувлар ўтказилади
	Тухум қўйганидан кейин, тик йўл билан юқадиган касаллик қўзғатувчиларига текширувлар ўтказилади

Тухумларни охирги йиғиб олинганидан сўнг, 5.2.2.-1-жадвалда кўрсатилган, вертикал йўл билан юкувчи касаллик қўзғатувчилари йўқлигини тасдиқлаш учун якуний текширувлар амалга оширилади. Тухумларни охирги йиғиб олинганидан сўнг, ҳеч бўлмаганда, 4 ҳафта давомида, текширишлар учун галанинг 5 % (10 тадан кам бўлмаган, 200 тадан кўп бўлмаган) танлаб олинади. 4 ҳафталик давр мобайнида, гуруҳдаги ҳар бир кушдан кон намуналари олинади, бунда, ҳеч бўлмаганда, кушларнинг 1,25 % да (25 % намуналар) намуналарни, тухумларни охирги йиғиб олинганидан сўнг, 4 ҳафта ўтганидан кейин танлаб олинади. Зардоб намуналарини, вертикал йўл билан юкадиган касаллик қўзғатувчилари (5.2.2.-1.-жадвалга қаралсин) борлигига, кўрсатилган усуллар ёрдамида текширилади. Агарда намуналарни танлаш ҳар ҳафтада амалга оширилса, бу даврда 1,25 % дан (25 % намуналар) кам бўлмаган кушларда текширишлар ўтказилади. Муқобил сифатида, тухумларни охирги йиғиб олинганидан сўнг, 4 ҳафта ичида қон ва/ёки текширишларга мувофиқ келадиган бошқа материаллар танлаб олинади, ҳеч бўлмаганида, галани 5 % да вертикал йўл билан юкадиган касаллик қўзғатувчиларига, валидация қилинган нуклеин кислоталар амплификацияси (2.6.21) усуллари ёрдамида текширилади.

#### МАХСУС КАСАЛЛИК ҚЎЗҒАТУВЧИСИ АНИҚ- ЛАНГАН ҲОЛЛАРДА АМАЛГА ОШИРИЛАДИГАН ҲАРАКАТЛАР

Агарда гала, 5.2.2.-1-жадвалда кўрсатилган секин тарқалувчи касаллик қўзғатувчиси билан зарарланганлиги аниқланса, қўзғатувчи борлиги аниқланган намуна танлаб олинган суткадан олдинги 4 ҳафта ичидаги даврда галадан олинган барча материаллар қоникарсиз ҳисобланади. Ўхшаш ҳолда, агарда гала, 5.2.2.-1-жадвалга кўрсатилган тез тарқалувчи касаллик қўзғатувчиси билан зарарланганлиги аниқланса, қўзғатувчи борлиги аниқланган намуна танлаб олинган суткадан олдинги 2 ҳафта ичидаги даврда галадан олинган барча материаллар қоникарсиз ҳисобланади. Шундай материаллардан ишлаб чиқарилган ҳар қандай ва SPF материалларини ишлатиш мажбурий бўлган маҳсулотлар яроқсиз деб ҳисобланади. Ушбу материаллардан фойдаланган ҳолда ўтказилган барча сифат назорати синовлари бекор қилинади.

Ишлаб чиқарувчилар барча тухум истъеомчиларини, зарарланиш аниқланганлиги тўғрисида, эпидемия тарқалиши бошланиши билан иложи борица тезроқ ха-бардор этишга мажбурдирлар.

Ҳар қандай маълум бир касаллик қўзғатувчиси билан зарарланганлиги тасдиқланган ҳар бир гала, SPF даражасини қайта ола олмайди. Охирги манфий намунагача бўлган 4 ҳафталик даврда ёки ундан сўнг олинган галанинг ҳар қандай авлоди SPF даражасига киритилиши мумкин эмас.

#### 5.2.3. ТИББИЁТДА ҚўЛЛАНИЛАДИГАН ВАКЦИНАЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚА- РИШ УЧУН ҲУЖАЙРА – ПРОДУЦЕНТЛАРИ

Ушбу бўлим, тиббиётда қўлланиладиган вакциналарни ишлаб чиқаришда ҳужайра-продуцентлари сифатида фойдаланиладиган диплоид ҳужайралар линияси ва узлуксиз ҳужайралар линиясига тааллуқли. Рекомбинант ДНК технологияси ёрдамида тайёрланган вакциналар билан боғлиқ қўшимча саволлар, “*Рекомбинант ДНК-технологияси ёрдамида олинган маҳсулотлар*” (0784) фармакопея мақоласида таърифланган. 5.2.3.-1.-жадвалда турли босқичларда ўтказилиши керак бўлган синовлар кўрсатилган (экиладиган ҳужайралар культураси, асосий ҳужайралар банки (МСВ), ишчи ҳужайралар банки (WCB), ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган ҳужайраларнинг юқори ёки энг юқори даражада икки баробар кўпаядиган популяциясига мувофиқ келадиган тайёр маҳсулотнинг ҳужайралари (ЕОРС) ёки кенгайтирилган ҳужайралар банки (ЕСВ)). Қуйида ҳужайралар линиясидан фойдаланиш ҳамда текшириш усуллариининг умумий шартлари келтирилган. Алоҳида вакциналарни ишлаб чиқаришда қўлланиладиган асосий (бирламчи) ҳужайралар ёки ҳужайралар культураси банкни ташкил қилмасдан бир неча бор қайта пассаж қилинган ҳужайраларга қўйиладиган талаблар, хусусий фармакопея мақолаларида келтирилган.

**Диплоид ҳужайралар линияси.** Диплоид ҳужайралар линияси юқори, аммо *in vitro* шароитда чегараланган кўпайиш қобилиятига эга.

**Узлуксиз ҳужайралар линияси.** Узлуксиз ҳужайралар линияси *in vitro* шароитда чексиз кўпайиш қобилиятига эга бўлади; кўпинча ҳужайралар кариотипида бирламчи ҳужайраларга нисбатан фарқларга эга бўлади. Уларни соғлом тўқима ёки ўсма, ёки сут эмизувчи, ёки ҳашо-ратлардан олиш мумкин.

Агар, давомий ҳужайра линияларининг канцероген потенциали тадқиқотларда тасдиқланган бўлса, улардан фойдаланиш билан боғлиқ назарий хавфлар мавжуд бўлади. Бу хавфлар вакцинадаги ҳўжайин-ҳўжайранинг ДНК қолдигини потенциал биологик фаоллиги билан боғлиқ. Агар, ҳўжайра ДНКсида вирус-ДНКси ёки про-вирусининг геноми (ёки хромосомага бириккан ёки хромосомадан алоҳида жойлашган) мавжуд бўлса, ҳўжайин-ҳўжайра ДНК-қолдигини юктириш хавфига эга бўлиши мумкин. Бундан ташқари, агар, ҳўжайра субстрати канцероген бўлса, онкогенлигининг потенциал хавфи мавжуд бўлади.

Давомий ҳўжайра линиясида ишлаб чиқариладиган вакциналар, уларни канцероген эканлиги ёки йўқлигидан қатъий назар, хавфни баҳолаш ва камайтириш, тайёр маҳсулотда ҳўжайин ҳўжайранинг ДНК қолдигининг муқобил мезонларини аниқлаш ва ҳўжайин ҳўжайра оксилларининг консистенциясини баҳолашни, ҳўжайра продуцентининг яроқчилигини аниқлаш учун амалга ошириш зарур.

**Ҳўжайра банки тизими.** Вакциналарни диплоид ҳўжайралар линияси ва узлуксиз ҳўжайралар линиясидан фойдаланиб ишлаб чиқариш, ҳўжайра банк тизимига асосланган. *In vitro* ҳўжайралар ёши, МСВ орқали ҳисобланади. Ҳар бир WCB, бир ёки бир нечта МСВ контейнерларидан фойдаланган ҳолда тайёрланади. Кон-

тейнерлардан фойдаланишда, келиб чиқиши ва тарқатилиши эҳтиёткорлик билан ҳужжатлаштирилади.

**Одам ва ҳайвонлардан олинадиган муҳит ва моддалар.** Ажратиб олиш ва кейинчалик кўпайтириш учун қўлланадиган озик муҳитларнинг таркиби батафсил ёзиб олинади. Уларда фойдаланиладиган одам ёки ҳайвонлардан олинган моддалар ёт агентларни тутмаслиги лозим (2.6.16) ва 5.1.7 Вирусли хавфсизлик умумий фармакопея мақоласига мувофиқ келиши лозим.

Агар донор альбуминидан фойдаланилса, унинг “Донор альбумин эритмаси” (0255) фармакопея мақоласига мувофиқлиги таъминланиши лозим.

Агарда, қорамол зардобини қўлланилса, у “Қорамол зардобини” (2262) хусусий фармакопея мақоласи талабларига жавоб бериши зарур.

Агар, ҳужайра культурасини тайёрлашда ишлатиладиган трипсин рекомбинант келиб чиқишга эга бўлмаса, уни тегишли усуллар билан микоплазмалар ва вирусларнинг йўқлигига текширилади.

**Экиладиган ҳужайралар культураси.** Экиладиган ҳужайралар культурасининг яроқчилигини баҳолаш учун фойдаланиладиган маълумотлар, мавжуд бўлган жойда, унинг манбаи, тарихи ва тавсифи тўғрисидаги маълумотларни ўз ичига олади.

**Ҳужайралар манбаи.** Одам ҳужайралари линияси учун донор тўғрисидаги қуйидаги маълумотлар қайд этилади: этник ва жугрофий келиб чиқиши, ёши, жинси, умумий физиологик ҳолати, ишлатилган тўқима ёки аззоси, патоген микроорганизмларни аниқлаш бўйича ўтказилган ҳар қандай текширувларнинг натижалари.

Ҳайвон ҳужайралар линияси учун ҳужайралар манбаи бўйича қуйидаги маълумотлар қайд этилади: ҳайвон тури, линияси, кўпайтириш шароитлари, жугрофий келиб чиқиши, ёши, жинси, умумий физиологик ҳолати, ишлатилган тўқима ёки аззоси, патоген микроорганизмларни аниқлаш бўйича ўтказилган ҳар қандай текширувларнинг натижалари.

Нейрон ҳужайраларини келиб чиқишида, масалан, нейробластома ва P12 ҳужайра линиялари, уларда ғоваксимон энцефалопатия касаллиги қўзғатувчилари тўпланиши сабабли, бундай ҳужайралардан вакциналарни ишлаб чиқаришда фойдаланилмайди.

**Ҳужайралар тарихи.** Бу ҳолда қуйидаги маълумотлар қайд этилади: бирламчи ҳужайраларни ажратиб олишда қўлланилган усул, ундириш усуллари ва МСВ ни яратишда фойдаланилган ҳар қандай бошқа процедуралар, хусусан, ҳужайрлар культурасига ёт агентларни тушириши мумкин бўлган ҳолатлар.

Ҳужайраларни кўпайтиришда олдин қўлланилган озик муҳитларнинг таркибий қисмлари, масалан, ҳай-вондан олинадиган моддаларнинг манбаи тўғрисидаги маълумотлар тўлиқ бўлмаслиги мумкин. Агарда бу асосланган ва рухсат этилган бўлса, шундай культуралардан фойдаланган ҳолда ташкил этилган ҳужайра банклари вакциналарни ишлаб чиқаришда ишлатилиши мумкин.

**Экиладиган ҳужайрлар культурасини тавсифи.** Бунда қуйидаги хусусиятлар аниқланади:

(1) ҳужайралар хоссалари қуйидаги усуллардан фойдаланган ҳолда, масалан, изоферментлар таҳлили, *in vitro* иммунохимёвий усуллар, нуклеин кислоталарини изини ажратиб олиш ва нуклеин кислоталарининг амплификацияси (NAT) усуллари;

(2) ҳужайраларнинг ўсиш тавсифи ва уларнинг морфологик хоссалари (оптик ва электрон микроскопия);

(3) кариотипи — диплоид ҳужайрлар линияси учун;

(4) *in vitro* ҳаётининг давом этиш муддатини назарда тутган ҳолда, популяция микдорини икки марта ортиши — диплоид ҳужайрлар линиялари учун.

**Ҳужайра-продуцентларнинг барқарорлиги.** Кўзланган сақлаш шароитларида ҳужайралар линияларининг муқобил яшовчанлиги тасдиқланган бўлиши лозим. Ҳужайралар линиясидан фойдаланган ҳолда ишлаб чиқариладиган ҳар бир препаратга, мўлжалланган фойдаланиш муддатининг бошланғич ва охириги пассажининг турли даражасидаги ҳужайраларда ва/ёки популяцияни икки марта кўпайиш даражасида, доимо ишлаб чиқарилиши мумкинлигини тасдиқлаш керак бўлади.

**Бегона инфекцион агентлар.** Вакцинларни ишлаб чиқаришда қўлланиладиган ҳужайра линияларида, бегона инфекцион агентларнинг мавжудлиги синовлари хавфни баҳолаш асосида ўтказилиши лозим. Мос келувчи рухсат этилган ҳужайраларни танлашда, ҳужайра продуцентининг келиб чиқиши ҳамда ишлаб чиқариш жараёнида ёки ҳайвон ёки ўсимлик манбаи хом ашёдан тасодифий тушиб қолиши мумкин бўлган потенциал ёт агентларни ҳисобга олиш зарур. Ёт агентларни аниқлаш учун синовлар 5.2.3.-1-жадвалда келтирилганларга мувофиқ амалга оширилади, аммо асосий ҳужайралар банки (МСВ) ёки ишчи ҳужайралар банки (WCB) даражасида ўтказиладиган кўпгина муқобил синов усуллари ҳам мавжуд. Ҳар қандай ҳолатда, ҳар бир синов асосланган бўлиши ва 5.2.3.-1-жадвалда келтирилган хавфсизлик даражасига олиб келиши керак. Ҳозирги вақтда янги, кенг имкониятларга эга бўлган сезгир молекуляр усуллар мавжуд, жумладан, салмоқли параллел секвенация (MPS), бир қанча вирус оилалари учун дегенератив поли-мераз занжирли реакция (PCR) ёки тасодифий прай-мирлаш (секвенация билан боғлиқ ёки боғлиқ бўлмаган) усуллари, ДНК-микрочипларини гибридизацияси ва масс-спектрометрия. Ваколатли орган рухсатига биноан ушбу усуллар, *in vivo* усулларига ёки махсус NAT синовларига муқобил сифатида ёки *in vitro* культурал усулларига қўшимча/муқобил бўлиши мумкин. Ҳужайра линиялари ва бегона вирусларни келиб чиқиши ва кўпайтирилишида, маълум бир вирусларни йўқ қилиш/инактивациялаш жараёнлари ҳисобга олинishi зарур. Маълумки ушбу вируслар ҳар доим биологик турларни зарарлайди, масалан, макак-резуслардаги одамсимон маймунларнинг 40 вируси, хашорат ҳужайра-раларидаги Flock house вирус ёки ишлаб чиқариш жараёнида бундан ташқари, ҳайвон ёки ўсимлик манбаи хомашёдан тасодифий тушиб қолиши мумкин бўлган вируслар. Ҳашоратлардан ажратиб олинган ҳужайра линияларида, хашоратларнинг биологик турига тегишли бўлган вируслар ва арбовирусларга (бўғимоёқлилар ташувчи вируслар) синовлар ўтказилади. Синовдан ўтказиладиган вируслар тўплами, шу кундаги илмий билимлар ҳолатига мувофиқ танлаб олинади. Эндоген ретровирус қолдиқлари аниқланадиган ҳужайра линия-ларини (масалан, кемирувчиларнинг ҳужайралари), қайта транскриптаза билан текшириш талаб этилмайди, чунки у мусбат бўлади. Демак, ушбу эндоген ретровирус қолдиқлари юқумли ёки юқумли эмаслигини аниқлаш учун синовлар ўтказилиши лозим.

Юқумли ретровируслар мавжудлиги аниқланган ҳужайралар линиялари, агар бошқача асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, вакциналарни ишлаб чиқариш учун яроқли ҳисобланмайди.

## Хужайра линияларининг синовлари

Синовлар	Бирламчи хужайралар	Хужайраларнинг асосий банки (МСВ)	Хужайраларнинг ишчи банки (WCB)	Ишлаб чиқаришда ишлатиладиган популяциянинг икки баробар кўпая олиш даражасидаги ёки унданда кўпроги
<b>1. ЧИНЛИГИ ВА ТОЗАЛИГИ</b>				
Морфологияси	+	+	+	+
Чинлиги	+	+	+	+
Кариотиби (диплоид хужайралар қатори)	+	+	+(1)	+(1)
Ҳаётининг давомийлиги (диплоид хужайралар қатори)	-	+	+	-
<b>2. БЕГОНА АГЕНТЛАР</b>				
Бактерия ва замбуруғлар билан зарарланиши	-	+	+	-
Микобактериялар	-	+(2)	+(2)	-
Микоплазмалар	-	+	+	-
Спироплазмалар <sup>(3)</sup>	-	+	+	-
Электрон микроскопия	-	+(4)	-	+(4)
Хужайра культураларини бегона агентларга текшириш (яшовчан хужайралар ёки эквивалент хужайралар лизатлари билан)	-	+	+	+
Янги туғилган сичқонлар ва тухумларда текшириш	-	-	+(5)	+(5)
Махсус вирусларни NAT усулида текшириш	-	+(6)	+(6)	+(6)
Кенг молекуляр усуллардан фойдаланган	+(7)	+(7)	+(7)	+(7)
Ретровируслар	-	+(4)	-	+(4)
<b>3. КАНЦЕРОГЕНЛИГИ</b>				
Канцерогенлиги	+(8,9)	-	-	+(8)

(1) Ҳар бир ишчи хужайралар банки (WCB) диплоид тавсифи аникланади. Аммо бунда ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган хужайраларнинг имкон қадар ёки унданда юқори кўпайиш даражасидан фойдаланилади.

(2) Агар, хужайралар *Mycobacterium tuberculosis* ёки бошқа тур инфекцияларга сезгир бўлса.

(3) Агар, ҳашорат хужайралари ва ўсимлик манбали материаллардан фойдаланилган бўлса.

(4) Синовлар асосий хужайралар банки (МСВ) учун, аммо популяцияни икки марта кўпайишини энг юқори даражасидаги хужайра-лардан фойдаланилиб, ўтказилади.

(5) Синовлар ҳар бир ишчи хужайралар банки (WCB) учун, аммо популяцияни икки марта кўпайишини энг юқори даражасидаги хужайралардан фойдаланилиб, ўтказилади.

(6) Эхтимолый ифлослантирувчи моддаларга (масалан, вируслар) махсус текширишлар хавфни баҳолашга мувофиқ ўтказилиб, бунда хужайраларнинг келиб чиқиши ва ишлаб чиқариш жараёнлари ёки ҳайвон ёки ўсимлик манбали хомашёлардан фойдаланилганида тасо-дифан тушган потенциал ёт агентларга асосланади. Текширишларнинг тегишли босқичлари хавфни баҳолаш асосида танлаб олиниши лозим.

(7) Ушбу усуллардан *in vivo* синовлари ва махсус NAT усулига ёки *in vitro* культурал синовларига қўшимча ёки муқобил сифатида, хавфни баҳолаш асосида ва ваколатли орган билан келишган ҳолда фойдаланиш мумкин. Текширишларнинг тегишли босқичлари хавфни баҳолаш асосида танлаб олиниши лозим.

(8) MRC-5, WI-38 ва FRhL-2 хужайра линиялари онкоген эмас деб тан олинган, шу сабабли уларни текширилиши талаб этилмайди. Онкоген деб тан олинган ёки тахмин қилинган хужайра линияларида (масалан, CHO ва BHK-21) текширишлар ўтказилмайди.

(9) Синовлар бошланғич хужайраларда, аммо, ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган хужайраларнинг даражаси ёки икки баробар кўпая оладиган энг юқори даражасидан фойдаланиб, ўтказилади.

**Канцерогенлик.**

Канцерогенлик, бу ушбу хужайра линияларининг иммунотанқислиги мавжуд/иммунитети пасайган ҳайвонларга (одатда, кемирувчилар) интакт тирик хужайралар инъекция қилинганда ўсма чакира олиш хусусияти ҳисобланади. Канцерогенликка текширишлар вакцинларни ишлаб чиқаришда ишлатиладиган хужайралар даражаси ёки икки баробар кўпая оладиган энг юқори даражасидан фойдаланиб ўтказилади.

MRC-5, WI-38 ва FRhL-2 хужайра линиялари онкоген эмас деб тан олинган, шу сабабли уларни қўшимча текшириш шарт эмас. Канцероген деб тан олинган хужайра

линияларини (масалан, CHO) хужжатлаштириш талаб этилмайди.

Хужайра линияларининг канцерогенлигини аниклаш учун ва онкоген компонентларни йўқлигини кўрсатиш мақсадида, ДНК дан тозаланган хужайралар линиялари ва/ёки хужайралар линиялари лизатидан фойдаланиб, онкогенлик учун текширишлар ўтказилиши зарур. Олинган натижалар вакциналарни ишлаб чиқаришда хужайра линияларидан фойдаланиш учун хавф таҳлилининг бир қисми сифатида фойдаланилади. TPD<sub>50</sub> аниклаш (ҳайвонларнинг 50 фоизда ўсма чакирувчи микдори) ва ўзига хос хусусиятларга эга метастазлар ҳосил қилиш қобиля-яти,

хавф таҳлилини қисми сифатида қўлланилиши лозим.

Онкоген фенотип билан мукамал ва ишончли корреляцияни кўрсатишдаги қийинчиликларга қарамай, хужайра продуцентининг бошқа хоссаларини, жумладан, юмшоқ агарли гелларда ўсиши, сичконларда инвазив ўсишни кучайтириш хоссаси ва/ёки ЗТЗ хужайраларнинг трансформациясини кучайтириш қобилиятини тавсифлаш учун қўшимча *in vitro* текширишлар ўтказилиши зарур.

**Хўжайин-хужайранинг ДНКсини қолдиғи.** Узлуксиз хужайра линияларида ишлаб чиқариладиган ҳар бир муайян вакцина учун, хўжайин-хужайра ДНКсининг қолдиғи текширилган бўлиши ва охириги маҳсулотда, хавфни баҳолашга асосланган, унинг мақбул бўлган юқори чегараси белгиланган бўлиши керак, бунда қуйидагилар ҳисобга олинади:

(1) хужайра продуцентининг табиати (канцерогенлиги, онкогенлик даражаси) ва унинг келиб чиқиши (одам/ одам бўлмаган);

(2) ишлаб чиқариш жараёнида хўжайин-хужайра ДНКсининг қолдиғи билан боғлиқ потенциал биологик фаоллигини (онкогенлиги, юкумлиги) инактивация қилиш учун амалга ошириладиган ҳар қандай ҳаракат (масалан, бетапропиолактон ва/ёки ДНКза каби кимёвий агентлар билан ишлов бериш);

(3) хўжайин-хужайра ДНКсининг қолдиғи билан зарарланиш даражаси ва миқдорини камайитириш жараёнининг лаёқати;

(4) вакцинани мақсадга мувофиқ ишлатилиши (масалан, киритиш йўли);

(5) хўжайин-хужайра ДНКсининг қолдиғи миқдорини аниқлаш учун ишлатиладиган усул.

Умуман, парентерал вакциналарни тозалаш жараёнида, охириги маҳсулотларда хўжайин-хужайра ДНКсининг қолдиғи дозасида 10 нг дан кам даражага пасайтирилади, аммо, рухсат этилган чегараси ваколатли орган томонидан тасдиқланган бўлиши зарур.

Баҳоловчи текширишлардан сўнг (масалан, ДНК ўлчамли бўйича айнан бир хил тақсимланишини қўлаб қўқиларга текширишлар) ва хўжайин-хужайра ДНКсининг қолдиғини кутилган даражагача камайиш жараёнининг такрорланувчанлигини кўрсатиш, бунда ваколатли орган рухсатига биноан хўжайин-хужайранинг ДНК қолдиғини текшириш талаб этилмайди.

**Хромасомалар тавсифи.** Диплоид хужайралар линия хромасомаларнинг диплоид тўпламига эга эканлиги тасдиқланиши лозим. Агарда, йиғилган биомассани қайта ишлашда зарарланмаган хужайраларни йўқотиш жараёни валидация қилинмаган бўлса, диплоид хужайралар линиялар кариотипини таҳлил қилиб батафсилроқ тавсифлаш мумкин бўлади. Синовлар, хужайраларнинг ҳаёт даври давомидаги тенг ораликларда олинган 4 пассажнинг намуналарида ўтказилади. Хромасомаларни аниқ ҳисоби ва гиперплоидия, гипоплоидия, полиплоидия, шикастланган ва тузулма аномалияларининг частоталарини ўрганиш учун метафазадаги энг камида 200 хужайрани текшириш керак бўлади.

MRC-5, WI-38 ва FRhL-2 хужайра линиялари дип-лоид деб тан олинган ва етарли ҳажмда тавсифланган; агарда, улар ирсий модификацияларга учрамаган бўлса, уларнинг қўшимча тавсифланиши зарур бўлмайди.

**ХУЖАЙРА КУЛЬТУРАЛАРИНИ ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ**

**Морфологияси:** хужайралар морфологияси айнан бирхиллиги тавсифланган ва хужжатлаштирилган бўлиши лозим.

**Чинлиги.** Хужайраларни идентификациялаш учун нуклеин кислоталарнинг кетма-кетлиги ва қуйидагиларнинг тегишли танлови қўлланилади:

(1) биокимёвий тавсифлар (изофермент таҳлил);

(2) иммунологик тавсифлар (гистомослик антигенлар, *in vitro* иммунокимёвий текширишлар);

(3) цитогенетик маркерлари;

(4) NAT.

**Бегона (контаминацияловчи) хужайралар.** Нуклеин кислоталар нуклеотидларининг кетма-кетлигини аниқлаш, идентификация қилиш ҳамда бегона хужайраларнинг йўқлигини тасдиқлаш мақсадида ўтказилади.

**Бактерия ва замбуруғлар.** МСВ ва ҳар бир WCB стериллик учун синовларга (2.6.1) жавоб бериши лозим. Ҳар бир озиқ муҳит учун синовларда хужайралар культурасининг 10 мл супернатантдан фойдаланилади. Синов 1 % контейнерда ёки ҳеч бўлмаганида, 2 та контейнерда текширилади.

**Микобактериялар.** Агарда, хужайралар *Mycobacterium tuberculosis* инфекцияси ёки бошқа турларига сезгир бўлса, МСВ ва ҳар бир WCB микобактериялар мавжудлигига текширилади (2.6.2). Агар бундай таҳлил тасдиқланган ва қўпайтириш усули билан солиштирилдиган бўлса, қўпайтириш усулига муқобил сифатида NAT (2.6.21) дан фойдаланиш мумкин.

**Микоплазмалар** (2.6.7). МСВ ва ҳар бир WCB микоплазмалар учун синовларга мувофиқ келиши лозим. Текширишлар бир ёки ундан ортик контейнерларда амалга оширилади.

**Спиролазмалар.** Спиролазмалар, хужайра продуцентларига ўсимлик асосидаги хом ашё ёки хашоратларнинг хужайра линияларидан фойдаланилган вақтда тушиб зарарлаши мумкин. МСВ ва ҳар бир WCB, заруриятга қўра, ваколатли орган томонидан рухсат этилган ва тасдиқланган усул билан спиролазмалардан тозаланган бўлиши лозим. Шунингдек, микоплазмаларни (2.6.7) аниқлашга мўлжалланган NAT усуллари, ваколатли орган билан келишилган ҳолда спиролазмаларни аниқлаш учун ҳам қўлланилиши мумкин. Бу текширишлар бир ёки ундан ортик контейнерларда ўтказилади.

**Электрон микроскопия (хашоратлардан ажратиб олинган хужайралар линиялари).** МСВ, ёт агентлар мавжудлигига электрон микроскопия усули ёрдамида текширилади. Хужайралар линиялари, одатда, ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган ҳароратда сақланади ва уларни мумкин қадар ёки икки баробардан юқори қўпайиш даражасига етганида танлаб олинади. Шу билан бирга, хашоратлардан ажратиб олинган хужайра линияларини ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган ёки унданда юқори ҳароратда ушлаб турилади ва қайта ишлашнинг хужайралар линияларини ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган ҳароратдан юқори ёки паст шароитларда сақлаб турилади, улар бошқа турдаги ишлов беришларга, масалан, кимёвий стресс-омилларга таъсир эттирилади. Ваколатли ташкилот сақлаш ҳарорати ва ишлов бериш турлари билан бир қаторда, секцияланган хужайраларнинг миқдорини белгилаб беради.

**Хужайра культураларида бегона агентлар мавжудлигига текшириш.** Сут эмизувчилар учун, яшовчан хужайралар (камида,  $10^7$  хужайралар) ёки унга эквивалент хужайралар лизати, уларнинг супернатант культурасида биргаликда ўстирилади (яшовчан хужайралар учун) ёки қуйидаги бир қаватли культураларга уланади



(хужайралар лизати учун):

- (1) одамнинг диплоид хужайралари;
- (2) маймунларнинг ўзгармаган буйрак хужайралари;
- (3) одам ва маймунлардан фаркли турларнинг хужайра продуцентларининг алоҳида серияси.

Ҳашоратларнинг хужайралар линияси бошқа бир қаватли, жумладан, одам, маймуннинг хужайралар тизимида уланади ҳамда ишлаб чиқаришда фойдаланилиши бўйича фарқ қиладиган, ҳашорат вирусларига мос келадиган, ҳеч бўлмаганида, битта хужайра линияси одам арбовирусларини аниқлашга имкон беради (масалан, ВНК-21).

Биргаликда ўстириладиган хужайра культураси (яшовчан хужайралар учун) ёки инокуляция қилинган хужайра культуралари (хужайра лизати учун) учун вируслар мавжудлигига, энг камида 2 ҳафта давомида, уларнинг цитопатик таъсири ёрдамида кузатиб борилади. Агар, хужайра культураси одам ёки маймун цитомегаловирусининг ўсишини ушлаб туриш хоссасига эга бўлса, одам диплоид культурасини энг камида 4 ҳафта давомида кузатилади. Одам ёки маймун цитомегаловирусини аниқлаш мақсадида, одам диплоид хужайраларининг 4-ҳафталик кенгайтирилган хужайра культураси NAT (2.6.21) усулини қўллаш орқали алмаштирилиши мумкин. Агарда, қўшимча 2 ҳафта давомида хужайра культураларини соғлом сақлаб туриш қийин бўлган ҳолатларда, вирус агентларини аниқлаш учун янги мухит қўлланилишига ёки 2 ҳафтадан сўнг янги культурага қайта экишга тўғри келади. Кузатувнинг охиригидан, хужайра культураларини супернатантларида гемагглютинацияловчи вирусларнинг ёки яшовчан хужайраларда гемадсорбциялови вирусларни аниқлаш денгиз чўчкаси эритроцитларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилади. Бунинг учун денгиз чўчкаси эритроцитларини  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  ҳароратда 7 суткадан ортиқ бўлмаган муддатда сақлаш мумкин. Культураларни ярмини  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  ҳароратда 30 мин, қолган ярмини  $20-25^\circ\text{C}$  ҳароратда 30 мин давомида инкубация қилинганидан сўнг текшириш амалга оширилади. Гемагглютинацияловчи вируслар учун синовлар арбовируслар учун тўғри келмайди.

Агар, ҳеч бўлмаганда 80 % хужайра культураларининг яшовчанлиги сақланиб қолса, текширишлар ишончли ҳисобланади. Хужайра продуцентига ҳеч қандай ёт агент белгилари аниқланмаганини текшириш тасдиқланиши лозим.

**Ретровируслар.** Хужайра линиясида ретровирус қолдиқларини ишлаб чиқараётганини тасдиқлаш учун, бу қолдиқлар куйидаги усуллардан фойдаланган ҳолда аниқланади:

(1) Қайта транскриптаза таъсирида (PERT) (2.6.21) маҳсулоти ҳосил бўлишини миқдорий аниқлаш хужайралар банки супернатантида амалга оширилади. Бунда ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган хужайраларни икки баробар кўпайишининг юқори даражасида ёки ундан ҳам кўпрогидан фойдаланилади;

(2) трансмиссион электрон микроскопия.

(1) ва/ёки (2) текширишлардаги ижобий натижа ҳолатида, зарарланишга текширишни мумкин бўлган одам хужайраларида, супернатантда PERT таҳлил билан бирга ўтказилади.

Агар бу хужайра линиялари ретровирус зарраларини (масалан, кемирувчи хужайра линияларини) ҳосил қилса, у ҳолда куйидаги таҳлиллар ёрдамида ретровирусларнинг мавжудлиги текширилади.

– трансмиссион электрон микроскопия

– зарарланишга текширишни, рухсат этилган одам хужайраларида ва тегишли қўшимча хужайраларда (масалан, СНО хужайралар продуценти учун *Mus dunni* ёки SC-1 хужайралари) супернатантдаги PERT таҳлили билан бирга, бундан истисно ҳолатлар, қайта транскриптаза учун амплификация хужайралари ижобий бўлса, бундай ҳолатда, ҳисоблаш пиллақча таҳлили ёки флюоресцент фокус таҳлилидан фойдаланиб амалга оширилади.

PERT усулининг сезгирлиги жуда юқори эканлиги сабабли, мусбат сигналнинг интерпретацияси хато бўлиши мумкин ва хужайра-продуцентларни яроқлилиги тўғрисидаги қарор ҳамма бор бўлган маълумотлардан келиб чиқиб қабул қилинади.

**Янги туғилган сичқончалардаги текширишлар.** Агар, ушбу хужайра продуцентига қўлланилган барча чоралар хавфнинг камайишини таъминласа ва бу хавфни баҳолаш ҳолатида кузатилса, синов амалга оширилади.

24 соатгача бўлган муддатда янги туғилган сичқончаларга  $10^7$  яшовчан хужайралар ёки 2 литр супернатант культурасидаги хужайра лизати киритилади. Бунда ҳайвонлар сони 10 та дан кам бўлмаслиги керак;

Қорин бўшлиғига камида 0,1 мл ва интрацеребровентрикуляр тарзда 0,01 мл киритилади.

Янги туғилган сичқончалар камида 4 ҳафта давомида кузатилади. Агар, улар касал бўлиб қолса ёки метёрдан четланиш аниқланса, касалликнинг сабабини аниқлаш учун текширилиши лозим. Агар, қандайдир ёт агентнинг ҳеч қандай белгилари кузатилмаса, хужайра продуценти текширишдан ўтган ҳисобланади. Агарда, ҳар бир гуруҳда, 80 % дан кам янги туғилган сичқончалар соғлом қолса ва кузатув охирига қадар тирик қолса, текшириш ишончсиз деб ҳисобланади.

**Қуш эмбрионларида текширишлар (фақатгина қушларнинг хужайра продуцентларига мос келади).** Агар хавфни баҳолаш, маълум бир хужайра продуцентига қўлланиладиган умумий синов тўпламини ҳисобга олган ҳолда, хавфни камайишини таъминласа, синов амалга оширилади.  $10^6$  яшовчан хужайралар ёки супернатант культурасидаги хужайра лизатининг эквивалентини 9-11 кунлик ёшдаги SPF ўнта товуқ тухумининг (5.2.2) эмбрионини аллантоис қопчасига ва 5-7 суткалик SPF ўнта товуқ тухумининг эмбрионини сариклик қопчасига инокуляция қилинади. Эмбрионларни 5 суткадан кам бўлмаган муддатда инкубация қилинади. Сут эмизувчилар ва қушларнинг эритроцитларидан фойдаланган ҳолда, аллантоис суякклигида гемагглютининларнинг мавжудлиги текширилади. Текширишлар ( $5 \pm 3^\circ\text{C}$  ва  $20-25^\circ\text{C}$  ҳароратда ўтказилади) ҳамда натижалар 30-60 мин дан кейин ҳисобга олинади. Агар, қандайдир ёт агентнинг мавжудлиги тасдиқланмаган бўлса, хужайра продуценти текширишдан ўтган ҳисобланади. Агарда, 80 % дан кам эмбрионлар соғлом қолса ва кузатув охирига қадар тирик қолса, тадқиқот ишончсиз деб ҳисобланади.

**Махсус вирусларга текширишлар.** Текширилиши керак бўлган махсус вируслар рўйхати, 5.1.7. *Вирус хавфсизлиги* умумий бўлимида батафсил баён этилган тамойилларга мувофиқ, вирусли контаминация хавфини баҳолашга асосланган ҳолда аниқланади ва хужайраларни келиб чиқиши ҳамда вирус билан контаминациясининг потенциал манбаларини (масалан, ҳайвон ёки ўсимликдан олинган хом ашё) ҳисобга олади (лекин чегараламайди). NAT (2.6.21) синовлари хужайраларда олдиндан амплификация ўтказиб ёки ўтказмасдан амалга оширилади. Ҳашоратлар хужайра линияларига нисбатан,

NAT (2.6.21) ёки сичқонлар, каламушлар ёки оғмахонларда антителоларни ишлаб чиқариш текширишлари турига хос вирусларни аниқлашда фойдаланилади.

**Молекуляр усуллардан фойдаланган ҳолда вирусларга текшириш.** Ваколатли орган билан келишилган ҳолда, кенг молекуляр усуллар (масалан, юкори самарали секвенация) усули *in vivo* текширишлар ва аниқ NAT усулига нисбатан муқобил сифатида ёки хавфни баҳолаш асосида културадаги *in vitro* текширишларга қўшимча ёки муқобил усул сифатида қўлланилиши мумкин.

Ҳам NAT (2.6.21) усули, ҳам кенг молекуляр усуллар учун текширишни ўтказиш керак бўлган босқичи (масалан, MCB, WCB, EOPC/ECB) хавфни баҳолашга асосланган бўлиб, вируслар билан ифлосланишни аниқлаш мумкин бўлган босқичларга боғлиқ. Қўп молекуляр ёки NAT усулларининг мусбат натижалари кузатилган ҳолатда, қўшимча текширишлар ўтказиш лозим. Бунда аниқланган нуклеин кислоталар юқумли ёт агентлар эканлиги ва/ёки одам соғлиғи учун хавф туғдириши мумкинлиги аниқланади.

***In vivo* канцерогенликка текширишлар.** Текшириладиган узлуксиз ҳужайра линияси ва мувофиқ мусбат назорат култураси (масалан, HeLa ёки Hep2 ҳужайра култураси) ўртасида солиштирма таҳлил ўтказилади.

Ушбу текширишга яроқли ҳайвонларнинг биологик моделига қуйидагилар қиради:

(1) тимуссиз сичқонлар (Nu/Nu генотиби);

(2) тимоцитга қарши зардоб ёки иммуноглобулин киритилган сичқон, каламуш ёки оғмахонларнинг янги туғилган болалари;

(3) соғлом сичқонлардан суяк қўмиги олинган (T, B<sup>+</sup>), айрисимон беги олиб ташланган ва нурлан-тирилган сичқонлар.

Танлаб олинган биологик моделидан қатъи назар, текшириладиган ва мусбат назорат ҳужайралари, ҳар бири 10 та ҳайвондан иборат алоҳида гуруҳларга ажра-тилган ҳайвонларга инъекция йўли билан киритилади. Иккала ҳолатда, 10<sup>7</sup> та ҳужайралар суспензияси 0,2 мл ҳажмдаги эмлаш материали мушак ичига ёки тери остига киритилади.

Янги туғилган ҳайвонларга туғилгандан кейинги 0, 2, 7 ва 14 суткаларда 0,1 мл дан тимоцитга қарши зардоб ёки иммуноглобулин киритилади. Кучли таъсир этувчи зардоб ёки иммуноглобулин, ўсаётган ҳайвоннинг иммун механизмларини шу даражагача бостирадики, бунда кейинги 10<sup>7</sup> даражадаги мусбат назорат ҳужайра-ларини киритилиши доимий равишда ўсма ва метас-тазларни келтириб чиқаради. Оғир шикастланиш белги-лари ва тез ўсаётган ўсмалари бор ҳайвонлар, текши-ришни охиригача кутиб ўтирмасдан эвтаназия қилиниши лозим, бунда ортиқча азобланишдан халос бўлинади.

Кузатув якунида барча ҳайвонлар, жумладан, мусбат назорат гуруҳ (лар) эвтаназия қилинади ва инъекция қилинган жойида ва бошқа аъзоларда (масалан, лимфа тугунлари, ўпка, буйраклар ва жигар) киритилган ҳужайралар пролиферациясининг макроскопик ва микроскопик белгилари текширилади.

Ҳайвонларнинг ҳар қандай биологик моделлари ишлатилганида, инъекция қилинган жойда қаттиқлашишни аниқлаш учун кузатилади ва уни маълум бир хил вақт оралиғида пайпаслаб кўрилади. Ҳар қандай шаклланган қаттиқлашишни икки перпендикуляр йўналишда ўлчанади, бунда ўлчанган ҳажмларни тез қатта-лашиб бораётган қаттиқлашишни баҳолаш учун ўлчанган

ҳажмлар қайд этиб борилади. Кузатув давомида қаттиқлашиши камаётган ҳайвонлар эвтаназия қилинади. Бунда қаттиқлашиш сезилмай қоладиган ҳолатгача олиб бормаслик лозим ва гистологик текширишлар ўтказилади. Қаттиқлашиши тез ўсаётган ҳайвонлар 1-2 ҳафта давомида кузатилади. Қаттиқлашиш йўқ ҳайвонларнинг яримини 3 ҳафта, иккинчи ярим 12 ҳафта давомида кузатилади. Бунда ҳайвонлар эвтаназияси ва гистологик текширишлар амалга оширилади. Ҳар бир ҳайвонда некропия ўтказилади, жумладан, инъекция жойида ва бошқа аъзоларда (масалан, лимфа тугунлари, ўпка, мия, талок, буйраклар ва жигар) ўсма ҳосил бўлишининг макроскопик белгиларига текширилади. Инъекция қилинган жойида ҳосил бўлган барча ўсма ҳосилалари гистологик текширишдан ўтказилади. Бундан ташқари, айрим ҳужайра линиялари ўсманинг маҳаллий белгиларини намоён қилмасдан метастазлар қақариши мумкин. Бунда, ҳайвонларнинг аниқланадиган маҳаллий лимфа тугунлар ва ўпкаларини гистологик текшириш-лари ўтказилади.

Агар, мусбат асос ҳужайралар киритилган ўнта ҳайвонларнинг камида тўққизтасида тез ўсувчи прогрессив ўсмалар кузатилса, синов ҳақиқий ҳисобланмайди.

Янги онкоген ҳужайра линиясининг канцерогенлик даражасини ҳужжатлаштириш учун, ҳужайра продуценти турли хил миқдорда (масалан, 10<sup>5</sup>, 10<sup>6</sup> ва 10<sup>7</sup> ораликдаги ҳужайра дозаси) 10 та ҳайвондан иборат ҳар хил гуруҳларига киритилади. Ҳайвонлар гуруҳида тезда ўсувчи тугунчаларни намоён қилаётган ҳайвонлар сонини TPD<sub>50</sub> ҳисоблаш учун назорат қилинади.

03/2021:50208

## 5.2.8. ТИББІЙ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ҚЎЛЛАШДА ҲАЙВОНЛАРНИНГ ГОВАКСИМОН ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ КАСАЛЛИГИ ҚЎЗГАТУВЧИЛАРИНИНГ ЮҚИШ ХАВФИНИ КАМАЙТИРИШ

*Европа фармакопеясини ташкил этиш тўғрисидаги конвенцияга мувофиқ ушбу бўлим талабларига риоя қилиш Европа фармакопеясига аъзо мамлакатлар учун мажбурий ҳисобланади.*

*Ушбу бўлим Европа фармакопея комиссиясига аъзо бўлмаган мамлакатларда маълумот бериш учун мўлжалланган. Келиб чиқишига кўра ҳайвонлар хом ашёларидан фойдаланган ҳолда ишлаб чиқариладиган дори воситаларининг хавфсизлигини тан олиш, миллий қонунчиликка мувофиқ таъминланади. Шу билан бирга, қонунчиликни амалга ошириш барча муҳим омилларни ҳисобга олган ҳолда хавф даражасини баҳолашга асосланган бўлиши керак.*

*Ушбу бўлим дори воситаларини қўлашда ҳайвонларнинг говаксимон энцефалопатия касаллиги қўзгатувчиларини юқиш хавфини камайтириш бўйича тавсияларга айнан ўхшаши, 3 версия (ЕМА/410/01 версия.3).*

*Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.*

**Коагуляция** – коллоид эритмадаги модда заррачаларини ёпишиши, қатталашиши ва чўкмага тушиши билан кечувчи жараёни.

**Мундарижа****1. КИРИШ****1-1. Илмий маълумот****1-2. Қонунчилик талабларига мувофиқ келиши****2. УМУМИЙ МАҚОЛАЛАРНИ ҚЎЛЛАШ ДОИРАСИ****3. УМУМИЙ МАЗМУНИ****3-1. Юз бериши мумкин бўлган хавфни камайтиришнинг илмий тамойиллари.****3-2. Хайвонлар – материал манбасидир.****3-2-1. Жуғрофий келиб чиқиши.****3-2-1-1. Йирик қорамолдан олинган материал.****3-2-1-2. Қўйлар ва эчкилар (кавш қайтарувчи кичик хайвонлар).****3-2-2. ЙШҚҒЭ (BSE) бироз хавфи мавжуд йирик қорамол подаси (изоляцияланган).****3-3. Хайвонларнинг тана бўлаги, биологик муҳитлар ва ажралмалар бошланғич материаллар сифатида.****3-4. Хайвонларнинг ёши.****3-5. Ишлаб чиқариш жараёни.****4. ДОРИ ВОСИТАСИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ЖАРАЁНИДА ИШЛАТИЛАДИГАН МАТЕРИАЛ ВА МОДДАЛАРНИНГ ХАВФ ДАРАЖАСИНИ БАҲОЛАШНИ ЎРНАТИЛГАН ТАЛАБЛАРГА МУВОФИҚ ЎТКАЗИШ****5. ФОЙДА/ХАВФ НИСБАТИНИ БАҲОЛАШ****6. АЛОҲИДА МАТЕРИАЛЛАР БЎЙИЧА ҲОЛАТ****6-1. Қоллаган****6-2. Желатин****6-3. Қорамол қони ва қорамол қони материаллари****6-4. Қаттиқ ёғ материаллари****6-5. Хайвон қўмири****6-6. Сут ва сутдан олинадиган материаллар****6-7. Жундан олинадиган материаллар****6-8. Аминокислоталар****6-9. Пептонлар****1. КИРИШ****1-1. Илмий маълумот**

Трансмиссив говаксимон энцефалопатия (ТГЭ) (Transmissible Spongiform Encephalopathies – TSEs), сурункали нейродегенератив касаллик ҳисобланади, PrP (ёки прион-оксил) деб маълум бўлган, хужайра глико-протеиннинг аномал изошаклини тўпланиши билан тавсифланади. PrP (PrP<sup>C</sup>) нинг аномал изошакли нормал PrP (PrP<sup>TSE</sup>) дан протеазага чидамлилиги ва юқори температурадаги денатурацияга учраши билан фарқ қилади. PrP<sup>TSE</sup>, ТГЭ чақирувчи инфекцион агент ҳисобланади.

Хайвонларнинг ТГЭ касалликларига қуйидагилар киради:

– йирик шохли қорамолнинг говаксимон энцефалопатияси (ЙШҚҒЭ) – (Bovine Spongiform Encephalopathy – BSE),

– қўй ва эчкиларнинг скрейпи,

– бугулар ва лосларнинг сурункали ориқлаш касаллиги (СОК, chronic wasting disease – CWD),

– қоракузан трансмиссив энцефалопатияси (КТЭ) (Transmissible Mink Encephalopathy – TME),

– мушуксимонлар говаксимон энцефалопатияси (МҒЭ) (Feline Spongiform Encephalopathy – FSE) (айниқса, уй мушукларида ва тутқунликда ушлаб турила-диган мушуксимонлар оиласига мансуб йирик хайвон-ларда),

– хайвонот боғида сақланувчи туёқлиларнинг экзотик говаксимон энцефалопатияси.

Одамлардаги говаксимон энцефалопатияга, турли хил шаклдаги Крейтцфелдт-Якобс касаллиги (КЯК) (Creutzfeldt-Jacob Disease – CJD), Куру, Герстман-

Штройс-лерг-Шейнкер синдромлари (ГШШ) (Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome – GSS)) ва фатал (сурункали) оилавий уйқусизлик (ФОУ) (Fatal Familial Insomnia – FFI) кабилар киради.

Трансмиссив говаксимон энцефалопатиянинг ятро-ген ривожланган ҳолатлари маълум. Қўйлар скрейпи, Louping III вакцинаси қўлланилганида тасодифан юққан, ушбу вакцина қўйларнинг мияси ва талоғининг формаль-дегид билан ишлов берилган умумлашган бирлашт-ирилган партиясидан олинган бўлиб, унга скрейпи билан касалланган қўйларнинг материали тушган. Бундан ташқари, скрейпини қўй ва эчкиларга юқиши, ўта юқумли бўлган ағалактия касаллигига қарши *Mycoplasma agalactiae* билан касалланган қўйларнинг сут безлари ва миясининг гомогенатларидан олинган, формолинакти-вация қилинган вакцина қўлланилганида юз берган.

Одам гипофизидан олинган соматотропин ва гонадо-тропин гормонлари одамга парентерал йўл билан киритилганида КЯК юқиши ҳолатлари кузатилгани тўғ-рисида хабар берилган. Шу билан бирга, БКЯ юзага келиш ҳолатини, одамнинг мия, қаттиқ мия қобиғида ва кўзнинг муғуз пардасини кўчириб ўтказиш бўйича жарроҳлик операциялари ўтказилаётганида ифлосланган асбоблар ишлатилгани билан боғлашади.

ТГЭ турлараро тарқалиши кўпгина табиий тўсиқ-ларни, турнинг касалликка мойиллиги, прион штамм-лари, дозаси, таъсир йўллари, айрим турлар учун эса хўжайин PRNP гени аллелларини чегаралаб туради. Тегишли шароитларда ушбу тўсиқлар енгиб ўтилиши мумкин.

Йирик шохли қорамол говаксимон энцефалопатияси (ЙШҚҒЭ) биринчи бўлиб Буюк Британияда 1986 йил аниқланган эди. Касаллик билан кўпгина хайвонлар ва алоҳида подалар зарарланади. Маълумки, ЙШҚҒЭ – ТГЭ билан касалланган хайвонлардан олинган гўшт ва суяк уни билан озикланиш натижасида юзага келади. Бошқа давлатларда ҳам, Буюк Британиядан импорт қилинган хайвонларда ҳамда маҳаллий хайвонларда ҳам ЙШҚҒЭ ҳолатлари қайд этилди. КЯКнинг вариантли шакли, йирик қорамолда ЙШҚҒЭ чақирувчи қўзғатувчи томо-нидан чақирилгани тўғрисида ишончли далиллар мавжуд. Шундай қилиб, дори воситаларини ишлаб чиқа-ришда, ТГЭ касалликлари билан зарарланган турлардан, аиниқса йирик қорамолдан олинадиган биологик мате-риаллардан эҳтиёткорлик билан фойдаланиш лозим.

Фаол назорат дастурлари жараёнида, олдин аниқлан-маган ЙШҚҒЭ икки атипик шакли (BSE-L, шунингдек BASE, ва BSE-H деб маълум бўлган) идентификация қилинди, улар спорадик ҳолларда Европа, Шимолий Америка ва Японияда учрайди. «L» ва «H» белгилари протеазага чидамли PrP<sup>TSE</sup> изошакллари юқори ва пастки электрофоретик жойлашувини кўрсатади. Эъти-борни тортадиган ҳақиқат шундаки, атипик ҳолатлар, ҳозирги пайтгача ЙШҚҒЭ қайд этилмаган давлатлардан Швеция ёки ЙШҚҒЭ бир неча ҳоллардагина қайд этилган Канада ва АҚШда аниқланган. ЙШҚҒЭ атипик қўзғатувчиси, одам прион оксилени экспрессия қи-ладиган трансген сичқонлар ва ява макакаларига (крабхўр-макалар) эксперимент йўли билан юқтирилган.

Скрейпи (кичима) бутун дунёда ва Европанинг кўп-гина давлатларида аниқланган. Касалликнинг энг юқори даражаси Кипрда кузатилган. Гарчи инсонлар 250 йил давомида табиатда учровчи скрейпи билан касаллан-ганликларига қарамай, скрейпини одам говаксимон энцефалопатияси билан билвосита боғлиқлиги тўғриси-даги эпидемиологик далиллар мавжуд эмас<sup>(1)</sup>. Аммо,

назарий жиҳатдан ва ҳозирги пайтда хавфини баҳолаш мумкин бўлмаган, ЙШҚҒЭ билан зарарланган озуқа оксил қўшимчалари, балки қўйларга бериладиган озуқа-ларда бўлиши мумкин. Яна шунинг эътиборига олиш лозимки, ЙШҚҒЭ ни ҳар қандай қўзғатувчиси, кавш қайтарувчи ҳайвонларнинг кичик популяциясига зарар-ланган озуқа орқали тушса, эҳтимол қайта ишланади ва тарқатилади<sup>(2)</sup>.

ТҒЭ касаллиги қўзғатувчилари юққан ҳужайралар, микдорий аниқлаш усуллари ишлаб чиқиш ва фундаментал илмий изланишлар учун қизиқиш уйғотади. Одатда (лекин ҳар доим эмас) нейтрал ҳужайра қаторлари қўлланилганида бирмунча ютуқларга эришилгани тўғрисида хабар берилган. Ҳужайраларни зарарланиши учун керак бўладиган шароитлар етарли даражада тушунарли эмас, жараён мураккаб, чунки бунда қўзғатувчи ва ҳужайраларнинг аниқ комбинациялари талаб этилади. Биологик/биотехнологик субстанцияларни ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган ҳужайра продуцентларини тавсифлари бўйича махсус тавсиялар бериш тўғри ҳисобланмайди. Шунга қарамай, ҳужайра қаторларини ТҒЭ қўзғатувчилари билан зарарланиши, хавф даражаларининг баҳолашда эътиборга олинishi керак.

## 1-2. ҚОНУНЧИЛИК ТАЛАБЛАРИГА МУВОФИҚ-ЛИГИ

**Хавф даражасини баҳолаш.** Баъзи бир дори воситаларини ишлаб чиқаришда, ҳайвонлардан олинган материалларни ишлатиш керак бўлганлиги сабабли, хавфни тўлиқ бартараф қилиш мумкин эмаслигидан, дори воситаларини қабул қилишда ҳайвонларнинг ЙШҚҒЭ касаллиги қўзғатувчиларини юктириш хавфини бошқариш бўйича қабул қилинадиган чоралар, хавфни истисно қилиш эмас, балки энг озигача камайитиришга қаратилган бўлиши лозим. Биобарин, қонунчилик талабларини бажариш, ушбу кичик бўлимда келтирилган ҳамма муҳим омилларни назарда тутган ҳолда, хавф даражасини баҳолашга асосланган бўлиши шарт (кейингисига қаралсин).

**Ҳукукий асослар.** Европа Комиссияси томонидан чоп этилган раҳбарий кўрсатмалар:

– I илова, I қисм, 3 модуль, 3.2 бўлим: *Мундарижа: асосий тамойиллари ва талаблари*, 2001 йил 6 ноябрдаги 2001/83/ЕС Европа Парламенти ва Кенгаши Кўрсатмаси тиббий дори воситаларига тааллуқли (киритилган ўзгартиришлар билан) (9) пункти<sup>(3)</sup>,

– I илова, I сарлавҳа, 2 қисм, C бўлим *“Бошланғич материалларни ишлаб чиқариш ва назорат қилиш”* Европа Парламенти ва Кенгаши Кўрсатмаси 2001/82/ЕС. Европа Иттифоқи 2001 йил 6 ноябрдаги (киритилган ўзгартиришлар билан) ветеринария дори воситаларига тааллуқли<sup>(4)</sup>.

Кўрсатилган кўрсатмаларнинг талабларига асосан ариза берувчи ветеринар ва тиббий дори воситаларини рўйхатдан ўтказишда, дори воситалари, *Европа Итти-*

*фоқининг Расмий журналида* чоп этилган Тавсиялар-нинг охири версияларига мувофиқ ишлаб чиқарилган-лигини тасдиқлаш шарт. Ушбу мажбурият дори восита-сининг қайд этилганлик муддатининг ҳамма даврида давом этади.

Таърифи бўйича, Европа Парламенти ва Кенгашининг<sup>(5)</sup> Қарорида ЕС №999/2001 белгиланган махсус хавфдаги материаллар учун тамойилларни дори воситаларига қўллаб бўлмайди. Бироқ, Европа Парламенти ва Кенгашининг<sup>(6)</sup> 2003 йил 1 майдан кучга кирган ЕС № 1774/2002 Қарорида, инсон истеъмол қилишига мўлжалланмаган, ҳайвондан олиннадиган суб-махсулотлар учун санитар маъёрлар белгиланган. Умумий ҳолатда, агарда бошқа кўрсатмалар бўлмаса, дори воситаларини ишлаб чиқаришда бошланғич материаллар сифатида ишлатиладиган, ҳайвондан олиннадиган ҳамма суб-махсулотлар учун, (ЕС) № 1774/2002 Қарорда кўрсатилган “3 тоифали (яъни хавфсиз) ёки шунга ўхшаш материаллар”га мувофиқ бўлиши шарт. Инфекцион омиллар мавжудлиги юқори хавфи бўлган тўқималардан олинган моддаларни қўллашда, фойда/хавфни мувофиқ баҳолаш ёрдамида ҳар томонлама асосланган бўлиши лозим (кейингига қаралсин).

Мазкур тавсияларни, Европа Иттифоқининг турли хил норматив ҳукукий воситалари, шу жумладан, 1991 йилдан бошлаб, доимо киритиб борилган Комиссия қарорлари билан бирга қўллаш керак. Ушбу қарорларга ҳаволалар матнда келтирилган. Тиббий дори воситалари Комитети (CHMP) томонидан берилган расмий баёот ва изоҳлар, агар қўлланма йўриқномасида бошқача тартиб белгиланмаган бўлса, талабларни бажариш учун амал қилади.

Европа Фармакопеясининг умумий фармакопея мақоласи *“Говаксимон энцефалопатияни юктириш хавфи мавжуд ҳайвон манбали дори воситалари”* ушбу умумий бўлимга, далил келтиради, у Тавсияларга тўғри келади. Фармакопея мақоласи, тиббий ва ветеринария дори воситаларини ишлаб чиқаришда ишлатиладиган модда ва ашёларни, ТҒЭ юзага келиш хавфини бошқариш бўйича ўрнатилган талабларга мувофиқ келишини тасдиқловчи процедурага мос келиш Сертификатларини берилишига асос бўла олади.

**Қўлланмани аниқлаштириш бўйича тушунтиришлар.** ТҒЭ тўғрисидаги илмий билимларнинг кенгайиб бориши билан, хусусан касалликни патогенези борасида, балки келажакда, CHMP ва унинг биологик препаратлар бўйича ишчи гуруҳи, CVMP ва унинг иммунологик препаратлар бўйича ишчи гуруҳи ҳамкорликда, Қўлланманинг талабларини тушунтириш учун қўшимча қўлланма, расмий баёот ва изоҳлар кўринишида топшириқ берилиши мумкин. Қўшимча ёрдамчи қўлланма Европа тиббий агентлигини веб-сайтида жойлаштирилади ва дори воситалари сифати ва соғлиқни сақлаш Европа Директорати (EDQM) моддаларни сертификация қилганида ҳисобга олинади.

(1) Ҳозирда EFSA ва ECDC баҳоланади. Янгиланган маълумот учун қуйидаги манбага эътибор қаратилсин: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?mandate=M-2009-0221>

(2) 2005 йил Францияда эчкиларда ЙШҚҒЭ (BSE) тасдиқланганидан кейин, кавш қайтарувчи кичик ҳайвонларни текшириш даражасини кўтариш, мониторинг қилиш учун қўшимча қонуний чорлар кўрилди.

(3) СЗ ОJ L 311, 28.11.2001, 67 бет.

(4) ОJ L 311, 28.11.2001, 1 бет.

(5) ОJL 147, 31.05.2001, 1 бет.

(6) ОJ L 273, 10.10.2002, 1 бет. (ЕС) 1774/2002 Қарор, (ЕС) 1069/2009 Қарор билан ўзгартирилди, у 2011 йилнинг 4 мартидан қўллана бошланди (ОJ L 300, 14.11.2009, 1-бет).

## 2. УМУМИЙ МАҚОЛАЛАРНИ ҚЎЛЛАШ ДОИРАСИ

### ТҒЭ га МОЙИЛ БЎЛГАН ХАЙВОН ТУРЛАРИ

Йирик қорамол, қўйлар, эчкилар ва табиатда транс-миссив ғоваксимон энцефалопатия қўзғатувчисига мойил бўладиган ёки оғиз орқали юқадиган инфекцияларга берилувчанлар, одам<sup>(7)</sup> ва маймунлардан ташқари, “ТҒЭ тез юқтирадиган хайвон турлари”<sup>(8)</sup> деб ҳисобланади.

### МАТЕРИАЛЛАР

Ушбу бўлим, “ТҒЭ тез юқтирадиган хайвон турлари” дан олинган материалларга тааллуқли бўлиб, улардан қуйидагиларни олишда фойдаланилади:

- таъсир этувчи моддалар;
- қўшима моддалар ва адъювантлар;
- ишлаб чиқаришда ишлатиладиган хом ашё, бошланғич материаллар ва реактивлар (масалан, қорамол зардоб альбумини; ферментлар; озиқ муҳитлар, шу жумладан, ҳужайралар ишчи банкини яратиш учун муҳитлар ёки биринчи қайд этилаётган дори воситалари учун ҳужайраларнинг янги асосий банки).

Ушбу бўлимнинг талаблари, дори воситаси билан бевосита алоқада бўладиган материаллар ёки дори воситасини ишлаб чиқаришда ишлатиладиган жиҳозларга тааллуқли, чунки бунда маҳсулотни контаминация бўлиш эҳтимоллиги мавжуд.

Ишлаб чиқариш хоналари ва жиҳозларни квалификация қилишда фойдаланиладиган материаллар, масалан, қуйиш жараёнини имитация қилиш учун асептик жараёнлар валидациясида ишлатиладиган озиқ муҳитлар, ушбу бўлимнинг талабларига мос келади, агарда, озиқ муҳит компоненти ёки компонентлари юқумлилиги аниқланмаган тўқималардан олинган (1С даражали тўқималар), потенциал юқумли тўқималар билан кесишма контаминация хавфи (3-3 бўлимга қаралсин) эътиборга олинган ва материаллар ЙШҚҒЭ хавфи назорат қилинадиган ёки унча юқори бўлмаган давлатдан олинган бўлиши лозим (мувофиқ А ва В даражалар – 3-2 бўлимга қаралсин), ушбу бўлимнинг талабларига мос келади. Бундай маълумотлар қайд этиш ҳужжатлар тўпламида тақдим этилиши ва стандарт инспекция ўтказилганида Зарур ишлаб чиқариш амалиёти (GMP) талабларига мувофиқлиги текширилиши лозим.

Бошқа ашёлар, масалан, тозаловчи реагентлар, юмшатувчилар ва мойловчи моддалар, стандарт технологик жараёнда ёки унинг охириги босқичида ёки бирламчи кадоқлашда дори воситаси билан таъсирлашиши, агарда улар 6 бўлимда келтирилганидек, қатъий физик-кимёвий жараёндан фойдаланиб ёғдан олинган бўлса, ушбу бўлимнинг мувофиқ талаблари ҳисобланади.

### ЭКИЛАДИГАН МАТЕРИАЛЛАР, ҲУЖАЙРАЛАР БАНКИ ВА СТАНДАРТ ФЕРМЕНТАЦИЯ/ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Ўрнатилган талабларга мувофиқ, қайд этиш ҳужжатлар тўпламида кўрсатилган асосий экиладиган мате-

риаллар ва ҳужайраларнинг асосий банки, 2000 йилнинг 1 июлидан (тиббий дори воситалари учун) кейин кўриб чиқиш учун топширилганлари ушбу тавсияларга мувофиқ келиши лозим.

Асосий экиладиган материаллар ва ҳужайраларнинг асосий банки,

- вакцина антигенлари учун;
- Европа Парламенти ва Кенгаши (ЕС) № 726/2004 Қарорининг Иловасига<sup>(9)</sup> кўра аниқлаштирилган биотехнологик дори воситалари учун; ва
- бошқа дори воситаларини ишлаб чиқариш жараёнида ишлатувчи экиш материаллари тизими ва ҳужайралар банки қайд этилган дори воситаси қисмини олиш учун уларни ишлатишга рухсат берилган бўлса, ҳаттоки, агар улар қайд этиш ҳужжатлар тўпламига киритилган ва кўриб чиқиш учун 2000 йилнинг 1 июлидан (тиббий дори воситалари учун) кейин топширилган бўлса ҳам тавсияларга мувофиқ деб ҳисобланади.

Асосий ҳужайралар банки ва асосий экиладиган материаллар 2000 йилнинг 1 июлидан (тиббий дори воситалари учун) олдин яратилган, аммо қайд этилган дори воситасининг таркибий қисми сифатида рухсат этилмаган бўлса, Тавсиялар талабаларига мувофиқлигини тасдиқловчи маълумотлар тақдим этилиши лозим.

Агарда, ушбу ҳужайралар банки ёки экиладиган материаллар олиш учун ишлатиладиган ашё, бошланғич материал ёки реактив учун тўлиқ ҳужжатлар тўплами бўлмаса, ариза берувчи Тавсияларнинг 4 бўлимига мувофиқ хавфни баҳолаш натижаларини тақдим этиши шарт.

2000 йилнинг 1 июлидан (тиббий дори воситалари учун) қайд этилган дори воситаларини ишлаб чиқариш учун яратилган ишчи экиладиган материаллар ёки ҳужайралар банкининг хавфини баҳолаш Европа Кенгашига аъзо давлатнинг ваколатли ташкилоти ёки Европа тиббиёт агентлиги томонидан амалга оширилган ва мақбул деб топилган бўлса, ўрнатилган талабларга мувофиқ бўлади.

Бирок, ферментация/ишлаб чиқариш ёки ишчи экиладиган материаллар ва ҳужайралар ишчи банки “ТҒЭ га мойил хайвон турлари” дан олинган бўлса, ариза берувчи уларни Тавсияларнинг талабларига мувофиқлигини тасдиқловчи далилларни тақдим этиши керак.

## 3. УМУМИЙ ҚОИДАЛАР

### 3-1. ХАВФ ЭҲТИМОЛИНИ КАМАЙТИРИШНИНГ ИЛМИЙ ТАМОЙИЛЛАРИ

Агар, ишлаб чиқарувчида танлаш имконияти бўлса, материалларни “ТҒЭ га мойил бўлмаган хайвон турлари”дан ёки хайвонлардан бошқа манбалардан олинганларини ишлатиши авзал. “ТҒЭ га мойил бўлмаган хайвон турлари”дан олинадиган ёки сунъий ишлаб чиқариладиган материаллар ўрнига “ТҒЭ га мойил хайвон турлари” дан олинган материаллар ишлатилганлигига асослар тақдим этилиши лозим. Агарда, “ТҒЭ га мойил хайвон турлари” дан олинган материалларни ишлатиш зарур бўлса, ТҒЭ юқиш хавфини камайитиришга қаратилган ҳамма чорлар кўрилиши керак.

(7) Қўлланма ва ахборот хатлари Одам учун дори воситалари қўмитаси ва унинг биотехнологик препаратларга нисбатан Ишчи гуруҳи томонидан ҚЯК ва варианты ҚЯК одам тўқималари ишлатиб олинадиган дори воситаларига нисбатан чиқарилган. Ушбу қўлланмани қуйидаги сайтда топиш мумкин: <http://www.ema.europa.eu>

(8) Дори воситаларини ишлаб чиқаришда энг кўп ишлатиладиган хайвон турлардан чўчка ва кушлар оғиз орқали юқадиган касалликларга нисбатан табиий резистентликка эга. Мос равишда, улар ушбу бўлим доирасида ТҒЭ мойил турлар гуруҳига кирмайди. Жумладан, ит, қуён ва балиқлар ҳам ушбу гуруҳга мансуб.

(9) ОЛ 136, 30.04.2004, 1-бет.

ТҒЭ юкумли омилларини *in vivo* аниқловчи тайёр ташхис воситалари ҳозирча йўқ. ТҒЭ ташхиси ўлимдан сўнг, ўзига хос мия шикастланишларини гистопатологик белгилари ва/ёки PrP<sup>TSE</sup> Вестерн-блот ёки иммунологик текширувлар ёрдамида аниқлашга асосланган. Шу билан бирга, ТҒЭ юкумли омили борлигини тасдиқлаш учун тахмин қилинаётган зарарланган тўқимани ушбу касалликка сезгир лаборатория ҳайвонларига юбориб текширилади. Аммо, ТҒЭ ҳамма омилларининг яширин даврлари узоқ давом этганлиги сабабли, *in vivo* текширишларни натижалари бир неча ойлар ёки йиллардан кейин олинади.

Ҳайвонлар ўлганидан кейин, намуналарда PrP<sup>TSE</sup> аниқлаш учун бир неча иммункимёвий текширишлар ишлаб чиқилган; улардан айримлари ҳозирда ўта сезгир ҳисобланади. Бироқ, уларнинг зарарланган ҳайвонни топишдаги фойдалилиги, таъсир қилиш вақтига қараб намуна олиниш вақти, қайта ишланган тўқима тури ва дучор бўлган зарарланиш миқдори, касалликни клиник бошланиш вақтини танлаш кетма-кетлиги билан бирга боғлиқ. Ҳозирги пайтда, штамм турларини қандай таъсир қилиши бўйича маълумотлар етарли эмас.

Шунга қарамай, материаллар манбаи бўлган ҳайвонларни *in vitro* текширишлар ёрдамида скрининг қилиш, касаллик ривожланишини охириги даврларида ҳайвонларнинг ишлатилишини олдини олиш ва маълум бир давлат ёки ҳудуддаги эпидемиологик ҳолат тўғрисида маълумот бериши мумкин, лекин шундай текширишларнинг ҳеч бири ҳайвоннинг манфий статусини шубҳасиз тасдиқлаш учун яроқли деб ҳисобланмайди.

ТҒЭ юкиш хавфини пасайтириш учта ўзаро тўлдирувчи кўрсаткичларга асосланган:

– материал манбаи-ҳайвонлар ва уларнинг жуғрофий келиб чиқиши,

– ишлаб чиқаришда ишлатиладиган ҳайвонларга оид материалнинг хусусияти ва юқори хавфга эга материаллар билан кесимишга контаминациясини олдини олиш тадбирларини амалга ошириш,

– маҳсулотни бир хиллигини ва кузатиб борилишини қафолатлаш учун ишлаб чиқариш жараён(лари), шу жумладан, сифатни таъминловчи тизимнинг мавжудлиги.

### 3-2. ҲАЙВОНЛАР – МАТЕРИАЛ МАНБАСИДИР.

Дори воситаларини ишлаб чиқаришда ишлатиладиган материалларни олишда фойдаланиладиган бошланғич материаллар, одам овқатига ишлатишга яроқли ҳайвонлардан олинган ва сўйишдан олдин ва кейин Европа Кенгаши талаблари ёки ўхшаш (учинчи давлат) шартлари мувофиқ текширилган бўлиши керак, клиник текширишлар натижасида соғлом деб тан олинган тирик ҳайвонлардан олинган материаллар бундан мустасно бўлади.

10. [http://www.oie.int/eng/Status/BSE\\_en\\_BSE\\_freq.htm](http://www.oie.int/eng/Status/BSE_en_BSE_freq.htm)

11. Қарор (ЕС) № 722/2007 (ОJ L 164. 26.06.2007, 7-бет).

12. ОJ L 172, 30.06.2007, 84-бет.

13. 97/404/ЕС Комиссияси Қарори билан ташкил этилган илм бўйича бажарувчи Қўмита томонидан истеъмолчиларни соғлиги билан боғлиқ энг яхши илмий тавсияларни олиш учун комиссияга ёрдам бериши лозим. 2003 йилнинг майдан ушбу вазифа овқатлар хавфсизлиги бўйича Европа Агентлигига берилди (EFSA): <http://www.efsa.europa.eu>

14. Илм бўйича Европа комиссиясини Ижровий Қўмитасини ЙШҚҒЭ (BSE) (GBR) жуғрофий хавфи бўйича таснифи, ушбу давлатда ёки ҳудудда бир ёки ундан ортик ҳайвонларда ЙШҚҒЭ (BSE) клиник белгилари ёки латент кечиши эҳтимоллик даражасини баҳолаш учун мўлжалланган. Ушбу 4 даражани аниқлаш қуйидаги жадвалда келтирилган:

GBR даражаси	Географик минтақада/мамлакатда бир ёки ундан ортик ҳайвонларда ЙШҚҒЭ клиник белгилари ёки латент кечиши эҳтимоллик даражаси
I	Эҳтимоллиги жуда кам
II	Эҳтимоллиги кам, аммо мустасно эмас
III	Эҳтимоллиги бор, аммо тасдиқланмаган ёки кам сонли ҳайвонларда тасдиқланган
IV	Кўп сонли ҳайвонларда юқори даражада тасдиқланган (йилига 1 млн катта ёшдаги ҳайвонларда 100 дан ортик ҳолатлар).

Давлатларни GBR таснифи бўйича баҳолашни SSC вебсайтида топиш мумкин ([http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/outcome\\_en.html](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html)).

(15) Экспертлар фикри бўйича GBR таснифи етарли даражада барқарор бўлиб, уни ҳали ҳам ўтиш даврида ушбу мақолага мувофиқлигини кўрсатиш учун ишлатилиши мумкин.

### 3-2-1. Жуғрофий келиб чиқиши

#### 3-2-1-1. Йирик шохли қорамол материаллари

Ҳайвонлар соғлигини химоя қилувчи Бутунжаҳон ташкилоти (МЭБ, OIE)<sup>(10)</sup> йирик шохли қорамол говаксимон энцефалопатия бўйича Ҳайвонларнинг Соғлиги Ҳалқаро Кодекси бошчилигида давлатнинг ҳуқуқий ҳолатини баҳолаш учун мезонлар ўрнатди. Давлатлар ва ҳудудлар қуйидагича тавсифланади:

А. ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи унча кўп бўлмаган давлатлар ёки ҳудудлар;

В. ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи назорат қилинадиган давлатлар ёки ҳудудлар;

С. ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи аниқ бўлмаган давлатлар ёки ҳудудлар.

Европа Кенгашининг № 999/2001 (тўлдиришлар ва ўзгартиришлар билан)<sup>(11)</sup> Қарорига кўра ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи бўйича давлатлар ёки ҳудудлар таснифи, МЭБ ўрнатган қоидаларга асосланган бўлиб, 2007 йилнинг 1 июлидан бошлаб амалда. 2007/453/ЕС<sup>(12)</sup> Комиссия Қарорида ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи бўйича давлатлар ёки ҳудудларнинг таснифи келтирилган.

Аввал Европа Кенгашининг илм-фан бўйича Ижро тувчи Қўмитаси<sup>(13)</sup>, ЙШҚҒЭ (BSE) (Geographical BSE Risk, GBR)<sup>(14)</sup> жуғрофий юзага келиш хавфига кўра, давлатлар таснифининг вақтинчалик тизимини ўрнатди.

МЭБ (OIE) ўрнатган қоидаларга кўра ЙШҚҒЭ таснифи ушбу мақола мақсадлари учун ишлатилади. Олдин SSC GBR мезонлари асосида таснифланган давлат учун, аммо ҳозирда МЭБ қоидалари бўйича таснифланмаган бўлса, бунда GBR таснифи ишлатилиши мумкин, бунда унинг ЙШҚҒЭ (BSE) хавфида<sup>(15)</sup> жиддий ўзгаришлар бўйича далиллар бўлмаган шароитлар бўлиши керак.

Агарда, ЙШҚҒЭ (BSE) бўйича юқори хавфга эга давлатлардан олинган материалларни ишлатиш бўйича кўрсатмалар бўлмаса, иложи борида, ҳайвонлар ЙШҚҒЭ (BSE) бўйича энг кам хавф бўлган давлатлардан (ЙШҚҒЭ бўйича жиддий хавф бўлмаган давлатлар (А даражали)) олиниши лозим.

6 бўлим “Махсус шартлар” да санаб ўтилган айрим материаллар, ЙШҚҒЭ (В даражали) хавфи назорат қилинадиган давлатлардан, айрим ҳолларда, қуйида кўрсатилганидек, назорат ва талабларни қўллаш шарти билан ЙШҚҒЭ (С даражали) номаълум хавф мавжуд давлатлардан олинади. Бундай истиснолардан ташқари, ҳайвонлар ЙШҚҒЭ (С даражали) номаълум хавф бўлган давлатлардан келиб чиқиши мумкин эмас; ҳайвонлар ЙШҚҒЭ (С даражали) номаълум хавф бўлган давлатлардан келиб чиққанларини ишлатилиши бўйича мувофиқ асослар келтирилган бўлиши лозим.

Қўйларда ЙШҚҒЭ (BSE) намоён бўлиш эҳтимоллиги сабабли, ТҒЭдан холи пода<sup>(17)</sup> ҳолатига эга бўлиши учун, ЙШҚҒЭ (BSE)/скрейпи нисбатан чидамлилини таъминловчи маълум бир генотип(лар) ишлатилиши мумкин. Аммо, скрейпиға чидамли генотиплари ЙШҚҒЭ (BSE) (ичға қабул қилиш орқали тажрибавий таъсир ўтказиш) ёки атипик скрейпи (табиий шароитлар) сезувчан бўлиши мумкинлигини ҳисобға олиш лозим бўлади. Эчкиларда, ЙШҚҒЭ (BSE) қўзғатувчиларига нисбатан генотипли маълум бир сезирликка эғалиги бўйича ҳали етарли даражада маълумотлар йўқ. Кавш қайтарувчи кичик ҳайвонлардан материал, одатда, скрейпи йўқлиги бўйича кўп йиллик статусға эға давлатлардан олинйиш шарт. Материал бошқа манбалардан олинйидиган бўлса, бунға мос асослар бўлиши керак. Эчкиларда, ЙШҚҒЭ қўзғатувчиларига нисбатан генотипли маълум бир сезирликка эғалиги бўйича ҳали етарли даражада маълумотлар йўқ. Кавш қайтарувчи кичик ҳайвонлардан материал, одатда скрейпи йўқлиги бўйича кўп йиллик статусға эға давлатлардан олинйиш шарт. Материал бошқа манбалардан олинйидиган бўлса, бунға мос асослар бўлиши керак.

### 3-2-2. ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи унча катта бўлмаган йирик шохли қорамол (изоляцияланган) подаси.

Энг хавфсиз материал манбаи, бу ЙШҚҒЭ (BSE) (А даражадаги давлатлар) хавфи унча катта бўлмаган давлат ёки худудлар. Бошқа давлатларда, ЙШҚҒЭ (BSE) касаллиги аниқланган ёки маълум бир даврдагина касаллик ҳоллари аниқланган бўлса, CHMP ва CVMP қўлланиладиган “ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи унча катта бўлмаган катта шохли қорамол (ажратиб олинган) подаси” амалий концепцияси ишлаб чиқилган. “ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи унча катта бўлмаган катта шохли қорамол (ажратиб олинган) подаси”ни ушлаб туриш ва яратиш мезонлари 1999 йилнинг 22-23 июлидаги SSC хулосада баён этилган<sup>(17)</sup>.

Ҳозирда, “ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи унча катта бўлмаган йирик шохли қорамол (изоляцияланган) подаси”дан олинган ҳайвонлар учун ЙШҚҒЭ (BSE) жуғрофий хавфи камайиш даражасини ўлчаш мумкин эмас. Аммо, ушбу пасайиш етарлича муҳим деб тахмин қилинмоқда. Шундай экан, изоляцияланган йирик шохли қорамол подасидан олинган бошланғич материаллар хавфини баҳолашда, ОЕ таснифи бўйича давлатлар даражасини назарда тутиб кўриб чиқилади.

### 3-3. ҲАЙВОНЛАРНИНГ ТАНА ҚИСМЛАРИ. БИОЛОГИК СУЮҚЛИКЛАР ВА АЖРАЛМАЛАР БОШЛАНҒИЧ МАТЕРИАЛЛАР СИФАТИДА

ТҒЭ юққан ҳайвонларнинг турли хил аъзолари ва биологик суюқликлари ҳар хил даражадаги юқумли фаолликка эға. “ТҒЭ-мойил ҳайвон турлари”дан олинган материаллар учун паст даражадаги хавф бор тўқималарни ишлатгандаги чораларни кўриш лозим. Ушбу бўлим иловасидаги жадвалда<sup>(18)</sup>, ЙШҚҒЭ (BSE) билан оғриган йирик шохли қорамол ва скрейпи билан касалланган қўй ва эчкилар<sup>(19)</sup> организмда PrP<sup>TSE</sup> миқдори ва инфекцион фаоллигини турли даражаси тўғрисидаги замонавий маълумотлар келтирилган.

Жадвалда келтирилган маълумот, фақатгина табиатда касалликни учраш ҳоллари ёки тажриба моделларида бирламчи қўзғатувчини (йирик шохли қорамолда) оғиз орқали юкишини ўрганиб олинган бўлиб, лаборатория ҳайвонларига мослаштирилган ТҒЭ штаммлари ишлатилган касаллик моделларидан олинган маълумотларни тутмайди, чунки мажбурий қайта экилган штамм фенотиплари, табиатда учрайдиганларидан сезиларли фарк қилиши мумкин. Модомики, иммуногистокимёвий текширишлар ва/ёки нотўғри ўралган оксил хўжайин (PrP<sup>TSE</sup>)нинг Вестр-блотинги, инфекцион фаоллиликни шартли маркери ҳисобланиши исботланганлиги сабабли, PrP<sup>TSE</sup> текшириш натижалари биологик тадқиқотлар маълумотлари билан бирға тақдим қилинган. Касаллик босқичларига боғлиқ бўлмаган ҳолда, инфекцион фаолликка нисбатан тўқималар учта асосий даражаларға гуруҳланади:

IA даража	<b>Юқори фаолликка эға тўқималар</b> марказий нерв тизими тўқималари (ЦНС), уларда ТҒЭ сўнгги босқичларида юқори инфекцион титрлар аниқланади ва ЦНС билан анатомик боғлиқ айрим тўқималар
IB даража	<b>Кучсиз фаолликка эға тўқималар</b> сиртки тўқималар, текшириш натижалари инфекцион фаоллики ва/ёки PrP <sup>TSE</sup> ни ҳеч бўлмаганда ТҒЭ шаклларида бирида тасдиқлади
IC даража	<b>Инфекцион фаоллик аниқланмаган тўқималар</b> инфекцион фаоллик ва/ёки PrP <sup>TSE</sup> га текшириш натижалари манфий бўлган тўқималар

IA даража тўқималари ва улардан олинган моддалар, дори воситаларини ишлаб чиқаришда ишлатилиши мумкин эмас, аммо, истисно ҳолларда, уларни ишлатилиши асосланган бўлиши керак (5 бўлимға қаралсин).

Ҳеч нарсаға қарамай, хавф камроқ гуруҳдаги тўқималар (IB даражадаги тўқималар) деярли ҳар доим хавф даражаси камроқ айрим тўқималар (масалан, қон), бошқаларға қараганда (масалан, лимфоретикуляр тўқималар), ушбу тўқималарда инфекцион фаоллик даражалари тўғрисидаги маълумотлар унча кўп эмас, шу сабабли, ушбу даражада хавф даражаси турли хил бўлган даража остиларни ажратиши қийин. Эҳтимол, маълум бир тўқимани у ёки бу даражаға киритиш, касаллик ёки ҳайвон турига боғлиқ бўлиши мумкин ва янги маълумотлар пайдо бўлиб бориши билан қайта кўриб чиқиши лозим.

Хавфни баҳолашда (4 бўлимға қаралсин) ишлаб чиқарувчилар ва/ёки ариза берувчилар/қайд этиш гувоҳномасига эғалик қилувчилар ушбу умумий бўлим иловасидаги<sup>12</sup> жадвалда келтирилган тўқималар таснифини эътиборға олишлари керак.

Жадвалдаги даражалар тахминий ҳисобланади, шунинг учун қуйидаги жиҳатларни эътиборға олиш лозим.

– Маълум бир ҳолатларда, турли хил даражали инфекцион фаолликка эға тўқималар билан **кесишма-контaminaция** юзаға қелиши мумкин.

Хавф эҳтимоллигига, тўқималар олинган шароитлар, жумладан, тўқималарни камроқ инфекцион фаолликка эға тўқималар билан таъсирлашиши ёки инфекцион фаоллиги аниқланмаган тўқималарни (IB ва IC даражадаги тўқималар) юқори инфекцион фаолликка эға тўқималар (IA даражадаги тўқималар) билан таъсирлашуви таъсир кўрсатади.

(16) Экспертларнинг илмий гуруҳини “Қўйларнинг ТҒЭ чидамлилиги бўйича селекция дастури”даги биологик хавфсизлиги бўйича фикри: [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178620775678.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620775678.htm)

(17) 1999 йил 22-23 июлдаги учрашувда қабул қилинган “ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи унча кўп бўлмаган (ажратиб олинган) қорамол” билан боғлиқ SSC Илмий хулосаси [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out56\\_cn.html](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out56_cn.html)

(18) Тўқималарнинг таснифини жадваллари WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies (2010) охирига наширға асосланган [http://www.who.int/blodddproducts/tablestissue\\_infectivity.pdf](http://www.who.int/blodddproducts/tablestissue_infectivity.pdf)

(19) Ҳозирги вақтда кавш қайтарувчи кичик ҳайвонларнинг тўқималарини ЙШҚҒЭ (BSE/TSE) бўйича юқумлилиги тўғрисидаги илмий фикр EFSA (Савол № EFSA-Q-2010-052) муҳокама қилинмоқда. Маълумотни янгилаш учун қуйидаги дастакка мурожат қилинсин: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?man date=M-2010-004>

Шундай қилиб, айрим тўқималарнинг кесишган контаминация даражаси ошиши мумкин, агарда, зарарланган ҳайвонларни ўлдиришда, миясига зарб билан уриб қарахт қилинганда (ичига кирувчи ёки кирмай-диган) ёки боши мия ва/ёки орқа мия кесиб ташланса айрим тўқималарнинг кесишган контаминация даражаси ошиши мумкин. Биологик суюқликлар тўқималарни минимал шикастлаш билан олинса ва ҳўжайра компо-нентлари олиб ташланса ва шунингдек, эмбрионал қон йиғилганда бошқа она ёки эмбрионал тўқималар, шу жумладан йўлдош, амнионик ва алантоис суюқликлари билан контаминация бўлмаса кесишган контаминация хавфи камроқ бўлади.

Айрим тўқималарни IА даражали тўқималар билан кесишма контаминацияни олдини олиш жуда қийин ёки олдини олиш мумкин эмас (масалан, бош суяги). Бу хавфни баҳолашда ҳисобга олинши лозим. Маълум бир туркум моддалар учун қўлланиладиган қарахт қилиш/сўйиш усули потенциал хавфни<sup>(20)</sup> аниқлаш учун жуда муҳим бўлиши мумкин, чунки бунда мия қолдиқлари сиртки аъзолар, жумладан, ўпгакага тушиб қолиш эҳтимоллиги мавжуд. Қарахт қилиш/сўйиш усули ҳам юқори инфекцион фаолликка эга тўқималарни йўқ қилиш жараёнлари каби таърифланган бўлиши лозим. Ишлатилиши керак бўлган ҳайвонларнинг тўқима/аъзоларини йиғиш жараёнлари ва юқори хавфли материал билан кесишма контаминацияни олдини олиш учун қўриладиган чоралар тўлиқ таърифланган бўлиши шарт.

– Тўқима ва аъзоларни, МНС дан олинган материалда потенциал мавжуд бўлган ЙШҚҒЭ қўзғатувчилари билан контаминация бўлиш эҳтимоллигига, йирик шохли қорамолга қарахт қилиш усули ишлатилганда, қуйидаги омиллар таъсир кўрсатади:

- ўлдирилган ҳайвон миясидаги ЙШҚҒЭ инфекцион фаоллик даражаси,
- бош мияни шикастланиш даражаси,
- мия қолдиқларини ҳайвон танаси бўйича тарқалиши.

Ушбу омилларни, OIE/GBR таснифига қўра ҳайвонларнинг келиб чиқиш жойини даражаси, йирик шохли қорамол ишлатилганда ҳайвон ёши ва қорамол ўлганидан кейин валидация қилинган усулларда текширилиши билан бирга баҳолаш лозим бўлади.

Юқорида келтирилган тамойилларни қўй ва эчкиларга ҳам қўлласа бўлади.

Кесишма контаминациянинг юзага келиш хавфи бир неча қўшимча омилларга боғлиқ бўлади, шу жумладан:

- тўқималарни йиғишда контаминацияни олдини олиш учун қўриладиган чоралар (юқоридагига қаралсин),
- контаминация даражаси (контаминация бўлган тўқималар сони),
- бир вақтда олинган материалларни сони ва тури.
- Ишлаб чиқарувчилар ва аризачилар/қайд этиш гувоҳномасини эгалари кесишма контаминация эҳтимоллигини ҳисобга олиб, хавфни баҳолашлари лозим.

### 3-4. ҲАЙВОНЛАР ЁШИ

Модомики, йирик шохли қорамол ТҒЭ билан касалланганда инфекцион фаоллик яширин даврида ошиб боради, бу давр бир неча йил давом этади, материаллар

манбаи сифатида ёш ҳайвонлардан фойдаланиш тавсия этилади.

ТҒЭ қўзғатувчисига боғлиқ ҳолда (йирик шохли қорамолда ГЭКРС) ёки қўй ва эчкиларда скрейпи), марказий нерв тизими ва яқин тўқималарда ҳамда лимфотетикалар тизимда юқумли материал мавжудлигини синчиклаб аниқлаб ҳужжатлаштириш лозим. Юқорида келтирилган турларда тегишли ҳайвон қисми ва тўқималарида инфекцияни юқиш вақти аниқ бўлмаганлиги сабабли, инфекциянинг кечиш муддатини билиш қийин, шундан келиб чиқиб, уларнинг ёши тўғрисида аниқ бир қўлланма бериш ҳам қийин, чунки бу ёшдан ошганда турли тўқималар зарарланган бўлиши мумкинлиги сабабли уларни ишлатиш мумкин бўлмайди. Ёш ҳайвонлар тўқималарини йиғиш бўйича энг асосий тавсиялар ҳозиргача амал қилади. Бундан ташқари, ёш мезонлари жуғрофий келиб чиқишига ҳам боғлиқлигини таъкидлаш жоиз. Ёш айниқса, ЙШҚҒЭ хавфи унча катта бўлмаган давлатлардан (А даражали давлатлар) кўра, юқори хавфли давлатлардан (В ва С даражали давлатлар) олинган материалга нисбатан ўта муҳим.

### 3-5. ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ЖАРАЁНИ

ТҒЭ нисбатан дори воситаларининг потенциал хавфини умумий қамайтиришни баҳолашда қуйидаги назорат чораларини назарда тутиш лозим:

- хом ашё манбаи/бошланғич материаллар ва
- ишлаб чиқариш жараёни.

ТҒЭ қўзғатувчиларини кўпгина инактивация қилиш жараёнларига нисбатан резистентлиги тўғрисидаги маълумотлар мавжудлигига қўра, материаллар манбаларини назорат қилиниши маҳсулотнинг хавфсизлигини мувофиқ таъминлаш бўйича муҳим мезон бўлиб, материалларни назорат қилинувчи манбалари ҳисобланади.

Ишлаб чиқариш жараёни ва унинг сериялиги (яъни, серияни шакллантириш, партияни ажратиш, турли серияларни ишлаб чиқариш орасидаги тозалаш жараёнлари) сифатни таъминлаш тизими доирасида амалга оширилиши лозим, масалан, ISO 9000, HACCP<sup>(21)</sup> ёки GMP. Материалларни кузатиб борилиши, ашёлар/бошланғич материалларни аудитлари ва ички аудитларни ўтказилишини таъминловчи жараёнлар бажарилиши шарт.

Маълум бир технологик жараёнлар ТҒЭ контаминацияси хавфини сезиларли даражада қамайтириши мумкин, масалан, ёғларни ишлаб чиқаришда қўлланилувчи жараёнлар (6 бўлимга қаралсин). Кимёвий ишлов беришнинг каттик жараёнлари кўпгина маҳсулотларга қўлланилиши мумкин эмаслиги учун, прионларга бой материалларда чўктириш ва сузғичлаш каби физик йўқотиш жараёнларини қўллаш улар учун мақбул бўлиши мумкин.

Ишлаб чиқариш жараёнлари, жумладан, ишлаб чиқаришни ички назоратини тўлиқ тавсифи тақдим этилган ҳамда ТҒЭ контаминацияси хавфини мустасно қилувчи ёки қамайтирувчи технологик босқичлар муҳокама қилинган бўлиши лозим. Ишлаб чиқариш жараёнида бир неча ишлаб чиқариш майдончалари катнашса, ҳар бир майдончада бажариладиган босқичлар аниқ кўрсатилиши керак. Ҳар бир ишлаб чиқариш сериясини бошланғич материалгача кузатиб борилишини таъминланганлиги бўйича амалга оширилган ҳамма чоралар тавсифлаб берилган бўлиши зарур.

(20) Уриб қарахт қилиш усуллари ва ЙШҚҒЭ (BSE) хавфи (маълум бир уриб қарахт қилиш усуллари ишлатилганда мия қолдиқлари қон ва танасига тушиш хавфи) бўйича SSC ҳулосаси 2002 йил 10-11 январдаги учрашувда қабул қилинган. [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out245\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf). Ишчи гуруҳнинг ЙШҚҒЭ (BSE) мия қолдиқларидан қонга ва танага тарқалиш хавфи бўйича Ишчи гуруҳнинг маърузаси мақуланган. Савол №EFSA-Q-2003-122, 2004 йил 21 октябрда мақуланган, [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_117862077397.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_117862077397.htm)

(21) Hazard Analysis And Critical Control Points (Хавф ва критик назорат нуқталарини таҳлили).



**Тозалаш жараёни.** Технологик жиҳозларнинг тозалаш жараёнини ТҒЭ қўзғатувчиларини йўқотиш хусусиятини валидациялаш қийин бўлиши мумкин. ТҒЭ қўзғатувчилари бўйича инфекция агентлар миқдорини аниқлаш мумкин бўлган титрга эга препаратлар билан ишлагандан сўнг, адсорбция қилиниши мумкинлиги тўғрисида хабарлар мавжуд. Агарда, жиҳоз потенциал контаминацияланган материал билан таъсирланган ва уни алмаштириш мумкин бўлмаса, ҳамма адсорбция-ланган оксилларни натрий гидроксиднинг 1 М эритмаси ёки хлор тутувчи дезинфекцияловчи воситалар (масалан, 1 соат давомида 20 000 ppm хлор) ёрдамида йўқотиш муқобил усул ҳисобланади. Паст концентрациядаги ишқорлар ёки стабиллаштирилган оқартирувчилар, детергентлар билан тегишли нисбатда аралаштирилган ва қўлланмага асосан температурада ишлов берилган анча авайловчи шароитлар, классик NaOH ёки хлор тутувчи дезинфекцияловчи воситалар билан ишлов бериб каби прионларни йўқотиш бўйича ўхшаш самарадоликка эга эканлиги кўрсатилган. Бугсимон водород пероксидни ишлатиб тозалаш тизими, ТҒЭ қўзғатувчиларини инактивация қилишда самарадор бўлиши мумкин. Зарарлантиришнинг ушбу замонавий усуллари нозик материалларга мос келади ва амалий қўллашга яроқли бўлиши мумкин<sup>(22)</sup>.

Агарда, ишлаб чиқаришда, хавф даражасига кирувчи материаллардан фойдаланилса, маҳсулот сериялари орасидаги кесимша контаминация хавфини энг кичик даражага етказиш учун мувофиқ тозалаш жараёнларини, жумладан ишлаб чиқаришнинг ички назоратини киритиш лозим бўлади. Агарда, турли хавф даражаларга эга материалларга битта ишлаб чиқариш майдонида ва битта жиҳозда ишлов берилса, бу жуда муҳим ҳисобланади. Агарда, ишлаб чиқаришда IA даражасига эга материаллардан фойдаланилса ва ваколатли орган томонидан бошқасига рухсат берилмаган бўлса, ишлаб чиқариш махсус вазифага эга жиҳозда амалга оширилиши керак.

ЖССТ тавсия этган деконтаминациялаш жараёнларига мос келмаган материаллар ва жиҳозлар учун, кесимша контаминация хавфини камайтирувчи янги жараёнларни ишлаб чиқиш ва валидация қилиш учун кейинги текширувларни ўтказиш зарур.

**Йўқотиш/инактивация қилиш жараёнларининг валидацияси.** ТҒЭ ни йўқотиш/инактивация қилиш жараёнларини валидация қилиш ишларини баҳолаш осон эмас. Бунда, намуналарга қўшилаётган материалнинг табиатини ва оддий ҳолатда уни қўлланишини, тадқиқотлар дизайни (жумладан, технологик жараёнлар миқёсини камайиши) ва қўзғатувчиларни аниқлаш усулини (*in vitro* ёки *in vivo* миқдорий аниқлаш) эътиборга олиш лозим. Намуналарга қўшимчалар қўшиш ишларига энг мувофиқ келувчи валидация усули бўйича тавсиялар бериш учун кейинги текширувларни ўтказиш керак бўлади. Шу сабабли, ҳозирда валидация бўйича ишларни ўтказиш одатда талаб этилмайди. Аммо, агарда, қайд этиш ҳужжатлар тўпламида, ишлаб чиқариш жараён-ларнинг ТҒЭ қўзғатувчиларини йўқотиш ёки инактивация қилишга кодирлиги бўйича асослар бўлса, улар мувофиқ тадқиқотларда тасдиқланган бўлиши лозим<sup>(23)</sup>.

Материалларни келиб чиқишини назоратига қўшимча, ишлаб чиқарувчи томонидан ТҒЭ қўзғатувчиларини инактивацияси ёки йўқотишини самаралироқ таъминлай оладиган, ҳаракатлар/жараёнларни идентификация қилишга қаратилган, инфекция агентларни йўқотиш ва инактивациялаш усуллари ўрганишни давом эттириш тавсия этилади. Ҳар қандай ҳолатда, корхона ишлаб чиқариш жараёни доимо, қачон иложи бўлганида, ТҒЭ қўзғатувчиларини инактивация қилиш ёки йўқотишга яроқли бўлган усуллар тўғрисида бор маълумотларни назарда тутган ҳолда ишлаб чиқариши жараёнини йўлга қўйиш зарур.

Маълум бир маҳсулотлар (6-3 бўлимга қаралсин): Қорамол қони ва қон компонентлари) учун йўқотиш/инактивация қилишни валидацияланган жараёнини тадбиқ қилиш қийин бўлганида, жараённи баҳолаш талаб этилиши мумкин. У бошлангич материал хоссаларини назарда тутиши ва ТҒЭ хавфи тўғрисида чоп этилган маълумотларга таяниши керак бўлади.

#### 4. ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ЖАРАЁНИДА ИШЛАТИЛАДИГАН МАТЕРИАЛЛАР ЁКИ МОДДАЛАР ХАВФИНИ БАҲОЛАШНИНГ ЎРНАТИЛГАН ТАЛАБЛАРГА МУВОФИҚ ЎТКАЗИШ

ТҒЭ билан боғлиқ хавфни баҳолашда, 3-1 бўлим (Эхтимолли хавфни камайитиришнинг илмий тамойиллари) да умумий қўринишда баён этилган барча кўрсаткичлар синчковлик билан кўриб чиқилиши зарур.

Ушбу умумий бўлимнинг кириш қисмида кўрсатиб ўтилганидек, ўрнатилган талабларга мувофиқлиги хавфни баҳолашнинг ижобий натижаларини олинишига асосланади. Ишлаб чиқарувчи ва/ёки аризачи ёки қайд этиш гувоҳномасига эгалик қилувчи томонидан ТҒЭ мойил ҳайвон турларидан олинган ва дори воситаларини ишлаб чиқаришда ишлатиладиган турли материаллар ёки моддалар хавфини баҳолашда, ТҒЭ хавфи омилларини ҳаммаси ҳисобга олингани ва иложи бўлганида, ушбу умумий фармакопея мақоалари бўлимида келтирилган тамойиллар бажарилиши ҳисобига хавф энг кичик даражага туширилганини кўрсатиши зарур. EDQM томонидан тақдим этилган ТҒЭ бўйича сертификатлар, аризачи ёки қайд этиш гувоҳномасига эгалик қилувчи томонидан хавфни баҳолашга асос сифатида фойдаланиши мумкин.

Аризачи ёки қайд этиш гувоҳномасига эгалик қилувчи томонидан дори воситасининг ҳар томонлама хавфини баҳолашда, “ТҒЭ мойил ҳайвонлардан” олинган турли хил материаллар хавфини баҳолаш зарурлиги ва иложи бўлса, таъсир этувчи модда ва/ёки дори препаратини ТҒЭ агентлари камайганлигини ёки ишлаб чиқаришнинг технологик босқичларидаги инактивация қилинишини баҳолаш лозим.

Охирги қарорни ўрнатилган талабларга кўра маъсул қафолатли орган қабул қилади.

“ТҒЭ мойил ҳайвон турларидан” олинган маълум бир материални танлаш ва назорати тартибини асослаш, аризачи ёки қайд этиш гувоҳномасига эгалик қилувчи томонидан тиббий дори воситаларига замонавий илмий ва технологик билимларни ҳисобга олган ҳолда амалга оширилади.

(22) ЖССТ Қўлланмаси - WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies (2006) <http://www.who.int/bloodproducts/tse/WHO%20TSE%20Guidelines%20FINAL-22%20JuneupdatedNL.pdf>

(23) Қон плазмаси асосида ишлаб чиқариладиган дори воситаларини ишлаб чиқариш жараёнини КЯК (vCJD) CPMP/BWP/5136/03 хавфига текшириш бўйича Қўлланма.

## 5. ФОЙДА/ХАВФ НИСБАТИНИ БАҲОЛАШ

3 ва 4 бўлимларда кўрсатилган кўрсаткичларга қўшимча (улар EDQM томонидан берилган ТҒЭ бўйича мувофиқлик Сертификати (TSE Certificate of Suitability) орқали тавсифланиши мумкин) ва “ТҒЭ мойил ҳайвон турларидан” олинган маълум бир материалларни тутувчи дори воситасининг яроқлилигини баҳолаш ёки ишлаб чиқаришнинг охириг босқичларида ушбу материаллардан фойдаланилса, қуйидаги омиллар ҳисобга олинади:

- дори воситасини киритиш йўли,
- дори воситасини таркибига киритилган ҳайвон манбаидан олинган материалнинг миқдори,
- энг юқори терапевтик дозаси (суткалик доза ва даволашнинг давомийлиги),
- дори воситасини қўллаш бўйича кўрсатма ва унинг клиник самарадорлиги,
- турга хос тўсиқнинг мавжудлиги.

Юқори инфекцион фаолликка эга тўқималар (IA даражадаги тўқималар) ва улардан олинган моддалар, агарда, бошқасига рухсат берилмаган бўлса, дори воситалари, улар учун бошланғич материаллар ва ярим тайёр маҳсулотлар (шу жумладан, амалдаги ва ёрдамчи маҳсулот ва реактивлар) ишлаб чиқаришда фойдаланилиши керак эмас. Фақатгина ушбу материалларни қўлланилиши зарурлиги асослаб берилган бўлиши лозим. Ушбу алоҳида ва ўринли ҳолатларда юқори инфекцион фаолликка эга тўқималарни таъсир этувчи моддалар ишлаб чиқаришда ишлатишга, фойдаланишга мўлжалланган кўрсатмалар ва 4 бўлимга мувофиқ хавфни баҳолаш натижаларига асосланган, аризачи томонидан фойда/хавф нисбати ижобий баҳоланганлиги тақдим этилганидагина рухсат этилиши мумкин. IA даражадаги материаллардан тайёрланган моддалар, агарда уларни ишлатилиши асосланган бўлса, ЙШҚҒЭ хавфи унча катта бўлмаган давлатлардаги (A даража) ҳайвонлардан олинган бўлиши лозим.

## 6. АЛОҲИДА МАТЕРИАЛЛАР БЎЙИЧА ҲОЛАТЛАР (ҚОИДАЛАР)

“ТҒЭ га мойил бўлган ҳайвон турлари”дан олинган материаллар, ҳеч бўлмаганда қуйида белгиланган шартларга мувофиқ келган ҳолатлардагина Давлат Фармакопеясининг умумий бўлими талабларга мувофиқ ҳисобланади. EDQM берган яроқлилик сертификати ёки тегишли маълумот, аризачи ёки қайд этиш гувоҳномасини тутувчи томонидан тақдим этилиши лозим.

## 6-1. КОЛЛАГЕН

Коллаген – бу сут эмизувчилар бириктирувчи тўқималарининг фибрилляр оксил компоненти.

Моддага тегишли умумий бўлим талабларига мувофиқ келишини тасдиқлаш мақсадида, 3-5 бўлимлардаги қоидаларни инобатга олган ҳолда коллагенга ҳужжат тақдим этилиши керак. Бундан ташқари, қуйидагилар кўриб чиқилиши зарур.

– Суяклардан олинadиган коллаген учун желатинга қўйилган талаблар қўлланилади (юқорига қаралсин); Коллагенни ишлаб чиқариш жараёнида, желатинни ишлаб чиқариш жараёнига қараганда инактивация қилиш эҳтимоллиги пастроқ. Шу сабабли, материални олиш

манбаи эътиборга олинади керак бўлган жиҳат ҳисобланади.

– Агар ишлов бериш жараёнида потенциал зарарланган материал билан контаминация бўлиш эҳтимоллиги, масалан қон тушиши ва/ёки марказий нерв тизими тўқималари тушиши истисно этиладиган бўлган тақдирда, мўйна, тери, тери спилок, пай ва пайчалардан ишлаб чиқарилган коллагеннинг ТҒЭ га нисбатан хавфи эътиборга олинadиган даражада эга бўлмайди. Шунинг учун, тери коллагендан ишлаб чиқарилган одам имплантлари учун хавфсизроқ бошланғич материал ҳисобланади. Бирок, бунда кесишган контаминация эҳтимоллигини аниқлаш қийин бўлади, чунки бундай ҳолат ҳайвон сўйилаётган вақтда, терисига тушиб қуриган мия материали ҳисобига юзага келиши мумкин. Бу хавфсизлиқни баҳолашга эътибор қаратилганида қабул қилинадиган бошқа жиҳатидир.

Коллаген ишлаб чиқариш жараёни желатин ишлаб чиқариш билан айрим умумий босқичларга эга бўлиши мумкин, масалан, натрий гидроксид ва натрий сульфат билан ишлов бериш, кальций гидроксид ва натрий гидроксид билан ишлов бериш ёки фермент билан ишлов бериш. Аммо, ушбу умумий босқичлар кечиш муддати ва муҳит рН билан фарқланиши мумкин, бу ҳолат эса инактивация қила олиш хусусиятидаги сезиларли фарқга олиб келиши мумкин. Маҳсулот хавфсизлигини таъминлаш мақсадида, ишлаб чиқарувчи энг камида, коллагенга ишлов бериш босқичларини ўхшашлигига асосланиб, желатинни ишлаб чиқаришда маълум бўлган инактивация қилиш босқичлари билан солиштириб баҳолаш жараёнини амалга ошириши лозим. Ишлаб чиқариш босқичларига қўшимча қилиб, ҳам материални якуний қўлланишида ва хавфни баҳолашда ҳам фарқлар мавжуд, яъни желатин ичга қабул қилиш учун кенг қўлланилади, коллаген эса кўп жарроҳлик имплантлари шаклида ишлатилади. Ушбу жиҳат хавфни якуний баҳолашда эътиборга олинади зарур.

## 6-2. ЖЕЛАТИН

Желатин – гелсимон ёки гелсимон бўлмаган, ҳайвонларнинг териси ва жуни, суякларида ишлаб чиқарилувчи, коллагенни қисман гидролиз қилиш йўли билан олинadиган табиий эрувчан оксил.

Моддани ушбу умумий бўлимнинг талабларига мувофиқлигини тасдиқлаш мақсадида, желатинга ҳужжатлар 3-5 бўлимлардаги ҳолатларни инобатга олиб тақдим этилиши лозим. Бундан ташқари, қуйидагилар кўриб чиқилиши керак<sup>(24)</sup>.

## Фойдаланиладиган бошланғич материал

Дори воситалари таркибига кирувчи желатин суяк ва терилардан ишлаб чиқарилган бўлиши мумкин.

*Терилар бошланғич материал сифатида.* Ҳозирги вақтдаги маълумотларга кўра, желатин ишлаб чиқаришда ишлатиладиган терилар, суякларга нисбатан хавфсизроқ бошланғич материал ҳисобланади. Бунда, маҳсулот тайёрлашда потенциал зарарланган материаллардан кесишган контаминация юзага келишининг олдини олиш чоралари таъминланган бўлиши зарур.

*Суяклар бошланғич материал сифатида.* Желатинни суяклардан олишда, тайёр маҳсулотнинг хавфсизлигини қафолатлаш учун, бошланғич материалларнинг сифати назорат қилиниши керак. Шундай қилиб, қуйидагиларни эътиборга олиш зарур.

(24) Овқат хавфсизлиги бўйича Европа Агентлигининг биологик хавфсизлик бўйича экспертлари илмий гуруҳини фикрига асосланган бўлиб, “ЙШҚҒЭ (BSE) колдик хавфига нисбатан желатин билан боғлиқ одам учун ЙШҚҒЭ (BSE) хавфини миқдорий баҳолаш”. Журнал EFSA, 312, (1-28)..

1. Йирик шохли қорамолнинг ёши ёки келиб чиқиш давлатидан қатий назар, бош чаноғи ва орқа мия йиғилган суяклардан (хом ашё/бошланғич материал) ажратиб олиниши лозим.

2. ЙШҚҒЭ хавфи аниқ бўлмаган ёки назорат қилинадиган давлатлардан (В ва С даражасидаги давлатлар) келиб чиққан, 30 ойлик ёшдан катта бўлган қорамолларнинг умуртқалари бошланғич материалдан ажратилган бўлиши лозим.

3. Парентерал қўлланиладиган желатин, фақатгина ЙШҚҒЭ хавфи унча юқори бўлмаган ёки назорат қилинадиган давлатлардан (мувофиқ, А ёки В даражасидаги давлатлар) олинган суяклардан ишлаб чиқарилиши керак. Ичга қабул қилинадиган желатин, ЙШҚҒЭ хавфи унча юқори бўлмаган, назорат қилинадиган ёки хавфи аниқ бўлмаган давлатлардан (мувофиқ, А, В ёки С даражасидаги давлатлар) келиб чиққан суяклардан ишлаб чиқарилиши зарур.

4. Желатин қуйида келтирилган усуллардан бири ёрдамида ишлаб чиқарилиши лозим.

#### Ишлаб чиқариш усуллари

**Терилар.** Агарда териларга ишлов беришда ва ишлаб чиқариш жараёнида кесимма контаминацияни олдини олиш бўйича ҳамма назорат операциялари амалга оширилса, желатинни ишлаб чиқаришда алоҳида усуллар ва қайта ишлаш шароитлари талаб этилмайди.

**Суяклар.** Агарда желатинни ишлаб чиқаришда суяклар ишлатилса, ишлаб чиқариш технологияси желатин хавфсизлигини таъминловчи иккинчи параметр бўлади.

– Желатин, ЙШҚҒЭ хавфи унча юқори бўлмаган, назорат қилинадиган ёки хавфи аниқ бўлмаган давлатлардан (мувофиқ, А, В ёки С даражасидаги давлатлар) келиб чиққан суяклардан ишлаб чиқарилиши ва 6-2 бўлимнинг “Ишлатиладиган бошланғич материални ишлаб чиқариш жараёнида кислота, ишқор ёки қизди-риш/босимдан фойдаланиш” бўлим остида келтирилган шароитларга мувофиқ амалга оширилиши лозим.

– Хавфни баҳолашда, ушбу мақоланинг 4 бўлимида келтирилган ишлаб чиқариш жараёнини ҳисобга олиш зарур. Валидация бўйича тадқиқотларда, желатинни ишлаб чиқаришда ҳам кислотали, ҳам ишқорий усуллар ТҒЭ юқумлилигини умумий инактивация қилиш/ йўқотишда ўхшаш хусусиятларни намоён қилади. Тек-ширишлар шуни кўрсатдики, ишлаб чиқариш жараёнида, суяклар/оссеинга ишқор (рН 13, 2 соат) билан қў-шимча ишлов бериш ТҒЭ инактивация қилиш/йўқо-тишга эҳтимоллигини кўпайтиради. Ишлаб чиқаришнинг бошқа босқичлари, фильтрациялаш, ионалмашув хроматографияси ва ўта юқори ҳароратда стерилизация қилиш кабилар желатинни хавфсизлик даражасини оширади.

– Ишлаб чиқаришдаги стандарт ишқор билан ишлов беришда, суяклар яхшилаб майдаланилади, иссиқ сув билан ёғсизлантирилади ва суюлтирилган хлорид кислота (4 % дан кам бўлмаган ва рН < 1,5) билан деминерализация қилинади, булар ҳеч бўлмаганида оссеинни олишдан олдин 2 сутка давомида амалга оширилади. Сўнг, унга кальций гидроксидни тўйинган эритмаси (рН 12,5 дан кам бўлмаган) билан ишқорий ишлов берилади, бу ҳеч бўлмаганида 20 сутка давомида амалга оширилади.

– Йирик шохли қорамол суякларига кислота ёрдамида қайта ишлов берилади. Бунда, кальций гидроксидни тў-

йинган эритмаси билан ишлов беришни кислота билан дастлабки ишлов беришга алмаштирилса, оссеин рН < 3,8 шароитда 10 соат ичида ивителиди.

– 4 соатдан кам бўлмаган вақт давомида, камида 138 °С температурада “қиска” иссиқ ишлов берилса (стерилизация қилинса), буни желатин ишлаб чиқаришда ҳам кислотали, ҳам ишқорий усулида қўлласа бўлади.

– Иситиш/босимни қўллаш билан амалга оширилладиган ишлаб чиқариш жараёнида, қуритилган, майдаланган, ёғсизлантирилган суякларни 20 мин давомида камида 133 °С бўлган температурада 3 бардан юқори бўлган босимда тўйинган буг ёрдамида автоклав қилинади, кейин оксил иссиқ сув ёрдамида экстракцияланади.

Охириги босқичлари ишқорий, кислотали жараёнларни ва ишлаб чиқаришда иситиш/босимни ишлатилишига ўхшаш бўлиб, желатинни экстракциялаш, ювиш, филтрлаш ва концентратциялашни ўз ичига қамраб олади.

#### 6-3. ҚОРАМОЛ ҚОНИ ВА УНИНГ КОМПОНЕТЛАРИДАН ОЛИНАДИГАН МАТЕРИАЛЛАР

Қорамол эмбрионал (фетал) зардоби хужайра культуралари билан ишлашда кенг қўлланилади. Қорамол эмбрионал зардоби қушхоналардаги одам овқатига яроқли соғлом сигирлардан олинган ҳомилалардан олинади; бачадон тўлиқлигича олиб ташланиши лозим; эмбрионал қон ёпиқ қон йиғиш тизимида, бунинг учун махсус мўлжалланган жойда ёки асептик шароитли зонада юрак пункцияси йўли билан йиғилади.

Янги туғилган бузоқнинг қон зардоби 20 кунга етмаган ёшдаги бузоқлардан олинади; бузоқча қон зардоби – 12 ойликка етмаган ҳайвонлардан олинади. Бузоқча донор қон зардоби 36 ойликка етмаган ёшдагилардан олинади, бунда ТҒЭ нисбатан поданинг манфий статуси аниқ белгиланган ва қайд этилган бўлиши лозим. Барча ҳолатларда, юқори хавфга эга тўқималар билан кесимма контаминациянинг олдини олиш учун қон зардоби маълум бир процедураларга мос равишда шу процедура-ларга ўқитилган ходимлар томонидан олиниши лозим.

Бузоқ қони ва унинг компонентлари мувофиқлигини тасдиқлаш мақсадида, ушбу умумий бўлимнинг талабларига тўғри келадиган ҳужжатлар, 3 дан 5 гача бўлимлардаги қондаларни инобатга олган ҳолда тақдим этилиши лозим. Бундан ташқари, қуйидагилар кўриб чиқилиши керак.

#### Кузатувчанлик

Қушхонагача ҳар бир қон зардоби ёки плазмасини серияси учун кузатувчанлик таъминланиши зарур. Қушхонада, ҳайвонлар олиб келинган фермаларнинг рўйхатлари бўлиши зарур. Агарда қон зардоби тирик ҳайвонлардан олинган бўлса, қон зардобларининг ҳар бир серияси учун, мувофиқ фермагача кузатувчанликни таъминловчи маълумотлар ёзиб борилиши лозим.

#### Жугрофий келиб чиқиши.

Скрепейга нисбатан йирик шохли қорамол тўқималарида ЙШҚҒЭ инфекцион фаоллиги юқорироқ бўлганлиги сабабли, эҳтиёткорлик чоралари сифатида бузоқ қони А даражага мансуб бўлган давлатлардан олиниши зарур. В даражага мансуб давлатлардан олинган бузоқча қони, 21 ойликдан ошган ёшдаги ўлдирилган ҳайвонлар мияси материалдан қонига кесишган контаминация юзга келиш хавфи йўқлиги тасдиқланган шароитдагина ишлатилиши мумкин<sup>(25)</sup>.

(25) Маълум бир махсус хавфли материалларни (SRM) йўқотиш бўйича қорамолнинг ёши чегарасини баҳолаш бўйича Биологик хавфсизлик бўйича экспертлар илмий гуруҳини фикри. Савол № EFSA-Q-2004-146, 2005 йил 28 апрелда мақулланган.

#### Қарахт қилиш усуллари

Агарда намуналар ўлдирилган ҳайвонлардан олинаётган бўлса, қарахт қилиш усули материал хавфсизлигини таъминлашда муҳим аҳамиятга эга бўлади. Сурилиз зарба берадиган стерженли тўппонча билан орка мияни тешиб ёки тешмасдан, пневматик зарбли ускуна билан, айниқса ҳаво киритиб қарахт қилинганида мия емирилиши мумкин, мия тўқималари қон орқали тарқалишини олиб қилиши мумкин. Санчмасдан қарахт қилиш, санчиб қарахт қилишга муқобил эмаслиги кўриб чиқилмаётгани, чунки бунда қонни мия материаллари билан зарарланиши кўрсатилган<sup>(26)</sup>. Унча катта бўлмаган хавф, санчмасдан қарахт қиладиган ускунада ва электро-наркоз қўлланилганида кузатилиши мумкин<sup>(27)</sup>, аммо, ушбу усуллар ҳам бевосита хавфсизлигини таъминлай олмайди, чунки муваффақиятсиз уринишда, қўшимча қарахт қилиш керак бўлиб қолиши мумкин. Қарахт қилиш усуллари, бузоқча қонини йиғиш жараёни учун албатта баён этилган бўлиши лозим.

ЙШҚҒЭ хавфи назорат қилинувчи давлатларда (В даража) оддий мол сўйишда, мия билан қоннинг зарарланишини кесимча контаминация бўлиш хавфини олдини олишни иложи бўлмаган ҳар қандай ҳолатларда, ишлаб чиқаришда молни ёшини чеклаш ва/ёки юқумли

агентлар миқдорини камайтириш каби хавфсизлик чоралари қўрилиши зарур.

#### Ёши

ЙШҚҒЭ хавфи назорат қилинувчи давлатларда (В даража), ишлаб чиқаришда ТҒЭ агентларини сезиларли камайитирилиши кузатилмаса, қорамолдан олинган қон ва унинг компонентлари учун ҳайвонларда огоҳлантирувчи ёш чегараси — 21 ойлик –деб қабул қилиниши керак. Агарда, қуйида келтирилгани каби ТҒЭ агентларини сезиларли камайиши кўрсатилган бўлганида, 30 ойлик ёшдаги чегара қон компонентлари учун етарли бўлиши мумкин.

#### Ишлаб чиқаришда ТҒЭ агентларини камайитириш

Экспериментал текширишлардан фойдаланиб, ишлаб чиқариш жараёнида қон компонентларида ТҒЭ агентларини камайитириш/йўқотиш мумкинлигини баҳолаш зарур. Баҳолаш чоп этилган ёки хусусий маълумотларга асосланган бўлиб, ушбу маълумотлар ҳар сафар аниқ бир ишлаб чиқариш жараёнига алоқадор эканлиги кўрсатилган бўлиши лозим. Агарда, ишлаб чиқаришда агентларни камайишини таққослаш мумкинлиги бўйича хулоса чиқариш мумкин бўлмаса, унда ишлаб чиқарувчилар аниқ бир маҳсулотларда экспериментал текширувлар ўтказишлари бўйича тавсия берилади.

5.2.8.-1-жадвал.

Қорамол қони/зардоблари ва компонентларини қабул қилиш концепцияси

Маҳсулот	Эмбрионал букача қон зардоб	Донорли бузоқча қон зардоб	Донорли катта ёшдаги букача қон зардоб	Бузоқча қон зардоб	Катта ёшдаги букача қон зардоб/ плазмаси	Катта ёшдаги букача қон зардоб/ плазмаси/ зардоб	Катта ёшдаги букача қон зардоб/зардоб компонентлари	
Қорамолнинг жугрофий келиб чиқиши	А ва В даража	А ва В даража	А ва В <sup>1</sup> даража	А ва В даража	А даража	В даража	А даража	В даража
Қорамолнинг ёши	туғилмаган	< 1 йилгача	< 36 ойликкача	< 1 йилгача	Чегаралан- маган	< 21 ойликкача <sup>2</sup>	Чегаралан- маган	< 30 ойликкача
Сўйиш/маркази ва нерв тизими материалининг қон билан кесилган контаминацияси	Кесилган контаминация хавфи мавжуд эмас			Кесимча контаминация хавфи				
Ишлаб чиқариш жараёнида прионларнинг камайишини кўрсатиши	Йўқ			Йўқ/Ҳа <sup>3</sup>				

1. В даражадаги давлатлардан келиб чиққан мол аниқланган ва ҳужжатланган подадан бўлиши лозим.

2. Агарда марказий нерв тизими материаллари билан қонни кесимча контаминацияси истисно этиладиган, катта ёшдагисига ҳам рухсат берилади (масалан, ҳалол сўйиш).

3. Агарда марказий нерв тизими материаллари билан қонни кесимча контаминацияси истисно этиладиган, прионлар миқдорини камайитиришни намоён этиши талаб этилмайди (масалан, ҳалол сўйиш).

Агарда, биокимёвий таҳлил ёрдамида текширишлар ўтказиш етарли бўлса ҳамда ушбу таҳлил юқумлилиги бўйича маълумотлар билан боғлиқлигини илмий исботлари мавжуд бўлса, биокимёвий таҳлил ёрдамида текширишлар ўтказиш етарли бўлиши мумкин. Биокимёвий таҳлил ёрдамида ўтказилган текширишлар, юқумлилиги

бўйича маълумотлар билан боғлиқлигини илмий далиллари мавжуд бўлса етарли бўлади.

ТҒЭ агентларининг камайишини экспериментал текширишлари бўйича умумий қўлланма ишлаб чиқилган<sup>(28)</sup>. Мия материаллари билан зарарланган қондан хавфни ўрганиш бўйича текширишлар учун мия компонентлари билан зарарланган препаратлар тўғри келади.

(26) Тўқималар таснифининг жадваллари WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies (2010) охирига нашрига асосланган <http://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>

(27) Ишчи гуруҳнинг ЙШҚҒЭ (BSE) мия қолдиқларидан қонга ва танага тарқалиш хавфи бўйича Ишчи гуруҳнинг маърузаси мақуланган. Савол № EFSA-Q-2003-112, 2004 йил 21 октябрда мақуланган, [http://www.efsa.europa.eu/en/sciencebiohaz/biohaz\\_opinions/opinion\\_annexes/733.html](http://www.efsa.europa.eu/en/sciencebiohaz/biohaz_opinions/opinion_annexes/733.html)

(28) Қон плазмаси асосида ишлаб чиқариладиган дори воситаларини ишлаб чиқариш жараёнини КЯК (vCJD) CPMP/BWP/5136/03 хавфига текшириш бўйича Қўлланма.

## 6-4. ҚАТТИҚ ЁҒДАН ОЛИНГАН МАТЕРИАЛЛАР

Қаттиқ ёғ тўқималарнинг тери ости, корин бўшлиғи ва мушак ораси соҳаларидан ва суяклардан олинади. Ёғ ҳосилаларини тайёрлаш учун фойдаланиладиган материал сифатида ишлатиладиган қаттиқ ёғ, овқатга қўллашга мўлжалланмаган, ҳайвон субмахсулотларга тааллуқли қоидаларни ўрнатадиган Европа Парламенти ва Кенгабини 2002 йил 3 октябрдаги (ЕС) №1774/2002 Қарорига мувофиқ “3 даржали материал ёки унга ўхшаш материал” бўлиши лозим.

Қаттиқ жараёнлардан фойдаланиб ишлаб чиқариладиган глицерин ва ёғ кислоталари каби қаттиқ ёғ материаллари инфекция манбаи бўлиши мумкин эмас, бу СНМР ва СММР томонидан ўтказилган махсус таҳлилинг мавзуси ҳисобланади. Шунинг учун, ҳеч бўлмаганда қуйида келтирилган қаттиқ шароитларда ишлаб чиқариладиган материаллар, жуғрофий келиб чиқиши ва улар олинган тўқималар табиати умумий бўлимнинг талабларига жавоб бериши керак. Қаттиқ технологик жараёнларга мисоллар:

– 20 мин босим остида 200 °C дан кам бўлмаган температурада перестерификациялаш ёки гидролизлаш (глицерин, ёғ кислоталари ва мураккаб эфирларни ишлаб чиқариш);

– NaOH нинг 12 М эритмаси ёрдамида совунлаш (глицерин ва совун ишлаб чиқариш);

– тизимли жараён: 95 °C дан кам бўлмаган температурада 3 соатдан кам бўлмаган вақтда;

– узлуксиз жараён: 140 °C кам бўлмаган температурада, босим остида 8 мин дан кам бўлмаган вақтда ёки шунга ўхшаш ишлов бериш.

– 200 °C температурада таркибий қисмларга ажратиш.

Ушбу шароитларга мос равишда қаттиқ ёғдан олинган материаллар, ТҒЭ юктириш хавфини туғдирмайди ва шунинг учун, ушбу умумий бўлим талабларига мос келади.

Бошқа шароитларда ишлаб чиқарилган қаттиқ ёғдан олинган материалларни ушбу бўлимга мос келишини тасдиқлаш лозим бўлади.

1. В даражадаги давлатлардан келиб чиққан мол аниқланган ва ҳужжатланган подадан бўлиши лозим.

2. Агарда марказий нерв тизими материаллари билан конни кесишма контаминацияси истисно этиладиган, қатта ёшдагисига ҳам рухсат берилади (масалан, ҳалол сўйиш).

3. Агарда марказий нерв тизими материаллари билан конни кесишма контаминацияси истисно этиладиган, прионлар миқдорини камайтиришни намоён этиши талаб этилмайди (масалан, ҳалол сўйиш).

## 6-5. ҲАЙВОН КЎМИРИ

Ҳайвон кўмирини, суяк каби ҳайвон тўқималарини 800 °C дан юқори температурада қуйдириб кўмирга айлантириб олинади. Агарда бошқасига рухсат берилмаган бўлса, овқатга қўллашга мўлжалланмаган, ҳайвон

субмахсулотларга тааллуқли қоидаларни ўрнатувчи Европа Парламенти ва Кенгабини 2002 йил 3 октябрдаги (ЕС) №1774/2002 Қарорига мувофиқ ҳайвон кўмирини ишлаб чиқаришга ишлатиладиган бошлангич материал “3 даржали материал ёки унга ўхшаш материал” бўлиши лозим. Тўқима табиати ва жуғрофий келиб чиқишидан қатъий назар, қонунчилик талабини бажариш учун ҳайвон кўмирини умумий бўлим маълумотларига мос равишда баҳолаш зарур.

Ушбу шартларга мувофиқ ишлаб чиқарилган ҳайвон кўмири, ТҒЭ юктириши бўйича хавф туғдирмайди ва ушбу бўлим талабларига жавоб беради. Бошқа шароитларда ишлаб чиқарилган ҳайвон кўмирини ушбу бўлим талабларига мувофиқ келишини тасдиқлаш лозим бўлади.

## 6-6. СУТ ВА СУТ МАТЕРИАЛЛАРИ

Мавжуд илмий билимларга асосан, қорамол сути жуғрофий келиб чиқишидан қатъий назар ТҒЭ контаминацияси хавфини туғдирмайди<sup>(29)</sup>.

Айрим материалларни, жумладан лактозани, сут зардобидан ёки пишлоқ ишлаб чиқариш жараёнида коагуляциядан кейин ишлов берилган суюқлигидан ажратиб олинади. Коагуляция вақтида бузоқчанинг ренин моддаси, ошқозон экстракти (ширдони) ёки бошқа қавш қайтарувчи ҳайвонлардан олинган ренин ишлатилади. СНМР/СММР лактоза ва бузоқча ренинини ишлатиб сут зардобидан олинган бошқа материалларни хавфини баҳолаб, хавфни баҳолаш ҳисоботида келтирилган жараёнга мос келувчи бузоқча ренинни ишлаб чиқарилган бўлса, ТҒЭ хавфи аҳамиятли эмаслиги тўғрисида ҳулоса қилинади<sup>(30)</sup>. Ушбу ҳулоса SSC<sup>(31)</sup> билан тасдиқланиб, у ҳам ТҒЭ нисбатан ренин хавфини умумий баҳолашни амалга ошириди<sup>(32)</sup>.

Йирик шохли қорамол сутидан олинган материаллар, қуйида келтирилган шартлар асосида ишлаб чиқарилган бўлса, ТҒЭ юктириш хавфига эга эмас ва бинобарин, ушбу умумий бўлимнинг талабларига тўғри келади:

– Одам томонидан овқат сифатида истеъмол қилиниши учун олинган сут шароитларда, соғлом ҳайвонлардан олинган сут ва

– Шундай материалларни олишда бузоқча рениннидан ташқари бошқа қавш қайтарувчи ҳайвонлардан ҳеч қандай материаллар ишлатилмайди (масалан, казеинни панкреатик гидролизати).

Бошқа жараёнлар ёрдамида олинган сут ҳосилалари ёки бошқа тур қавш қайтарувчи ҳайвонлардан олинган ренин ушбу бўлимнинг талабларига мувофиқ келиши тасдиқланган бўлиши лозим.

## 6-7. ЖУНДАН ОЛИНАДИГАН МАТЕРИАЛЛАР

Қавш қайтарувчи ҳайвонлардан олинган материаллар, масалан, ланолин ва сочдан олинадиган жун муми спиртлари, агарда тирик ҳайвонлардан олинган бўлса, ушбу бўлимнинг талабларига мувофиқ келади.

(29) Қавш қайтарувчи кичик ҳайвонлардан олинган сут ва унинг компонентлари, Савол № EFSA-Q-2008-310 бўйича EFSA фикрига қаралсин, 2008 йил 22 октябрда мақуланган, <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/849.htm>

(30) Одам учун дори препаратлари Қўмитаси ва унинг биотехнологик препаратлар бўйича ишчи гуруҳи бузоқча ренинидан фойдаланиб олинган лактозани хавфини баҳоладилар. Хавфни баҳолаш ҳайвон манбаи, ширдонни ажратиб олиш жараёни ва сифатни таъминлашни тегишли жараёнлари борлигини ўз ичига олади. Ҳайвонларни боқишда ишлатиладиган сутнинг ҳар қандай ўрнини босувчи, улардан олинадиган ширдон, айниқса муҳим. Матнни қуйидаги сайтда топиш мумкин <http://www.cma.europa.eu/pdfs/human/press/pus/057102.pdf>

(31) Лактозани тайёрлаш учун, ишлатиладиган бузоқчалардан олинган ренинни хавфсизлиги бўйича дастлабки ҳулоса 2002 йил 4-5 апрелда SSC йиғилишида қабул қилинган ([http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out255\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf)).

(32) Ҳайвонларнинг ренинини ТҒЭ ҳайвонларга юктиришини хавфсизлиги бўйича SSC ҳулосасини, жумладан ЙШҚҒЭ бўйича, 2002 йил 16 майдаги учрашувда қабул қилинган ([http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out265\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf)).

Истеъмол қилишга мўлжалланган деб тан олинган ўлдирилган ҳайвонларнинг жундан олинган материаллар ва технологик жараёнда рН, температура ва ишлов беришни давомийлиги, қуйидаги келтирилган шартларнинг ҳеч бўлмаганида биттасига тўғри келса, ТҒЭ юктириш хавфига эга бўлмайди ва бинобарин, ушбу бўлимнинг талабларига мувофиқ келади.

– 60 °С температурада рН > 13 (бошланғич; NaOH концентрацияси 0,1 М дан кам бўлмаслиги зарур) ҳеч бўлмаганида 1 соат давомида ишлов бериш. Бу жунни ювишда органик-ишқорий ишлов бериш босқичини стандарт шароитларидир.

– Молекуляр дистилляция > 220 °С температурада паст босимда.

Бошқа шароитларда жундан олинган материаллар умумий бўлимнинг талабларига тўғри келиши тасдиқланган бўлиши керак.

#### 6-8. АМИНОКИСЛОТАЛАР

Аминокислоталарни турли манбалардан олинган материалларни гидролиз қилиниб олинishi мумкин.

Агар бошқача кўрсатилган бўлмаса, истеъмол қилишга мўлжалланмаган, ҳайвон субмахсулотларига таалуқли бўлган коидаларни ўрнатадиган Европа Парламенти ва Кенгабини 2002 йил 3 октябрдаги (ЕС) № 1774/2002 Қарорига мувофиқ ҳайвон қўмирини ишлаб чиқаришга ишлатиладиган бошланғич материал “3 тоифада ёки эквиваленти бўлиши лозим.

Аминокислотлар қуйида келтирилган шароитларда олинган бўлса ва ТҒЭ юктириш бўйича хавфга эга бўлмаса, умумий бўлим талабларига мос келади:

– тери ва мўйнадан олинadиган аминокислоталар шундай технологик жараён ёрдамида олинadики, бу жараён бошланғич материалларни рН 1-2 эритма билан ишлов бериш, кейин рН > 11, ундан сўнг 3 бар босимда 30 мин давомида 140 °С температурада ишлов беришни ўз ичига олади,

– олинган аминокислоталар ва оксиллар ишлов берилганидан сўнг сузгичланиши зарур, ва

– тозалик таҳлили валидация қилинган ва сезгир усул ёрдамида амалга оширилади, бу ҳамма гидролизланмаган қолдик макромолекуларни ўрнатилган рухсат бериладиган чегарада сақланишини баҳолаш имкониятини беради.

Бошқа шароитларда олинган аминокислоталар, ушбу бўлим ҳозирги талабларига мувофиқ келиши тасдиқланган бўлиши лозим.

#### 6-9. ПЕПТОНЛАР

Пептонлар – бу оксилнинг қисман гидролизати бўлиб, ферментатив ва кислотали парчаланиши натижасида ҳосил бўлади. Улар микробиологик озик муҳитларда микроорганизмларнинг озиқланишини таъминлаш учун ишлатилади, шу билан бирга, ўсувчи материал сифатида ёки саноат микёсида тиббий дори воситалари, жумладан вакциналарни ишлаб чиқаришдаги фермент-цияда фойдаланилади. Ҳайвон манбали оксилга муқобил сифатида ўсимлик оксиги сезиларли қизиқиш билдирилади.

Аммо:

– агарда оксил сифатида желатин ишлатилса, 6-2 параграфнинг “Желатин” бўлимига ҳавола этилади;

– агарда оксил сифатида казеин ишлатилса, 6-6 параграфнинг “Сут ва суддан олинadиган материаллар” бўлимига ҳавола этилади;

– агарда оксил сифатида ТҒЭ мойил ҳайвон турларини тўқималари ишлатилса, тўқималар овқатга ишлатиши мумкин бўлган ҳайвонлардан олинishi лозим (3-2 бўлимга қаралсин. “Ҳайвонлар материал манбаи”), шу билан бирга, қорамол бўлса, ёши 30 ойликка етмаган, ЙШҚҒЭ (В даража) хавфи назорат қилинадиган давлатлардан олинishi зарур. ЙШҚҒЭ (А даража) хавфи юқори бўлмаган давлатлардан олинган ҳайвонлар ёши кам аҳамиятга эга.

#### Илова: тўқималарнинг юқумлилигини асосий даражалари

Қуйида келтирилган жадвал “Трансмиссив говаксимон энцефалопатиянинг юқумлилигини тўқимада тақсимланиши бўйича ЖССТ қўлланмаси” дан олинган (2010).

Жадвалда келтирилган белгилар:

+ = юқумлилиги ёки PrP<sup>TSE</sup> мавжудлиги;

– = юқумлилиги ёки PrP<sup>TSE</sup> белгиларини йўқлиги;

ТЎ = тадқиқотлар ўтказилмаган;

ТҚ = тадқиқотлар қўлланилмайди

? = аниқ бўлмаган изоҳлаш

() = чекланган ёки олдинги маълумотлар

[] = юқумлилиги ёки PrP<sup>TSE</sup> маълумотлар фақатгина PrP-кодли генни юқори экспрессия қилувчи трансген (Tg) сичқонларда ёки PrP<sup>TSE</sup> амплификация қилиш биологик усулларга асосланган.

IA даража: юқумлили юқори бўлган тўқималар						
Тўқималар	Қорамол ЙШҚҒЭ (BSE)		Қўйлар ва эчкилар (скрейпи)		Буғи ва кийиклар СОК (CWD)	
	Юқумлилиги <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Юқумлилиги <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Юқумлилиги <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>
Мия	+	+	+	+	+	+
Орқа мия	+	+	+	+	ТЎ	+
Тўр парда	+	ТЎ	ТЎ	+	ТЎ	+
Кўз нерви <sup>2</sup>		ТЎ	ТЎ	+	ТЎ	+
Орқа мия ганглияси	+	+	+	+	ТЎ	+
Учбошли нерв ганглияси	+	+	ТЎ	+	ТЎ	

Гипофиз <sup>3</sup>	-	ТЎ	+	+	ТЎ	+
Миянинг қатқ пардаси <sup>3</sup>	ТЎ	ТЎ	ТЎ	ТЎ	ТЎ	ТЎ
ІВ даража: юқумлилиги ўта паст тўқималар						
Тўқималар	Қорамол ЙШҚҒЭ (BSE)		Қўйлар ва эчкилар (скрейпи)		Лось ва буғулар СОК (CWD)	
	Юқумлилиги <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Юқумлилиги <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Юқумлилиги <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>
Переферик нерв тизими						
Сиртки нервлар	[+]	+	+	+	ТЎ	+
Веgetатив ганглиялар	ТЎ	+	ТЎ	+	ТЎ	+
Лимфаретикуляр тўқималар						
Талок	-	-	+	+	ТЎ	+
Лимфа тугунлари	-	-	+	+	ТЎ	+
Бодом беzi	+	-	+	+	ТЎ	+
Пирпиратадиган парда	+	-	[+]	+	ТЎ	+
Тимус	-	ТЎ	+	+	ТЎ	-
Овқат хазм қилиш тракти						
Қизилўнгач	-	ТЎ	[+]	+	ТЎ	+
Ошқозонли (фақатгина кавш қайтарувчи ҳайвонлар учун)	-	ТЎ	[+]	+	ТЎ	+
Ошқозон/ширдон	-	ТЎ	[+]	+	ТЎ	+
Ўн икки бармоқ ичак	-	-	[+]	+	ТЎ	+
Оч ичак	-	+	[+]	+	ТЎ	+
Ёнбош ичак	+	+	+	+	ТЎ	+
Қўричакнинг чувалчангсимон ўсимтаси	ТЎ	ТЎ	ТЎ	ТЎ	ТЎ	ТЎ
Йўғон ичак/қўричак	-	-	+	+	ТЎ	+
Тўғри ичак	ТЎ	ТЎ	ТЎ	+	ТЎ	+
Репродуктив тўқималари						
Йўлдош <sup>8</sup>	-	ТЎ	+	+	ТЎ	-
Тухумдон <sup>3</sup>	-	ТЎ	-	-	ТЎ	-
Бачадон <sup>3</sup>	-	ТЎ	-	-	ТЎ	-
Бошқа тўқималар						
Сут беzi/елин <sup>9</sup>	-	ТЎ	-	+	ТЎ	ТЎ
Тери <sup>3, 10</sup>	-	ТЎ	-	+	[+]	[+]
Ёғ тўқимаси	-	ТЎ	ТЎ	ТЎ	[+]	ТЎ
Юрак/перикард	-	ТЎ	-	ТЎ	ТЎ	+

Ўпка	-	Тў	-	-	Тў	+
Жигар <sup>3</sup>	-	Тў	+	-	Тў	-
Буйрак <sup>3, 11</sup>	-	-	[+]	+	Тў	+
Буйрак усти беи	[+]	+	+	-	Тў	+
Ошқозон ости беи <sup>3</sup>		Тў			Тў	+
Суяк кўмиги <sup>12</sup>	[+]	Тў		Тў	Тў	+
Скелет мушаклари <sup>13</sup>	[+]	Тў	[+]	Тў	Тў	-
Тил <sup>14</sup>	-	Тў	[+]	+	[+]	-
Қон томирлари	-	Тў	Тў	+	Тў	-
Бурун шиллик қавати <sup>15</sup>	-	Тў	+	+	Тў	+
Сўлак безлари	-	Тў	+	Тў	-	-
Мугуз парда <sup>16</sup>	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў
<b>Биологик суюқликлар, ширалар, ажралмалар</b>						
Орқа мия суюқлиги	-	Тў	+	-	Тў	Тў
Қон <sup>17</sup>	-	?	+	?	+	?
Сўлак	Тў	Тў	-	Тў	+	[-]
Сут <sup>18</sup>	-	-	+	[+]	Тў	Тў
Пешоб <sup>19</sup>	-	Тў	-	-	-[+]	[+]
Нажас <sup>19</sup>	-	Тў	-	Тў	-[+]	Тў
<b>ИС даража: юқумлилиги аниқланмаган тўқималар</b>						
	<b>Юқумлилиги<sup>1</sup></b>	<b>PrP<sup>TSE</sup></b>	<b>Юқумлилиги<sup>1</sup></b>	<b>PrP<sup>TSE</sup></b>	<b>Юқумлилиги<sup>1</sup></b>	<b>PrP<sup>TSE</sup></b>
<b>Репродуктив тўқималар</b>						
Мояклар	-	Тў	-	-	Тў	-
Простата/эпидидимис/уруғ пуфакчалари	-	Тў	-	-	Тў	-
Маний (сперма)	-	Тў	-	-	Тў	Тў
Йўлдош суюқлиги	-	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў
Ҳомила <sup>20</sup>	-	Тў	-	-	Тў	(-)
Эмбрионлар <sup>20</sup>	-	Тў	?	Тў	Тў	Тў
<b>Мушак-скелет тўқималари</b>						
Суяк	-	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў
Пай	-	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў



Бошқа тўқималар						
Гингивал тўқималар	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў
Тиш пульпаси	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў
Трахея	-	Тў	Тў	Тў	Тў	-
Қалқонсимон без	Тў	Тў	-	Тў	Тў	-
Тана суюқликлари, секретлари ва ажралмалари						
Оғиз сути <sup>21</sup>	(-)	-	(?)	Тў	Тў	Тў
Киндик қони <sup>21</sup>	-	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў
Тер	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў
Кўз ёши	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў
Бурун шиллиғи	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў
Сафро	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў	Тў

1. Одам тўқималари юқумлилигини ўрганиш тадқиқотлари приматлар ва сичқонларда (ёки иккаловида) ўтказилган, йирик шохли қорамол тўқималарини ўрганиш тадқиқотлари йирик шохли қорамолда ёки сичқонларда (ёки иккаловида) ўтказилган, қўй ва/ёки эчкилар тўқималарининг кўпгина текширувлари фақатгина сичқонларда ўтказилган. Қўй ва эчкиларга нисбатан ҳамма натижалар ҳам иккала тур учун ўхшаш бўлмади, масалан, икки эчки (лекин қўйлар эмас) табиий равишда ЙШҚҒЭ (BSE) билан касалланди [Eurosurveillance, 2005, Jeffrey ва бошқалар, 2006]. Шундай қилиб, СОК (CWD) келтирилган кўпгина натижалар бугулардаги тадқиқотлардан олинган бўлиб, натижалар лослар ёки бошқа бўғусимонларда ҳам бир хил бўлмаслиги мумкин.

2. ТҒЭ моделлари билан ўтказилган тадқиқотларда, кўз нерви нейроинвазияга йўлиқиши ва юқори титрдаги юқумлилиқни тутиши тасдиқланди.

3. Одамнинг гипофизи ёки қаттиқ мия қобиғини юқумлилиги мавжудлиги тўғрисида қандайдир тадқиқотлар бўйича чоп этилган маълумотлари йўқ, аммо қаттиқ мия қобиғи қисмлари ва одам гипофизидан олинган соматотропин ишлатилганида трансмиссив инфекция кўпгина ҳолларда учраганлиги таъкидланган, шунинг учун, ушбу аъзо юқори хавфли тўқималар даражасига киритилиши лозим. КЯК (vCJD) пациентни миянинг қаттиқ пардаси иммуноблотинг усулида текширилганида PrP<sup>TSE</sup> аниқланган, у АКШда касаллиқни узоқ вақт давом этган яширин давридан кейин вафот этган (яна жадвалда қаралсин, IV бошқа мусбат тўқималар учун: тери, буюрак, ошқозон ости бези, тухумдонлар ва бачадон) [Notari ва бошқалар, 2010]. Шунинг таъкидлаш лозимки, Буюк Британияда олдинроқ ўтказилган кўпгина текширувлар, ушбу барча тўқималар манфийдир [Ironsides ва бошқалар, 2002, Head ва бошқалар, 2004].

4. Йирик шохли қорамол PrP<sup>TSE</sup> ёнбош ичакнинг дистал бўлимида тўғрив бўлмаган ҳолда мавжуд бўлиши тўғрисида хабар берилган, аммо Японияда ЙШҚҒЭ (BSE) молларни ёппасига ўлиши бир ҳолатида тўқималарни иммуногистокимёвий текширишда (гарчи икки хил маънода) бутун ингичка ва йўғон ичакнинг мушакли қобиғи қатнашишини кўрсатган [Kimura ва Haritani, 2008].

5. КЯК касаллигида PrP<sup>TSE</sup> ичак билан боғланган лимфоид ва нерв тўқималари билан чегараланади (шиллик қават, мушаклар ва зардобли қобикда аниқланмайди).

6. Кавш қайтарувчи ҳайвонларнинг ошқозонолдиси (ретикулими, чандиқ ва омасуми) ошқозон (ширдон) каби кенг қўлланилади. Қорамол ширдони (айрим ҳолларда қўйларники) ҳам ренин манбаи ҳисобланади.

7. Тадқиқотларда йирик шохли қорамолга экспериментал юктириш учун ЙШҚҒЭ нинг катта перорал дозаси юборилганида, унинг юқумлилиги PrP юқори экспрессияли трансген сичқонларнинг ингичка ичагида ва ёнбош кўричагида аниқланган [Dr. M. Groschup томонидан аниқланган]. Оғиз орқали ўхшаш тарзда юктирилганда ҳам йирик шохли қорамол ичагининг лимфоид тўқимасида PrP<sup>TSE</sup> паст концентрацияда аниқланди [Terry ва бошқалар, 2003] ва ҳаттоки ингичка ичагининг лимфоид тўқималарида ундан ҳам қамроқ миқдорда аниқланди [EFSA, 2009].

8. Одам йўлдошидан КЯК (CJD)нинг спорадик юқиши тўғрисидаги биргина хабар ҳам тасдиқланмаган бўлиб, бунинг эҳтимоллиги жуда кам.

9. PrP<sup>TSE</sup> сурункали маститли скрейпи билан касалланган қўйларда аниқланган бўлиб, лекин бу маститсиз касалланган қўйларда аниқланмаган [Ligios ва бошқалар, 2005].

10. Скрейпи билан оғиз орқали зарарланган оғмахонларда ўтказилган текширишлар, PrP<sup>TSE</sup> асосан уларнинг терисида унча катта бўлмаган нерв толаларида тўпланиши намён бўлди. Бундан ташқари, CWD билан зарарланган бугу-мулаларнинг апикал терисининг “бахмал” қисмида инфекция PrP<sup>TSE</sup> аниқланганлиги тўғрисида хабар берилади [Angers ва бошқалар, 2009].

11. PrP<sup>TSE</sup> иммуногистокимё усули ёрдамида скрейпи билан зарарланган қўйларнинг буйрак жомиди [Siso ва бошқалар, 2006] ва CWD билан зарарланган бугуларнинг буйрак жомига ёндош бўлган бириктирувчи тўқиманинг лимфоид фолликулаларда аниқланди [Fox ва бошқалар, 2006].

12. ЙШҚҒЭ (BSE) билан зарарланган мияни қорамолларга оғиз орқали кўп мартаба юктирилганда, фақат бир ҳолатдагина суяк кўмигида ижобий натижа олинган [Wells ва бошқалар., 1999, Wells, 2005, Sohn ва бошқалар., 2009].

13. Спорадик КЯК (CJD) да мушак гомогенатлари одамдан приматларга касалликни юктирмайди ёки ЙШҚҒЭ (BSE) бор йирик шохли қорамолдан йирик шохли қорамолга юқмайди. Шунга қарамай, яримпайли мушаклар гомогенати (жумладан, нерв ва лимфа тизими элементлари) билан мия ичига эмланганида, ЙШҚҒЭ (BSE) клиникаси бор бир сигирдан PrP юқори экспрессияли трансген сичқонларга юқумлиликни индикатив изи даражадаги миқдорда касалликни юқишига имкон берди. [Buschmann va Groschup, 2005]. Бундан ташқари, яқинда чоп этилган ва чоп этилмаган тадқиқотлар, кемирувчиларда скрейпи ва КЯК (vCJD) инфекциялари бор экспериментал моделларда [Beekes ва бошқалар, 2005], қўй ва эчкиларнинг экспериментал ва табиий скрейпи инфекцияларида [Andreoletti ва бошқалар, 2004], ЙШҚҒЭ (BSE) оғиз орқали киритилган қўйларда [Андреолетти, чоп этилмаган маълумотлар] ва одамлардаги БКЯ (CJD) касаллигини спорадик учрайдиган, ятроген ва бошқа шаклларида [Glatzel ва бошқалар, 2003, Kovacs ва бошқалар, 2004, Peden ва бошқалар, 2006] скелет мушакларда PrP<sup>TSE</sup> мавжудлиги тўғрисида хабар берди. PrP экспрессия қиладиган трансген сичқонларнинг мушакларида ўтказилган биологик текширувлар (CWD)-инфекцияли бугу-мулаларда юқумлилик борлигини кўрсатди [Angers ва бошқалар, 2006], бундан ташқари, ТҒЭ бошқа турларида учрайдиган PrP<sup>TSE</sup> борлиги юқумлилиги билан боғлиқлигини аниқлаш бўйича тадқиқотлар давом эттирилмоқда.

14. Йирик шохли қорамолларда тилда юқумли касаллик биотахлили натижаси манфий бўлди, аммо, танглай бодомсимон беида юқумлиликни мавжудлиги тил асосида жойлашган тилнинг бодомсимон безларини юқумли касаллик бўлиши мумкинлиги тўғрисида савол пайдо бўлди, уни сўйиш вақтида олиб ташлаш мумкин [Wells ва бошқалар, 2005, EFSA, 2008]. Скрейпи билан табиий шароитларда зарарланган қўйларнинг 10 тадан 7 тасининг тилида PrP<sup>TSE</sup> борлиги аниқланган [Casalone ва бошқалар, 2005, Corona ва бошқалар, 2006].

15. Ҳид сезувчи рецепторлар катнашувчи соҳалар билан чегараланган.

16. Модомики, 100 000 рецепиентларда мутуз парданинг трансплантациясида, КЯК (CJD) билан касалланиш факатгина бир ҳолатда-гина асосланган бўлиб (бир қўшимча ҳолат эҳтимоли бор, бошқаси эса юз бериши мумкин деб қаралган), шу сабабли мутуз парда кам хавфга эга тўқималар даражасига киритилади: кўз олди камерасининг бошқа тўқималари (кўз гавҳари, кўз ичи суюқлиги, кўзнинг рангдор пардаси, конъюнктив) вКЯК (vCJD) ва одамнинг ТҒЭ бошқа касалликларини юктириши бўйича манфий натижа берди ва уларни ятроген йўл билан юқиши мумкинлиги тўғрисида эпидемиологик маълумотлар маълум эмас.

17. Кемирувчилардаги ТҒЭ экспериментал моделларида конни юқумлилигини ўрганиш бўйича кўпгина маълумотлар қўйидаги тадқиқотлар ҳисобига кенгайди, бунда табиий скрейпи бор қўйлар, ЙШҚҒЭ (BSE) билан зарарланган сигирлар қони қуйилган қўйлар [Floustone ва бошқалар, 2008], табиий СОК (CWD) бор қийиқлар [Mathiason ва бошқалар, 2006] ва (эпидемиологик кузатишлар) КЯК (vCJD) инфекция вариантнинг клиник олди фазасидаги тўртта донор қонидаги эритроцитлар фракцияси (у сезиларли миқдорда ҳам плазма, ҳам лейкоцитларни қамраб олди) ўрганилди [умумий мақола Brown, 2006, Hewitt ва бошқалар, 2006]. Плазманинг VIII омилини гемофилия билан оғрийдиган беморларга буюрилиши КЯК (vCJD) субклиник ҳолатга олиб келиши ҳам мумкин [Peden ва бошқалар, 2010]. ТҒЭ қўзғатувчисининг ҳар қандай “классик” шаклини одам қони [Dorsey ва бошқалар, 2009] ёки ЙШҚҒЭ (BSE) бор қорамолдан (жумладан, эмбрионал бузоқча қони) юқиши тасдиқланмаган. PrP<sup>TSE</sup> аниқлашга мўлжалланган юқори сезгир янги усулларни ишлатадиган бир қатор лабораториялар, ТҒЭ ҳайвонлар ва одамлардаги ҳолатлар бўйича муваффақиятлари тўғрисида хабар беришди. Бироқ, шундай айрим лабораториялар плазмадаги натижаларни қайтарувчанлигида қийинчиликларни ҳис этишди, яна юқиш эҳтимолигини тасдиқловчи мусбат натижалар ёки «сохта-ижобий» ёки PrP<sup>TSE</sup> суб-трансмиссив миқдори ҳисобига “ҳақиқий- ижобий” кўринишида олинганлиги учун ҳалигача аниқ эмас. Ушбу мулоҳазалар натижасида (яна табиий йўл билан зарарланган одамлар ва ҳайвонларнинг намуналарини “кўр” текширишлар бўйича маълумотларни йўқлиги натижасида) экспертлар гуруҳи ушбу тестларнинг ҳақиқийлигини тўлиқ ишончли баҳолашга ва манфий ёки ижобий ҳулоса беришга ҳали эрта эканлигини таъкидлайди.

18. ЙШҚҒЭ (BSE) билан зарарланган сигирларнинг сути юқумли эмаслигини тасдиғи узок вақтли эпидемиологик кузатишларга асосланган бўлиб, сут билан узок вақт эмизганда онасидан юқиши мумкинлиги аниқланмаган, бунда зарарланган сигирларни эмган 100 тадан ортиқ бузоқчани клиник кузатишларида ЙШҚҒЭ (BSE) ривожланиши аниқланмаган ва экспериментал кузатишларда, ёши минимал инкубацион даврдан ошган касалланган сигирларнинг сути сичқонларга мия ичига ва оғиз орқали киритилганда касаллик юкмаган [Middleton ва Barlow, 1993, Taylor ва бошқалар, 1995]. Шунингдек ЙШҚҒЭ (BSE) иммунитет оғиз орқали киритиб экспериментал текширилган йирик шохли қорамол сутида PrP<sup>TSE</sup> аниқланмаган [SEAC, 2005]. Шунга қарамай, нормал PrP паст миқдори (мкг дан нг/л гача) ҳайвон ва одамнинг сутида аниқланган [Franscini ва бошқалар, 2006]. Сурункали маститли скрейпи билан зарарланган қўйларнинг сут безларида PrP<sup>TSE</sup> аниқланган [Ligios ва бошқалар, 2005], ва яқинда, скрейпи билан зарарланган қўйларнинг сути (айрим ҳолатларда оғиз сути ҳам тутати) соғлом ҳайвонларга касалликни юктириши тўғрисида хабар берилди [Konold ва бошқалар, 2008, Lacroix ва бошқалар, 2008].

19. СОК (CWD) табиий юккан бўғуларнинг пешоби ва нажасининг аралаш инокуляти (96 G/S) гетерозигот PRNP генотиби билан эмланган соғлом бугу 18 ойлик кузатув даврида касалликни юктирмаган [Mathiason ва бошқалар, 2006]. Бироқ, яқинда Тg сичқонлардан олинган биологик намуналар касалликни ҳам пешоб [Haley ва бошқалар, 2009], ҳам нажас орқали юқишини кўрсатди [Tamginey ва бошқалар, 2009]. Бундан ташқари, лимфоцитар нефрити бор сичқонларга, тадқиқотларда скрейпи юктирилганида, Тg сичқонлардаги биологик синовларда пешобнинг юқумлилиги ва PrP<sup>TSE</sup> тарқатиши аниқланди [Seegeret ва бошқалар, 2005]. Скрейпи экспериментал юктирилган оғмагонларнинг пешобиди (гистологик меъёрдаги буюракларда ҳам) кичик даражадаги юқимлилик борлиги ҳам аниқланган [Gregori va Rohwer 2007 йил Gonzalez-Romero ва бошқалар, 2008]. Ва ниҳоят, оғмагонлардаги скрейпини экспериментал моделида, оғиз орқали киритилганида, PrP юқори экспрессияли Тg сичқонлардаги биологик текширувлар нажаснинг юқимлилигини кўрсатди [Safar ва бошқалар, 2008].

20. ЙШҚҒЭ (BSE) бор йирик шохли қорамолнинг эмбрионлари сичқонларда касаллик чақирмасди, аммо, қондан (сичқоннинг манфий биологик намунаси) ташқари бузоқча эмбрионининг тўқималарини юқумлилиги ўрганилмаган [Fraser va Foster, 1994]. ЙШҚҒЭ (BSE) бор бузоқча эмбрионлари киритилган сигирлардан туғилган бузоқчалар етти йил давомида кузатилганида тирик қолишди, сигирлар ва уларнинг бузоқчаларини бош мияси текширилганида, унда говаксимон энцефалопатия ёки PrP<sup>TSE</sup> борлиги аниқланмади [Wrathall ва бошқалар, 2002].

21. Олдин хабар берилганидек, КЯК (CJD) одам киндик қони ва оғиз сути орқали юқиши мумкинлиги тасдиқланмади ва ишончли ҳисобланмади. PrP юқори экспрессияли трансген сичқонларда, ЙШҚҒЭ (BSE) бор сигирларнинг биологик намуналари манфий натижа берди [Buschmann va Groschup, 2005], PrP<sup>TSE</sup> эса, иммуногенлиги оғиз орқали тадқиқотларда текширилганида, PrP<sup>TSE</sup> йирик шохли қорамолнинг оғиз сутида аниқланди [SEAC, 2005].

### 5.2.11. ОДАМ УЧУН КОНЬЮГИР- ЛАНГАН ПОЛИСАХАРИДЛИ ВАКЦИНАЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ УЧУН ОҚСИЛ- ТАШУВЧИЛАР

*Муқобил оқсил-ташувчилардан фойдаланиш, ишлаб чиқариш усуллари ва синовлар, агар ваколатли органлар томонидан рухсат этилган бўлса, мақбул ҳисобланади.*

Бактериал полисахаридлар хотиранинг иммун эффекти олиниши учун зарур бўлган иммун Т-хужайрали боглик бўлган В-хужайралар жавобини индуцирлай олмайди ва одатда, 2 ёшгача бўлган болаларда суст иммуногенли ҳисобланади. Ушбу чекловлар полисахаридларни оксил-ташувчилар билан конъюгация қилиш йўли орқали енгитса бўлади. Оксил-ташувчилар юқори иммуноген ҳисобланади ва бактериал полисахаридлар билан конъюгация қилинганда, полисахаридларнинг гўдакларда ҳимоя реакциясини индуцирлаш хусусиятини оширади.

Ҳозирги вақтда одам учун полисахаридли вакциналарда фойдаланиладиган оксил-ташувчилар анатоксинлар, токсик бўлмаган мутант токсинлар, микроорганизмлардан ажратиб олинган юзаки оксиллар ёки ташки мембрана оксилларидан иборат бўлади. Оксил ишлаб чиқарилиши учун фойдаланиладиган микроорганизмлар генетик модификацияланган бўлиши мумкин.

Оксил-ташувчини олиш усули учун оксил-ташувчининг полисахаридли антиген билан конъюгацияси учун мос келувчи партияларнинг бир хил олиниши исботланган бўлиши лозим.

Полисахаридлар билан конъюгациягача паст микробиологик ифлосланиш учун мақбулликнинг мос келувчи мезонлари ўрнатилиши мумкин. Сақлашдан аввал оксил-ташувчи бактерия ушлаб қолувчи филтр орқали ўтказилиши ҳамда ифлосланиш ва сақланиш вақтида микроорганизмлар ўсишининг олдини олиш учун етарли чоралар қўрилиши зарурдир.

Оксил-ташувчиларнинг ишлаб чиқарилиши экиш материали тизимига асосланган. Экиш материалида ифлосланишларнинг бўлмаслиги мос келувчи сезгирлиги бўлган тўғри келувчи усуллар ёрдамида намоён этилиши керак. Мухит инактивланган бўлиши керак, оксил-ташувчи эса мос келувчи усул билан тозаланади.

Оксил битта ёки бир неча усуллар билан тавсифланади (масалан, ПААЕ да SDS-электрофорез (SDS-PAGE), изоэлектрик фокуслаш, ВЭЖХ, лазер нури ёйилишини аниқлашнинг кўп бурчакли гель-хроматографияси (MALLS), аминокислотали таҳлил, аминокислотали секвенирлаш, айланали дихроизм, флуоресцентли спектроскопия, пептидли хариталаш ва масс-спектрометрия) ва унинг тозаллиги мос келувчи усул билан тасдиқланади. Зарурат бўлган ҳолатда, маҳсулотнинг аниқ токсиндан ҳоли эканлигини тасдиқлаш учун тегишли валидация ёки мунтазам синовлар ўтказилади. Тозалаш жараёнининг мос келишини тайинлаш учун, тозалаш босқичлари бўлишлиги ҳолатида, ишлаб чиқарилиш жараёни билан боглик бўлган танланган аралашмалар ва чиқиндиларнинг камайишини назорат қилиш зарур.

Рекомбинант оксил-ташувчилар ҳолатида ҳеч бўлмаганда, қуйидаги аралашмалар билан ҳам синовлар ўтказилиши керак:

- хўжайин — хужайранинг қолдиқ оксиллари, шу жумладан, экспрессия векторидан олинган оксиллар;
- қолдиқ хужайрали ДНК.

Конъюгат олинаётганда фақатгина қуйидаги синовларга мос келувчи оксил-ташувчидан фойдаланиш мумкин.

**Чинлиги.** Оксил-ташувчи мос келувчи усул орқали идентификация қилинади.

**рН (2.2.3).** Қўллаш мумкин бўлган ҳолатларда, конъюгациядан аввал оксил-ташувчининг рН қиймати назорат қилиниши ва аниқ маҳсулот учун ўрнатилган чегараларда бўлиши лозим.

**Оксил миқдори (2.5.16).** Мос келувчи усул билан аниқланган оксил-ташувчининг миқдорий таркиби ваколатли орган томонидан тасдиқланган чегараларда бўлиши лозим.

**Бактериал эндотоксинлар (2.6.14).** Эндотоксинларнинг миқдори аниқ маҳсулот учун ўрнатилган чегараларда бўлиши лозим.

Оксил-ташувчилар учун қуйида тавсифлаб ўтилган талаблар қўйилади.

**Дифтерия анатоксини.** Дифтерияни олдини олиш учун вакцина (адсорбцияланган) (0443) бўлимида кўрсатилгандек ўтказилади ва бажарилиши шарт бўлмаган стериллик учун мавжуд талаблардан ташқари, кадокланмаган, тозаланган анатоксин учун у ерда кўрсатилган талабларга мос келиши зарур (2.6.1).

**Қоқшол анатоксини.** Қоқшолни олдини олиш учун вакцина (адсорбцияланган) (0443) бўлимида кўрсатилгандек ўтказилади ва бажарилиши шарт бўлмаган оксил азотининг миллиграммига камида 1500 Lf мос келувчи антиген тозалikka ва стерилikka бўлган талаблардан ташқари, кадокланмаган, тозаланган анатоксин учун у ерда кўрсатилган талабларга мос келиши зарур (2.6.1).

**Дифтерия оксили CRM 197.** Ушбу оксил генетик модификацияланган (C7/(β 197) ёки генетик модификацияланмаган (mCRM) *Corynebacterium diphtheria* дан ёки *Escherichia coli* каби организмларда рекомбинант ДНК технологияси ёрдамида олиниши мумкин. Мухитнинг чўкма усти қатлами (супернатант) ультрафилтрация йўли билан концентрацияланиши ва кетма-кет чўкма, филтрлаш ва хроматография босқичлари ёрдамида тозаланиши мумкин. Агар оксил дифтерия токсини олинадиган ишлаб чиқариш қисмида олинадиган бўлса, мос келувчи усулдан фойдаланган ҳолда фаол токсин иштирокида дифтерия оксили CRM 197 тозаллигини назорат қилиш эҳтимоллиги назарда тутилиши лозим. Тозалик камида 90 % ни ташкил этиши керак.

**OMP (ТМО) (В гуруҳи *Neisseria meningitidis* ташки мембрана оксиллари).** В гуруҳи *Neisseria meningitidis* ташки мембрана оксиллари таркибида ювиш воситаси сакловчи буферли эритмадан фойдаланган ҳолда бактериал хужайраларнинг культураларидан олинади. Дастлаб хужайраларнинг бўлаклари олиб ташланади. Хужайра мембранасининг оксиллар комплекси концентрацияланиши ва филтрлаш йўли ҳамда тозаланишнинг қўшимча мос келувчи кетма-кетликдаги босқичлари билан тозаланиши мумкин. Липополисахаридларнинг таркибий миқдори 8 % дан ошмаслиги керак. Асосий ОМР (ТМО) нисбий миқдори ваколатли орган томонидан ўрнатилади ва тасдиқланади. ОМР (ТМО) комплекси пирогенларга синовдан ўтиши лозим (2.6.8): хар бир қуёнга тана вазни килограммига 0,25 мкг ОМР (ТМО) юборилади.

**Д-рекомбинант оксили.** D оксил *Haemophilus influenzae* ноаниқ штаммининг юзаки оксили ҳисобланади. Уни *E.coli* нинг таркибида D оксилнинг кодланувчи кетма-кетлигини сакловчи, плазмидани олиб юрувчи алоҳида штаммидан фойдаланган ҳолда олинади.

D оксилнинг экспрессияси учун модификацияланган штамм мос келувчи суяқ мухитда ўстирилади. Этиштиришнинг сўнггида тозалаш босқичи ўтказилади. Маҳсулотнинг тозалиги D оксилнинг камида 95 % ни ташкил этиши керак.

03/2021:50212

## 5.2.12. ХУЖАЙРА ВА ГЕН ТЕРАПИЯСИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ УЧУН БИОЛОГИК ТАБИАТЛИ ХОМ АШЁЛАР

Ушбу бўлимда келтирилган қўйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Плазма пули** – бирлаштирилган қон плазмаси қон ивиши омиллини алмаштиришни талаб қиладиган, операциядан олдинги ёки қон кетаётган беморларни даволаш учун тасдиқланган, синчковлик билан танланган бир нечта нормал донорлардан тўпланган қон плазмаси.

Ушбу умумий бўлим маълумот олиш учун нашр этилмоқда.

У тиббиёт амалиёти учун хужайра ва ген терапиясида қўлланиладиган дори препаратларини ишлаб чиқариш учун хом ашё сифатига қўйиладиган талабларига оид бўлимлардан ташкил топган. Бўлимнинг қоидалари ишлаб чиқариш ва назорат қилишнинг турли хил усул-ларида фойдаланишни истисно қилмайди. Хом ашё ишлаб чиқарувчиси ушбу умумий бўлимда кўрсатилган талабларга мувофиқ хом ашёнинг сифати (мақсадга мувофиқлигини исботлаш) учун жавобгардир.

Бироқ, охир-оқибат, маълум бир фойдаланишга яроқли бўлган хом ашё сифатини таъминлаш учун жавобгарлик истеъмолчига юклатилади.

Хом ашёнинг сифатини хужайра ёки ген терапиясида қўлланиладиган дори препаратининг ривожланиш босқичига қараб кўриб чиқиши мумкин. Шу билан маҳсулотнинг фарматцевтик ва клиник ривожланиши давомида сифат кўрсаткичларининг табиий эволюцияси тан олинади. Аммо беморнинг хавфсизлиги клиник ривожланишининг дастлабки босқичида таъминланиши керак. Мақсад, хужайра ёки ген терапияси амалиётида қўлланиладиган дори препаратларни ишлаб чиқариш учун хом ашёнинг яроқлилиги бўйича тегишли стратегияга эга бўлишидир. Шунини таъкидлаш керакки, хужайра ёки ген терапиясида қўлланиладиган дори препаратларнинг ҳаётий цикли давомида хом ашёнинг ўзгариши дори препаратининг сифатига таъсир қилиши мумкин ва шунинг учун таққослашни намоёни этиш учун қўшимча тадқиқотлар талаб қилинади.

Хужайралар ва ген терапияси учун дори препаратининг сифати, хавфсизлиги ва самарадорлигида хом ашёнинг таъсири хавфга асосланган ёндашув ёрдамида баҳоланади. Фаол модда ёки препаратни доимий ишлаб чиқариш учун ишлатиладиган хом ашё сифати, масалан, биологик фаоллик, тозалик/ифлосланиш даражаси, ёт агентлар хавфи (бактериялар, вируслар ва бошқалар) ва барқарорлик орқали белгиланади.

Хавф нуқтаи назаридан, инсон ёки ҳайвон маҳсулотларидан иборат бўлмаган хом ашёлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Хужайра ва ген терапияси учун дори препаратларни ишлаб чиқаришда ишлатиладиган хом ашёнинг биологик табиати унинг сифатига алоҳида талабларни белгилайди. Хом ашёнинг ҳар бир синфига хос бўлган муҳим сифат кўрсаткичларининг намуналари ушбу умумий бўлимда келтирилган.

### 1. ҚЎЛАШ ДОИРАСИ

Ушбу умумий бўлим, хужайра ва ген терапиясида дори препаратларни ишлаб чиқариш учун ишлатиладиган биологик табиатли хом ашёларга бағишланади. Фаол моддаларни ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган хом ашё, фаол модданинг бир қисмини ташкил қилиши учун мўлжалланмаган. Хом ашёни турли хил биологик манбалардан ажратиб олиниши ёки рекомбинант ДНК технологиясидан фойдаланган ҳолда ишлаб чиқарилиши мумкин.

Ушбу умумий бўлим қўйидаги хом ашё синфларига тегишли:

- зардоб ва қон зардоб ўрнини босувчи моддалар;
- ўсиш омиллари, ситокинлар, гормонлар, ферментлар ва моноклонал антителолар каби рекомбинант ДНК технологияси асосида олинган оксиллар;
- ферментлар ва поликлонал антителолар каби биологик материалдан ажратиб олинган оксиллар;
- векторлар.

Ушбу умумий бўлимнинг тамойиллари, агар зарур бўлса, биологик хом ашёнинг бошқа синфларига ҳам қўлланилиши мумкин.

Тиббий асбоблар, пластмасса ва кимёвий жиҳатдан синтезланган хом ашё, масалан, базал мухит (фақат кимёвий моддалардан иборат), синтетик пептидлар ёки синтетик полинуклеотидлар ушбу умумий бўлим доирасига кирмайди.

### 2. ХАВФНИ БАҲОЛАШ

Хужайра/ген терапияси учун дори препаратларининг сифати, хавфсизлиги ва самарадорлигига хом ашёнинг таъсирини баҳолаш хом ашё фойдаланувчиси (бююртмачиси) томонидан амалга оширилиши керак. Ҳеч қандай ўлчов ёки ўлчовлар мажмуаси хом ашёнинг белгиланган мақсадда ишлатилиши учун унинг сифати, вазифаси ва хавфсизлигини кафолатлай олмайди. Шу сабабли, хавфни баҳолашда хом ашёнинг биологик келиб чиқиши ва изчиллиги, унга қўлланиладиган ишлаб чиқариш босқичлари ва препаратни ишлаб чиқариш жараёнининг охириги дори препаратидан хом ашёни назорат қилиш ёки олиб ташлаш қобилияти ҳисобга олиниши керак.

Ҳар қандай хавф омиллини хужайра ёки ген терапиясида ишлатиладиган препаратнинг клиник самараси/зарарига кўра баҳолаш керак. Якуний дори препарат учун хом ашё билан боғлиқ хавфни баҳолашда беморнинг хом ашё қолдиқ миқдорига потенциал салбий таъсир кўрсатадиган таъсирини (масалан, салбий иммунитет реакциялари) препаратнинг хужайравий ёки ген терапияси учун клиник самараси/зарари билан боғлиқлигини ҳисобга олиш керак.

### 3. УМУМИЙ ТАЛАБЛАР

### 3-1. КЕЛИБ ЧИҚИШИ

Хом ашёнинг келиб чиқиши ва агар керак бўлса, хом ашёни ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган ҳар қандай биологик моддалар маълум бўлиши керак. Хом ашёни ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган моддаларнинг манбаи (шу жумладан, сув манбалари) билан боғлиқ хавфларга алоҳида эътибор қаратиш лозим. Хом ашё манбаи ва уни ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган моддаларга кўра, хом ашёни 3 тоифага бўлиш мумкин.

- 1) келиб чиқиши инсон ёки ҳайвонга оид хом ашёлар;
- 2) келиб чиқиши инсон ёки ҳайвон моддалари ёрдамида ишлаб чиқарилган хом ашёлар;
- 3) келиб чиқиши инсон ёки ҳайвонга оид бўлмаган хом ашёлар.

Барча хом ашёларни кузатиб бориш талаб этилади, яъни келиб чиқиши одам ёки ҳайвонлар учун хос бўлган хавфсизлик материалларига алоҳида эътибор бериш керак.

Ёт агентларнинг юқиши хавфи туфайли, иложи борида, келиб чиқиши инсон ёки ҳайвонга оид бўлган хом ашёдан фойдаланишни камайитириш тавсия этилади. Агар ушбу турдаги хом ашёлардан фойдаланиш ҳу-жайра/ген терапияси учун дори препаратларни ишлаб чиқариш учун зарур бўлса, унда вируслар, прионлар, бактериялар ва протозойлар каби ёт агентларнинг юқиши хавфини камайитириш учун тегишли чоралар кўрилади.

Донор қони ва тўқималаридан олинган материаллар учун фақат юқумли трансмиссив агентлар учун етарли даражада текширилган, эҳтиёткорлик билан баҳоланган донорлардан фойдаланиш мумкин. Ушбу материаллар трансплантация ва қон қуйиш учун қўлланиладиган Ҳалқаро бирлик (ЕU) ва/ёки миллий қонунларга мувофиқ бўлиши керак. Кузатув чоралари ҳар бир донорни хом ашёни олиш босқичидан якуний маҳсулотни олишгача ва аксинча кузатишга имкон беради.

Ҳайвонлардан олинган хом ашёлардан фойдаланилганда, ушбу ҳайвонларнинг соғломлиги муайян талабларга жавоб бериши ҳамда инсон истеъмоли учун мос бўлиши керак ва агар зарур бўлса, назорат қилинадиган шароитларда ўстирилиши керак. Агар ҳайвонларнинг келиб чиқиши тўлиқ кузатиб бўлмайдиган бўлса (масалан, ёввойи табиатда тўпланган ҳайвонлар), манбани олиш вақтида уларнинг географик жойлашуви тўғрисидаги маълумотлар ҳисобга олиниши керак.

Рекомбинат ДНК технологияси ёрдамида олинган векторлар ёки оксиллар хом ашё сифатида ишлатилганда, асосий ҳужайра банки/вирус уруғи партияси учун кузатиш талаб этилади.

Келиб чиқиши инсон ёки ҳайвонларга оид барча хом ашёлар ёки келиб чиқиши инсон ёки ҳайвонларга оид моддалар ёрдамида ишлаб чиқарилган хом ашёлар учун вирусли хавфни баҳолаш 5.1.7. *Вирус хавфсизлиги* умумий бўлим талабларига мувофиқ амалга оширилади. Вирусли хавфсизликни текшириш даражаси дастлабки хавфни баҳолаш натижаларига боғлиқ. Бундан ташқари, трансмиссив ғоваксимон энцефалопатиянинг юқиши билан боғлиқ хавфни баҳолаш амалга оширилади ва 5.2.8. *Тиббий дори воситаларини қўллашда ҳайвонларнинг ғоваксимон энцефалопатия касаллиги қўзғатувчиларининг юқиши хавфини камайитириш* умумий бўлимда тасифланганидек, хавфларни камайитириш учун тегишли чоралар кўрилиши керак.

### 3-2. ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Барча хом ашёлар тегишли сифат менежменти тизими ва ишлаб чиқариш объектлари доирасида ишлаб чиқарилади.

Ишлаб чиқариш жараёни назорат остида бўлишини ва доимий равишда сифатли хом ашё ишлаб чиқарилишини таъминлаш учун тегишли жараён ичидаги назорат ўрнатилади.

Хом ашёнинг сифат хусусиятлари ўзига хослигини, тозаллигини ва биологик фаоллигини ўз ичига олади ва улар тегишли, малакали назорат усулларида фойдаланиб намоиш этилиши керак. Чинлиги, тозаллик/ифлосланиш профилига ва миқдорий аниқлаш синови бўйича тегишли техник шартлар белгиланиши керак.

Хом ашё сифатини сақлаб қолиш билан бирга, ёт агентлар ва зарарли аралашмаларни доимий равишда камайитириш ва/ёки олиб ташлаш учун ишлаб чиқариш жараёни оптималлаштирилади.

Бунга қуйидаги чора-тадбирларнинг бири ёки мажмуаси орқали эришиш мумкин:

- иложи борида, хроматография пайтида гамма стерилизацияси ёки паст рН каби тасдиқланган инактивация/олиб ташлаш процедураларидан фойдаланиш;
- ишлаб чиқариш жараёни ёт агентларни ёки зарарли аралашмаларни камайитириш, олиб ташлаш ёки инактивация қилиш қобилиятини намоиш қилиш;
- ёт агентлар ёки зарарли аралашмалар учун синов.

Хом ашё стерилизация қилинади ва асептик шароитда ишлаб чиқарилади ва/ёки агар бошқача кўрсатилмаган бўлса, терминал стерилизация қилинади.

Агар хом ашё стерилизация қилинмаса, микробли контаминация даражаси маълум бўлиши керак. Хом ашёга стабилизатор каби қўшимчалар қўшилиши мумкин. Антибиотиклар ва келиб чиқиши биологик стабилизаторлардан хом ашёни ишлаб чиқаришда фойдаланилганда, уларнинг мавжудлиги асосли бўлиши керак. Уларни эҳтиёткорлик билан танлаш, улардан фойдаланиш, уларни хом ашё таркибига ва концентрациясига, шунингдек, уларнинг хом ашёга бўлган таъсирига эътибор қаратиш лозим.

### 3-3. УМУМИЙ СИФАТ ТАЛАБЛАРИ

Хом ашё чинлиги, тозаллик ва биологик фаоллик учун олдиндан белгиланган сифат талабларига жавоб бериши керак. Хом ашёнинг ишлашини текшириш учун улар тегишли усуллардан фойдаланган ҳолда синовдан ўтказилиши керак. Чинлик синови хом ашёнинг ўзига хослигини акс эттириши ва уни бошқа тегишли ёки ўхшаш моддалардан ажратиб туриши керак. Аралашмалар ҳар иккала жараён билан боғлиқ моддаларни ўз ичига олади (масалан, рекомбинант оксиллар ҳолатида: мезбон ҳужайрадан олинган оксиллар (НСР), ҳўжайин ҳужайрадан олинган ДНК ва вектордан олинган ДНК, (қолдик ДНК)), бошқа биологик ёки кимёвий моддалар) ва маҳсулот билан боғлиқ моддалар (масалан, агрегатлар ва парчаланиш маҳсулотлари). Хом ашёнинг таркиби мутлақ ёки нисбий бирликларда ифодаланиши мумкин. Таркибни аниқлаш учун биологик фаолликни аниқлаш бўйича таҳлилдан фойдаланиш мумкин.

#### 3-3-1. ЧИНЛИГИ

Чинлиги синовлари маълум бир хом ашё учун ҳосдир ва молекуляр тузилиши/таркиби ёки бошқа тегишли физик-кимёвий, биологик ёки иммунокимёвий хусусиятларга қаратилган. Биологик фаоллик ва тозалликни аниқлашда қўлланиладиган усуллар хом ашёнинг чинлигини таъминлаш учун ҳам хизмат қилиши мумкин. Чинлигини

маълум бир стандарт материал ёки одатий хом ашё партияси билан таққослаш орқали амалга ошириш мумкин.

### 3-3-2. СИНОВЛАР

Хом ашё учун қўлланилиши мумкин бўлган синовлар қуйидагиларни ўз ичига олади (шунингдек, аниқ хом ашё учун қуйидаги бўлимларга қаралсин):

**Ташқи кўриниши.** Суюқ ёки қайта тикланувчи лиофилизация қилинган хом ашёлар маълум бир хом ашё учун опалесценция (2.2.1) ва бўялиш даражаси (2.2.2) бўйича белгиланган стандартларга жавоб бериши керак

**Эрувчанлик.** Лиофилизация қилинган хом ашёлар маълум бир хом ашё учун белгиланган ҳароратда, маълум вақт давомида, белгиланган ҳажмдаги қайта тикланадиган суюқликда тўлиқ эритилади.

**Осмоляльлик** (2.2.35): маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда.

**pH** (2.2.3): маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда.

**Элементар аралашмалар:** маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда.

**Умумий оксил** (2.5.33): маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда.

**Тегишли моддалар.** Маҳсулот билан боғлиқ моддалар таркиби маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда.

**Микробиологик назорат.** Кўриб чиқиладиган хом ашёга қараб, у стериллик синови (2.6.1) га жавоб бериши керак ёки микробли контаминацияси (2.6.12) аниқланади.

#### **Вирусли контаминантлар.**

Тегишли хом ашёларга қараб, тегишли вирусли ифлосланиш аниқланади.

**Бактериал эндотоксинлар** (2.6.14): маълум бир хом ашё учун белгиланган меъёрдан кам бўлиши керак.

**Микоплазмалар** (2.6.7). Хом ашё таркибида микоплазмалар мавжуд бўлмаслиги керак.

**Стабилизатор.** Қўлланилиши мумкин бўлган ҳолларда, у маълум бир хом ашё учун белгиланган стандартларга жавоб бериши керак.

**Сув** (2.5.12). Лиофилизация қилинган хом ашё маълум бир хом ашё учун белгиланган стандартларга жавоб бериши керак.

### 3-3-3. МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ

**Таркиби.** Таркиб (масалан, оксил миқдори)/хом ашёнинг таркиби тегишли малакали усул билан аниқланади.

**Биологик фаоллик.** Зарур бўлганда, биологик фаоллик тегишли синов орқали аниқланади. Керакли ҳолларда (масалан, ферментлар учун), биологик фаоллик оксилнинг умумий миқдорида (ўзига хос фаоллик) мил-лиграммда ифодаланади.

### 3-3-4. СТАНДАРТ МАТЕРИАЛ ЁКИ СТАНДАРТ ПАРТИЯ

Юқорида келтирилган чинлиги (идентификация), синовлар ва миқдорий аниқлашларни ўтказиш учун тегишли стандарт материал ёки хом ашёнинг ваколатли партиясидан фойдаланилади. Агар мавжуд бўлса, Европа фармакопеяси ёки Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг белгиланган халқаро стандартлари каби маълумотлардан фойдаланиш тавсия этилади.

### 3-4. САҚЛАШ

Яроқлилик муддати ва сақлаш шароити ўрнатилади.

### 3-5. ЁРЛИҚЛАШ

Ёрлиқда фойдаланиш муддати, сақлаш ва фойдаланиш шартлари кўрсатилган, кузатув учун талаб қилиниши мумкин бўлган код, шу жумладан, хом ашёнинг биологик келиб чиқиши.

## 4. ЗАРДОБ ВА ҚОН ЗАРДОБ ЎРНИНИ БОСУВЧИ МОДДАЛАР

### 4-1. ТАЪРИФ

Одам ёки ҳайвон манбаларидан олинган зардоблар ва зардоб ўрнини босувчи моддалар (шу жумладан, тромбцит лизатлари ва бошқа аниқланмаган ўстирувчи қўшимчалар, шартли муҳит, қон ва бошқа ҳужайравий компонентлар) ҳужайралар ўсиши учун қўшимча сифатида фойдаланилади.

Ҳужайра ўсишини рағбатлантириш учун фойдаланиладиган зардоб ва зардоб ўрнини босувчи моддалар, одатда, мураккаб биологик аралашмалар бўлиб, уларнинг аниқ таркибини ҳар доим ҳам аниқлаб бўлмайди. Ушбу мураккаб табиат туфайли ҳар бир партияннинг мувофиқлиги ва ишлашини текширишга алоҳида эътибор берилади.

**Қорамол зардоб.** Агар қорамол зардобидан фойдаланилса, у *Қорамол зардоб* (2262) мақоласига мос келиши керак.

**Инсон зардоб** ва **тромбоцит лизатлари.** Ҳужайра/ген терапияси учун дори препаратларини ишлаб чиқариш учун хом ашё сифатида ишлатиладиган инсон зардоб ва тромбоцит лизатлари – бу инсон қонидан олинган материал бўлиб, улар реципиент (аутологик) ёки бошқа шахсдан (аллоген) келиб чиқиши мумкин.

**Шартли муҳит.** Культивация қилинган ҳужайра супернатантдан ажратиб олинган ва тозаланган шартли муҳитлар, шунингдек, ҳужайралар томонидан муҳитга ажратиладиган турли хил ўсиш омиллари ва цитокинлар туфайли ҳужайралар пролиферациясини кучайтириш учун ҳам фойдаланилиши мумкин.

**Номаълум таркибга эга бўлган бошқа ўсиш қўшимчалари.** Ўсиш қўшимчалари сифатида ҳужайралар ва/ёки тўқима лизатларидан фойдаланиш мумкин.

**Мураккаб муҳитлар.** Мураккаб муҳит ўзида ўстириш қўшимчалари, масалан, қорамол зардоб, ўсиш омиллари ва бошқаларни сақлайди. Умумий бўлимнинг ушбу бўлимида тасвирланган таъйинлар мураккаб муҳитнинг биологик келиб чиқиши ва/ёки биологик фаол ингредиентларига қўлланилади.

### 4-2. ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Қон зардоб, ҳужайра ёки тўқима лизати партиялари ўртасидаги сифат жиҳатидан потенциал фарқлар сабабли, ҳар бир партияни ҳужайра/ген терапиясида қўлланиладиган дори препаратлари ишлаб чиқариш учун хом ашё сифатида ишлатишдан олдин уларнинг мувофиқлигини текшириш учун тегишли чоралар кўрилади.

Плазма пули, зардоб пули ёки одам аллоген қони ёки плазмаси пулидан олинган бошқа ҳосилалар орқали инфекцион агентларни юқиши хавфи борлиги сабабли, агар ишлаб чиқариш жараёнида вирусларни зарарсизлантириш/йўқ қилиш учун етарлича такомиллаштирилган усуллар қўлланилмаётган бўлса, қўллаш мумкин бўлган ҳолда донорлар пулининг сонини чеклаш масаласи кўриб чиқилади.

Шартли муҳит учун ҳужайра банк тизими танланади. Ҳужайраларни муҳитдан олиб ташлашни таъминлаш керак ва агар мумкин бўлса, ушбу ҳужайралардан келиб чиқадиган потенциал аралашмаларни аниқлаш керак.

#### 4-3. ЧИНЛИГИ

Зардоб ва зардоб ўрнини босувчи моддаларнинг аниқ сифат таркибини аниқлаш қийинлиги тан олинган. Аммо, иккала ҳолатда ҳам тахминий оксил таркиби, масалан, оксил электрофорези орқали аниқланиши мумкин. Иложи бўлса, умумий оксил миқдори ёки ҳар қандай кимёвий қўшимчалар бўйича синовлар амалга оширилади. Инсон зардоби учун электрофоретик намуна мос стандарт зардоб намунасига тўғри келади. Шу билан бирга, зардобнинг тегишли стандарт тўпламидаги альбу-мин миқдорини таққослаш орқали чинлигини аниқлаш мумкин. Зардоб ўрнини босувчилар учун, электро-форетик схема ёки хужайралар/тромбоцитлар томонидан ажралиб чиққан маркерлардан фойдаланиш мумкин. Агар бошқача кўрсатилмаган бўлса, инсоннинг келиб чиқиши тегишли иммунокимёвий усул (2.7.1) ёрдамида аниқланади.

#### 4-4. СИНОВЛАР

3-3-2 бўлимга қаралсин.

**Гемоглобин:** зарурат туғилганда, маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда.

**Хужайрадан ҳосил бўлган аралашмалар:** зарурат туғилганда, маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда.

**Вирусли контаминантлар учун махсус синовлар.** Қорамол зардоби учун “Қорамол зардоби” (2262) мақола-сида кўрсатилган вирусли контаминантлар учун синовлар қўлланилади. Инсон зардоби учун “Фракциялаш учун инсон плазмаси” (0853) мақолада кўрсатилган вирусли хавфсизлик бўйича синовлар амалга оширилади.

#### 4-5. МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ

Зардоб ёки зардоб ўрнини босувчи моддада маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда жойлашган хужайралар ўсишини намойиш этиши керак. Белгиланган фойдаланиш учун яроқчилигини тасдиқлаш учун бир нечта турдаги миқдорий аниқлаш синовлари талаб қилиниши мумкин.

### 5. РЕКОМБИНАНТ ДНК ТЕХНОЛОГИЯСИ АСОСИДА ИШЛАБ ЧИҚАРИЛГАН ОКСИЛЛАР

#### 5-1. ТАЪРИФ

Рекомбинант ДНК технологияси асосида ишлаб чиқарилган хом ашё сифатида ишлатиладиган оксиллар ва пептидлар ўсиш омиллари, цитокинлар, гормонлар, ферментлар ва моноклонал антикорларни ўз ичига олади.

**Ўсиш омиллари, цитокинлар ва гормонлар.** Улар хужайра култураси тизимидаги хужайраларнинг ўси-шини рағбатлантириш ёки фарқлаш, шунингдек, инактивация қилиш учун кенг тарқалган моддалардир.

**Бошқа оксиллар.** Хом ашё сифатида ферментлар (масалан, коллагеназлар) тўқималардан ва/ёки суюқлик-лардан фаол моддаларни ажратиб олиш учун фойда-ланилиши мумкин. Бошқа оксилларни (масалан, фибро-нектин) культурани қўллаб-қувватловчи ёки муҳитнинг таркибий қисмлари сифатида ишлатилиши мумкин.

**Моноклонал антителолар.** Хом ашё сифатида улар маълум хусусиятларга эга иммуноглобулинлар ва имму-ноглобулин бўлақларини ўз ичига олади. Антителолар конюгацияланган (кимёвий жиҳатдан модификация-ланган) ёки конюгацияланмаган бўлиши мумкин. Одатда кимёвий модификацияларга люминесцент ёрликлаш ва магнитли шарчалар конюгацияси қиради. Антителолар

хом ашё сифатида хужайра културасидаги хужайра-ларни танлаб олиш, активация қилиш/рағбатлантириш, ажратиш ёки тозалаш учун фойдаланилиши мумкин.

#### 5-2. ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Рекомбинант ДНК технологиясидан фойдаланган ҳолда оксилларни ишлаб чиқариш асосий хужайра банкидан ва агар иложи бўлса, асосий хужайра банкидан келиб чиққан ишчи хужайра банкидан фойдаланган ҳолда яхши тавсифланган хўжайин-вектор тизимига асосланади. Кўрсатилган оксил экстракция, чўктириш, центрифугалаш, концентрация, филтрация ва/ёки хрома-тография каби турли усуллар ёрдамида ажратиб олинади ва тозаланади.

Рекомбинант ДНК технологиясидан фойдаланган ҳолда оксил ишлаб чиқариш жараёнида қолдиқ хўжайин хужайралар ёки ДНК векторлари ва хужайралар оксил-ларини ўз ичига олган жараён аралашмалари мақбул даражага пасайтирилиши керак. Маҳсулот билан боғ-лиқ бўлган аралашмаларга алоҳида эътибор берилиши керак.

#### 5-3. ЧИНЛИГИ

Чинлиги, электрофорез (2.2.31), пептид хариталаш (2.2.55), изоэлектрик фокуслаш (2.2.54) ёки суюқлик хроматографияси (2.2.29) каби тегишли малакали усул-лар билан белгиланади. Антителолар учун чинлиги иммуноглобулин синфига, изотип ва/ёки спецификликка асосланади. Юқорида келтирилган усулларга қўшимча равишда, иммунокимёвий усуллар (2.7.1) ва фаолликни аниқлаш ҳамда чинлигини аниқлаш учун мос деб ҳисобланади.

#### 5-4. СИНОВЛАР

3-3-2 бўлимга қаралсин.

**Хўжайин хужайрадан келиб чиққан оксиллар ва қолдиқ хўжайин хужайра ёки ДНК вектори.** Агар маълум хом ашё учун муносиб бўлса, қолдиқ хўжайин хужайра ёки ДНК вектори ва/ёки оксилнинг миқдори, агар ишлаб чиқариш жараёни мос тозаланиш намойиш қилиш учун сифатли бўлмаса, мос усул ёрдамида аниқланади. Маълум бир хом ашё учун белгиланган чегаралардаги миқдорда бўлиши керак.

**Тегисли оксиллар.** Тегисли оксиллар (масалан, номаълум хусусиятларга эга бўлган поликлонал антите-лолар, гликоформалар, парчаланиш ва оксидланиш маҳ-сулотлари, олигомерлар ва агрегатлар) суюқ хромато-графия, электрофоретик ёки иммунологик усуллар ёрдамида аниқланади ва маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда бўлади.

#### 5-5. МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ

**Миқдори.** Оксил миқдори тегишли малакали усуллар масалан, суюқлик хроматографияси (2.2.29) ёки УБ-спектрофотометрияси (2.2.25) орқали аниқланади.

**Биологик фаоллик.** Рекомбинант оксилнинг биоло-гик фаоллиги, масалан, хужайра пролиферацияси, хужай-раларни фарқлаш ёки фермент таҳлили ёрдамида аниқланади. Муайян оксил учун бир нечта мақбул био-тахлиллар мавжуд бўлиши мумкин. Антителолар учун хужайрага асосланган иммунотахлиллар ва лиганднинг боғланиши ҳамда яқинлигига асосланган синовлардан фойдаланиш мумкин. Иложи бўлса, биологик фаоллик умумий оксилнинг миллиграммида (ўзига хос фаоллик) ифодланади.

## 6. БИОЛОГИК МАТЕРИАЛДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН ОҚСИЛЛАР

### 6-1. ТАЪРИФ

Биологик материалдан ажратиб олинган ва хом ашё сифатида ишлатиладиган оқсилларга ферментлар (масалан, чўчкалардан олинган трипсин ва эндонуклеазалар), поликлонал антителолар, келиб чиқиши биологик бўлган бошқа оқсиллар (масалан, албумин ва трансферрин) ва келиб чиқиши биологик пептидлар киради. Уларнинг келиб чиқиши инсон, ҳайвон, ўсимлик ёки микробиологик бўлиши мумкин.

Биологик материалдан олинган оқсиллар ўсишни рағбатлантириш, кўпайтирилган ҳужайраларни фарқлаш ёки тозалаш ҳамда фаол моддаларни тўқималардан ва/ёки суюқликлардан ажратиб олиш каби кенг миқёсда қўлланилади.

### 6-2. ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Оқсиллар механик ва/ёки кимёвий усуллар ёрдамида ҳайвонларнинг ёки одамларнинг қонидан ёки тўқималаридан ёки ўсимлик ёки микробиологик манбалардан олинади. Кейинчалик уларда центрифугалаш, филтрлаш, хроматографиялаш ва концентрлаш каби турли усуллар ёрдамида қўшимча тозалаш жараёнлари амалга оширилади.

Поликлонал антителолар маълум бир антиген билан иммунизациялаш, сўнгра тозалаш жараёни орқали олинади. Антителоларни тозалаш физик-кимёвий фракцияга, синфга хос хусусиятли яқинлик ва/ёки антигеннинг ўзига хослик яқинлик асосида антителоларни зардобдан селектив бойитишни ёки ўзига хос ажратиб олишни ўз ичига олади.

Ушбу оқсилларни ишлаб чиқариш жараёнида қон таркибидаги таркибий қисмлар, тўқима бўлаклари ёки оқсиллар контаминантлари каби жараён билан боғлиқ аралашмалар мақбул даражага камайтирилиши керак. Махсулот билан боғлиқ бўлган аралашмаларга алоҳида эътибор берилади.

### 6-3. ЧИНЛИГИ

Чинлиги, электрофорез (2.2.31), изоэлектрик фокуслаш (2.2.54), пептид хариталаш (2.2.55), суюқлик хроматографияси (2.2.29) ва иммунокимёвий усуллар (2.7.1) каби тегишли малакали усуллар билан белгиланади.

### 6-4. СИНОВЛАР

3-3-2 бўлимга қаралсин.

**Жараён билан боғлиқ аралашмалар.** Бошланғич материалдан олинган моддалар (масалан, қон таркибий қисмлари, тўқима бўлаклари ёки ифлослантирувчи оқсиллар) тегишли усуллар ёрдамида аниқланади ва маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда бўлади.

**Тегшли оқсиллар.** (Масалан, номаълум хусусиятларга эга антителолар, парчаланиш ва оксидланиш махсулотлари, олигомерлар ва агрегатлар) тегишли усуллардан фойдаланган ҳолда аниқланади ва маълум бир хом ашё учун белгиланган чегараларда бўлади.

### 6-5. МИҚДОРҲИЙ АНИҚЛАШ

**Миқдори.** Оқсил миқдори тегишли малакали усул масалан, суюқлик хроматографияси (2.2.29) ёки УБ спектрофотометрияси (2.2.25) ёрдамида аниқланади.

**Биологик фаоллик.** Имкон қадар оқсилнинг биологик фаоллиги, масалан, фермент таҳлиллари, иммунотаҳлиллар ёки ҳужайралар пролиферацияси/фарқланишига асосланган таҳлиллар ёрдамида аниқланади. Трипсинни ўрганиш учун “Трипсин” (0694) мақоласида кўрсатилгандек таҳлил амалга оширилиши мумкин.

Иложи бўлса, биологик фаоллик умумий оқсилнинг миллиграммида (ўзига хос фаоллик) ифодаланади.

## 7. ВЕКТОРЛАР

Ҳужайра ва ген терапияси дори препарат ишлаб чиқариш учун хом ашё сифатида ишлатилиши мумкин бўлган векторларга ДНК векторлари (масалан, плазмидлар, транспозон векторлар), шунингдек, вирусли векторлар ва бактериялар (масалан, модификацияланган *Lactococcus* турлари) киради. Векторлар одатда бошланғич материаллар сифатида қабул қилинади ва шунинг учун ушбу умумий бўлимнинг доирасидан ташқарида ҳисобланади. Векторлар, ёрдамчи плазмидлар ёки ёрдамчи вируслар сифатида ишлатиладиган векторлар каби бошланғич материал сифатида қаралмаган ҳолларда, ушбу умумий бўлимнинг тамойилларига ва ишлаб чиқариш ва сифат назорати бўйича 5.14. *Тиббиёт амалиётида ген терапияси учун қўлланиладиган дори воситалар* бўлимида келтирилган қоидаларга риоя қилиниши керак.

03/2021:50214

### 5.2.14. ВАКЦИНАЛАРНИНГ СИФАТИНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШДА *IN VIVO* УСУЛИНИ *IN VITRO* УСУЛИ (ЛАР)ГА АЛМАШТИРИШ

#### МАҚСАД

Ушбу умумий бўлимнинг мақсади сифат назоратида *in vivo* усулини *in vitro* усулга алмаштиришни осонлаштириш учун қўлланма тақдим этишдир. Айрим ҳолларда бир ёки бир неча *in vitro* усулининг қўлланилишига қарши кўрсатма бўлмаган бўлса ҳам, номаълум сабабларга кўра, *in vivo* текширишлари усуллари *in vitro* усуллари ўрнига фойдаланишни татбиқ этмоқчи бўлинганда натижалар бирга-бир тарзда мос келмайди. Ушбу умумий бўлимда таҳлил валидациясининг тафсилотлари муҳокама этилмайди, чунки ушбу тамойиллар бошқа бир ерда тавсифланган.

Умумий бўлим асосан одам вакциналари ва ветеринария амалиётида фойдаланиладиган вакциналарга тегишлидир ва келтирилган тамойиллар бошқа биологик препаратлар, шунингдек, зардоблар учун ҳам қўлланилиши мумкин.

#### КОНТЕКСТ

Вакциналар сифатини мунтазам назорат қилишда фойдаланиладиган назорат усуллари ишлаб чиқаришни мониторинг қилиш ҳамда савдо партияларининг сифат хусусиятлари билан клиник олди синовларда зарарсиз ва самарали деб тан олинган ўзига хос мақсадларда фойдаланиладиган вакциналар партиялари сифат кўрсаткич-



ларининг таққосланишини таъминлаш учун мўлжалланган.

Вакциналар ҳақидаги Европа фармакопеяси мақолаларида вакциналарнинг *in vivo* фаоллиги ва зарарсизлиги ҳақидаги тадқиқотлар уларнинг сифатини таъминлашда тарихий роль ўйнаган. Лекин *in vivo* таҳлилларнинг ички ўзгарувчанлиги уларнинг *in vivo* таҳлилдаги ўзгарувчанлигига қараганда ҳамда ишлаб чиқариш мониторинги ва ишлаб чиқаришдаги ўзгаришларга потенциал таъсир этишини кўрсатади.

Натижада, *in vivo* текширишларининг илмий аҳамияти ва долзарблиги доимий равишда текшириб турилиши керак.

Қачонки, *in vivo* синовлари тор доирали бўлиб қолса ёки ўз қийматини йўқотса, этика (одоб-ахлоқ) қоидалари нуқтаи назардан ҳамда тегишли конвенциядаги бурчларни ҳисобга олган ҳолда улардан воз кечилади.

Бундан ташқари, ҳайвонларда синов усулларини алмаштириш учун (иммунологик, молекуляр ва физик-кимёвий синовлар қўшиб) *in vivo* усулларини яртиш бўйича зарур вазифалар бажаришга киришиш чоралари кўрилади.

Бир қатор ҳолатларда, ушбу вакциналар мақолаларига янги *in vitro* усулларини илмий жиҳатдан самарали тадбиқ этилишига олиб келди.

*In vitro* тадқиқотларидан фойдаланиш нафақат мавжуд тадқиқотларнинг илмий аҳамиятини сақлаб қолиш ёки яхшилашда ҳайвонлардан фойдаланишни камайтирибгина қолмай, балки тадқиқотларнинг ўзгарувчанлигини, талаб қилинадиган вақт ва ресурсларни сезиларли даражада камайтиради ва фойдаланиш учун хавфсиз ва самарали вакциналарнинг башорат қилиш имкониятини оширади.

*In vivo* текшириш усуллари ўрнига *in vitro* усулларини қўллашнинг афзалликлари яна шундан иборатки, конвенцияга биноан умуртқали ҳайвонларни экспериментал тадқиқотлар ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланишдан ҳимояловчи Европа конвенцияси доирасида Eur. Ph. комиссияси ҳозирги кунда *in vivo* тадқиқотларида фойдаланиладиган ҳайвонлар сонини имконият даражасида қискартиришни, айниқса, имконият бўлганда фармакопея тадқиқотларида камайтиришни ўз ичига олади.

Конвенцияга биноан, Европа Фармакопеяси билан боғлиқ бўлган ишлар *in vitro* процедураларини ишлаб чиқиш ва/ёки амалга оширишни тавсия қиладилар ва General Notices Eur.Ph. мақолаларида тасвирланган *in vivo* усулларига муқобилларини киритишни қўллаб-қувватлайди.

## УМУМИЙ МУЛОҲАЗАЛАР

*In vivo* таҳлилларининг ўзгарувчанлиги билан боғлиқ оқибатлардан бири бу муаммони янада изчил *in vitro* усуллари билан алмаштириш билан боғлиқ бўлиб, одатда, таҳлилларни алоҳида-алоҳида таққослашни талаб қилади.

Баъзи ҳолларда бу айрим қийинчиликларни келтириб чиқаради. Чунки кўп марказли халқаро бирдамликдаги тадқиқотлар *in vivo* усулларининг ўзгарувчанлиги туфайли муваффақиятсизликка учрайди.

Яна бир эътиборга олинadиган жиҳати шундаки, вакциналарни *in vivo* тадқиқотларидаги хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича кўплаб натижалар, одатда, уларни мақсадли фойдаланишга яроқчилигини кўрсатади ва вакциналарнинг самарадорлиги ҳамда хавфсизлигини таъминлашда тарихий аҳамиятга эга эканлигини исботлайди.

Аммо, бу ICH Q2 (R1) ёки VICH GL2 қўлланмаси каби тасдиқлаш талаблари мавжуд бўлмаган даврда бўлиб, расмий таққослашни қийинлаштирган ёки баъзи ҳолларда ҳатто имконсиз бўлган.

*In vivo* тадқиқотлари учун аниқлик, такрорланувчанлик, аниқлаш чегаралари ва микдорларни аниқлаш белгиланмаганлиги сабабли, битта усулнинг бошқасига таққосланишини баҳолаш қийин бўлади.

Шунингдек, the General Notices га мос келадиган Eur. Ph. усуллари валидацияланган деб ҳисобланади ва ҳозирги вақтда ретроспектив ICH/VICH валидацияси ўтказилиши қийин ва жуда қиммат бўлганлиги сабабли, фармакопея тадқиқотларида юқорида қайд этилган конвенцияни ҳисобга олган ҳолда ҳайвонлардан фойдаланиш одоб-ахлоқ қоидаларига тўғри келмайди.

*In vivo* асосидаги таҳлили сифат назоратининг *in vitro* асосидаги тизимга ўтиш масаласи кўрилганда, *in vivo* тадқиқотларини таклиф этиш ҳам, таклиф этмаслик ҳам мумкин эканлигини тушуниш зарур.

Лаборатория ҳайвонларида ўтказиладиган, тўғри йўлга қўйилган потенциал *in vivo* тадқиқотлари мураккаб функционал реакцияни ўлчаши потенциалига эга бўлиб, концепцияни исботлаш учун хизмат қилади. Лекин мақсадли популяция учун ҳақиқий реакцияни олдиндан башорат қила олмаслиги мумкин.

Бундан ташқари, *in vitro* биотадақиқотлари, одатда, паст ўзгарувчанлик ва юқори сезувчанлик билан *in vivo* реакцияларида ўзига хос мураккаб элементларни тақлид қилиш имкониятига эга.

Яна бир муҳим жиҳат шундан иборатки, берилган маҳсулот учун *in vivo* синовини *in vitro* билан алмаштирилиши лозим бўлганда, маҳсулотнинг сифат атрибутлари бошқача баҳоланиши мумкин.

Мисоллар қуйидагиларни ўз ичига олади: *in vivo* фаоллик ўрнига, *in vitro* биотадақиқотида антиген микдорини аниқлаш ёки функционал реакция (масалан, вирус ёки токсинни нейтраллаш); *in vivo* даги нейровирулентлик ёки аттенуирланган (пасайтирилган) фенотип ўрнига молекуляр консистенция; *in vivo* синовлари давомида микроорганизмлар иштироки бўлмаганда ёт агентлар геноми йўқлигида молекуляр усуллардан фойдаланиш; *in vivo* усулида махсус заҳарлилик ҳамда ферментлар фаоллигини боғлаб олинишини намоёиш қилиш.

Унинг натижаси сифатида ушбу икки усул мутаносиблигини намоёиш қилиш, одатда, илмий асосланган ва ҳар доим ҳам қўллангандек бўлмайди.

Агар тадқиқотлар натижалари ўхшаш бўлсада, барча диапазонда 2 та микдорий усул корреляцияси паст даражада бўлиши мумкин. *In vitro* усул (лар) ёки синов стратегиялари, маҳсулотнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги изчиллигини таъминлаш учун зарур бўлган асосий сифат атрибутлари етарли даражада назорат қилинишига камида тенг ишончни таъминлаши керак.

Ушбу бўлимда асосий эътибор тасдиқланган маҳсулотлар учун ишлатиладиган усулларни алмаштиришга қаратилган бўлсада, *in vitro* усулларини маҳсулотлар сифатини назорат қилишга татбиқ этиш масалаларини кўриб чиқиш ва *in vivo* усулларидан фойдаланиш мажбурий эмаслигини тушуниш керак.

## IN VIVO УСУЛЛАРИНИ АЛМАШТИРИШ УЧУН МУҚОБИЛ ЁНДАШУВЛАР

Сифатни назорат қилиш тизимида таклиф этилган ҳар қандай *in vitro* усулларини амалга оширишда асосий эътибор *in vitro* таҳлилининг тегишли сифат атрибутларини назорат қилиш учун илмий аҳамиятга эга бўлиши керак.

Европа Фармакопеясида вакциналар учун *in vivo* таҳлиллари одатда кўп марказли ҳамкорликдаги тадқиқотлар натижасида *in vitro* таҳлиллари билан алмаштирилади, аммо одатда, *in vitro* га алмаштирилади ва ушбу ҳаракат алоҳида маҳсулотлар учун шартли бўлиб қолмаслиги керак.

Бундан ташқари, маҳсулотлар синфига кенг татбиқ этиладиган тадқиқотларни ўтказиш мақсадга мувофиқ бўлса ҳам, бу талаб бўлиши керак эмас.

Қуйидаги қўлланмада тушунтирилганидек, мавжуд синов томонидан ўлчанадиган асосий сифат ва миқдорий хусусиятларни тавсифлаш учун, баъзи ҳолларда мавжуд усулни биттадан кўпроғини *in vitro* синов билан алмаштириш керак бўлиши мумкин.

#### ПОТЕНЦИАЛ ТАДҚИҚОТЛАР

*In vitro* ва *in vivo* синовлари орасидаги мосликни тафовутнинг пастлиги ва/ёки ўзгарувчанликнинг юқорилиги сабабли кўрсатиш имконияти бўлмаганда қуйидагича ёндашилади.

Кўрилатган маҳсулот кейинчалик ишлаб чиқарилганда ўзининг зарарсизлиги ва самарадорлиги бўйича ўзини кўрсатган деб башорат қилинади.

*In vitro* тадқиқот(лар) ишлаб чиқариш жараёни назоратига тааллуқли ўзгаришларни сезиб олиш имкониятига эга бўлиши керак, бу илмий томондан асосланган бўлади.

Ушбу ҳолат таклиф этилатган синовнинг имкониятини намоён этиувчи кўрсаткичлар билан асосланган бўлиши керак. Шунингдек, вакцина сифати атрибутининг нозик нуқталарини назорат қилиш ва чиқарилаётган партиялар ва клиник синовлар натижасида зарарсиз ҳамда самарадорлиги тан олинган ёки оддий ишлати-лаётган партиялар билан боғлиқлиги қўллаб-қувватланиши керак.

Мос келадиغان ишлаб чиқариш спецификациялари билан *in vitro* усуллари мослиги қўллаб қувватланади. Вакцина сифатини назорат қилиш бўйича тадқиқот/тадқиқотлар тизими ишланмаси антиген таркиби билан бир қаторда унинг функционаллигини ҳам кўрсатиши керак.

Агар битта усулдан фойдаланилса, у таклиф этилаётган вакцинани ҳимоялашга тааллуқли эпителиога йўналтирилган антигеннинг бутунлигини сақлаб қолиши ва миқдорини аниқлаши лозим.

Бунга мисол сифатида, моноклонал антители ёки эпителиога қарши моноклонал антителолар ёки нейтралловчи антителолар генерацияси учун асосий мақсад сифатидаги эпителио ёки эпителиолар бўлиши мумкин.

Эпителио ёки эпителиолар кўпчилиги турғунлик таҳлили бўлиши учун конформацион бўлиши керак. (кутуришга қарши вакцина мисол бўлади).

Баъзи ҳолларда бир марта ўтказилган *in vitro* усулларида таркиби ва функционаллиги бир хилликни кўрсатмаслиги мумкин.

Ушбу ҳолат бир неча текширишдан фойдаланган ҳолда тўғрилианиши мумкин. Конъюгат полисахарид вакциналар молекулалари ўлчамлари, конъюгат яхлитлиги ва шунингдек, умумий ва эркин полисахаридлар кўриладиган чораларга мисол бўладилар.

*In vitro* усулида миқдорий ўлчамлар ўтказишга жавоб катталиги бўйича фарқ қиладиган намуналар керак

бўлади. Кўп ҳолларда *in vivo* усулида аниқланган фаоллиги спецификацияда кўрсатилган минимал кўрсаткичдан паст бўлган намуналар мавжуд бўлмайди. Чунки қоида тарикасида ишлаб чиқариш турғунлиги қўллаб-қувватлаб турилади, партиялар орасидаги самарадорлик деярли фарқ қилмайди ва/ёки *in vivo* таҳлиллар аниқлиги шундай бўладики, партиялар орасидаги фарқ катта бўлмаганда, уларни бир-биридан ажратиб бўлмайди.

Шунинг учун тадқиқотнинг бошланғич баҳоси турли концентрацияли намуналарда ўтказилиши керак. Кейин турли стресс шароитларига туширилган намуналар синовлари ўтказилиши мумкин. Шундагина янги усулнинг турғунлигини кўрсатувчи кейинги потенциали баҳоланади.

*In vitro* ва *in vivo* усулларининг мос келувчанлигини кўрсатиб бера олмаслиги *in vitro* усули тўғри келмайди/тўғри келади деган хулосани билдирмайди.

Кўп ҳолларда, *in vitro* усули, маҳсулот профилидаги *in vivo* усули билан аниқланмайдиган ўзгаришларни аниқлайди.

Бундай ҳолларда *in vitro* усули ишлаб чиқариш доимийлиги учун яхшироқ ҳисобланиб, ишлаб чиқариш шароитидаги ўзгаришларга баҳо бериш учун зарурроқ бўлиши мумкин.

#### ЗАРАРСИЗЛИК СИНОВЛАРИ

##### Специфик токсиклик

*in vitro* усули қолдиқ токсик таркибий қисмларни аниқлаш учун ўзига хос бўлиши энг камида *in vivo* усулидаги сезгирликка эга бўлиши керак. Иложи бўлганда, *in vitro* функционал тизимидан (масалан, токсинларга таъсирчан ҳужайра линияси) тўлиқ фойдаланиш керак.

Агар бирон-бир функционал *in vitro* тизими мавжуд бўлмаса, *in vitro* синов стратегияси 1 дан ортиқ параметрларни аниқлаш/ўлчашга асосланиши мумкин. Улар кетма-кет бўлганда токсик таркибий қисмларнинг ҳара-кат усулини ақс эттиради.

Иммунологик ва биокимёвий стадияларнинг фермент фаоллиги ва рецепторлар боғланишига таъсирини ўрганиш ушбу мисолларга қаради.

Кўп ҳолларда *in vivo* таҳлилини алмаштириш керак бўлганда, ушбу моделнинг ўрганилаётган токсинни аниқлашдаги таъсирчанлик кўрсаткичлари керак бўлади.

Шундай қилиб, чўккили экспериментлардан фойдаланиб ва *in vitro* тадқиқотлари тарихий кўрсаткичларидан фойдаланиб, янги *in vitro* усуллари анча сезгирлиги кўрсатилган ҳолда характерланади.

Ушбу таҳлиллардан ўзига хос вақт ва ҳарорат танланган аниқ анатоксин реверсияси йўқлигини намоён қилиш учун фойдаланилади.

##### Нейровирулентликка қарши синовларнинг чуқур секвенирлаш молекуляр консистенциялари.

Вирус вакцинасининг молекуляр консистенциясининг *in vitro* генотипик усули *in vivo* амалдаги нейровирулентлик синовининг ўрнини босиши мумкин.

Ҳар қандай *in vitro* генотипик усули учун молекуляр маркерларни чуқур билиш асосий шарт ҳисобланади. Молекуляр маркерлар тирик вирус вакциналарининг кучсизланишига жавобгар бўлади. (масалан, оғиз орқали қабул қилинадиган полиовирус вакцинаси). Бундай ҳолда, вакциналар партиясини изчил назорат қилиш зарур бўлган молекуляр пасайиш белгиларининг мавжуд-лигини ва мутантлар фозини, масалан, чуқур секвенция-лаш каби усуллар ёрдамида тасдиқланади.

**Ёт вирус агентларини янги молекуляр усуллар орқали аниқлаш.**

Ишлаб чиқариш жараёнининг турли босқичларида вирусли ёт агентларни аниқлаш, ҳозирги вақтда *in vivo* ва *in vitro* усулларида панеллардан фойдаланиб ҳужайрали банкаларда, уруғ партияларида ва ҳужайра ўстирилган йиғмаларда ўтказилади.

Янги сезгирлиги юқори, кенг аниқлаш имкониятларига эга бўлган усуллар, шу билан бир қаторда, чуқур секвенирлаш ёки юқори унумдорли секвенирлаш туғма полимераз реакция (PCR) катта оилалари ёки тасодифий вирусларнинг преёмирлаш усуллари (секвенирлаш билан боғланган ва боғланмаган), олигонуклеотид массиви билан гибридизация ва масс-спектрометрия усулларида фойдаланиш имкониятлари мавжуд.

Ушбу янги молекуляр усуллардан фойдаланиш тадқиқотлар стратегиясидаги камчиликларни кўрсатиб, тайёр маҳсулотда аниқланган вирусли ифлосликларни, оралик ишлаб чиқариш жараёнида фойдаланилган ҳужайра банкалари қолдиқларини ҳам аниқлади.

Ушбу янги молекуляр усуллар (масалан, чуқур секвенирлаш) геномларни аниқлайди, амалдаги *in vivo*

усуллари эса экспериментал ҳайвонларда вируслар таъсирини кузатишга асосланган.

Шундай молекуляр усулларни *in vivo* усулларини алмаштиришга жорий этилиши спецификани солиштириш (ошкор этиш кенглиги) ва янги усулларни амалдагилар билан солиштиришни талаб этади.

Ушбу мақсадда ўзига хос, кўзга кўринган яхши тавсифланган вируслар модели янги усулнинг вирусларни аниқлаш қобилиятини баҳолаш учун фойдаланилиши керак. Вирусларнинг *in vivo* усулида аниқланиши (ёки аниқланмаслиги), шунингдек, сезгирлик *in vivo* усулидаги билан эквивалентлигини аниқлаш зарур.

Ушбу охириги элемент, айниқса, мураккабдир. Чунки ушбу янги молекуляр усуллар вирусли ифлослантирувчи модданинг бир хил хусусиятини аниқламайди (молекуляр усул учун геном *in vivo* усулида юқумли вирус билан), шунингдек, *in vivo* усуллари учун чекланган ёки чекланган маълумотлар мавжуд бўлмайди.

Шунингдек, янги молекуляр усулларнинг натижалари охириги натижа ҳисобланмайди. Чунки геном ёки геном фрагменти инфекцион вирус мавжудлигини кўрсатмайди.



## 5.3. БИОЛОГИК СИНОВЛАР ВА МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ НАТИЖАЛАРИНИНГ СТАТИСТИК ТАҲЛИЛИ

5.3. Биологик синовлар ва миқдорий аниқлаш натижаларининг статистик таҳлили.....	1493	5. Мисоллар.....	1509
1. Кириш .....	1495	6. Миқдорий аниқлаш натижаларининг бирлаштирилиши .....	1522
2. Алоҳида тадқиқотларнинг рандомизацияси ва боғлиқсизлиги .....	1496	7. Қўшимчалар.....	1524
3. Миқдорий эффектга асосланган миқдорий аниқлаш .....	1496	8. Жадваллар ва генерациялаш тартиби .....	1525
4. Квант эффектига асосланган миқдорий таҳлиллар.....	1506	9. Белгилар лугати .....	1528
		10. Адабиётлар.....	1530



### 5.3. БИОЛОГИК СИНОВЛАР ВА МИҚДОРИЙ АНИҚ- ЛАШ НАТИЖАЛАРИ- НИНГ СТАТИСТИК ТАҲЛИЛИ

Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Аниқлик** – аниқ белгиланган шароитларда олинган ўзаро боғлиқ бўлмаган ўлчов натижаларининг бир-бирига яқинлик даражаси.

**Гомнит-таҳлил** – экстремал қийматларнинг тақсимида ишлатилади (Гомперц тақсимоти).

**Итерация** – бирор математик операцияни такрорий қўллаш натижасидир. Итерациялар, интеграл тенгламалар назариясида муҳим рол ўйнайдиган итерацион усуллар (масалан, итерация усули) бўйича тенгламалар ва тенгламалар тизимларини ечишда вужудга келади. *n*-индекси итерация индекси (кўрсаткичи) деб аталади.

**“Доза-таъсир”** – маълум лиганднинг биологик объектга таъсири ўзгаришини шу лиганднинг концентрацияси билан боғлиқликда таърифлайди.

**Леталь** – ўлимга олиб борадиган, ўлим билан тугайдиган, ўлдирувчи.

**Логит-таҳлил** – бу ҳодисанинг рўй бериш эҳтимоллини логистик эгри чизиқ билан таққослаш орқали башорат қилиш учун ишлатиладиган статистик моделдир.

**Пробит-таҳлил** – белгиланган миқдордаги индивидларга маълум бир модданинг турли дозалари (масалан, маълум бир токсик модданинг) таъсири билан боғлиқ.

**Рандомизация** – тадқиқот иштирокчилари даволашни гуруҳига тайинланадиган, тасодифга асосланган усул.

#### 1. КИРИШ

Ушбу бўлимда биологик усулда синовлар ўтказиш ва уларнинг натижаларини таҳлил этишнинг Давлат Фармакопеясида (ЎЗРДФ) белгилаб берилган қоидаларга оид қўлланма келтирилган. У статистика бўйича махсус маълумотга эга бўлмаган ва бу соҳада хизмат фаолияти олиб бормайдиган, аммо статистикларнинг ёрдамисиз ва маслаҳатсиз таҳлил натижаларини баҳолаш ёки талқин этиш учун масъул бўлган мутахассислар учун мўлжалланган. Ушбу бўлимнинг баён қилинадиган ҳисоблаш усуллари ЎЗРДФнинг энг зарурий қисмини ташкил этишига қарамай, биологик усулда миқдорий аниқлаш усулларидадан фойдаланишда мажбурий талаб этилмайди. Муқобил усуллардан, агар улар тегишли маълумотлар билан қўллаб-қувватланган ва яроқчилиги асосли далиллар билан тасдиқланган бўлса, ваколатли органлар билан келишилган ҳолда фойдаланишга рухсат этилади. Таҳлилчи учун, унинг билимлари ва тажрибасига мувофиқ, фойдали бўлиши мумкин бўлган компьютер дастурий таъминотининг кенг спектрли манбалари мавжуд.

Қуйидаги ҳолларда тўлақонли маслаҳатлар олиш зарур бўлади: янги дори воситаларини яратиш ёки

ўрганиш учун мос келувчи дизайн ва таҳлилни ҳар томонлама кўриб чиқиш зарур бўлганда; миқдорий аниқлаш намунаси дизайнига мазкур бўлим томонидан қўйилган чекловлар бажарилмаган, масалан, махсус лаборатория шароитларига мос алоҳида таҳлил схемаси зарур бўлиши ёки бир хил миқдордаги тенг тақсимланмаган дозалардан фойдаланиш мумкин бўлмаган ҳолларда; худди, масалан, намунавий иммунологик таҳлиллардаги каби, таъсир эффектининг киритилаётган дозага боғлиқлигини ифодаловчи хусусияти эгри чизикнинг кенгайтирилган таҳлили зарур бўлганда. Шунга қарамай, кенг миқёсда қўлланиладиган битта модель учун “доза-таъсир” эгри чизигининг кенгайтирилган таҳлил схемаси 3.4-бўлимда келтирилади, 5.4-бўлимда эса ушбу таҳлилга оид содда мисол келтирилади.

#### 1.1. УМУМИЙ РЕЖА ВА АНИҚЛИК ДАРАЖАСИ

Биологик усуллар биологик фаоллиги кимёвий ёки физикавий таҳлил орқали етарли даражада баҳоланиши мумкин бўлмаган айрим моддалар ва препаратларни намунавий таҳлил этишда қўлланилади. Барча ҳолларда биологик намунавий таҳлил этиш давомида стандарт препарат билан таққослаш тамойили қўлланилади. Ушбу тамойил, муайян миқдордаги (таъсир бирлигидаги) стандарт препарат билан бир хил биологик таъсир кўрсатувчи, синалаётган модданинг миқдорини аниқлашдан иборат. Бундай биологик миқдорий аниқлаш ўтказишнинг муҳим шarti шундан иборатки, синалаётган модда ва стандарт препаратнинг синовлари бир вақтда ва бир хил шарт-шароитларда бажарилиши лозим.

Баъзи миқдорий аниқлашлар учун (масалан, вирус титрини аниқлашда) синов намунасининг фаоллиги стандартга нисбатан ифода этилмайди. Бундай турдаги намунавий таҳлил ушбу бўлимнинг 4.5 бўлимасида кўриб чиқилади.

Биологик миқдорий аниқлаш усулида олинган фаоллиқнинг ҳар қандай баҳоси, биологик реакцияларга хос бўлган ўзгарувчанлик туфайли, тасодифий хатоликларга эга бўлади ва имкон қадар, ҳисоблашлар расман қабул қилинган усулларга асосланган бўлса ҳам, ҳар бир намунавий таҳлил натижасининг хатолигини ҳисоблаш зарур бўлади. Шу муносабат билан қуйидаги миқдорий аниқлашни режалаштириш ва уларнинг хатоликларини баҳолаш усуллари баён қилинади. Ҳар сафар, бирор зарур статистик усул танланишидан олдин, ушбу усулнинг яроқли эканлигига ишонч ҳосил қилиш мақсадида, дастлабки текширувларни маълум миқдордаги намуналарда ўтказиб кўриш лозим.

Фаоллиқнинг ишонччилик интервали миқдорий аниқлашдаги фаоллиқнинг аниқлик даражасини тавсифлайди. Бу интервал тадқиқот усули ва танлаб олинган намуна ҳажмига асосан ҳисобланади. Биологик усул орқали миқдорий аниқлашда одатда 95 % ишонччилик интервали танланади. Фаоллиқнинг ҳақиқий қиймати берилган интервалда бўлиш тасдиғини 95 % эҳтимоллик билан кафолатлаш учун бу интервалнинг чегараларини ҳисоблаш математик статистика усуллари ёрдамида амалга оширилади. Муайян препарат (дори воситаси) учун ушбу аниқлик даражасининг Давлат Фармакопеясига мувофиқлиги ўша препаратга бағишланган алоҳида монографияда махсус белгиланган талаблар билан аниқланади.

“Ўртача қиймат” ва “стандарт оғиш” атамалари бу ерда ҳам биометрия бўйича кўпгина замонавий дарсликларда аниқланган маъноларда қўлланилади. Мазкур бўлимда “кўрсатилган фаоллик” ёки “ёрликда белги-

ланган фаоллик”, “тасдиқланган фаоллик”, “тахмин қилинган фаоллик”, “фаоллик коэффициент” ва “натижавий фаоллик” атамалари қуйидаги тушунчаларни ифодалашда қўлланилади:

- “кўрсатилган фаоллик”: ёки “ёрликда белгиланган фаоллик”: тайёр препарат учун – номинал қиймат, у кадокланмаган маҳсулотнинг маълум бўлган фаоллиги асосида ёрликда кўрсатилади; кадокланмаган маҳсулот учун эса ишлаб чиқарувчи томонидан тақдим этилган ёки баҳоланган фаоллик;
- “тасдиқланган фаоллик”: стандарт препаратнинг фаоллиги;
- “тахмин қилинган фаоллик”: синалаётган препаратнинг вақтинчалик тайинланган фаоллик даражаси бўлиб, у стандарт препарат дозаларига тенг кучли бўлиши мумкин бўлган дозаларни ҳисоблашга асос бўлади;
- синалаётган препаратнинг “фаоллик коэффициенти”: намунавий таҳлил шартларига мувофиқ ҳолда, стандарт препарат ва синалаётган препаратнинг тенг кучли бўлган дозалари нисбати;
- “натижавий фаоллик”: миқдорий аниқлаш натижалари бўйича ҳисобланадиган фаоллик.

9-бўлимда (Белгилар луғати), ушбу иловада фойдаланилган муҳим белгилашлар жадвали келтирилган. Агар бирор матнда ушбу бўлимда келтирилмаган белгилашдан фойдаланилган бўлса ёки бу белгилаш бошқа бирор тушунчани ифодалаш учун қўлланилган бўлса, бу белгилашнинг маъноси ўша матннинг тегишли қисмида келтирилади.

## 2. АЛОҲИДА ТАДҚИҚОТЛАРНИНГ РАНДОМИЗАЦИЯСИ ВА БОҒЛИҚСИЗЛИГИ

Ҳар хил экспериментал объектлар (ҳайвонлар, пробиркалар ва ҳ.к.) таъсирида препаратларни қўллаш тартиби аниқ, қатъий тасодифийлаштирилган жараёнга асосан амалга оширилиши керак. Синов режасида олдиндан назарда тутилмаган ҳар қандай бошқа синов шартларини танлаб олиш ҳам тасодифий равишда амалга оширилиши шарт. Масалан, лабораториядаги катакларнинг жойлашув ҳолатини ва муолажалар ўтказиш тартибини танлаш. Хусусан, агар тегишли ўзгарувчанлик (масалан, вақтлар ва ҳолатлар ўртасида) манбаи аҳамиятсиз эканлигини тасдиқловчи ишончли далиллар мавжуд бўлмаса, бирор препаратнинг бир хил дозасини қабул қилган ҳайвонлар гуруҳи биргаликда (бир вақтнинг ўзига ёки бир хил ҳолатда) муолажага жалб этилиши мумкин эмас. Бундай тасодифий тайинлаш тартиби *Рандомизация жараёни* деб аталади. Рандомизация жараёнини компьютерда тасодифий миқдорлар генерацияси ёрдамида амалга ошириш мумкин. Ҳар сафар, дастур ишга туширилгандан сўнг, таҳлилчи янги тасодифий миқдорлар кетма-кетлиги генерацияси амалга оширилганлигига ишонч ҳосил қилиши лозим.

Ҳар бир тажриба объектига ажратилган препаратлар имкон қадар мустақил бўлиши керак. Ҳар бир тажриба гуруҳи доирасида ҳар қандай муолажа учун ажратилган эритмалар айнан бир хил дозага эга бўлиш билан бирга алоҳида тайёрланган бўлиши керак. Бундай эҳтиёт чоралари қўрилмаса, препаратнинг ўзига хос бўлган ўзгарувчанлиги экспериментал хатолар вариациясида тўла намоён бўлмайди. Натижада қолдиқ хатолиги етарли аниқликда баҳоланмайди ва бу ўз навбатида, қуйидаги ҳолатларга олиб келади:

- 1) дисперсион таҳлилда асосланмаган қатъийлик мезони (3.2.3- ва 3.2.4-бўлимлар);
- 2) синовлар учун ишонч чегараларининг нотўғри баҳоси, бу баҳо эса 3.2.5-бўлимда кўрсатилганидек, ўртача квадратик четланиш  $s^2$  нинг баҳоларидан топилади.

## 3. МИҚДОРИЙ ЭФФЕКТГА АСОСЛАНГАН МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ

### 3.1. СТАТИСТИК МОДЕЛЛАР

#### 3.1.1. УМУМИЙ ТАМОЙИЛЛАР

Давлат Фармакопеяси (ЎЗРДФ)га киритилган биологик фаолликни миқдорий аниқлаш “суюлтириш таҳлили” тамойилига асосланган ҳолда ишлаб чиқилган бўлиб, унинг асосий шарти шундан иборатки, синалаётган препаратнинг фаол моддаси (таъсир қилувчи модда) миқдори стандарт препарат миқдори билан бир хилда олинади, аммо унинг фаол ва инерт таркибий қисмлари нисбати стандарт препаратдагига нисбатан фарқ қилади. Бу ҳолда синалаётган препарат назарий жиҳатдан стандарт препаратга инерт таркибий қисмлар қўшиб суюлтириш орқали ҳосил қилиниши мумкин. Бирор таҳлилни “суюлтириш таҳлили” тамойилларига мос келишини текшириш учун стандарт ва синалаётган препаратларнинг “доза-таъсир” муносабатлари боғлиқлигини таққослаш зарур. Агар бу “доза-таъсир” боғлиқлиги сезиларли даражада фарқ қиладиган бўлса, у ҳолда суюлтириш таҳлиliga асосланган назарий модель яроқли эмаслиги келиб чиқади. Стандарт ва синалаётган препаратлар учун “доза-таъсир” муносабатларидаги жиддий тафовутнинг мавжудлиги шундан далолат берадики, препаратлардан бири фаол моддадан ташқари, инерт бўлмаган, аммо ўлчанилаётган эффектга таъсир кўрсатадиган бошқа таркибий қисмларга эга эканлигидан далолат беради.

Назарий моделда суюлтириш эффектининг ишончли бўлишини таъминлаш учун доза-таъсир боғлиқлиги, дозаларнинг мумкин қадар энг кенг спектрида, чизиқли функция билан ифодалаш самаралидир. Иккита статистик моделлар: параллел чизиқлар модели ва бурчак коэффициенти (оғишлар нисбати) модели, белгиланган биологик фаолликни миқдорий аниқлаш модели сифатида муҳим аҳамиятга эга.

Бу моделлардан ихтиёрий биттасини қўллаш қуйидаги шартларнинг бажарилишига боғлиқ:

- 1) ҳар хил турдаги муолажалар синов объектларига тасодифий равишда тавсия этилган бўлса;
- 2) ҳар бир муолажага нисбатан таъсир эффекти нормал тақсимланган бўлса;
- 3) ҳар бир муолажалар гуруҳи доирасида стандарт ва синалаётган препаратлар таъсир эффектларининг стандарт оғишлари бир биридан жиддий фарқ қилмаса.

Миқдорий аниқлаш усулини ишлаб чиқишда таҳлилчи бошқа қўллаб миқдорий аниқлаш натижасида олинган маълумотларнинг ушбу назарий шартларни қаноатлантиришига ишонч ҳосил қилиши лозим.

– Биринчи шартнинг бажарилишини 2-бўлимдан самарали фойдаланиш орқали таъминлаш мумкин.

– Иккинчи шарт – бу амалда деярли ҳар доим бажариладиган талаб. Ҳар бир синов бир неча такрорий муолажалардан иборат бўлар экан, ушбу шартдан кичик оғишлар (четлашишлар), умуман олганда, таҳлил жараёнида жиддий камчиликлар келтириб чиқармайди. Шубҳа тугилган тақдирда, нормал тақсимотдан оғишларни



текшириш учун синов (масалан, Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk)<sup>(1)</sup> синов) ўтказиш мумкин.

– Учинчи шартнинг бажарилишини дисперсиялар бир хиллигини текшириш мезони ёрдамида аниқлаш мумкин (масалан, Бартлетт (Bartlett)<sup>(2)</sup> мезони, Кокран (Cochran)<sup>(3)</sup> мезони). Бу мақсадда таҳлил натижаларининг график тасвирини ўрганиш ҳам жуда фойдали бўлиши мумкин (5 - бўлимдаги мисолларга қаралсин).

Юқоридаги 2- ва/ёки 3-шартлар бажарилмаган ҳолда натижаларнинг функционал алмаштирилиши бу шартлар бажарилишининг таъминланишига олиб келиши мумкин. Бундай функционал алмаштиришлар сифатида ушбу  $(\ln y)$ ,  $(\sqrt{y}, y^2)$  функцияларни олиш мумкин.

– Дисперсияларнинг бирхиллиги қониқарли даражада бўлмаган ҳолда олинган натижаларни  $y$  кўринишдан  $\ln y$  логарифмик кўринишга алмаштирилиши фойдали бўлиши мумкин. Бу ҳолда тақсимотнинг, агар  $y$  ўнг томонга силжиган бўлса, нормаллиги ҳам яхшиланиши мумкин бўлади.

– Кузатувлар натижалари Пуассон қонуни бўйича тақсимланган ҳолда натижаларни  $y$  кўринишдан  $\sqrt{y}$  кўринишга алмаштирилиши фойдали бўлади.

– Баъзан, масалан, киритилаётган доза катта эҳтимоллик билан таъқиқланган зонанинг ўлчанган диаметрига эмас унинг юзасига пропорционал бўлса, натижаларни  $y$  кўринишдан  $y^2$  кўринишга алмаштириш мумкин.

Иммунологик таҳлиллар ёки ҳужайра даражасидаги *in vitro* каби таъсир эффекти миқдорида боғлиқ баъзи миқдорий аниқлаш учун катта миқдордаги дозалардан фойдаланилади. Бу дозалар мумкин бўлган барча таъсир эффектлари диапазонини қамраб олувчи эффектни беради ҳамда кенг қамровли “доза-таъсир” нотекис эгри чизигини ҳосил қилади. Бундай эгри чизиклар барча биологик усулда миқдорий аниқлаш учун ҳосил, аммо кўпгина синовлар учун катта миқдордаги дозаларни қўллаш этика нуқтаи назаридан маъқул эмас (масалан, *in vivo* таҳлили) ёки амалда мумкин эмас ва бунда синов мақсадларига чекланган миқдордаги дозалар билан эришиш мумкин бўлади. Одатда, шу сабабали, 3.2-ёки 3.3- бўлимларда келтирилган усулларни қўллаш мумкин бўлиши учун доза-таъсир диапазонининг тегишли алмаштиришлар натижасида чизикли бўлиши мумкин бўлган қисмига дозаларни чеклаш амалиётидан фойдаланилади. Аммо баъзи ҳолларда доза-таъсир эгри чизигини чуқур таҳлил этиш мақсадга мувофиқдир. Бундай таҳлил учун қўллаш мумкин бўлган битта моделнинг схемаси 3.4-бўлимда келтирилади, унга мос содда мисол эса 5.4-бўлимда кўриб чиқилади.

Яна бир миқдорий аниқлаш категорияси мавжудки, бунда таъсир эффектлари ҳар бир алоҳида синов (муолажа) учун ҳисоблаб бўлмайди, аммо ҳар бир муолажага мос эффект улушини баҳолаш мумкин. Бу категория 4- бўлимда кўриб чиқилади.

### 3.1.2. ОДАТИЙ (КУНДАЛИК) МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ

Кундалик миқдорий аниқлаш таҳлилининг амалга оширишда камдан-кам ҳолларда 1- ва 3-шартларни текшириб бориш имконияти бўлади, чунки кузатувларнинг чегараланган сони статистик синовларнинг сезгирлигига салбий таъсир этиши мумкин. Бирок,

статистиклар томонидан ишотланганки, симметрик мувозанатдаги тажрибаларда дисперсия бир жинслиги ва тақсимотнинг нормаллигидан кичик оғишлар миқдорий аниқлаш натижаларига жиддий таъсир этмайди. Агар бир қанча тажрибалар натижалари ишончлилиги шубҳали бўлган маълумотларни бера бошласа, статистик моделнинг қўлланилишини мақсадга мувофиқлигига шубҳа қилиш мумкин. Бунда 3.1.1-бўлимда келтирилгани каби бирламчи тадқиқотларнинг янги кетма-кетлигини бажариш зарурати пайдо бўлиши мумкин.

Қўлланилаётган статистик моделга қараб яна 2 та қўшимча шартни бажарилишини назорат қилиш керак:

– параллел чизиклар модели учун:

4А) қўлланилаётган дозалар диапазонида доза ва таъсир эффекти логарифми нисбати тўғри чизик билан ифодаланиши мумкин; бу чизикни “логарифмик доза-таъсир эгри чизиги” деб номланади;

5А) ҳар қандай синалаётган препарат учун логарифмик доза-таъсир эгри чизиги стандарт препаратнинг мос тўғри чизигига параллел бўлади;

– бурчак коэффиценти (оғишлар нисбати) модели учун:

4В) қўлланилаётган дозалар диапазонида дозанинг таъсир эффектига нисбати, ҳар бир синалаётган препарат учун, тўғри чизик кўринишида ифодаланиши мумкин; бу чизикни “доза-таъсир чизиги” деб номланади;

5В) синалаётган ҳар қандай препарат учун доза-таъсир чизиги ўқини (ноль дозада) стандарт препаратнинг чизиги билан айнан битта нуқтада кесиб ўтади (бошқача айтганда, таҳлил давомида барча синалаётган препаратларнинг эффект функцияси графиги стандарт препаратнинг эффект функцияси графиги билан бир нуқтада кесишиши керак);

4А ва 4В шартларнинг бажарилиши фақат ҳар бир синалаётган препаратнинг камида учта эритмаси иштирок этган тажрибада тасдиқланиши мумкин. Битта ёки иккита эритмалар иштирокидаги миқдорий аниқлаш фақат шундай ҳолларда асосли бўлиши мумкинки, бунда тажрибалар чизиклилиги шарт, параллелик ёки кесишиш нуқталари устма-уст тушиши шартларининг мунтазам бажарилишини йиғилган тажрибалар тасдиқласа.

Миқдорий аниқлаш усули натижалари жамлангандан кейин ва ҳар бир препаратнинг нисбий фаоллигини ҳисоблашдан олдин 4А ва 5А (ёки 4В ва 5В) шартларнинг бажарилишини текшириш мақсадида дисперсион таҳлил бажарилади. Бунинг учун квадратларнинг умумий йиғиндиси бажарилиши керак бўлган ҳар бир шартга мос келувчи муайян сондаги квадратлар йиғиндисига ажратилади. Қолган квадратлар йиғиндиси тажрибанинг қолдиқ хатолигини ифодалайди ва  $F$ -нисбатлар ёрдамида бу хатолик билан тегишли вариация манбаларининг аҳамияти таққосланиши мумкин.

Натижаларнинг ишончлилиги қафолатлангандан кейин ҳар бир синов намунасининг стандарт препаратга нисбатан фаоллиги ҳисобланиши ва фаоллик коэффиценти сифатида ифодаланиши ёки синалаётган препаратга мос келувчи бирор бирликка, масалан, Халқаро Санок Бирликлари тизимига ўтказилиши мумкин. Ҳар бир синов натижалари маълумотлари тўпламига кўра ишончлилиги интервали ҳам баҳолалиши мумкин.

(1) Wilk, B. and Shapiro, S.S. (1968). Ҳар хил боғлиқсиз намуналарнинг нормаллигини қўшма баҳолаш, *Technometrics* 10, 825-839

(2) Bartlett, M.S. (1937). Етарлилик хусусиятлари ва статистик синовлар, *Proc. Roy. Soc. London, A* серия 160, 280-282.

(3) Cochran, W.G. (1951). Оғишлар орасидаги чизикли муносабатлар синов, *Biometrics* 7, 17-32.

3.2-бўлим параллел чизиклар моделига асосланган микдорий аниқлашлар усули муҳокамасига бағишланган, 3.3-бўлимда эса бурчак коэффициентлари моделига асосланган тахлилларга тўхталамиз.

Агар санаб ўтилган бешта шартларнинг (1, 2, 3, 4А, 5А ёки 1, 2, 3, 4В, 5В) бирортаси бажарилмаса, ушбу бўлимда келтирилган ҳисоблаш усулларини қўллаш мумкин эмас ва микдорий таҳлил усули тартибини ўрганиб чиқиш керак.

Агар ушбу шартларнинг бажарилмаслиги тасодиф бўлмай балки синов шароитларининг мунтазам ўзгариб туриши билан боғлиқ эканлиги тасдиқланмагунча таҳлилчи натижалар учун бошқа хил алмаштиришлар қабул қилмаслиги керак. Бу ҳолда, одатий синовлар учун янги хил алмаштиришлар қабул қилингунга қадар, 3.1.1-бўлимда баён этилган синовлар такрорланиб турилиши керак.

Стандарт материал билан намуналарни таққослаш ўтказиладиган одатий тахлилларда параллел бўлмаганлиги ёки чизикли бўлмаганлиги туфайли келиб чиқадиган кўп сондаги нотўғри натижалар, одатда, такрорийлиги етарлича бўлмаган синовлар қўлланилганлигини билдиради. Бу ҳолат одатда, микдорий аниқлашга таъсир этувчи ўзгарувчанликнинг барча манбаларини тўлиқ эътиборга олинмаслиги сабабли келиб чиқади ва натижада қолдиқ хатоликнинг нотўғри баҳолалинишига, оқибатда эса  $F$ -нисбатнинг катта қиймати ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин.

Битта микдорий аниқлаш доирасида ўзгарувчанликнинг мумкин бўлган барча манбаларини ҳисобга олиш ҳар доим ҳам мумкин бўлмайди (масалан, лаборатория ичидаги ўзгаришлар). Бундай ҳолда битта препарат устида ўтказилган такрорий микдорий аниқлаш тахлилининг ишончлилиқ интерваллари бир-бирига қониқарли даражада мос келмаслиги мумкин ва алоҳида ишончлилиқ интервалларини баҳолашда эҳтиёткорликни талаб қилади. Ишончлилиқ интервалини янада аниқроқ баҳосини олиш учун бир неча боғлиқсиз микдорий аниқлашлар ўтказиш ва уларни бирлаштириб, битта фаоллик баҳоси ва битта ишончлилиқ интервалини олиш керак (6-бўлимга қаралсин).

Кундалиқ микдорий аниқлашларнинг сифатини назорат қилиш мақсадида регрессия коэффициентлари ва қолдиқ хатоларининг қийматлари қайд этиб бориладиган назорат карталарини юритиш тавсия этилади.

– Юқори даражадаги қолдиқ хатоликлари бирор техник муаммолар мавжудлигидан дарак бериши мумкин. Бу ҳолларни текшириб кўриш керак ва агар синов давомида бирор амал нотўғри бажарилганлиги маълум бўлса, синов қайта бажарилиши зарур. Шунингдек хатоликнинг фавқулодда юқори даражаси тасодифий катта оғиш ёки хато ўлчаш натижаси бўлиши мумкин. Микдорий аниқлашни хато бажариб олинган шубҳали натижалар рад этилади. Агар натижалар қайд қилингандан кейин ҳам аномаль талқиндаги маълумотлар аниқланса ва улар синовни хато ўтказилганлик оқибати эканлиги асосланса, уларни, натижаларни баҳолашдан олиб ташлаш мақсадга мувофиқ. Аномаль натижаларни кўр-кўрона рад этиш ёки қабул қилиш жиддий хатоликларга асос бўлиши мумкин. Умуман олганда кузатув натижаларидан, уларнинг оқибатлари алоҳида аҳамиятга эга бўлиши мумкинлиги туфайли, воз кечиш тавсия этилмайди.

– Вақти-вақти билан қолдиқ хатолигининг етарлича паст кўрсаткичи кузатилиши мумкин, бу  $F$ -нисбатларнинг критик қийматлардан ортиб кетишига олиб келади.

Бундай ҳолларда алоҳида микдорий аниқлаш синов натижасида олинган қолдиқ хатолиги назорат карталарида қайд этиб борилган статистик маълумотлар асосида ҳисобланган ўртача хатолик кўрсаткичи билан алмаштирилиши асосли деб ҳисоб-ланиши мумкин.

### 3.1.3. ҲИСОБЛАШЛАР ВА ЧЕКЛОВЛАР

Синовларни тўғри режалаштиришнинг умумий тамойилларига кўра одатда, таҳлил режасига қуйидаги учта чекловлар қўйилади. Бу чекловлар ҳисоблашларни соддалаштириш учун ҳам, натижалар аниқлигини таъминлашда ҳам афзалликлар яратади.

- Тахлилда ҳар бир синалаётган препарат эритмаларининг сони бир хил бўлиши керак.
- Параллел чизиклар моделида барча муолажалар учун қўлланиладиган кетма-кет дозалар нисбати синовлар давомида бир хил бўлиши керак; бурчак коэффициенти моделида кетма-кет киритиладиган дозалар орасидаги вақт оралиғи бир хил бўлиши керак.
- Ҳар бир муолажада тажриба объектлари сони бир хил бўлиши керак.

Агар қўлланилаётган режа схемаси (дизайни) ушбу чекловларга жавоб берса, ҳисоблашлар соддалашади. Ҳисоблаш формулалари 3.2- ва 3.3-бўлимларда келтирилган. Ушбу мақсад учун махсус ишлаб чиқилган дастурлардан фойдаланиш тавсия этилади. Монографияларда келтирилган барча таҳлил схемаларига осон мос келувчи бир қанча дастурий тизимлар мавжуд. Ҳамма дастурлар ҳам бир хил формула ва алгоритмлар билан ишламайди, аммо уларнинг барчаси бир хил натижалар бериши керак.

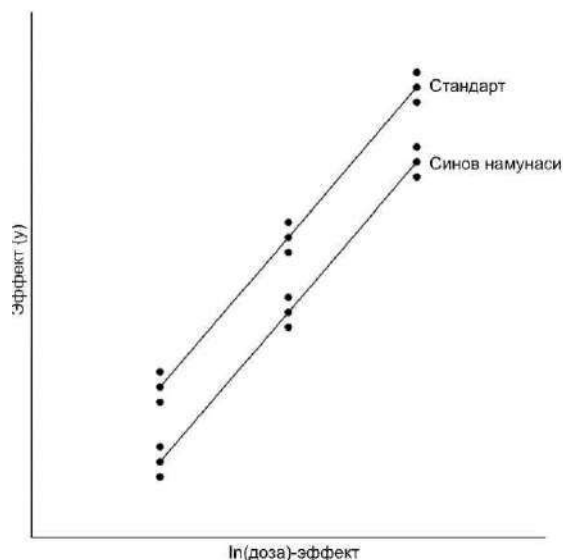
Юқоридаги чекловларга жавоб бермайдиган микдорий аниқлаш режалари фойдаланиш учун яроқли ва тўғри бўлиши мумкин, бироқ бу схемалар учун зарур бўлган формулалар жуда мураккаб бўлганлиги сабабли уларни бу бўлимда баён қилинмайди. Ҳисоблаш усулларининг қисқача баёни 7.1-бўлимда келтирилган. Бу усуллар нисбатан тор схемаларда ҳам қўлланилиши мумкин, ва бу ҳолда улар содда формулалар кўринишига келади.

Бундай формулалардан, масалан, электрон жадвал ёрдамида махсус дастурларни яратиш учун фойдаланиш мумкин. Статистик маълумотларни аниқроқ тушуниш ва бундай дастурлар натижалари тўғрилигини текширишда, масалан, 5-бўлимда келтирилган мисоллардан фойдаланиш мумкин.

## 3.2. ПАРАЛЛЕЛ ЧИЗИҚЛАР МОДЕЛИ

### 3.2.1. КИРИШ

Параллел чизиклар модели 3.2.1-1-расмда график кўринишда тасвирланган. Дозаларнинг логарифмлари абсцисса ( $x$ ) ўқи бўйлаб шундай жойлашадики, уларнинг қийматлари чапдан ўнга қараб ўсиб боради. Кузатилган эффектларнинг қийматлари ордината ( $y$ ) ўқи бўйлаб жойлашган. Ҳар бир муолажа учун алоҳида эффект қийматлари қора нуқталар билан кўрсатилган. Иккита чизик эса стандарт ва синалаётган препаратлар учун доза ( $\ln(\text{доза})$ )-эффект) логарифмларининг ҳисобланган нисбатини билдиради.



3.2.1-1-расм. — 3+3 миқдорий аниқлаш учун параллел чизиклар модели.

**Изоҳ:** Ушбу бўлимдаги барча ҳолларда натурал логарифм ( $\ln$  ёки  $\log_e$ ) қўлланилади. “Антилогарифм” атамаси қўлланилган ҳолларда,  $e^x$  қиймат назарда тутилади. Бироқ, ўнли логарифмдан ( $\log$  ёки  $\log_{10}$ ) ҳам фойдаланиш мумкин. Бу ҳолга мос “антилогарифм” нинг қиймати  $10^x$  га тенг.

Миқдорий аниқлашнинг қониқарли даражада бўлиши учун синалаётган препаратнинг тахмин қилинган фаоллиги ҳақиқий фаолликка яқин бўлиши керак. Синалаётган препаратнинг ушбу тахмин қилинган фаоллиги ва стандарт препаратнинг тасдиқланган фаоллиги асосида бир хил (мумкин қадар) фаолликка эга бўлган эритмалар тайёрланади, яъни стандарт ва синалаётган препаратнинг мос дозалари бир хил таъсир эффектини бериши керак. Агар синалаётган препаратнинг тахмин қилинган фаоллиги ҳақида маълумотлар бўлмаса, эгри чизикнинг тўғри чизикли хусусиятга эга бўладиган кенг дозалар спектрида дастлабки синовлар ўтказилиши керак.

Синалаётган препаратнинг тахмин қилинган фаоллиги қанча аниқ бўлса, бу чизиклар бир-бирига шунча яқин бўлади, чунки бир хил дозаларда ушбу препаратлар бир хил таъсир эффекти бериши керак. Чизиклар орасидаги горизонтал масофа синалаётган препаратнинг унинг тахмин қилинган фаоллигига нисбатан “ҳақиқий” фаоллиги қийматини билдиради. Чизиклар орасидаги масофа қанча катта бўлса, синалаётган препаратнинг тахмин қилинган фаоллиги шунча ноаниқ бўлади. Агар синалаётган препаратга мос келувчи чизик стандарт препаратнинг чизигидан ўнг томонга силжиган бўлса, у ҳолда тахмин қилинган фаоллик ҳаддан ташқари орттирилган ва натижавий фаоллик тахмин қилинган фаолликдан паст бўлади. Худди шу каби, агар синалаётган препаратга мос келувчи чизик стандарт препаратнинг чизигидан чап томонга силжиган бўлса, у ҳолда тахмин қилинган фаоллик паст баҳоланган ва натижавий фаоллик тахмин қилинган фаолликдан юқори бўлади.

### 3.2.2. МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ УСУЛИ РЕЖАСИ

Синовлар режасининг аниқлигини оптималлаштириш учун қуйидаги талабаларга риоя этиш фойдали бўлади:

1) бурчак коэффициентлари ва қолдиқ хатолар нисбати имкон қадар катта бўлиши керак;

2) дозалар диапазони максимал катта бўлиши керак;

3) чизиклар бир-бирига имкон қадар яқин бўлиши керак, яъни тахмин қилинган фаоллик ҳақиқий фаолликка етарлича яқин бўлиши керак.

Хар хил таъсир усуллари учун синов объектилари (жониворлар, тиббий найчалар ва ҳ.к.) турли хил усулларда тақсимланиши мумкин.

#### 3.2.2.1. Тўлиқ рандомизацияланган схема

Агар синов объектилари тўпламини етарлича бир хил деб ҳисоблаш мумкин бўлса ва бирор усулда тузилган кичик гуруҳлар ичида таъсир эффектнинг вариацияси кичик бўлади деб ҳисоблашга асос бўлмаса, синов объектиларини турли эффектларга эга гуруҳларга тақсимлаш тасодифий схемада амалга оширилиши керак.

Агар кичик гуруҳлардаги объектилар, худди жойлашган ҳолати ёки синов ўтказиладиган кунлар каби умумий гуруҳ объектиларига қараганда бир хил турда бўлса, синовлар схемасига бир ёки бир неча чекловлар киритиш орқали миқдорий аниқлаш натижалари аниқлигини ошириш мумкин. Бундай чекловлар ёрдамида объектиларни эҳтиёткорлик билан тақсимлаш ортиқча вариация манбаларини бартараф қилиш имконини беради.

#### 3.2.2.2. Рандомизацияланган блоклар режаси

Ушбу режада, масалан, синовдаги жониворларнинг чиқиндиси орасидаги сезгирлик вариацияси ёки диффузияли микробиологик таҳлилда Петри чашкалари орасидаги вариация каби аниқланиши мумкин бўлган вариация манбалари фарқланиши мумкин. Ушбу режага мувофиқ, хар бир муолажа хар бир блокда бир хил марта такрорланиши керак (чиқинди ёки Петри чашкаси) ва блок барча процедураларни бир вақтда қабул қила оладиган даражада катта бўлганда мос келади. Бу 5.1.3-бўлимда келтирилган. Такрорий рандомизацияланган режа схемасидан ҳам фойдаланиш мумкин. Муолажалар хар бир блок орасида тасодифий тақсимланиши лозим. 8.5-бўлимда тасодифий ўрин алмаштиришлар ҳосил қилиш алгоритми келтирилган.

#### 3.2.2.3. Лотин квадрати схемаси бўйича тажриба режаси

Ушбу режа кузатилаётган эффектга хар бири  $k$  та хар хил даража ва ўринлар билан характерланувчи икки хил вариация манбалари таъсири остида қолиши мумкин бўлган ҳолларда фойдаланилади. Масалан, чашкалардан фойдаланган ҳолда, антибиотиклар миқдорий аниқланганда, изланишлар  $k \times k$  ўлчамли матрица шаклидаги планшетда ташкил этилиши мумкин, бунда хар бир таъсир эттириш хар бир устун ва хар бир сатрда бир марта амалга оширилади. Ушбу схема қаторлар сони, устунлар сони ва муолажалар сони бир хил бўлган ҳол учун мос келади. Натижалар Лотин квадрати деб номланувчи квадратда қайд этиб борилади.  $k$  та сатр ва  $k$  та устунлар эффектлари орасидаги фарқлар туфайли вужудга келган вариацияларни гуруҳлаш мумкин, бу эса хатоликнинг камайишини таъминлайди. 5.1.2-бўлимда Лотин квадрати схемасининг тадбиқига оид мисол келтирилган. Лотин квадратларини қуриш алгоритми 8.6-бўлимда тавсифланган. Баъзи ҳолларда битта Лотин квадрати доирасида бир ёки бир неча муолажалар такрорланадиган, нисбатан мураккаброқ бўлган схемадан фойдаланиш мумкин. Мазкур бўлимда келтирилган содда формулалар бундай схемалар учун мос келмайди, шунинг учун малакали мутахассис маслаҳатини олиш зарур бўлади.

**3.2.2.4. Кесишма режа**

Ушбу режадан тажрибани блокларга ажратиш мумкин бўлган ҳолда фойдаланиш мумкин, бироқ ҳар бир блокда фақат иккита муолажани қўллаш мумкин. Бундай блок сифатида, масалан, икки марта синовдан ўтказилиши мумкин бўлган синов объекти олиниши мумкин. Мазкур режа эффект даражалари бир хил бўлган иккита тажрибада объектлар орасидаги натижалар тафовутларини йўқ қилиш ҳисобига аниқликни ошириш учун мўлжалланган. Агар стандарт ва намуна препаратларининг иккита дозаси синалаётган бўлса, бундай режа иккиланган кесишма режа деб аталади.

Тажриба етарлича вақт оралликлари билан 2 қисмга бўлинади. Синов объектлари 4 гуруҳга бўлинади ва ҳар бир гуруҳ тажрибанинг биринчи қисмида 4 таъсирдан биттасини қабул қилади.

Синовнинг биринчи қисмида битта препарат қабул қилган объект иккинчи қисмда иккинчи препаратни қабул қилади, синовнинг биринчи қисмида кичик дозаларни қабул қилган объект иккинчи қисмда катта дозаларни қабул қилади. Дозаларнинг тақсимланиш тартиби 3.2.2-1-жадвалда кўрсатилган. 5.1.5-бўлимда режани қўлланилишига оид мисол келтирилган.

3.2.2-1-жадвал. – Кесишма режадан фойдаланган ҳолда дозаларнинг тақсимланиши.

Синов объектлари гуруҳи	I босқич	II босқич
1	$S_1$	$T_2$
2	$S_2$	$T_1$
3	$T_1$	$S_2$
4	$T_2$	$S_1$

**3.2.3. ДИСПЕРСИОН ТАҲЛИЛ**

Ушбу бўлимда дисперсион таҳлилни ўтказишда зарур бўлган формулалар келтирилган. 5.1-бўлимда эса бу формулаларнинг вазибаларини тушунишга ёрдам берадиган аниқ мисоллар тақдим этилган. Шунингдек, зарур бўлганда, атамалар ва шартли белгилар рўйхати (9-бўлим) мурожаат қилиш мумкин.

Келтирилган формулалар бир ёки бир неча синаладиган препаратлар ( $T$ ,  $U$  ва бошқалар) стандарт препарат ( $S$ ) билан таққосланадиган симметрик микдорий аниқлашлар учун фойдаланилади. Таъкидлаш керакки, бу формулалар фақат қуйидаги ҳолларда қўлланилиши мумкин: дозалар сони бир-биридан бир хил сонга фарқ қилса, барча препаратлар учун дозаларнинг таъсир даражаси бир хил бўлса ва ҳар бир дозанинг қўлланилиш сони бир хил бўлса. Бу шартлар бажарилмаган ҳолда келтирилган формулаларни статистик таҳлилда қўллаш мумкин эмас.

Хатоликларга оид баъзи фарқларни ҳисобга олмганда, тўла Рандомизацияланган режа, Рандомизацияланган блоклар схемаси ва Лотин квадратлари учун синовлар натижаларини статистик таҳлил усуллари бир хил. Кесишма режалар учун формулалар сезиларли даражада фарқ қилади ва улар 5.1.5-мисолда келтирилган.

3.1-бўлимдаги мулоҳазаларга асосланиб ва зарур ҳолда таъсир эффекти натижаларини функционал алмаштирган ҳолда, 3.2.3-1-жадвалда келтирилгани каби ҳар бир гуруҳ ва препаратнинг ҳар бир дозаси учун ўртача қийматни ҳисоблаш керак. Шунингдек,  $\ln(\text{доза})$ -эффект чизигига оид чизиқчилик контрастини ҳисоблаб топиш

лозим. 3.2.3-2-жадвалда дисперсион таҳлил учун зарур бўлган учта қўшимча формулалар келтирилган.

Натижаларнинг турли препаратлар таъсири кетма-кетликлари натижасида келиб чиқадиган умумий дисперсияси 3.2.3-3-жадвалда баён қилинган тарзда турларга ажратилади; бунда квадратлар йиғиндиси 3.2.3-1- ва 3.2.3-2-жадваллардаги маълумотлар асосида ҳисобланади. Чизиқсизлик шартига бўйича квадратлар йиғиндиси фақат шундай ҳол учун ҳисобланиши мумкинки, агарда таҳлил давомида ҳар бир препаратнинг камида учта дозаси қўлланилган бўлса.

Микдорий аниқлаш натижасининг қолдиқ хатолари тажриба схемасига асосан ҳосил бўлган вариацияларни эффектнинг умумий вариациясидан ажратиш йўли орқали ҳисобланади (3.2.3-4-жадвал). Бу жадвалда  $\bar{y}$  белги микдорий аниқлаш якунига кўра олинган барча натижаларнинг ўртача қийматини ифодалайди. Шунини таъкидлаш зарурки, Лотин квадрати схемаси учун такрорланишлар сони ( $n$ ) лотин квадратининг қаторлари, устунлари ёки тасирлар даражалари (дозалар кетма-кетлиги) ( $dh$ ) сонига тенгдир.

Дисперсион таҳлил қуйидагича якунланади. Квадратлар йиғиндиларининг ҳар бирини мос эркинлик даражасига бўлиш орқали дисперсия (ўртача квадратик четланиш) топилади. Кейин эса ҳар бир ўзгарувчи учун дисперсияни қолдиқ хатолигига ( $s^2$ ) нисбатининг статистик аҳамияти баҳоланади ( $F$ -нисбат). Бунинг учун 8.1-жадвалдан ёки тегишли компьютер дастурий таъминотидан фойдаланиш мумкин.

**3.2.4. ИШОНЧИЛИКНИ ТЕКШИРИШ**

Агарда дисперсион таҳлил натижаларига кўра қуйидагилар олинган бўлса, микдорий аниқлаш таҳлили натижалари статистик жиҳатдан ишончли деб ҳисобланади.

1) Бажарилган ҳисоб-китоблар чизиқли регрессиянинг аҳамиятчилигидан далолат берса, яъни топилган эҳтимоллик 0,05 дан кичик бўлса. Агар бу шартлар бажарилмаса, ишончилилик интервали 95 % ишонч билан топиш мумкин бўлмайди;

2) Ҳисоб-китоблар нопараллеллик аҳамиятсиз эканлигини кўрсатади, яъни ҳисоблаб топилган эҳтимоллик 0,05 дан кам эмас. Бу эса 3.1-бўлимда келтирилган 5А шартнинг бажарилишини билдиради;

3) Ҳисоб-китоблар чизиқсизлик аҳамиятсиз эканлигини кўрсатади, яъни ҳисоблаб топилган эҳтимоллик 0,05 дан кам эмас. Бу эса 3.1-бўлимда келтирилган 4А шартнинг бажарилишини билдиради.

Такрорий таҳлилларда параллелликдан сезиларли даражада оғиш даражаси синовларда киритилган препаратларнинг бири учун  $\ln(\text{доза})$ -эффект чизигининг бурчак коэффициенти бошқа препаратнинг худди шундай қийматидан фарқланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бундай ҳолда бутун синовлар натижаларини ишончсиз деб қабул қилишдан кўра ушбу препаратга тааллуқли барча маълумотларни инкор этиб, статистик синовни дастлабки қадамдан қайтадан бошлаш мақсадга мувофиқ бўлади.

Таҳлил натижаларининг статистик ишончилиги ўрнатилгандан кейин, препаратларнинг фаоллиги ва ишончилилик интервалларининг чегаралари қуйидаги бўлимда келтирилган усуллар ёрдамида ҳисобланиши мумкин.

3.2.3-1-жадвал. – Параллел чизиқ моделидан фойдаланган ҳолда ҳар бир препаратнинг дозалари ( $d$ ) билан миқдорий аниқлаш учун формулалар

	Стандарт препарат (S)	1-синалаётган препарат (T)	2- синалаётган препарат (U, ва бошқалар)
Минимал дозанинг ўртача эффекти	$S_1$	$T_1$	$U_1$
Иккинчи дозанинг ўртача эффекти	$S_2$	$T_2$	$U_2$
...	...	...	...
Максимал дозанинг ўртача эффекти	$S_d$	$T_d$	$U_d$
Препаратнинг умумий эффекти	$P_S = S_1 + S_2 + \dots + S_d$	$P_T = T_1 + T_2 + \dots + T_d$	$P_U = \dots$ в.х.к.
Чизиқли контраст	$L_S = 1S_1 + 2S_2 + \dots + dS_d - \frac{1}{2}(d+1)P_S$	$L_T = 1T_1 + 2T_2 + \dots + dT_d - \frac{1}{2}(d+1)P_T$	$L_U = \dots$ в.х.к.

3.2.3-2-жадвал. – Дисперсион таҳлил учун формулалар

$H_P = \frac{n}{d}$	$H_L = \frac{12n}{d^3 - d}$	$K = \frac{n(P_S + P_T + \dots)^2}{hd}$
---------------------	-----------------------------	---

3.2.3-3-жадвал. – Квадратчалар йиғиндиси ва еркинлик даражалари сонини ҳисоблаш формуллари.

Вариация манбаи	Эркинлик даражаси ( $f$ )	Квадратлар йиғиндиси
Препаратлар	$h-1$	$SS_{\text{prep}} = H_P(P_S^2 + P_T^2 + \dots) - K$
Чизиқли регрессия	1	$SS_{\text{reg}} = \frac{1}{h} H_L(L_S + L_T + \dots)^2$
Нопараллеллик	$h-1$	$SS_{\text{par}} = H_L(L_S^2 + L_T^2 + \dots) - SS_{\text{reg}}$
Чизиқсизлик	$h(d-2)$	$SS_{\text{lin}} = SS_{\text{treat}} - SS_{\text{prep}} - SS_{\text{reg}} - SS_{\text{par}}$
Таъсир даражаси (Дозалар кетма-кетлиги)	$hd-1$	$SS_{\text{treat}} = n(S_1^2 + \dots + S_d^2 + T_1^2 + \dots + T_d^2) - K$

(\*) Икки дозали миқдорий аниқлаш учун ҳисобланмайди

3.2.3-4-жадвал. – Қолдиқ хатони ҳисоблаш

Вариация манбаи	Эркинлик даражаси	Квадратлар йиғиндиси
Блоклар (қаторлар) (*)	$n-1$	$SS_{\text{block}} = hd(R_1^2 + \dots + R_n^2) - K$
Устун (**)	$n-1$	$SS_{\text{col}} = hd(C_1^2 + \dots + C_n^2) - K$
Қолдиқ хато (***)	$hd(n-1)$ $(hd-1)(n-1)$ $(hd-2)(n-1)$	$SS_{\text{res}} = SS_{\text{tot}} - SS_{\text{treat}}$ $SS_{\text{res}} = SS_{\text{tot}} - SS_{\text{treat}} - SS_{\text{block}}$ $SS_{\text{res}} = SS_{\text{tot}} - SS_{\text{treat}} - SS_{\text{block}} - SS_{\text{col}}$
Умумий вариация	$nhd-1$	$SS_{\text{tot}} = \sum (y - \bar{y})^2$

Лотин квадратлари режалари учун формулаларни фақат  $n=hd$  ҳолдагина қўллаш мумкин

(\*) Тўлиқ рандомизациялаштирилган режалар учун ҳисобланмайди

(\*\*) Фақат лотин квадратлар режаси учун ҳисобланади

(\*\*\*) Режанинг турига боғлиқ

## 3.2.5. ФАОЛЛИК ВА ИШОНЧИЛИК ИНТЕРВАЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Агар  $I$  орқали ихтиёрий препаратнинг кетма-кет дозалари қийматлари нисбатининг логарифмини белгиланса, у ҳолда ҳар бир препаратдан  $d$  дозадаги намуна иштирок этган таҳлиллар учун умумий бурчак коэффициенти ( $b$ ) қуйидаги формула билан ҳисобланади:

$$b = \frac{H_L(L_S + L_T + \dots)}{Inh} \quad (3.2.5. -1)$$

Синалаётган препаратнинг фаоллик нисбатининг логарифми, масалан,  $T$  қуйидаги формула билан ҳисобланади:

$$M'_T = \frac{P_T - P_S}{db} \quad (3.2.5. -2)$$

Ҳисоблаб топилган фаоллик қиймати ҳар бир синалаётган препарат учун “ҳақиқий фаоллик” баҳосидир. Ишончилиқ интервалларининг чегаралари қуйидаги ифодани антилогарифми сифатида ҳисобланиши мумкин:

$$CM'_T \pm \sqrt{(C-1)(CM'^2_T + 2V)} \quad (3.2.5.-3)$$

ушбу ифодада;

$$C = \frac{SS_{\text{reg}}}{SS_{\text{reg}} - s^2 t^2} \quad \text{ва} \quad V = \frac{SS_{\text{reg}}}{b^2 dn}$$

$t$  миқдорнинг қийматини 8.2-жадвалдан  $p = 0,05$  ва эркинлик даражалари сони қолдиқ хатоликнинг эркинлик даражалари сонига тенг ҳолда топиш мумкин. Фаоллик баҳоси ( $R_T$ ) ва мос ишончилиқ интерваллари чегаралари натижалар антилогарифмини  $A_T$  миқдорга қўпайтириш орқали аниқланади. Агар тахмин қилинган ва қутилаётган натижавий фаоллик асосида тайёрланган дастлабки эритмалар фаолликлари ўзаро тенг эмаслиги намоён бўлса, тузатиш коэффициентини амалга киритилиши зарур (5.1.2- ва 5.1.3-мисолларга қаралсин).

### 3.2.6. ТУШИРИБ ҚОЛДИРИЛГАН ҚИЙМАТЛАР

Мувозанатланган миқдорий аниқлашда, синовларга мутлақо боғлиқ бўлмаган сабаблар, масалан, синалаётган жониворнинг ўлими оқибатида бир ёки бир неча синов натижаларининг йўқотилиш эҳтимоллиги мавжуд. Агар синалаётган жониворнинг ўлими қўлланилаётган препаратнинг таркибига боғлиқ эмаслиги асосланса, у ҳолда аниқ ҳисоб-китоблар бажариш имконияти сақланиб қолади, аммо ҳисоблаш формулалари сезиларли мураккаблашади ва улар фақат умумий чизикли моделлар доирасида берилиши мумкин бўлади (7.1-бўлимга қаралсин). Бироқ, йўқотилган натижаларни ҳисобланган қийматлар билан алмаштириш орқали мувозанатланган схеманинг соддалиги сақлаб қолинадиган тақрибий ҳисоблаш усуллари мавжуд. Маълумотларнинг йўқотилиши қуйидагича ҳисобга олинади: квадратларнинг умумий йиғиндиси ва қолдиқ хатоликнинг эркинлик даражалари сони йўқотилган натижалар сонигача камайтирилади, йўқотилган қийматларни ҳисоблаш учун эса қуйида келтирилган формулаларнинг биридан фойдаланилади. Шунинг назарда тутиш лозимки, мазкур усул тақрибий ҳисоблашлардан иборат, ва амалда аниқ ҳисоб-китобларга устувор эътибор қаратиш керак. Бир неча натижалар йўқотилган ҳолда ҳам бу формулалардан фойдаланиш мумкин.

Бундай ҳолда, биттадан ташқари тушириб қолдирилган қийматлар учун қўпол тақрибий баҳолашлар бажарилади. Бунинг учун қийматлар барча мавжуд маълумотларни, жумладан, ҳосил бўлган қўпол хатоликларни ҳисобга олган ҳолда тегишли формулалар ёрдамида ҳисобланади. Ушбу ҳисобланган қийматлар умумий маълумотлар каторига киритилади ва қўпол баҳолашнинг биринчиси учун қийматлар шунга ўхшаш ҳисобланади. Тушириб қолдирилган қийматлар ҳисоблангандан кейин ҳар бир натижанинг формуладан фойдаланиб аниқроқ баҳоланган ёки ҳисобланган қийматлари учун бутун цикл бошдан такрорланади. Бундай ҳисоблаш цикллари кетма-кет иккита цикл бир хил қийматларни бермагунича такрорланади. Одатда бунга тезда эришилади.

Агар алмаштирилган натижалар сони тажрибадаги маълумотларнинг умумий сонига нисбатан кўп бўлмаса (масалан, 5 % дан кам) йўқотилган маълумотлар сонича эркинлик даражаларини камайтириш орқали ушбу алмаштиришдаги яқинлаштиришлар одатда қониқарли бўлади. Олинган натижалар, айниқса, бир хил таъсир даражасида ёки блокда ўтказиб юборилган натижалар

мавжуд бўлса, жуда эҳтиёткорлик билан талқин қилиниши керак. Ноаниқлик ёки қутилмаган ҳолатларда биостатистика бўйича мутахассис билан маслаҳатлашиш лозим. Такрорланмайдиган синовлар учун ўтказиб юборилган натижаларни алмаштириш мақбул ҳисобланмайди.

#### Ўтказиб юборилган қийматлар режа.

Бу ҳолда, ўтказиб юборилган қиймат бир хил таъсир даражасида (дозада) олинган барча бошқа натижаларнинг ўртача арифметик қиймати билан алмаштирилиши мумкин.

#### Рандомизациялаштирилган блоклар схемаси

Ўтказиб юборилган қиймат қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланади:

$$y' = \frac{nB' + kT' - G'}{(n-1)(k-1)} \quad (3.2.6.-1)$$

бунда  $B'$  - йўқотилган қийматни ўз ичига олган блокдаги натижалар йиғиндиси,  $T'$  - блок доирасида (препарат дозаси) таъсирининг умумий сони,  $G'$  - миқдорий аниқлашда олинган барча натижалар йиғиндиси.

#### Лотин квадрати схемаси

Ўтказиб юборилган қиймат  $y'$  қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$y' = \frac{k(B' + C' + T') - 2G'}{(k-1)(k-2)} \quad (3.2.6.-2)$$

бунда  $B'$  ва  $C'$  мос равишда йўқолган қийматни ўз ичига олган сатр ва устундаги натижалар йиғиндиси. Мазкур ҳолда  $k = n$ .

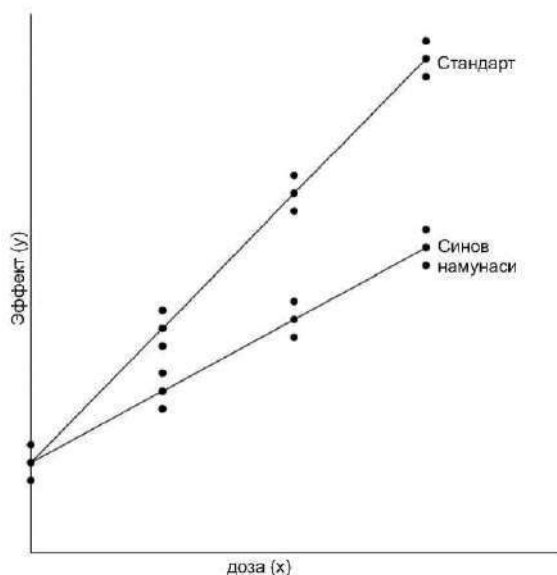
#### Кесишма режа

Агар кесишма режадан фойдаланилганда миқдорнинг қийматлари тасодифан йўқотилган бўлса, статистикадан қўлланмага мурожаат қилиш лозим (масалан, қуйидаги йўриқномага: D.J. Finney, 10-бўлимга қаралсин), чунки у ёки бу формуладан фойдаланиш таъсир даражаларининг (дозаларнинг) муайян комбинациясига боғлиқ.

### 3.3. БУРЧАК КОЭФФИЦИЕНТЛАРИ МОДЕЛИ

#### 3.3.1. КИРИШ

Ушбу модел, масалан, микробиологик усуллар ёрдамида баъзи миқдорий аниқлашларда қўлланиши мумкин, бунда боғлиқсиз ўзгарувчи микроорганизмлар учун зарур бўлган озуқа муҳитидаги асосий ўсиш омилнинг оптимал концентрациядан паст концентрациясини ифодаловчи катталиқ. 3.3.1-1-расмда бурчак коэффициенти модели акс эттирилган.



3.3.1-1-расм. —  $2 \times 3 + 1$  миқдорий аниқлаш учун бурчак коэффициентлари модели.

Горизонтал ўқ бўйича дозалар қийматлари белгиланади; координаталар ўқининг бошланиши нол дозага мос келади; дозалар қийматлари чапдан ўнгга томон ошиб боради. Олинган натижа кўрсаткичлари эса вертикал ўқда белгиланади. Ҳар бир таъсир даражаси (дозаси) учун натижалар қора нуқталар шаклида кўрсатилади. Стандарт ва синалаётган препаратлар учун доза миқдори ва таъсир самараси орасидаги боғланишлар графикда икки тўғри чизик кўринишида келтирилган, бунда улар нол дозага мос келадиган нуқтада бир-бири билан кесишади деб фараз қилинади. Параллел чизиклар моделидан фарқли ўлароқ, бу моделда дозалар қийматлари логарифм шаклида келтирилмайди.

Параллел чизиклар моделига асосланган миқдорий таърифлашда бўлгани каби, тахмин қилинаётган фаоллик имкон қадар ҳақиқий фаолликка яқин бўлиши ва иложи бўлса, бир хил фаолликка эга бўлган синалаётган ва стандарт препарат эритмаларини тайёрлаш мақсадга мувофиқдир. Кутилаётган фаоллик қанчалик аниқ бўлса, чизиклар бир-бирига шунчалик яқинроқ жойлашган бўлади. Бурчак коэффициенти модели - бу препарат фаоллигининг “ҳақиқий” қийматининг унинг фараз қилинаётган фаоллигига нисбатидир. Агар синалаётган препаратга мос келган чизикнинг оғиш бурчаги стандарт препаратга мос келган чизикнинг оғиш бурчагидан катта бўлса, бу препаратнинг фаоллик даражаси паст баҳоланганлигини ва тажриба натижасида олинган фаоллик даражаси фараз қилинган фаоллик даражасидан юқорилигини аңлатади. Худди шу тарзда, агар синалаётган препаратга мос келган чизикнинг оғиш бурчаги стандарт препаратга мос келган чизикнинг оғиш бурчагидан кичик эканлиги фаоллик даражасининг баҳоси ошириб юборилгани ва ҳисоб-китоблар натижалари аниқланган фаоллик фараз қилинган фаоллик даражасидан паст бўлишини аңлатади.

Тажриба синовларини ишлаб чиқишда барча эффектлар 3.1-бўлимда келтирилган 1-, 2- ва 3-шартларга мувофиқ текширилиши лозим. Дисперсион таҳлил ўтказиш тартиби 3.3.3-бўлимда келтирилади. Шундай қилиб, у (дисперсион таҳлил) 3.1-бўлимда келтирилган 4В ва 5В шартларига мувофиқлиги текширилиши мумкин.

### 3.3.2. МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШНИ АМАЛГА ОШИРИШ РЕЖАСИ

Ушбу бўлимда келтирилган статистик таҳлил усулларида фойдаланиш миқдорий аниқлаш услубига қуйидаги чекловларни таъқазо этади:

- стандарт ҳамда синовдаги препаратлар бир хил сондаги текис тақсимланган эритмалар билан таҳлил қилиниши керак;
- препарат қўлланилмаган экспериментал объектларнинг қўшимча гуруҳи бўлиши мумкин (назорат гуруҳи);
- барча гуруҳларда бир хил сондаги экспериментал объектлар бўлиши керак.

3.1.3-бўлимда таъкидланганидек, ушбу чекловлар талабларига жавоб бермайдиган миқдорий аниқлашларнинг амалга ошириш режалари ҳам тўғри ва асосли бўлиши мумкин. Бироқ, бу ерда келтирилган статистик таҳлилнинг содда усуллари ушбу ҳолатда қўлланилиши мумкин эмас ва мутахассисдан ёрдам сўраш ёки тегишли дастурий таъминотдан фойдаланиш керак бўлади.

Одатда, ҳар бир препаратнинг иккита дозаси ва битта назорат гуруҳидан фойдаланган ҳолда тадқиқотнинг “умумий нол нуқтага эга ( $2h+1$ ) нуқтали схема” номли режасидан фойдаланиш афзалдир, ушбу схема юқорида айтиб ўтилган чекловларни ҳисобга олган ҳолда ишончлилигини текшириш имконияти билан бирга энг юқори аниқликни таъминлайди. Бироқ чизикли боғланиш ҳар доим ҳам, ҳатто, нол дозага қадар, тўғри бўлмаслиги мумкин. Агар аниқликни бироз йўқолишига йўл қўйиш мумкин бўлса, у ҳолда назоратни амалга ошириш кўзда тутилмайдиган режадан фойдаланиш мумкин. Бундай ҳолда, ҳар бир препаратнинг иккита дозасини эмас, балки “умумий нол нуқтага эга ( $3h$ ) нуқтали схема” ни қўллаш афзалроқдир. Ушбу дозалар қуйидагича белгиланади:

- стандарт препарат катта дозада киритилиб, бу доза “доза-таъсир” эгрисининг тўғри чизикли кесмасидаги ўртача самарага мос бўлган энг катта дозага яқин бўлиши, аммо ундан ошмаслиги керак;
- қолган иккита доза максимал ва ноль дозалари оралиғида текис равишда тақсимланади;
- синалаётган препарат маҳсулотнинг фараз қилинаётган фаоллик даражаси асосида аниқланган дозаларда қўлланилади.

3.2.2-бўлимда келтирилган тўлиқ рандомизацияланган, рандомизацияланган блоклар ёки лотин квадратлари схемаси режаларини қўллаш мумкин. Параллел чизиклар модели каби ушбу схемалардан ихтиёрий бирортасидан фойдаланиш квадратлар хатоси йиғиндисини тузатишни талаб қилади. Қуйида стандарт препарат билан бир ёки бир нечта синов препаратлари солиштиришда статистик таҳлил схемаси тавсифланади.

### 3.3.3. ДИСПЕРСИОН ТАҲЛИЛ

#### 3.3.3.1. ( $hd+1$ ) режа

Натижалар 3.1-бўлимда тавсифланган талабларга мувофиқ текширилади ва агар зарур бўлса, уларни ўзгартирилади. Сўнгра, ҳар бир таъсир даражаси (дозаси) ва ҳар бир препарат учун 3.3.3.1-1-жадвалда келтирилган тартибда ўртача қиймат ҳисобланади. Қўшимча равишда назорат гуруҳлари ( $B$ ) учун ўртача қиймат ҳисобланади.

Дисперсион таҳлил учун квадратлар йиғиндисини 3.3.3.1-дан 3.3.3.1-3-гача бўлган жадвалларда кўрсатилгандек ҳисобланади. Чизиксизлик билан асосланган квадратлар йиғиндисини фақат ҳар бир препаратнинг

камида учта дозаси миқдорий аниқлаш режасига киририлган тақдирда ҳисоблаб чиқилиши мумкин. Қолдиқ хато, тажриба режасида кўзда тутилган вариацияларни тадқиқот натижасининг умумий вариациясидан айириш орқали аниқланади (3.3.3.1-4-жадвал).

Сўнгра, дисперсион таҳлил қилиш қуйидагича яқунланади: дисперсияни (ўртача квадратлар оғиши) ҳисоблаш учун четлашишлар квадратларининг йиғиндисини эркинлик даражаларининг тегишли сонига бўлинади. Кейинчалик, ҳар бир ўзгарувчи учун дисперсиянинг (ўртача квадратлар оғиши) қолдиқ хато ( $s^2$ ) га нисбати ( $F$ -нисбати) билан ифодаланади. Бунинг учун 8.1-жадвалдан ёки компьютер дастурий таъминотининг тегишли функциясидан фойдаланиш мумкин.

### 3.3.3.2. ( $hd$ ) - режа

Ушбу схема учун, асосан,  $(hd + 1)$  режа учун қўлланилган формулалардан фойдаланилади, баъзи бир кичик фарқлар бундан мустасно:

–  $B$  ўзгарувчи барча формулалардан чиқариб ташланади.

$$K = \frac{n(P_S + P_T + \dots)^2}{hd}$$

- $SS_{\text{blank}}$  дисперсион таҳлилдан чиқарилади.
- *Гуруҳлар* асосида аниқланган вариациялар учун эркинлик даражаси томонидан  $hd-1$  га тенг.
- Қолдиқ *хато* ва умумий вариация учун эркинлик даражалари сони параллел чизиқлар модели каби ҳисобланади (3.2.3-4-жадвалга қаралсин). Миқдорий аниқлаш учун асосланганлик, фаоллик ва ишончлилиқ интервалининг чегаралари 3.3.4- ва 3.3.5-бўлимда тасвирланганидек аниқланади.

3.3.3.1-1-жадвал. – Ҳар бир препарат ва назорат учун бурчак коэффициенти моделида  $d$ -дозали миқдорий аниқлаш учун формулалар

	Стандарт препарат ( $S$ )	1-синалаётган препарат ( $T$ )	2-синалаётган препарат ( $U$ , ва $x$ , $k$ .)
Минимал доза учун ўртача қиймат	$S_1$	$T_1$	$U_1$
Иккинчи доза учун ўртача қиймат	$S_2$	$T_2$	$U_2$
...	...	...	...
Максимал доза учун ўртача қиймат	$S_d$	$T_d$	$U_d$
Препарат учун умумлашма натижа	$P_S = S_1 + S_2 + \dots + S_d$	$P_T = T_1 + T_2 + \dots + T_d$	$P_U = \dots$
Чизиқли қўпайтма	$L_S = 1S_1 + 2S_2 + \dots + dS_d$	$L_T = 1T_1 + 2T_2 + \dots + dT_d$	$L_U = \dots$
Кесишиш нуқтаси	$a_S = (4d + 2)P_S - 6L_S$	$a_T = (4d + 2)P_T - 6L_T$	$a_U = \dots$
Бурчак коэффициенти	$b_S = 2L_S - (d + 1)P_S$	$b_T = 2L_T - (d + 1)P_T$	$b_U = \dots$
Гуруҳлар учун дозалар миқдори	$G_S = S_1^2 + \dots + S_d^2$	$G_T = T_1^2 + \dots + T_d^2$	$G_U = \dots$
Чизиксизлик (*)	$J_S = G_S - \frac{P_S^2}{d} - \frac{3b_S^2}{d^3 - d}$	$J_T = G_T - \frac{P_T^2}{d} - \frac{3b_T^2}{d^3 - d}$	$J_U = \dots$

(\*) икки дозали миқдорий таҳлиллар учун ҳисобланмайди

3.3.3.1-2-жадвал. – Дисперсияни таҳлил қилиш учун қўшимча формулалар

$H_B = \frac{nhd^2 - nhd}{hd^2 - hd + 4d + 2}$	$H_1 = \frac{n}{4d^3 - 2d^2 - 2d}$	$a = \frac{a_S + a_T + \dots}{h(d^2 - d)}$	$K = \frac{n(B + P_S + P_T + \dots)^2}{hd + 1}$
--	------------------------------------	--	---

3.3.3.1-3-жадвал. – Квадратлар йиғиндиларини ва эркинлик даражаларини аниқлаш формулалари

Вариация манбаси	Эркинлик даражаси ( $f$ )	Квадратлар йиғиндисини
Регрессия	$h$	$SS_{\text{reg}} = SS_{\text{treat}} - SS_{\text{blank}} - SS_{\text{int}} - SS_{\text{lin}}$
Нazorat	$l$	$SS_{\text{blank}} = H_B(B - a)^2$
Кесишиш нуқтаси	$h - 1$	$SS_{\text{int}} = H_l((a_S^2 + a_T^2 + \dots) - h(d^2 - d)^2 a^2)$
Чизиксизлик (*)	$h(d - 2)$	$SS_{\text{lin}} = n(J_S + J_T + \dots)$
Гуруҳлар	$hd$	$SS_{\text{treat}} = n(B^2 + G_S + G_T + \dots) - K$

(\*) икки дозали миқдорий таҳлиллар учун ҳисобланмайди



3.3.3.1-4-жадвал. – Қолдиқ хатолик баҳоси

Вариация манбаси		Эркинлик даражаси	Квадратлар йиғиндис
Блоклар (*)	{ Тўлик рандомизацияланган режа Рандомизацияланган блоклар режаси Лотин квадратлари	$n - 1$	$SS_{block} = hd(R_1^2 + \dots + R_n^2) - K$
Устунлар (**)		$n - 1$	$SS_{col} = hd(C_1^2 + \dots + C_n^2) - K$
Қолдиқ вариация (***)		$(hd + 1)(n - 1)$	$SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat}$
		$hd(n - 1)$	$SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat} - SS_{block}$
		$(hd - 1)(n - 1)$	$SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat} - SS_{block} - SS_{col}$
Умумий вариация		$nhd + n - 1$	$SS_{tot} = \sum (y - \bar{y})^2$
Лотин квадратлари режалари учун формулаларни фақат $n=hd$ ҳолдагина қўллаш мумкин			
(*) Тўлик рандомизациялаштирилган режалар учун ҳисобланмайди			
(**) Фақат лотин квадратлар режаси учун ҳисобланади			
(***) режанинг турига боғлиқ			

## 3.3.4. ИШОНЧЛИЛИКНИ ТЕКШИРИШ

Агар дисперсион таҳлил натижалари қуйидаги шартларни қондирса, миқдорий аниқлашнинг натижалари “статистик жиҳатдан асосли” ҳисобланади.

- 1)  $(hd+1)$  режалардаги назорат асосида аниқланган вариация статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас, яъни эҳтимоллик 0,05 дан кам эмас. Бу шуни англатадики, назорат гуруҳларида олинган натижалар умумий кесиш нуқтасидан сезиларли фарқ қилмайди ва чизикли боғланиш ноль дозага қадар сақланиб қолади;
- 2) Кесиш нуқтаси билан боғлиқ вариация аҳамиятли эмас, яъни ҳисобланган эҳтимоллик 0,05 дан кам эмас. Бу ҳолат 3.1-бўлимда келтирилган 5В шартни бажарилишини англатади.
- 3) Ҳар бир препарат учун камида учта дозани ўз ичига олган миқдорий аниқлашларда чизиксизликка асосланган вариация аҳамиятли эмас, яъни ҳисобланган эҳтимоллик 0,05 дан кам эмас. Бу ҳолат 3.1-бўлимда келтирилган 4В шартни бажарилганини англатади.

Нazorat гуруҳларида олинган статистик жиҳатдан аҳамиятли вариация, нол нуқтаси яқинидаги дозалар диапазони учун чизиклилик ҳақидаги тахминнинг тасдиқланмаганлигини кўрсатади. Агар бу вариация тасодифий эмас, балки систематик бўлса, энг мақбул режа сифатида  $(hd)$  режа қўлланилади. Шу билан бирга, назорат гуруҳларидаги ҳар қандай таъсирларни эътиборга олмаслик керак.

Агар амалга оширилган барча статистик тадқиқотлар миқдорий аниқлашнинг ишончлилиги ҳақида далолат берса, фаоллик кўрсаткичи ва ишонч оралиғи чегаралари 3.3.5-бўлимда келтирилганидек аниқланади.

## 3.3.5. ФАОЛЛИК КЎРСАТКИЧИ ВА ИШОНЧ ИНТЕРВАЛИ ЧЕГАРАЛАРИНИ ҲИСОБЛАШ

3.3.5.1.  $(hd + 1)$  режа.

Препаратлар учун умумий кесишиш нуқтаси  $a'$  ни қуйидаги формула ёрдамида ҳисоблаш мумкин:

$$a' = \frac{(2d + 1)V + (2d - 3)ha}{n(2d - 3) + 2d + 1} \quad (3.3.5.1.-1)$$

стандарт дори учун бурчак коэффиценти ва шунга ўхшаш бошқа препаратларнинг ҳар бири учун қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$b'_s = \frac{6L_s - 3d(d + 1)a'}{2d^3 + 3d^2 + d} \quad (3.3.5.1.-2)$$

Синалаётган препаратларнинг ҳар бири учун фаоллик нисбати қуйидагича ҳисобланиши мумкин:

$$R'_T = \frac{b'_T}{b'_S} \quad (3.3.5.1.-3)$$

Синалаётган препаратнинг фаоллик кўрсаткичини ҳисоблаш учун 3.3.5.1-формуласидан олинган  $R_T$  қийматни синалаётган препаратнинг қутилаётган фаоллик кўрсаткичи  $A_T$  га кўпайтириш керак. Агар стандарт ва синалаётган препаратларининг кетма-кет дозалари орасидаги интервал турлича бўлса, фаоллик кўрсаткичи  $I_S/I_T$  қийматига кўпайтирилиши керак. Шуни эътиборга олиш керакки, параллел чизиклар моделидан фаркли ўлароқ, бунда антилогарифмлар ҳисобланмайди.

$R'_T$  ўзгарувчи учун ишончлилик интервали қуйидаги формула асосида ҳисобланади:

$$CR'_T - K' \pm \sqrt{(C - 1)(R'^2_T + 1) + K'(K' - 2CR'_T)} \quad (3.5.1.-4)$$

Бунда;

$$C = \frac{b'^2_S}{b'^2_S - s^2 t^2 V_1} \text{ ва } K' = (C - 1)V_2$$

$V_1$  ва  $V_2$  қийматлар  $R_T$  миқдорнинг сурати ва махражининг дисперсияси ва ковариацияси билан боғлиқ бўлиб, улар ушбу формулалар бўйича ҳисобланади:

$$V_1 = \frac{6}{n(2d - 1)} \left( \frac{1}{d(d + 1)} + \frac{3}{2(2d + 1) + hd(d - 1)} \right) \quad (3.3.5.1.-5)$$

$$V_2 = \frac{3d(d + 1)}{(3d + 1)(d + 2) + hd(d - 1)} \quad (3.3.5.1.-6)$$

Ишончлилик интервали  $A_T$  миқдорга ва агар керак бўлса,  $I_S/I_T$  қийматига ҳам кўпайтирилади.

3.3.5.2.  $(hd)$ -режа

Қуйидаги фарқларни эътиборга олган ҳолда ушбу режа учун  $(hd+1)$ -режадаги каби формулалар қўлланилади:

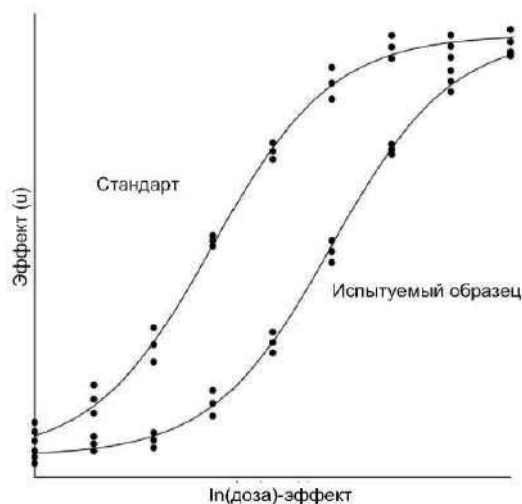
$$a' = a \quad (3.3.5.2.-1)$$

$$V_1 = \frac{6}{n(2d + 1)} \left( \frac{1}{(d + 1)} + \frac{3}{h(d - 1)} \right) \quad (3.3.5.2.-2)$$

$$V_2 = \frac{3(d+1)}{3(d+1) + h(d-1)} \quad (3.3.5.2.-3)$$

### 3.4. СИГМАСИМОН ЧЎЗИЛГАН «ДОЗА-ТАЪСИР» ЭГРИЛАРИ

Ушбу модел, масалан, иммунокимёвий усуллар ёрдамида ўтказиладиган миқдорий аниқлаш синовларида «доза-таъсир» чўзилган эгри чизиқлар таҳлили талаб қилган вақтда бажарилади. Ушбу модел 3.4-1-расмда кўрсатилган.



3.4-1-расм. – Логистик эгри чизигининг тўрт параметрли модели.

Дозаларнинг логарифмлари горизонтал ўқда, чапдан ўнгга концентрациянинг минимал қийматидан бошлаб максимал қийматигача белгиланади. Вертикал ўқда эса эффект қийматлари белгиланади.

Графикда ҳар бир доза учун алоҳида эффектлар қоралаш шаклида кўрсатилади. Стандарт ва синалаётган препарат учун дозаларнинг логарифмлари ( $\ln(\text{доза})$ -эффект) ва эффектлар орасидаги боғланишни ифодаловчи икки эгри чизиқ қурилади.

Эгри чизиқларнинг умумий шаклини осонгина логистик функция ёрдамида ифодалаш мумкин, аммо эгри чизиқларни ифодалашнинг бошқа шакллари ҳам мавжуд. Ҳар бир эгри чизиқ тўртта параметр орқали тавсифланиши мумкин: юқори асимптота ( $\alpha$ ), қуйи асимптота ( $\delta$ ), бурчак коэффициент ( $\beta$ ) (оғиш коэффициент) ( $\gamma$ ) ва эгри чизиқлар орасидаги масофа ( $\gamma$ ). Шунинг учун, ушбу модел кўпинча тўрт параметрли модел деб аталади. Эффектнинг дозани натурал логарифмига боғлиқлигини тасвирловчи эгри чизиқнинг математик ифодаси қуйидагича:

$$u = \delta + \frac{\alpha - \delta}{1 + e^{-\beta(x-\gamma)}}$$

Ишончилилик синовини учун стандарт ва синалаётган препаратга мос келган эгри чизиқлари учун бурчак коэффициентлари, ҳамда эгри чизиқларнинг четки қисмларида эффектнинг максимал ва минимал даражалари бир хил бўлиши керак. Эгри чизиқлар фақатгина фазодаги жойлашуви (улар орасидаги масофа)  $\gamma$  билан фарқланиши мумкин. Эгри чизиқлар орасидаги горизонтал масофа синалаётган препаратнинг “ҳақиқий фаоллиги” билан боғлиқ. Агар тажриба мунтазам равишда амалга

оширилса, услубни ишлаб чиқиш босқичида эффектнинг юқори ва қуйи даражаларининг тенглигини текшириш кифоя қилади, кейин эса ушбу шартнинг бажарилишини белгиланган вақт оралиқларида мунтазам равишда, шунингдек қўлланиладиган материаллар ёки синов шартлари ўзгартирилганда текширилади.

Параметрларнинг ҳақиқатга максимал яқинлик баҳоларини ва улар учун ишончилилик интерваллари баҳоларини тегишли компьютер дастурлари ёрдамида ҳисоблаш мумкин. Ушбу компьютер дастурлари натижаларининг ишончилигини текширишни таъминлайдиган баъзи статистик функцияларни ўз ичига олиши мумкин. Мисол учун, агар юқори ва пастки асимптоталар ҳамда бурчак коэффициентларининг тенглиги ҳақидаги фарзларнинг қўйилган шартлар остида ҳақиқатга максимал ўхшашлик баҳосининг тахминий моделдан ишончилилик оғишларини кўрсатса, унда ушбу ҳолат шартларнинг бир ёки бир нечтаси бажарилмаслиги мумкинлигини аниқлатади.

Логистик моделдан фойдаланилганда турли статистик муаммолар юзага келиши мумкин, бу турли хил миқдорий аниқлашлар учун турли ечимларни талаб қилиши мумкин ва бунда натижаларни оддий йиғиндисини ҳисоблаш билан кифояланиб бўлмайди. Ушбу мавзунинг ёритувчи адабиётда турли хил ёндашувлар тасвирланган. Шу сабабли, ушбу турдаги таҳлил учун мутахассис маслаҳатидан фойдаланиш тавсия этилади. Шунга қарамай, 5.4-бўлимда келтирилган маълумотларни таҳлил қилишнинг «мумкин бўлган» бир йўлни кўрсатиш мақсадида содда мисол келтирилади. 7.5-бўлимда муқобил ёндашувлар ва бошқа статистик мулоҳазалар бўйича қисқача фикрлар муҳокамаси тақдим этилган.

Агар профессионал маслаҳат олиш ёки тегишли дастурий таъминотдан фойдаланиш имкони бўлмаса, қуйидаги мавжуд бўлган муқобил ёндашувлардан фойдаланиш мумкин:

- 1) агар юқори ( $\alpha$ ) ва қуйи ( $\delta$ ) чегараларнинг «яроқли» баҳоси бўлса, барча препаратлар учун таъсирларининг (эффектларининг) ўртача қийматлари ( $u$ ) тахминан четки максимал қийматларининг 20-80 % даги оралиққа тушувчи дозалари танлаб олинади, ҳамда ушбу дозалар таъсири натижалари қуйидаги формуладан фойдаланиб алмаштирилади:

$$y = \ln\left(\frac{u - \delta}{\alpha - u}\right)$$

Сўнгра эса таҳлил учун параллел чизиқлар моделидан (3.2-бўлим) фойдаланилади;

- 2) Дозаларнинг эффектлар ( $u$ ) ёки тегишли ҳолда шакл алмаштирилган, масалан,  $\ln(u)$  каби, эффект кўрсаткичларига боғлиқлигини ифодаловчи графикда тахминан чизикли бўладиган дозалар диапазонини аниқланади; сўнгра эса таҳлил қилиш учун параллел чизиқлар моделини қўллаш мумкин (3.2. бўлим).

## 4. КВАНТ ЭФФЕКТИГА АСОСЛАНГАН МИҚДОРИЙ ТАҲЛИЛЛАР

### 4.1. КИРИШ

Баъзи ҳолларда ҳар бир тажриба объект учун эффектни миқдорий баҳолаш иложсиз ёки жуда мушкул бўлиши мумкин. Бунинг ўрнига, ўлим ёки гипогликемия белгилари каби натижалар тажриба объектида мавжудлиги ёки қузатилмаслиги асосида қайд этилиши мумкин.

Шу билан синовлар натижаси бундай таъсир ўринли бўлган объектларнинг сонига боғлиқ бўлади. Ушбу турдаги синовлар мукобил (дискрет) натижалли микдорий аниқлашлар ёки “ҳамма нарса ёки ҳеч нарса” турдаги қвантланган эффектлар деб аталади.

Умуман олганда, ушбу вазият 3.1-бўлимда тасвирланган ҳолатга жуда ўхшаш, аммо ҳар бир дозага мос келган  $n$  та алоҳида эффектлар ўрнига битта қиймат қайд этилади, яъни ҳар бир гуруҳдаги эффект намоён бўлган объектларнинг улуши. Объектларнинг улушини доза логарифмига боғланишини ифодаловчи график курганда чизикли эмас, балки сигмасимон эгри чизик ( $S$ -симон шакл) ҳосил қилинади. «Доза-таъсир» сигмасимон эгри чизикни таҳлил қилиш учун ушбу эгри чизикни тасвирлайдиган математик функция қўлланилади. Одатда нормал тақсимотнинг кумулятив функцияси (характеристик эгри чизик) қўлланилади. Бу функция назарий жиҳатдан устунликларга эга ва табиийки, агар тажриба объектларининг кўрсатилаётган эффектга нисбатан бардошлиликни акс эттирадиган бўлса, ушбу функция афзалроқдир. Агар эффектлар, ўсиш жараёнлари билан боғлиқ бўлса, у ҳолда логистик тақсимот функциясига афзаллик берилади, гарчи бу икки функциядан фойдаланилганда олинган натижалардаги фарқ одатда аҳамиятсиз бўлса ҳам.

Бурчак коэффициенти ва эгри чизиклар жойлашуви-нинг ҳақиқатга максимал ўхшашлик усулида баҳолаш фақат итерацион жараён ёрдамида аниқланиши мумкин. Бир хил натижаларга олиб келувчи кўплаб бундай статистик процедуралар мавжуд бўлсада, уларни конвергенция (яқинлашиш) тезлиги турли бўлганлиги туфайли самарадорлик жиҳатидан фарқ қилинади. Энг тезкор усуллардан бири – ҳақиқатга максимал ўхшашлик функциясининг тўғридан-тўғри оптималлаштириш усули (7.1-бўлимга қаралсин). Ушбу усул ёрдамида таҳлил қилиш тегишли функцияга эга бўлган компьютер дастурлари ёрдамида осонгина амалга оширилиши мумкин. Афсуски, ушбу жараёнларнинг аксарияти ишончлилик интерваллари чегараларини аниқлашга имкон бермайди ва уларни ҳисоблаш услублари ушбу бўлимда кўриб чиқиш учун анча мураккаб. Қуйида келтирилган усул энг тезкор усуллардан бўлмаса ҳам, у бошқа усулларга нисбатан анча содда. Ушбу усул бир ёки бир нечта синалаётган препаратларнинг стандарт препарат билан солиштиришга асосланган микдорий аниқлашлар учун қўлланилиши мумкин. Бундан ташқари, қуйидаги шартлар бажарилиши керак:

- 1) дозанинг логарифми ва олинган эффект ўртасидаги боғлиқлик нормал тақсимотнинг кумулятив эгри чизиги (характеристик эгри чизик) сифатида ифодаланиши керак;
- 2) стандарт ва синалаётган препаратларга мос келган эгри чизиклар параллел бўлиши керак, яъни бир хил шаклга эга бўлиши ва фақат абсцисса ўқи бўйича жойлашуви билан фарқ қилиши мумкин;
- 3) назарий жиҳатдан жуда кичик дозани қўллаш самараси кузатилмаслиги ва жуда катта дозани киритишдан таъсир бўлмаслиги мумкин эмас.

## 4.2. ПРОБИТ-ТАҲЛИЛ

Сигмасимон эгри чизикни тўғри чизик шаклига ҳар бир эффектни унга мос стандарт нормал тақсимотнинг кумулятив функцияси қийматига алмаштириш орқали келтириш мумкин. Алмаштирилган бу қийматлар “нормитлар” деб аталади ва назарий жиҳатдан қиймат-

лари  $-\infty$  дан токи  $+\infty$  га қадар бўлади. Илгари, ҳар бир “нормит” га 5 қийматини қўшиш орқали “пробитлар” деб аталган катталиклар ҳосил қилинган. Бу эса манфий қийматлардан халос бўлиш эвазига қўлда бажариладиган ҳисоб-китобларни осонлаштирган. Компьютерларнинг пайдо бўлиши билан 5 қийматини қўшишга бўлган эҳтиёж йўқолди. Шу сабабли, қуйида келтирилган усулни “нормит-таҳлил” деб аташ тўғрироқ бўлар эди. Бироқ, “пробит-таҳлил” атамаси кенг тарқалган ва адабиётларда қўлланилганлиги сабабли, ушбу бўлимда тарихийлик нуктаи назаридан сақланиб қолди.

Бир қарашда, натижаларни чизиклаштирилганидан сўнг, 3.2-бўлимида келтирилган параллел чизиклар усули қўлланилиши керакдек туюлади. Бироқ, бу ундай эмас. Чунки ҳар бир доза учун дисперсияларнинг бир жинслилиги шарти бажарилмайди. Қиймати нолга тенг нормит учун дисперсия минимал ва нормитнинг ҳам мусбат ҳам манфий қийматларида у (дисперсия) катталашиб боради. Шу сабабли, эгри чизикнинг марказий қисмида жойлашган қийматларга каттароқ ва четки қисмларида жойлашган қийматларига кичикроқ аҳамият бериш керак. Қуйида ушбу усулнинг тавсифи, шунингдек, дисперсион таҳлил қилиш тартиби, фаоллик ва ишончлилик интерваллари чегараларининг баҳоси келтирилган.

### 4.2.1. НАТИЖАЛАР АСОСИДА ИШЧИ ЖАДВАЛЛАР ТАЙЁРЛАШ

4.2.1-1-жадвалга устунлар бўйича қуйидаги тартибда киритилади:

- (1) стандарт ёки синов препаратининг дозаси;
- (2) ушбу дозада таъсир кўрсатилган объектлар сони  $n$ ;
- (3) ушбу дозада ижобий жавоб олинган объектлар сони  $r$ ;
- (4) дозанинг логарифми  $x$ ;
- (5) гуруҳдаги ижобий таъсирининг нисбати  $p=r/n$ ;

Сўнгра биринчи цикл бошланади.

- (6) биринчи итерация пайтида  $Y$  устуни нол билан тўлдирилади;
- (7) стандарт нормал тақсимот (кумулятив) функциясининг  $Y$  лардаги қийматлари  $\Phi = \Phi(Y)$  (8.4-жадвалга ҳам қаралсин);
- (8) - (10) устунларга киритилган қийматлар ушбу формулалар бўйича ҳисобланади:

$$(8) \quad Z = \frac{e^{-Y^2/2}}{\sqrt{2\pi}} \quad (4.2.1.-1)$$

$$(9) \quad y = Y + \frac{p - \Phi}{Z} \quad (4.2.1.-2)$$

$$(10) \quad w = \frac{nZ^2}{\Phi - \Phi^2} \quad (4.2.1.-3)$$

(11) дан токи (15) устунларга киритиладиган  $wx$ ,  $wy$ ,  $wx^2$ ,  $wy^2$  ва  $wxy$  қийматларини (4), (9) ва (10) устундаги маълумотлар ёрдамида осонгина ҳисобланиши мумкин. Сўнгра эса ҳар бир препарат учун ушбу қийматларнинг йиғиндилари ҳисобланади.

Олинган йиғинди натижаларини 4.2.1-1-жадвалдан, 4.2.1-2-жадвалнинг (1) - (6) устунларига кўчирилади. Иккинчи жадвалнинг (7) дан (12) гача бўлган қолган 6 устундаги қийматлар қуйидагича ҳисобланади:

$$(7) \quad SS_{xx} = \sum wx^2 - \frac{(\sum wx)^2}{\sum w} \quad (4.2.1.-4)$$

$$(8) \quad SS_{xy} = \sum wxy - \frac{(\sum wx)(\sum wy)}{\sum w} \quad (4.2.1.-5)$$

$$(9) \quad SS_{yy} = \sum wy^2 - \frac{(\sum wy)^2}{\sum w} \quad (4.2.1.-6)$$

$$(10) \quad \bar{x} = \frac{\sum wx}{\sum w} \quad (4.2.1.-7)$$

$$(11) \quad \bar{y} = \frac{\sum wy}{\sum w} \quad (4.2.1.-8)$$

Кейин умумий бурчак коэффициентини  $b$  ҳисобланади:

$$b = \frac{\sum S_{xy}}{\sum S_{xx}} \quad (4.2.1.-9)$$

Ординаталар ўқи билан кесишиш нуқтаси  $a$  ҳам стандарт, ҳам синалаётган препаратлар учун бир хил тарзда аниқланади:

$$(12) \quad a = \bar{y} - b\bar{x} \quad (4.2.1.-10)$$

Кейин эса биринчи ишчи жадвалининг (6) устунда берилган қийматлар  $Y=a+bx$  қийматлар билан алмаштирилади ва цикл такрорланади. Такрорланишлар икки кетма-кет цикл натижалари орасидаги фарқ етарли даражада кичик бўлгунга қадар (масалан, иккита кетма-кет цикл натижалари учун  $Y$  лар орасидаги максимал фарқ  $10^{-8}$  дан кам) амалга оширилади.

4.2.1-1-жадвал. – Биринчи ишчи жадвал.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)
	доза	$n$	$r$	$x$	$p$	$Y$	$\Phi$	$Z$	$y$	$w$	$wx$	$wy$	$wx^2$	$wy^2$	$wxy$
$S$	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
										$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$
$T$	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
										$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$
ва ҳ.к.															

4.2.1-2-жадвал. – Иккинчи ишчи жадвал.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)
	$\Sigma w$	$\Sigma wx$	$\Sigma wy$	$\Sigma wx^2$	$\Sigma wy^2$	$\Sigma wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
$S$	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
$T$	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
ва ҳ.к.	.	.	.	.	.	.	$\Sigma=$	$\Sigma=$	.	.	.	.

#### 4.2.2. ИШОНЧЛИЛИКНИ ТЕКШИРИШ

Фаоллик ва ишончлилик интерваллари чегараларини ҳисоблашдан олдин синов натижаларининг ишончлилиги баҳоланиши керак. Агар ҳар бир препарат 3 ва ундан кўп дозаларда текширилган бўлса, чизиклиликдан оғиш қуйидаги тарзда ҳисобланиши мумкин: 4.2.1-2-жадвалга ўн учинчи устун қўшилади ва қуйидаги қийматлар билан тўлдирилади:

$$S_{yy} - \frac{S_{xy}^2}{S_{xx}} \quad (4.2.2.-1)$$

Ушбу устундаги маълумотларнинг йиғиндисини чизиклиликдан оғиш метъеридир ва тахминан эркинлик даражалари  $N - 2h$  га тенг бўлган  $\chi^2$ -таксимотга бўйсунди. Бу қийматнинг ишончлилиги 8.3-жадвал ёки компьютер дастурий таъминотининг тегишли функцияси ёрдамида баҳоланиши мумкин. Агар 0,05 эҳтимоллик даражасида ҳисобланган қиймат ишончли бўлса, миқдорий аниқлаш натижалари рад этилиши керак (4.2.4-бўлимга) қаралсин.

Агар чизикли регрессиядан сезиларли оғиш аниқлангмаган бўлса, улар 0,05 ишончлилик даражасида параллелликдан четлашиш шартини текширилади. Бунинг

учун эркинлик даражаси  $h-1$  га тенг бўлган қиймат ҳисобланади.

$$\chi^2 = \sum \frac{S_{xy}^2}{S_{xx}} - \frac{(\sum S_{xy})^2}{\sum S_{xx}} \quad (4.2.2.-2)$$

#### 4.2.3. ФАОЛЛИК ВА ИШОНЧ ОРАЛИҒИ ЧЕГАРАЛАРИНИ ҲИСОБЛАШ

Агар чизиклиликдан ва параллелликдан сезиларли оғиш аломатлари бўлмаса, фаолликлар нисбатининг натурал логарифми  $M'_T$  қуйидаги формула билан ҳисобланади:

$$M'_T = \frac{a_T - a_S}{b} \quad (4.2.3.-1)$$

Ушбу қийматнинг антилогарифми ҳисобланади. Сўнгра эса,  $t = 1,96$  ва  $s = 1$  деб ишончлилик интервали чегараларини қуйидаги ифоданинг антилогарифми сифатида ҳисобланади:

$$CM'_T - (C - 1)(\bar{x}_S + \bar{x}_T) \pm \sqrt{(C - 1) \left( V \sum S_{xx} + C(M'_T - \bar{x}_S + \bar{x}_T)^2 \right)} \quad (4.2.3.-2)$$

$$\text{Бу ерда: } C = \frac{b^2 \sum S_{xx}}{b^2 \sum S_{xx} - s^2 t^2} \quad \text{ва} \quad V = \frac{1}{\sum_S w} + \frac{1}{\sum_T w}$$

#### 4.2.4. ИШОНЧСИЗ МИҚДОРІЙ АНИҚЛАШЛАР

Агар 4.2.2. бўлимда келтирилган чизиқликлдан оғишлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлса, миқдорий аниқлаш натижаларини одатда ишончсиз деб топилади. Натижаларни сақлаб қолиш учун асослар мавжуд бўлса, формулалар бироз ўзгартирилади.  $t$  катталиқ  $p = 0,05$  га мос чизиқликлка текширишда фойдаланиладиган эркинлик даражасига эга бўлган  $t$ -қиймати каби олинади.  $s^2$  қиймати эса  $\chi^2$  қийматини айнан юқорида қайд этилган эркинлик даражасига нисбати каби олинади (одатда бу қиймат 1 дан катта).

Параллелликка текшириш тартиби ҳам бир оз ўзгаради. Параллел бўлмаган ҳолат учун  $\chi^2$  нинг қиймати унинг эркинлик даражасига бўлинади. Ҳосил қилинган қийматни аввалроқ аниқланган  $s^2$  қийматига бўлиш билан эркинлик даражалари  $h-1$  ва  $N-2h$  га мос келган  $F$ -нисбат аниқланади ва одатий тарзда 0,05 ишончлилик билан баҳоланади.

#### 4.3. ЛОГИТ-ТАҲЛИЛ

4.1. бўлимда таъкидланганидек, айрим ҳолларда логит-таҳлил энг мақбул таҳлил шакли бўлиб қолади. Ушбу усулнинг номи логистик тақсимотининг тақсимот функциясига тескари бўлган логит функцияси номидан келиб чиққан. Бу ҳол учун таҳлил жараёни пробит-таҳлил сингари бўлиб, фарқ фақат  $\Phi$  ва  $Z$  қийматларини ҳисоблаш формулаларида бўлади.

$$\Phi = \frac{1}{1 + e^{-Y}} \quad (4.3. -1)$$

$$Z = \frac{e^{-Y}}{(1 - e^{-Y})^2} \quad (4.3. -2)$$

#### 4.4. ЭГРИ ЧИЗИҚНИНГ БОШҚА ШАКЛЛАРИ

Давлат фармакопеяси томонидан назарда тутилган синовларнинг квантланган натижалар таҳлили учун пробит ва логит таҳлиллар деярли ҳар доим мақбулдир. Шу билан бирга, “ln(доза)-эффeк” эгри чизиги шакли бу икки таҳлил эгри чизиклари шаклларида фарқ қилса, бошқа боғлиқлик шакли -  $\Phi$  олиними даркор. Бу ҳолда  $Z$  қиймати  $\Phi$  нинг биринчи тартибли ҳосиласи сифатида олинади.

Мисол учун, агар эгри чизик носимметриклиги аниқланса, таҳлил учун Гомпертц (Gompertz) тақсимоми мақбул бўлиши мумкин (гомпит таҳлил). Бундай ҳолда;

$$\Phi = 1 - e^{-e^Y} \quad \text{ва} \quad Z = e^{Y - e^Y}$$

#### 4.5. ЎРТАЧА ЭФФЕКТИВ ДОЗА.

Баъзи миқдорий аниқлашларда ўртача (медиан) самарали дозани, яъни 50 % экспериментал объектларда ( $ED_{50}$ ) таъсир кўрсатадиган доза миқдорини аниқлаш лозим бўлади. Ушбу дозани аниқлаш учун пробит таҳлилдан фойдаланиш мумкин бўлиб, бунда дозани стандарт препарат билан солиштиришнинг ҳожати йўқлиги сабабли формулалар бироз ўзгаради.

*Иҳоҳ:* ушбу усулни қўллашда стандарт препарат миқдорий аниқлаш ишончлигини текшириш мақсадида қўлланилиши мумкин. Одатда, стандарт препарат учун ҳисобланган  $ED_{50}$  қиймати  $ED_{50}$  нинг тасдиқланган қийматига етарлича яқин бўлса, миқдорий аниқлаш натижалари ишончли ҳисобланади. Бу ерда “етарлича яқин” атамасининг маъноси хусусий фармакопея мақола-сида кўрсатилган талабларга боғлиқ.

Синалаётган препаратлар учун зарур бўлса стандарт препарат учун ҳам олинган натижалар асосида ишчи жадвалларни тайёрлаш 4.2.1-бўлимда тасвирланган. Чизиқликлка текшириш жараёни 4.2.2-бўлимда келтирилган. Ушбу турдаги миқдорий аниқлаш учун параллелликка текшириш талаб қилинмайди. Синалаётган препарат  $T$  учун (ва бошқа синов намуналари учун ҳам шунга ўхшаш равишда) препаратининг  $ED_{50}$  қиймати 4.2.3-бўлимда тасвирланганидек ҳисобланади, аммо 4.2.3-1- ва 4.2.3-2-формулалар ўрнига қуйидаги формулалар қўлланилади:

$$M'_T = \frac{-a_T}{b} \quad (4.5. -1)$$

$$CM'_T - (C - 1)\bar{x}_T \pm \sqrt{(C - 1) \left( V \sum S_{xx} + C(M'_T - \bar{x}_T)^2 \right)} \quad (4.5. -2)$$

бунда  $V = \frac{1}{\sum_T w}$  ва  $C$  ўзгаришсиз қолади.

#### 5. МИСОЛЛАР

Ушбу бўлимда юқоридаги формулалардан фойдаланишни назарда тутувчи мисоллар келтирилади. Мисоллар, асосан, натижаларни қайта ишлашнинг статистик усулларини кўрсатиш учун танланган. Ҳар бир ҳолатда усулларнинг танлови муқобил усуллар орасида миқдорий аниқлашнинг хусусий мақолаларда келтирилган усуллардан афзаллигини аниқлашмайди. Мисоллар таҳлилин натижаларини компьютер дастурларида текширишда уларнинг аниқлигини ошириш учун миқдорларнинг сонли ифодасида одатда амалда зарур бўлганидан кўра кўпроқ каср қисми қўрилади. Шуни ҳам таъкидлаш керакки, муқобил эквивалент ҳисоблаш усуллари ҳам мавжуд. Ушбу услубларни қўллашда олинган натижалар келтирилган мисолларда олинган натижалар билан бир хил бўлиши керак.

##### 5.1. ПАРАЛЛЕЛ ЧИЗИҚЛАР МОДЕЛИ

##### 5.1.1. ТЎЛА РАНДОМИЗАЦИЯЛАНГАН РЕЖА ЁРДАМИДА ИККИ ДОЗАЛИ ТАКРОРИЙ МИҚДОРІЙ АНИҚЛАШ

*Каламушларга тери остига инъекция қилиш йўли билан кортикотропин фаоллигини миқдорий аниқлаш.*

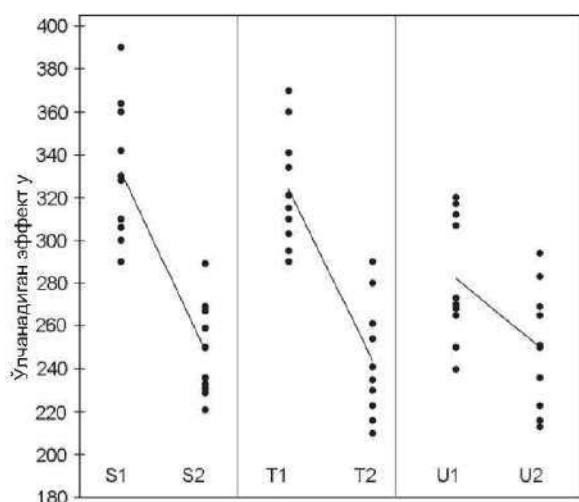
Стандарт препарат 100 г тана вазнига 0,25 дан 1,0 бирлик (ЕД) гача бўлган дозаларда киритилди. Ҳар икки синалаётган препарат фаоллиги 1 бирлик/мг га (ЕД/мг) тенг деб фарз қилинган ва уларнинг ҳар бири стандарт препарат билан бир хил миқдорда киритилади. Эффeк кўрсаткичлари ва ўртача қийматлар 5.1.1-1-жадвалда келтирилган.

Натижаларнинг график кўриниши (5.1.1-1-расм) маълумотлар учун дисперсияларнинг бир жинслилиги ва тақсимотнинг нормаллиги ҳақидаги фаразларга шубҳа қилиш учун ҳеч асос йўқлигидан далолат беради, лекин  $U$

препаратининг натижалари учун параллеллик шартлари бажарилиши ҳақида баъзи шубҳаларни келтириб чиқарди.

5.1.1-1-жадвал. – Ўлчанадиган эффект  $y$  – буйрак усти безининг 100 граммга тўғри келадиغان аскорбин кислотаси массаси (мг)

	Стандарт препарат $S$		Синалаётган препарат $T$		Синалаётган препарат $U$	
	$S_1$	$S_2$	$T_1$	$T_2$	$U_1$	$U_2$
	300	289	310	230	250	236
	310	221	290	210	268	213
	330	267	360	280	273	283
	290	236	341	261	240	269
	364	250	321	241	307	251
	328	231	370	290	270	294
	390	229	303	223	317	223
	360	269	334	254	312	250
	342	233	295	216	320	216
	306	259	315	235	265	265
Ўртача	332,0	248,4	323,9	244,0	282,2	250,0



5.1.1-1-расм

3.2.3-1- ва 3.2.3-2-жадвалларда келтирилган маълумотлар бўйича формулалар ёрдамида ҳисоблаш натижалари қуйидагича:

$$\begin{aligned} P_S &= 580,4 & L_S &= -41,8 \\ P_T &= 567,9 & L_T &= -39,95 \\ P_U &= 532,2 & L_U &= -16,1 \end{aligned}$$

$$H_P = \frac{10}{2} = 5 \quad H_L = \frac{120}{6} = 20$$

Сўнгра, 3.2.3-3- ва 3.2.3-3-жадваллар учун аниқ-ланган формулалар асосида дисперсион таҳлил ўтказилди. Натижалар 5.1.1-2-жадвалда келтирилган.

Таҳлил чизикли регрессиянинг юқори аҳамиятлигини тасдиқлади. Натижаларнинг график кўриниши асосида стандарт препаратга нисбатан  $U$  препарати учун параллелликдан оғиш мавжудлиги фараз қилинган бўлишига қарамай, параллеллик аҳамиятли бўлиб чиқди ( $p=0,0075$ ). Шу сабабли,  $U$  препаратининг натижалари чиқариб ташланади ва таҳлил фақат  $T$  ва стандарт препаратлар учун такрорланади (5.1.1-3-жадвал).

5.1.1-2-жадвал. – Дисперсион таҳлил

Вариация манбаси	Эркинлик даражалари	Четланишлар квадратларининг йиғиндис	Дисперсия (четлашишлар квадратларининг ўртачаси)	F-нисбат	Эҳтимоллик
Препаратлар	2	6256,6	3128,3		
Чизикли регрессия	1	63830,8	63830,8	83,38	0,000
Нопараллеллик	2	8218,2	4109,1	5,37	0,007
Гуруҳлар (дозалар)	5	78305,7			
Қолдиқ вариация	54	41340,9	765,57		
Умумий вариация	59	119646,6			

5.1.1-3-жадвал. –

$U$  препаратисиз ўтказилган дисперсион таҳлил

Вариация манбаси	Эркинлик даражалари	Четланишлар квадратларининг йиғиндис	Дисперсия (четлашишлар квадратларининг ўртачаси)	F-нисбат	Эҳтимоллик
Препаратлар	1	390,6	390,6		
Чизикли регрессия	1	66830,6	66830,6	90,5	0,000
Нопараллеллик	1	34,2	34,2	0,05	0,831
Гуруҳлар (дозалар)	3	67255,5			
Қолдиқ вариация	36	26587,3	738,54		
Умумий вариация	39	93842,8			

$U$  препаратисиз олиб борилган таҳлил регрессиянинг чизиклилиги ва параллеллик ҳақидаги шартларга мувофиқлигини кўрсатади, бу еса фаоллик кўрсаткичини ҳисоблашга ўтиш имкон беради. 3.2.5 бўлимда келтирилган формулалардан фойдаланганда қуйидаги натижалар олинган:

– умумий бурчак коэффициент:

$$b = \frac{20(-41,8 - 39,95)}{\ln 4 \times 10 \times 2} = -58,970$$

– фаолликлар нисбатининг натурал логарифми:

$$M'_T = \frac{567,9 - 580,4}{2 \times (-58,970)} = 1,060$$

$$C = \frac{66830,6}{66830,6 - 738,54 \times 2,028^2} = 1,0476$$

$$V = \frac{66830,6}{(-58,970)^2 \times 2 \times 10} = 0,9609$$

– ишончлилик интервали чегараларининг натурал логарифмлари:

$$1,0476 \times 0,1060 \pm \sqrt{0,0476(1,0476 \times 0,1060^2 + 2 \times 0,9609)} = 0,1110 \pm 0,3034$$

Антилогарифми ҳисоблаш орқали фаолликлар нисбатининг 1,11 га тенг бўлган қиймати ва 95 % ишончлилик билан 0,82 дан то 1,51 гача бўлган ишончлилик интервали ҳосил қилинади.

Т препаратининг фараз қилинаётган фаоллик кўрсаткичига кўпайтириш 1,11 бирлик/мг (ЕД/мг) га тенг бўлган ҳисобланган фаоллик қиймати ва 95 % ишонч-лилик билан 0,82 дан то 1,51 бирлик/мг (ЕД/мг) гача бўлган ишончлилик интервали аниқланади.

### 5.1.2. ЛОТИН КВАДРАТЛАРИ УСУЛИ ЁРДАМИДА УЧ ДОЗАЛИ МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ

Антибиотикнинг антимикроб фаоллигини тўрт-бурчак планиет ёрдамида “агар диффузия” усули билан миқдорий аниқлаш

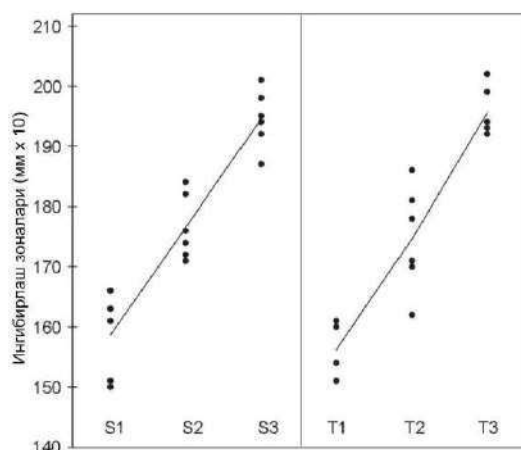
Стандарт препарат 4855 МБ/мг (МЕ/мг) га тенг бўлган тасдиқланган фаоллик кўрсаткичига эга. Синалаётган препаратининг фараз қилинаётган фаоллик кўрсаткичи 5600 МБ/мг (МЕ/мг) га тенг олинди. Бошланғич эритмалар қуйидагича тайёрланди: 25,2 мг стандарт препарат 24,5 мл эритувчи воситада ва 21,4 мг синалаётган препарат 23,95 мл эритувчи воситасида эритилади. Таҳлил учун дастлабки эритмалар 1/20 нисбатда суюлтирилади ва кейинчалик суюлтириш даражасини 1,5 каби олинди.

Лотин квадратлари 8.6. бўлимда тасвирланган усул ёрдамида яратилади (5.1.2-1-жадвалга қаралсин). Ушбу миқдорий аниқлаш давомида олинган натижалар 5.1.2-2-жадвалда келтирилган (ўсишни ингибирлаш зонаси мм × 10 да). Гуруҳлар учун ўртача қийматлар 5.1.2-3-жадвалда келтирилади. Маълумотларнинг график кўриниши (5.1.2-1-расмга қаралсин) тақсимотнинг нормаллиги ва дисперсияларнинг бир жинслилиги ҳақида шубҳа қилиш учун ҳеч қандай сабаб йўқлигидан далолат беради.

$$\begin{aligned} P_S &= 529,667 & L_S &= 35,833 \\ P_T &= 526,333 & L_T &= 39,333 \\ H_P &= \frac{6}{3} = 2 & H_L &= \frac{72}{24} = 3 \end{aligned}$$

Кейинчалик, 3.2.3-3- ва 3.2.3-4-жадвалларида берилган формулалар бўйича дисперсион таҳлил ўтказилади. Олинган натижалар 5.1.2-4-жадвалда келтирилган.

Таҳлил сатрлар орасидаги сезиларли фарқларни кўрсатди. Бу шуни англатадики, Лотин квадратлари схемасидан фойдаланиш бу ҳолатда тўлиқ рандомизациялаш схемасига нисбатан юқори аниқликни таъминлайди. Регрессиянинг юқори аҳамиятлилиги, шунингдек, алоҳида регрессия чизиқларининг параллеллик ва чизиқликлдан аҳамиятли даражада оғмаслиги, миқдорий аниқлаш натижалари фаолликни ҳисоблаш учун яроқли эканлигини тасдиқлайди.



5.1.2-1-расм.

5.1.2-1-жадвал. – Препаратлар ва уларнинг дозаларини планиетга тақсимланиши

	1	2	3	4	5	6
1	S <sub>1</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
2	T <sub>1</sub>	T <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
3	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>
4	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
5	S <sub>2</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>
6	T <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>

5.1.2-2-жадвал. – Ўсишни ингибирлаш зоналари мм × 10 да.

	1	2	3	4	5	6	Сатрлар бўйича ўртача қийматлар
1	161	160	178	187	171	194	175,2=R <sub>1</sub>
2	151	192	150	172	170	192	171,2=R <sub>2</sub>
3	162	195	174	161	193	151	172,7=R <sub>3</sub>
4	194	184	199	160	163	171	178,5=R <sub>4</sub>
5	176	181	201	202	154	151	177,5=R <sub>5</sub>
6	193	166	161	186	198	182	181,0=R <sub>6</sub>
Устунлар бўйича ўртача қийматлар	172,8=C <sub>1</sub>	179,7=C <sub>2</sub>	177,2=C <sub>3</sub>	178,0=C <sub>4</sub>	174,8=C <sub>5</sub>	173,5=C <sub>6</sub>	

5.1.2-3-жадвал. - Дозалар бўйича ўртача қийматлар

	Стандарт препарат S			Синалаётган препарат T		
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
ўртача	158,67	176,50	194,50	156,17	174,67	195,50

5.1.2-4-жадвал. – Дисперсион таҳлил

Вариация манбан	Эркинлик даражаси	Квадратлар йиғиндис	Ўртача квадрат	F-нисбат	Эҳтимоллик
Препаратлар	1	11,1111	11,1111		
Регрессия	1	8475,0417	8475,0417	408,1	0,000
Нопараллеллик	1	18,3750	18,3750	0,885	0,358
Чизиқсизлик	2	5,4722	2,7361	0,132	0,877
Таъсир даражаси (дозалар миқдори)	5	8510			
Сатрлар	5	412	82,40	3,968	0,012
Устунлар	5	218,6667	43,73	2,106	0,107
Қолдиқ хатолик	20	415,3333	20,7667		
Умумий вариация	35	9556			

3.2.5-бўлимда келтирилган формуладан фойдаланиб, қуйидаги натижалар олинади:

– умумий бурчак коэффиценти:

$$b = \frac{3 \times (35,833 + 39,3333)}{\ln(1,5) \times 6 \times 2} = 46,346$$

– фаолликлар нисбати чегараларининг натурал логарифми:

$$M'_T = \frac{526,333 - 529,667}{3 \times 46,346} = -0,023974$$

$$C = \frac{8475,0417}{8475,0417 - 20,7667 \times 2,086^2} = 1,0108$$

$$V = \frac{8475,0417}{46,346^2 \times 3 \times 6} = 0,2192$$

– ишончилилик интервалларининг натурал логарифмлари:

$$1,0108 \times (-0,0240) \pm \sqrt{1,0108 \times (0,0108 \times (-0,0240)^2 + 2 \times 0,2192)} \\ = -0,02423 \pm 0,06878$$

Антилогарифмни ҳисоблаб, қиймати 0,9763 га тенг фаолликлар нисбати аниқланади, ҳамда 95 % ишончилилик билан 0,9112 дан 1,0456 гача ишончилилик интервали ҳосил қилинди. Кутилаётган фаоллик асосида тайёрланган эритмалар тўлиқ эквиваол (фаоллик даражаси эквивалент) бўлмаганлиги учун

$$\frac{4855 \times 25,2/24,5}{5600 \times 21,4/23,95} = 0,99799$$

тузатиш коэффициенти киритилади.

Ушбу коэффициентни препаратнинг кутилаётган фаоллиги 5600 МЕ/мг га қўпайтириб, натижалар асосида ҳисобланган фаоллик қиймати 5456 МЕ/мг ҳосил қилинади ва 95 % ишончилилик билан 5092 дан 5843 МЕ/мг гача ишончилилик интервали олинади.

### 5.1.3. ТҶРТ ДОЗАЛИ СИНОВЛАР УЧУН РАНДОМИЗАЦИЯЛАНГАН БЛОКЛАР РЕЖАСИ

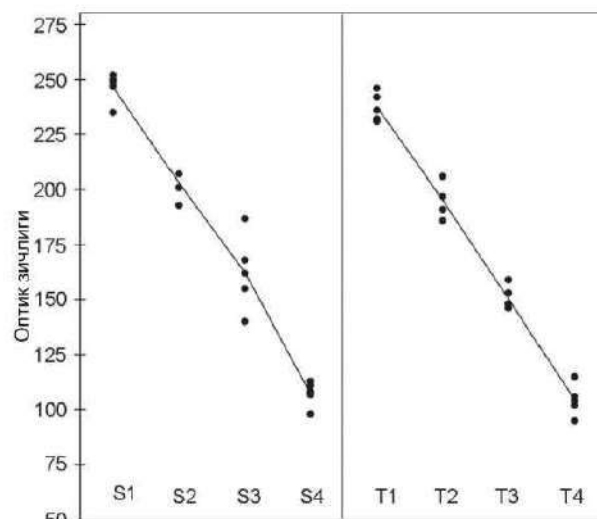
*Антибиотикнинг антимикроб фаоллигини турбидиметрик усул орақли миқдорий аниқлаш*

Ушбу миқдорий аниқлаш битта флаконга тўғри келадиган халқаро бирликлардаги антибиотикнинг фаоллигини аниқлаш учун амалга оширилади. Стандарт препарат 670 МЕ/мг аттестацияланган фаолликка эга. Текширилаётган препарат кутилаётган фаоллиги 20000 бирлик/флаконга тенг деб қабул қилинади. Ушбу маълумотларга асосланиб, дастлабки аралашмалар қуйидагича тайёрланади: 16,7 мг стандарт препарат 25 мл эритувчи моддада эритилади. Текширилаётган препарат битта флаконини эса 40 мл эритувчида эритилади. Таҳлил қилиш учун дастлабки эритмалар биринчи навбатда 1/40 нисбатда, сўнгра 1,5 суюлтириш даражаси ёрдамида суюлтирилди. Пробиркалар рандомизация қилинган блоклар режасига мувофиқ сув ҳаммомига жойлаштирилади (8.5. бўлимга қаралсин). Олинган натижалар 5.1.3-1-жадвалда келтирилади.

5.1.3-1-расмнинг таҳлили маълумотларнинг нормал тақсимланганлиги ва дисперсияларнинг бир жинслилиги ҳақидаги фаразларнинг тўғрилигига шубҳа қилишга асос бўла олмайди. Стандарт четланиш  $S_3$  бирмунча катта, аммо критик ҳолатда эмас.

5.1.3-1-жадвал. – Суспензияларнинг оптик зичлиги кўрсаткичи ( $\times 1000$ )

Блок	Стандарт препарат S				Синалаётган препарат T				Ўртача
	$S_1$	$S_2$	$S_3$	$S_4$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	
1	252	207	168	113	242	206	146	115	181,1
2	249	201	187	107	236	197	153	102	179,0
3	247	193	162	111	246	197	148	104	176,0
4	250	207	155	108	231	191	159	106	175,9
5	235	207	140	98	232	186	146	95	167,4
Ўртача	246,6	203,0	162,4	107,4	237,4	195,4	150,4	104,4	



5.1.3-1-расм

3.2.3-1- ва 3.2.3-2-жадвалларда келтирилган формулалардан фойдаланган ҳолда, қуйидаги натижалар олинади:

$$P_s = 719,4 \quad L_s = -229,1 \\ P_T = 687,6 \quad L_T = -222 \\ H_P = \frac{5}{4} = 1,25 \quad H_L = \frac{60}{60} = 1$$

Кейин 3.2.3-3- ва 3.2.3-4-жадвалларда келтирилган формулалар ёрдамида дисперсион таҳлил ўтказилади. Олинган натижалар 5.1.3-2-жадвалда келтирилади.

5.1.3-2-жадвал. – Дисперсион таҳлил

Вариация манбан	Эркин-лик даражаси	Квадрат-лар йиғиндиси	Ўртача квадрат	F-нисбат	Эҳтимолилик
Препаратлар	1	632,025	632,025		
Регрессия	1	101745,6	101745,6	1887,1	0,000
Нопараллеллик	1	25,205	25,205	0,467	0,500
Чизиксизлик	4	259,14	64,785	1,202	0,332
Гуруҳлар	7	102,662			
Блоклар	4	876,75	219,188	4,065	0,010
Колдик вариация	28	1509,65	53,916		
Умумий вариация	39	105048,4			

Блоклар орасида сезиларли фарқ аниқланади. Бу шуни англатадики, рандомизацияланган блоклар режасидан фойдаланиш услубнинг анча юқори аниқлигига эришиш имконини беради. Регрессиянинг юқори аҳамиятлилиги, шунингдек, параллеллик ва чизиклиликдан сезиларли оғиш йўқлиги, миқдорий аниқлаш натижалари фаолликни ҳисоблаш учун яроқли эканлигини тасдиқлайди.



3.2.5-бўлимда келтирилган формуладан фойдаланиб, куйидаги натижалар олинади:

– умумий бурчак коэффициенти:

$$b = \frac{1 \times (-229,1 - 222)}{\ln(1,5) \times 5 \times 2} = -111,225$$

– фаолликлар нисбатининг натурал логарифми:

$$M'_T = \frac{687,6 - 719,6}{4 \times (-111,225)} = 0,071457$$

$$C = \frac{101745,6}{101745,6 - 53,916 \times 2,048^2} = 1,00223$$

$$V = \frac{101745,6}{(-111,225)^2 \times 4 \times 5} = 0,4110$$

– ишончлилик интервалларининг натурал логарифмлари:

$$1,00223 \times 0,0715 \pm \sqrt{0,00223 \times (1,00223 \times 0,0715^2 + 2 \times 0,4110)} = 0,07162 \pm 0,04293$$

Антилогарифмни ҳисоблаб, қиймати 1,0741 га тенг фаолликлар нисбати аниқланади, ҳамда 95 % ишончлилик билан 1,0291 дан 1,1214 гача ишончлилик интервали ҳосил қилинади. Фараз қилинаётган фаоллик асосида тайёрланган эритмалар тўлиқ эквиваол (фаоллик даражаси эквивалент) бўлмаганлиги учун куйидаги тузатиш коэффициенти киритилади:

$$\frac{670 \times 16,7/25}{20\,000 \times 1/40} = 0,89512$$

Препаратнинг кутилаётган фаоллиги 20000 МЕ/флакон кўрсаткичини ушбу коэффициентга кўпайтириб, натижалар асосида ҳисобланган фаоллик қиймати 19228 МЕ/флакон ҳосил қилинади ва 95 % ишончлилик билан 18423 дан 20075 МЕ/флакон гача ишончлилик интервали олинади.

#### 5.1.4. ФАОЛЛИКНИНГ КЎП МАРТАЛИ МИҚДОРИЙ ТАҲЛИЛИ УЧУН БЕШ ДОЗАЛИ ТЎЛИҚ РАНДОМИЗАЦИЯЛАНГАН БЛОКЛАР РЕЖАСИДАН ФОЙДАЛАНИШ

*Гепатит В профилактикаси учун учта вакцинанинг in vitro фаоллигини стандарт препарат билан солиштириб миқдорий таҳлил қилиш.*

Ҳар бир вакцина учун ҳар бири бешта икки каррали эритишдан иборат, учтадан боғлиқсиз серияда эритмалар тайёрланади. Миқдорий аниқлаш усулида кўзда тутилган маълум тайёргарлик ишларидан сўнг, эритмаларнинг оптик зичлиги ўлчанади. Олинган натижалар 5.1.4-1-жадвалда келтирилган.

5.1.4-1-жадвал.

*Вакцина эритмаларининг оптик зичликлари*

Эритма	Стандарт препарат S			Синалаётган препарат T		
1:16000	0,043	0,045	0,051	0,097	0,097	0,094
1:8000	0,093	0,099	0,082	0,167	0,157	0,178
1:4000	0,159	0,154	0,166	0,327	0,355	0,345
1:2000	0,283	0,295	0,362	0,501	0,665	0,576
1:1000	0,514	0,531	0,545	1,140	1,386	1,051

Эритма	Синалаётган препарат U			Синалаётган препарат V		
1:16000	0,086	0,071	0,073	0,082	0,082	0,086
1:8000	0,127	0,146	0,133	0,145	0,144	0,173
1:4000	0,277	0,268	0,269	0,318	0,306	0,316
1:2000	0,586	0,489	0,546	0,552	0,551	0,624
1:1000	0,957	0,866	1,045	1,037	1,039	1,068

Эритмалар оптик зичликларининг натурал логарифмлари вакциналар дозаларининг натурал логарифмлари билан чизикли боғлиқлиги аниқланади. Оптик зичлик логарифмик алмаштиришининг ўрта қийматлари 5.1.4-2-жадвалда келтирилган. Натижаларнинг график кўриниши маълумотлар жойлашувида бирон бир ғайриоддий қонуниятларни аниқламади (5.1.4-1-расм).

5.1.4-2-жадвал. – *Вакцина эритмаларининг оптик зичликлари натурал логарифмларининг ўртача қийматлари*

S <sub>1</sub>	-3,075	T <sub>1</sub>	-2,344	U <sub>1</sub>	-2,572	V <sub>1</sub>	-2,485
S <sub>2</sub>	-2,396	T <sub>2</sub>	-1,789	U <sub>2</sub>	-2,002	V <sub>2</sub>	-1,874
S <sub>3</sub>	-1,835	T <sub>3</sub>	-1,073	U <sub>3</sub>	-1,305	V <sub>3</sub>	-1,161
S <sub>4</sub>	-1,166	T <sub>4</sub>	-0,550	U <sub>4</sub>	-0,618	V <sub>4</sub>	-0,554
S <sub>5</sub>	-0,635	T <sub>5</sub>	0,169	U <sub>5</sub>	-0,048	V <sub>5</sub>	0,047

3.2.3-1- ва 3.2.3-2-жадвалларда келтирилган формулалардан фойдаланиб, куйидагилар олинади:

$$P_s = -9,108$$

$$L_s = 6,109$$

$$P_t = -5,586$$

$$L_t = 6,264$$

$$P_u = -6,544$$

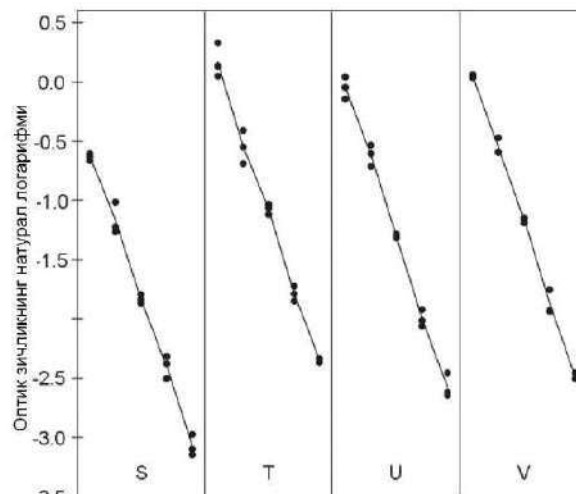
$$L_u = 6,431$$

$$P_v = -6,027$$

$$L_v = 6,384$$

$$H_p = \frac{3}{5} = 0,6$$

$$H_L = \frac{36}{120} = 0,3$$



5.1.4-1-расм

Сўнгра 3.2.3-3- ва 3.2.3-4-жадвалларда келтирилган формулалар ёрдамида дисперсион таҳлил ўтказилди. Олинган натижалар 5.1.4-3-жадвалда келтирилган:

5.1.4-3-жадвал. – Дисперсион таҳлил

Вариация манбаи	Эркинлик даражаси	Квадратлар йиғиндиси	Ўрта квадрат	F-нисбат	Эҳтимолик
Препаратлар	3	4,475	1,492		
Чизиқли регрессия	1	47,58	47,58	7126	0,000
Нопараллеллик	3	0,0187	0,006	0,933	0,434
Чизиксизлик	12	0,0742	0,006	0,926	0,531
Гуруҳлар	19	52,152			
Қолдиқ вариация	40	0,267	0,0067		
Умумий вариация	59	52,42			

Чизиқли регрессиянинг юқори аҳамиятлилиги, шунингдек, параллеллик ва чизиклиликдан сезиларли оғиш йўқлиги, ўтказилган синов натижалари фаолликини ҳисоблаш учун яроқли эканлигини тасдиқлайди.

3.2.5-бўлимда келтирилган формуладан фойдаланиб, қуйидаги натижалар олинади:

– умумий бурчак коэффициентини:

$$b = \frac{0,3 \times (6,109 + 6,264 + 6,431 + 6,348)}{\ln 2 \times 3 \times 4} = 0,90848$$

– синовдан ўтказилаётган  $T$  препарат учун фаолликлар нисбатининг натурал логарифми:

$$M'_T = \frac{-5,586 - (-9,108)}{5 \times 0,90848} = 0,7752$$

$$C = \frac{47,58}{47,58 - 0,0067 \times 2,021^2} = 1,00057$$

$$V = \frac{47,58}{0,9085^2 \times 5 \times 3} = 3,8436$$

– синовдан ўтказилаётган  $T$  препарат учун ишончлилик интервалларининг натурал логарифмлари:

$$1,00057 \times 0,7752 \pm \sqrt{0,00057 \times (1,00057 \times 0,7752^2 + 2 \times 3,8436)} = 0,7756 \pm 0,0689$$

Антилогарифмни ҳисоблаб, қиймати 2,171 га тенг вакцина фаоллиги аниқланади, ҳамда 95 % ишончлилик билан 2,027 дан 2,327 гача ишончлилик интервали ҳосил қилинади. Барча стандарт препарат намуналари 20 мкг протеин/мл аттестацияланган фаолликка эга, демак синовдан ўтказилаётган  $T$  препаратнинг топилган фаоллиги 43,5 мкг протеин/мл га тенг, ҳамда 95 % ишончлилик билан 2,027 дан 2,327 гача ишончлилик интервалига эга. Синовдаги бошқа препарат учун фаоллик ва ишончлилик интервали шунга ўхшаш тарзда ҳисоблаб чиқилган. Олинган натижалар 5.1.4-4-жадвалда келтирилган.

5.1.4-4-жадвал. – Синовдан ўтказилаётган вакциналар фаоллигининг якуний баҳолари (мкг протеин/мл) ва 95 % ишончлилик интерваллари.

	Қуйи чегара	Ҳисобланган қиймат	Юқори чегара
Вакцина $T$	40,5	43,4	46,5
Вакцина $U$	32,9	35,2	37,6
Вакцина $V$	36,8	39,4	42,2

## 5.1.5. КАРРАЛИ КЕСИШМА РЕЖА

Қуёнларда тери ости инъекцияси орқали инсулиннинг биологик фаоллигини миқдорий аниқлаш

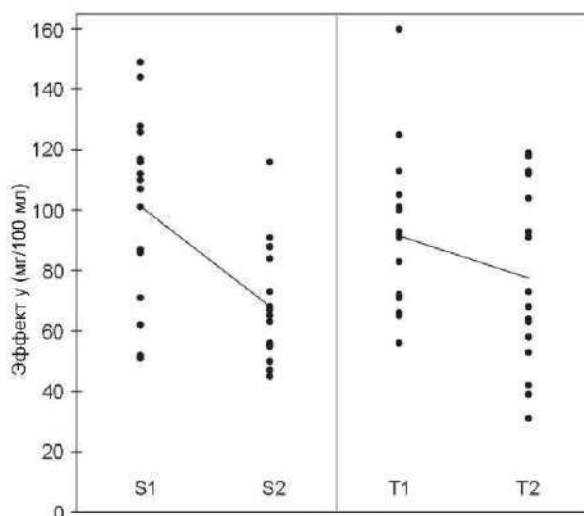
Стандарт препарат 1 ва 2 бирлик/мл дозасида киритилди. Номатлум фаолликка эга синов дори воситасининг эквивалент дозалари унинг фараз қилинган 40 бирлик/мл фаоллиги асосида белгиланади. Қуёнларга 5.1.5-1-жадвалда кўрсатилган схема бўйича 0,5 мл мос эритмалар тери остига юборилди. Олинган натижалар 5.1.5-2-жадвалда ва 5.1.5-1-расмда келтирилган. Дисперсия катталиги қуёнлар ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар мавжудлигини кўрсатади ва тадқиқотнинг кесишма схемасидан фойдаланиш зарурлигини тасдиқлайди.

5.1.5.1-1-жадвал. – Тадқиқот режаси

	Қуёнлар гуруҳи			
	1	2	3	4
1-кун	$S_1$	$S_2$	$T_1$	$T_2$
2-кун	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$S_1$

5.1.5-2-жадвал. – Эффе́кт у: 1 соатдан кейин ва 2,5 соатдан кейин қондаги глюкоза концентрациясининг йиғиндиси (мг/100 мл)

	1 гуруҳ		2 гуруҳ		3 гуруҳ		4 гуруҳ	
	$S_1$	$T_2$	$S_2$	$T_1$	$T_1$	$S_2$	$T_2$	$S_1$
	112	104	65	72	105	91	118	144
	126	112	116	160	83	67	119	149
	62	58	73	72	125	67	42	51
	86	63	47	93	56	45	64	107
	52	53	88	113	92	84	93	117
	110	113	63	71	101	56	73	128
	116	91	50	65	66	55	39	87
	101	68	55	100	91	68	31	71
Ўртача	95,6	82,8	69,6	93,3	89,9	66,6	72,4	106,8



5.1.5-1-расм.

Миқдорий аниқлашнинг кўриб чиқилаётган схемаси учун дисперсион таҳлилни қўллаш илгари кўриб чиқилган схемаларни қўллашдан кўра мураккаброкдир, чунки

параллелликка асосланган квадратлар йиғиндисининг компоненти қуёнлар ўртасидаги фарқка асосланган компонентдан боғлиқсиз эмас. Шу сабабли, регрессия чизиқларининг параллеллигини текшириш қўшимча равишда ўртача квадратик четланиш (дисперсия) хатоси учун иккинчи тузатиш коэффициентини киритишни талаб қилади, бу коэффициент қуёнлар ўртасидаги фарқка боғлиқ компонентдан параллеллик компоненти ва иккита "ўзаро таъсир қилувчи" компонентларни айлариш йўли билан ҳисобланади.

Дисперсион таҳлилда такрорланишлар туфайли ҳар бир гуруҳда учта "ўзаро таъсир қилувчи" компонентлар мавжуд:

кунлар × препаратлар; кунлар × регрессия; кунлар × параллеллик.

Ушбу коэффициентлар синовнинг турли кунларида компонентлар (препарат, регрессия ва параллеллик) ўзгариши тенденциясини тавсифлайди. Шундай қилиб, мос  $F$ -нисбатлар ушбу компонентларни миқдорий аниқлаш натижаларининг ишончилигига таъсирини текширишни таъминлайди. Агар олинган  $F$ -нисбатларнинг статистик аҳамияти юқори бўлса, тажриба натижаларини эҳтиёткорлик билан талқин қилиш керак ва агар мумкин бўлса, инсулин фаоллигини миқдорий аниқлашни такрорлаш лозим.

3.2.3-1- ва 3.2.3-3-жадвалларда келтирилган формулалар ёрдамида ҳар бир кун учун алоҳида, жамланган маълумотлар тўплами учун алоҳида дисперсион таҳлил ўтказилди.

3.2.3-1- ва 3.2.3-2-жадвалларда келтирилган формулалардан фойдаланиб, қуйидаги натижалар олинади:

$$\begin{aligned} 1\text{-кун:} \quad P_S &= 165,25 & L_S &= -13 \\ P_T &= 162,25 & L_T &= -8,75 \\ H_P &= \frac{8}{2} = 4 & H_L &= \frac{96}{6} = 16 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 2\text{-кун:} \quad P_S &= 173,38 & L_S &= -20,06 \\ P_T &= 176 & L_T &= -5,25 \\ H_P &= \frac{8}{2} = 4 & H_L &= \frac{96}{6} = 16 \end{aligned}$$

Жамланган маълумотлар тўплами:

$$\begin{aligned} P_S &= 169,31 & L_S &= -16,53 \\ P_T &= 169,13 & L_T &= -7,00 \\ H_P &= \frac{16}{2} = 8 & H_L &= \frac{192}{6} = 32 \end{aligned}$$

3.2.3-3-жадвалда келтирилган формулалардан фойдаланиб, қуйидаги натижалар олинган:

1-кун	2-кун	Жамланган маълумотлар тўплами:
$SS_{\text{prep}} = 18,000$	$SS_{\text{prep}} = 13,781$	$SS_{\text{prep}} = 0,141$
$SS_{\text{reg}} = 3784,5$	$SS_{\text{reg}} = 5125,8$	$SS_{\text{reg}} = 8859,5$
$SS_{\text{par}} = 144,5$	$SS_{\text{par}} = 1755,3$	$SS_{\text{par}} = 1453,5$

Ўзаро таъсир коэффициентлари қуйидагича ҳисобланади: 1-кун + 2-кун – Жамланган маълумотлар тўплами:

$$SS_{\text{days} \times \text{prep}} = 31,64$$

$$SS_{\text{days} \times \text{reg}} = 50,77$$

$$SS_{\text{days} \times \text{par}} = 446,27$$

Бундан ташқари, турли синов кунлари ("кундан-кунгача") ўзгаришига асосланган четланишлар квадратлари йиғиндиси қуйидагича ҳисоблаб чиқилади:

$$SS_{\text{days}} = \frac{1}{2} N(D_1^2 + D_2^2) - K = 478,52$$

Шу билан бирга, блоклар (қуёнлар ўртасидаги фарқ) ўзгаришига четланишлар квадратлари йиғиндиси ҳам ҳисобланади:

$$SS_{\text{block}} = 2 \sum B_i^2 - K = 39794,7$$

бу ерда

$B_i$  = ҳар бир қуён учун кузатишланган эффектнинг ўртача қиймати.

Кейин дисперсион таҳлил ўтказилди, таҳлил натижалари 5.1.5-3-жадвалда келтирилган.

5.1.5-3-жадвал. – Дисперсион таҳлил

Вариация манбаи	Эркинлик даражаси	Квадратлар йиғиндиси	Ўрта квадрат	F-нисбат	Эҳтимоллик
Нопараллеллик	1	1453,5	1453,5	1,064	0,311
Кунлар × Препаратлар	1	31,6	31,6	0,023	0,880
Кунлар × Регрессия	1	50,8	50,8	0,037	0,849
Қуёнлар гуруҳлари орасидаги қолдиқ хатолик	28	38258,8	1366,4		
Қуёнлар	31	39794,7	1283,7		
Препаратлар	1	0,14	0,14	0,001	0,975
Регрессия	1	8859,5	8859,5	64,532	0,000
Кунлар	1	478,5	478,5	3,485	0,072
Кунлар × Нопараллеллик	1	446,3	446,3	3,251	0,082
Бир гуруҳдаги қуёнлар орасидаги қолдиқ вариация	28	3844,1	137,3		
Умумий вариация	63	53423,2			

Дисперсион таҳлил шуни тасдиқладики, олинган маълумотлар инсулин фаоллигини аниқлаш натижалари ишончилигининг зарур шартларини қаноатлантиради, яъни: чизикли регрессиянинг юқори статистик аҳамиятлиги, параллелликдан статистик аҳамиятли оғишларнинг йўқлиги ва ҳар учта ўзаро таъсир коэффициентларининг аҳамиятсиз эканлиги.

3.2.5. бўлимда келтирилган формулалардан фойдаланиб, қуйидаги натижалар олинган:

– умумий бурчак коэффициенти:

$$b = \frac{32 \times (-16,53 - 7)}{\ln 2 \times 16 \times 2} = -33,95$$

– фаолликлар нисбатининг натурал логарифми:

$$M'_T = \frac{169,13 - 169,31}{2 \times (-33,95)} = 0,00276$$

$$C = \frac{8859,5}{8859,5 - 137,3 \times 2,048^2} = 1,0695$$

$$V = \frac{8859,5}{(-33,95)^2 \times 2 \times 16} = 0,2402$$

– ишончилилик интервалларининг натурал логарифмлари:

$$1,0695 \times 0,00276 \pm \sqrt{0,0695 \times (1,0695 \times 0,00276^2 + 2 \times 0,2402)} \\ = 0,00295 \pm 0,18279$$

Антилогарифмни ҳисоблаб, қиймати 1,003 га тенг фаолликлар нисбати аниқланади, ҳамда 95 % ишончлилиқ билан 0,835 дан 1,204 гача ишончлилиқ интервали ҳосил қилинади.  $A_T = 40$  кўпайтириб, фаоллик қиймати 40,1 бирлик/мл аниқланади, ҳамда 95 % ишончлилиқ билан 33,4 дан 48,2 бирлик/мл гача ишончлилиқ интервали ҳосил қилинади.

## 5.2. БУРЧАК КОЭФФИЦИЕНТЛАРИ МОДЕЛИ

### 5.2.1. ТЎЛИҚ РАНДОМИЗАЦИЯ (0,3,3) РЕЖАСИ VIII фактор фаоллигини миқдорий аниқлаш.

Мисол тарикасида, лабораторияда рангдор маҳсулот ҳосил қилиш учун препаратлардаги VIII омил фаоллигини аниқлаш учун миқдорий аниқлаш олиб борилмоқда. Яна фарз қиламизки, лаборатория бундай миқдорий аниқлаш ўтказиш учун тажрибага эга эмас, аммо шунга қарамай ушбу услубни бажаришга ҳаракат қилинган. Стандарт ва синов препаратлари учун учтадан эквивалент эритма тайёрланади. Бундан ташқари, паст дозали соҳада, эффектнинг дозадан чиққилиқ боғлиқ эканлиги кутилмаса ҳам, назорат эритмаси тайёрланади. Ҳар бир эритиш учун такрорлашлар сони саккизтани ташкил этади, бу эса одатий миқдорий таҳлилни амалга оширишда талаб қилинганидан бир оз кўп.

Маълумотларнинг график кўриниши, паст дозали соҳада натижанинг дозага боғлиқлиги йўқлигини аниқ кўрсатиб турибди. Шунга асосан, назорат эритмасининг таҳлилидан олинган натижалар, ҳисоб-китобларда қўлланилмайди (бу қарорни асослаш учун, албатта, қўшимча аниқлашларни амалга ошириш керак бўлади).

3.3.3.1-1- ва 3.3.3.1-2-жадвалларда келтирилган формулалардан фойдаланиб, қуйидаги натижаларни олинади.

$$\begin{aligned} P_S &= 0,6524 & P_T &= 0,5651 \\ L_S &= 1,4693 & L_T &= 1,2656 \\ a_S &= 0,318 & a_T &= 0,318 \\ b_S &= 0,329 & b_T &= 0,271 \\ G_S &= 0,1554 & G_T &= 0,1156 \\ J_S &= 4,17 \cdot 10^{-8} & J_T &= 2,84 \cdot 10^{-6} \end{aligned}$$

ва

$$H_1 = 0,09524 \quad a' = 0,05298 \quad K = 1,9764$$

Сўнгра 3.3.3.1-3- ва 3.3.3.1-4-жадвалларда келтирилган формулар бўйича дисперсион таҳлил ўтказилади. Чизикли регрессиянинг юқори статистик аҳамиятлилиги, чизиклиликдан аҳамиятли оғишларнинг йўқлиги ва ордината ўқи билан кесишиш нуқталари, келгусида фаоллиқни ҳисоблаш учун маълумотларнинг ишончли эканлигини кўрсатади.

Стандарт препарат бурчак коэффиценти:

$$b'_S = \frac{6 \times 1,469 - 36 \times 0,0530}{84} = 0,0822$$

Синовдаги препаратнинг бурчак коэффиценти:

$$b'_T = \frac{6 \times 1,266 - 36 \times 0,0530}{84} = 0,0677$$

3.3.5.1-3-формуладан қуйидагилар олинади:

$$R = \frac{0,0677}{0,0822} = 0,823$$

$$C = \frac{0,0822^2}{0,0822^2 - 3,86 \cdot 10^{-6} \times 2,018^2 \times 0,0357} = 1,000083$$

$$K' = 0,000083 \times 0,75 = 0,000062$$

95 % ишончлилиқ интервалининг чегаралари:

$$0,823 \pm \sqrt{0,000083 \times 1,678 + 0,000062 \times (-1,646)} \\ = 0,823 \pm 0,006$$

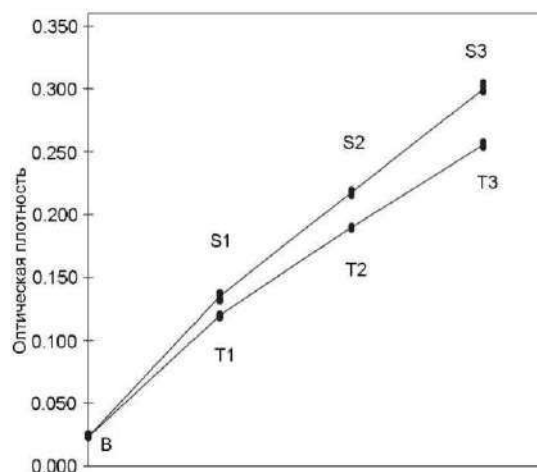
Шундай қилиб, фаоллиқнинг ҳисобланган қиймати 0,823 га тенг, ҳамда 95 % ишончлилиқ билан 0,817 дан 0,829 гача ишончлилиқ интервали ҳосил қилинади.

5.2.1-1-жадвал. – Оптик зичлик кўрсаткичлари

Кон-цент-рация	Назо-рат эрит-маси	Стандарт препарат S (МЕ/мл)			Синалаётган препарат T (МЕ/мл)		
	B	S <sub>1</sub> 0,01	S <sub>2</sub> 0,02	S <sub>3</sub> 0,03	T <sub>1</sub> 0,01	T <sub>2</sub> 0,02	T <sub>3</sub> 0,03
	0,022	0,133	0,215	0,299	0,120	0,188	0,254
	0,024	0,133	0,215	0,299	0,119	0,188	0,253
	0,024	0,131	0,216	0,299	0,118	0,190	0,255
	0,026	0,136	0,218	0,297	0,120	0,190	0,258
	0,023	0,137	0,220	0,297	0,120	0,190	0,257
	0,022	0,136	0,220	0,305	0,121	0,191	0,257
	0,022	0,138	0,219	0,299	0,121	0,191	0,255
	0,023	0,137	0,218	0,302	0,121	0,190	0,254
Ўртача	0,0235	0,1351	0,2176	0,2996	0,1200	0,1898	0,2554

5.2.1-2-жадвал. – Дисперсион таҳлил

Вариация манбаи	Эркин-лик да-ражаси	Квадрат-лар йиғин-диси	Ўртача квадрат	F-нисбат	Эҳти-моллик
Чизикли регрессия	2	0,1917	0,0958	24850	0,000
Кесишиш нуқтаси	1	$3 \cdot 10^{-9}$	$3 \cdot 10^{-9}$	$7 \cdot 10^{-4}$	0,978
Чизиксизлик	2	$2 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	2,984	0,061
Гуруҳлар (эритмалар)	5	0,1917			
Қолдиқ вариация	42	$1,65 \cdot 10^{-4}$	$3,86 \cdot 10^{-6}$		
Умумий вариация	47	0,1919			



5.2.1-1-расм.

## 5.2.2. (0.4,4,4) ТҶЛИҚ РАНДОМИЗАЦИЯ РЕЖАСИ

*In vitro* групп вакцинасининг биологик фаоллигини микдорий аниқлаш

Грипп олдини олиш учун иккита вакцинада гемагглютинин антиген (НА) таркиби радиал иммуно-диффузия усули билан аниқланади. Иккала вакцина ёрликларида ҳам бир дозада 15 мкг НА фаоллик кўрсатилган бўлиб, бу 30 мкг НА/мл фаолликка тенг. Маълумки, стандарт препарат 39 мкг НА/мл аттестацияланган фаолликка эга.

Тажриба аттестацияланган ва ёрликда кўрсатилган фаолликлар асосида ҳисобланган стандарт ва синов вакциналарининг тўртта концентрацияни икки марта такрорлаш ёрдамида амалга оширилди. Ички ва ташқи реагентлар ўртасида мувозанат ўрнатилганидан сўнг, преципитация айланма зоналари ўлчанади. Натижалар 5.2.2-1-жадвалда келтирилган.

5.2.2-1-жадвал. – Преципитация айланма зоналари юзаси (мм<sup>2</sup>)

Концентрация (мкг/мл)	Стандарт препарат S		Синалаётган препарат T		Синалаётган препарат U	
	I	II	I	II	I	II
7,5	18,0	18,0	15,1	16,8	15,4	15,7
15,0	22,8	24,5	23,1	24,2	20,2	18,6
22,5	30,4	30,4	28,9	27,4	24,2	23,1
30,0	35,7	36,6	34,4	37,8	27,4	27,0

Маълумотларнинг график кўриниши ҳеч қандай ғайриоддий оғишларни аниқламади (5.2.2-1-расмга қаралсин). 3.3.3.1-1- ва 3.3.3.1-2-жадвалларда келтирилган формулалардан фойдаланиб, қуйидаги натижалар олинади:

$$\begin{aligned}
 P_S &= 108,2 & P_T &= 103,85 & P_U &= 85,8 \\
 L_S &= 301,1 & L_T &= 292,1 & L_U &= 234,1 \\
 a_S &= 141,0 & a_T &= 116,7 & a_U &= 139,8 \\
 b_S &= 61,2 & b_T &= 64,95 & b_U &= 39,2 \\
 G_S &= 3114,3 & G_T &= 2909,4 & G_U &= 1917,3 \\
 J_S &= 0,223 & J_T &= 2,227 & J_U &= 0,083
 \end{aligned}$$

ва

$$H_I = 0,0093 \quad a' = 11,04 \quad K = 14785,8$$

Сўнгра 3.3.3.1-3- ва 3.3.3.1-4-жадвалларда келтирилган формулалар бўйича дисперсион таҳлил ўтказилди. Натижалар 5.2.2-2-жадвалда келтирилган.

Чизиқли регрессиянинг юқори аҳамиятлилиги, чизиқлиликдан ва кесишиш нуқтасидан сезиларли оғиш йўқлиги, олинган натижаларнинг ишончлилигини ва фаоллиқни ҳисоблаш мумкинлигини тасдиқлайди. Стандарт препарат бурчак коэффициент:

$$b'_S = \frac{6 \times 301,1 - 60 \times 11,04}{110} = 6,356$$

Синалаётган T препаратнинг бурчак коэффициенти:

$$b'_T = \frac{6 \times 292,1 - 60 \times 11,04}{180} = 6,056$$

Синалаётган U препаратнинг бурчак коэффициенти:

$$b'_U = \frac{6 \times 234,1 - 60 \times 11,04}{180} = 4,123$$

Натижада қуйидаги фаоллик нисбатлари олинади: T вакцина учун  $6,056/6,356 = 0,953$  ва U вакцина учун  $4,123/6,356 = 0,649$ .

$$C = \frac{6,356^2}{6,356^2 - 1,068 \times 2,179^2 \times 0,0444} = 1,0056$$

$$K' = 0,0056 \times 0,625 = 0,0035$$

Ишончлилик интерваллар 3.3.5.1-4-формула бўйича ҳисобланади.

T вакцина учун:

$$0,955 \pm \sqrt{0,0056 \times 1,191 + 0,0035 \times (-1,913)} = 0,955 \pm 0,063$$

U вакцина учун:

$$0,649 \pm \sqrt{0,0056 \times 1,423 + 0,0035 \times (-1,301)} = 0,649 \pm 0,058$$

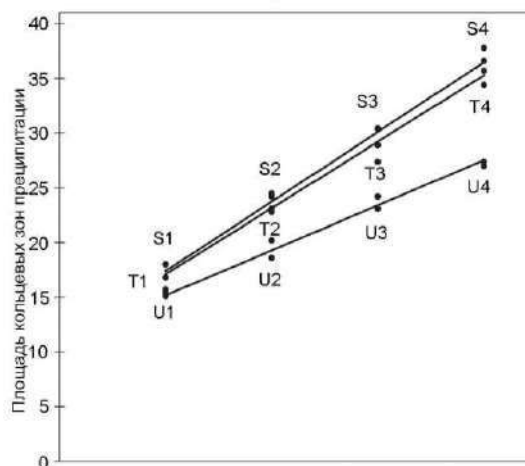
Вакцинанинг 1 дозасида НА нинг мкг даги микдорини фаоллик нисбатлари ва ишончлилик интервали чегараларини НА нинг фарз қилинаётган (15 мкг/доза) микдорига кўпайтириш орқали аниқланади. Натижалар 5.2.2-3-жадвалда келтирилган.

5.2.2-2-жадвал. – Дисперсион таҳлил

Вариация манбаи	Эркинлик даражаси	Квадратлар йиғиндиси	Ўртача квадрат	F-нисбат	Эҳтимолик
Чизиқли регрессия	3	1087,7	362,6	339,5	0,000
Кесишиш нуқтаси	2	3,474	1,737	1,626	0,237
Чизиқсизлик	6	5,066	0,844	0,791	0,594
Таъсир даражалари (гуруҳлар)	11	1096,2			
Қолдиқ вариация	12	12,815	1,068		
Умумий вариация	23	1109,0			

5.2.2-3-жадвал. – НА таркибини баҳолаш (мкг/доза)

	Қуйи чегара	Ҳисобланган қиймат	Юқори чегара
Вакцина T	13,4	14,3	15,3
Вакцина U	8,9	9,7	10,6



5.2.2-1-расм.

## 5.3. КВАНТЛАНГАН ЭФФЕКТЛАР

## 5.3.1. СИНАЛАЁТГАН ПРЕПАРАТНИ СТАНДАРТ ПРЕПАРАТ БИЛАН СОЛИШТИРИШДА ПРОБИТ-ТАҲЛИЛДАН ФОЙДАЛАНИШ

*in vivo* дифтерия профилактикаси учун вакцинанинг биологик фаоллигини миқдорий аниқлаш

Дифтерия (фараз қилинадиган фаоллиги 140 МЕ/флакон) профилактикаси учун вакцинани миқдорий аниқлаш стандарт препарат (аттестацияланган фаоллиги 132 МЕ/флакон) билан солиштириш орқали олиб борилди. Ушбу маълумотларга асосланиб, эквивалент дозалар тайёрланади ва тасодифий равишда Денгиз чўчкалари гуруҳларига киритилади. Маълум вақтдан сўнг, хайвонларни ўлимга олиб келувчи дифтерия токсини киритилади. Тирик қолган чўчкалар сони ҳисобга олинади. Олинган натижалар 5.3.1-1-жадвалда келтирилган.

5.3.1-1-жадвал. Дифтерия профилактикаси учун вакцина фаоллигини аниқлашда Денгиз чўчкаларида ўлимга олиб келадиган синов усули билан олинган дастлабки маълумотлар.

Стандарт препарат (S) Аттестацияланган фаоллик			Синалаётган препарат (T) Кутилаётган фаоллик		
Доза (МЕ/мл)	Касалланган хайвонлар сони	Тирик қолган хайвонлар сони	Доза (МЕ/мл)	Касалланган хайвонлар сони	Тирик қолган хайвонлар сони
1,0	12	0	1,0	11	0
1,6	12	3	1,6	12	4
2,5	12	6	2,5	11	8
4,0	11	10	4,0	11	10

Шундан сўнг, кузатувлар натижалари биринчи иш жадвалига ўтказилди, қолган устунлар 4.2.1-бўлимда келтирилган тавсияларга мувофиқ тўлдирилди. 5.3.1-2-жадвалда итерацион таҳлилнинг биринчи цикли натижалари келтирилган.

Кейин ҳар бир препарат учун охириги олтита устунларнинг маълумотлари қўшиб чиқилди, натижалар иккинчи иш жадвалига киритилди (5.3.1-3-жадвалга қаралсин). Қолган устунлар 4.2.1-4- ва 4.2.1-10-формула-

лар ёрдамида ҳисобланган маълумотлар билан тўлдирилади. Натижада, умумий бурчак коэффициенти  $b$  нинг 1.565 га тенг бўлган қиймати олинади.

Сўнгра, биринчи иш жадвалининг  $Y$  қийматлари  $a+bx$  қийматлари билан алмаштирилди ва иккинчи цикл бажарилди (5.3.1-5-жадвалга қаралсин).

Циклларни кетма-кет иккита цикл натижалари орасидаги фарқ етарлича кичик бўлмагунча такрорланади. Натижада, 5.3.1-5-жадвал шаклида келтирилган иккинчи иш жадвали олинади.

Чизиклилики текшириш 4.2.2-бўлимда кўрсатилганидек ўтказилди. Эркинлик даражаси 4 бўлган  $\chi^2$  қиймати  $0,851 + 1,070 = 1,921$  га тенг ва унга  $p = 0,750$  мос келади, бу эса статистик аҳамиятли эмас.

Чизиклиликтан оғиш статистик аҳамиятли бўлмаганлиги сабабли, параллелликдан оғишни текшириш ҳам, ўша бўлимда айtilганидек амалга оширилиши мумкин. Эркинлик даражаси бир бўлган  $\chi^2$  қиймати қуйидагича:

$$(16,71 + 17,27) - \frac{14,15^2}{5,89} = 0,001$$

унга  $p = 0,974$  мос келади, бу ҳам статистик аҳамиятли эмас.

Сўнгра 4.2.3. бўлимда кўрсатилганидек, фаоллик нисбатининг натурал логарифми ҳисоблаб чиқилади

$$M'_T = \frac{-1,721 - (-2,050)}{2,401} = 0,137$$

Кейин қуйидагилар топилади:

$$C = \frac{2,401^2 \times 5,893}{2,401^2 \times 5,893 - 1^2 \times 1,960^2} = 1,127$$

$$V = \frac{1}{18,37} + \frac{1}{17,96} = 0,110$$

Ишончлилиқ интервали чегараларининг натурал логарифми:

$$0,155 - 0,013 \pm \sqrt{0,127 \times (0,649 + 1,127 \times 0,036^2)} = 0,142 \pm 0,288$$

5.3.1-2-жадвал. – Итерациянинг биринчи цикли учун биринчи иш жадвали

Вакцина	Доза	$n$	$r$	$x$	$p$	$Y$	$\Phi$	$Z$	$y$	$w$	$wx$	$wy$	$wx^2$	$wy^2$	$wxy$
S	1,0	12	0	0,000	0,000	0	0,5	0,399	-1,253	7,64	0,00	-9,57	0,00	12,0	0,00
	1,6	12	3	0,470	0,250	0	0,5	0,399	-0,627	7,64	3,59	-4,79	1,69	3,00	-2,25
	2,5	12	6	0,916	0,500	0	0,5	0,399	0,000	7,64	7,00	0,00	6,41	0,00	0,00
	4,0	11	10	1,386	0,909	0	0,5	0,399	1,025	7,00	9,71	7,18	13,46	7,36	9,95
T	1,0	11	0	0,000	0,000	0	0,5	0,399	-1,253	7,00	0,00	-8,78	0,00	11,00	0,00
	1,6	12	4	0,470	0,333	0	0,5	0,399	-0,418	7,64	3,59	-3,19	1,69	1,33	-1,50
	2,5	11	8	0,916	0,727	0	0,5	0,399	0,570	7,00	6,42	3,99	5,88	2,27	3,66
	4,0	11	10	1,386	0,909	0	0,5	0,399	1,025	7,00	9,71	7,18	13,46	7,36	9,95

5.3.1-3-жадвал. – Итерациянинг биринчи цикли учун иккинчи иш жадвали

Вакцина	$\sum w$	$\sum wx$	$\sum wy$	$\sum wx^2$	$\sum wy^2$	$\sum wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
S	29,92	20,30	-7,18	21,56	22,36	7,70	7,79	12,58	20,64	0,68	-0,24	-1,36
T	28,65	19,72	-0,80	21,03	21,97	12,11	7,46	12,66	21,95	0,69	-0,03	-1,17

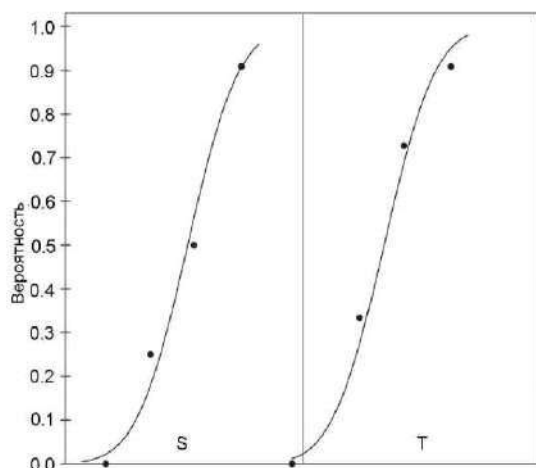
5.3.1-4-жадвал. – Итерациянинг иккинчи цикли учун биринчи иш жадвали

Вакцина	Доза	n	r	x	p	Y	Φ	Z	y	w	wx	wy	wx <sup>2</sup>	wy <sup>2</sup>	wxy
S	1,0	12	0	0,000	0,000	-1,36	0,086	0,158	-1,911	3,77	0,00	-7,21	0,00	13,79	0,00
	1,6	12	3	0,470	0,250	-0,58	0,279	0,336	-0,672	6,74	3,17	-4,53	1,49	3,04	-2,13
	2,5	12	6	0,916	0,500	0,15	0,561	0,394	-0,001	7,57	6,94	-0,01	6,36	0,00	-0,01
	4,0	11	10	1,386	0,909	0,93	0,824	0,258	1,260	5,07	7,03	6,39	9,75	8,05	8,86
T	1,0	11	0	0,000	0,000	-1,17	0,122	0,202	-1,769	4,20	0,00	-7,43	0,00	13,14	0,00
	1,6	12	4	0,470	0,333	-0,39	0,349	0,370	-0,430	7,23	3,40	-3,11	1,60	1,34	-1,46
	2,5	11	8	0,916	0,727	0,35	0,637	0,375	0,591	6,70	6,14	3,96	5,62	2,34	3,63
	4,0	11	10	1,386	0,909	1,13	0,870	0,211	1,311	4,35	6,03	5,70	8,36	7,48	7,90

5.3.1-5-жадвал. – Итерациянинг иккинчи цикли учун иккинчи иш жадвали

Вакцина	$\sum w$	$\sum wx$	$\sum wy$	$\sum wx^2$	$\sum wy^2$	$\sum wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
S	18,37	14,80	-2,14	14,85	17,81	5,28	2,93	7,00	17,56	0,81	-0,12	-2,05
T	17,96	12,64	-0,55	11,86	18,35	6,76	2,96	7,15	18,34	0,70	-0,03	-1,72

Антилогарифмни ҳисобланади ва топилган қийматни фарз қилинаётган фаоллик 140 МЕ/флакон га қўпайтириб, фаоллиكنинг 160,6 МЕ/флакон га тенг қиймати аниқланади, ҳамда 95 % ишончлиликл билан 121,0 дан 215,2 МЕ/флакон гача ишончлиликл интервали ҳосил қилинади.



5.3.1-1-расм.

### 5.3.2. СИНАЛАЁТГАН ПРЕПАРАТНИ СТАНДАРТ ПРЕПАРАТ БИЛАН СОЛИШТИРИШДА ЛОГИТ-ТАХЛИЛ ВА ТАХЛИЛНИНГ БОШҚА УСУЛЛАРИДАН ФОЙДАЛАНИШ

Ушбу бўлимда, 5.3.1-бўлимда келтирилган маълумотларни логит-тахлил ва ушбу типдаги “классик” усуллар ёрдамида қайта ишлаш натижалари тавсифланади. Келтирилган материал пробит-тахлил усулига муқобил сифатида эмас, балки мисол сифатида қабул қилиниши керак. Агар эгри чизик шаклини алмаштириш зарурати экспериментал маълумотлар ёки назарий ҳисоб-китоблар билан тасдиқланган бўлса ва фақат шу ҳолда эгри чизикнинг бошқа шакли қабул қилиниши мумкин (5.3.2-1-жадвалга қаралсин).

5.3.2-1-жадвал. – Таҳлилнинг муқобил усулларида фойдаланган ҳолда олинган натижалар

	Логит	Гомпит	Бурчак <sup>(*)</sup>
Φ	$\frac{1}{1 + e^{-Y}}$	$1 - e^{-e^Y}$	$\frac{1}{2} \sin Y + \frac{1}{2}$
Z	$\frac{e^{-Y}}{(1 + e^{-Y})^2}$	$e^{Y - e^Y}$	$\frac{1}{2} \cos Y$
Оғиш бурчаги b	4,101	2,590	1,717
χ <sup>2</sup> чизиклиликл	2,15	3,56	1,50
χ <sup>2</sup> параллелликл	0,0066	0,168	0,0010
Фаоллик	162,9	158,3	155,8
Қуйи чегара	121,1	118,7	122,6
Юқори чегара	221,1	213,3	200,7

$$* \begin{cases} \text{Агар } Y - \frac{1}{2}\pi, \text{ кейин } \Phi = 0 \text{ ва } Z = 0 \\ \text{Агар } Y + \frac{1}{2}\pi, \text{ кейин } \Phi = 1 \text{ ва } Z = 0 \end{cases}$$

### 5.3.3. ПРОБИТ-ТАХЛИЛ УСУЛИДАН ФОЙДАЛАНГАН ҲОЛДА ED<sub>50</sub> МОДДАНИ АНИҚЛАШ

Полиомиелит профилактикаси учун ичга қабул қилинадиган вакцина фаоллигини *in vitro* усулида миқдорий аниқлаш.

Полиомиелит профилактикасида ED<sub>50</sub> вакцинасини фермент билан боғлиқ иммунофермент таҳлил (ELISA) усули орқали миқдорий аниқлашда дастлабки вакцинанинг 50 мкл миқдорида 10 хил эритма (8 нусхада) ишлатилган. Олинган натижалар 5.3.3-1-жадвалда келтирилган.

Олинган натижалар биринчи иш жадвалига ўтказилади, қолган устунлари эса 4.2.1. бўлимда кўрсатилганидек тўлдирилади. 5.3.3-2-жадвалда итерация жараёнининг биринчи цикли натижалари келтирилган.

5.3.3-1-жадвал. – Эритмалар (дастлабки вакцинадан  $10^x$  мкл)

-3,5	-4,0	-4,5	-5,0	-5,5	-6,0	-6,5	-7,0	-7,5	-8,0
+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
+	+	+	+	-	+	-	-	-	-

Кейин ҳар бир препарат учун охирги олти устунларнинг маълумотлари қўшиб чиқилади ва натижалар иккинчи иш жадвалига киритилади (5.3.3-3-жадвалга қаралсин). Қолган устунлар 4.2.1-4- ва 4.2.1-10-формулалар ёрдамида ҳисобланган маълумотлар билан тўлдирилади. Натижада, умумий бурчак коэффициенти  $b$  нинг  $-0,295$  га тенг бўлган қиймати олинади.

Сўнгра, биринчи иш жадвалининг  $Y$  қийматлари  $a+bx$  қийматлари билан алмаштирилади ва иккинчи цикл бажарилади. Циклларни кетма-кет иккита цикл натижалари орасидаги фарқ етарлича кичик бўлмагунча такрорланади. Натижада иккинчи иш жадвали ҳосил қилинади (5.3.3-4-жадвал).

Чизиқлилиқни текшириш 4.2.2-бўлимда кўрсатилганидек амалга оширилади. Эркинлик даражаси 8 бўлган

$\chi^2$  қиймати 2,711 га тенг ва унга  $p = 0,951$  мос келади, бу эса статистик аҳамиятли эмас.

4.5. бўлимда тафсифланганидек, фаоллик нисбати баҳосини ушбу

$$M'_T = \frac{-(-7,931)}{-0,646} = -12,273$$

кўринишга келтириш мумкин. Қуйидагига эгамиз:

$$C = \frac{(-0,646)^2 \times 55,883}{(-0,646)^2 \times 55,883 - 1^2 \times 1,960^2} = 1,197$$

$$V = \frac{1}{19,39} = 0,052$$

Ишончлилиқ интервали чегараларининг логарифмлари қуйидагиларга тенг:

$$-14,692 - (-2,420) \pm \sqrt{0,197 \times (2,882 + 1,197 \times 0,009^2)} = -12,272 \pm 0,754$$

Бу баҳолар эритманинг  $\ln$  кўринишида ифодаланган. Фаоллик қийматини  $\ln(ED_{50})$ /мл кўринишдаги миқдорларда ҳосил қилиш учун, натижалар ушбу

$$-M'_T + \ln\left(\frac{1000}{50}\right)$$

кўринишдаги миқдорларга алмаштирилади. Одатда бундай турдаги вакцинанинг фаоллиги  $\log_{10}(ED_{50})$ /мл ўнли логарифм орқали ифодалангани учун, олинган натижаларни  $\ln(10)$  га бўлиш керак. Натижада, 95 % ли 6,30-6,96  $\log_{10}(ED_{50})$ /мл ишончлилиқ интервалида 6,63  $\log_{10}(ED_{50})$ /мл фаоллик қиймати ҳосил бўлади.

5.3.3-2-жадвал. – Итерациянинг биринчи цикли учун биринчи иш жадвали

Вак-цина	Доза	$n$	$r$	$x$	$p$	$Y$	$\Phi$	$Z$	$y$	$w$	$wx$	$wy$	$wx^2$	$wy^2$	$wxy$
$T$	$10^{-3,5}$	8	0	-8,06	0,000	0,00	0,5	0,399	-1,253	5,09	-41,04	-6,38	330,8	8,00	51,4
	$10^{-4,0}$	8	0	-9,21	0,000	0,00	0,5	0,399	-1,253	5,09	-46,91	-6,38	432,0	8,00	58,8
	$10^{-4,5}$	8	1	-10,36	0,125	0,00	0,5	0,399	-0,940	5,09	-52,77	-4,79	546,8	4,50	49,6
	$10^{-5,0}$	8	2	-11,51	0,250	0,00	0,5	0,399	-0,627	5,09	-58,63	-3,19	675,1	2,00	36,7
	$10^{-5,5}$	8	6	-12,66	0,750	0,00	0,5	0,399	0,627	5,09	-64,50	3,19	816,8	2,00	-40,4
	$10^{-6,0}$	8	7	-13,82	0,875	0,00	0,5	0,399	0,940	5,09	-70,36	4,79	972,1	4,50	-66,1
	$10^{-6,5}$	8	7	-14,97	0,875	0,00	0,5	0,399	0,940	5,09	-76,23	4,79	1140,8	4,50	-71,7
	$10^{-7,0}$	8	8	-16,12	1,000	0,00	0,5	0,399	1,253	5,09	-82,09	6,38	1323,1	8,00	-102,9
	$10^{-7,5}$	8	8	-17,27	1,000	0,00	0,5	0,399	1,253	5,09	-87,95	6,38	1518,9	8,00	-110,2
	$10^{-8,0}$	8	8	-18,42	1,000	0,00	0,5	0,399	1,253	5,09	-93,82	6,38	1728,2	8,00	-117,6

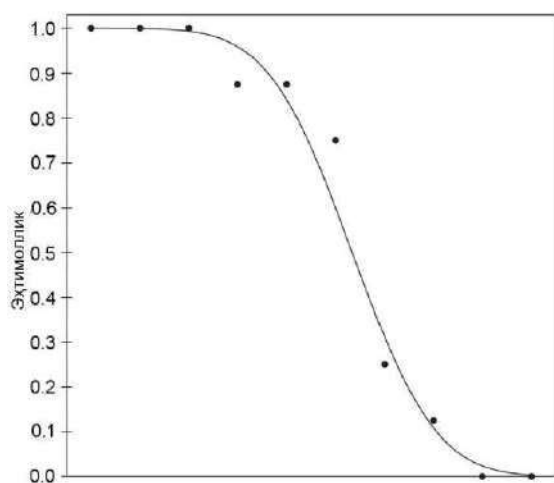
5.3.3-3-жадвал. – Итерациянинг биринчи цикли учун иккинчи иш жадвали

Вак-цина	$\sum w$	$\sum wx$	$\sum wy$	$\sum wx^2$	$\sum wy^2$	$\sum wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
$T$	50,93	-674,3	11,17	9484,6	57,50	-312,32	556,92	-164,43	55,05	-13,24	0,219	-3,690

5.3.3-4-жадвал. – Итерациянинг етарлича сондаги цикли учун иккинчи иш жадвали

Вак-цина	$\sum w$	$\sum wx$	$\sum wy$	$\sum wx^2$	$\sum wy^2$	$\sum wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
$T$	19,39	-238,2	0,11	2981,1	26,05	-37,45	55,88	-36,11	26,05	-12,28	0,006	-7,931





5.3.3-1-рассм.

#### 5.4. «ДОЗА-ТАБСИР» ЧЎЗИЛГАН СИГМАСИМОН ЭГРИ ЧИЗИҚЛАР

##### 5.4.1. ТЎРТ ПАРАМЕТРЛИ ЛОГИСТИК ЭГРИ ЧИЗИҚНИНГ ТАҲЛИЛИ

Қоқишолга қарши зардобнинг серологик усулда миқдорий аниқланиши.

3.4. бўлимда келтирилганидек, ушбу мисол берилган маълумотлар таҳлиlining «ягона» ёки «энг мақбул» усули сифатида эмас, балки «эхтимолий» усули учун машқ сифатида берилган. Адабиётлар рўйхатида келтирилган манбаларда кўплаб бошқа ёндашувлар келтирилган бўлиб, кўпчилик ҳолларда бу усуллар бўйича олинган натижалар орасидаги фарқ катта бўлмайди. Берилган маълумотлар таҳлиlining муқобил усуллари ва бошқа статистик ечимлар ҳақидаги қисқача мулоҳазалар 7.5. бўлимда келтирилган.

Қаттиқ фазали иммунофермент таҳлили (ELISA) ёрдамида Денгиз чўчкаларидан олинган антитазардобнинг миқдорий кўрсаткичлари стандарт зардоб (0,4 МЕ/мл.) билан солиштирилиб текширилган. Ҳар бир зардоб учун ўнта икки каррали эритмалар тайёрланади ва 96 та тешикли планшетнинг тешикларига қуйилди. Ҳар бир эритма учун икки мартадан текшириш ўтказилди. Кузатиш таъсир 5.4.1-1-жадвалда келтирилган.

Ушбу мисол кузатиш олиб борилаётган лабораториянинг кундалик тажрибаларни ўтказиш усуллари ишлаб чиқишда ҳосил қилинган 1 дан 3 гача (3.1.1-бўлимга қаралсин) шартларнинг бажарилишини тасдиқловчи ҳужжатга эга деган таҳминда келтирилмоқда. Бундан ташқари, лабораторияда синовдан ўтказилаётган препарат фаоллик баҳосининг юқори ва қуйи чегаралари стандарт препаратнинг чегараларига мос келишини тасдиқловчи ҳужжатга ҳам эга бўлиши керак.

5.4.1-1-жадвал. – Кузатилган эффектлар

Стандарт препарат S			Синалаётган препарат T		
Суюлтириш	1	2	Суюлтириш	1	2
1/10	2,912	2,917	1/10	3,017	2,987
1/20	2,579	2,654	1/20	2,801	2,808
1/40	2,130	2,212	1/40	2,401	2,450
1/80	1,651	1,638	1/80	1,918	1,963
1/160	1,073	0,973	1/160	1,364	1,299
1/320	0,585	0,666	1/320	0,861	0,854

1/640	0,463	0,356	1/640	0,497	0,496
1/1280	0,266	0,234	1/1280	0,340	0,344
1/2560	0,228	0,197	1/2560	0,242	0,217
1/5120	0,191	0,215	1/5120	0,178	0,215

Натижаларнинг графикда тасвирланиши маълумотлар жойлашишининг бирор бир ғайриоддий қонунияти мавжудлигини кўрсатмаяпти. Олинган маълумотларни логистика функциясига мослаштириш учун, қолдиқ хато боғлиқсиз ва унинг тақсимооти нормал тақсимоот деган фарздан фойдаланиб, мос компьютер дастуридан фойдаланилади. Бундай ҳолда ўрта  $\alpha$ ,  $\beta$  ва  $\delta$  параметрлар умумий бурчак коэффициенти ва умумий юқори ва қуйи асимптоталар билан тавсифланиши керак. Иккита эгри чизикнинг горизонтал жойлашишини тавсифлаш учун иккита  $\gamma_S$  ва  $\gamma_T$  қўшимча параметрлар талаб қилинади.

Юқорида айтиб ўтилган компьютер дастури ёрдамида олинган параметрлар қуйида келтирилган:

$$\alpha = 3,196 \quad \gamma_S = -4,307$$

$$\beta = 1,125 \quad \gamma_T = -4,684$$

$$\delta = 0,145$$

Бундан ташқари, эркинлик даражаси (гурӯх ичидаги вариация) 20 бўлган ( $s^2$ ) қолдиқ вариация 0,001429 га тенг бўлади.

Ишончлилиқ интервалини аниқлаш ҳамда параллеллик ва чизиклилиқка текшириш учун ( $u$ ) кузатилган таъсирлар чизикли бўлиб, кейин вазнли параллел чизиклар усули билан таҳлил қилиш учун компьютерга киритилади. Ушбу усул 4.2-бўлимда тавсифланган пробит таҳлил усулига жуда ўхшаш бўлиб, улар қуйидагича ўзгаради:

$$Y = \beta(x - \gamma) \quad y = Y + \frac{\left(\frac{u - \delta}{a - \delta}\right) - \Phi}{Z}$$

$$\Phi = \frac{1}{1 + e^{-Y}} \quad w = \frac{Z^2(a - \delta)^2}{s^2}$$

$$Z = \frac{e^{-Y}}{(1 + e^{-Y})^2}$$

Вазнларни ( $w$ ) ҳисобга олган ҳолда ўзгартирилган эффектларининг ( $y$ ) вазнли дисперсион таҳлил натижалари 5.4.1-2-жадвалда келтирилган.

5.4.1-2-жадвал. – Вазнли дисперсион таҳлил

Вариация манбаи	Эркинлик даражалари	$\chi^2$	Эҳтимолилик
Препаратлар	1	0,529653	0,467
Чизикли регрессия	1	6599,51	0,000
Нопараллеллик	1	0,0458738	0,830
Чизиксизлик	16	8,89337	0,918
Таъсир даражалари (гурӯхлар)	19	6608,98	0,000
қолдиқ вариация	20	20,0000	
Умумий вариация	39	6628,98	

Параллеллик ва ва чизиклиликдан сезиларли статистик оғишларнинг йўқлиги миқдорий аниқлаш натижалари фаоллиқни ҳисоблаш учун яроқли эканлигини тасдиқлайди. Юқори ва пастки асимптоталарнинг мослик шарти бажарилмаганда, чизикли ва/ёки параллелликдан статистик аҳамиятга эга бўлган оғишларни кутмаслик керак, чунки чизиклилик ва параллеллиқни текшириш тўрт параметрли логистика эгри чизиги модели таклиф этган тажриба маълумотларининг яроқчилигини тасдиқлайди. Ушбу дисперсион таҳлилда, киритилган алмаштиришлар натижасида, қолдиқ хато ҳар доим 1 га тенг бўлади. Бирок, бир жинсли эмаслик факторини ҳисоблаш мумкин (пробит моделига ўхшаш).

Синалаётган препаратнинг нисбий фаоллиги бу  $\gamma_S - \gamma_T$  нинг антилогарифмини ташкил қилади. Синов препаратининг ҳисобланган фаоллигини стандарт дори фаоллигига кўпайтирганда,  $1,459 \times 0,4 = 0,584$  МЕ/мл га тенг фаоллик баҳоси ҳосил қилинади. 4.2.3-2-формула қўллаш орқали 0,557 дан 0,612 МЕ/мл гача бўлган 95 % ли ишончлилик интервали топилади.

## 6. МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ НАТИЖАЛАРИНИНГ БИРЛАШТИРИЛИШИ

### 6.1. КИРИШ

Фармакопея талабларига мослаштириш учун кўпинча бир нечта миқдорий аниқлашларни амалга ошириш ва натижаларни бирлаштириш керак бўлади. Шу сабабли, натижаларни қандай ҳолларда бирлаш-тириш мумкин ва бу қандай амалга оширилади деган савол туғилади.

Иккита миқдорий аниқлаш, улардан бирининг бажарилиши иккинчисининг мумкин бўлган натижалари юзага келиш эҳтимолликларига таъсир қилмаса, бу ҳолда улар ҳақиқатдан ҳам боғлиқсиз деб ҳисобланиши мумкин. Бу шуни англатадики, битта миқдорий аниқлашни амалга ошириш жараёнида натижага таъсир қилиши мумкин бўлган барча муҳим омилларнинг тасодифий ҳатолари (масалан, стандарт ва синов дори воситаларини суюлтириш, биологик кўрсаткичларнинг сезгирлиги), бошқа миқдорий аниқлашда ушбу мос омилларнинг тасодифий ҳатоларига боғлиқ эмас. Шундай қилиб, стандарт препаратнинг янги ва сақланган эритмаларидан фойдаланган ҳолда кейинги кунларда ўтказилган миқдорий аниқлашлар бир-бирига боғлиқсиз эмас, яъни улар боғлиқ бўлади.

Боғлиқсиз миқдорий аниқлашлар натижаларини бирлаштиришнинг бир неча усуллари мавжуд бўлиб, улардан назарий жиҳатдан энг мақбули етарлича мураккаб ва уни амалиётда қўллаш қийин. Қуйида учта оддий аппроксимация (яқинлаштириш) усули тавсифланган; аммо, натижаларни бирлаштиришнинг зарурий шартлари бажарилса, бошқа усуллардан ҳам фойдаланиш мумкин.

Агар миқдорий аниқлаш маълумотлари параллел чизиклар ёки пробит-таҳлил моделига асосланган бўлса, у ҳолда фаоллиқнинг олинган қийматлари уларни бирлаштиришдан олдин логарифмик шаклда тақдим этилиши керак. Бирок, бурчак коэффициентлари модели ёрдамида олинган фаоллик қийматлари ўзгартиришсиз бирлаштирилади. Аввал айтиб ўтилган моделлар бурчак коэффициентлари моделига қараганда кўпроқ қўлланилганлиги сабабли, ушбу бўлимдаги формулаларда фаоллик нисбатининг натурал логарифминини билдирувчи  $M$  белги қўлланилади.  $M$  нинг ўрнига бурчак коэффи-

циентлари нисбати  $R$  ни қўйиб, бурчак коэффициентлари моделида фаоллиқни ҳисоблашдаги формулалардан фойдаланиш мумкин. Бирлаштиришдан олдин барча ўрганилган дориаларнинг фаоллик қийматлари белгиланган фаоллиққа мувофиқлаштирилиши керак.

### 6.2. МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ НАТИЖАЛАРИНИНГ ВАЗНЛИ БИРЛАШТИРИЛИШИ

Ушбу усулдан фақат қуйидаги шартлар бажарилгандагина фойдаланиш мумкин:

- 1) фаоллик қийматлари боғлиқсиз миқдорий аниқлашларда ҳосил қилинган бўлса;
- 2) миқдорий аниқлашларнинг ҳар бири учун  $C$  нинг қиймати 1 га яқин (бошқача айтганда, 1,1 дан кам);
- 3) муайян қолдиқ ҳатоларининг озодлик даражалари сони 6 дан кам бўлмаслиги керак, аммо унинг 15 дан катта бўлиши мақсадга мувофиқдир;
- 4) фаоллиқ қийматларининг алоҳида қийматлари бир жинсли тўплам ҳосил қилса (6.2.2 бўлимига қаралсин).

Агар ушбу шартлар бажарилмаса, натижаларни вазнли бирлаштириш усулидан фойдаланиб бўлмайди. Бундай ҳолда тахмин қилинадиган фаоллик сифатида кейинги миқдорий аниқлашларда фойдаланиладиган, ўртача фаоллиқнинг энг яхши баҳосини топиш учун 6.3. бўлимда тавсифланган усулдан фойдаланиш мумкин.

#### 6.2.1. ВАЗНЛИ КОЭФФИЦИЕНТЛАРНИ ҲИСОБЛАШ

Фараз қилайлик,  $n'$  миқдорий аниқланишлар амалга оширилган бўлсин, бу жараёнда  $M$  нинг  $n'$  та қийматлари тегишли ишончлилик интерваллари билан олинган бўлсин. Ҳар бир миқдорий аниқлаш учун юқори қийматдан пастки қийматни айириш орқали  $L$  логарифмик ишончлилик интервал ҳисобланади.  $M$  нинг ҳар бир қиймати учун  $M$  вазн қуйидаги 6.2.1-1-формула билан ҳисобланади,

$$W = \frac{4t^2}{L^2} \quad (6.2.1. -1)$$

бу ерда;  $t$ -ишончлилик интервалини аниқлашда фойдаланиладиган қиймат.

#### 6.2.2. ФАОЛЛИК БАҲОСИНИНГ БИР ЖИНСЛИЛИГИ

Фаоллик баҳосининг бир жинслилиги қуйидагича аниқланади.  $M$  нинг ҳар бир қиймати билан унинг вазнли ўртача қиймати орасидаги фарқ квадратга оширилиб, мос вазнга кўпайтирилади ва барча миқдорий аниқлашлар бўйича йиғилади. Натижада, тахминан  $\chi^2$  миқдор (8.3-жадвалга қаралсин) каби тақсимланган ва фаоллик баҳоларининг натурал логарифмлари тўпламининг бир жинслилигини баҳолаш учун фойдаланиш мумкин бўлган статистик қатор ҳосил қилинади:

$$\chi^2 \approx \sum_{n'} W (M - \bar{M})^2, \text{ бу ерда } \bar{M} = \frac{\sum WM}{\sum W} \quad (6.2.2. -1)$$

Агар  $\chi^2$  нинг ҳисобланган қиймати,  $(n' - 1)$  озодлик даражаси учун жадвалдаги мос қийматидан кичик бўлса, у ҳолда фаоллик бир жинсли бўлади ҳамда фаоллиқнинг ўртача қиймати ва 6.2.3. бўлимдаги метод ёрдамида ҳисобланган ишончлилик интерваллари асосли бўлади.

Агар статистик қаторнинг ҳисобланган қиймати жадвалдагидан катта бўлса, фаоллик бир жинсли бўлмайди. Бу шуни билдирадики,  $M$  нинг алоҳида баҳолари орасидаги фарқ, ишончлилик интервали чегаралари баҳоларидан келиб чиқиб, кутилиши мумкин бўлган сондан катта. Яъни, миқдорий аниқлашлар ўртасида сезиларли ўзгарувчанлик мавжуд. Бундай ҳолда, 6.1-бўлимдаги 4-шарт бажарилмайди ва 6.2.3-бўлимдаги формулаларни қўллаб бўлмайди. Бунинг ўрнига 6.2.4-бўлимда келтирилган формула-лардан фойдаланиш мумкин.

### 6.2.3. ВАЗНЛИ ЎРТАЧА ҚИЙМАТ ВА ИШОНЧЛИЛИК ИНТЕРВАЛИ ЧЕГАРАЛАРИНИ ҲИСОБЛАШ

Ҳар бир миқдорий аниқлаш учун  $WM$  қийматлар ҳисобланиб, уларнинг йиғиндисини барча миқдорий аниқлашларнинг умумий вазнига бўлинади. Натижада вазнли ўртача фаоллик логарифми ҳосил қилинади:

$$\bar{M} = \frac{\sum WM}{\sum W} \quad (6.2.3. -1)$$

Ўртача фаоллик натурал логарифмининг стандарт хатолиги жами вазнга тескари миқдор квадрат илдизи сифатида ҳисобланади:

$$s_{\bar{M}} = \sqrt{\frac{1}{\sum W}} \quad (6.2.3. -2)$$

Ишончлилик интервалининг тақрибий чегаралари ушбу

$$\bar{M} \pm t \times s_{\bar{M}} \quad (6.2.3. -2)$$

формулада олинган қийматнинг антилогарифмларига тенг, бунда эркинлик даражалари сони  $t$  алоҳида миқдорий аниқлашлар хатоликлари ўртача квадрат-ларининг эркинлик даражалари йиғиндисига тенг.

### 6.2.4. СИНОВЛАР ОРАСИДАГИ ВА УЛАР ИЧИДАГИ ДИСПЕРСИЯЛАРГА АСОСЛАНГАН ВАЗНЛИ ЎРТА ҚИЙМАТ ВА ИШОНЧЛИЛИК ИНТЕРВАЛИ ЧЕГАРАЛАРИ

Бир нечта марта такрорланган миқдорий аниқлаш натижалари бирлаштирилганда  $\chi^2$  қиймат статистик аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Бундай ҳолатда, ҳосил қилинган вариация икки қисмдан иборат бўлади:

- битта синов чегараларидаги вариация  $s_M^2 = 1/W$ ;
- синовлар орасидаги вариация:

$$s_M^2 = \frac{\sum (M - \bar{M})^2}{n'(n' - 1)}$$

бу ерда  $\bar{M}$  - вазнли бўлмаган ўртача қиймат.

Вариациянинг биринчи қисми битта миқдорий аниқлашдан иккинчисига ўзгаради, иккинчиси эса барча  $M$  лар учун умумий бўлади.

У ҳолда  $M$  нинг ҳар бир қиймати учун ушбу

$$W' = \frac{1}{s_M^2 + s_{\bar{M}}^2}$$

ваззли коэффициент ҳисобланади ва у 6.2.3-бўлимдаги  $W$  қийматини алмаштиради; бу ҳолда  $t$  тақрибан 2 га тенг.

### 6.3. МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ НАТИЖАЛАРИНИНГ ВАЗНЛИ БЎЛМАГАН БИРЛАШТИРИЛИШИ

Биологик усуллар билан  $n^1$  та миқдорий аниқлашда  $M$  нинг қийматлари учун  $n^1$  та баҳоларни бирлаштиришнинг энг оддий усули ўртача қийматни ҳисоблаш ва стандарт оғишнинг баҳосини:

$$s_M^2 = \frac{\sum (M - \bar{M})^2}{n'(n' - 1)} \quad (6.3. -1)$$

формула бўйича, ишончлилик интервали чегараларини:

$$\bar{M} \pm ts_{\bar{M}} \quad (6.3. -2)$$

формула бўйича ҳисоблашдир, бу ерда  $t$  нинг эркинлик даражаси  $(n'-1)$  га тенг. Одатда  $M$  нинг қийматлари баҳолари сони  $n_1$  кичик,  $t$  нинг қиймати эса, мос ҳолда, етарлича катта бўлади.

### 6.4. ВАЗНЛИ ЎРТАЧА ФАОЛЛИКНИ ИШОНЧЛИЛИК ИНТЕРВАЛИ БИЛАН АНИҚЛАНИШИГА МИСОЛ

6.4-1-жадвалда битта препаратнинг фаоллигига олтига боғлиқсиз баҳолар, шунингдек уларнинг 95 % ишончлилик интерваллар ва уларнинг хатоликлари дисперсиялари учун эркинлик даражаси келтирилган. 6.2-бўлимда тавсифланган 1-, 2- ва 3-шартлар бажарилган. Фаолликнинг натурал логарифми ва вазнлар 6.2-бўлимда кўрсатилганидек ҳисобланган.

6.4-1-жадвал. – Олтига боғлиқсиз миқдорий аниқлашларнинг фаоллик ва ишончлилик интерваллари

Фаоллик баҳоси (МЕ/флак-кон)	Қуйи чегара (МЕ/флак-кон)	Юқори чегара (МЕ/флак-кон)	Озодлик даражалари сони	Фаолликнинг натурал логарифми $M$	Вазн $W$
18 367	17 755	19 002	20	9,8183	3777,7
18 003	17 415	18 610	20	9,7983	3951,5
18 064	17 319	18 838	20	9,8017	2462,5
17 832	17 253	18 429	20	9,7887	4003,0
18 635	17 959	19 339	20	9,8328	3175,6
18 269	17 722	18 834	20	9,8130	4699,5

Фаоллик баҳосининг бир жинслилиги 6.2.2-1 формула бўйича ҳисобланади, натижада эркинлик даражаси 5 бўлгандаги  $\chi^2$  миқдорнинг 4,42 га тенг қиймати ҳосил қилинади. Ушбу натижа статистик аҳамиятга эга эмас ( $p = 0,49$ ) ва натижада вазнли ўртача фаоллик баҳосини қўллаш учун барча шартлар бажарилади.

Вазнли ўртача фаоллик 6.2.3-1-формула бўйича ҳисобланади ва натижада 9,8085 қиймат ҳосил қилинади.

6.2.3-2-формуладан фойдаланиб, 0,00673 га тенг стандарт оғиш ҳисоблаб чиқилади ва 6.2.3-3 формуладан фойдаланиб, 9.7951 дан 9.8218 гача бўлган 95 %

ишончлилик интервали топилади, бу ерда  $t$  нинг озодлик даражаси 120 га тенг.

Антилогаритмни ҳисоблаш орқали, 95 % ишончлилик интервали 17,946 дан 18,431 МЕ/флакон гача бўлганда фаолликнинг 18,137 МЕ/флакон га тенг қиймати ҳосил қилинади.

## 7. ҚЎШИМЧАЛАР

Фармакопея бўлимидаги натижаларни таҳлил қилишда қўлланиладиган статистик усуллар ҳақида тўлиқ маълумот беришнинг имкони йук. Шунга қарамай, ушбу бўлимда тавсифланган усуллар қўллаб фармакопея мақсадларининг талабларига жавоб беради. Ушбу бўлимда муқобил ёки умумий статистик таҳлил усуллари ҳақида батафсилроқ маълумот беришга ҳаракат қилинган. Манфаатдор томонлар ушбу мавзу бўйича ихтисослашган адабиётларга мурожаат қилишлари мумкин. Статистик таҳлилни махсус усулларида фойдаланилганда малакали мутахассисларга мурожаат қилиш мақсадга мувофиқдир.

### 7.1. УМУМИЙ ЧИЗИҚЛИ МОДЕЛЛАР

Ушбу бўлимда келтирилган усуллар умумий чизикли моделлар доирасида тавсифланиши мумкин (ёки пробит ва логит таҳлил усуллари киритиш учун умумлаштирилган чизикли моделлар). Барча усулларнинг тамойили,  $X$  структуранинг чизикли матричасини (ёки режа матричасини) қуришга асосланган бўлиб, унда ҳар бир сатр кузатув натижаларини ифода қилади ва ҳар бир устун чизикли факторлардан (дори, блок, устун, доза) биридир. Масалан, 5.1.2-бўлимда кўриб чиқилган Лотин квадрат схемасида, бундай матрица 36 қатор ва 13 устундан иборат бўлган эди. Препаратларнинг ҳар бири учун битта устун, дозалар учун битта устун, биринчи блокдан ташқари ҳар бир блок учун бешта устун ва биринчисидан ташқари ҳар бир қатор учун бешта устун. Барча устунлар, дозалар учун устундан ташқари, ушбу кузатув берилган фактор билан боғлиқ ёки боғлиқ эмаслигига қараб 0 ёки 1 билан тўлдирилади.  $Y$  вектори кузатув натижалари билан тўлдирилган (ўзгаришлар билан). Изланаётган параметрлар  $X^T X^{-1} X^T Y$  формула орқали ҳисобланади, шундан сўнг фаоллик  $m$  нинг баҳоси тегишли параметрларнинг нисбати сифатида осонгина ҳосил қилинади.

$$m_L, m_U = \frac{\left[ m - \frac{g v_{12}}{v_{22}} \pm \frac{ts}{b} \sqrt{v_{11} - 2m v_{12} + m^2 v_{22} - g(v_{11} - \frac{v_{12}^2}{v_{22}})} \right]}{1 - g}$$

бу ерда  $g = \frac{t^2 s^2 v_{22}}{b^2}$  га тенг,  $v_{11}, v_{12}$  лар мос равишда сурат ва маҳраж дисперсиялари қўпайтувчилари,  $v_{12}$  вариация қўпайтувчиси. Бу қўпайтувчиларни  $(X^T X)^{-1}$  матрицадан тўғридан-тўғри ёки

$$Var(a_1 - a_2) = Var(a_1) + Var(a_2) - 2Cov(a_1, a_2)$$

ва

$$Cov(a_1 - a_2, b) = Cov(a_1, b) - Cov(a_2, b)$$

эканлигини ҳисобга олиб ҳисоблаш мумкин.

Таркибий қисмлари тўлиқ ажраладиган тўлиқ дисперсион таҳлил бироз мураккаброқ, чунки у  $X$  матрицани қайта кўриб чиқишни ўз ичига олади. Бу

ҳолда матрицага параллеллик ва чизиклилик тахминларини заифлаштириш учун устунлар қўшилади, шундан сўнг чизиклилик фаразини текшириш мумкин. Квантланган эффектларга асосланган миқдорий аниқланишлар ўтказилганда, препаратлар таъсирлари  $n \ln \Phi(a_i + bx) + (n - r) \ln(1 - \Phi(a_i + bx))$  нинг гуруҳлар бўйича йиғиндиларини максималлаштириш орқали чизикли факторлар (эгри чизикнинг ордината ўқидан ажратган кесмалари  $a_S, a_T$  ва бошқалар; умумий бурчак коэффициент  $b$ ) топилади, бу ерда  $x$  -дозанинг натурал логарифми ( $\ln(\text{доза})$ ),  $\Phi$  - тақсимотнинг шаклини аниқлайди ва  $i \in \{S, T, \dots\}$

### 7.2. ДИСПЕРСИЯНИНГ БИРЖИНСЛИ ЭМАСЛИГИ

Дисперсиянинг бир жинсли эмаслик муаммосини ҳар доим ҳам эффектни оддий ўзгартириш орқали ҳал қилиб бўлмайди. Бундай ҳолда, ушбу муаммони ҳал қилишнинг мумкин бўлган усулларида бири вазнли чизикли регрессия усулини қўллашдир. Объектив баҳолаш учун кузатув натижаларининг вазнлари хатоларнинг дисперсиясига тескари пропорционал қилиб олинади. Хатолар дисперсиясининг ҳақиқий қиймати ҳар доим ҳам маълум эмаслиги сабабли, вазнларни чизикли итератив процедура ёрдамида танлаш мумкин. Бироқ, ишончлилик интервалларини ҳисоблашда қўшимча муаммолар пайдо бўлади.

### 7.3. КЕСКИН АЖРАЛАДИГАН ҚИЙМАТЛАР ВА РОБАСТ (БАРҚАРОР) УСУЛЛАР

Ушбу бўлимда келтирилган энг кичик квадратлар усулининг камчилиги унинг маълумотларни ўртача қийматдан кескин оғишларига нисбатан юқори сезгирлигидир. Кўриниб турган бундай хатолик ҳисоблаш натижаларини бутунлай бузиши мумкин. Ушбу муаммо кўпинча маълумотлар тўпламидан ажралиб турадиган қийматларни олиб ташлаш орқали ҳал қилинади. Бундай ёндашув маълумотларнинг субъектив чиқариб ташлашига олиб келади, бу эса ҳар доим ҳам тўғри ва хавфсиз эмас. Кузатувнинг аниқ натижасини кескин ажралиб туриши ёки ажралмаслиги бўйича умумий тавсиялар бериш жуда қийин. Шу сабабдан бир қатор робаст (барқарор) таҳлил усуллари пайдо бўлган ва ривожланган. Тахмин қилинган қийматдан сезиларли фарқ қиладиган натижаларга кам вазн берилиши ҳисобига ушбу усуллар ташлаб юборишларга нисбатан кам сезгирдир. Бундай ҳолда, ишончлилик интервалларини ҳисоблаш, шунингдек, хатоларни минималлаштириш учун мос функцияни аниқлаш билан боғлиқ бир қатор янги муаммолар пайдо бўлади.

### 7.4. КОРРЕЛЯЦИЯЛАНУВЧИ ХАТОЛИКЛАР

Амалий нуқтаи назардан тўлиқ рандомизациялаштириш ҳар доим ҳам мумкин эмас ёки баъзи ҳолларда эса жуда мақбул эмас. Шу сабабли, суялти-ришлар серияларининг чегаралардаги кетма-кет дозалар учун корреляцияланадиган хато тез-тез учраб туради ва бу ишончлилик интервалларини кескин торайишига олиб келади. Автокорреляциянинг ушбу таъсирини баҳолашга имкон берадиган бир нечта усуллар мавжуд.

## 7.5. «ДОЗА-ТАБСИР» БОҒЛИҚЛИГИНИНГ ЧЎЗИЛГАН НОЧИЗИҚЛИ ЭГРИ ЧИЗИҚЛАРИ

«Доза-табсир» боғлиқлигининг чўзилган чизиксиз эгри чизикларининг статистик таҳлили, профессионал ёндашув орқали топиладиган ечимларни талаб қиладиган махсус саволларни келтириб чиқаради. Бундай саволларнинг баъзилари куйида келтирилган.

- 1) Аввалроқ, тўрт параметрли логистика функциясида фойдаланган ҳолда таҳлил қилишга мисол келтирилган эди. Аммо, бу ҳолда сигмасимон шаклдаги графикка эга бўлган бошқа функцияларга мос келадиган моделлар ҳам қўлланилади. Масалан, қўшимча ассиметрия параметрларини ўз ичига олган модел тавсия этилиши мумкин.
- 2) Дисперсиянинг бир жинсли эмаслиги табсир қийматларининг кенг диапазонда тақсимланган ҳолларида кўп учрайди. Агар статистик таҳлилда бир жинсли эмаслик эътиборга олинмаса, талқин қилинган натижаларнинг баҳолари нотўғри бўлиши ва нотўғри хулосага олиб келиши мумкин. Хатоликлар дисперсияларига тескари миқдор вазнларидан фойдаланиш усулини кузатишдаги чекли сондаги такрорланишлар ҳолати учун тадбиқ қилиб бўлмайди. Бундай ҳолда дисперсиянинг табсир ўртача қийматига боғлиқлигини ифодаловчи функциядан фойдаланиш яхшироқ бўлади.
- 3) Боғлиқлиқнинг статистик модел мослиги графигини келтириш процедураси, дисперсиялар ва табсир қийматлари диапозони ҳақидаги тахминларга боғлиқ ҳолда, турли хил баҳоларни беради.
- 4) Аслини олганда, миқдорий аниқлашда турли хил препаратлар учун табсирнинг пастки ва юқори чегараларининг эквивалентлиги ҳар бир серияни миқдорий аниқлаш пайтида тўғридан-тўғри текширилиши мумкин. Бироқ, ушбу аниқлашларни талқин қилиш билвосита бўлиши мумкин. Масалан, соддалаштирилган таҳлил усули (5.4.1-расмга қаралсин) ёрдамида ўтказилган чизиклилик ва параллеллиқни текшириш табсирнинг қуйи ва юқори чегараларининг эквивалентлиги ва тўғрилигини билвосита баҳосини ўз ичига олади.
- 5) Миқдорий аниқлашнинг кўплаб усуллари “назорат тажрибаси” дан фойдаланишни ўз ичига олади, ҳамда уларнинг натижалари табсирнинг юқори ва/ёки қуйи чегараларини аниқлашга мўлжалланган. Бироқ, ушбу чегараларнинг қийматлари, кенгайтирилган чизикли бўлмаган “доза-табсир” боғлиқлик графикаларига асосланган статистик моделларни қўллаш пайтида аниқланадиган қийматлар билан солиштириб бўлмайдиган даражада бўлиши мумкин.
- 6) 5.4.1-мисол сифатида келтирилган статистик таҳлилининг соддалаштирилган усули баҳонинг ишончлилик интервалининг тақрибий баҳосини кузда тутати. Бундай ҳолда, бошқа усуллардан, масалан, тўлиқ аниқланган модел учун номувофик қийматларга эга бўлган интерваллар усулидан фойдаланиш мумкин. Шундай қилиб, ҳар бир синалаётган препарат учун қийматларнинг бутун диапозони бўйлаб тарқаладиган эффектив миқдорий аниқлашлардаги одатий натижалар учун барча таҳлил усуллари ўхшаш натижаларни беради.

## 7.6. «ДОЗА-ТАБСИР» БОҒЛИҚЛИГИ ЭГРИ ЧИЗИҚЛАРИНИНГ ПАРАЛЛЕЛ ЭМАСЛИГИ

«Доза-табсир» боғлиқлигининг ўхшашлиги “суялтириш тамойили” га асосланган деб қараш мумкин бўлган миқдорий аниқлаш натижаларини баҳолашдаги асосий талаб ҳисобланади ва, демак, шунга мос равишда нисбий фаоллик натижаларини баҳолари ишончли бўлади (3.1.1-бўлимга қаралсин).

Ушбу талабга мувофиқлик, одатда, стандарт ва синов препаратлар учун график тасвирланган «доза-табсир» боғлиқлик эгри чизикларида статистик жиҳат-дан муҳим фарқ йўқлиги билан аниқланади. Қолдиқ хатонинг охиригача баҳоланмаслиги параллеллик ва/ёки чизиклиликдан статистик аҳамиятга эга оғиш мавжудлиги сабабли миқдорий аниқлаш натижаларининг кўпчилигини чиқариб ташланишига олиб келиши мумкин. Бундай ҳоллар кўпинча мос келмайдиган тадқиқот режасини ёки мос келмайдиган таҳлил натижаларини танлашдаги артефактни ўзида акс эттиради. Тадқиқот режасига киритилган кичик ўзгаришлар, аксарият ҳолларда, қолдиқ хатолик баҳосини сезиларли даражада тузатиши мумкин. Шунингдек, ушбу вазиятда, агар ўтказиш имкон бўлса, етарли сондаги такрор миқдорий аниқлашни ўтказиш ёрдам бериши мумкин. Агар тегишли қолдиқ хатолигини баҳолаш ҳар бир аниқ миқдорий аниқлаш учун амалга ошириш мумкин бўлмаса, масалан, бунинг имкони бўлмаса ёки амалда мақсадга мувофиқ бўлмаса, миқдорий аниқлаш услубларининг валидацияси жараёнида қолдиқ хатолигининг аниқроқ баҳоланиши амалга оширилиши мумкин.

Миқдорий аниқлашнинг таҳлил тизими, табсирнинг табиати туфайли параллел эмасликдан кичик оғишларни аниқлаш учун зарур бўлган аниқликка эга бўлган ҳолатлар ҳам бўлиши мумкин. Агар нопараллеллик ҳақиқий бўлса, у ҳолда муаммонинг тегишли ечимини ишлаб чиқиш ва қўллаш керак. Ушбу муаммони ҳал қилиш учун, масалан, таркиби синов препаратига (“параллел” равишда) мос келадиган стандарт доридан фойдаланиш талаб қилиниши мумкин. Агарда миқдорий аниқлашнинг таҳлил тизими стандарт ёки синов препарат воситаларининг аниқланмайдиган таркибий қисмларига ноаниқ жавоб берадиган бўлса, у ҳолда муаммонинг ечими дориларнинг бошқа таркибий қисмларига табсирчан бўлмаган янада аниқ таҳлил тизимидан иборат бўлади. Ушбу фундаментал муаммоларни ҳал қилиш учун оддий умумқўлланиладиган статистик усуллар мавжуд эмас. Статистик мутахассисларнинг ёрдамига таяниб, ҳар бир ҳолатда мос усулларни танлаш мумкин.

## 8. ЖАДВАЛЛАР ВА ГЕНЕРАЦИЯЛАШ ТАРТИБИ

Ушбу бўлимда эркинлик даражаларининг энг кўп учрайдиган сонлари учун критик қийматларни кўрсатувчи жадваллар келтирилган. Агар керакли қиймат жадвалда бўлмаса, тўлиқ жадвалларга мурожаат қилиш керак бўлади. Жадваллар ўрнига ишлатилиши мумкин бўлган статистик функциялар кўплаб компьютер дастурларига киритилган. Шу билан бир қаторда, ҳар бир жадвалдан кейин берилган генерациялаш процедураларидан ҳам фойдаланиш мумкин, бу эса берилган статистик қаторга ва берилган озодлик даражаси сонига мос эҳтимоллиқни ҳисоблаш имконини беради.

8.1.  $F$  - ТАҚСИМОТ

Агар олинган қиймат 8.1-1-жадвалда келтирилган қийматдан катта бўлса, у ҳолда бу қиймат сезиларли (юқори сатрлар,  $p = 0,05$ ) ёки жуда сезиларли (пастки сатрлар,  $p = 0,01$ ) деб ҳисобланади.  $df1$  - суратнинг эркинлик даражаси сони,  $df2$  - маҳражнинг эркинлик даражаси сони.

Генерациялаш тартиби. Фараз қилайлик  $F$  сон  $F$ -нисбатга тенг бўлсин,  $df1$  ва  $df2$  лар юқорида тавсифланганидек қийматларга эга бўлсин.  $\pi = 3,14159265358979 \dots$  У ҳолда  $p$ -қийматни генерациялаш 8.1-2-жадвалда келтирилган тартиб бўйича амалга оширилади.

8.1-1-жадвал. –  $F$ -тақсимоотнинг критик қийматлари

$df1 \rightarrow$	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	20	$\infty$
$df2 \downarrow$												
10	4,965 10,044	4,103 7,559	3,708 6,552	3,478 5,994	3,326 5,636	3,217 5,386	3,072 5,057	2,978 4,849	2,913 4,706	2,845 4,558	2,774 4,405	2,538 3,909
12	4,747 9,330	3,885 6,927	3,490 5,953	3,259 5,412	3,106 5,064	2,996 4,821	2,849 4,499	2,753 4,296	2,687 4,155	2,617 4,010	2,544 3,858	2,296 3,361
15	4,543 8,683	3,682 6,359	3,287 5,417	3,056 4,893	2,901 4,556	2,790 4,318	2,641 4,004	2,544 3,805	2,475 3,666	2,403 3,522	2,328 3,372	2,066 2,868
20	4,351 8,096	3,493 5,849	3,098 4,938	2,866 4,431	2,711 4,103	2,599 3,871	2,447 3,564	2,348 3,368	2,278 3,231	2,203 3,088	2,124 2,938	1,843 2,421
25	4,242 7,770	3,385 5,568	2,991 4,675	2,759 4,177	2,603 3,855	2,490 3,627	2,337 3,324	2,236 3,129	2,165 2,993	2,089 2,850	2,007 2,699	1,711 2,169
30	4,171 7,562	3,316 5,390	2,922 4,510	2,690 4,018	2,534 3,699	2,421 3,473	2,266 3,173	2,165 2,979	2,092 2,843	2,015 2,700	1,932 2,549	1,622 2,006
50	4,034 7,171	3,183 5,057	2,790 4,199	2,557 3,720	2,400 3,408	2,286 3,186	2,130 2,890	2,026 2,698	1,952 2,563	1,871 2,419	1,784 2,265	1,438 1,683
$\infty$	3,841 6,635	2,996 4,605	2,605 3,782	2,372 3,319	2,214 3,017	2,099 2,802	1,938 2,511	1,831 2,321	1,752 2,185	1,666 2,039	1,571 1,878	1,000 1,000

8.1-2-жадвал. –  $F$ -тақсимоот учун генерация тартиби

Агар $df1$ жуфт сон $x = df1/(df1 + df2/F)$	Агар $df1$ жуфт бўлмаса ва $df2$ жуфт сон $x = df2/(df2 + df1 \times F)$	Агар $df1$ ва $df2$ жуфт бўлмаса $x = \text{atn}(\text{sqr}(df1 \times F/df2))$
$s = 1$	$s = 1$	$cs = \cos(x)$
$t = 1$	$t = 1$	$sn = \sin(x)$
2 – босқич $df1 - 2$ учун $i = 2$	2 – босқич $df2 - 2$ учун $i = 2$	$x = x/2$
$t = t \times x \times (df2 + i - 2)/i$	$t = t \times x \times (df1 + i - 2)/2$	$s = 0$
$s = s + t$	$s = s + t$	$t = sn \times cs/2$
next $i$	next $i$	$v = 0$
$p = s \times (1 - x)^{(df2/2)}$	$p = 1 - s \times (1 - x)^{(df1/2)}$	$w = 1$
		2 – босқич $df2 - 1$ учун $i = 2$
		$s = s + t$
		$t = t \times i/(i + 1) \times cs \times cs$
		next $i$
		2 – босқич $df1 - 2$ учун $i = 1$
		$v = v + w$
		$w = w \times (df2 + i)/(i + 2) \times sn \times sn$
		next $i$
		$p = 1 + (t \times df2 \times v - x - s)/\pi \times 4$

8.2.  $t$  - ТАҚСИМОТ

Агар олинган қиймат 8.2-1-жадвалда келтирилган қийматдан катта бўлса, у ҳолда бу қиймат сезиларли (юқори сатрлар, ( $p = 0,05$ )) ёки жуда сезиларли (пастки сатрлар, ( $p = 0,01$ )) деб ҳисобланади.

Генерациялаш тартиби.  $t$  нинг берилган қиймати учун озодлик даражаси  $df$  бўлганда  $p$ -қиймат 8.1. бўлимда келтирилган тартиб ёрдамида топилиши мумкин, бу ерда  $F = t^2$ ,  $df_1 = 1$ ,  $df_2 = df$ .

8.2-1-жадвал. —  $t$ -тақсимотнинг критик қийматлари

$df$	$p = 0,05$	$p = 0,01$	$df$	$p = 0,05$	$p = 0,01$
1	12,706	63,656	22	2,074	2,819
2	4,303	9,925	24	2,064	2,797
3	3,182	5,841	26	2,056	2,779
4	2,776	4,604	28	2,048	2,763
5	2,571	4,032	30	2,042	2,750
6	2,447	3,707	35	2,030	2,724
7	2,365	3,499	40	2,021	2,704
8	2,306	3,355	45	2,014	2,690
9	2,262	3,250	50	2,009	2,678
10	2,228	3,169	60	2,000	2,660
12	2,179	3,055	70	1,994	2,648
14	2,145	2,977	80	1,990	2,639
16	2,120	2,921	90	1,987	2,632
18	2,101	2,878	100	1,984	2,626
20	2,086	2,845	$\infty$	1,960	2,576

Берилган  $df$  эркинлик даражаси учун  $t$ -қийматни ( $p = 0,05$  бўлганда) 8.2-2- жадвалдаги процедура орқали топиш мумкин, улар 6 та касргача аниқ бўлиши керак.

8.2-2-жадвал.  $t$ -тақсимот учун генерациялаш тартиби

$$t = \frac{1,959964 + 2,37228/df + 2,82202/df^2 + 2,56449/df^3 + 1,51956/df^4 + 1,02579/df^5 + 0,44210/df^7}{1}$$

8.3.  $\chi^2$  – ТАҚСИМОТ8.3-1-жадвал.  $\chi^2$  – тақсимотнинг критик қийматлари

$df$	$p = 0,05$	$p = 0,01$	$df$	$p = 0,05$	$p = 0,01$
1	3,841	6,635	11	19,675	24,725
2	5,991	9,210	12	21,026	26,217
3	7,815	11,345	13	22,362	27,688
4	9,488	13,277	14	23,685	29,141
5	11,070	15,086	15	24,996	30,578
6	12,592	16,812	16	26,296	32,000
7	14,067	18,475	20	31,410	37,566
8	15,507	20,090	25	37,652	44,314
9	16,919	21,666	30	43,773	50,892
10	18,307	23,209	40	55,758	63,691

Агар олинган қиймат 8.3-1-жадвалда келтирилган қийматдан катта бўлса, у ҳолда ушбу қиймат сезиларли ( $p = 0,05$ ), ёки жуда сезиларли ( $p = 0,01$ ) деб ҳисоб-ланади.

Генерациялаш тартиби.  $\chi^2$  ни  $x^2$  орқали белгиланади, бу ҳолда  $df$  юқорида кўрсатилган қийматга тенг. 8.3-2-жадвалда келтирилган тартиб амалга оширилса  $p$ -қиймат шакллантирилади.

8.3-2-жадвал.  $\chi^2$  - тақсимот учун генерациялаш тартиби

Агар $df$ жуфт сон	Агар $df$ жуфт бўлмаган сон
$s = 0$	$x = \sqrt{\chi^2}$
$t = \exp(-x^2/2)$	$s = 0$
2 – босқич $df$ учун $i = 3$	$t = x \times \exp(-x^2/2) / \sqrt{\pi/2}$
$s = s + t$	2 – босқич $df$ учун $i = 3$
$t = t \times x^2/i$	$s = s + t$
next $i$	$t = t \times x^2/i$
$p = 1 - s$	next $i$
	$p = 1 - s - 2 \times \phi(x)$

Бу тартибда  $\phi$  миқдор нормал тақсимот  $\Phi$  нинг стандарт кумулятив функцияси (8.4. бўлимга қаралсин).

8.4.  $\Phi$  - ТАҚСИМОТ (НОРМАЛ ТАҚСИМОТНИНГ КОМУЛЯТИВ СТАНДАРТ ФУНКЦИЯСИ)

Манфий  $x$  лар учун  $\Phi$ -қийматлар 8.4-1-жадвалдан 1 -  $\Phi(-x)$  каби топилади.

8.4-1-жадвал.  $\Phi$  – тақсимотнинг критик қийматлари

$x$	$\Phi$	$x$	$\Phi$	$x$	$\Phi$
0,00	0,500	1,00	0,841	2,00	0,977
0,05	0,520	1,05	0,853	2,05	0,980
0,10	0,540	1,10	0,864	2,10	0,982
0,15	0,560	1,15	0,875	2,15	0,984
0,20	0,579	1,20	0,885	2,20	0,986
0,25	0,599	1,25	0,894	2,25	0,988
0,30	0,618	1,30	0,903	2,30	0,989
0,35	0,637	1,35	0,911	2,35	0,991
0,40	0,655	1,40	0,919	2,40	0,992
0,45	0,674	1,45	0,926	2,45	0,993
0,50	0,691	1,50	0,933	2,50	0,994
0,55	0,709	1,55	0,939	2,55	0,995
0,60	0,726	1,60	0,945	2,60	0,995
0,65	0,742	1,65	0,951	2,65	0,996
0,70	0,758	1,70	0,955	2,70	0,997
0,75	0,773	1,75	0,960	2,75	0,997
0,80	0,788	1,80	0,964	2,80	0,997
0,85	0,802	1,85	0,968	2,85	0,998
0,90	0,816	1,90	0,971	2,90	0,998
0,95	0,829	1,95	0,974	2,95	0,998

Генерациялаш тартиби.  $x$  нинг қийматини  $x$  га тенг деб олинади. Куйидаги процедура  $\Phi$ -нинг қийматларини  $0 \leq x \leq 8,15$  бўлганда ҳосил қилишга имкон беради. Агар  $x > 8,15$  бўлса,  $\Phi$  -қийматни 1 га тенг деб олиш мумкин. Манфий  $x$  лар учун юқорида келтирилган формуладан фойдаланиш мумкин. Ушбу процедурада компьютер 15 тага яқин ўнли рақамларни кўрсатиши мумкин деб ҳисобланади. Агар ўнли рақамлар сони 15 дан кам ёки кўп бўлса, процедурага оддий алмаштиришлар киритилиши керак.

8.4-2-жадвал.  $\Phi$ -тақсимот учун генерациялаш тартиби

```

s = 0
t = x
i = 1
Repeat
s = s + t
i = i + 2
t = t × x × x/i
t < 1E - 16 гача

phi = 0,5 + s × exp(-x × x/2) / sqrt(2 × pi)

```

## 8.5. ТАСОДИФИЙ ЎРИН АЛМАШТИРИШЛАР

Тасодифий ўрин алмаштиришлар зарурати тасодифий блоклар режасини қўлланилганда юзага келади. Қуйидаги алгоритм компьютернинг дастурий таъминотида киритилган тасодифий сонлар генераторидан фойдаланиб,  $N$  та (доза) таъсир даражаларнинг тасодифий ўрин алмаштиришларини олишга имкон беради.

1. Таъсир (доза) нинг  $N$  та мумкин бўлган даражаларини қатор қилиб ёзилади;
2.  $1 \leq r \leq N$  бўладиган тасодифий  $r$  бутун сон генерацияланади;
3. Таъсирнинг  $r$ -чи ўрни ва  $N$ -чи даражаларини ўрни алмаштирилади;
4.  $N$  ни биттага ( $N=N-1$ ) камайтирилади ва 2-4-босқичлар  $N$  сон 1 га тенг ( $N-1$ ) бўлмагунча такрорланади.

Масалан, ушбу алгоритм 6 та таъсир қилиш даражаси бўлган (дозалар) синов иши орқали тушунтирилади.

1.	$N = 6$	$S_1$	$S_2$	$S_3$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
2.	$r = 2$	$\rightarrow$					$\leftarrow$
3.		$S_1$	$T_3$	$S_3$	$T_1$	$T_2$	$S_2$
4.	$N = 5$						
2.	$r = 4$	$\rightarrow$					$\leftarrow$
3.		$S_1$	$T_3$	$S_3$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 4$						
2.	$r = 4$	$\downarrow$					
3.		$S_1$	$T_3$	$S_3$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 3$						
2.	$r = 1$	$\rightarrow$					$\leftarrow$
3.		$S_3$	$T_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 2$						
2.	$r = 1$	$\rightarrow$					$\leftarrow$
3.		$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 1$						

## 8.6. ЛОТИН КВАДРАТЛАРИ

Қуйида келтириладиган мисол учта боғлиқсиз ўрин алмаштиришлардан фойдаланиб, Лотин квадратини қандай қилиш кераклигини кўрсатади.

- 1) Таъсирнинг(дозанинг)  $N$  та мумкин бўлган даражаларини тасодифий ўрин алмаштириш генерация қилинади (8.5-бўлимга қаралсин);

$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
-------	-------	-------	-------	-------	-------

- 2) Ушбу ўрин алмаштиришдан фойдаланиб, оддий Лотин квадратини қуриш мумкин. Бунинг учун ўрин алмаштириш соат стрелкаси йўналиши бўйича қуйидагича «айлантирилади». Биринчи босқичда ҳосил қилинган алмаштириш биринчи қаторда ёзилади. Иккинчи қатор худди шу қийматлар фақатгина битта устун ўнгга силжитилиб ёзилади. Бу ҳолда, энг чеккадаги қиймат чап четдаги бўш катакчада қайд этилади. Жараён ҳар бир текшириш битта устунда бир марта учрагунча такрорланади:

$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$
$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$
$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$
$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$
$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$

- 3) 1 дан  $N$  гача бўлган натурал сонлардан иккита боғлиқсиз тасодифий ўрин алмаштиришлар ҳосил қилинади:

– биттаси сатрга:

2	3	6	1	4	5
---	---	---	---	---	---

– бошқалар учун устун:

3	4	6	2	5	1
---	---	---	---	---	---

- 4) Энди Лотин квадратини оддий Лотин квадратининг сатрлари ва устунларини сатр ва устунлар учун ушбу иккита ўзгартириш учун ўсиб бориш тартибида саралаш орқали қуриш мумкин:

	3	4	6	2	5	1
2	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
3	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$
6	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$
1	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$
4	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$
5	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$

↓

	1	2	3	4	5	6
1	$S_1$	$T_3$	$T_2$	$T_1$	$S_3$	$S_2$
2	$S_2$	$T_2$	$T_3$	$S_3$	$T_1$	$S_1$
3	$T_1$	$S_1$	$S_2$	$T_3$	$T_2$	$S_3$
4	$S_3$	$S_2$	$S_1$	$T_2$	$T_3$	$T_1$
5	$T_3$	$T_1$	$S_3$	$S_1$	$S_2$	$T_2$
6	$T_2$	$S_3$	$T_1$	$S_2$	$S_1$	$T_3$

## 9. БЕЛГИЛАР ЛУҒАТИ

## Белги

## Таъриф

$a$

Таъсирнинг доза (ёки дозанинг натурал логарифми) га боғлиқлик чизикли регрессия эгри чизигининг ордината ўқидан ажратган кесмаси узунлиги

$b$

Таъсирнинг доза (ёки дозанинг натурал логарифми) га боғлиқлик чизикли регрессия чизигининг бурчак коэффициенти

$d$

Препаратларнинг ҳар бири учун таъсир даражалари (дозалар) сони (бурчак коэффициенти моделидаги назорат қоришмадан ташқари)

$e$

Натурал логарифм асоси ( $=2,71828182845905\dots$ )

$g$

Филлер (Fieller) теоремасида қўлланиладиган статистика:

$$g = \frac{C - 1}{C}$$



$h$	Микдорий аниқлашларда фойдаланиладиган препаратлар сони (стандарт препаратни қўшиб ҳисоблаганда)	$G_S, G_T, \dots$	Бурчак коэффициентлар модели учун дисперсион таҳлилда ишлатиладиган таъсир (доза)ларнинг ўртача қийматлари
$m$	Умумий чизикли моделда таъсир нисбати сифатида ҳисобланган фаоллик қиймати	$H_p, H_L$	Микдорий аниқлаш учун параллел чизиклар усули ёрдамида ўтказилган дисперсион таҳлилда фойдаланиладиган кўпайтувчилар
$n$	Ҳар бир таъсир даражаларининг (дозаларнинг) такрорланишлари сони.	$H_B, H_I$	Микдорий аниқлаш учун бурчак коэффициентлар усули ёрдамида ўтказилган дисперсион таҳлилда фойдаланиладиган кўпайтувчилар
$p$	Берилган статистиканинг ҳосил қилинган қийматдан катта бўлиш эҳтимоллиги. Бундан ташқари, пробит таҳлилда $r/n$ нисбатини белгилаш учун ишлатилади.	$I$	Параллел чизиклар модели учун ёки қўшни дозалар орасидаги интервал, бурчак коэффициентлар модели учун қўшни дозалар ўртасидаги муносабатларнинг натурал логарифми
$r$	Квантланган таъсирли микдорий аниқлашларда гуруҳдаги таъсир кузатиладиган “тажрибалар” объектлар сони	$J_S, J_T, \dots$	Бурчак коэффициентлар модели учун дисперсион таҳлилда қўлланиладиган чизиклилик характеристикалари
$s$	Стандарт оғишнинг баҳоси ( $= \sqrt{s^2}$ )	$K$	Дисперсион таҳлилда: четланишлар квадратлари йиғиндисини ҳисоблаш учун фойдаланиладиган тузатиш коэффициенти
$s^2$	Қолдиқ вариация дисперсиясининг қиймати. Дисперсион таҳлилда хатolikнинг ўртача квадрати деб ҳисобланади	$L$	Логарифмларда ифодаланган ишончлилик интервалининг кенглиги
$t$	Стъюдент мезони (8.2 жадвал)	$L_S, L_T, \dots$	Стандарт ва синов препаратининг чизикли контрастлари
$u$	4 та параметр бўйича олиб борилган таҳлилда олинган таъсир	$M'$	Берилган синов препарати учун фаоллик нисбатининг натурал логарифми
$v_{11}, v_{12}, v_{22}$	Филлер теоремасидаги $m$ нисбатнинг сурат ва махражи учун ковариацион кўпайтувчилар	$N$	Микдорий аниқлашдаги умумий таъсир қилиш даражалари (дозалари) сони ( $=dh$ )
$w$	Вазнли коэффициент (вазн)	$P_S, P_T, \dots$	Стандарт ( $S$ ) ва синов ( $T$ ) препаратлари йиғиндисини
$x$	Таъсир даражалари (дозалар) нинг натурал логарифми	$R$	Берилган препаратнинг ҳисобланган (баҳоланган) фаоллиги
$y$	Алоҳида натижа ёки ўзгартирилган натижа	$R'$	Берилган препаратнинг фаолликлари нисбати
$A$	Дозаларни танлаш босқичида синов дори воситаларининг тахмин қилинадиган фаоллиги	$R_1, \dots, R_n$	Лотин квадратининг 1 дан $n$ гача ҳар бир сатрида ёки рандомизациялаштирилган (тасодиқийлаштирилган) блоklar учун ҳар бир блокдаги таъсирларнинг ўртача қийматлари
$B$	Бурчак коэффициентлар модели учун назорат синовидаги ўртача таъсир	$S$	Стандарт препарат
$C$	Ишончлилик интервалларини ҳисоблашда фойдаланиладиган статистика: $C = \frac{1}{1 - g}$	$S_1, \dots, S_d$	Стандарт $S$ препаратнинг минимал дозаси 1 дан максимал доза $d$ гача бўлган таъсирларининг ўртача қиймати
$C_1, \dots, C_n$	Лотин квадратининг ҳар бир устуни учун ўртача қиймат	$SS$	Вариация манбалари таъсирида ҳосил бўлган квадратлар йиғиндисини
$D_1, D_2$	Кесишувчи иккита режанинг 1 ва 2 даври учун ўртача қиймат		
$F$	$F$ -тақсимотда (8.1 жадвал) дисперсиянинг иккита боғлиқсиз қийматлари нисбати		

$T, U, V, \dots$	Синов препаратлари
$T_1, \dots, T_d$	Синов $T$ препаратнинг минимал дозаси 1 дан максимал доза $d$ гача бўлган таъсирларининг ўртача қиймати
$V$	Ишончлилиқ интервали чегараларини ҳисоблашда фойдаланиладиган вариация коэффициенти
$W$	Микдорий аниқлашлар натижаларини бирлаштиришда қўлланиладиган вазнли коэффициент
$X$	Умумий чизиқли моделларда қўлланиладиган чизиқли тузилма ёки режа матрицаси
$Y$	Умумий чизиқли моделларда (ўзгартирилган) маълумотларни ифодаловчи вектор
$Z$	Ф нинг биринчи тартибли ҳосиласи
$\alpha$	Тўрт-параметрли таҳлилда «(доза)-таъсир» эгри чизигининг юқори асимптотатси
$\beta$	Тўрт-параметрли таҳлилда «(доза)-таъсир» эгри чизигининг оғиш коэффициенти
$\gamma$	Тўрт-параметрли таҳлилда таъсирни 50 % таъминлайдиган дозанинг натурал логарифми
$\delta$	Тўрт-параметрли таҳлилда «(доза)-таъсир» эгри чизигининг куйи асимптотатси

$\pi$	3,141592653589793238...
$\Phi$	Эгри чизикнинг кумулятив стандарт нормал тақсимоти функцияси (8.4 жадвал)
$\chi^2$	хи-квадрат мезони (8.3 жадвал)

## 10. АДАБИЁТЛАР

Ушбу бўлимда кейинги ўрганиш учун баъзи тавсия этилган адабиётлар рўйхати келтирилган.

Finney, D.J. (1971). *Probit Analysis*, 3<sup>rd</sup> Ed. Cambridge University Press, Cambridge.

Nelder, J.A. & Wedderburn, R.W.M. (1972). Generalized linear models, *Journal of the Royal Statistical Society*, Series A 135, 370-384.

DeLean, A., Munson, P.J., and Rodbard, D. (1978). Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: Application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves, *Am. J. Physiol.* 235(2): E97-E102.

Finney, D.J. (1978). *Statistical Method in Biological Assay*, 3<sup>rd</sup> Ed. Griffin, London.

Sokal, R.R. Rohlf, F.R. (1981). *Biometry: Principles and Practice of Statistics in Biological Research*, 2<sup>nd</sup> Ed. W.H. Freeman CO, New York.

Peace, K.E. (1988). *Biopharmaceutical Statistics for Drug Development*, Marcel Dekker Inc., New York/Basel.

Bowerman, B.L. O'Connell, R.T. (1990). *Linear Statistical Models an Applied Approach*, 2<sup>nd</sup> Ed. PWS-KENT Publishing Company, Boston.

Govindarajulu, Z. (2001). *Statistical Techniques in Bioassay*, 2<sup>nd</sup> revised and enlarged edition, Karger, New York

## 5.4. ҚОЛДИҚ ОРГАНИК ЭРИТУВЧИЛАР

5.4. Қолдиқ органик эритувчилар.....	1533	4. Эритувчилар қолдиқларининг чегаравий миқдорлари .....	1536
1. Кириш .....	1534	1-илова. Қўлланмага киритилган эритувчилар рўйхати .....	1538
2. Қўлланмадан фойдаланиш доираси .....	1534	2-илова. Қўшимча маълумотлар .....	1540
3. Умумий қоидалар .....	1534		



## 5.4. ҚОЛДИҚ ОРГАНИК ЭРИТУВЧИЛАР

ДОРИ ПРЕПАРАТЛАРИ ВА ЁРДАМЧИ  
МОДДАЛАР ТАРКИБИДАГИ ОРГАНИК  
ЭРИТУВЧИЛАРНИНГ ҚОЛДИҚ МИҚДОРНИ  
ТАРТИБГА СОЛИШ

Тиббиётда қўлланиладиган дори воситаларини рўйхатдан ўтказиш учун техник талабларни уйғунлаштириш бўйича Халқаро конференция (ICH) таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар ҳамда дори препаратларида мавжуд бўлган эритувчилар миқдорининг чегара қийматларини тартибга солиш эритувчиларнинг қолдиқ аралашмалари бўйича Қўлланма қабул қилди. Қуйида келтирилган ушбу Қўлланма тижорат манбаларида мавжуд бўлган махсулотларга нисбатан қўлланилмайди. Шунга қарамай, фармакопеяга тегишли фармакопея мақоласи киритилганлигидан қатъий назар, Давлат фармакопеясида мавжуд бўлган таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар ҳамда дори препаратлари учун Қўлланма тамойиллари қўлланилади. Барча моддалар ва препаратларда мавжуд бўлиши мумкин бўлган эритувчиларнинг қолдиқ миқдори назорат қилиниши керак.

Агар белгиланган миқдор даражасидаги меъёрлар қуйида келтирилган қийматларга мос келадиган бўлса, одатда хусусий фармакопея мақолаларида муайян эритувчиларнинг қолдиқ миқдорини аниқланиш бўйича усуллар кўрсатилмайди, чунки ишлаб чиқариш жараёнида қўлланиладиган эритувчилар, ишлаб чиқарувчига қараб ўзгариши мумкин; ушбу бўлимнинг талаблари *Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* умумий фармакопея мақоласига мувофиқ амалга оширилади. Ишлаб чиқариш жараёнида фойдаланиладиган эритувчилар тўғрисидаги маълумотлар ваколатли органга тақдим этилиши керак. Шунингдек, ушбу маълумот, Давлат фармакопеясининг фармакопея мақолалари учун яроқчилиги тўғрисидаги сертификатни олиш учун тақдим этиладиган маълумотномага киритилиши ва сертификатда кўрсатилиши керак.

Агар фақат 3-синф эритувчиларидан фойдаланилса, “Қуришти пайтида масса йўқотилиши” синови ўтказилиши ёки муайян эритувчи аниқланиши мумкин. Агар 3-синфдаги эритувчи учун белгиланган ва рухсат этилган миқдор даражаси 0,5 % дан ортиқ бўлса, унда эритувчи миқдорини аниқлаш учун ўзига хос синов талаб қилинади.

Ишлаб чиқариш жараёнида 1-синф ёки 2-синф (ёки 0,5 % дан ортиқ бўлган 3-синфдаги) эритувчилар қолдиқларидан фойдаланилса, иложи борича, умумий бўлимда келтирилган усул (2.4.24.) қўлланилиши керак. Акс ҳолда, мос келувчи валидацияланган усул қўлланилиши талаб қилинади.

Модда таркибидаги эритувчининг қолдиқ миқдорини аниқлаш амалга оширилганда, модда миқдорини ҳисоблаш учун натижа ҳисобга олиниши керак, аниқлашни қуришти синови амалга оширилган ҳолатлар бундан мустасно.

АРАЛАШМАЛАР: ОРГАНИК  
ЭРИТУВЧИЛАРНИНГ ҚОЛДИҚЛАРИ УЧУН  
ҚўЛЛАНМА СМР/ICH/82260/2006)

### АТАМАЛАР ВА ТАЪРИФЛАР

1. КИРИШ
2. ҚўЛЛАНМАДАН ФОЙДАЛАНИШ ДОИРАСИ
3. УМУМий ҚОИДАЛАР
  - 3.1. ЭРИТУВЧИЛАР ҚОЛДИҚЛАРИНИ ХАВФ ДАРАЖАСИГА КўРА ТАСНИФЛАШ
  - 3.2. ЧЕГАРВИЙ ТАЪСИРНИ АНИҚЛАШ УСУЛЛАРИ
  - 3.3. 2-СИНФ ЭРИТУВЧИЛАРНИНГ ЧЕГАРВИЙ МИҚДОРНИ АНИҚЛАШ УСУЛЛАРИ
  - 3.4. ТАҲЛИЛИЙ УСУЛЛАР
  - 3.5. ЭРИТУВЧИЛАР ҚОЛДИҚЛАРИНИНГ ЧЕГАРВИЙ МИҚДОРИ ҲАҚИДА ҲИСОБОТ
4. ЭРИТУВЧИЛАР ҚОЛДИҚЛАРИНИНГ ЧЕГАРВИЙ МИҚДОРЛАРИ
  - 4.1. ҚўЛЛанилиши ТАВСИЯ ЭТИЛМАЙДИГАН ЭРИТУВЧИЛАР
  - 4.2. ҚўЛЛанилиши ЧЕКЛАНДИГАН ЭРИТУВЧИЛАР
  - 4.3. ТОКСИКЛИГИ КАМ БўЛГАН ЭРИТУВЧИЛАРНИНГ АТАМАЛАР ВА ТАЪРИФЛАРИ.
  - 4.4. ЕТАРЛИ ТОКСИКОЛОГИК МАЪЛУМОТЛАРИ МАВЖУД БўЛМАГАН ЭРИТУВЧИЛАР

1-ИЛОВА. ҚўЛЛАНМАГА КИРИТИЛГАН ЭРИТУВЧИЛАР РўЙХАТИ.

### 2-ИЛОВА. ҚўШИМЧА МАЪЛУМОТЛАР

- 2.1. УЧУВЧАН ОРГАНИК ЭРИТУВЧИЛАРНИНГ АТРОФ-МУҲИТГА БўЛГАН ТАЪСИРИНИ ТАРТИБГА СОЛИШ
- 2.2. ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ТАРКИБИДАГИ ЭРИТУВЧИЛАРНИНГ ҚОЛДИҚЛАРИ

3-ИЛОВА. РУХСАТ ЭТИЛГАН ТАЪСИРНИ АНИҚЛАШ УСУЛЛАРИ

### АТАМАЛАР ВА ТАЪРИФЛАР

Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изохда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

*Генотоксик канцерогенлар* – генлар ёки хромосомаларга таъсир қилиш орқали саратон касаллиги пайдо бўлишига олиб келадиган канцероген моддалардир.

*Минимал самарадорлик кузатиладиган қиймат (LOEL)* – тадқиқот ёки тадқиқотлар гуруҳидаги модданинг минимал дозаси бўлиб, бу ерда инсонлар ёки ҳайвонлардаги ҳар қандай таъсирнинг қайтарилиш тезлиги ёки кучлилиги биологик жиҳатдан сезиларли даражада ортиши кузатилади.

*Тузатиш коэффициент* – токсикологнинг профессионал ҳулосасига асосан аниқланадиган ва бу маълумотларни одамларга хавфсиз равишда етказиш учун биологик таҳлиллар маълумотларига қўлланиладиган коэффициент.

*Нейротоксиклик* – модданинг асаб тизимига салбий таъсир кўрсатиш қобилияти.

*Таъсир даражаси кузатилмайдиган қиймат (NOEL)* – инсон ёки ҳайвонларда ҳар қандай таъсирнинг қайтарилиш тезлиги ёки кучлилиги биологик жиҳатдан сезиларли даражада ортишига таъсир кўрсатмайдиган модданинг энг юқори дозаси.

*Рухсат этилган суткалик таъсир (PDE)* – дори воситаларида эритувчилар қолдиқларининг максимал рухсат этилган суткалик истеъмол миқдори.

*Қайтариладиган токсиклик* – моддани қабул қилиши тўхтатилгандан сўнг пайдо бўладиган токсик таъсирлар.

*Инсон учун канцероген таъсирга эга бўлиш эҳтимоли юқори бўлган модда* – канцерогенлик ҳақида эпидемиологик маълумотлар мавжуд бўлмаган модда, бироқ генотоксикликнинг ижобий маълумотлари ва кемирувчиларда канцерогенликнинг аниқ далилининг мавжуд бўлиши.

*Тератогенлик* – ҳомиладорлик даврида модданинг киритилиши натижасида ҳомилада жисмоний ривожланиши бузилишларининг пайдо бўлиши.

## 1. КИРИШ

Ушбу қўлланманинг мақсади беморнинг хавфсизлиги учун дори воситалари таркибидаги қолдиқ эритувчиларнинг мақбул миқдорини аниқлашдир. Қўлланма токсик хусусияти кам бўлган эритувчилардан фойдаланишни тавсия қилади ва баъзи эритувчиларнинг қолдиқлари учун токсикологик жиҳатдан асосли деб ҳисобланган меъёрларни ўз ичига олади.

Дори воситалардаги эритувчилар қолдиқлари деб таъсир этувчи ёки ёрдамчи моддалар ёки дори воситаларини ишлаб чиқариш жараёнида қўлланиладиган ҳамда ҳосил бўлган учувчан органик моддалар назарда тутилади. Ишлаб чиқаришда қўлланиладиган усуллар ёрдамида эритувчилардан бутунлай ҳоли бўлинмайди. Таъсир этувчи моддани синтез қилиш учун мос эритувчини тўғри танлаш орқали унинг чиким унумини ёки кристалл шакли, тозаллиги ва эрувчанлиги каби хусусиятларни ошириш мумкин. Шундай қилиб, айрим синтез жараёнида эритувчи муҳим омил бўлиши мумкин. Ушбу қўлланма онгли равишда ёрдамчи ёки эритувчилар қаторига кирувчи моддалар ўрнида фойдаланилаётган эритувчилар учун қўлланилмайди. Шунга қарамай, бундай дори воситаларидаги эритувчилар миқдори назорат қилиниши ва асосланилиши керак.

Эритувчиларнинг қолдиқлари терапевтик таъсирга эга эмаслиги ҳамда махсулот спецификацияси, зарур ишлаб чиқариш амалиёти (GMP) тамойиллари ва сифатни таъминлайдиган бошқа талабларни қондириши учун уларнинг барчасидан имкон қадар тўлиқ ҳоли бўлиниши керак. Дори воситалардаги эритувчилар қолдиқларининг миқдори хавфсизлик бўйича белгиланган меъёрлардан ошмаслиги керак. Таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар ҳамда дори препаратларини ишлаб чиқаришда айрим юқори даражали токсик эритувчиларни (1-синф, 1-жадвал) қўлланилмаслиги керак, “хавф-фойда” нисбатини баҳолаш нуктаи назаридан етарли даражада асосланган ҳолатлар бундан мустасно. Токсик хусусияти камроқ бўлган айрим эритувчиларнинг (2-синф, 2-жадвал) қўлланилиши, беморларни улар келтириб чиқарадиган ножўя таъсирлардан ҳимоя қилиш учун чекланган миқдорда бўлиши керак. Идеал ҳолда, иложи бўлса, фақат токсик хусусияти кам бўлган эритувчилар (3-синф, 3-жадвал) қўлланилиши керак. Эритувчиларнинг тўлиқ рўйхати ушбу қўлланманинг 1-иловасида келтирилган.

Ушбу рўйхат тўлиқ ҳисобланмайди ва бошқа эритувчилардан фойдаланиш ҳамда кейинчалик уларни рўйхатга киритиш мумкинлиги билан белгиланган. 1- ва 2-синф эритувчилари миқдорларининг тавсия этилган меъёр-

лари, шунингдек, эритувчилар таснифи уларнинг хавфсизлиги тўғрисида янги маълумотлар пайдо бўлганда тегишли ўзгартириш киритилиши мумкин. Янги эритувчи сақлайдиган янги дори воситаларини рўйхатга олиш хужжатлар тўпламида келтирилган хавфсизлиги ушбу қўлланманинг концепциясига ёки Таъсир этувчи моддалар (Янги таъсир этувчи моддалардаги аралашмалар, Q3A) ёки дори препаратлари (Янги дори препаратлардаги аралашмалар, Q3B) қўлланмаларида кўрсатилган аралашмаларнинг спецификациясига киритиш концепциясига кўра ёки барча учта қўлланма бўйича асосланган бўлиши мумкин.

## 2. ҚўЛЛАНМАДАН ФОЙДАЛАНИШ ДОИРАСИ

Ушбу қўлланмадан фойдаланиш доираси – таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар ҳамда дори воситалардаги эритувчиларнинг қолдиқларидир. Шунинг учун, агар ишлаб чиқариш ёки тозалаш жараёни бундай эритувчилар иштирокида амалга оширилса, уларнинг таркибида мавжудлигини текшириш керак бўлади. Бунда, фақат таъсир этувчи ва ёрдамчи моддаларни ёки дори воситаларини ишлаб чиқариш ёки тозалаш жараёнида ёки ҳосил бўлган эритувчиларни текшириш керак. Ишлаб чиқарувчи дори воситасининг ўзини текшириши ёки уни ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган таркибий қисмлардаги эритувчиларнинг қолдиқлари таркибига кўра дори воситасининг эритувчилар қолдиқларини ҳисоблаш учун умумий усуллардан фойдаланиши мумкин. Агар ҳисоб-китоб натижалари асосида эритувчиларнинг қолдиқлари концентрацияси ушбу қўлланмада тавсия этилган меъёрлардан ошмаса, тайёр дори воситалари таркибида эритувчиларнинг қолдиқлари учун синовларни ўтказишга ҳожат йўқ. Бироқ, агар ҳисобланган концентрация тавсия этилган чегарадан юқори бўлса, дори воситасининг ишлаб чиқариш жараёни ушбу эритувчи даражасини мақбул миқдорга камайитиришни таъминлаётганлиги ёки йўқлигини аниқлаш учун текширилиши керак. Ишлаб чиқариш жараёнида эритувчидан фойдаланилса, дори воситаси синовдан ўтказилиши керак.

Ушбу қўлланма клиник тадқиқотлар босқичида бўлган потенциал янги таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар ёки дори воситаларига ва рўйхатдан ўтган дори воситаларига ҳамда савдода мавжуд бўлган дори воситаларига тааллуқли эмас.

Қўлланма талаблари дори воситасининг шакли ва қўлланиш усулидан катъий назар барча дори воситаларига тадбиқ этилади. Баъзи ҳолларда, айниқса, қисқа муҳдатли қабул қилиш (30 кун ёки ундан кам) ёки маҳаллий қўллашда эритувчилар қолдиқ миқдорининг юқори меъёрлари қабул қилиниши мумкин. Ушбу қийматларнинг мақбуллигини баҳолаш алоҳида-алоҳида амалга оширилиши керак.

Эритувчиларнинг қолдиқлари ҳақида қўшимча маълумот олиш учун 2 - иловага қаралсин.

## 3. УМУМИЙ ҚОИДАЛАР

### 3.1 ЭРИТУВЧИЛАР ҚОЛДИҚЛАРИНИ ХАВФ ДАРАЖАСИГА КЎРА ТАСНИФЛАШ

Токсик моддаларнинг таъсир чегараларини тавсифлаш учун Халқаро кимёвий хавфсизлик Дастури (International Program on Chemical Safety – IPCS) томонидан “рухсат этилган суткалик истеъмол” атамаси (tolerable daily intake – TDI), ЖССТ ва бошқа Миллий ва халқаро

соғлиқни сақлаш муассасалари ва институтлари томонидан “қабул қилинадиган суткалик истеъмол” (acceptable daily intake – ADI) атамаси қўлланилади. Мазкур қўлланмада бир хил моддаларнинг қабул қилинадиган суткалик истеъмоли учун турли хил қийматларни чалкаштириб юбормаслик мақсадида, эритувчилар қолдиқларининг фармацевтик жиҳатдан мақбул истеъмоли сифатида “рухсат этилган суткалик таъсир” (permitted daily exposure – PDE) янги атамаси жорий этилди.

Ушбу қўлланмада баҳоланадиган эритувчиларнинг қолдиқлари умумий қабул қилинган номланиши ва тузилиш формулалари 1-иловада келтирилган. Инсон саломатлиги учун рухсат этилган хавф даражасини баҳолаш натижаларига кўра, эритувчиларнинг қолдиқлари 3 синфга бўлинади:

**1-синф: қўлланилиши тавсия этилмайдиган эритувчилар.**

Инсон ва атроф-муҳит учун хавфлилиги эҳтимоли юқори бўлган, инсон учун канцерогенликка эга бўлган моддалар.

**2-синф: қўлланилиши чекланадиган эритувчилар.**

Ҳайвонлар учун ногенотоксик канцероген моддалар ёки нейротоксиклик ёки тератогенлик каби бошқа қайтарилмас таъсирга олиб келиши мумкин бўлган эритувчилар.

Сезиларли, аммо қайтариладиган заҳарликка эга бўлган эритувчилар.

**3-синф: токсик хусусияти кам бўлган эритувчилар.**

Чекланган таъсир қилиш дозасини белгилаш зарурати бўлмаган инсонлар учун паст даражали токсикликка эга бўлган эритувчилар. 3-синф эритувчилари учун PDE 50 мг/сутка ва ундан юқори қийматга эга.

### 3.2. ЧЕГАРВИЙ ТАЪСИРНИ АНИҚЛАШ УСУЛЛАРИ

Эритувчиларнинг қолдиқлари учун рухсат этилган суткалик таъсир – “PDE” ни аниқлашда фойдаланиладиган усул қўлланманинг 3-иловасида тасвирланади.

### 3.3. 2-СИНФ ЭРИТУВЧИЛАРНИНГ ЧЕГАРВИЙ МИҚДОРНИ АНИҚЛАШ УСУЛЛАРИ

2-синф эритувчилари учун меъёрларни белгилашда ҳисоблашнинг иккита усулидан бири қўлланилиши мумкин:

**1-ҳисоблаш усули:** 2-жадвалда келтирилган ppm да чегаравий концентрациялардан фойдаланилган ҳолда амалга оширилади. Маҳсулотнинг кундалик қабул қилинувчи массаси 10 г деб ҳисобланиб улар қуйидаги тенглама (1) ёрдамида ҳисоблаб чиқилади:

$$\text{Концентрация (ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{Доза}} \quad (1)$$

PDE суткалик мг миқдори; ва доза-суткалик г миқдорлари билан ифодаланади.

Ушбу чегаравий меъёрлар барча таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар ёки дори воситалари учун мақбул ҳисобланади. Шунинг учун, ушбу ҳисоблаш усули суткалик доза маълум бўлмаган ёки белгиланмаган ҳолларда қўлланилиши мумкин. Агар дори воситаси таркибидаги барча ёрдамчи ва таъсир этувчи моддалар 1-усул билан ҳисобланган талабларга жавоб берса, бу таркибий қисмлар ҳар қандай нисбатда қўлланилиши мумкин. Агар суткалик доза 10 г дан ошмаса, бошқа

ҳисоб-китоблар талаб қилинмайди. Суткасига 10 г дан юқори дозаларда қабул қилинган дори воситалари учун 2-ҳисоблаш усули қўлланилиши керак.

**2-ҳисоблаш усули:** Дори воситасининг ҳар бир таркибий қисми 1-ҳисоблаш усули бўйича тартибга солинган чегараларга мос келиши талаб этилмайди. 2-жадвалда кўрсатилган максимал суткалик доза ва рухсат этилган суткалик таъсир – PDE (мг/сутка) қийматидан фойдаланиб, (1) формула бўйича дори воситаси таркибида эритувчиларнинг қолдиқлари рухсат этилган концентрация чегарасини аниқлаш мумкин. Эритувчиларнинг қолдиқлари миқдори минимал даражага пасайиши исботланган бўлса, бундай меъёрлар мақбул деб ҳисобланади. Ушбу рухсат этилган меъёрларни белгилашда таҳлилий аниқлик, ишлаб чиқариш имкониятлари, ишлаб чиқариш жараёнининг асосланган ўзгарувчанлиги, шунингдек, замонавий ишлаб чиқариш стандартларига мувофиқлиги ҳисобга олинади керак.

2-усул дори воситасининг ҳар бир таркибий қисмида эритувчиларнинг қолдиқ миқдорини жамлашни ўз ичига олади. Эритувчининг умумий миқдори рухсат этилган суткалик таъсири – PDE дан кам бўлиши керак.

Дори воситасининг таркибидаги ацетонитрилни аниқлаш учун 1- ва 2-усулларни қўллаш бўйича мисолни кўриб чиқиш мумкин. Ацетонитрилнинг рухсат этилган суткалик таъсири суткасига 4,1 мг; шундай қилиб, 1-усул бўйича ҳисоб-китобларга кўра, унинг чегаравий миқдори 410 ppm. Дори воситасининг максимал суткалик миқдори 5,0 г, дори воситаси таркибига иккита ёрдамчи моддалар киради. Дори воситасининг таркиби ва ацетонитрил эритувчиси қолдиқининг максимал миқдорини ҳисоблаш жадвалида келтирилган:

1-ёрдамчи моддадаги ацетонитрилнинг миқдори 1-усул бўйича ҳисобланган чегаравий қийматга мос келади, аммо унинг таъсир этувчи моддадаги, 2-ёрдамчи модда ва дори воситасидаги миқдори бу меъёрга мос келмайди. Шу билан бирга, дори воситаси иккинчи усули бўйича белгиланган органик эритувчи қолдиқ миқдори – 4,1 мг/сутка бўлган талабларни қондиради ва ушбу қўлланманинг тавсиялари бажарилади.

Таркибий қисм	Таркибдаги миқдори, г	Ацетонитрил миқдори (ppm)	Суткалик таъсири, мг
Таъсир этувчи модда	0,3 г	800 ppm	0,24 мг
1-ёрдамчи модда	0,9 г	400 ppm	0,36 мг
2-ёрдамчи модда	3,8 г	800 ppm	3,04 мг
Дори препарати	5,0 г	728 ppm	3,64 мг

Ацетонитрилни эритувчининг қолдиғи деб ҳисобланган яна бир мисолни кўриб чиқиш мумкин. Дори воситасининг энг юқори истеъмол қилинадиган суткалик массаси 5,0 г, таркибида иккита ёрдамчи модда мавжуд. Дори воситасининг миқдори ва эритувчи қолдиғи бўлган ацетонитрилнинг ҳисобланган максимал миқдори қуйидаги жадвалда келтирилади.

Таркибий қисм	Таркибдаги миқдори, г	Ацетонитрил миқдори (ppm)	Суткалик таъсири, мг
Таъсир этувчи модда	0,3 г	800 ppm	0,24 мг
1-ёрдамчи модда	0,9 г	2000 ppm	1,80 мг
2-ёрдамчи модда	3,8 г	800 ppm	3,04 мг
Дори препарати	5,0 г	1016 ppm	5,08 мг

Бундай ҳолда, ацетонитрил миқдори 1- ва 2-усул орқали ҳисобланган миқдорга мос келмайди. Ишлаб чиқариш жараёнида ацетонитрил миқдорини камайтириш учун дори воситаси ишлаб чиқарувчи томонидан текширилиши мумкин. Агар ишлаб чиқариш жараёнида ацетонитрил миқдори камаймас, ушбу жараёнда ацетонитрил миқдорини камайтириш учун дори воситасининг ишлаб чиқарувчиси томонидан бошқа чоралар кўрилиши керак. Агар барча кўрилган чоралар эритувчилар қолдиқ миқдорини камайтиришни таъминламаса, истисно ҳолларда ишлаб чиқарувчи эритувчи қолдиқ миқдорини ушбу қўлланманинг талабларига жавоб берадиган меъёрларга камайтириши ва эритувчининг қолдиқ миқдори юқори бўлган дори воситасини тиббий мақсадларда қўллаш учун рухсат олиш мақсадида “хавф-фойда” нисбатини таҳлил қилиш учун қилинган саъй-ҳаракатлар ҳақида ҳисобот тайёрлаши керак.

### 3.4. ТАҲЛИЛИЙ УСЛУБЛАР

Эритувчиларнинг қолдиқлари одатда газ хроматографияси каби хроматографик усуллар ёрдамида аниқланади. Фармакопеяда келтирилган ҳар қандай уйғунлаштирилган усуллар эритувчилар қолдиқларининг чекланган миқдорини аниқлаш учун қўлланилиши мумкин. Акс ҳолда, ишлаб чиқарувчилар ҳар бир ҳолат учун энг муносиб тасдиқланган таҳлилий услубни эркин танлаши мумкин. Агар маҳсулот таркибида фақат 3-синф эритувчилари мавжуд бўлса, қуришда масса йўқотилишини аниқлаш усулини қўллаш мумкин.

Эритувчиларнинг қолдиқларини аниқлаш усуллари “Аналитик усулларни тасдиқлаш бўйича қўлланма” ва “Аналитик усулларни тасдиқлаш бўйича ИСН қўлланмасини кенгайтириш” кўрсатмаларига мувофиқ амалга оширилиши керак.

### 3.5. ЭРИТУВЧИЛАР ҚОЛДИҚЛАРИНИНГ ЧЕГАРАВИЙ МИҚДОРИ ҲАҚИДА ҲИСОБОТ

Дори препаратларини ишлаб чиқарувчилари ушбу қўлланманинг талабларини бажариш учун ёрдамчи ёки таъсир этувчи моддадаги эритувчиларнинг қолдиқ миқдори ҳақида аниқ маълумотга муҳтождирлар. Эритувчиларнинг қолдиқ миқдори ҳақидаги маълумот куйидаги формулалардан бирида дори воситаларини ишлаб чиқарувчиларига ёрдамчи ёки таъсир этувчи моддаларни етказиб берувчилари томонидан тақдим этилиши мумкин:

- фақат 3-синф эритувчиси мавжуд бўлиши мумкин. Қуриш вақтида масса йўқотиш 0,5 % дан кам;
- фақат X, Y, ... 2-синф эритувчиларнинг қолдиқлари мавжуд бўлиши мумкин. Барча эритувчиларнинг қолдиқ миқдори 1-усул билан ҳисобланган чегаравий миқдордан паст;
- (бундан кейин етказиб берувчи X, Y, ... 2-синф тегишли эритувчилар номларини кўрсатади);

- фақат X, Y, ... 2- ва 3-синф эритувчилари мавжуд бўлиши мумкин. 2-синф эритувчиларнинг қолдиқ миқдори 1-усул билан ҳисобланган чегаравий миқдордан паст, 3-синф эритувчиларнинг қолдиқ миқдори 0,5 % дан кам;

Агар маҳсулотда 1-синф эритувчиси мавжуд бўлиши эҳтимоли мавжуд бўлса, улар идентификация қилиниб, миқдорий аниқланиши керак. Ишлаб чиқариш жараёнининг якуний босқичида фойдаланиладиган эритувчи ҳамда ишлаб чиқариш жараёнининг дастлабки босқичларида фойдаланиладиган ҳамда кейинчалик текшириш жараёнида бутунлай чиқариб ташланмайдиган эритувчилар учун “Мавжуд бўлиши мумкин” ибораси қўлланилади.

Агар 2- ёки 3-синф эритувчилари 1-усул билан ҳисобланган чегаравий миқдордан ёки 0,5 % дан мос ҳолда юқори бўлса, улар идентификация қилиниб, миқдорий аниқланиши керак.

## 4. ЭРИТУВЧИЛАР ҚОЛДИҚЛАРИНИНГ ЧЕГАРАВИЙ МИҚДОРЛАРИ

### 4.1. ҚЎЛЛАНИЛИШИ ТАВСИЯ ЭТИЛМАЙДИГАН ЭРИТУВЧИЛАР

1-синф эритувчилари токсиклиги ёки зарарли экологик таъсири туфайли таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар ҳамда дори препаратларини ишлаб чиқаришда фойдаланилмаслиги керак. Бироқ, агар терапевтик афзалликларга эга бўлган дори воситасини ишлаб чиқаришда улардан фойдаланилиши зарур бўлса, у ҳолда уларнинг миқдори, агар бошқа миқдорлар кўрсатилмаган ва асосланмаган бўлса, 1-жадвалда келтирилган меъёрлардан ошмаслиги керак. 1,1,1-трихлорометан атроф-муҳит учун хавф туғдирадиган модда бўлганлиги сабабли 1-жадвалга киритилган. Хавфсизлик даражаси баҳолаш асосида унинг миқдори 1500 ppm деб белгиланган.

1-жадвал.

*Дори воситалари таркибидаги 1-синф эритувчилари (қўлланилиши тавсия этилмайдиган эритувчилар).*

Эритувчи	Чегаравий меъёр даражаси (ppm)	Таъсири
Бензол	2	Канцероген
Углерод тетрахлорид	4	Атроф-муҳит учун хавфли, токсик модда
1,2-дихлорэтан	5	Токсик модда
1,1-дихлорэтан	8	Токсик модда
1,1,1-трихлорэтан	1500	Атроф-муҳит учун хавфли

### 4.2. ҚЎЛЛАНИЛИШИ ЧЕКЛАНДИГАН ЭРИТУВЧИЛАР

Токсик таъсирга эга бўлган, 2-жадвалда кўрсатилган эритувчиларнинг қўлланилиши чекланган бўлиши керак. PDE суткалик кийматлари 0.1 мг ва миқдори 10 ppm аниқлик билан берилган. Белгиланган кийматлар зарур таҳлил аниқлигини акс эттирмайди. Аниқлик усулларни валидациялаш орқали белгиланади.



2-жадвал.

Дори воситаларидаги 2-синф эритувчилари

Эритувчи	PDE (мг/сутка)	Чегаравий меъёр даражаси (ppm)
Ацетонитрил	4,1	410
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60
Кумол	0,7	70
Циклогексан	38,8	3880
1,2-дихлорэтан	18,7	1870
Дихлорметан	6,0	600
1,2-диметоксизтан	1,0	100
N,N- диметилацетамид	10,9	1090
N,N- диметилформамид	8,8	880
1,4-диоксан	3,8	380
2-этоксизтанол	1,6	160
Этиленгликоль	6,2	620
Формамид	2,2	220
Гексан	2,9	290
Метанол	30,0	3000
2-метоксизтанол	0,5	50
Метилбутилкетон	0,5	50
Метилциклогексан	11,8	1180
Метилизобутилкетон	45,0	4500
N-метилпирролидон	5,3	530
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-трихлорэтан	0,8	80
Ксилол*	21,7	2170

\* одатда 60 % м-ксилол, 14 % п-ксилол, 9 % о-ксилол ва 17 % этилбензол

#### 4.3. ТОКСИКЛИГИ КАМ БЎЛГАН ЭРИТУВЧИЛАР

3-синф эритувчиларини (3-жадвалда кўрсатилган) токсиклиги кам бўлган ҳамда инсон саломатлиги учун кам хавф келтирадиган эритувчилар қаторига киритиш мумкин. Одатда, дори воситаларида рухсат этилган концентрацияда инсон саломатлиги учун хавфли эканлиги маълум бўлган эритувчилар 3-синфга киритилмайди. Бироқ, 3-синфдаги эритувчиларнинг кўпчилиги учун сурункали токсиклик ёки канцерогенлик бўйича тадқиқотлар ўтказилмайди. Мавжуд маълумотларга кўра, уларда ўткир токсиклик ёки қисқа муддатли токсикликга текширилганда токсик хусусияти камроқ бўлиб, генотоксик таъсири аниқланмаган. Ушбу эритувчилар қолдиқларининг суткалик дозаси 50 мг ёки ундан кам бўлса (ҳисоблаш усули бўйича тахминан 5000 ppm ёки 0,5 % га тўғри келади) асослаш талаб қилинмайди. Зарур ишлаб чиқариш амалиёти (GMP) талабларига жавоб берадиган, ишлаб чиқариш имкониятлари билан белгиланадиган бўлса, юқори қийматлар ҳам мос келиши мумкин.

3-жадвал.

GMP талаблари ёки бошқа сифат талаблари билан чекланиши керак бўлган 3-синф эритувчилари

Сирка кислота	Гептан
Ацетон	Изобутилацетат
Анизол	Изопропилацетат
1-бутанол	Метилацетат
2-бутанол	3-метил-1-бутанол
Бутилацетат	Метилэтилкетон
трет-бутилметил эфир	2-метил-1-пропанол
Диметилсульфоксид	Пентан
Этанол	1-пентанол
Этилацетат	1-пропанол
Этил эфири	2-пропанол
Этилформат	Пропилацетат
Чумоли кислота	Триэтиламин

#### 4.4. ЕТАРЛИ ТОКСИКОЛОГИК МАЪЛУМОТЛАРИ МАВЖУД БЎЛМАГАН ЭРИТУВЧИЛАР

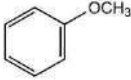

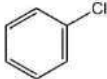
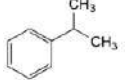


4-жадвалда келтирилган эритувчилар ёрдамчи ва таъсир этувчи моддалар ёки дори воситаларининг ишлаб чиқарувчилари учун ҳам қизиқиш уйғотиши мумкин. Бироқ, PDE учун асосланган етарли токсикологик маълумотлар мавжуд эмас. Ишлаб чиқарувчилар ушбу эритувчиларнинг дори воситаларидаги асосланган қолдиқ миқдорини тақдим этишлари керак.

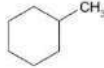

4-жадвал.




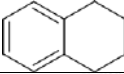
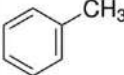
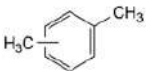
Етарли токсикологик маълумотлари мавжуд бўлмаган эритувчилар

1,1-диэтоксипропан	Метилизопропилкетон
1,1-диметоксиметан	Метилтетрагидрофуран
2,2-диметоксипропан	Петролей эфир
Изооктан	Трихлор сирка кислота
Изопропил эфир	Трифтор сирка кислота

## 1-ИЛОВА. ҚЎЛЛАНМАГА КИРИТИЛГАН ЭРИТУВЧИЛАР РЎЙХАТИ

Эритувчи	Бошқа номланиши	Структура	Синф
Сирка кислота	Метанкарбон кислота	$\text{CH}_3\text{COOH}$	3-синф
Ацетон	2-Пропанон Пропан-2-он	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	3-синф
Ацетонитрил	Метилцианид	$\text{CH}_3\text{CN}$	3-инф
Анизол	Метоксибензол		3-синф
Бензол	Бензол		3-синф
1-бутанол	н-бутил спирт Бутан-1-ол	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	3-синф
2-бутанол	2-бутил спирт Бутан-2-ол	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	3-синф
Бутилацетат	Сирка кислотасининг бутил эфири	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	3-синф
трет-бутилметил эфири	2-метокси-2-метилпропан	$(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$	3-синф
Углерод (IV) хлорид	Тетрахлорметан	$\text{CCl}_4$	1-синф
Хлорбензол	Фенилхлорид		2-синф
Хлороформ	Трихлорметан	$\text{CHCl}_3$	2-синф
Кумол	Изопропилбензол (1-метилэтил) бензол		2-синф
Циклогексан	Гексаметилен		2-синф
1,2-дихлорэтан	sym-дихлорэтан Этилендихлорид Этиленхлорид	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	1-синф
1,2-дихлорэтен	1,2-дихлорэтилен Ацетилендихлорид	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	1-синф
1,2-дихлорэтен	1,2-дихлорэтилен Ацетилен дихлорид	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	2-синф
Дихлорметан	Метиленхлорид	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	2-синф
1,2-диметоксиэтан	Этиленгликолининг диметил эфири Моноглим Диметилцеллозельв	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	2-синф
N,N-диметилацета-мид	ДМА	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	2-синф
N,N-диметилформа-мид	ДМФ	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	2-синф
Диметилсульфоксид	Метилсульфинилметан Метилсульфоксид ДМСО	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	3-синф
1,4-диоксан	n-диоксан [1,4]диоксан		2-синф

Этанол	Этил спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	3-синф
2-Этоксизтанол	Этилцеллозольв	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-синф
Этилацетат	Сирка кислотанинг этил эфири	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	3-синф
Этиленгликоль	1,2-Дигидроксиэтан, 1,2-этандиол	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-синф
Этил эфир	Диэтил эфир, этоксиэтан, 1,1'-оксибисэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	3-синф
Этилформиат	Чумоли кислотанинг этил эфири	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	3-синф
Формаид	Метанаид	$\text{HCONH}_2$	2-синф
Чумоли кислота	Метан кислота	$\text{HCOOH}$	3-синф
Гептан	<i>n</i> -гептан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_5\text{CH}_3$	3-синф
Гексан	<i>n</i> -гексан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_4\text{CH}_3$	2-синф
Изобутилацетат	Сирка кислотанинг изобутил эфири	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3-синф
Изопропил-ацетат	Сирка кислотанинг изопропил эфири	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	2-синф
Метанол	Метил спирт	$\text{CH}_3\text{OH}$	2-синф
2-Метоксизтанол	Метилцеллозольв	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-синф
Метилацетат	Сирка кислотанинг метил эфири	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	3-синф
3-Метил-1-бутанол	Изоамил спирт, Изопентил спирт, 3-метилбутан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3-синф
Метилбутил-кетон	2-Гексанон, гексан-2-он	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{COCH}_3$	2-синф
Метилциклогексан	Циклогексилметан		3-синф
Метилэтилкетон	2-Бутанон, МЭК, Бутан- 2-он	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	3-синф
Метилизобутилкетон	4-Метилпентан-2-он, 4- метил-2-пентанон, МИБК	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2-синф
2-Метил-1-пропанол	Изобутил спирт, 2- метилпропан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	3-синф
N-Метилпирролидон	1-Метилпирролидин-2- он, 1-метил-2- пирролидинон		2-синф
Нитрометан		$\text{CH}_3\text{NO}_2$	2-синф
Пентан	<i>n</i> -пентан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_3$	3-синф
1-Пентанол	Амил спирт, пентан-1-ол, пентил спирт	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2\text{OH}$	3-синф
1-Пропанол	Пропан-1-ол, пропил спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3-синф
2-Пропанол	Пропан-2-ол, изопропил спирт	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	3-синф
Пропилацетат	Сирка кислотасининг пропил эфири	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-синф

Пиридин	Азациклогексатриен		2-синф
Сульфолан	Тетрагидротиофен-1,1-диоксид		2-синф
Тетрагидрофуран	Тетраметиленоксид, Оксациклопентан		2-синф
Тетралин	1,2,3,4-Тетрагидронафталин		2-синф
Толуол	Метилбензол		2-синф
1,1,1-Трихлорэтан	Метилхлороформ	$\text{CH}_3\text{CCl}_3$	1-синф
1,1,2-Трихлорэтен	Трихлорэтен	$\text{HC}(\text{Cl})=\text{CCl}_2$	2-синф
Триэтиламин	N, N-Диэтилэтанамиин	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$	3-синф
Ксилен*	Диметилбензол Ксилол		2-синф

\*Одатда 60 % м-ксилол, 14 % п-ксилол, 9 % о-ксилол 17 % этилбензол билан.

## 2-ИЛОВА. ҚЎШИМЧА МАЪЛУМОТЛАР

### А 2.1. УЧУВЧАН ОРГАНИК ЭРИТУВЧИЛАРНИНГ АТРОФ МУХИТГА ТАЪСИРИНИ ТАРТИБГА СОЛИШ

Фармацевтик ишлаб чиқаришда кўп қўлланиладиган эритувчилар қолдиқларининг айримлари “Атроф-мухит саломатлиги мезонлари” (Environmental Health Criteria, ЕНС) ва “Хавф ҳақидаги маълумотнинг бирлашган тизими” (Integrated Risk Information System, IRIS) мақолаларида токсик кимёвий бирикмалар рўйхатига киритилади. Халқаро кимёвий хавфсизлик дастури (International Programme on Chemical Safety, IPCS), Америка Қўшма Штатлари атроф-мухитни муҳофаза қилиш бошқармаси (United States Environmental Protection Agency, USEPA), АҚШ озиқ-овқат ва фармацевтика бошқармаси (United States Food and Drug Administration, USFDA) каби бошқармаларнинг вазибаларига зарарли моддаларнинг таъсирини рухсат этилган даражаларини аниқлаш киради. Уларнинг асосий мақсади инсон саломатлиги ва атроф-мухитни кимёвий бирикмаларнинг узоқ муддатли таъсири натижасидаги салбий таъсирдан химоя қилишдир. Максимал хавфсиз, рухсат этилган таъсир қилиш меъёрларини баҳолаш учун қўлланиладиган усуллар одатда узоқ муддатли тадқиқотлар асосида амалга оширилади. Узоқ муддатли синов маълумотлари мавжуд бўлмаганда, ёндашувнинг ўзгариши билан қисқа муддатли синов маълумотлари, масалан, корреляциянинг юқори коэффициентларидан фойдаланиш мумкин. Мазкур умумий фармакопея мақоласида тасвирланган ёндашув, атроф-мухитни, яъни, ҳаво, озиқ-овқат, ичимлик суви ва бошқаларнинг аҳолига узоқ муддатли ёки умрбод таъсирига тегишлидир.

### А. 2.2. ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ТАРКИБИДАГИ ЭРИТУВЧИЛАРНИНГ ҚОЛДИҚЛАРИ

Ушбу қўлланмада кўрсатилган таъсир чегаралари ЕНС ва IRIS мақолаларида тавсифланган методологик ҳамда токсиклик маълумотларга мувофиқ белгиланади. Бироқ, таъсир қилиш чегараларини белгилашда дориларнинг синтез жараёнида ва таркибида фойдаланиладиган эритувчилар қолдиқларига нисбатан баъзи тахминлар ҳисобга олинади. Улар қуйидагича:

1) Беморлар (барча аҳоли эмас) инфекция ёки касалликни олдини олиш ёки ўз касалликларини даволаш учун дори воситаларини қабул қилади.

2) Беморнинг умр кўриш давомийлигига таъсир қилиш эҳтимоли кўпчилик дорилар учун зарур деб ҳисоблан-майди, аммо инсон саломатлиги хавфини камайтириш учун ишчи гипотеза сифатида қабул қилиниши мумкин.

3) Эритувчиларнинг қолдиқлари – фармацевтик ишлаб чиқаришда муқаррар таркибий қисмлар бўлиб, кўп ҳолларда дори воситасининг бир қисми бўлиб ҳисобланади.

4) Эритувчиларнинг қолдиқ миқдори истисно ҳолатлардан ташқари тавсия этилган даражадан ошмаслиги керак.

Эритувчилар қолдиқининг мақбул миқдорини аниқлаш учун қўлланиладиган токсикологик тадқиқотлар маълумотлари иқтисодий ҳамкорлик ва тараққиёт ташкилоти (OECD), (EPA) ва АҚШ озиқ-овқат ва фармацевтика агентлигининг Қизил Китобида келтирилган каби тегишли баённомалар асосида текширилиши керак.

### 3-ИЛОВА. РУХСАТ ЭТИЛГАН ТАЪСИРНИ АНИҚЛАШ УСУЛИ

1-синф канцероген эритувчиларнинг хавфлилиги даражасини баҳолаш учун Гейлор-Коделл усулидан (Gaylor, D. W. and Kodell, R. L. Linear Interpolation

algorithm for low dose assessment of toxic substance. J. Environ. Pathology, 4, 305, 1980) фойдаланилади. Фақатгина канцероген таъсири ҳақида ишончли маълумотлар мавжуд бўлган ҳолатлардагина таъсир чегараларини белгилаш учун математик моделлар ёрдамида экстраполяциядан фойдаланиш мумкин. Таъсири бўлмаган қийматни аниқлаш учун (NOEL) 1-синф эритувчилари таъсир чегараларини юқори хавфсизлик коэффициенти ёрдамида аниқланади (мисол учун 10 000-100 000). Ушбу эритувчиларни аниқлаш ва микдорини ҳисоблаш замонавий таҳлилий усуллар ёрдамида амалга оширилиши керак.

Ҳайвонларда ўтказилган тажрибаларда PDE қиймати “таъсири кузатилмайдиган қиймат” ёки “таъсири кузатилган минимал қиймат” қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{масса бўйича коррективка}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

PDE қиймати асосан NOEL асосида аниқланади. NOEL қиймати мавжуд бўлмаса, LOEL қийматидан фойдаланиш мумкин. 100 % тизимли таъсирнинг тахминийлиги модданинг қандай қўлланилишидан қатъий назар, барча ҳисоб-китобларда қўлланилади.

Тузатиш коэффициентлари:

F1 = турлар орасидаги экстраполяцияни ҳисоблаш учун коефициент;

F1 = итлардан олинган маълумотларни инсонларга экстраполяция қилишда 2 коефициент ишлатилади;

F1 = қуёнлардан олинган маълумотларни инсонларга экстраполяция қилишда 2,5 коефициент ишлатилади;

F1 = маймунлардан олинган маълумотларни инсонларга экстраполяция қилишда 3 коефициент ишлатилади;

F1 = каламушлардан олинган маълумотларни инсонларга экстраполяция қилишда 5 коефициент ишлатилади;

F1 = бошқа ҳайвонлардан олинган маълумотларни инсонларга экстраполяция қилишда 10 коефициент ишлатилади;

F1 = сичқонлардан олинган маълумотларни инсонларга экстраполяция қилишда 12 коефициент ишлатилади.

F1 юзасининг қиёсий майдонини ҳисобга олади: турлар ва инсон тана вазнининг нисбати. Тананинг юза майдони қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланади:

$$S = k \times m^{0,67}$$

шунда:

m — тана вазни,

k — доимий кўрсаткич, 10 га тенг деб қабул қилинган.

Тенгламада ишлатиладиган тана вазни А3.-1-жадвалда келтирилган.

А3.-1-жадвал.

Мазкур ҳужжатда ҳисоб-китоблар учун қўлланиладиган қийматлар

Каламушнинг тана вазни	425 г
Ҳомиладор каламушнинг тана вазни	330 г
Сичқоннинг тана вазни	28 г
Ҳомиладор сичқоннинг тана вазни	30 г
Денгиз чўчкасининг тана вазни	500 г
Макака - резус тана вазни	2,5 кг
Қуённинг тана вазни (ҳомиладор ёки ҳомиладор эмас)	4 кг
Пойга итларнинг тана вазни	11,5 кг
Каламушнинг нафас олиш ҳажми	290 л/сутка
Сичқоннинг нафас олиш ҳажми	43 л/сутка
Қуённинг нафас олиш ҳажми	1440 л/сутка
Денгиз чўчқанинг нафас олиш ҳажми	430 л/сутка
Инсоннинг нафас олиш ҳажми	28800 л/сутка
Итнинг нафас олиш ҳажми	9000 л/сутка
Маймуннинг нафас олиш ҳажми	1150 л/сутка
Сичқоннинг кунлик сув истеъмоли	5 мл/сутка
Каламушнинг кунлик сув истеъмоли	30 мл/сутка
Каламушнинг кунлик овқат истеъмоли	30 г/сутка

F2 = 10 га тенг коефициент, алоҳида шахслар орасидаги ўзгарувчанликни ҳисобга олади. 10 га тенг коефициент одатда барча органик эритувчилар учун қабул қилинади ва мазкур қўлланмада келтирилади.

F3 = қисқа муддатли токсиклик тадқиқотларида ҳисоблаш учун ўзгарувчан коефициент:

F3 = камида ярим умр давом этадиган тадқиқотлар учун (кемирувчилар ёки қуёнлар учун 1 йил; мушуклар, итлар ва маймунлар учун 7 йил) 1 коефициент ишлатилади;

F3 = органогенезнинг бутун даври давом этадиган репродуктив тадқиқотлар учун 1 коефициент ишлатилади;

F3 = кемирувчиларда 6 ойлик тадқиқотлар ёки кемирувчиларсиз 3,5 йил тадқиқотлар учун 2 коефициент ишлатилади;

F3 = кемирувчиларда 3 ойлик тадқиқотлар ёки кемирувчиларсиз 2 йиллик тадқиқотлар учун 5 коефициент ишлатилади;

F3 = қисқароқ муддатли тадқиқотлар учун 10 коефициент ишлатилади.

Барча ҳолатларда, текширишлардаги вақт оралиғини ўрганиш учун юқорироқ коефициент, масалан, кемирувчилардаги 9 ойлик тадқиқотлар учун 2 коефициенти қўлланилади.

F4 = жиддий токсиклик ҳолатларида қўлланилиши мумкин бўлган коефициент, масалан,

ногенотоксик канцерогенлик, нейротоксиклик ёки тератогенлик.

Репродуктив токсиклик тадқиқотларида қуйидаги коэффициентлардан фойдаланади:

F4 = онанинг токсиклиги билан боғлиқ бўлган эмбриотоксиклик учун 1 коэффициент ишлатилади;

F4 = онанинг токсиклиги билан боғлиқ бўлмаган ҳомиланинг токсиклиги (интоксикация) учун 5 коэффициент ишлатилади;

F4 = онанинг токсиклиги (интоксикация) билан боғлиқ бўлган тератоген таъсир учун 5 коэффициент ишлатилади;

F4 = онанинг токсиклиги (интоксикация) билан боғлиқ бўлмаган тератоген таъсир учун 10 коэффициент ишлатилади;

F5 = агар ҳеч қандай таъсир этиш даражаси аниқланмаган бўлса, қўлланилиши мумкин бўлган ўзгарувчан коэффициент ишлатилади.

Эффектнинг минимал даражаси (LOEL) мавжуд бўлганда, токсиклик даражасига қараб 10 гача бўлган коэффициентлардан фойдаланиш мумкин.

Турли жинсдаги катта ёшдаги инсонлар танасининг вазни 50 кг га тенг деб қабул қилинади ва стандарт вазни бўлган 60 кг ёки 70 кг га нисбатан кам бўлгани учун қўшимча хавфсизлик коэффициентларидан фойдаланилади. Баъзи катта ёшдаги беморлар 50 кг дан камроқ вазнга эга бўлишлари маълум, бу беморлар рухсат этилган суткалик таъсир (PDE) қийматини ҳисоблаш учун махсус хавфсизлик коэффициентларидан фойдаланиши керак. Агар педиатрияда қўлланилиши учун мўлжалланган препарат таркибида эритувчи мавжуд бўлса, унда камроқ тана вазнини ҳисобга олиниши мақсадга мувофиқ бўлади.

Ушбу тенгламани қўллаш мисолида, сичқонларда ацетонитрилнинг токсиклигини ўрганиш кўриб чиқилади Таъсир даражаси кузатилмайдиган қиймат (NOEL) 50,7 мг кг<sup>-1</sup> сутка<sup>-1</sup> деб ҳисобланади. Ушбу ишда ацетонитрил учун PDE қуйидагича ҳисобланади:

$$PDE = \frac{50,7 \text{ мг кг}^{-1} \text{ сутка}^{-1} \times 50 \text{ кг}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4,22 \text{ мг сутка}^{-1}$$

Ушбу мисолда:

F1 = сичқонлардан олинган маълумотларни инсонларга экстраполяция қилишни ҳисобга олишда 12 коэффициент ишлатилади;

F2 = индивидуал ўзгарувчанлигини ҳисобга олишда 10 коэффициент ишлатилади;

F3 = тадқиқот давомийлиги 13 ҳафтани ташкил этганда 5 коэффициент ишлатилади;

F4 = ҳеч қандай жиддий токсикликка дуч келинмаганлиги сабабли 1 коэффициент ишлатилади;

F5 = таъсири кузатилмайдиган даража аниқланмаганлиги учун 1 коэффициент ишлатилади.

Нафас олиш тадқиқотларида қўлланиладиган газлар концентрациясини ppm дан мг/л ёки мг/м<sup>3</sup> гача ҳисоблашда идеал газ учун  $PV = nRT$  тенгламаси қўлланилади. Углерод тетрахлоридни (молекуляр оғирлиги 153,84) ингалациялашда репродуктив токсикликни ўрганиш мисолини кўриб чиқилади:

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ атм} \times 153840 \text{ мг моль}^{-1}}{0,082 \text{ л атм К}^{-1} \text{ моль}^{-1} \times 298 \text{ К}} = \frac{46,15 \text{ мг}}{24,45 \text{ л}} = 1,89 \text{ мг/л}$$

1000 л = 1м<sup>3</sup> нисбати мг/м<sup>3</sup> га айлантириш учун фўлланилади.

## 5.5. АЛКОГОЛЕМЕТРИК ЖАДВАЛЛАР

1-жадвал – Спирт-сுவли эритмалар зичлигининг  
ҳароратга боғлиқ ҳолдаги спиртнинг 20 °C  
ҳароратдаги нисбий миқдори (масса бўйича) ..... 1545

2-жадвал – Спирт-сுவли эритмалар зичлигининг  
ҳароратга боғлиқ ҳолдаги спиртнинг 20 °C  
ҳароратдаги нисбий миқдори (ҳажм бўйича) ..... 1578

3-жадвал – Шиша спиртомер кўрсаткичини  
эритманинг ҳароратига боғлиқ ҳолдаги спиртнинг  
нисбий миқдори (ҳажм бўйича) ..... 1612

4-жадвал – Ҳароратга боғлиқ ҳолдаги спирт-сுவли  
эритма таркибидаги спирт ҳажмини 20 °C да  
аниқлаш учун кўпайтмалар..... 1668

5-жадвал – 20 °C ҳароратдаги спирт-сுவли  
аралашмани тайёрлаш учун керак бўладиган сувнинг  
миқдори (Г.И. Фертман жадвали)..... 1693

6-жадвал – Этил спиртини 20 °C ҳароратда 50 %  
гача суюлтириш (ҳажм бўйича)..... 1694

7-жадвал – Спирт-сுவли эритма зичлиги ва  
эритмадаги сувсиз спирт миқдори ўртасидаги  
нисбат ..... 1695

8-жадвал – 1 кг 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % и 92 % спиртлар тайёрлаш учун керак бўладиган сув ва ҳар хил концентрацияли спиртнинг масса миқдори (20 °C ҳароратда граммларда) ..... 1706

9-жадвал – 20 °C да турли концентрациялардаги спиртни олиш ..... 1707

10-жадвал – 1 л 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % концентрацияли спирт тайёрлаш учун керак бўладиган сув ва турли концентрацияли спирт миқдори (20 °C да миллилитрларда)..... 1707

11-жадвал – 1 л (20 °C да) 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % концентрацияли спирт тайёрлаш учун керак бўлган сув ва турли концентрацияли спирт миқдори (20 °C да миллилитрларда) ..... 1708





## 5.5. АЛКОГОЛЕМЕТРИК ЖАДВАЛЛАР

1-жадвал

Спирт-сுவли эритмалар зичлигининг ҳароратга боғлиқ ҳолдаги спиртнинг  
20 °C ҳароратдаги нисбий миқдори (масса бўйича)

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	100	99	98	97	96	95	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,77203	0,77506	0,77803	0,78096	0,78384	0,78667	+40
39	294	592	891	184	473	757	39
38	382	679	978	272	561	845	38
37	471	767	0,78066	359	649	933	37
36	559	856	154	447	736	0,79020	36
35	647	944	242	534	823	107	35
34	734	0,78033	329	621	909	193	34
33	821	121	417	708	996	280	33
32	908	208	504	795	0,79033	366	32
31	994	296	591	883	170	454	31
30	0,78080	383	679	971	258	541	30
29	166	469	767	0,79059	347	630	29
28	250	554	853	147	435	719	28
27	333	639	939	234	523	807	27
26	416	724	0,79025	321	611	8S5	26
25	500	809	111	407	698	983	25
24	585	895	198	494	785	0,80070	24
23	670	982	285	581	872	158	23
22	756	0,79068	371	668	959	245	22
21	842	154	457	754	0,80046	333	21
20	927	240	543	811	133	420	20
19	0,79014	326	630	927	219	506	19
18	100	412	716	0,80013	305	592	18
17	185	497	802	099	391	678	17
16	271	583	888	186	478	765	16
15	356	668	973	272	565	852	15
14	440	753	0,80059	358	651	938	14
13	525	839	145	444	737	0,81025	13
12	610	925	231	530	823	112	12
11	695	0,80010	316	615	909	198	11
10	779	094	401	701	995	284	10
9	864	179	486	786	0,81080	369	9
8	948	264	571	871	165	454	8
+7	0,80032	0,80346	0,80656	0,80956	0,81250	0,81539	+7
6	116	433	741	0,81041	335	624	6
5	200	517	825	125	419	708	5
4	285	601	908	208	502	791	4
3	369	685	992	291	585	874	3
2	454	769	0,81076	374	668	957	2
1	539	853	159	457	751	0,82039	1
0	623	937	242	540	833	121	0
-1	0,8071	0,8102	0,8132	0,8162	0,8191	0,8220	-1
2	79	11	41	71	0,8200	28	2

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	100	99	98	97	96	95	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
3	88	19	49	79	08	37	3
4	96	28	58	88	17	45	4
5	0,8105	36	66	96	25	53	5
6	13	44	74	0,8204	33	61	6
	22	53	83	13	42	70	7
8	30	61	91	21	50	78	8
	39	70	0,8200	30	59	87	9
10	47	78	08	38	67	95	10
11	55	86	16	46	75	0,8303	11
12	63	94	24	54	84	12	12
13	70	0,8202	33	63	92	20	13
14	78	10	41	71	0,8300	28	14
15	86	18	49	79	08	36	15
16	94	26	57	87	16	44	16
17	0,8203	34	65	95	24	53	17
18	11	43	74	0,8304	33	62	18
19	20	51	82	12	41	701	19
20	28	59	90	20	49	781	20
21	36	67	98	28	57	86	21
22	44	75	0,8306	36	65	94	22
23	53	84	15	45	74	0,8402	23
24	61	92	23	53	82	10	24
25	69	0,8300	31	61	90	18	25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	94	93	92	91	90	89	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
-40	0,78947	0,79223	0,79495	0,79764	0,80030	0,80293	-40
39	0,79037	315	587	856	123	386	39
38	126	404	676	946	213	476	38
37	214	491	764	0,80034	301	565	37
36	301	578	851	121	388	652	36
35	387	664	937	207	474	738	35
34	473	750	0,80023	293	559	824	34
33	560	836	109	379	645	910	33
32	646	922	195	465	732	996	32
31	733	0,80009	282	552	818	0,81083	31
30	820	097	369	639	906	170	30
29	909	185	458	728	996	261	29
28	998	274	547	818	0,81086	351	28
27	0,80087	363	637	908	176	441	27
26	176	453	727	998	266	531	26
25	264	541	816	0,81088	356	620	25
24	351	629	904	176	444	709	24
23	439	717	992	264	532	797	23
22	527	805	0,81080	352	620	885	22
21	615	893	168	440	708	973	21
20	702	980	255	527	795	0,82060	20
19	788	0,81066	341	613	881	146	19
18	874	152	427	699	967	232	18
17	961	239	514	785	0,82053	318	17
16	0,81048	326	601	872	140	405	16
15	135	413	688	960	228	493	15
14	221	500	775	0,82047	315	586	14
13	308	587	862	134	402	667	13
12	395	673	948	220	488	753	12
11	481	759	0,82034	306	574	839	11
10	567	845	120	392	660	925	10
9	652	930	205	477	745	0,83010	9
8	737	0,82015	290	562	830	095	8
+7	0,81822	0,82100	0,82375	0,32647	0,82915	0,83180	+7
6	907	185	460	732	0,83000	265	6
5	991	269	544	816	084	349	5
4	0,82074	352	627	899	166	431	4
3	157	435	710	981	248	513	3
2	240	518	792	0,83063	330	595	2
1	322	600	874	145	412	676	1
0	404	682	956	227	494	758	0
-1	0,8248	0,8216	0,8304	0,8331	0,8357	0,8384	-1
2	56	84	12	39	66	92	2
3	65	93	21	48	74	0,8401	3
4	73	0,8301	29	56	83	09	4
5	81	09	37	64	91	17	5
6	89	17	45	72	99	25	6
7	98	26	53	80	0,8407	33	7

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	94	93	92	91	90	89	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
8	0,8306	34	61	88	15	41	8
9	15	43	70	96	23	49	9
10	23	51	78	0,8404	31	57	10
11	31	59	86	13	40	66	11
12	40	68	95	21	48	74	12
13	48	76	0,8403	30	57	83	13
14	56	84	12	38	65	91	14
15	64	92	20	46	74	0,8500	15
16	72	0,8400	28	54	82	08	16
17	81	09	36	62	90	16	17
18	90	18	45	71	98	25	18
19	98	26	53	79	0,8506	33	19
20	0,8406	34	61	87	14	41	20
21	14	42	69	95	22	49	21
22	22	50	77	0,8503	30	57	22
23	30	58	86	12	39	65	23
24	38	66	94	20	47	73	24
25	46	74	0,8502	28	55	81	25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	88	87	86	85	84	83	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,80553	0,80812	0,81068	0,81323	0,81576	0,81828	+40
39	647	906	162	417	670	921	39
38	738	996	253	508	760	0,82012	38
37	826	0,81085	342	597	850	101	37
36	913	172	429	684	938	190	36
35	0,81000	259	516	771	0,82025	277	35
34	085	345	602	858	112	364	34
33	171	431	688	944	199	452	33
32	258	518	775	0,82031	286	539	32
31	345	605	862	119	373	627	31
30	432	692	950	207	462	715	30
29	523	783	0,82041	297	552	805	29
28	613	873	131	387	642	895	28
27	703	963	221	477	731	984	27
26	793	0,82053	311	567	821	0,83073	26
25	882	142	400	656	910	162	25
24	971	230	488	744	998	250	24
23	0,82059	318	576	832	0,83086	338	23
22	147	406	664	920	174	426	22
21	235	494	752	0,83008	262	514	21
20	322	581	839	095	349	601	20
19	408	667	925	181	435	687	19
18	494	754	0,83012	268	521	773	18
17	581	841	098	354	607	859	17
16	668	928	186	441	694	946	16
15	755	0,83015	273	528	781	0,84033	15
14	842	102	360	616	869	120	14
13	929	189	447	702	955	206	13
12	0,83015	275	533	788	0,84041	292	12
11	101	361	619	874	127	378	11
10	187	447	704	959	212	463	10
9	272	532	789	0,84044	267	548	9
8	357	617	874	129	381	632	8
+7	0,83442	0,83702	0,83959	0,84213	0,84465	0,84716	+7
6	527	786	0,84043	297	549	800	6
5	611	870	127	381	633	884	5
4	693	952	209	463	715	966	4
3	775	0,84034	291	545	797	0,85048	3
2	857	116	373	627	879	129	2
1	938	197	454	708	960	210	1
0	0,84019	278	535	789	0,85041	291	0
-1	0,8410	0,8436	0,8462	0,8487	0,8512	0,8537	-1
2	18	44	70	95	20	45	2
3	27	53	78	0,8503	29	54	3
4	35	61	86	11	37	62	4
5	43	69	94	19	45	70	5
6	51	77	0,8502	27	53	78	6
7	59	85	10	35	61	86	7
8	67	93	19	44	69	93	8
9	75	0,8501	27	52	77	0,8601	9
10	83	09	35	60	85	09	10
11	92	18	43	68	93	17	11

12	0,8500	26	52	77	0,8602	26	12
13	09	35	60	85	10	34	13
14	17	43	69	94	19	43	14
15	26	52	77	0,8602	27	51	15
16	34	60	85	10	35	59	16
17	42	68	93	18	43	67	17
18	51	76	0,8601	26	51	75	18
19	59	84	09	34	59	83	19
20	67	92	17	42	67	92	20
21	75	0,8600	25	50	75	0,8700	21
22	83	08	33	58	83	08	22
23	91	17	42	67	92	16	23
24	99	25	50	75	0,8700	24	24
25	0,8607	33	58	83	08	32	25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	82	81	80	79	78	77	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,82079	0,82330	0,82580	0,82831	0,83080	0,83327	+40
39	172	422	673	925	174	421	39
38	262	512	764	0,83016	265	512	38
37	352	602	854	106	355	601	37
36	440	690	943	194	442	689	36
35	528	778	0,83030	281	529	776	35
34	616	866	117	367	615	862	34
33	704	954	204	453	701	948	33
32	791	0,83042	291	539	787	0,84034	32
31	879	130	379	626	873	120	31
30	968	218	467	714	961	207	30
29	0,83057	307	556	804	0,84051	296	29
28	146	396	645	893	140	385	28
27	235	485	734	982	228	472	27
26	324	574	823	0,84070	315	559	26
25	413	663	911	157	402	646	25
24	501	751	999	245	490	734	24
23	589	838	0,84086	332	577	821	23
22	677	926	173	419	664	908	22
21	764	0,84013	260	506	751	995	21
20	851	100	347	593	838	0,85081	20
19	937	186	434	680	925	168	19
18	0,84023	272	520	766	0,85011	254	18
17	109	358	606	852	097	340	17
16	196	445	692	938	183	426	16
15	283	531	778	0,85024	269	512	15
14	369	617	864	110	354	597	14
13	455	703	950	196	440	682	13
12	541	789	0,85036	281	525	767	12
11	627	875	121	366	610	852	11
10	712	960	206	451	695	937	10
9	797	0,85045	291	536	779	0,86021	9
8	881	129	375	620	863	105	8
+7	0,84965	0,85213	0,85459	0,85704	0,85947	0,86188	+7
6	0,85049	297	543	787	0,86030	271	6
5	133	380	626	870	И3	354	5
4	215	462	708	952	195	436	4
3	297	544	790	0,86034	277	518	3
2	378	625	871	115	358	599	2
1	459	706	952	196	439	660	1
0	540	787	0,86033	277	520	761	0
-1	0,8562	0,8587	0,8611	0,8636	0,8660	0,8684	-1
2	70	95	19	44	68	92	2
3	78	0,8603	27	52	77	0,8701	3
4	86	11	35	60	85	09	4
5	94	19	43	68	93	17	5
6	0,8602	27	51	76	0,8701	25	6
7	10	35	59	84	09	33	7
8	18	43	67	91	16	40	8
9	26	51	75	99	24	48	9
10	34	59	83	0,8707	32	56	10
11	42	67	91	15	40	64	11

12	51	75	99	23	48	72	12
13	59	84	0,8708	32	57	81	13
14	68	92	16	40	65	89	14
15	76	0,8700	24	48	73	97	15
16	84	08	32	56	81	0,8805	16
17	92	16	40	64	89	13	17
18	0,8700	24	48	72	96	20	18
19	08	32	56	80	0,8804	28	19
20	16	40	64	88	12	36	20
21	24	48	72	96	20	44	21
22	32	57	80	0,8804	28	52	22
23	41	65	88	12	36	60	23
24	48	72	96	20	44	62	24
25	56	80	0,8804	28	52	76	25



Харорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Харорат, °C
	76	75	74	73	72	71	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,83573	0,83817	0,84060	0,84303	0,84545	0,84787	+40
39	666	910	152	394	635	877	39
38	757	0,84001	243	484	725	966	38
37	846	090	332	573	814	0,85055	37
36	934	178	420	662	903	143	36
35	0,84021	265	507	749	991	231	35
34	107	351	594	836	0,85078	319	34
33	193	437	681	923	165	406	33
32	279	523	767	0,85010	252	493	32
31	365	609	853	096	338	580	31
30	453	697	940	183	424	666	30
29	541	785	0,85028	270	511	752	29
28	629	872	115	357	598	838	28
27	716	959	202	444	685	925	27
26	803	0,85046	288	530	771	0,86011	26
25	890	133	375	616	857	097	25
24	977	220	462	703	943	183	24
23	0,85065	307	549	789	0,86029	268	23
22	152	394	635	875	115	354	22
21	238	480	721	961	201	440	21
20	324	566	807	0,86047	286	525	20
19	411	653	893	133	372	610	19
18	497	739	979	218	457	695	18
17	582	824	0,86064	303	542	780	17
16	668	910	150	389	627	865	16
15	754	995	235	474	712	950	15
14	839	0,86080	320	559	797	0,87035	14
13	924	165	405	644	882	119	13
12	0,86009	250	490	729	967	204	12
11	093	334	574	813	0,87051	288	11
10	178	418	658	897	135	372	10
9	262	502	742	981	219	455	9
8	346	586	826	0,87065	302	538	8
+7	0,86429	0,86669	0,86909	0,87148	0,87385	0,87621	+7
6	512	752	992	231	468	704	6
5	595	835	0,87075	314	551	787	5
4	677	917	157	395	632	868	4
3	759	999	238	476	713	949	3
2	840	0,87080	319	557	794	0,88030	2
1	921	161	400	638	875	111	1
0	0,87002	242	481	719	955	191	0
-1	0,8708	0,8732	0,8756	0,8780	0,8804	0,8827	-1
2	16	40	64	88	12	35	2
3	24	48	72	95	19	42	3
4	32	56	80	0,8803	27	50	4
5	40	64	88	11	35	58	5
6	48	72	96	19	43	66	6
7	56	80	0,8804	27	51	74	7
8	63	87	11	35	58	81	8
9	71	95	19	43	66	89	9
10	79	0,8803	27	51	74	97	10
11	87	11	35	59	82	0,8905	11

12	95	19	43	67	90	13	12
13	0,8804	27	51	74	98	21	13
14	12	35	59	82	0,8906	29	14
15	20	43	67	90	14	37	15
16	28	51	75	98	22	45	16
17	36	59	83	0,8906	30	53	17
18	43	67	91	14	37	60	18
19	51	75	99	22	45	68	19
20	59	83	0,8907	30	53	76	20
21	67	91	15	38	61	84	21
22	75	99	23	46	69	92	22
23	84	0,8907	30	53	76	99	23
24	92	15	38	61	84	0,9007	24
25	0,8900	23	46	69	92	15	25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	70	69	68	67	66	65	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,85027	0,85267	0,85508	0,85748	0,85987	0,86226	+40
39	117	356	596	836	0,86074	313	39
38	206	445	684	924	162	400	38
37	294	533	772	0,86012	250	488	37
36	383	622	861	100	338	576	36
35	471	710	949	188	426	664	35
34	559	798	0,86037	276	514	752	34
33	646	886	125	363	601	839	33
32	733	973	212	451	688	926	32
31	820	0,86060	299	538	775	0,87012	31
30	906	146	385	624	861	098	30
29	992	231	470	709	947	184	29
28	0,86078	317	556	794	0,87032	269	28
27	164	403	641	879	116	353	27
26	250	489	726	964	200	437	26
25	336	574	811	0,87049	285	521	25
24	422	660	897	134	370	606	24
23	507	745	982	219	455	690	23
22	592	830	0,87067	303	539	774	22
21	678	915	152	388	624	859	21
20	763	0,87000	236	472	708	943	20
19	847	084	320	556	792	0,88027	19
18	932	168	404	640	876	111	18
17	0,87017	253	489	725	960	195	17
16	102	338	574	810	0,88045	279	16
15	187	423	659	894	129	363	15
14	272	508	744	979	213	446	14
13	356	592	828	0,88063	297	530	13
12	440	676	911	146	380	613	12
11	524	760	995	229	463	696	11
10	608	843	0,88078	312	546	779	10
9	691	926	161	395	629	861	9
8	774	0,88009	244	478	711	943	8
+7	0,87867	0,88092	0,88326	0,88560	0,88793	0,89025	
6	939	174	408	642	875	107	6
5	0,88022	256	490	724	957	189	5
4	103	337	571	805	0,89038	270	4
3	184	418	652	885	118	350	3
2	265	499	733	966	198	430	2
1	346	580	814	0,89047	279	510	1
0	426	660	894	127	359	590	0
-1	0,8851	0,8874	0,8897	0,8921	0,8944	0,8967	-1
2	59	82	0,8905	29	52	75	2
3	66	90	13	36	59	83	3
4	74	98	21	44	67	90	4
5	82	0,8906	29	52	75	93	5
6	90	14	37	60	83	0,9006	6
7	98	22	45	68	91	14	7
8	0,8905	29	52	76	99	22	8
9	13	37	60	84	0,9007	29	9
10	21	45	68	92	15	37	10
11	29	53	76	0,9000	23	45	11

12	37	61	84	07	30	52	12
13	44	68	91	15	38	60	13
14	52	76	99	22	45	67	14
15	60	84	0,9007	30	53	75	15
16	68	92	15	38	61	83	16
17	76	0,9000	22	45	68	90	17
18	83	07	30	53	76	98	18
19	91	14	37	60	83	0,9105	19
20	99	22	45	68	91	13	20
21	0,9007	30	53	76	99	21	21
22	15	38	60	83	0,9106	28	22
23	23	46	68	91	14	36	23
24	30	53	75	98	21	43	24
25	38	61	83	0,9106	29	51	25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	64	63	62	61	60	59	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,86465	0,86704	0,86942	0,87179	0,87415	0,87651	+40
39	552	790	0,87027	264	500	736	39
38	639	876	113	350	586	822	38
37	726	963	200	437	673	908	37
36	813	0,87050	287	524	759	994	36
35	901	138	374	610	846	0,88081	35
34	989	226	462	697	932	167	34
33	0,87076	312	548	783	0,88018	253	33
32	163	399	634	870	104	338	32
31	249	485	720	955	190	423	31
30	335	571	806	0,88040	275	508	30
29	421	656	891	125	359	592	29
28	505	740	975	209	442	675	28
27	589	824	0,88053	292	525	758	27
26	672	907	141	375	608	840	26
25	756	991	225	458	691	923	25
24	841	0,88075	309	542	775	0,89007	24
23	925	159	392	625	858	090	23
22	0,88009	243	476	709	941	173	22
21	093	327	560	793	0,89025	256	21
20	177	410	643	876	108	339	20
19	261	494	727	959	190	421	19
18	345	578	810	0,89042	273	504	18
17	429	662	894	125	356	586	17
16	512	745	977	208	439	669	16
15	596	828	0,89060	291	522	752	15
14	679	911	143	374	604	834	14
13	762	994	226	457	687	916	13
12	845	0,89077	308	539	769	998	12
11	928	160	391	621	851	0,90080	И
10	0,89011	242	473	703	932	161	10
9	093	324	555	785	0,90014	242	9
8	175	406	637	866	095	323	8
+7	0,89257	0,89488	0,89718	0,89947	0,90176	0,90404	+7
6	338	569	799	0,90028	257	484	6
5	420	650	880	109	337	564	5
4	501	731	960	189	417	644	4
3	581	811	0,90040	269	497	724	3
2	661	891	120	349	577	804	2
1	741	971	200	428	656	883	1
0	821	0,90051	280	508	735	962	0
-1	0,8990	0,9013	0,9036	0,9059	0,9082	0,9104	-1
2	98	21	44	67	90	12	2
3	0,9006	29	51	74	97	19	3
4	14	37	59	82	0,9105	27	4
5	22	45	67	90	13	35	5
6	30	53	75	98	21	43	6
7	37	60	83	0,9106	28	50	7
8	45	68	90	13	36	58	8
9	52	75	98	21	43	65	9
10	60	83	0,9106	29	51	73	10
11	68	91	13	36	58	80	11

12	75	98	21	44	66	88	12
13	83	0,9106	28	51	0,9173	95	13
14	90	13	36	59	81	0,9203	14
15	98	21	43	66	88	10	15
16	0,9106	28	51	73	95	17	16
17	13	36	58	81	0,9203	25	17
18	21	43	66	88	10	32	18
19	28	51	73	96	18	40	19
20	36	58	81	0,9203	25	47	20
21	43	66	88	10	32	54	21
22	51	73	96	18	40	62	22
23	58	81	0,9203	25	47	69	23
24	66	88	11	33	55	76	24
25	73	96	18	40	62	84	25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	58	57	56	55	54	53	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,87886	0,88121	0,88355	0,88588	0,88821	0,89053	+40
39	972	207	441	674	907	139	39
38	0,88057	292	526	760	993	225	38
37	143	378	612	845	0,89078	310	37
36	229	463	697	930	163	395	36
35	315	549	782	0,89015	247	479	,35
34	401	635	867	100	331	562	34
33	486	720	952	184	415	646	33
32	571	804	0,89036	268	498	729	32
31	656	888	120	351	582	812	31
30	740	972	204	435	666	895	30
29	824	0,89056	287	518	748	977	29
28	907	138	369	600	830	0,90059	28
27	990	221	452	683	913	142	27
26	0,89072	303	534	765	995	224	26
25	155	386	616	847	0,90077	305	25
24	238	469	699	929	159	387	24
23	321	552	782	0,90011	241	468	23
22	404	634	864	093	322	549	22
21	487	717	946	175	403	630	21
20	569	799	0,90028	256	484	711	20
19	651	881	110	338	566	792	19
18	734	963	192	420	647	873	18
17	816	0,90045	274	502	728	953	17
16	899	128	356	583	809	0,91034	16
15	981	210	438	664	889	114	15
14	0,90063	292	520	746	971	195	14
13	145	374	601	827	0,91052	276	13
12	227	455	682	908	133	356	12
11	308	536	763	989	213	436	11
10	389	617	843	0,91069	293	516	10
9	470	697	923	149	373	596	9
8	551	778	0,91004	229	453	675	8
+7	0,90631	0,90858	0,91084	0,91309	0,91532	0,91754	+7
6	712	938	164	389	612	833	6
5	791	0,91017	243	468	691	912	5
4	871	096	322	546	768	989	4
3	950	175	400	624	846	0,92066	3
2	0,91029	254	478	701	923	143	2
1	108	332	556	779	0,92000	220	1
0	187	411	634	856	077	296	0
-1	0,9127	0,9149	0,9171	0,9194	0,9216	0,9238	-1
2	35	57	79	0,9201	23	45	2
3	42	64	86	09	31	53	3
4	50	72	94	16	38	60	4
5	58	80	0,9202	24	46	68	5
6	66	88	10	31	53	75	6
7	73	95	17	39	61	82	7
8	81	0,9203	25	46	68	90	8
9	88	10	32	54	75	97	9
10	96	18	40	61	82	0,9304	10
11	0,9203	25	47	68	90	11	11

12	11	33	54	76	97	19	12
13	18	40	62	83	0,9305	26	13
14	26	48	69	91	12	34	14
15	33	55	76	98	19	41	15
16	40	62	83	0,9305	26	48	16
17	48	70	91	12	34	55	17
18	55	77	98	20	41	63	18
19	63	84	0,9305	27	49	70	19
20	70	92	13	34	56	77	20
21	77	99	20	41	63	84	21
22	84	0,9306	28	49	70	91	22
23	92	14	35	56	78	99	23
24	99	21	42	64	85	0,9406	24
25	0,9306	28	50	71	92	13	25



Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	52	51	50	49	48	47	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,89285	0,89516	0,89748	0,89977	0,90204	0,90429	+40
39	372	603	836	0,90059	286	511	39
38	458	689	922	144	368	593	33
37	542	774	0,90006	228	451	676	37
36	627	858	089	311	534	758	36
-35	710	941	172	394	617	841	35
34	793	0,90024	254	477	700	924	34
33	876	106	335	559	782	0,91006	33
32	958	188	416	641	865	088	32
31	0,90040	269	497	722	946	169	31
30	123	350	577	802	0,91026	249	30
29	205	431	657	882	106	329	29
28	287	513	738	962	186	409	23
27	369	595	819	0,91043	266	488	27
26	451	676	900	124	346	567	26
25	532	757	981	204	426	646	25
24	613	838	0,91062	285	506	726	24
23	694	919	143	365	586	806	23
22	775	0,91000	223	445	666	885	22
21	856	080	303	525	745	964	21
20	936	160	382	604	824	0,92043	20
19	0,91017	240	462	684	904	122	19
18	098	320	542	764	983	201	18
17	177	400	622	843	0,92062	280	17
16	258	480	702	922	141	358	16
15	338	560	781	0,92001	220	437	15
14	418	640	861	081	299	515	14
13	499	720	940	159	377	593	13
12	579	800	0,92019	238	455	670	12
31	658	879	098	316	533	747	11
10	738	958	177	394	610	824	10
9	817	0,92037	256	472	688	901	9
18	896	115	333	549	764	977	8
+7	0,91975	0,92194	0,92411	0,92626	0,92840	0,93052	+7
6	0,92053	271	488	703	916	128	6
5	131	349	565	779	992	203	5
4	208	425	641	855	0,93067	277	4
3	284	501	717	931	142	351	3
2	361	577	792	0,93005	216	425	2
1	437	653	867	080	290	498	1
0	513	728	942	154	364	571	0
-1	0,9259	0,9280	0,9301	0,9322	0,9343	0,9364	-1
2	67	88	09	30	51	71	2
3	74	95	16	37	58	79	3
4	82	0,9303	24	45	66	86	4
5	90	11	31	52	73	93	5
6	97	18	39	59	80	0,9400	6
7	0,9304	25	46	67	87	07	7
8	12	33	54	74	95	15	8
9	19	40	61	82	0,9402	22	9
10	26	47	68	89	09	29	10
11	33	55	76	96	16	36	11

12	40	62	83	0,9403	23	43	12
13	48	69	90	10	30	50	13
14	55	76	97	17	37	57	14
15	62	83	0,9404	24	44	64	15
16	69	90	11	31	51	71	16
17	76	97	18	38	58	78	17
18	84	0,9405	26	46	66	85	18
19	91	13	33	53	73	92	19
20	98	20	40	60	80	99	20
21	0,9405	27	47	67	87	0,9506	21
22	13	34	54	74	94	13	22
23	20	41	61	81	0,9501	20	23
24	27	48	68	88	08	27	24
25	34	55	75	95	15	34	25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	46	45	44	43	42	41	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,90662	0,90881	0,91105	0,91328	0,91550	0,91770	+40
39	742	962	185	409	631	852	39
38	823	0,91043	266	489	712	932	38
37	904	124	347	570	792	0,92012	37
36	985	206	428	651	872	091	36
35	0,91067	288	510	731	951	169	35
34	148	369	590	810	0,92030	247	34
33	229	450	671	890	108	324	33
32	310	531	752	970	186	401	32
31	391	611	832	0,92048	264	478	31
30	470	690	910	127	341	554	30
29	550	770	988	204	418	630	29
28	630	849	0,92066	281	495	707	28
27	708	927	144	359	571	782	27
26	787	0,92005	221	436	647	858	26
25	866	083	299	513	724	934	25
24	945	162	378	591	801	0,93011	24
23	0,92024	241	456	668	878	087	23
22	103	319	533	745	955	163	22
21	181	397	611	823	0,93032	239	21
20	260	475	688	899	108	315	20
19	339	553	765	976	185	391	19
18	417	630	842	0,93053	261	467	18
17	495	708	919	129	337	542	17
16	573	785	996	205	412	616	16
15	651	863	0,93073	281	487	690	15
14	729	940	150	357	562	764	14
13	806	0,93017	226	433	637	837	13
12	883	093	302	508	711	910	12
11	960	169	376	581	783	982	11
10	0,93036	245	451	655	856	0,94054	10
9	112	320	525	728	928	125	9
8	187	395	599	801	0,94000	196	8
+7	0,93262	0,93469	0,93673	0,93374	0,94072	0,94267	+7
6	337	543	746	946	143	337	6
5	412	617	819	0,94018	214	407	5
4	485	690	891	089	284	476	4
3	558	762	962	159	353	544	3
2	631	834	0,94033	229	422	612	2
1	703	905	104	299	491	680	1
0	775	976	174	369	560	748	0
-1	0,9335	0,9405	0,9424	0,9444	0,9463	0,9482	-1
2	92	12	31	50	69	88	2
3	99	19	38	57	76	95	3
4	0,9406	26	45	64	82	0,9501	4
5	13	33	52	71	89	08	5
6	20	40	59	78	96	15	6
7	27	47	66	85	0,9503	21	7
8	34	54	73	92	10	28	8
9	41	61	80	99	17	35	9
10	48	68	87	0,9506	24	42	10
11	55	75	94	13	31	49	И

12	62	82	0,9501	20	38	56	12
13	69	88	07	26	45	62	13
14	76	95	14	33	52	69	14
15	83	0,9502	21	40	59	76	15
16	90	09	28	47	65	82	16
17	97	16	35	54	72	89	17
18	0,9504	23	42	60	78	95	18
19	11	30	49	67	85	0,9602	19
20	18	37	56	74	91	08	20
21	25	44	63	81	98	15	21
22	32	51	70	87	0,9604	21	22
23	39	58	76	94	11	27	23
24	46	65	83	0,9601	18	34	24
25	53	72	90	08	25	41	25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	40	39	38	37	36	35	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,91989	0,92207	0,92424	0,92633	0,92843	0,93051	+40
39	0,92071	289	506	715	925	132	39
38	151	362	584	794	0,93004	210	38
37	230	447	661	871	080	286	37
36	308	524	737	947	155	360	36
35	386	600	812	0,93022	229	433	35
34	462	676	887	096	302	505	34
33	538	751	961	169	374	577	33
32	614	826	0,93034	242	446	648	32
31	690	901	108	315	518	719	31
30	765	976	183	388	591	791	30
29	841	0,93051	258	462	664	863	29
28	917	126	332	536	736	934	28
27	992	200	406	609	808	0,94005	27
26	0,93067	274	479	681	880	076	26
25	142	348	552	753	952	147	25
24	218	423	626	826	0,94024	218	24
23	294	498	700	899	095	288	23
22	369	572	773	971	166	357	22
21	444	646	845	0,94042	236	426	21
20	518	719	917	113	306	495	20
19	594	793	990	185	376	563	19
18	669	867	0,94063	256	445	631	18
17	743	940	135	327	515	699	17
16	816	0,94013	207	397	583	767	16
15	889	085	278	467	653	835	15
14	962	157	349	537	721	902	14
13	0,94034	229	420	606	789	969	13
12	106	300	490	675	857	0,95035	12
11	178	371	560	744	924	101	11
10	249	441	629	812	991	166	10
9	319	510	697	879	0,95057	231	9
8	389	579	765	946	123	295	8
+7	0,94469	0,94648	0,94832	0,95012	0,95188	0,95359	+7
6	528	716	899	073	252	422	6
5	597	784	966	143	316	484	5
4	665	850	0,95031	207	378	545	4
3	732	916	095	270	440	606	3
2	799	981	159	333	501	665	2
1	866	0,95047	223	395	562	725	1
0	932	112	287	457	623	784	0
-1	0,9500	0,9517	0,9535	0,9552	0,9568	0,9584	-1
2	06	24	41	58	74	90	2
3	13	31	48	64	80	96	3
4	19	37	54	70	86	0,9602	4
5	26	43	60	76	92	08	5
6	33	50	66	82	98	14	6
7	39	56	73	89	0,9604	20	7
8	46	63	79	95	10	25	8
9	52	69	86	0,9602	17	31	9
10	59	76	92	08	23	37	10
11	66	82	98	14	29	43	11

12	73	89	0,9605	20	35	49	12
13	79	95	11	26	41	55	13
14	86	0,9602	18	33	47	61	14
15	93	09	24	39	53	67	15
16	99	15	30	45	59	73	16
17	0,9606	22	37	51	65	79	17
18	12	28	43	58	71	85	18
19	19	35	50	64	77	90	19
20	25	41	56	70	83	96	20
21	31	47	62	76	89	0,9702	21
22	37	53	68	82	95	07	22
23	43	59	75	88	0,9701	13	23
24	50	66	81	94	07	19	24
25	57	73	87	0,9700	13	25	25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	34	33	32	31	32	29	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,93257	0,93460	0,93661	0,93860	0,94055	0,94247	+40
39	337	538	738	935	129	319	39
38	414	614	813	0,94009	202	390	38
37	489	689	886	081	272	460	37
36	562	761	958	151	341	528	36
35	635	833	0,94028	221	409	595	35
34	706	904	098	289	476	661	34
33	777	974	166	356	543	727	33
32	847	0,94043	234	423	609	792	32
31	917	112	302	490	675	857	31
30	987	180	370	557	741	921	30
29	0,94058	250	439	625	807	986	29
28	128	320	507	692	873	0,95050	28
27	198	389	575	758	938	114	27
26	268	457	642	824	0,95003	177	26
25	338	525	709	890	067	240	25
24	407	593	776	956	131	302	24
23	476	661	842	0,95021	194	364	23
22	544	728	908	085	257	426	22
21	612	794	973	149	320	487	21
20	679	860	0,95038	212	382	548	20
19	746	926	103	276	445	609	19
18	813	991	167	339	507	670	18
17	879	0,95056	231	402	568	729	17
16	925	121	294	463	627	787	16
15	0,95012	186	357	524	686	844	15
14	079	251	420	585	745	901	14
13	144	315	482	645	804	958	13
12	209	378	543	705	862	0,96014	12
11	273	441	604	764	920	070	11
10	337	503	665	823	977	125	10
9	400	565	726	882	0,96034	180	9
8	463	626	785	940	090	235	8
+7	0,95525	0,95687	0,95844	0,95998	0,96146	0,96288	+7
6	587	747	903	0,96055	201	341	6
5	648	807	962	112	256	394	5
4	708	866	0,96020	168	310	446	4
3	767	924	077	224	364	498	3
2	826	982	134	280	417	548	2
1	884	0,96039	189	334	470	599	1
0	942	096	245	388	523	650	0
-1	0,9600	0,9615	0,9630	0,9644	0,9657	0,9670	-1
9	06	21	36	49	62	74	2
3	11	26	41	54	67	79	3
4	17	32	46	60	72	84	4
5	23	38	52	65	77	89	5
6	29	43	57	70	82	93	6
7	34	49	62	75	87	98	7
8	40	54	68	80	91	0,9702	8
9	46	60	73	85	96	07	9
10	51	65	78	90	0,9701	12	10
11	57	70	83	95	06	16	11

12	63	76	88	0,9700	11	21	12
13	68	81	94	06	16	25	13
14	74	87	0,9700	11	21	30	14
15	80	93	05	16	26	35	15
16	86	98	10	21	31	39	16
17	91	0,9703	15	26	35	44	17
18	97	09	21	31	40	48	18
19	0,9702	14	26	36	45	53	19
20	08	19	31	41	49	57	20
21	14	25	36	45	53	61	21
22	19	30	41	50	58	65	22
23	24	35	45	55	63	70	23
24	30	41	50	59	67	74	24
25	36	46	55	63	71	78	25



Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	28	27	26	25	24	23	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,94437	0,94624	0,94808	0,94990	0,95169	0,95345	+40
39	508	693	876	0,95055	232	408	39
38	577	761	942	119	294	470	38
37	645	827	0,95006	183	356	529	37
36	712	893	070	245	417	588	36
35	778	958	134	307	478	646	35
34	843	0,95021	196	,369	538	703	34
33	908	084	258	429	597	760	33
32	972	147	320	489	656	817	32
31	0,95035	210	381	549	714	874	31
30	098	272	442	608	770	930	30
29	162	334	502	666	826	985	29
28	225	395	561	724	883	0,96040	28
27	287	456	621	782	939	094	27
26	349	517	680	839	994	147	26
25	410	577	739	896	0,96049	200	25
24	471	636	796	952	103	252	24
23	532	694	853	0,96007	156	303	23
22	581	752	909	061	209	354	22
21	651	810	965	115	261	404	21
20	710	867	0,96020	168	312	453	20
19	769	924	075	220	362	501	19
18	828	981	129	272	412	549	18
17	885	0,96036	182	323	461	596	17
16	941	090	234	374	510	643	16
15	996	144	287	424	558	689	15
14	0,96051	197	338	474	606	735	14
13	106	250	388	522	652	779	13
12	160	302	439	570	698	822	12
11	214	354	489	618	743	865	11
10	268	406	539	665	787	907	10
9	321	458	587	711	831	948	9
8	374	507	634	756	874	989	8
+7	0,96425	0,96556	0,96681	0,96801	0,96916	0,97028	+7
6	476	G05	728	845	957	067	6
5	527	654	774	888	998	106	5
4	577	702	819	930	0,97038	144	4
3	626	748	863	972	077	180	3
2	674	794	906	0,97013	115	215	9
1	722	839	949	054	153	250	1
0	770	884	992	094	191	285	0
-1	0,9681	0,9692	0,9703	0,9713	0,9723	0,9732	-1
2	86	97	07	17	26	35	2
3	91	0,9701	11	21	30	38	3
4	95	05	15	24	33	41	4
5	0,9700	10	19	28	37	45	5
6	04	14	23	32	40	48	6
7	08	18	27	35	43	51	-7
8	13	22	30	39	47	54	8
9	17	26	34	42	50	57	9
10	21	30	38	46	53	59	10
11	25	34	42	49	00	61	11

12	30	38	45	52	58	63	12
13	34	42	48	54	60	64	13
14	38	46	52	57	62	66	14
15	43	50	56	60	64	68	15
16	47	54	59	63	67	70	16
17	51	57	62	66	69	72	17
18	55	6,	66	69	72	74	18
19	59	64	69	72	74	76	19
20	63	58	72	75	77	78	20
21	67	72	75				21
22	71	75	78				22
23	75	79	81				23
24	79	82	84				24
25	83	86	87				25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	22	21	20	19	18	17	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,95517	0,95690	0,95858	0,96023	0,96187	0,96348	+40
39	578	7491	915	078	240	400	39
38	637	806	971	132	292	451	38
37	695	863	0,96026	186	344	502	37
36	753	920	080	239	396	553	36
35	810	975	134	291	448	603	35
34	867	0,96030	187	343	498	652	34
33	923	084	240	394	548	701	33
32	979	137	292	445	598	749	32
31	0,96034	190	344	496	647	797	31
30	088	242	395	546	696	844	30
29	141	294	446	596	744	889	29
28	194	345	495	644	790	934	28
27	246	396	544	691	835	978	27
26	298	446	592	737	879	0,97020	26
25	349	495	640	782	923	062	25
24	399	543	686	827	966	103	24
23	448	591	732	871	0,97008	143	23
22	497	638	777	914	049	183	22
21	545	684	821	956	089	221	21
20	592	729	864	997	129	259	20
19	638	773	906	0,97037	167	296	19
18	684	816	947	076	204	331	18
17	729	860	988	115	241	366	17
16	774	902	0,97028	154	278	400	16
15	818	944	068	192	313	433	15
14	861	985	107	228	347	465	14
13	902	0,97024	144	263	380	496	13
12	943	063	181	297	412	526	12
И	984	101	217	330	443	555	11
10	0,97024	139	252	363	473	583	10
9	063	176	286	395	502	610	9
8	101	211	319	425	530	635	8
+7	0,97138	0,97246	0,97351	0,97454	0,97557	0,97660	7
6	174	279	382	483	583	683	6
5	210	313	413	511	609	707	5
4	246	345	442	538	633	729	4
3	280	377	471	564	657	749	3
2	312	407	499	589	679	768	2
1	345	437	526	613	700	787	1
0	377	466	552	636	721	805	0
-1	0,9741	0,9749	0,9757	0,9766	0,9774		-1
2	44	52	59	67	75		2
3	46	54	62	69	77		3
4	49	57	64	71	78		4
5	52	59	66	73	80		5
6	55	61	68	74	8,		6
7	57	63	'0	76	82		
8	60	66	71	77	83		8
9	63	68	73	79	84		9
10	65	70	75	80	85		10
11							11

12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Харорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Харорат, °C
	16	15	14	13	12	11	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,96509	0,96669	0,96830	0,96989	0,97152	0,97313	+40
39	560	718	878	0,97036	197	358	39
38	610	767	926	083	242	402	38
37	660	816	973	129	287	445	37
36	709	864	0,97020	174	331	488	36
35	757	911	065	219	374	529	35
34	805	958	110	263	416	570	34
33	852	0,97004	154	305	458	610	33
32	899	048	197	347	498	649	32
31	945	092	239	388	537	687	31
30	990	134	279	426	574	724	30
29	0,97033	175	318	463	611	760	29
28	076	216	358	501	648	796	28
27	118	257	397	539	684	831	27
26	159	296	435	576	719	864	26
25	199	335	472	611	753	897	25
24	238	372	508	646	786	929	24
23	277	409	543	679	818	960	23
22	315	445	578	712	850	990	22
21	351	480	611	744	880	0,98019	21
20	387	514	643	775	910	047	20
19	423	548	675	805	939	075	19
18	457	581	706	835	967	101	18
17	490	612	736	863	993	126	17
16	522	641	764	889	0,98017	149	16
15	551	669	790	914	041	171	15
14	582	697	816	938	064	192	14
13	610	724	841	961	085	212	13
12	638	751	866	984	106	232	12
11	666	776	889	0,98006	126	250	11
10	692	800	911	026	145	267	10
9	716	822	932	046	163	283	9
8	740	843	951	063	179	298	8
+7	0,97762	0,97863	0,97969	0,98080	0,98194	0,98311	+7
6	783	882	986	095	208	324	6
5	805	902	0,98003	110	221	335	5
4	823	919	019	125	233	345	4
3	840	934	033	136	243	354	3
2	857	949	045	162	52	361	2
1	874	963	057	156	260	368	1
0	889	977	059	166	1268	374	0
-1							-1
2							2
3							3
4							4
5							5
6							6
7							7
8							8
9							9
10							10
11							11

12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича						Ҳарорат, °C
	10	9	8	7	6	5	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,97475	0,97639	0,97804	0,97970	0,98139	0,98311	+40
39	517	682	846	0,98012	180	350	39
38	559	724	887	052	219	389	38
37	600	765	928	092	258	427	37
36	642	805	967	130	296	464	36
35	682	844	0,98005	167	332	501	35
34	723	883	042	204	36,8	536	34
33	762	920	079	240	404	571	33
32	801	957	115	274	-138	605	32
31	839	994	151	309	472	633	31
30	876	0,98030	187	345	506	670	30
29	911	065	222	380	539	702	29
28	946	099	254	412	570	733	28
27	980	132	286	442	600	762	27
26	0,98012	163	316	471	628	790	26
25	044	193	345	499	656	817	25
24	075	223	373	526	083	843	24
23	105	252	400	553	709	869	23
22	134	280	427	579	734	894	22
21	161	306	453	603	757	916	21
20	187	331	478	627	780	938	20
19	213	356	502	650	801	959	19
18	238	380	525	672	822	979	18
17	262	402	546	693	843	998	17
16	284	423	566	712	861	0,99015	16
15	304	442	584	729	877	032	15
14	324	461	601	745	893	047	14
13	343	478	617	760	908	062	13
12	361	495	633	775	922	076	12
11	378	510	647	789	935	088	11
10	393	524	660	801	946	098	10
9	408	537	672	811	955	106	9
8	421	549	683	821	964	114	8
+7	0,98433	0,98560	0,98693	0,98830	0,98972	0,99121	+7
6	444	569	701	837	978	127	6
5	453	577	707	842	983	131	5
4	462	585	713	846	985	132	4
3	469	590	717	849	987	133	3
2	475	594	720	849	986	131	2
1	480	598	722	850	985	129	1
0	485	601	723	850	984	127	0
-1							-1
2							2
3							3
4							4
5							5
6							6
7							7
8							8
9							9
10							10
11							11

12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25



Ҳарорат, °C	Спирт микдори % да, масса бўйича					Ҳарорат, °C
	4	3	2	1	0	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл					
+40	0,98485	0,98664	0,98846	0,99032	0,99224	+40
39	524	702	884	071	262	39
38	563	740	922	108	299	38
37	600	777	959	144	336	37
36	637	814	995	180	371	36
35	673	849	0,99030	215	406	35
34	708	884	064	249	440	34
33	742	918	097	282	473	33
32	776	951	130	315	505	32
31	808	983	162	347	537	31
30	840	0,99014	194	379	567	30
29	871	045	224	409	597	29
28	901	075	254	438	626	28
27	930	104	283	467	654	27
26	957	131	310	494	681	26
25	984	158	337	520	707	25
24	0,99010	183	362	545	732	24
23	035	208	386	569	756	23
22	059	232	410	593	780	22
21	081	254	432	615	802	21
20	103	275	453	636	823	20
19	124	295	472	655	843	19
18	143	314	491	674	862	18
17	161	332	509	692	880	17
16	178	349	526	709	897	16
15	195	365	542	725	913	15
14	210	380	557	740	927	14
13	224	393	570	753	940	13
12	237	405	582	765	952	12
11	248	416	593	776	963	11
10	258	426	602	785	973	10
9	266	434	610	792	981	9
8	273	441	617	799	988	8
+7	0,99280	0,99447	0,99623	0,99805	0,99993	+7
6	285	451	627	809	997	6
5	288	454	630	812	999	5
4	289	455	630	812	1,00000	4
3	289	456	630	811	0,99999	3
2	287	453	627	808	997	2
1	284	450	624	805	993	1
0	281	446	620	801	987	0
-1						-1
2						2
3						3
4						4
5						5
6						6
7						7
8						8
9						9
10						10
11						11

12						12
13						13
14						14
15						15
16						16
37						17
18						18
19						19
20						20
21						21
22						22
23						23
24						24
25						25

2-жадвал.

Спирт-сувли эритмалар зичлигининг ҳароратга боғлиқ ҳолдаги спиртнинг  
20 °С ҳароратдаги нисбий миқдори (ҳажм бўйича)

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	100	99	98	97	96	95	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,77204	0,77690	0,78150	0,78582	0,78993	0,79386	+40
39	294	780	238	671	0,79083	477	39
38	382	867	327	760	172	566	38
37	471	955	414	847	260	654	37
36	559	0,78043	502	934	346	740	36
35	647	131	589	0,79021	433	826	35
34	734	219	676	108	519	912	34
33	821	307	763	194	606	998	33
32	908	394	850	281	692	0,80085	32
31	994	481	937	368	778	172	31
30	0,78081	570	0,79026	456	866	260	30
29	166	657	114	545	954	348	29
28	250	742	202	633	0,80043	437	28
27	333	828	289	721	132	526	27
26	416	915	376	810	222	616	26
25	500	0,79000	463	898	310	705	25
24	585	087	550	985	397	793	24
23	670	173	637	0,80072	485	881	23
22	756	259	724	159	573	969	22
21	842	345	810	246	660	0,81057	21
20	927	431	897	334	748	144	20
19	0,79014	518	983	420	834	230	19
18	100	604	0,80069	506	920	316	18
17	185	689	155	592	0,81007	403	17
16	271	775	241	679	094	490	16
15	356	861	327	766	181	578	15
14	440	946	413	852	267	664	14
13	525	0,80032	499	939	354	751	13
12	610	119	586	0,81025	441	837	12

11	695	204	671	111	527	923	11
10	779	288	757	197	613	0,82009	10
9	864	373	842	282	698	094	9
8	948	458	927	367	783	179	8
+7	0,80032	0,80543	0,81012	0,81452	0,81868	0,82264	+7
6	116	628	097	537	953	349	6
5	200	711	181	621	0,82037	433	5
4	285	796	264	704	120	516	8
3	369	880	347	787	203	598	3
2	454	964	430	870	286	681	2
1	539	0,81047	513	953	368	763	1
0	623	130	596	0,82035	450	845	0
-1	0,8071	0,8121	0,8168	0,8212	0,8253	0,8293	-1
2	79	30	76	20	61	0,8301	2
3	88	38	84	28	70	09	3
4	96	46	93	37	78	17	4
5	0,8105	55	0,820	45	86	25	5
6	13	63	110	53	94	34	5
7	22	72	18	62	0,8303	42	7
8	30	80	26	70	11	50	8
9	39	89	35	78	19	58	9
10	47	97	43	86	27	67	10
11	55	0,8205	51	95	36	75	15
12	63	13	60	0,8303	44	83	12
13	71	21	68	11	53	92	13
14	79	30	76	20	61	0,8400	14
15	88	38	84	28	69	09	18
16	96	46	93	36	78	17	16
17	0,8204	54	0,8301	45	86	25	17
18	12	62	09	53	94	33	18
19	20	70	17	61	0,8402	42	19
20	28	79	25	69	11	50	20
21	37	87	34	77	19	58	21
22	45	95	42	85	27	66	22
23	53	0,8303	50	93	35	74	23
24	61	11	58	0,8402	43	83	24
25	69	19	66	10	51	91	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	94	93	92	91	90	89	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,79763	0,80126	0,80479	0,80821	0,81155	0,81481	+40
39	856	220	572	915	248	575	39
38	945	310	663	0,81006	339	666	38
37	0,80033	398	751	094	428	755	37
36	120	485	838	182	516	843	36
35	206	571	924	268	603	930	35
34	292	657	0,81010	354	689	0,82017	34
33	378	743	096	440	775	103	33
32	464	829	183	527	862	190	32
31	550	916	270	614	950	278	31
30	638	0,81004	359	702	0,82038	367	30
29	727	094	448	792	128	456	29
28	817	184	538	882	218	546	28
27	907	274	628	972	308	636	27
26	997	364	718	0,82062	398	726	26
25	0,81087	453	807	151	487	815	25
24	175	541	896	239	575	903	24
23	263	630	984	327	663	991	23
22	351	718	0,82072	415	751	0,83079	22
21	439	805	160	503	839	167	21
20	526	893	247	590	926	254	20
19	612	979	334	676	0,83012	340	19
18	698	0,82065	420	763	099	426	18
17	784	151	506	849	185	512	17
16	871	238	593	937	273	599	16
15	959	325	680	0,83024	360	686	15
14	0,82046	413	767	111	447	774	14
13	133	499	854	198	534	860	13
12	219	586	940	284	620	946	12
11	305	672	0,83026	370	706	0,84032	11
10	391	758	112	456	791	117	10
9	476	843	197	541	876	202	9
8	561	928	282	626	961	286	8
+7	0,82646	0,83013	0,83367	0,83711	0,84045	0,84370	+7
6	731	098	452	795	129	454	6
5	815	181	536	879	213	538	5
4	897	264	618	961	295	620	4
3	980	346	700	0,84043	377	702	3
2	0,83062	428	782	125	459	784	2
1	144	510	863	206	540	865	1
0	226	592	944	287	621	947	0
-1	0,8330	0,8367	0,8402	0,8436	0,8470	0,8502	-1
2	38	75	10	44	78	11	2
3	47	83	19	53	86	20	3
4	55	91	28	61	94	28	4
5	63	0,8400	36	69	0,8502	36	5
6	71	08	44	77	10	44	6
7	80	16	52	85	18	52	7

8	88	24	60	93	27	60	8
9	96	32	68	0,8502	36	68	9
10	0,8404	40	76	10	44	76	10
11	12	49	84	18	52	84	11
12	21	57	92	26	60	92	12
13	29	66	0,8501	35	68	0,8600	13
14	38	74	10	44	77	09	14
15	46	83	18	52	86	18	15
16	55	91	26	60	94	26	16
17	63	99	34	68	0,8602	34	17
18	71	0,8507	42	76	10	42	18
19	79	15	50	84	18	50	19
20	87	23	59	92	26	58	20
21	96	32	68	0,8601	34	66	21
22	0,8504	40	76	09	42	74	22
23	12	48	84	17	50	82	23
24	20	56	92	25	58	90	24
25	28	64	0,8600	33	66	98	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	88	87	86	85	84	83	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,81801	0,82115	0,82425	0,82731	0,83033	0,83328	+40
39	891	208	518	825	127	422	39
38	985	298	609	915	218	513	38
37	0,82074	388	697	0,83005	307	602	37
36	163	476	787	094	395	690	36
35	250	564	874	180	482	777	35
34	337	652	961	267	568	863	34
33	425	740	0,83049	354	654	949	33
32	512	827	136	440	740	0,84035	32
31	600	915	224	527	827	122	31
30	689	0,83004	312	616	915	209	30
29	778	093	401	705	0,84004	297	29
28	868	182	490	794	093	386	28
27	957	271	579	883	181	473	27
26	0,83046	360	668	971	268	560	26
25	135	449	757	0,84059	355	647	25
24	223	537	845	147	443	735	24
23	311	625	932	234	530	823	23
22	399	713	0,84020	321	617	909	22
21	487	800	107	408	704	996	21
20	574	887	194	495	791	0,85082	20
19	660	973	280	582	878	169	19
18	746	0,84059	366	668	964	255	18
17	832	145	452	754	0,85050	341	17
16	919	232	539	840	136	427	16
15	0,84006	319	625	926	222	513	15
14	093	405	711	0,85012	308	598	14
13	179	491	797	098	394	683	13
12	265	577	883	183	479	769	12
11	351	663	968	268	564	853	11
10	436	748	0,85053	353	649	939	10
9	521	833	138	438	733	0,86023	9
8	605	917	222	522	817	107	8
+7	0,84689	0,085001	0,85306	0,85606	0,85901	0,86189	+7
6	773	085	390	689	984	272	6
Б	857	169	473	772	0,86067	355	5
4	939	251	555	854	149	437	4
3	0,85021	333	637	936	231	519	3
2	102	414	718	0,86017	312	600	2
1	183	495	799	098	393	681	1
0	264	576	880	179	474	762	0
-1	0,8535	0,8566	0,8596	0,8626	0,8656	0,8685	-1
2	43	74	0,8604	34	64	93	2
3	51	82	12	42	72	0,8701	3
4	59	90	21	50	80	09	4
5	67	98	29	58	88	17	5
6	75	0,8606	37	66	95	24	6
7	83	14	44	74	0,8703	32	7

8	91	22	52	82	И	40	8
9	99	30	60	90	19	48	9
10	0,8607	38	68	98	27	56	10
11	16	46	76	0,8706	35	64	11
12	24	55	85	15	44	73	12
13	32	63	93	23	52	81	13
14	41	72	0,8702	31	60	89	14
15	49	80	10	39	68	97	15
16	57	88	18	47	76	0,8805	16
17	65	96	26	55	84	13	17
18	74	0,8704	34	63	92	21	18
19	82	12	42	71	0,8800	29	19
20	90	20	50	79	08	36	20
21	98	28	58	87	16	44	21
22	0,8706	36	66	95	24	52	22
23	14	44	74	0,8803	32	60	23
24	22	52	82	11	40	68	24
25	30	60	90	19	48	76	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	82	81	80	79	78	77	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,83618	0,83905	0,84187	0,84465	0,84741	0,85013	+40
39	712	997	278	556	831	103	39
38	503	0,84088	368	646	921	192	38
37	892	177	458	735	0,85009	281	37
36	980	265	546	823	098	369	36
35	0,84066	352	633	911	186	457	35
34	153	439	720	998	273	545	34
33	239	525	807	0,85085	361	633	,33
32	325	612	893	172	448	720	32
31	412	698	980	259	535	806	31
30	499	785	0,85067	345	621	892	30
29	587	873	154	432	707	978	29
28	675	960	241	519	793	0,86064	28
27	762	0,85047	328	606	880	150	27
26	849	133	414	692	966	236	26
25	936	220	500	778	0,86052	322	25
24	0,85023	307	587	864	138	408	24
23	110	394	674	950	223	493	23
22	197	481	760	0,86036	309	579	22
21	283	567	846	122	395	665	21
20	369	653	932	207	480	750	20
19	456	739	0,86018	293	565	834	19
18	542	825	103	378	650	919	18
17	627	910	188	463	735	0,87004	17
16	713	996	274	549	820	089	16
15	799	0,86082	359	634	905	174	15
14	884	167	444	719	990	259	14
13	969	251	529	804	0,87074	343	13
12	0,86054	336	614	889	159	427	12
11	138	420	698	973	243	511	11
10	223	504	782	0,87057	327	595	10
9	307	588	866	141	411	678	9
8	391	672	950	224	494	761	8
+7	0,86474	0,86755	0,87033	0,87307	0,87577	0,87844	+7
6	557	838	116	390	660	926	6
5	640	921	199	473	743	0,88009	5
4	722	0,87003	281	554	824	090	4
3	804	085	362	635	905	171	3
2	885	166	443	716	986	252	2
1	966	247	524	797	0,88067	333	1
0	0,87047	328	605	877	147	413	0
-1	0,8713	0,8741	0,8768	0,8796	0,8823	0,8849	-1
2	21	49	76	0,8804	31	57	2
3	29	57	84	12	38	65	3
4	37	65	92	20	46	73	4
5	45	73	0,8800	27	54	81	5
6	53	81	08	35	62	89	6
7	60	88	16	43	70	97	7
8	68	96	24	51	78	0,8904	8



9	76	0,8804	32	59	86	12	9
10	84	12	40	67	94	20	10
11	92	20	48	75	0,8902	28	11
12,	0,8801	28	56	83	09	36	12
13	09	36	64	91	17	44	13
14	17	44	72	99	25	51	14
15	25	52	79	0,8906	33	59	15
16	33	60	87	14	41	67	16
17	41	68	95	22	49	75	17
18	49	76	0,8903	30	56	82	18
19	57	84	11	38	64	90	19
20	64	92	19	46	72	98	20
21	72	0,8900	27	53	80	0,9006	21
22	80	08	35	61	87	13	22
23	88	15	42	69	95	21	23
24	96	23	50	77	0,9003	29	24
25	0,8904	31	58	84	11	37	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	76	75	74	73	72	71	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,85283	0,85550	0,85814	0,86077	0,86336	0,86593	+40
39	371	637	902	163	423	679	39
38	460	726	990	251	510	766	38
37	549	814	0,86078	339	597	853	37
36	637	902	166	427	685	941	36
35	725	991	254	515	773	0,87028	35
34	813	0,86079	342	603	861	116	34
33	901	167	430	690	948	203	33
32	988	254	517	777	0,87035	290	32
31	0,86075	341	604	864	122	376	31
30	160	427	690	950	208	462	30
29	246	512	775	0,87035	293	547	29
28	332	598	860	120	378	631	28
27	418	683	945	204	462	715	27
26	504	769	0,87030	288	545	798	26
25	589	853	114	373	629	832	25
24	675	939	200	458	714	967	24
23	760	0,87024	285	543	798	0,88051	23
22	845	108	369	627	882	135	22
21	930	193	454	712	967	219	21
20	0,87015	277	538	796	0,88051	302	20
19	099	361	622	880	135	386	19
18	183	445	706	964	219	470	18
,17	268	530	791	0,88048	303	554	17
16	353	615	876	132	386	637	16
15	438	700	959	216	470	721	15
14	523	785	0,88044	300	553	804	14
13	607	869	128	384	637	887	13
12	691	952	211	467	720	970	12
И	775	0,88036	294	550	803	0,89053	11
10	858	119	377	633	886	135	10
9	941	202	460	716	968	217	9
8	0,88024	285	543	798	0,89050	299	8
+7	0,88107	0,88367	0,88625	0,88880	0,89132	0,89381	+7
6	189	449	707	962	213	462	6
5	271	531	789	0,89044	295	544	5
4	352	612	870	125	376	625	4
3	433	693	950	205	456	705	3
2	514	774	0,89031	285	536	785	2
1	595	855	112	365	616	865	1
0	675	935	192	445	696	945	0
-1	0,8875	0,8901	0,8927	0,8952	0,8977	0,9002	-1
2	83	09	35	60	85	10	2
3	91	17	43	68	93	18	3
4	99	25	51	76	0,9001	26	4
5	0,8907	33	59	84	09	34	5
6	15	41	66	92	17	41	6
7	23	49	74	99	24	49	7

8	30	56	82	0,9007	32	57	8
9	38	64	90	15	40	65	9
10	46	72	98	23	48	72	10
11	54	80	0,9005	30	55	80	11
12	62	88	13	38	63	87	12
13	70	95	21	46	71	95	13
14	77	0,9003	28	53	78	0,9103	14
15	85	11	36	61	86	10	15
16	93	18	44	69	93	18	16
17	0,9001	26	51	76	0,9101	25	17
18	08	34	59	84	08	33	18
19	16	41	67	91	16	40	19
20	24	49	74	99	24	48	20
21	31	57	82	0,9107	31	55	21
22	39	65	90	14	39	63	22
23	47	72	97	22	46	70	23
24	54	80	0,9105	29	54	78	24
25	62	87	12	37	61	85	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	70	69	68	67	66	65	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,86848	0,87100	0,87350	0,87598	0,87842	0,88085	+40
39	934	188	437	684	929	172	39
38	0,87020	275	524	771	0,88016	258	38
37	107	362	611	857	102	344	37
36	194	448	697	943	187	429	36
35	282	534	783	0,88029	273	514	35
34	369	620	868	114	358	599	34
33	456	706	954	199	442	684	33
32	542	791	0,88039	284	527	768	32
31	628	876	125	369	612	852	31
30	714	962	210	454	697	937	30
29	799	0,88048	295	539	781	0,89021	29
28	883	132	378	622	864	103	28
27	966	215	461	705	947	186	27
26	0,88049	298	544	787	0,89029	268	26
25	132	381	827	870	111	350	25
24	217	465	711	954	195	434	24
23	300	548	794	0,89037	278	517	23
22	384	632	877	120	361	599	22
21	468	716	961	204	444	682	21
20	551	799	0,89045	286	526	764	20
19	635	882	127	368	608	846	19
18	719	965	210	452	691	928	18
17	803	0,89049	293	534	773	0,90010	17
16	886	132	376	617	856	093	16
15	969	215	459	700	938	175	15
14	0,89052	298	541	782	0,90020	257	15
13	135	381	624	864	102	339	14
12	217	463	706	946	184	420	13
11	300	545	788	0,90028	265	501	12
10	382	627	869	109	346	582	10
9	464	709	951	190	427	662	9
8	546	790	0,90032	271	509	743	8
+7	0,89628	0,89871	0,90113	0,90352	0,90589	0,90823	+7
6	709	952	194	433	670	903	6
5	790	0,90033	275	512	749	982	5
4	870	113	355	592	829	0,91062	4
3	950	193	435	672	908	141	3
2	0,90030	273	515	753	987	220	2
!	110	353	594	832	0,91066	298	1
0	190	433	673	911	145	377	0
-1	0,9027	0,9051	0,9075	0,9099	0,9122	0,9145	_-1
2	34	59	83	0,9106	30	53	2
3	42	67	90	14	38	61	3
4	50	74	98	22	45	68	4
5	58	82	0,9106	30	53	76	5
6	66	90	14	37	61	84	6
7	73	97	21	45	68	91	7

8	81	0,9105	29	53	76	99	8
9	89	13	37	61	84	0,9207	9
10	97	21	45	68	91	14	10
11	0,9104	28	52	76	99	22	11
12	12	36	60	83	0,9206	29	12
13	19	43	67	90	13	36	13
14	27	51	74	98	21	43	14
15	34	58	82	0,9205	28	51	15
16	42	66	89	13	35	58	16
17	49	73	97	20	43	66	17
13	57	81	0,9204	27	50	73	18
19	64	88	12	35	58	80	19
20	72	96	19	42	65	88	20
21	79	0,9203	27	50	73	95	21
22	87	11	34	57	80	0,9302	22
23	94	18	41	65	87	10	23
24	0,9202	25	49	72	95	17	24
25	09	33	56	79	0,9302	24	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	64	63	62	61	60	59	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,88325	0,88563	0,88799	0,89033	0,89265	0,89495	+40
39	412	649	885	119	351	581	39
38	498	735	971	204	436	666	38
37	584	821	0,89056	289	521	751	37
36	669	906	141	374	605	835	36
35	754	990	225	458	689	919	35
34	838	0,89075	310	542	773	0,90002	34
33	922	159	393	626	856	084	33
32	0,89006	243	477	709	939	167	32
31	091	327	560	792	0,90022	248	31
30	175	410	644	875	104	329	30
29	258	493	726	957	185	409	29
28	340	575	808	0,90039	267	491	28
27	423	658	891	122	349	573	27
26	505	740	973	204	431	655	26
25	587	822	0,90055	285	512	736	25
24	670	904	137	367	593	817	24
23	753	987	219	448	674	898	23
22	835	0,90068	300	529	755	979	22
21	917	150	382	610	836	0,91059	21
20	999	232	463	691	916	133	20
19	0,90081	314	545	772	997	219	19
18	163	396	626	853	0,91078	300	18
17	245	478	707	933	157	379	17
16	327	559	788	0,91014	238	460	16
15	409	640	868	094	318	539	15
14	491	722	950	175	398	619	14
13	572	803	0,91031	256	479	699	13
12	653	884	112	336	559	779	12
11	734	965	192	416	638	858	11
10	814	0,91045	272	496	718	937	10
9	894	125	352	576	798	0,92016	9
8	975	205	432	656	877	094	8
+7	0,91055	0,91285	0,91511	0,91735	0,91956	0,92173	+7
6	135	365	591	814	0,92034	250	6
5	214	444	670	893	112	328	5
4	293	522	747	970	189	404	4
3	371	600	825	0,92047	265	480	3
2	450	677	902	124	342	556	2
1	528	755	979	201	418	632	1
0	606	832	0,92056	277	494	708	0
-1	0,9168	0,9191	0,9213	0,9235	0,9257	0,9278	-1
2	76	98	21	43	64	85	2
	83	0,9206	28	50	72	93	3
4	91	14	36	57	79	0,9300	4
5	99	21	43	65	87	08	5
0	0,9206	29	51	72	94	15	6
7	14	36	59	80	0,9302	23	7

8	22	44	66	87	09	30	8
9	29	52	74	95	17	38	9
10	37	59	81	0,9302	24	45	10
11	44	66	88	10	31	52	11
12	51	74	96	17	38	59	12
13	59	81	0,9303	24	46	66	13
14	66	88	10	32	53	74	14
15	73	95	17	39	60	81	15
16	81	0,9303	25	46	67	88	16
17	88	10	32	53	74	95	17
18	95	17	39	61	82	0,9402	18
19	0,9303	25	47	68	89	10	19
20	10	32	54	75	96	!7	20
21	17	39	61	82	0,9403	24	21
22	25	47	68	90	11	31	22
23	32	54	76	97	18	38	23
24	39	61	83	0,9404	25	45	24
25	47	69	90	11	32	53	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	58	57	56	55	54	53	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,89724	0,89949	0,90169	0,90389	0,90606	0,90822	+40
39	810	0,90032	253	472	689	904	39
38	895	117	336	555	771	986	38
37	979	200	419	637	853	0,91068	37
36	0,90063	284	502	719	935	149	36
35	146	366	584	801	0,91016	230	35
34	229	449	666	883	097	311	34
33	311	531	748	964	178	391	33
32	392	612	830	0,91045	259	471	32
31	473	693	911	126	340	551	31
30	552	773	992	207	421	632	30
29	632	853	0,91072	288	501	712	29
28	714	933	152	368	581	791	28
27	795	0,91014	232	447	659	869	27
26	876	095	312	526	738	947	26
25	957	176	392	606	817	0,92025	25
24	0,91038	257	472	686	897	105	24
23	119	337	552	766	976	184	23
22	199	417	632	845	0,92055	262	22
21	279	497	711	924	133	340	21
20	358	576	790	0,92003	212	418	20
19	438	656	870	082	291	497	19
18	519	736	950	161	368	574	18
17	598	815	0,92029	240	447	652	17
16	678	894	108	318	525	729	16
15	757	973	186	397	604	807	15
14	837	0,92053	266	475	682	884	14
13	916	131	344	553	759	961	13
12	995	210	422	630	836	0,93039	12
11	0,92074	288	500	708	913	114	11
10	153	366	577	785	989	190	10
9	232	445	655	862	0,93065	265	9
8	309	521	731	938	141	340	8
+7	0,92387	0,92599	0,92807	0,93013	0,93216	0,93415	+7
6	464	676	883	089	291	489	6
5	542	752	959	164	366	563	5
4	618	828	0,93035	238	439	636	4
3	694	904	110	313	512	708	3
2	769	978	184	387	586	780	2
1	844	0,93053	258	460	658	852	1
0	919	127	332	533	730	923	0
-1	0,9299	0,9320	0,9340	0,9350	0,9380	0,9399	-1
2	0,9306	27	48	68	87	0,9406	2
3	14	35	55	75	94	13	3
4	21	42	62	82	0,9402	20	4
5	29	49	70	90	09	27	5
6	36	57	77	97	16	35	6
7	44	64	84	0,9404	23	42	7



8	51	71	91	11	30	49	8
9	58	79	99	18	37	56	0
10	66	86	0,9406	25	44	63	10
11	73	93	13	32	51	70	11
12	80	0,9400	20	39	58	77	12
13	87	07	27	46	65	84	13
14	94	14	34	53	72	91	14
15	0,9401	21	41	60	79	97	15
16	09	29	48	67	86	0,9505	16
17	16	36	55	74	93	12	17
18	23	43	63	82	0,9500	19	18
19	30	50	70	89	07	25	19
20	37	57	77	96	14	32	20
21	44	64	84	0,9503	21	39	21
22	51	71	91	10	28	46	22
23	58	78	98	17	35	53	23
24	65	85	0,9505	24	42	60	24
25	73	92	12	81	49	49	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	52	51	50	49	48	47	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,91036	0,91247	0,91456	0,91662	0,91866	0,92068	+40
39	118	329	537	744	947	149	39
38	200	410	618	824	0,92028	228	38
37	281	491	699	904	107	307	37
36	362	571	778	984	186	386	36
35	442	651	858	0,92062	264	463	35
34	523	731	937	140	342	540	34
33	603	810	0,92015	218	419	616	33
32	682	889	094	296	495	692	32
31	762	968	172	373	571	767	31
30	841	0,92046	249	449	647	842	30
29	920	125	327	526	723	917	29
28	998	202	405	603	799	993	28
27	0,92076	280	481	678	874	0,93068	27
26	154	357	557	754	950	142	26
25	232	435	634	831	0,93025	217	25
24	311	513	712	908	102	292	24
23	389	590	789	984	178	368	23
22	466	667	866	0,93061	253	443	22
21	544	745	943	137	329	517	21
20	621	822	0,93019	213	404	591	20
19	699	899	096	290	480	666	19
18	776	976	172	366	556	741	18
17	853	0,93052	248	441	630	815	17
16	930	128	324	516	704	888	16
15	0,93007	205	399	590	777	960	15
14	084	281	475	665	851	0,94033	14
13	161	357	550	739	923	105	13
12	237	433	625	812	996	176	12
11	311	506	697	884	0,94068	248	11
10	387	580	770	957	140	319	10
9	461	654	843	0,94028	210	388	9
8	535	727	915	100	281	458	8
+7	0,93609	0,93800	0,93988	0,94171	0,94351	0,94528	+7
6	683	873	0,94059	242	421	596	16
5	756	945	131	312	490	665	5
4	828	0,94016	201	382	559	732	4
3	900	087	270	450	626	799	3
2	971	157	340	519	694	865	2
1	0,94042	228	409	587	762	932	1
0	112	298	479	656	829	997	0
-1	0,9418	0,9437	0,9455	0,9472	0,9489	0,9506	-1
2	25	43	61	79	96	13	2
3	32	50	68	86	0,9503	19	3
4	39	57	75	92	09	26	4
5	46	64	85	99	16	32	5
6	53	71	89	0,9506	23	39	6
7	60	78	96	13	29	45	7

8	67	85	0,9502	19	36	52	8
9	74	92	09	26	42	58	9
10	81	99	16	33	49	65	10
11	88	0,9506	23	40	56	71	11
12	95	13	30	46	62	78	12
13	0,9502	19	36	53	69	85	13
14	09	26	43	60	76	91	14
15	16	33	50	67	83	98	15
16	23	40	57	73	89	0,9604	16
17	29	47	64	80	96	11	17
18	36	53	70	86	0,9602	17	18
19	43	60	77	93	09	24	19
20	50	67	84	0,9600	15	30	20
21	57	74	90	06	22	37	21
22	64	81	97	13	28	43	22
23	70	87	0,9604	20	35	49	23
24	77	94	10	26	41	56	24
25	84	0,9601	17	33	48	62	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	46	45	44	43	42	41	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,92268	0,92465	0,92656	0,92846	0,93034	0,93218	+40
39	348	544	735	925	112	295	39
38	427	623	813	0,93002	188	371	38
37	505	700	890	079	263	446	37
36	582	776	967	155	338	520	36
35	659	852	0,93042	230	412	594	35
34	735	928	117	304	486	667	34
33	811	0,93003	192	378	559	739	33
32	880	077	266	451	632	810	32
31	961	151	339	523	704	882	31
30	0,93035	225	412	595	775	951	30
29	110	298	484	667	846	0,94021	29
28	184	372	558	739	917	091	28
27	258	446	630	811	988	161	27
26	332	519	702	883	0,94059	231	26
25	406	592	774	955	130	301	25
24	480	666	847	0,94027	201	371	24
23	555	739	920	098	271	440	23
22	629	812	992	169	340	508	22
21	702	884	0,94063	238	410	576	21
20	0,93775	956	134	309	479	644	20
19	849	0,94028	206	379	547	711	19
18	922	101	276	448	615	778	18
17	995	173	347	518	683	845	17
16	0,94068	245	417	585	750	911	16
15	140	315	487	655	819	978	15
14	211	386	557	723	886	0,95045	14
13	283	457	626	791	953	111	13
12	354	526	695	859	0,95020	176	12
11	424	596	763	926	086	240	11
10	494	665	831	993	151	304	10
9	563	733	898	0,95059	216	368	9
8	632	801	965	125	280	431	8
+7	0,94700	0,94868	0,95031	0,95190	0,95344	0,95493	+7
6	768	934	097	254	407	555	6
5	835	0,95001	162	318	469	617	5
4	901	066	225	380	531	677	4
3	967	130	288	442	592	736	3
2	0,95031	193	351	503	651	795	2
1	097	257	413	564	711	854	1
0	162	321	475	625	770	912	0
-1	0,9523	0,9538	0,9553	0,9568	0,9582	0,9597	-1
2	29	45	60	74	89	0,9603	2
3	35	51	66	81	95	08	3
4	42	57	72	87	0,9601	14	4
5	48	63	"78	93	07	20	5
6	55	70	85	99	13	26	6
7	61	76	91	0,9605	18	31	7

8	67	82	97	11	24	37	8
9	74	89	0,9603	17	30	43	9
10	80	95	09	23	36	48	10
11	86	0,9601	15	29	42	54	11
12	93	08	22	35	48	60	12
13	0,9600	14	28	41	54	66	13
14	06	20	34	48	60	72	14
15	13	27	41	54	66	78	15
16	19	33	47	60	72	84	16
17	26	40	53	66	78	89	17
18	32	46	59	72	84	95	18
19	38	52	65	77	89	0,9701	19
20	45	58	71	83	95	06	20
21	51	64	77	89	0,9701	12	21
22	57	70	83	95	07	17	22
23	63	77	89	0,9701	12	23	23
24	70	83	95	07	18	28	24
25	76	89	0,9701	13	24	34	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	40	39	38	37	36	35	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,93400	0,93578	0,93754	0,93928	0,94098	0,94265	+40
39	476	654	829	0,94001	170	336	39
38	551	728	902	073	241	40638	
37	626	802	974	144	311	475	37
36	699	874	0,94046	215	381	544	36
35	772	946	116	284	449	611	35
34	844	0,94017	186	353	517	678	34
33	915	087	256	422	584	744	33
32	986	157	324	489	651	810	32
31	0,94056	226	392	556	717	875	31
30	123	293	459	623	782	939	30
29	192	361	526	688	847	0,95002	29
28	262	430	591	755	912	066	28
27	332	49?	661	820	977	130	27
26	400	565	727	886	0,95042193	26	
25	469	633	794	951	105	256	25
24	537	700	860	0,95017	169	318	24
23	605	767	926	081	232	380	23
22	673	833	991	145	294	441	22
21	739	899	0,95055	208	357	502	21
20	806	964	119	271	419	563	20
19	872	0,95030	184	335	482	625	19
18	937	094	248	397	543	685	18
17	0,95003	159	311	460	604	743	17
16	068	222	373	520	662	801	16
15	134	286	435	580	721	858	15
14	199	350	497	640	780	915	14
13	264	413	558	700	838	972	13
12	327	475	619	759	896	0,96028	12
11	390	536	679	818	953	083	11
10	453	598	739	876	0,96010	138	10
9	515	660	799	935	066	193	9
8	578	719	853	992	122	248	8
+7	0,95639	0,95779	0,95916	0,96049	0,96177	0,96301	+7
6	699	838	974	106	232	354	6
5	759	898	0,96032	162	286	406	5
4	818	956	089	217	340	458	4
3	877	0,96014	146	272	394	510	3
2	935	071	202	328	446	560	2
1	992	127	257	381	498	610	1
0	0,96050	183	312	435	551	661	0
-1	0,9611	0,9624	0,9637	0,9649	0,9660	0,9671	-1
2	16	29	42	54	65	76	2
3	22	35	47	59	70	81	3
4	28	40	52	64	75	85	4
5	33	46	58	69	80	90	5
6	39	51	63	74	85	95	6
7	44	56	68	79	89	99	7

8	50	62	73	84	94	0,9704	8
9	55	67	78	89	99	08	9
10	61	73	84	94	0,9704	13	10
11	66	78	89	99	09	18	11
12	72	83	94	0,9704	14	22	12
13	78	89	0,9700	10	19	26	13
14	84	95	05	15	24	32	14
15	89	0,9700	11	20	28	36	15
16	95	06	16	25	33	40	16
17	0,9700	11	21	30	38	44	17
18	06	16	26	34	42	48	18
19	11	21	31	39	46	53	19
20	17	27	36	44	50	57	20
21	22	32	41	48	55	61	21
22	27	37	46	52	59	65	22
23	33	42	50	58	64	69	23
24	38	47	55	62	68	73	24
25	44	52	60	66	73	78	25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	34	33	32	31	30	29	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,94430	0,94591	0,94750	0,94906	0,95060	0,95212	+40
39	499	659	817	972	124	274	39
38	568	727	883	0,95036	188	336	38
37	636	794	948	101	250	398	37
36	703	860	0,95013	164	313	459	36
35	770	925	077	227	374	519	35
34	835	990	141	289	435	578	34
33	901	0,95054	204	351	495	637	33
32	965	117	266	412	555	695	32
31	0,95029	180	328	472	614	753	31
30	091	241	388	531	671	808	30
29	155	304	449	590	729	864	29
28	218	365	508	649	786	921	28
27	280	426	569	708	844	977	27
26	342	487	628	766	900	0,96031	26
25	403	547	688	824	956	086	25
24	464	607	745	880	0,96011	139	24
23	525	666	803	936	065	192	23
22	584	724	859	991	119	244	22
21	644	782	916	0,96046	172	296	21
20	704	839	972	100	224	346	20
19	763	897	0,96027	153	276	396	19
18	822	954	082	206	327	445	18
17	879	0,96009	136	258	377	494	17
16	935	064	189	310	427	542	16
15	990	118	242	361	476	590	15
14	0,96045	171	293	411	526	637	14
13	100	225	344	460	573	682	13
12	154	277	396	510	620	728	12
11	209	329	446	559	667	773	11
10	262	382	497	607	713	816	10
9	315	434	546	654	758	859	9
8	368	483	594	700	802	902	8
+7	0,96420	0,96533	0,96641	0,96746	0,96846	0,96943	+7
6	471	582	689	791	889	984	6
5	522	632	736	836	931	0,97024	5
4	572	680	782	879	972	064	4
3	621	726	827	922	0,97013	102	3
2	669	773	870	964	053	139	2
1	717	818	914	0,97006	093	177	1
0	765	864	958	047	132	214	0
-1	0,9681	0,9691	0,9700	0,9709	0,9717	0,9725	-1
2	86	95	04	13	21	28	2
3	91	0,9700	08	17	24	32	3
4	95	04	13	20	28	34	4
5	0,9700	09	17	24	32	38	5
6	04	13	20	28	35	41	6
7	08	16	24	32	38	44	7



8	13	20	28	34	41	47	8
9	17	24	32	38	44	50	9
10	21	28	36	42	48	53	10
11	26	32	39	45	51	56	11
12	30	36	42	48	54	58	12
13	34	40	46	52	56	61	13
14	38	44	50	55	59	63	14
15	42	48	53	58	62	65	15
16	46	52	57	61	65	68	16
17	50	55	60	64	68	70	17
18	54	59	64	67	70	72	18
19	58	63	67	70	73	75	19
20	62	67	71	74	76	77	20
21	66	70	74	76	78	79	21
22	70	74	77	79			22
23	74	77	80	82			23
24	78	81	83	85			24
25	82	85	87	88			25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажи бўйича						Ҳарорат, °C
	28	27	26	25	24	23	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,95361	0,95508	0,95652	0,95794	0,95934	0,96072	+40
39	422	567	710	851	989	126	39
38	482	626	768	907	0,96044	179	38
37	542	685	826	963	098	232	37
36	602	743	882	0,96018	152	285	36
35	660	800	938	073	206	337	35
34	718	857	994	127	258	389	34
33	776	913	0,96048	180	311	440	33
32	833	969	102	233	362	490	32
31	889	0,96024	156	285	413	540	31
30	943	077	208	337	464	590	30
29	999	131	260	388	514	639	29
28	0,96054	184	311	438	563	687	28
27	108	236	363	487	611	733	27
26	161	288	413	536	658	779	26
25	214	339	463	585	705	823	25
24	265	390	511	631	750	867	24
23	316	439	559	678	795	911	23
22	367	488	607	724	839	953	22
21	417	536	653	769	883	995	21
20	466	583	699	812	925	0,97036	20
19	513	629	743	855	966	075	19
18	561	675	787	897	0,97006	113	18
17	608	720	831	939	046	152	17
16	655	766	874	980	085	190	16
15	701	810	916	0,97021	125	227	15
14	746	853	957	060	162	263	14
13	789	894	997	098	198	297	13
12	833	935	0,97036	136	234	331	12
11	876	976	075	172	268	363	11
10	918	0,97016	113	209	303	395	10
9	958	056	151	244	336	427	9
8	999	094	187	278	367	456	8
+7	0,97038	0,97131	0,97222	0,97311	0,97398	0,97484	+7
6	077	161	256	343	428	512	6
5	114	203	290	375	458	540	5
4	153	239	323	405	486	566	4
3	189	274	355	435	513	591	3
2	224	306	386	464	540	615	2
1	259	339	417	192	566	638	1
0	293	371	446	519	590	661	0
-1	0,9732	0,9740	0,9748	0,9754	0,9761	0,9768	-1
2	35	42	50	56	63	69	2
3	38	45	52	58	65	71	3
4	42	48	55	61	67	73	4
5,	45	51	57	63	69	75	5
6	48	54	60	65	71	76	6
7	50	56	62	67	72	77	7

8	53	59	64	69	74	78	8
9	56	61	66	71	75	80	9
10	59	64	69	73	77	81	10
11	61						11
12	63						12
13	65						13
14	66						14
15	68						15
16	70						16
17	72						17
18	74						18
19	76						19
20	78						20
21	80						21
22							22
23							23
24							24
25							25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	22	21	20	19	18	17	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,96207	0,96341	0,96475	0,96607	0,96740	0,96872	+40
39	260	393	526	657	790	921	39
38	313	445	577	707	838	969	38
37	365	496	627	756	886	0,97015	37
36	416	547	676	804	933	061	36
35	467	597	725	852	980	106	35
34	518	646	773	899	0,97026	151	34
33	568	694	820	945	069	194	33
32	617	742	867	990	113	236	32
31	665	790	912	0,97034	156	278	31
30	714	837	957	078	197	316	30
29	762	883	0,97002	120	238	356	29
28	808	928	046	162	279	396	28
27	854	972	088	203	318	434	27
26	898	0,97014	129	243	357	472	26
25	940	056	170	282	395	508	25
24	983	097	209	320	432	544	24
23	0,97025	137	248	358	468	579	23
22	066	177	287	395	503	614	22
21	106	215	323	430	538	646	21
20	145	253	360	465	571	678	20
19	183	290	396	500	604	709	19
18	220	326	430	533	636	740	18
17	257	361	463	565	666	769	17
16	293	396	496	595	695	797	16
15	328	428	526	623	722	823	15
14	362	460	557	653	750	848	14
13	395	491	586	680	775	873	13
12	426	521	614	707	801	897	12
11	457	550	642	733	826	920	11
10	487	578	669	758	849	941	10
9	516	605	693	781	870	962	9
8	543	630	717	803	890	980	8
+7	0,97570	0,97656	0,97740	0,97824	0,97909	0,97998	+7
6	596	679	762	844	923	0,98015	6
5	621	703	784	864	94G	031	5
4	646	725	803	882	963	048	4
3	669	745	821	898	977	060	3
2	690	764	838	913	99!	072	2
1	711	783	855	929	0,98004	083	1
0	732	801	871	943	017	095	0
-1	0,9774	0,9781					-1
2	76	82					2
3	77	83					3
4	78	84					4
5	80	85					5
6	81	86					6
7	82	86					7

8	83	87					8
9	84	88					9
10	85	88					10
11							11
12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	16	15	14	13	12	11	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,97004	0,97136	0,97269	0,97401	0,97534	0,97667	+40
39	052	183	314	445	577	710	39
38	099	229	359	489	620	751	38
37	145	273	402	531	661	792	37
36	190	317	445	573	702	832	36
35	234	360	487	614	742	872	35
34	277	402	528	654	781	910	34
33	319	443	568	694	820	948	33
32	360	484	608	732	858	985	32
31	400	523	646	770	894	0,98021	31
30	437	560	683	806	932	057	30
29	476	597	719	842	966	092	29
28	514	634	755	878	0,98001	126	28
27	551	670	791	912	034	159	27
26	588	706	824	944	066	189	26
25	623	740	857	977	097	219	25
24	658	773	890	0,98008	128	249	24
23	691	805	921	038	157	277	23
22	735	837	952	068	186	306	22
21	756	867	981	096	213	331	21
20	787	897	0,98009	123	239	356	20
19	816	927	038	150	265	381	19
18	846	955	064	175	289	405	18
17	874	981	090	200	312	427	17
16	900	0,98005	113	222	334	448	16
15	925	029	135	243	353	466	15
14	949	052	157	264	373	485	14
13	971	073	177	283	391	502'	13
12	994	095	197	302	409	519	12
11	0,98016	115	216	320	425	534	11
10	036	134	234	335	440	548	10
9	056	152	250	351	454	560	9
8	073	168	265	365	467	572	8
+7	0,98090	0,98183	0,98279	0,98377	0,98478	0,98583	+7
6	105	198	292	389	489	592	6
5	119	211	304	399	497	599	5
4	134	223	314	409	506	607	4
3	145	233	324	417	512	612	3
2	155	242	331	423	518	616	2
1	165	250	338	429	522	619	1
0	175	258	345	434	527	622	0
-1							-1
2							
3							3
4							4
5							5
6							6
7							7

8							8
9							9
10							10
11							11
12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича						Ҳарорат, °C
	10	9	8	7	6	5	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл						
+40	0,97801	0,97936	0,98072	0,98210	0,98348	0,98489	+40
39	843	977	113	250	388	528	39
38	884	0,98017	152	289	427	566	38
37	924	057	191	327	464	604	37
36	963	095	229	364	502	640	36
35	0,98002	133	266	401	538	676	35
34	040	170	303	437	573	711	34
33	077	207	339	472	608	746	33
32	113	213	374	507	642	779	32
31	149	278	408	540	675	812	31
30	185	315	444	574	706	842	30
29	220	348	476	606	738	874	29
28	252	379	507	637	769	904	28
27	284	410	537	666	798	933	27
26	314	439	566	694	826	960	26
25	343	467	594	722	853	987	25
24	371	495	621	749	879	0,99013	24
23	398	522	647	775	905	038	23
22	426	548	673	800	929	062	22
21	451	572	696	822	951	084	21
20	476	596	719	845	973	106	20
19	500	620	741	866	994	127	19
18	523	642	763	886	0,99014	146	18
17	544	663	784	906	033	164	17
16	564	682	802	924	050	181	16
15	582	699	818	940	067	198	15
14	599	716	834	956	082	213	14
13	615	731	849	971	097	227	13
12	631	746	864	985	111	240	12
11	645	760	877	998	122	251	11
10	658	772	888	0,99008	132	261	10
9	670	783	898	017	140	269	9
8	681	793	907	026	148	276	8
+7	0,98691	0,98802	0,98916	0,99033	0,99155	0,99283	+7
6	699	809	922	039	161	288	6
-t	705	814	927	044	165	291	5
4	711	819	930	045	166	292	4
3	715	822	932	047	167	292	3
2	718	823	932	045	165	290	2
1	720	824	931	044	162	287	1
0	721	824	931	043	160	284	0
--1							-1
2							2
3							3
4							4
5							5
6							6
7							7



8							8
9							9
10							10
11							11
12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Ҳарорат, °C	Спирт миқдори % да, ҳажм бўйича					Ҳарорат, °C
	4	3	2	1	0	
	Сув-спиртли эритманинг зичлиги, г/мл					
+40	0,98631	0,98776	0,98923	0,99073	0,99224	+40
39	670	814	961	110	262	39
38	708	852	998	148	299	38
37	745	889	0,99035	184	336	37
36	781	925	071	220	371	36
35	817	960	106	255	406	35
34	852	995	140	289	440	34
33	886	0,99029	174	322	473	33
32	919	062	207	355	505	32
31	951	094	239	387	537	31
30	982	125	270	418	568	30
29	0,99013	155	300	448	598	29
28	043	185	330	477	627	28
27	072	214	359	506	655	27
26	099	241	386	533	682	26
25	126	268	413	559	708	25
24	152	293	438	584	733	24
23	177	318	462	608	757	23
22	201	342	486	632	780	22
21	223	364	508	654	802	21
20	244	385	529	675	823	20
19	264	404	548	694	843	19
18	283	423	567	713	862	18
17	301	441	585	731	880	17
16	318	458	602	748	897	16
15	334	474	618	764	913	15
14	349	489	633	779	927	14
13	362	502	646	792	940	13
12	374	514	658	804	952	12
11	386	525	669	815	963	11
10	396	534	678	824	973	10
9	404	542	685	831	981	9
8	411	549	692	838	988	8
+7	0,99117	0,99555	0,99698	0,99844	0,99993	+7
6	121	559	702	848	997	6
5	424	562	705	851	999	5
4	425	563	705	851	1,00000	4
3	426	563	705	850	0,99999	3
2	423	560	702	847	997	2
1	420	557	699	844	993	1
0	416	553	695	840	987	0
-1						1
2						2
3						3
4						4
5						5
6						6
7						7

8						8
9						9
10						10
11						11
12				-		12
13						13
14						14
15						15
16						16
17						17
18						18
19						19
20						20
21						21
22						22
23						23
24						24
25						25

Шиша спиртомер кўрсаткичини эритманинг ҳароратига боғлиқ ҳолдаги спиртнинг  
нисбий миқдори (ҳажм бўйича)

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	105,0	104,8	104,6	104,4	104,2	104,0	103,8	103,6	
	20 °C даги спирт микдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	98,23	98,15	98,08	98,01	97,93	97,84	97,78	97,70	+40
39	95,42	98,34	98,27	98,20	98,12	98,04	97,98	97,89	39
38	98,61	98,53	98,46	98,39	98,31	98,24	98,17	98,09	38
37	98,79	98,72	98,65	98,58	98,50	98,43	98,35	98,28	37
36	98,98	98,91	98,84	98,76	98,69	98,62	98,54	98,47	36
35	99,16	99,09	99,02	98,95	98,88	98,80	98,73	98,66	35
34	99,34	99,27	99,20	99,13	99,06	98,99	98,92	98,85	34
33	99,51	99,44	99,38	99,31	99,24	99,17	99,10	99,03	33
32	99,68	99,62	99,55	99,49	99,41	99,34	99,27	99,20	32
31	99,85	99,79	99,72	99,66	99,59	99,52	99,45	99,38	31
30	100,00	99,94	99,88	99,82	99,78	99,71	99,63	99,57	30
29					100,00	99,93	99,82	99,76	29
28							100,00	99,96	28
27									27
26									26
25									25
24									24
23									23
22									22
21									21
20									20
19									19
18									18
17									17
16									16
15									15
14									14
13									13
12									12
11									11
10									10
9									9
8									8
7									7
6									6
+5									+5
4									4
3									3
2									2
1									1
0									0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8

9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	103,4	103,2	103,0	102,8	102,6	102,4	102,2	102,0	
	20 °C даги спирт микдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	97,62	97,56	97,47	97,38	97,30	97,22	97,14	97,05	+40
39	97,82	97,75	97,67	97,58	97,50	97,42	97,34	97,25	39
38	98,02	97,94	97,87	97,78	97,70	97,62	97,53	97,45	38
37	98,21	98,13	98,06	97,98	97,90	97,82	97,73	97,65	37
36	98,40	98,32	98,25	98,17	98,09	98,01	97,93	97,85	36
35	98,58	98,51	98,41	98,36	98,28	98,20	98,12	98,04	35
34	98,77	98,70	98,62	98,54	98,46	98,38	98,31	98,23	34
33	98,95	98,88	98,81	98,73	98,65	98,57	98,49	98,41	33
32	99,13	99,07	99,00	98,92	98,84	98,76	98,68	98,60	32
31	99,31	99,25	99,17	99,10	99,02	98,94	98,87	98,79	31
30	99,49	99,42	99,34	99,27	99,20	99,13	99,06	98,98	30
29	99,66	99,59	99,52	99,45	99,38	99,31	99,25	99,17	29
28	99,83	99,76	99,69	99,62	99,55	99,48	99,42	99,35	28
27	99,99	99,92	99,86	99,79	99,72	99,65	99,58	99,52	27
26				99,95	99,88	99,82	99,75	99,68	26
25						99,98	99,91	99,84	25
24									24
23									23
22									22
21									21
20									20
19									19
18									18
17									17
16									16
15									15
14									14
13									13
12									12
11									11
10									10
9									9
8									8
7									7
6									6
+5									+5
4									4

3									3
2									2
1									1
0									0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да									Ҳарорат, °C
	101,8	101,6	101,4	101,2	101,0	100,8	100,6	100,4	100,2	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)									
+40	96,97	96,90	96,82	96,74	96,67	96,58	96,50	96,42	96,34	+40
39	97,18	97,10	97,03	96,95	96,88	96,80	96,72	96,63	96,55	39
38	97,38	97,30	97,23	97,16	97,08	97,00	96,92	96,84	96,76	38
37	97,58	97,50	97,43	97,36	97,28	97,20	97,12	97,04	96,97	37
36	97,77	97,70	97,63	97,55	97,48	97,40	97,32	97,24	97,17	36
35	97,97	97,90	97,82	97,75	97,68	97,60	97,52	97,44	97,36	35
34	98,16	98,09	98,01	97,94	97,87	97,80	97,72	97,64	97,56	34
33	98,34	98,27	98,20	98,13	98,06	97,99	97,91	97,84	97,75	33
32	98,53	98,46	98,39	98,32	98,25	98,18	98,10	98,03	97,95	32
31	98,72	98,65	98,58	98,51	98,44	98,37	98,29	98,22	98,14	31
30	98,91	98,84	98,77	98,70	98,63	98,55	98,48	98,41	98,33	30
29	99,10	99,03	98,96	98,89	98,82	98,74	98,67	98,60	98,52	29
28	99,28	99,21	99,14	99,07	99,00	98,93	98,85	98,78	98,70	28
27	99,44	99,38	99,31	99,24	99,17	99,10	99,03	98,96	98,88	27
26	99,61	99,54	99,48	99,41	99,34	99,27	99,20	99,13	99,06	26
25	99,78	99,71	99,64	99,57	99,50	99,44	99,37	99,30	99,23	25
24	99,95	99,88	99,81	99,74	99,67	99,60	99,54	99,47	99,40	24
23			99,97	99,90	99,84	99,77	99,70	99,64	99,57	23
22					100,00	99,94	99,87	99,80	99,73	22
21								99,97	99,90	21
20										20
19										19
18										18
17										17
16										16
15										15
14										14
13										13
12										12
11										11
10										10
9										9
8										8
7										7
6										6
+5										+5
4										4



3										3
2										2
1										1
0										0
-1										-1
2										2
3										3
4										4
5										5
6										6
7										7
8										8
9										9
10										10
11										11
12										12
13										13
14										14
15										15
16										16
17										17
18										18
19										19
20										20
21										21
22										22
23										23
24										24
25										25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	100,0	99,5	99,0	98,5	98,0	97,5	97,0	96,5	
	20 °C даги спирт микдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	96,25	95,62	94,98	94,36	93,76	93,13	92,52	91,92	+40
39	96,47	95,84	95,21	94,59	93,99	93,38	92,78	92,19	39
38	96,68	96,05	95,43	94,82	94,22	93,62	93,03	92,44	38
37	96,89	96,27	95,65	95,05	94,45	93,85	93,27	92,68	37
36	97,09	96,48	95,87	95,27	94,67	94,08	93,50	92,92	36
35	97,28	96,68	96,08	95,48	94,89	94,31	93,73	93,16	35
34	97,48	96,88	96,28	95,69	95,11	94,53	93,96	93,39	34
33	97,68	97,08	96,48	95,90	95,32	94,75	94,18	93,62	33
32	97,88	97,28	96,69	96,11	95,54	94,97	94,40	93,84	32
31	98,07	97,48	96,90	96,33	95,76	95,20	94,63	94,07	31
30	98,26	97,68	97,10	96,54	95,97	95,42	94,86	94,31	30
29	98,45	97,88	97,30	96,74	96,18	95,63	95,08	94,54	29
28	98,63	98,07	97,50	96,95	96,39	95,85	95,30	94,76	28
27	98,81	98,26	97,70	97,15	96,60	96,06	95,52	94,99	27
26	99,00	98,45	97,90	97,36	96,82	96,28	95,75	95,22	26
25	99,16	98,63	98,09	97,56	97,02	96,49	95,96	95,44	25
24	99,33	98,80	98,27	97,75	97,22	96,70	96,17	95,65	24
23	99,50	98,98	98,46	97,94	97,42	96,90	96,38	95,86	23
22	99,67	99,15	98,64	98,12	97,61	97,10	96,59	96,08	22
21	99,84	99,33	98,82	98,31	97,81	97,30	96,79	96,29	21
20	100,00	99,50	99,00	98,50	98,00	97,50	96,99	96,50	20
19		99,66	99,17	98,68	98,18	97,69	97,19	96,70	19
18		99,83	99,34	98,85	98,36	97,88	97,38	96,89	18
17		100,00	99,50	99,02	98,54	98,06	97,58	97,09	17
16			99,67	99,19	98,72	98,24	97,77	97,29	16
15			99,83	99,36	98,90	98,43	97,96	97,49	15
14			100,00	99,53	99,07	98,61	98,14	97,68	14
13				99,70	99,24	98,78	98,32	97,86	13
12				99,86	99,41	98,96	98,50	98,05	12
11				100,00	99,57	99,13	98,68	98,24	11
10					99,73	99,30	98,86	98,42	10
9					99,89	99,46	99,03	98,59	9
8					100,00	99,62	99,20	98,76	8
7						99,79	99,36	98,93	7
6						99,95	99,52	99,10	6
+5							99,68	99,27	+5
4							99,84	99,44	4

3							100,00	99,60	3
2								99,76	2
1								99,92	1
0									0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	96,0	95,5	95,0	94,5	94,0	93,5	93,0	92,3	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	91,33	90,74	90,15	89,57	88,98	88,41	87,84	87,27	+40
39	91,60	91,01	90,43	89,84	89,26	88,69	88,12	87,56	39
38	91,85	91,27	90,69	90,12	89,54	88,97	88,40	87,84	33
37	92,10	91,52	90,95	90,38	89,80	89,24	83,67	88,12	37
36	92,34	91,77	91,20	90,63	90,06	89,50	88,94	88,39	36
35	92,58	92,02	91,45	90,88	90,32	89,76	89,20	88,65	35
34	92,82	92,26	91,69	91,13	90,57	90,02	89,46	88,92	34
33	93,06	92,50	91,94	91,38	90,82	90,27	89,72	89,18	33
32	93,29	92,73	92,18	91,62	91,07	90,52	89,98	89,44	32
31	93,52	92,97	92,42	91,87	91,32	90,78	90,23	89,70	31
30	93,76	93,21	92,66	92,12	91,57	91,03	90,49	89,96	30
29	93,99	93,45	92,91	92,37	91,83	91,29	90,75	90,22	29
28	94,22	93,69	93,15	92,62	92,08	91,55	91,01	90,49	28
27	91,45	93,92	93,39	92,86	92,33	91,80	91,27	90,75	27
26	94,68	94,16	93,63	93,10	92,58	92,05	91,53	91,00	26
25	94,91	94,39	93,87	93,35	92,82	92,30	91,78	91,25	25
24	95,13	94,62	94,10	93,58	93,06	92,55	92,03	91,51	24
23	95,35	94,84	94,33	93,81	93,30	92,79	92,27	91,76	23
22	95,57	95,06	94,55	94,04	93,53	93,02	92,52	92,01	22
21	95,79	95,28	94,78	94,27	93,77	93,26	92,76	92,26	21
20	96,00	95,50	95,00	94,50	94,00	93,50	93,00	92,50	20
19	96,20	95,71	95,21	94,72	94,22	93,73	93,23	92,73	19
18	96,41	95,92	95,42	94,93	94,44	93,95	93,46	92,97	18
17	96,61	96,12	95,64	95,15	94,66	94,17	93,69	93,20	17
16	96,82	96,33	95,85	95,37	94,88	94,40	93,92	93,43	16
15	97,02	96,54	96,06	95,58	95,10	94,62	94,15	93,66	15
14	97,21	96,74	96,27	95,79	95,32	94,84	94,37	93,89	14
13	97,40	96,94	96,47	96,00	95,53	95,06	94,59	94,12	13
12	97,60	97,14	96,68	96,21	95,74	95,28	94,81	94,35	12
11	97,79	97,33	96,88	96,42	95,96	95,49	95,03	94,57	11
10	97,97	97,52	97,07	96,62	96,16	95,70	95,24	94,78	10
9	98,15	97,71	97,26	96,81	96,36	95,91	95,45	95,00	9
8	98,33	97,89	97,45	97,01	96,56	96,11	95,66	95,21	8
7	98,51	98,08	97,64	97,21	96,76	96,32	95,87	95,42	7
6	98,68	98,26	97,33	97,40	96,96	96,52	96,07	95,63	6
+5	98,86	98,44	98,01	97,58	97,15	96,71	96,27	95,83	+5
4	99,03	98,61	98,19	97,76	97,33	96,90	96,47	96,03	4

3	99,19	98,78	98,36	97,94	97,52	97,09	96,66	96,23	3
2	99,35	98,94	98,54	97,12	97,70	97,28	96,86	96,43	2
1	99,52	99,11	98,71	98,30	97,88	97,47	97,05	96,62	1
0	99,68	99,28	98,88	98,48	98,06	97,65	97,23	96,81	0
-1	99,8	99,4	99,0	98,6	98,2	97,8	97,4	97,0	-1
2	100,0	99,6	99,2	98,8	98,4	98,0	97,6	97,2	2
3		99,8	99,4	99,0	98,6	98,2	97,8	97,4	3
4		99,9	99,5	99,2	98,8	98,4	98,0	97,6	4
5		100,0	99,7	99,3	98,9	98,5	98,2	97,8	5
6			99,9	99,5	99,1	98,7	98,3	98,0	6
7			100,0	99,7	99,3	98,9	98,5	98,1	7
8				99,8	99,4	99,1	98,7	98,3	8
9				100,0	99,6	99,2	98,9	98,5	9
10					99,8	99,4	99,0	98,6	10
11					99,9	99,5	99,2	98,8	11
12					100,0	99,7	99,3	99,0	12
13						99,9	99,5	99,1	13
14						100,0	99,7	99,3	14
15							99,8	99,5	15
16							100,0	99,6	16
17								99,8	17
18								99,9	18
19								100,0	19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	92,0	91,5	91,0	90,5	90,0	89,5	89,0	88,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	86,70	86,15	85,59	85,04	84,49	83,94	83,39	82,84	+40
39	87,00	86,44	85,89	85,34	84,80	84,24	83,70	83,15	39
38	87,28	86,73	86,18	85,63	85,08	84,54	84,00	83,46	38
37	87,56	87,01	86,46	85,91	85,37	84,83	84,29	83,75	37
36	87,83	87,28	86,74	86,19	85,65	85,11	84,57	84,04	36
35	88,10	87,56	87,02	86,47	85,93	85,39	84,86	84,32	35
34	88,37	87,83	87,29	86,75	86,21	85,67	85,14	84,60	34
33	88,63	88,10	87,56	87,02	86,48	85,95	85,41	84,88	33-
32	88,90	88,36	87,83	87,29	86,76	86,22	85,69	85,16	32
31	89,16	88,63	88,10	87,57	87,04	86,50	85,97	85,45	31
30	89,42	88,90	88,37	87,84	87,31	86,78	86,25	85,73	30
29	89,69	89,17	88,64	88,11	87,59	87,06	86,54	86,01	29
28	89,96	89,44	88,91	88,39	87,87	87,34	86,82	86,30	28
27	90,22	89,70	89,18	88,66	88,14	87,62	87,10	86,58	27
26	90,48	89,97	89,45	88,93	88,41	87,89	87,38	86,86	26
25	90,74	90,23	89,72	89,20	88,68	88,17	87,65	87,14	25
24	91,00	90,49	89,98	89,47	88,95	88,44	87,93	87,42	24
23	91,25	90,74	90,24	89,73	89,22	88,71	88,20	87,69	23
22	91,50	91,00	90,49	89,98	89,48	88,97	88,47	87,96	22
21	91,75	91,25	90,75	90,24	89,74	89,24	88,73	88,23	21
20	92,00	91,50	91,00	90,50	90,00	89,50	89,00	88,50	20
19	92,24	91,74	91,25	90,75	90,25	89,75	89,26	88,76	19
18	92,48	91,98	91,49	90,98	90,50	90,00	89,51	89,02	18
17	92,71	92,22	91,74	91,24	90,75	90,26	89,77	89,28	17
16	92,95	92,46	91,98	91,50	91,01	90,52	90,03	89,54	16
15	93,19	92,70	92,22	91,74	91,26	90,77	90,28	89,80	15
14	93,42	92,94	92,46	91,98	91,50	91,02	90,54	90,06	14
13	93,65	93,18	92,70	92,22	91,75	91,27	90,79	90,31	13
12	93,88	93,41	92,94	92,46	91,99	91,52	91,04	90,56	12
11	94,10	93,64	93,17	92,70	92,23	91,76	91,28	90,81	11
10	94,32	93,86	93,40	92,94	92,47	92,00	91,53	91,06	10
9	94,54	94,08	93,63	93,17	92,70	92,24	91,77	91,30	9
8	94,76	94,31	93,86	93,40	92,93	92,47	92,01	91,54	8
7	94,98	94,53	94,08	93,62	93,16	92,70	92,25	91,78	7
6	95,19	94,74	94,30	93,84	93,39	92,93	92,48	92,02	6
0	96,39	95,97	95,54	95,11	94,68	94,25	93,81	93,37	0
-1	96,6	96,2	95,7	95,3	94,9	94,4	94,0	93,6	-1

2	96,8	96,4	95,9	95,5	95,1	94,7	94,2	93,8	2
3	97,0	96,6	96,2	95,7	95,3	94,9	94,4	94,0	3
4	97,2	96,8	96,4	95,9	95,5	95,1	94,6	94,2	4
5	97,3	97,0	96,6	96,1	95,7	95,3	94,8	94,4	5
6	97,5	97,2	96,7	96,3	95,9	95,5	95,1	94,6	6
7	97,7	97,3	96,9	96,5	96,1	95,7	95,3	94,9	7
8	97,9	97,5	97,1	96,7	96,3	95,9	95,5	95,1	8
9	98,1	97,7	97,3	96,9	96,5	96,1	95,7	95,3	9
10	98,3	97,9	97,5	97,1	96,7	96,3	95,9	95,5	10
11	98,4	98,1	97,7	97,3	96,9	96,5	96,1	95,7	11
12	98,6	98,2	97,9	97,5	97,1	96,7	96,3	95,9	12
13	98,8	98,4	98,0	97,7	97,2	96,9	96,5	96,1	13
14	99,0	98,6	98,2	97,8	97,4	97,1	96,7	96,3	14
15	99,1	98,8	98,4	98,0	97,6	97,2	96,9	96,5	15
16	99,3	98,9	98,6	98,2	97,8	97,4	97,1	96,7	16
17	99,4	99,1	98,7	98,4	98,0	97,6	97,3	96,9	17
18	99,6	99,2	98,9	98,5	98,2	97,8	97,4	97,1	18
19	99,7	99,4	99,1	98,7	98,3	98,0	97,6	97,2	19
20	99,9	99,6	99,2	98,9	98,5	98,2	97,8	97,4	20
21	100,0	99,7	99,4	99,1	98,7	98,4	98,0	97,6	21
22		99,9	99,5	99,2	98,9	98,5	98,2	97,8	22
23		100,0	99,7	99,4	99,0	98,7	98,3	98,0	23
24			99,9	99,5	99,2	98,8	98,5	98,1	24
25			100,0	99,7	99,3	99,0	98,6	98,3	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	88,0	87,5	87,0	86,5	86,0	85,5	85,0	84,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	82,29	81,75	81,20	80,66	80,12	79,58	79,04	78,50	+40
39	82,61	82,06	81,52	80,98	80,44	79,90	79,36	78,82	39
38	82,92	82,38	81,83	81,29	80,75	80,22	79,68	79,14	38
37	83,22	82,68	82,14	81,60	81,06	80,53	79,99	79,46	37
36	83,51	82,97	82,43	81,90	81,36	80,83	80,30	79,77	36
35	83,79	83,26	82,72	82,19	81,66	81,13	80,60	80,07	35
34	84,07	83,54	83,01	82,48	81,96	81,43	80,90	80,38	34
33	84,35	83,83	83,30	82,77	82,25	81,72	81,20	80,68	33
32	84,63	84,11	83,58	83,06	82,54	82,01	81,49	80,97	32
31	84,92	84,39	8387	83,35	82,83	82,30	81,79	81,27	31
30	85,20	84,68	84,16	83,64	83,12	82,60	82,08	81,57	30
29	85,49	84,97	84,45	83,93	83,42	82,90	82,38	81,87	29
28	85,78	85,26	84,74	84,23	83,71	83,20	82,68	82,16	28
27	86,06	85,55	85,03	84,52	84,00	83,49	82,97	82,46	27
26	86,34	85,83	85,32	84,80	84,29	83,78	83,26	82,75	26
25	86,63	86,12	85,60	85,09	84,58	84,07	83,56	83,05	25
24	86,91	86,40	85,89	85,38	84,87	84,36	83,85	83,34	24
23	87,18	86,67	86,17	85,66	85,15	84,65	84,14	83,63	23
22	87,46	86,95	86,45	85,94	85,44	84,93	84,43	83,92	22
21	87,73	87,23	86,72	86,22	85,72	85,22	84,71	84,21	21
20	88,00	87,50	87,00	86,50	86,00	85,50	85,00	84,50	20
19	88,26	87,76	87,27	86,77	86,27	85,78	85,28	84,78	19
18	88,52	88,03	87,54	87,04	86,55	86,05	85,56	85,06	18
17	88,79	88,30	87,81	87,31	86,82	86,33	85,84	85,34	17
16	89,05	88,56	88,08	87,58	87,10	86,61	86,12	85,63	16
15	89,31	88,83	88,34	87,85	87,37	86,88	86,39	85,90	15
14	89,57	89,09	88,61	88,12	87,64	87,15	86,67	86,18	14
13	89,83	89,35	88,87	88,39	87,91	87,42	86,94	86,46	13
,12	90,09	89,61	89,13	88,65	88,17	87,69	87,21	86,73	12
11	90,34	89,86	89,39	88,91	88,43	87,96	87,48	87,00	11
10	90,59	90,12	89,65	89,17	88,69	88,22	87,75	87,27	10
9	90,84	90,37	89,90	89,42	88,95	88,48	88,01	87,54	9
8	91,08	90,61	90,15	89,68	89,21	88,74	88,27	87,80	8
7	91,32	90,86	90,39	89,93	89,46	88,99	88,52	88,06	7
6	91,56	91,10	90,64	90,18	89,71	89,25	88,78	88,32	6
+5	91,80	91,34	90,88	90,42	89,96	89,50	89,03	88,57	+5
4	92,03	91,58	91,12	90,66	90,20	89,74	89,28	88,82	4



3	92,26	91,81	91,36	90,90	90,44	89,99	89,53	89,07	3
2	92,48	92,04	91,59	91,14	90,68	90,23	89,78	89,32	2
1	92,71	92,26	91,82	91,37	90,92	90,47	90,02	89,56	1
0	92,94	92,49	92,05	91,60	91,15	90,70	90,25	89,80	0
-1	93,1	92,7	92,2	91,8	91,4	90,9	90,5	90,0	-1
2	93,4	92,9	92,5	92,0	91,6	91,1	90,7	90,2	2
3	93,6	93,1	92,7	92,2	91,8	91,4	91,0	90,5	3
4	93,8	93,4	92,9	92,5	92,1	91,6	91,2	90,8	4
5	94,0	93,6	93,2	92,7	92,3	91,9	91,4	91,0	5
6	94,2	93,8	93,4	92,9	92,5	92,1	91,7	91,2	6
7	94,4	94,0	93,6	93,2	92,8	92,3	91,9	91,4	7
8	94,6	94,2	93,8	93,4	93,0	92,6	92,1	91,7	8
9	94,8	94,4	94,0	93,6	93,2	92,8	92,3	91,9	9
10	95,1	94,7	94,2	93,8	93,4	93,0	92,6	92,1	10
11	95,3	94,9	94,4	94,0	93,6	93,2	92,8	92,4	11
12	95,5	95,1	94,6	94,2	93,8	93,4	93,0	92,6	12
13	95,7	95,3	94,9	94,5	94,1	93,7	93,2	92,9	13
14	95,9	95,5	95,1	94,7	94,3	93,9	93,5	93,1	14
15	96,1	95,7	95,3	94,9	94,5	94,1	93,7	93,3	15
16	96,3	95,9	95,5	95,1	94,7	94,3	94,0	93,5	16
17	96,5	96,1	95,7	95,3	95,0	94,6	94,2	93,7	17
18	96,7	96,3	95,9	95,5	95,2	94,8	94,4	94,0	18
19	96,9	96,5	96,1	95,7	95,4	95,0	94,6	94,2	19
20	97,1	96,7	96,3	95,9	95,6	95,2	94,8	94,4	20
21	97,2	96,9	96,5	96,1	95,8	95,4	95,0	94,6	21
22	97,4	97,1	96,7	96,3	96,0	95,6	95,2	94,8	22
23	97,6	97,2	96,9	96,5	96,2	95,8	95,4	95,0	23
24	97,8	97,4	97,1	96,7	96,3	96,0	95,6	95,2	24
25	98,0	97,6	97,3	96,9	96,5	96,2	95,8	95,4	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	84,0	83,5	83,0	82,5	82,0	81,5	81,0	80,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	77,97	77,43	76,90	76,37	75,83	75,30	74,77	74,24	+40
39	78,29	77,75	77,22	76,69	76,16	75,62	75,09	74,56	39
38	78,61	78,07	77,54	77,01	76,48	75,95	75,42	74,89	38
37	78,92	78,39	77,86	77,33	76,80	76,27	75,74	75,22	37
36	79,23	78,71	78,18	77,65	77,12	76,59	76,06	75,54	36
35	79,54	79,02	78,50	77,96	77,44	76,91	76,39	75,86	35
34	79,85	79,33	78,81	78,28	77,76	77,23	76,71	76,18	34
33	80,14	79,63	79,11	78,59	78,07	77,55	77,02	76,50	33
32	80,45	79,93	79,41	78,90v	78,38	77,86	77,34	76,82	32
31	80,75	80,23	79,72	79,20	78,68	78,17	77,65	77,13	31
30	-81,05	80,53	80,02	79,50	78,98	78,47	77,96	77,44	30
29	81,35	80,84	80,32	79,81	79,29	78,78	78,26	77,75	29
28	81,65	81,14	80,62	80,11	79,60	79,09	78,57	78,06	28
27	81,95	81,44	80,92	80,41	79,90	79,39	78,88	78,37	27
26	82,25	81,73	81,22	80,71	80,20	79,70	79,19	78,68	26
25	82,54	82,03	81,52	81,01	80,50	80,00	79,49	78,98	25
24	82,83	82,33	81,82	81,31	80,81	80,30	79,79	78,29	24
23	83,13	82,62	82,12	81,61	81,11	80,60	80,10	79,59	23
22	83,42	82,92	82,41	81,91	81,41	80,90	80,40	79,90	22
21	83,71	83,21	82,71	82,21	81,70	81,20	80,70	80,20	21
20	84,00	83,50	83,00	82,50	82,00	81,50	81,00	80,50	20
19	84,29	83,79	83,29	82,79	82,30	81,80	81,30	80,80	19
18	85,57	84,08	83,58	83,08	82,59	82,09	81,59	81,10	18
17	84,85	84,36	83,87	83,37	82,88	82,38	81,89	81,39	17
16	85,13	84,64	84,16	83,66	83,17	82,68	82,18	81,69	16
15	85,41	84,93	84,44	83,95	83,46	82,97	82,47	81,99	15
14	85,69	85,21	84,72	84,23	83,75	83,26	82,76	82,28	14
13	85,97	85,49	85,00	84,52	84,04	83,54	83,05	82,57	13
12	86,25	85,76	85,28	84,80	84,32	83,83	83,34	82,86	12
11	86,52	86,04	85,56	85,08	84,60	84,11	83,63	83,15	11
,10	86,79	86,31	85,83	85,36	84,88	84,39	83,91	83,43	10
9	87,06	86,58	86,11	85,63	85,15	84,67	84,19	83,71	9
8	87,32	86,85	86,38	85,90	85,43	84,95	84,47	83,99	8
7	87,59	87,12	86,65	86,17	81,70	85,23	84,75	84,27	7
6	87,85	87,38	86,91	86,44	85,97	85,50	85,02	84,55	6
+5	88,11	87,64	87,18	86,71	86,24	85,77	Г>85,29	84,82	+5
4	88,36	87,90	87,44	86,97	86,50	86,03	85,56	85,09	4

3	88,61	88,15	87,69	87,23	86,76	86,30	85,83	85,36	3
2	88,86	88,40	87,94	87,49	87,02	86,56	86,09	85,62	2
1	89,11	88,65	88,19	87,74	87,28	86,82	86,35	85,88	1
0	89,35	88,90	88,44	87,99	87,53	87,07	86,61	86,14	0
-1	89,6	89,1	88,7	88,2	87,8	87,3	86,9	86,4	-1
2	89,8	89,4	88,9	88,5	88,0	87,6	87,1	86,7	2
3	90,1	89,6	89,2	88,7	88,3	87,8	87,4	86,9	3
4	90,3	89,9	89,4	89,0	88,5	88,1	87,6	87,2	4
5	90,6	90,1	89,6	89,2	88,8	88,3	87,9	87,4	5
6	90,8	90,3	89,9	89,5	89,0	88,6	88,1	87,7	6
7	91,0	90,6	90,1	89,7	89,3	88,8	88,4	87,9	7
8	91,2	90,8	90,4	89,9	89,5	89,1	88,6	88,2	8
9	91,5	91,1	90,6	90,2	89,8	89,3	88,9	88,4	9
10	91,7	91,3	90,8	90,4	90,0	89,6	89,1	88,7	10
11	91,9	91,5	91,1	90,6	90,2	89,8	89,4	88,9	11
12	92,2	91,7	91,3	90,9	90,5	90,0	89,6	89,2	12
13	92,4	92,0	91,6	91,2	90,7	90,3	89,9	89,4	13
14	92,7	92,2	91,8	91,4	91,0	90,6	90,1	89,7	14
15	92,9	92,5	92,0	91,6	91,2	90,8	90,4	90,0	15
16	93,1	92,7	92,3	91,8	91,4	91,0	90,6	90,2	16
17	93,3	92,9	92,5	92,1	91,7	91,3	90,8	90,4	17
18	93,6	93,2	92,8	92,3	91,9	91,5	91,1	90,7	18
19	93,8	93,4	93,0	92,6	92,1	91,7	91,3	90,9	19
20	94,0	93,6	93,2	92,8	92,4	92,0	91,6	91,1	20
21	94,2	93,8	93,4	93,0	92,6	92,2	91,8	91,4	21
22	94,4	94,0	93,6	93,2	92,8	92,4	92,0	91,6	22
23	94,6	94,2	93,8	93,4	93,0	92,7	92,3	91,9	23
24	94,9	94,4	94,0	93,7	93,3	92,9	92,5	92,1	24
25	95,0	94,7	94,3	93,9	93,5	93,1	92,7	92,3	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	80,0	79,5	79,0	78,5	78,0	77,5	77,0	76,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	73,71	73,19	72,66	72,13	71,60	71,08	70,55	70,03	+40
39	74,04	73,51	72,99	72,46	71,93	71,41	70,88	70,36	39
38	74,36	73,84	73,31	72,79	72,26	71,74	71,21	70,69	38
37	74,69	74,16	73,64	73,12	72,59	72,07	71,54	71,02	37
36	75,02	74,49	73,97	73,45	72,92	72,40	71,88	71,36	36
35	75,34	74,82	73,30	73,78	73,25	72,73	72,21	71,69	35
34	75,66	75,15	74,62	74,10	73,58	73,06	72,54	72,03	34
33	75,98	75,47	74,95	74,43	73,91	73,39	72,87	72,36	33
32	76,30	76,79	75,27	74,75	74,24	73,72	73,20	72,69	32
31	76,61	76,10	75,59	75,07	74,56	74,04	73,53	73,02	31
30	76,92	76,41	75,90	75,39	74,88	74,36	73,85	73,34	30
29	77,24	76,73	76,22	75,70	75,20	74,68	74,17	73,66	29
28	77,55	77,04	76,53	76,02	75,51	75,00	74,48	73,98	28
27	77,86	77,35	76,84	76,33	75,82	75,31	74,80	74,29	27
26	78,17	77,66	77,15	76,65	76,14	75,63	75,12	74,61	26
25	78,48	77,97	77,46	76,96	76,45	75,94	75,43	74,93	25
24	78,78	78,28,,	77,78	77,27	76,76	76,26	75,75	75,24	24
23	79,09	78,58	78,08	77,58	77,07	76,57	76,06	75,56	23
22	79,39	78,89	78,39	77,88	77,38	76,88	76,37	75,87	22
21	79,70	79,20	78,70	78,19	77,69	77,19	76,69	76,19	21
20	80,00	79,50	79,00	78,50	78,00	77,50	77,00	76,50	20
19	80,30	79,80	79,30	78,80	78,30	77,80	77,30	76,81	19
18	80,60	80,10	79,61	79,11	78,61	78,11	77,61	77,12	18
17	80,90	80,40	79,91	79,41	78,91	78,42	77,92	77,43	17
16	81,20	80,70	80,21	79,72	79,22	78,72	78,23	77,74	16
15	81,49	81,00	80,51	80,02	79,52	79,03	78,53	78,04	15
14	81,79	81,30	80,81	80,32	79,82	79,33	78,84	78,35	14
13	82,08	81,59	81,10	80,61	80,12	79,63	79,14	78,65	13
12	82,37	81,88	81,40	80,91	80,42	79,93	79,44	78,96	12
11	82,66	82,17	81,69	81,21	80,72	80,23	79,74	79,26	11
10	82,95	82,46	81,98	81,50	81,01	80,53	80,04	79,56	10
9	83,23	82,75	82,27	81,79	81,30	80,82	80,34	79,86	9
8	83,52	83,04	82,56	82,08	81,59	81,11	80,63	80,15	8
7	83,80	83,32	82,84	82,36	81,88	81,40	80,92	80,44	7
6	84,08	83,60	83,12	82,64	82,17	81,69	81,21	80,73	6
+5	84,35	83,88	83,40	82,93	82,45	81,97	81,50	81,02	+5
4	84,62	84,15	83,68	83,21	82,73	82,26	81,78	81,31	4

3	84,89	84,42	83,96	83,48	83,01	82,54	82,06	81,59	3
2	85,16	84,69	84,23	83,76	83,28	82,82	82,34	81,87	2
1	85,42	84,96	84,50	84,03	83,56	83,09	82,62	82,15	1
0	85,68	85,22	84,76	84,30	83,83	83,36	82,89	82,43	0
-1	85,9	85,5	85,0	84,6	84,1	83,6	83,2	82,7	-1
2	86,2	85,8	85,3	84,8	84,4	83,9	83,4	83,0	2
3	86,5	86,0	85,5	85,1	84,6	84,2	83,7	83,3	3
4	86,7	86,3	85,8	85,4	84,9	84,4	84,0	83,5	4
5	87,0	86,5	86,1	85,6	85,2	84,7	84,3	83,8	5
6	87,2	86,8	86,4	85,9	85,4	84,9	84,5	84,0	6
7	87,5	87,0	86,6	86,1	85,7	85,2	84,8	84,3	7
8	87,7	87,3	86,8	86,4	85,9	85,5	85,0	84,6	8
9	88,0	87,5	87,1	86,6	86,2	85,8	85,3	84,8	9
10	88,2	87,8	87,4	86,9	86,5	86,0	85,5	85,1	10
11	88,5	88,1	87,6	87,2	86,7	86,3	85,8	85,4	11
12	88,8	88,3	87,9	87,4	87,0	86,6	86,1	85,7	12
13	89,0	88,6	88,1	87,7	87,2	86,8	86,4	85,9	13
14	89,2	88,8	88,4	88,0	87,5	87,1	86,7	86,2	14
15	89,5	89,1	88,7	88,2	87,8	87,4	86,9	86,5	15
16	89,8	89,4	88,9	88,5	88,0	87,6	87,2	86,7	16
17	90,0	89,6	89,2	88,7	88,3	87,8	87,4	87,0	17
18	90,3	89,8	89,4	89,0	88,6	88,1	87,7	87,2	18
19	90,5	90,1	89,6	89,2	88,8	88,4	88,0	87,5	19
20	90,7	90,3	89,9	89,5	89,0	88,6	88,2	87,8	20
21	91,0	90,5	90,1	89,7	89,3	88,8	88,4	88,0	21
22	91,2	90,8	90,4	89,9	89,5	89,1	88,7	88,2	22
23	91,4	91,0	90,6	90,2	89,8	89,4	88,9	88,5	23
24	91,7	91,2	90,8	90,4	90,0	89,6	89,2	88,8	24
25	91,9	91,5	91,1	90,7	90,2	89,8	89,4	89,0	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	76,0	75,5	75,0	74,5	74,0	73,5	73,0	72,5	
	20 °C даги спирт микдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	69,51	68,98	68,46	67,94	67,41	66,89	66,36	65,8	+40
39	69,84	69,32	68,80	68,28	67,76	67,23	66,71	66,19	39
38	70,17	69,66	69,14	68,62	68,10	67,58	67,06	66,5	538
37	70,50	69,99	69,47	68,96	68,44	67,92	67,40	66,88	37
36	70,84	70,32	69,81	69,29	68,78	68,26	67,74	67,22	36
35	71,18	70,66	70,14	69,62	69,11	68,59	68,08	67,56	35
34	71,51	71,00	70,48	69,96	69,45	68,93	68,41	67,90	34
33	71,84	71,33	70,82	70,30	69,78	69,26	68,75	68,23	33
32	72,17	71,66	71,15	70,63	70,12	69,60	69,08	68,57	32
31	72,50	71,99	71,48	70,97	70,46	69,94	69,42	68,91	31
30	72,83	72,32	71,81	71,30	70,79	70,27	69,76	69,25	30
29	73,15	72,64	72,14	71,63	71,12	70,60	70,09	69,58	29
28	73,47	72,96	72,46	71,95	71,44	70,92	70,41	69,90	28
27	73,79	73,28	72,78	72,27	71,76	71,25	70,74	70,23	27
26	74,11	73,60	73,10	72,59	72,08	71,57	71,06	70,55	26
25	74,42	73,92	73,42	72,91	72,40	71,89	71,38	70,88	25
24	74,74	74,24	73,74	73,23	72,72	72,22	71,71	71,20	24
23	75,06	74,56	74,06	73,55	73,04	72,54	72,03	71,53	23
22	75,37	74,87	74,37	73,87	73,36	72,86	72,35	71,85	22
21	75,68	75,19	74,69	74,18	73,68	73,18	72,68	72,18	21
20	76,00	75,50	75,00	74,50	74,00	73,50	73,00	72,50	20
19	76,31	75,81	75,31	74,81	74,31	73,82	73,32	72,82	19
18	76,62	76,12	75,62	75,13	74,63	74,13	73,64	73,14	18
17	76,93	76,44	75,94	75,44	74,94	74,45	73,96	73,46	17
16	77,24	76,75	76,26	75,76	75,26	74,77	74,28	73,78	16
15	77,55	77,06	76,57	76,07	75,58	75,08	74,59	74,10	15
14	77,86	77,37	76,88	76,39	75,90	75,40	74,91	74,42	14
13	78,16	77,68	77,19	76,70	76,21	75,71	75,22	74,73	13
12	78,47	77,98	77,50	77,01	76,52	76,02	75,53	75,04	12
11	78,77	78,29	77,80	77,32	76,82	76,33	75,84	75,35	11
10	79,07	78,59	78,10	77,62	77,13	76,64	76,15	75,66	10
9	79,37	78,89	78,41	77,92	77,44	76,95	76,46	75,97	9
8	79,67	79,19	78,71	78,22	77,74	77,25	76,77	76,28	8
7	79,96	79,48	79,01	78,52	78,04	77,56	77,08	76,59	7
6	80,26	79,78	79,30	78,82	78,34	77,86	77,38	76,89	6
+5	80,55	80,07	79,60	79,12	78,64	78,16	77,68	77,20	+5
4	80,83	80,36	79,89	79,41	78,93	78,46	77,98	77,50	4

3	81,12	80,65	80,18	79,70	79,22	78,75	78,27	77,79	3
2	81,40	80,93	80,46	79,99	79,51	79,04	78,56	78,09	2
1	81,68	81,21	80,75	80,27	79,80	79,33	78,85	78,38	1
0	81,96	81,50	81,03	80,56	80,09	79,61	79,14	78,67	0
-1	82,2	81,8	81,3	80,8	80,4	79,9	79,4	79,0	-1
2	82,5	82,1	81,6	81,1	80,7	80,2	79,7	79,2	2
3	82,8	82,3	81,8	81,4	80,9	80,5	80,0	79,5	3
4	83,1	82,6	82,1	81,7	81,2	80,7	80,3	79,8	4
5	83,3	82,9	82,4	82,0	81,5	81,0	80,6	80,1	5
6	83,6	83,1	82,7	82,2	81,8	81,3	80,8	80,4	6
7	83,9	83,4	82,9	82,5	82,0	81,6	81,1	80,6	7
8	84,1	83,6	83,2	82,7	82,3	81,8	81,4	80,9	8
9	84,4	83,9	83,5	83,0	82,6	82,1	81,7	81,2	9
10	84,6	84,2	83,8	83,3	82,8	82,4	81,9	81,5	10
11	84,9	84,5	84,0	83,6	83,1	82,7	82,2	81,8	11
12	85,2	84,8	84,3	83,9	83,4	83,0	82,5	82,1	12
13	85,5	85,0	84,6	84,1	83,7	83,2	82,8	82,3	13
14	85,8	85,3	84,9	84,4	84,0	83,5	83,1	82,6	14
15	86,0	85,6	85,1	84,7	84,2	83,8	83,3	82,9	15
16	86,3	85,8	85,4	84,9	84,5	84,0	83,6	83,2	16
17	86,5	86,1	85,6	85,2	84,8	84,3	83,9	83,4	17
18	86,8	86,4	85,9	85,5	85,0	84,6	84,1	83,7	18
19	87,1	86,6	86,2	85,8	85,3	84,9	84,4	84,0	19
20	87,3	86,9	86,5	86,0	85,6	85,1	84,7	84,2	20
21	87,6	87,2	86,7	86,3	85,8	85,4	85,0	84,5	21
22	87,8	87,4	87,0	86,5	86,1	85,6	85,2	84,8	22
23	88,1	87,7	87,2	86,8	86,4	85,9	85,5	85,0	23
24	88,3	87,9	87,5	87,1	86,6	86,2	85,8	85,3	24
25	88,6	88,2	87,7	87,3	86,9	86,4	86,0	85,6	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	72,0	71,5	71,0	70,5	70,0	69,5	69,0	68,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	65,32	64,80	64,28	63,75	63,23	62,71	62,18	61,66	+40
39	65,66	65,15	64,63	64,11	63,59	63,06	62,54	62,02	39
38	66,01	65,50	64,98	64,46	63,94	63,42	62,89	62,37	38
37	66,36	65,84	65,32	64,81	64,29	63,77	63,25	62,72	37
36	66,70	66,18	65,67	65,15	64,64	64,12	63,60	63,08	36
35	67,04	66,52	66,01	65,50	64,98	64,47	63,94	63,42	35
34	67,38	66,86	66,35	65,84	65,32	64,81	64,29	63,77	34
33	67,72	67,20	66,69	66,18	65,67	65,15	64,63	64,12	33
32	68,06	67,54	67,03	66,52	66,01	65,49	64,98	64,46	32
31	68,40	67,88	67,37	66,86	66,35	65,83	65,32	64,80	31
30	68,74	68,22	67,71	67,20	66,69	66,18	65,67	65,15	30
29	69,07	68,56	68,05	67,54	67,03	66,52	66,01	65,49	29
28	69,40	68,89	68,38	67,87	67,36	66,85	66,34	65,83	28
27	69,72	69,21	68,71	68,20	67,69	67,18	66,67	66,16	27
26	70,04	69,54	69,04	68,53	68,02	67,52	67,00	66,50	26
25	70,37	69,86	69,39	68,86	68,35	67,84	67,34	66,83	25
24	70,70	70,20	69,69	69,19	68,69	68,18	67,67	67,17	24
23	71,03	70,52	70,02	69,52	69,01	68,51	68,01	67,50	23
22	71,35	70,85	70,35	69,84	69,34	68,84	68,34	67,83	22
21	71,68	71,18	70,68	70,16	69,67	69,17	68,67	68,17	21
20	72,00	71,50	71,00	70,50	70,00	69,50	69,00	68,50	20
19	72,32	71,82	71,33	70,83	70,33	69,83	69,33	68,83	19
18	72,64	72,15	71,65	71,16	70,66	70,16	69,66	69,16	18
17	72,96	72,47	71,98	71,48	70,99	70,49	69,99	69,49	17
16	73,28	71,79	72,30	71,80	71,31	70,81	70,32	69,82	16
15	73,60	73,11	72,62	72,13	71,64	71,14	70,64	70,14	15
14	73,92	73,43	72,94	72,45	71,96	71,46	70,97	70,47	14
13	74,24	73,75	73,26	72,77	72,28	71,79	71,29	70,80	13
12	74,55	74,06	73,58	73,09	72,60	72,11	71,61	71,12	12
11	74,87	74,33	73,89	73,41	72,92	72,43	71,94	71,45	11
10	75,18	74,69	74,20	73,72	73,24	72,75	72,26	71,77	10
9	75,49	75,00	74,50	74,02	73,55	73,06	72,58	72,09	9
8	75,80	75,31	74,81	74,33	73,87	73,38	72,89	72,40	8
7	76,11	75,62	75,13	74,65	74,18	73,69	73,21	72,72	7
6	76,41	75,93	75,45	74,97	74,49	74,00	73,52	73,03	6
+5	76,72	76,24	75,76	75,28	74,80	74,31	73,83	73,35	+5
4	77,02	76,54	76,06	75,58	75,10	74,62	74,14	73,66	4



3	77,31	76,84	76,36	75,88	75,40	74,92	74,44	73,96	3
2	77,61	77,14	76,66	76,18	75,71	75,23	74,75	74,27	2
1	77,91	77,43	76,96	76,49	76,01	75,53	75,06	74,58	1
0	78,20	77,73	77,26	76,78	76,31	75,83	75,36	74,88	0
-1	78,5	78,0	77,5	77,1	76,6	76,1	75,6	75,2	-1
2	78,8	78,3	77,8	77,4	76,9	76,4	75,9	75,5	2
3	79,0	78,6	78,1	77,6	77,2	76,7	76,2	75,7	3
4	79,3	78,9	78,4	77,9	77,5	77,0	76,5	76,0	4
5	79,6	79,1	78,7	78,2	77,7	77,3	76,8	76,3	5
6	79,9	79,4	79,0	78,5	78,0	77,6	77,1	76,6	6
7	80,2	79,7	79,3	78,8	78,3	77,9	77,4	76,9	7
8	80,5	80,0	79,6	79,1	78,6	78,1	77,7	77,2	8
9	80,8	80,3	79,8	79,3	78,9	78,4	78,0	77,5	9
10	81,0	80,6	80,1	79,6	79,2	78,7	78,2	77,8	10
11	81,3	80,8	80,4	79,9	79,5	79,0	78,6	78,1	11
12	81,6	81,1	80,7	80,2	79,8	79,3	78,8	78,4	12
13	81,9	81,4	81,0	80,5	80,1	79,6	79,1	78,7	13
14	82,2	81,7	81,2	80,8	80,3	79,9	79,4	79,0	14
15	82,4	82,0	81,5	81,0	80,6	80,1	79,7	79,2	15
16	82,7	82,3	81,8	81,3	80,9	80,4	80,0	79,5	16
17	83,0	82,6	82,1	81,6	81,2	80,7	80,3	79,8	17
18	83,3	82,8	82,4	81,9	81,4	81,0	80,6	80,1	18
19	83,5	83,1	82,6	82,2	81,7	81,2	80,8	80,4	19
20	83,8	83,3	82,9	82,4	82,0	81,5	81,1	80,7	20
21	84,1	83,6	83,2	82,7	82,3	81,8	81,4	80,9	21
22	84,3	83,9	83,4	83,0	82,6	82,1	81,7	81,2	22
23	84,6	84,2	83,7	83,3	82,8	82,4	82,0	81,5	23
24	84,9	84,4	84,0	83,6	83,1	82,6	82,2	81,8	24
25	85,1	84,7	84,3	83,8	83,4	82,9	82,5	82,1	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	68,0	67,5	67,0	66,5	66,0	65,5	65,0	64,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	61,13	60,62	60,10	59,58	59,05	58,53	58,01	57,49	+40
39	61,49	60,97	60,46	59,94	59,42	58,90	58,38	57,86	39
38	61,85	61,33	60,82	60,30	59,78	59,26	58,74	58,23	38
37	62,20	61,69	61,17	60,66	60,14	59,62	59,10	58,59	37
36	62,55	62,04	61,53	61,01	60,50	59,98	59,46	58,95	36
35	62,90	62,39	61,88	61,36	60,85	60,33	59,82	59,30	35
34	63,25	62,74	62,23	61,71	61,20	60,69	60,17	59,66	34
33	63,60	62,09	62,58	62,06	61,55	61,04	60,52	60,01	33
32	63,95	63,44	62,93	62,41	61,90	61,39	60,87	60,36	32
31	64,30	63,79	63,28	62,76	62,25	61,74	61,22	60,71	31
30	64,64	64,13	63,62	63,11	62,60	62,09	61,57	61,06	30
29	64,98	64,47	63,96	63,45	62,94	62,43	61,92	61,41	29
28	65,32	64,81	64,30	63,79	63,28	62,77	62,26	61,76	28
27	65,65	65,15	64,64	64,14	63,63	63,12	62,61	62,10	27
26	65,99	65,48	64,98	64,47	63,97	63,46	62,95	62,45	26
25	66,32	65,82	65,31	64,81	64,31	63,80	63,29	62,79	25
24	66,66	66,16	65,66	65,15	64,65	64,14	63,64	63,13	24
23	66,99	66,49	65,99	65,49	64,99	64,48	63,98	63,48	23
22	67,33	66,83	66,33	65,83	65,32	64,82	64,32	63,82	22
21	67,66	67,16	66,67	66,17	65,66	65,16	64,66	64,16	21
20	68,00	67,50	67,00	66,50	66,00	65,50	65,00	64,50	20
19	68,33	67,83	67,33	66,83	66,33	65,83	65,34	64,84,	19
18	68,66	68,16	67,67	67,17	66,67	66,17	65,67	65,18	18
17	68,99	68,50	68,00	67,50	67,01	66,51	66,01	65,51	17
16	69,32	68,83	68,33	67,84	67,34	66,84	66,35	65,85	16
15	69,65	69,16	68,66	68,17	67,68	67,18	66,68	66,19	15
14	69,98	69,48	68,99	68,50	68,01	67,51	67,02	66,53	14
13	70,30	69,81	69,32	68,83	68,34	67,85	67,35	66,86	13
12	70,63	70,14	69,65	69,16	68,67	68,18	67,68	67,19	12
11	70,95	70,46	69,98	69,49	69,00	68,51	68,01	67,52	11
10	71,27	70,79	70,30	69,81	69,32	68,83	68,34	67,85	10
9	71,60	71,11	70,62	70,14	69,65	69,16	68,67	68,18	9
8	71,92	71,43	70,95	70,46	69,98	69,49	69,00	68,51	8
7	72,23	71,75	71,27	70,78	70,30	69,81	69,32	68,84	7
6	72,55	72,07	71,58	71,10	70,62	70,13	69,65	69,16	6
+5	72,87	72,38	71,90	71,42	70,94	70,45	69,97	69,49	+5
4	73,18	72,69	72,22	71,74	71,26	70,77	70,29	69,81	4

3	73,48	73,00	72,53	72,05	71,57	71,09	70,61	70,13	3
2	73,79	73,32	72,84	72,36	71,88	71,40	70,92	70,44	2
1	74,10	73,62	73,15	72,67	72,19	71,72	71,24	70,76	1
0	74,40	73,93	73,46	72,98,	72,50	72,03	71,55	71,08	0
-1	74,7	74,2	73,8	73,3	72,8	72,3	71,8	71,4	-1
2	75,0	74,5	74,0	73,6	73,1	72,6	72,1	71,7	2
3	75,3	74,8	74,3	73,9	73,4	72,9	72,4	72,0	3
4	75,6	75,1	74,6	74,2	73,7	73,2	72,8	72,3	4
5	75,9	75,4	75,0	74,5	74,0	73,5	73,1	72,6	5
6	76,2	75,7	75,3	74,8	74,3	73,8	73,4	72,9	6
7	76,5	76,0	75,5	75,1	74,6	74,1	73,7	73,2	7
8	76,7	76,3	75,8	75,3	74,9	74,4	74,0	73,5	8
9	77,0	76,6	76,1	75,6	75,2	74,7	74,3	73,8	9
10	77,3	76,9	76,4	75,9	75,5	75,0	74,6	74,1	10
11	77,6	77,2	76,7	76,2	75,8-	75,3	74,9	74,4	11
12	77,9	77,4	77,0	76,5	76,1	75,6	75,2	74,7	12
13	78,2	77,7	77,3	76,8	76,4	75,9	75,4	75,0	13
14	78,5	78,0	77,6	77,1	76,7	76,2	75,7	75,3	14
15	78,8	78,3	77,9	77,4	77,0	76,5	76,0	75,6	15
16	79,1	78,6	78,1	77,7	77,2	76,8	76,3	75,9	16
17	79,3	78,9	78,4	78,0	77,5	77,1	76,6	76,1	17
18	79,6	79,2	78,7	78,3	77,8	77,3	76,9	76,4	18
19	79,9	79,5	79,0	78,6	78,1	77,6	77,2	76,7	19
20	80,2	79,8	79,3	78,8	78,4	77,9	77,5	77,0	20
21	80,5	80,0	79,6	79,1	78,7	78,2	77,8	77,3	21
22	80,8	80,3	79,9	79,4	79,0	78,5	78,0	77,6	22
23	81,0	80,6	80,1	79,7	79,2	78,8	78,3	77,9	23
24	81,3	80,9	80,4	80,0	79,6	79,1	78,6	78,2	24
25	81,6	81,2	80,7	80,2	79,8	79,4	78,9	78,5	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	64,0	63,5	63,0	62,5	62,0	61,5	61,0	60,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	56,96	56,44	55,91	35,39	54,86	54,34	53,81	53,29	+40
39	57,34	56,81	56,28	55,76	55,23	54,71	54,18	53,66	39
38	57,71	57,18	56,65	56,13,	55,60,	55,08	54,55	54,03	38
37	58,08	57,55	57,02	56,50	55,97	55,45	54,92	54,40	37
36	58,44	57,91	57,39	56,87	56,34	55,82	55,29	54,77	36
35	58,79	58,27	57,76	57,23	56,71	56,18	55,66	55,14	35
34	59,14	58,63	58,12	57,60	57,08	56,55	56,03	55,51	34
33	59,50	58,99	58,47	57,96	57,44	56,92	56,39	55,88	33
32	59,85	59,34	58,83	58,31	57,80	57,28	56,76	56,24	32
31	60,20	59,69	59,18	58,66	58,15	57,63	57,12	56,60	31
,30	60,55	60,04	59,53	59,01	58,50	57,98	57,47	56,96	30
29	60,90	60,39	59,88	59,36	58,85	58,33	57,82	57,31	29
28	61,25	60,74	60,23	59,72	59,20	58,69	58,18	57,67	28
27	61,60	61,09	60,58	60,07	59,56	59,05	58,54	58,03	27
26	61,94	61,44	60,93	60,42	59,92	59,41	58,90	58,39	26
25	62,29	61,78	61,28	60,77	60,26	59,76	59,25	58,74	25
24	62,63	62,13	61,62	61,12	60,61	60,11	59,60	59,10	24
23	62,98	62,47	61,97	61,47	60,96	60,46	59,95	59,45	23
22	63,32	62,81	62,31	61,81	61,31	60,81	60,30	59,80	22
21	63,66	63,16	62,66	62,16	61,65	61,16	60,65	60,15	21
20	64,00	63,50	63,00	62,50	62,00	61,50	61,00	60,50	20
19	64,34	63,84	63,34	62,84	62,34	61,84	61,35	60,85	19
18	64,68	64,18	63,68	63,19	62,69	62,19	61,69	61,20	18
17	65,02	64,52	64,03	63,53	63,04	62,53	62,03	61,54	17
16	65,36	64,86	64,37	63,87	63,38	62,88	62,38	61,89	16
15	65,69	65,20	64,71	64,21	63,72	63,22	62,73	62,23	15
14	66,03	65,54	65,05	64,55	64,06	63,57	63,08	62,58	14
13	66,37	65,88	65,39	64,89	64,40	63,91	63,42	62,93	13
12	66,70	66,21	65,72	65,23	64,74	64,25	63,76	63,27	12
11	67,04	66,55	66,06	65,57	65,08	64,59	64,10	63,61	11
10	67,37	66,88	66,39	65,90	65,41	64,92	64,44	63,95	10
9	67,70	67,21	66,72	66,23	65,74	65,26	64,77	64,28	9
8	68,03	67,54	67,05	66,57	66,08	65,60	65,11	64,62	8
7	68,35	67,87	67,38	66,90	66,41	65,93	65,44	64,96	7
6	68,68	68,20	67,71	67,23	66,74	66,26	65,77	65,29	6
+5	69,65	68,52	68,04	67,55	67,07	66,59	66,10	65,62	+5
4	69,32	68,84	68,36	67,88	67,40	66,91	66,43	65,95	4

3	69,64	69,16	68,68	68,20	67,72	67,24	66,76	66,28	3
2	69,96	69,48	69,00	68,53	68,05	67,57	67,09	66,61	2
1	70,28	69,80	69,32	68,85	68,37	67,89	67,42	66,94	1
0	70,60	70,12	69,65	69,17	68,69	68,21	67,74	67,26	0
-1	70,9	70,4	69,9	69,5	69,0	68,5	68,0	67,6	-1
2	71,2	70,7	70,2	69,8	69,3	68,8	68,4	67,9	2
3	71,5	71,0	70,6	70,1	69,6	69,1	68,7	68,2	3
4	71,8	71,4	70,9	70,4	69,9	69,4	69,0	68,5	4
5	72,1	71,7	71,2	70,7	70,2	69,8	69,3	68,8	5
6	72,4	72,0	71,5	71,0	70,6	70,1	69,6	69,1	6
7	72,7	72,3	71,8	71,3	70,9	70,4	69,9	69,4	7
8	73,0	72,6	72,1	71,6	71,2	70,7	70,2	69,8	8
9	73,3	72,9	72,4	71,9	71,5	71,0	70,5	70,1	9
10	73,6	73,2	72,7	72,2	71,8	71,3	70,8	70,4	10
11	73,9	73,5	73,0	72,5	72,1	71,6	71,2	70,7	11
12	74,2	73,8	73,3	72,8	72,4	71,9	71,5	71,0	12
13	74,5	74,1	73,6	73,1	72,7	72,2	71,8	71,3	13
14	74,8	74,3	73,9	73,4	73,0	72,5	72,1	71,6	14
15	75,1	74,6	74,2	73,7	73,3	72,8	72,4	71,9	15
16	75,4	74,9	74,5	74,0	73,6	73,1	72,7	72,2	16
17	75,7	75,2	74,8	74,3	73,9	73,4	73,0	72,5	17
18	76,0	75,5	75,1	74,6	74,2	73,7	73,2	72,8	18
19	76,3	75,8	75,4	74,9	74,5	74,0	73,5	73,1	19
20	76,6	76,1	75,7	75,2	74,8	74,3	73,8	73,4	20
21	76,9	76,4	76,0	75,5	75,1	74,6	74,1	73,7	21
22	77,2	76,7	76,2	75,8	75,3	74,9	74,4	74,0	22
23	77,4	77,0	76,5	76,1	75,6	75,2	74,7	74,3	23
24	77,7	77,3	76,8	76,4	75,9	75,5	75,0	74,6	24
25	78,0	77,6	77,2	76,7	76,2	75,8	75,3	74,9	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	60,0	59,5	59,0	58,5	58,0	57,5	57,0	55,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	52,77	52,25	51,73	51,20	50,68	50,16	49,63	49,11	+40
39	53,14	52,62	52,10	51,58	51,06	50,54	50,02	49,50	39
38	53,51	52,99	52,48	51,96	51,44	50,92	50,40	49,88	38
37	53,88	53,36	52,85	52,33	51,81	51,29	50,77	50,26	37
36	54,25	53,73	53,22	52,70	52,18	51,67	51,15	50,63	36
35	54,62	54,10	53,59	53,07	52,55	52,04	51,52	51,00	35
34	54,99	54,47	53,96	53,44	52,92	52,41	51,89	51,38	34
33	55,36	54,84	54,32	53,81	53,29	52,77	52,26	51,75	33
32	55,72	55,21	54,69	54,18	53,66	53,14	52,63	52,12	32
31	56,09	55,58	55,06	54,54	54,03	53,51	53,00	52,49	31
30	56,45	55,94	55,43	54,91	54,40	53,88	53,37	52,86	30
29	56,80	56,30	55,79	55,28	54,77	54,25	53,74	53,23	29
28	57,16	56,65	56,14	55,64	55,13	54,62	54,11	53,60	28
27	57,52	57,01	56,50	56,00	55,49	54,98	54,47	53,96	27
26	57,88	57,37	56,86	56,36	55,85	55,34	54,83	54,32	26
25	58,24	57,73	57,22	56,72	56,21	55,70	55,19	54,69	25
24	58,59	58,09	57,58	57,08	56,57	56,06	55,56	55,05	24
23	58,95	58,45	57,94	57,44	56,93	56,43	55,92	55,42	23
22	59,30	58,80	58,30	57,80	57,29	56,79	56,28	55,78	22
21	59,65	59,15	58,65	58,15	57,65	57,14	56,64	56,14	21
20	60,00	59,50	59,00	58,50	58,00	57,50	57,00	56,50	20
19	60,35	59,85	59,35	58,85	58,36	57,86	57,36	56,86	19
18	60,70	60,20	59,71	59,21	58,72	58,22	57,72	57,22	18
17	61,05	60,55	60,06	59,56	59,07	58,57	58,07	57,58	17
16	61,40	60,90	60,47	59,91	59,42	58,92	58,43	57,93	16
15	61,74	61,25	60,76	60,26	59,77	59,27	58,78	58,29	15
14	62,09	61,60	61,11	60,61	60,12	59,63	59,14	58,65	14
13	62,44	61,95	61,46	60,96	60,47	59,98	59,49	59,00	13
12	62,78	62,30	61,80	61,31	60,82	60,33	59,84	59,35	12
11	63,12	62,64	62,15	61,66	61,17	60,68	60,19	59,70	11
10	63,46	62,98	62,50	62,01	61,52	61,03	60,54	60,05	10
9	63,80	63,32	62,84	62,35	61,87	61,38	60,89	60,40	9
8	64,14	63,66	63,18	62,69	62,21	61,72	61,24	60,75	8
7	64,48	64,00	63,51	63,03	62,55	62,06	61,58	61,10	7
6	64,81	64,33	63,85	63,37	62,89	62,41	61,93	61,45	6
+5	65,14	64,66	64,18	63,71	63,23	62,75	62,27	61,79	+5
4	65,47	65,00	64,52	64,04	63,56	63,08	62,60	62,12	4

3	65,80	65,32	64,85	64,37	63,89	63,42	62,94	62,46	3
2	66,13	65,66	65,18	64,70	64,23	63,75	63,27	62,79	2
1	66,46	65,98	65,51	65,03	64,56	64,08	63,60	63,13	1
0	66,79	66,31	65,84	65,36	64,89	64,41	63,94	63,46	0
-1	67,1	66,6	66,1	65,7	65,2	64,7	64,3	63,8	-1
2	67,4	66,9	66,4	66,0	65,5	65,1	64,6	64,1	2
3	67,7	67,2	66,8	66,3	65,9	65,4	64,9	64,4	3
4	68,0	67,6	67,1	66,6	66,2	65,7	65,2	64,8	4
5	68,4	67,9	67,4	67,0	66,5	66,0	65,6	65,1	5
6	68,7	68,2	67,7	67,3	66,8	66,4	65,9	65,4	6
7	69,0	68,5	68,0	67,6	67,1	66,7	66,2	65,7	7
8	69,3	68,8	68,4	67,9	67,4	67,0	66,5	66,1	8
9	69,6	69,2	68,7	68,2	67,8	67,3	66,9	66,4	9
10	69,9	69,5	69,0	68,5	68,1	67,6	67,2	66,7	10
11	70,2	69,8	69,3	68,8	68,4	67,9	67,5	67,0	11
12	70,5	70,1	69,6	69,1	68,7	68,2	67,8	67,3	12
13	70,8	70,4	69,9	69,4	69,0	68,5	68,1	67,6	13
14	71,1	70,7	70,2	69,7	69,3	68,8	68,4	67,9	14
15	71,4	71,0	70,5	70,0	69,6	69,1	68,7	68,2	15
16	71,7	71,3	70,8	70,4	69,9	69,4	69,0	68,5	16
17	72,0	71,6	71,1	70,7	70,2	68,7	69,3	68,8	17
18	72,3	71,9	71,4	71,0	70,5	70,1	69,6	69,1	18
19	72,6	72,2	71,7	71,3	70,8	70,4	69,9	69,4	19
20	72,9	72,5	72,0	71,6	71,1	70,7	70,2	69,8	20
21	73,2	72,8	72,3	71,9	71,4	71,0	70,5	70,1	21
22	73,5	73,1	72,6	72,2	71,7	71,3	70,8	70,4	22
23	73,8	73,4	72,9	72,5	72,0	71,6	71,1	70,7	23
24	74,1	73,7	73,2	72,8	72,3	71,9	71,4	71,0	24
25	74,4	74,0	73,5	73,1	72,6	72,2	71,7	71,3	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	56,0	55,5	55,0	54,5	54,0	53,5	53,0	52,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	48,59	48,07	47,55	47,03	46,51	45,99	45,47	44,94	+40
39	48,98	48,46	47,94	47,42	46,90	46,38	45,86	45,34	39
38	49,36	48,84	48,32	47,80	47,28	46,77	46,25	45,73	38
37	49,74	49,22	48,70	48,18	47,67	47,15	46,63	46,12	37
36	50,12	49,60	49,08	48,56	48,05	47,53	47,02	46,50	36
35	50,49	49,97	49,46	48,94	48,42	47,91	47,40	46,88	35
34	50,86	50,35	49,83	49,32	48,80	48,29	47,77	47,26	34
33	51,24	50,72	50,20	49,69	49,17	48,66	48,15	47,64	33
32	51,61	51,09	50,58	50,06	49,55	49,04	48,52	48,01	32
31	51,98	51,47	50,95	50,44	49,92	49,41	48,90	48,39	31
30	52,35	51,87	51,32	50,81	50,30	49,78	49,27	48,76	30
29	52,72	52,21	51,39	51,18	50,67	50,16	49,64	49,13	29
28	53,09	52,58	52,06	51,55	51,04	50,53	50,02	49,51	28
27	53,45	52,94	52,43	51,92	51,41	50,90	50,39	49,88	27
26	53,82	53,30	52,80	52,29	51,78	51,27	50,76	50,25	26
25	54,18	53,67	53,16	52,66	52,15	51,65	51,14	50,63	25
24	54,55	54,04	53,53	53,03	52,52	52,02	51,52	51,01	24
23	54,92	54,41	53,90	53,40	52,89	52,39	51,89	51,38	23
22	55,28	54,77	54,27	53,77	53,26	52,76	52,26	51,75	22
21	55,64	55,14	54,63	54,13	53,63	53,13	52,63	52,12	21
20	56,00	55,50	55,00	54,50	54,00	53,50	53,00	52,50	20
19	56,36	55,86	55,36	54,86-	54,37	53,87	53,37	52,87	19
18	56,72	56,22	55,73	55,23	54,73	54,23	53,74	53,24	18
17	57,08	56,58	56,09	55,59	55,10	54,60	54,11	53,61	17
16	57,44	56,94	56,45	55,95	55,46	54,97	54,47	53,98	16
15	57,80	57,30	56,81	56,31	55,82	55,33	54,84	54,35	15
14	58,15	57,66	57,17	56,67	56,18	55,70	55,21	54,72	14
13	53,51	58,02	57,52	57,03	56,54	56,06	55,57	55,08	13
12	58,87	53,37	57,88	57,39	56,90	56,42	55,93	55,44	12
11	59,22	58,73	58,24	57,75	57,26	56,78	56,29	55,80	11
10	59,57	59,08	58,59	58,11	57,62	57,14	56,65	56,16	10
9	59,92	59,43	58,95	58,46	57,98	57,49	57,01	56,52	9
8	60,27	59,78	59,30	58,81	58,33	57,84	57,36	56,88	8
7	60,62	60,13	59,65	59,16	58,68	58,20	57,72	57,23	7
6	60,97	60,48	60,00	59,51	59,03	58,55	58,07	57,59	6
+5	61,31	60,83	60,34	59,86	59,38	58,90	58,42	57,94	+5
4	61,65	61,17	60,68	60,20	59,72	59,24	58,76	58,29	4



3	61,99	61,51	61,02	60,55	60,07	59,59	59,11	58,64	3
2	62,32	61,84	61,36	60,89	60,41	59,93	59,46	58,98	2
1	62,65	62,17	61,70	61,23	60,75	60,28	59,80	59,32	1
0	62,99	62,51	62,04	61,56	61,09	60,62	60,14	59,66	0
-1	63,3	62,8	62,4	61,9	61,4	60,9	60,4	60,0	-1
2	63,6	63,2	62,7	62,2	61,8	61,3	60,8	60,3	2
3	64,0	63,5	63,0	62,6	62,1	61,6	61,1	60,7	3
4	64,3	63,8	63,3	62,9	62,4	61,9	61,5	61,0	4
5	64,6	64,1	63,7	63,2	62,7	62,2	61,8	61,3	5
6	65,0	64,5	64,0	63,5	63,1	62,6	62,1	61,7	6
7	65,3	64,8	64,3	63,9	63,4	62,9	62,5	62,0	7
8	65,6	65,1	64,6	64,2	63,7	63,3	62,8	62,4	8
9	65,9	65,4	65,0	64,5	64,0	63,6	63,1	62,7	9
10	66,2	65,8	65,3	64,8	64,4	63,9	63,4	63,0	10
11	66,6	66,1	65,6	65,2	64,7	64,2	63,8	63,3	11
12	66,9	66,4	65,9	65,5	65,0	64,6	64,1	63,6	12
13	67,2	66,7	66,2	65,8	65,3	64,9	64,4	63,9	13
14	67,5	67,0	66,6	66,1	65,6	65,2	64,7	64,2	14
15	67,8	67,3	66,9	66,4	66,0	65,5	65,0	64,6	15
16	68,1	67,6	67,2	66,7	66,3	65,8	65,3	64,9	16
17	68,4	67,9	67,5	67,0	66,6	66,1	65,7	65,2	17
18	68,7	68,2	67,8	67,3	66,9	66,4	66,0	65,5	18
19	69,0	68,6	68,1	67,7	67,2	66,8	66,3	65,8	19
20	69,3	68,9	68,4	68,0	67,5	67,1	66,6	66,2	20
21	69,6	69,2	68,7	68,3	67,8	67,4	66,9	66,5	21
22	69,9	69,5	69,0	68,6	68,1	67,7	67,2	66,8	22
23	70,2	69,8	69,3	68,9	68,4	68,0	67,5	67,1	23
24	70,5	70,1	69,6	69,2	68,7	68,3	67,9	67,4	24
25	70,8	70,4	70,0	69,5	69,0	68,6	68,2	67,7	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	52,0	51,5	51,0	50,5	50,0	49,5	49,0	48,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	44,42	43,89	43,37	42,84	42,32	41,80	41,28	40,75	+40
39	44,82	44,30	43,77	43,25	42,73	42,20	41,68	41,16	39
38	45,21	44,69	44,17	43,65	43,13	42,60	42,08	41,56	38
37	45,60	45,08	44,56	44,04	43,52	43,00	42,48	41,96	37
36	45,99	45,47	44,95	44,43	43,92	43,40	42,88	42,36	36
35	46,37	45,85	45,33	44,82	44,31	43,79	43,27	42,75	35
34	46,75	46,23	45,71	45,20	44,69	44,17	43,66	43,14	34
33	47,12	46,61	46,09	45,58	45,07	44,55	44,04	43,53	33
32	47,50	46,98	46,47	45,96	45,44	44,93	44,42	43,91	32
31	47,88	47,36	46,85	46,34	45,82	45,31	44,80	44,29	31
30	48,25	47,74	47,22	46,71	46,20	45,69	45,18	44,67	30
29	48,62	48,11	47,60	47,09	46,58	46,07	45,56	45,05	29
28	49,00	48,48	47,98	47,47	46,96	46,45	45,94	45,43	28
27	49,37	48,86	48,35	47,84	47,33	46,83	46,32	45,81	27
26	49,74	49,23	48,72	48,22	47,71	47,20	46,70	46,19	26
25	50,12	49,61	49,10	48,60	48,09	47,58	47,08	46,58	25
24	50,50	49,99	49,49	48,98	48,47	47,97	47,46	46,96	24
23	50,87	50,37	49,87	49,36	48,85	48,35	47,85	47,35	23
22	51,25	50,74	50,24	49,74	49,24	48,73	48,23	47,73	22
21	51,62	51,12	50,62	50,12	49,62	49,12	48,62	48,11	21
20	52,00	51,50	51,00	50,50	50,00	49,50	49,00	48,50	20
19	52,38	51,87	51,37	50,88	50,38	49,88	49,38	48,89	19
18	52,75	52,24	51,75	51,25	50,76	50,26	49,76	49,27	18
17	53,12	52,62	52,12	51,62	51,13	50,64	50,14	49,65	17
16	53,49	52,99	52,49	52,00	51,51	51,02	50,52	50,03	16
15	53,86	53,36	52,87	52,38	51,88	51,39	50,90	50,41	15
14	54,23	53,73	53,24	52,75	52,26	51,77	51,28	50,78	14
13	54,59	54,10	53,61	53,12	52,63	52,14	51,65	51,16	13
12	54,96	54,47	53,98	53,49	53,00	52,51	52,03	51,54	12
11	55,32	54,83	54,34	53,86	53,37	52,88	52,40	51,91	11
10	55,68	55,19	54,71	54,22	53,74	53,25	52,77	52,28	10
9	56,04	55,55	55,07	54,59	54,10	53,62	53,14	52,65	9
8	56,39	55,91	55,43	54,95	54,46	53,98	53,50	53,02	8
7	56,75	56,27	55,78	55,30	54,82	54,34	53,87	53,38	7
6	57,11	56,62	56,14	55,66	55,18	54,70	54,23	53,75	6
+5	57,46	56,98	56,50	56,02	55,54	55,06	54,59	54,11	+5
4	57,81	57,33	56,85	56,38	55,90	55,42	54,94	54,47	4

3	58,16	57,68	57,20	56,73	56,25	55,78	55,30	54,82	3
2	58,50	58,03	57,55	57,08	56,60	56,13	55,66	55,18	2
1	58,85	58,37	57,90	57,43	56,95	56,48	56,01	55,54	1
0	59,20	58,72	58,24	57,77	57,30	56,83	56,36	55,89	0
-1	59,5	59,0	58,6	58,1	57,6	57,2	56,7	56,2	-1
2	59,8	59,4	58,9	58,4	58,0	57,5	57,0	56,6	2
3	60,2	59,7	59,2	58,8	58,3	57,8	57,4	56,9	3
4	60,5	60,0	59,6	59,1	58,7	58,2	57,7	57,2	4
5	60,9	60,4	60,0	59,5	59,0	58,5	58,1	57,6	О
6	61,2	60,7	60,3	59,8	59,3	58,9	58,4	58,0	6
7	61,6	61,1	60,6	60,2	59,7	59,2	58,8	58,3	7
8	61,9	61,4	60,9	60,5	60,0	59,6	59,1	58,6	8
9	62,2	61,8	61,3	60,8	60,4	59,9	59,5	59,0	9
10	62,5	62,1	61,6	61,1	60,7	60,2	59,8	59,4	10
11	62,9	62,4	62,0	61,5	61,0	60,6	60,1	59,7	11
12	63,2	62,7	62,3	61,8	61,4	60,9	60,4	60,0	12
13	63,5	63,0	62,6	62,1	61,7	61,2	60,8	60,3	13
14	63,8	63,4	63,0	62,5	62,0	61,6	61,1	60,7	14
15	64,1	63,7	63,3	62,8	62,3	61,9	61,4	61,0	15
16	64,5	64,0	63,6	63,1	62,7	62,2	61,8	61,3	16
17	64,8	64,3	63,9	63,4	63,0	62,5	62,1	61,6	17
18	65,1	64,6	64,2	63,7	63,3	62,8	62,4	62,0	18
19	65,4	65,0	64,5	64,1	63,6	63,2	62,8	62,3	19
20	65,7	65,3	64,8	64,4	64,0	63,5	63,1	62,6	20
21	66,0	65,6	65,1	64,7	64,3	63,8	63,4	62,9	21
22	66,3	65,9	65,4	65,0	64,6	64,1	63,7	63,3	22
23	66,7	66,2	65,8	65,3	64,9	64,5	64,0	63,6	23
24	67,0	66,5	66,1	65,7	65,2	64,8	64,3	63,9	24
25	67,3	66,8	66,4	66,0	65,5	65,1	64,6	64,2	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	48,0	47,5	47,0	46,5	46,0	45,5	45,0	44,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	40,23	39,71	39,18	38,66	38,14	37,62	37,10	36,58	+40
39	40,64	40,12	39,60	39,08	38,56	38,03	37,51	36,99	39
38	41,04	40,52	40,01	39,49	38,97	-38,44	37,92	37,40	38
37	41,44	40,92	40,41	39,89	39,37	38,85	38,33	37,81	37
36	41,84	41,32	40,81	40,29	39,78	39,26	38,74	38,22	36
35	42,23	41,72	41,21	40,69	40,18	39,66	39,14	38,62	35
34'	42,62	42,11	41,60	41,08	40,57	40,05	39,54	39,02	34
33	43,01	42,50	41,99	41,47	40,96	40,45	39,94	39,42	33
32	43,40	42,89	42,38	41,86	41,35	40,84	40,33	39,81	32
31	43,78	43,27	42,76	42,25	41,74	41,23	40,72	40,20	31
30	44,16	43,65	43,14	42,63	42,12	41,61	41,11	40,59	30
29	44,54	44,03	43,53	43,02	42,51	42,00	41,49	40,98	29
28	44,93	44,42	43,92	43,41	42,90	42,39	41,88	41,37	28
27	45,31	44,80	44,30	43,79	43,29	42,78	42,27	41,76	27
26	45,69	45,18	44,68	44,18	43,67	43,17	42,66	42,15	26
25	46,07	45,57	45,06	44,56	44,06	43,56	43,05	42,55	25
24	45,45	45,95	45,45	44,95	44,45	43,95	43,44	42,94	24
23	46,84	46,34	45,84	45,34	44,84	44,34	43,84	43,33	23
22	47,23	46,73	46,23	45,73	45,23	44,73	44,23	43,72	22
21	47,61	47,11	46,61	46,11	45,61	45,11	44,61	44,11	21
20	48,00	47,50	47,00	46,50	46,00	45,50	45,00	44,50	20
19	48,39	47,89	47,39	46,89	46,39	45,89	45,39	44,89	19
18	48,78	48,29	47,78	47,28	46,79	46,28	45,78	45,28	18
17	49,16	48,67	48,17	47,67	47,18	46,68	46,18	45,68	17
16	49,54	49,05	48,56	48,06	47,56	47,07	46,57	46,07	16
15	49,92	49,43	49,94	48,44	47,95	47,45	46,96	46,46	15
14	50,30	49,81	49,32	48,83	48,34	47,84	47,35	46,85	14
13	50,67	50,19	49,70	49,21	48,72	48,22	47,73	47,24	13
12	51,05	50,56	50,08	49,59	49,10	48,61	48,12	47,62	12
11	51,42	50,93	50,45	49,96	49,47	48,98	48,50	48,01	11
10	51,79	51,31	50,82	50,34	49,85	49,36	48,88	48,39	10
9	52,16	51,68	51,20	50,71	50,23	49,74	49,25	48,77	9
8	52,53	52,05	51,57	51,08	50,60	50,11	49,63	49,14	8
7	52,90	52,42	51,94	51,46	50,97	50,49	50,01	49,52	7
6	53,27	52,79	52,31	51,83	51,35	50,86	50,38	49,90	6
+5	53,63	53,16	52,68	52,20	51,72	51,23	50,75	50,27	+5
4	53,99	53,52	53,04	52,56	52,08	51,60	51,12	50,64	4

3	54,35	53,88	53,40	52,92	52,45	51,97	51,49	51,01	3
2	54,71	54,24	53,76	53,28	52,81	52,33	51,86	51,38	2
1	55,06	54,59	54,12	53,64	53,17	52,70	52,23	51,75	1
0	55,42	54,94	54,47	54,00	53,53	53,07	52,60	52,12	0
-1	55,8	55,3	54,8	54,3	53,9	53,4	52,9	52,5	-1
2	56,1	55,6	55,2	54,7	54,2	53,7	53,3	52,8	2
3	56,4	56,0	55,6	55,1	54,6	54,1	53,6	53,2	3
4	56,8	56,3	55,9	55,4	55,0	54,5	54,0	53,6	4
5	57,2	56,7	56,2	55,8	55,3	54,9	54,4	53,9	5
6	57,5	57,1	56,6	56,1	55,6	55,2	54,7	54,2	6
7	57,8	57,4	57,0	56,5	56,0	55,6	55,1	54,6	7
8	58,2	57,7	57,3	56,8	56,4	55,9	55,4	55,0	8
9	58,6	58,1	57,6	57,2	56,8	56,3	55,8	55,4	9
10	58,9	58,4	58,0	57,6	57,1	56,6	56,2	55,7	10
11	59,2	58,8	58,3	57,9	57,4	57,0	56,5	56,0	11
12	59,5	59,1	58,7	58,2	57,8	57,3	56,9	56,4	12
13	59,9	59,4	59,0	58,5	58,1	57,6	57,2	56,8	13
14	60,2	59,8	59,3	58,9	58,4	58,0	57,5	57,1	14
15	60,6	60,1	59,7	59,2	58,8	58,3	57,8	57,4	15
16	60,9	60,4	60,0	59,5	59,1	58,7	58,2	57,8	16
17	61,2	60,7	60,3	59,8	59,4	59,0	58,7	58,1	17
18	61,5	61,1	60,7	60,2	59,8	59,4	58,9	58,5	18
19	61,8	61,4	61,0	60,5	60,1	59,7	59,2	58,8	19
20	62,2	61,8	61,3	60,9	60,4	60,0	59,6	59,1	20
21	62,5	62,1	61,6	61,2	60,8	60,3	59,9	59,5	21
22	62,8	62,4	62,0	61,5	61,1	60,7	60,3	59,8	22
23	63,1	62,7	62,3	61,9	61,4	61,0	60,6	60,1	23
24	63,4	63,0	62,6	62,2	61,8	61,3	60,9	60,5	24
25	63,8	63,4	63,0	62,5	62,1	61,7	61,2	60,8	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	44,0	43,5	43,0	42,5	42,0	41,5	41,0	40,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	36,06	35,53	35,01	34,50	33,98	33,47	32,96	32,45	+40
39	36,47	35,95	35,43	34,91	34,39	33,88	33,37	32,86	39
38	36,88	36,36	35,84	35,32	34,80	34,29	33,78	33,27	38
37	37,29	36,77	36,25	35,73	35,21	34,70	34,19	33,68	37
36	37,69	37,17	36,65	36,14	35,62	35,11	34,60	34,09	36
35	38,10	37,58	37,06	36,54	36,03	35,52	35,01	34,50	35
34	38,50	37,98	37,46	36,94	36,43	35,92	35,41	34,90	34
33	38,90	38,38	37,86	37,34	36,83	36,32	35,81	35,31	33
32	39,29	38,78	38,26	37,74	37,23	36,72	36,21	35,71	32
31	39,68	39,17	38,65	38,13	37,62	37,12	36,61	36,10	31
30	40,07	39,56	39,04	38,52	38,01	37,51	37,00	36,50	30
29	40,46	39,95	39,43	38,92	38,41	37,91	37,40	36,90	29
28	40,86	40,34	39,83	39,32	38,81	38,31	37,80	37,30	28
27	41,25	40,74	40,23	39,72	39,21	38,71	38,20	37,70	27
26	41,64	41,13	40,62	40,11	39,60	39,10	38,60	38,09	26
25	42,04	41,53	41,02	40,51	40,01	39,50	39,00	38,48	25
24	42,44	41,93	41,42	40,91	40,40	39,90	39,40	38,90	24
23	42,83	42,32	41,82	41,31	40,80	40,30	39,80	39,30	23
22	43,22	42,72	42,21	41,70	41,20	40,70	40,20	39,70	22
21	43,61	43,11	42,60	42,10	41,60	41,10	40,60	40,10	21
20	44,00	43,50	43,00	42,50	42,00	41,50	41,00	40,50	20
19	44,39	43,89	43,39	42,89	42,39	41,89	41,39	40,89	19
18	44,78	44,28	43,78	43,28	42,78	42,29	41,79	41,29	18
17	45,18	44,68	44,18	43,68	43,18	42,69	42,19	41,69	17
16	45,58	45,07	44,57	44,08	43,58	43,09	42,59	42,09	16
15	45,97	45,47	44,97	44,47	43,98	43,49	42,99	42,50	15
14	46,36	45,86	45,36	44,87	44,38	43,89	43,39	42,90	14
13	46,75	46,25	45,76	45,27	44,77	44,28	43,79	43,30	13
12	47,13	46,64	46,15	45,66	45,17	44,68	44,19	43,70	12
11	47,52	47,03	46,54	46,05	45,56	45,07	44,59	44,10	11
10	47,90	47,41	46,93	46,44	45,95	45,46	44,98	44,50	10
9	48,28	47,79	47,31	46,82	46,34	45,85	45,37	44,89	9
8	48,66	48,17	47,69	47,20	46,72	46,24	45,76	45,28	8
7	49,04	48,55	48,07	47,58	47,10	46,63	46,15	45,67	7
6	49,42	48,93	48,45	47,96	47,48	47,01	46,53	46,05	6
+5	49,79	49,31	48,82	48,34	47,86	47,39	46,92	46,44	+5
4	50,16	49,68	49,20	48,72	48,24	47,77	47,30	46,82	4

3	50,53	50,05	49,57	49,09	48,61	48,14	47,67	47,20	3
2	50,90	50,42	49,94	49,47	48,99	48,52	48,05	47,58	2
1	51,27	50,79	50,31	49,84	49,36	48,89	48,42	47,95	1
0	51,63	51,16	50,68	50,21	49,74	49,27	48,80	48,33	0
-1	52,0	51,5	51,0	50,6	50,1	49,6	49,2	48,7	-1
2	52,4	51,9	51,4	50,9	50,4	50,0	49,5	49,0	2
3	52,7	52,2	51,8	51,3	50,8	50,4	49,9	49,4	3
4	53,1	52,6	52,2	51,7	51,2	50,7	50,3	49,8	4
5	53,4	53,0	52,5	52,0	51,6	51,1	50,7	50,2	5
6	53,8	53,3	52,9	52,4	51,9	51,5	51,0	50,6	6
7	54,2	53,7	53,3	52,8	52,3	51,8	51,4	50,9	7
8	54,5	54,0	53,6	53,1	52,7	52,2	51,8	51,3	8
9	54,9	54,4	53,9	53,5	53,0	52,6	52,2	51,7	9
10	55,3	54,8	54,3	53,9	53,4	53,0	52,6	52,1	10
11	55,6	55,1	54,7	54,2	53,8	53,3	52,9	52,4	11
12	55,9	55,5	55,0	54,6	54,2	53,7	53,3	52,8	12
13	56,3	55,8	55,4	54,9	54,5	54,0	53,6	53,2	13
14	56,6	56,2	55,7	55,3	54,8	54,4	54,0	53,6	14
15	57,0	56,5	56,1	55,6	55,2	54,8	54,4	53,9	15
16	57,4	56,9	56,5	56,0	55,6	55,1	54,7	54,3	16
17	57,7	57,2	56,8	56,4	55,9	55,5	55,1	54,6	17
18	58,0	57,6	57,2	56,7	56,3	55,9	55,5	55,0	18'
19	58,4	58,0	57,5	57,1	56,6	56,2	55,8	55,4	19
20	58,7	58,3	57,8	57,4	57,0	56,6	56,2	55,7	20
21	59,0	58,6	58,2	57,8	57,4	56,9	56,5	56,1	21
22	59,4	59,0	58,5	58,1	57,7	57,2	56,8	56,4	22
23	59,7	59,3	58,8	58,4	58,0	57,6	57,2	56,8	23
24	60,0	59,6	59,2	58,8	58,4	57,9	57,5	57,1	24
25	60,4	60,0	59,5	59,1	58,8	58,3	57,9	57,5	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	40,0	39,5	39,0	38,5	38,0	37,5	37,0	36,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	31,94	31,44	30,93	30,42	29,92	29,42	28,91	28,42	+40
39	32,35	31,84	31,33	30,83	30,32	29,82	29,32	28,82	39
38	32,76	32,25	31,74	31,24	30,73	30,22	29,72	29,22	38
37	33,17	32,66	31,15	31,64	31,14	30,63	30,13	29,62	37
36	33,58	33,07	32,56	32,05	31,54	34,04	30,53	30,03	36
35	33,99	33,48	32,97	32,46	31,95	31,44	30,94	30,43	35
34	34,39	33,88	33,38	32,87	32,36	31,85	31',34	30,84	34
33	34,80	34,29	33,78	33,27	32,77	32,26	31,75	31,24	33
32	35,20	34,69	34,19	33,68	33,17	32,66	32,15	31,65	32
31	35,60	35,09	34,59	34,08	33,57	33,07	32,56	32,05	31
30	36,00	35,49	34,99	34,48	33,98	33,47	32,96	32,46	30
29	36,39	35,89	35,38	34,88	34,38	33,87	33,36	32,86	29
28	36,79	36,29	35,78	35,28	34,78	34,27	33,77	33,26	28
27	37,19	36,69	36,19	35,68	35,18	34,67	34,17	33,66	27
26	37,59	37,09	36,59	36,09	35,58	35,08	34,57	34,07	26
25	38,00	37,49	36,99	36,49	35,98	35,48	34,98	34,47	25
24	38,40	37,90	37,40	36,89	36,39	35,88	35,38	34,88	24
23	38,80	38,30	37,80	37,30	36,80	36,29	35,78	35,28	23
22	39,20	38,70	38,20	37,70	37,20	36,69	36,19	35,68	22
21	39,60	39,10	38,60	38,10	37,60	37,10	36,59	36,09	21
20	40,00	39,50	39,00	38,50	38,00	37,50	37,00	36,50	20
19	40,40	39,90	39,40	38,90	38,4;	37,91	37,41	36,91	19
18	40,80	40,30	39,80	39,30	38,81	38,31	37,82	37,32	18
17	41,20	40,70	40,20	39,71	39,22	38,71	38,22	37,72	17
16	41,60	41,10	40,60	40,11	39,62	39,11	38,62	38,12	16
15	42,01	41,51	41,01	40,52	40,02	39,52	39,02	38,52	15
14	42,41	41,91	41,42	40,93	40,43	39,93	39,43	38,93	14
13	42,81	42,32	41,83	41,34	40,84	40,34	39,84	39,34	13
12	43,21	42,72	42,23	41,74	41,25	40,75	40,25	39,75	12
11	43,61	43,12	42,63	42,14	41,66	41,16	40,65	40,16	11
10	44,01	43,52	43,03	42,54	42,06	41,56	41,06	40,57	10
9	44,40	43,92	43,43	42,94	42,46	41,96	41,47	40,98	9
8	44,80	44,32	43,83	43,34	42,86	42,37	41,87	41,38	8
7	45,19	44,71	44,23	43,74	43,26	42,77	42,28	41,78	7
6	45,58	45,10	44,62	44,14	43,65	43,17	42,68	42,19	6
+5	45,96	45,49	45,01	44,53	44,04	43,56	43,07	42,59	+5
4	46,34	45,87	45,40	44,91	44,43	43,95	43,46	42,98	4



3	46,72	46,25	45,78	45,30	44,82	44,34	43,85	43,37	3
2	47,10	46,63	46,16	45,68	45,20	44,72	44,24	43,76	2
1	47,48	47,01	46,54	46,06	45,59	45,11	44,63	44,15	1
0	47,86	47,39	46,92	46,45	45,98	45,50	45,02	44,54	0
-1	48,2	47,8	47,3	46,8	46,4	45,9	45,4	44,9	-1
2	48,6	48,1	47,6	47,2	46,8	46,3	45,8	45,3	2
3	49,0	48,5	48,0	47,6	47,1	46,6	46,2	45,7	3
4	49,4	48,9	48,4	47,9	47,5	47,0	46,6	46,1	4
5	49,8	49,3	48,8	48,3	47,9	47,4	46,9	46,5	5
6	50,1	49,7	49,2	48,7	48,3	47,8	47,3	46,9	6
7	50,5	50,0	49,6	49,1	48,7	48,2	47,7	47,3	7
8	50,9	50,4	49,9	49,5	49,0	48,6	48,1	47,7	8
9	51,3	50,8	50,3	49,9	49,4	49,0	48,5	48,1	9
10	51,6	51,2	50,7	50,3	49,8	49,4	48,9	48,5	10
11	52,0	51,6	51,1	50,7	50,2	49,8	49,3	48,9	11
12	52,4	51,9	51,5	51,1	50,6	50,1	49,7	49,2	12
13	52,8	52,3	51,9	51,4	50,9	50,5	50,1	49,6	13
14	53,1	52,7	52,3	51,8	51,3	50,9	50,5	50,0	14
15	53,4	53,0	52,6	52,2	51,7	51,3	50,9	50,4	15
16	53,8	53,4	53,0	52,6	52,1	51,7	51,2	50,8	16
17	54,2	53,8	53,4	52,9	52,5	52,0	51,6	51,2	17
18	54,6	54,1	53,7	53,3	52,9	52,4	52,0	51,6	18
19	54,9	54,5	54,0	53,6	53,2	52,8	52,4	52,0	19
20	55,3	54,9	54,4	54,0	53,6	53,2	52,7	52,3	20
21	55,7	55,2	54,8	54,4	53,9	53,5	53,1	52,7	21
22	56,0	55,6	55,2	54,8	54,3	53,9	53,5	53,1	22
23	56,4	55,9	55,5	55,1	54,7	54,3	53,9	53,5	23
24	56,7	56,3	55,9	55,5	55,1	54,7	54,2	53,8	24
25	57,0	56,6	56,2	55,8	55,4	55,0	54,6	54,2	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	36,0	35,5	35,0	34,5	34,0	33,5	33,0	32,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	27,92	27,43	26,94	26,45	25,96	25,49	25,01	25,54	+40
39	28,32	27,83	27,33	26,84	26,36	25,88	25,40	25,92	39
38	28,72	28,23	27,73	27,24	26,75	26,27	25,79	25,31	38
37	29,12	28,63	28,13	27,64	27,14	26,66	26,19	25,70	37
36	29,53	29,03	28,53	28,04	27,54	27,06	26,58	26,10	36
35	29,93	29,43	28,93	28,44	27,94	27,45	26,97	26,49	35
34	30,33	29,83	29,33	28,84	28,34	27,85	27,37	26,88	34
33	30,74	30,24	29,74	29,24	28,74	28,25	27,76	27,28	33
32	31,14	30,64	30,14	29,64	29,14	28,65	28,16	27,67	32
31	31,55	31,04	30,54	30,04	29,54	29,05	28,56	28,06	31
30	31,95	31,45	30,94	30,44	29,94	29,45	28,96	28,46	30
29	32,35	31,85	31,34	30,84	30,34	29,84	29,35	28,85	29
28	32,75	32,25	31,75	31,24	30,74	30,24	29,75	29,25	28
27	33,16	32,66	32,16	31,65	31,15	30,65	30,16	29,66	27
26	33,57	33,06	32,56	32,06	31,55	31,06	30,56	30,06	26
25	33,97	33,47	32,97	32,47	31,97	31,47	30,98	30,47	25
24	34,37	33,87	33,37	32,87	32,37	31,87	31,38	30,87	24
23	34,78	34,28	33,77	33,27	32,78	32,28	31,78	31,28	23
22	35,18	34,68	34,18	33,68	33,18	32,68	32,18	31,68	22
21	35,59	35,09	34,59	34,09	33,59	33,09	32,59	32,09	21
20	36,00	35,50	35,00	34,50	34,00	33,50	33,00	32,50	20
19	36,41	35,91	35,42	34,92	34,41	33,91	33,42	32,91	19
18	36,82	36,32	35,83	35,33	34,82	34,33	33,83	33,32	18
17	37,22	36,73	36,24	35,73	35,23	34,74	34,24	33,73	17
16	37,62	37,13	36,64	36,13	35,63	35,14	34,64	34,14	16
15	38,03	37,53	37,04	36,54	36,04	35,54	35,05	34,55	15
14	38,44	37,94	37,44	36,94	36,44	35,95	35,46	34,96	14
13	38,84	38,35	37,85	37,35	36,85	36,36	35,87	35,37	13
12	39,25	38,75	38,26	37,76	37,26	36,77	36,28	35,78	12
11	39,66	39,16	38,67	38,17	37,67	37,18	36,69	36,19	11
10	40,07	39,58	39,08	38,58	38,08	37,59	37,10	36,60	10
9	40,48	39,99	39,49	39,00	38,50	38,01	37,52	37,02	9
8	40,80	40,40	39,90	39,41	38,91	38,42	37,93	37,44	8
7	41,29	40,80	40,31	39,82	39,32	38,83	38,34	37,85	7
6	41,70	41,21	40,72	40,23	39,73	39,24	38,75	38,26	6
+5	42,10	41,61	41,13	40,64	40,14	39,65	39,17	38,68	+5
4	42,50	42,01	41,53	41,04	40,54	40,06	39,58	39,09	4

3	42,89	42,41	41,93	41,44	40,94	40,46	39,99	39,50	3
2	43,28	42,80	42,32	41,83	41,34	40,86	40,39	39,96	2
1	43,67	43,19	42,71	42,22	41,74	41,26	40,79	40,30	1
0	44,06	43,58	43,10	42,62	42,13	41,66	41,18	40,70	0
-1	44,4	44,0	43,5	43,0	42,5	42,0	41,6	41,1	-1
2	44,8	44,4	43,9	43,4	42,9	42,4	42,0	41,5	2
3	45,2	44,8	44,3	43,8	43,3	42,8	42,4	41,9	3
4	45,6	45,1	44,7	44,2	43,7	43,2	42,8	42,3	4
5	46,0	45,5	45,1	44,6	44,1	43,7	43,2	42,7	5
6	46,4	45,9	45,5	45,0	44,5	44,1	43,6	43,2	6
7	46,8	46,3	45,9	45,4	44,9	44,5	44,0	43,6	7
8	47,2	46,7	46,3	45,8	45,3	44,9	44,4	44,0	8
9	47,6	47,1	46,7	46,2	45,8	45,3	44,8	44,4	9
10	48,0	47,5	47,1	46,6	46,2	45,7	45,3	44,8	10
11	48,4	47,9	47,5	47,0	46,6	46,1	45,7	45,2	11
12	48,8	48,3	47,9	47,4	47,0	46,5	46,1	45,6	12
13	49,2	48,7	48,3	47,9	47,4	47,0	46,5	46,1	13
14	49,6	49,1	48,7	48,3	47,8	47,4	46,9	46,5	14
15	50,0	49,5	49,1	48,7	48,2	47,8	47,4	46,9	15
16	50,4	49,9	49,5	49,1	48,6	48,2	47,8	47,3	16
17	50,8	50,3	49,9	49,5	49,0	48,6	48,2	47,8	17
18	51,1	50,7	50,3	49,9	49,4	49,0	48,6	48,2	18
19	51,5	51,1	50,7	50,2	49,8	49,4	49,0	48,6	19
20	51,9	51,5	51,1	50,6	50,2	49,8	49,4	49,0	20
21	52,3	51,9	51,5	51,0	50,6	50,2	49,8	49,4	21
22	52,7	52,3	51,9	51,4	51,0	50,6	50,2	49,8	22
23	53,0	52,6	52,2	51,8	51,4	51,0	50,6	50,2	23
24	53,4	53,0	52,6	52,2	51,8	51,4	51,0	50,6	24
25	53,8	53,4	53,0	52,6	52,2	51,8	51,4	51,0	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	32,0	31,5	31,0	30,5	30,0	29,5	29,0	28,5	
	20 °C даги спирт микдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	24,06	23,60	23,13	22,68	22,22	21,76	21,31	20,86	+40
39	24,45	23,98	23,51	23,06	22,60	22,14	21,69	21,24	39
38	24,84	24,36	23,90	23,44	22,98	22,52	22,07	21,61	38
37	25,23	24,75	24,28	23,82	23,36	22,90	22,44	21,99	37
36	25,62	25,14	24,67	24,20	23,74	23,28	22,82	22,36	36
35	26,01	25,53	25,06	24,59	24,12	23,66	23,20	22,74	35
34	26,40	25,92	25,45	24,98	24,51	24,04	23,58	23,12	34
33	26,79	26,31	25,84	25,37	24,90	24,43	23,96	23,50	33
32	27,18	26,70	26,23	25,76	25,28	24,81	24,34	23,88	32
31	27,58	27,10	26,62	26,14	25,67	25,20	24,73	24,26	31
30	27,97	27,49	27,01	26,53	26,06	25,59	25,11	24,64	30
29	28,36	27,88	27,39	26,92	26,44	25,97	25,49	25,02	29
28	28,76	28,27	27,78	27,31	26,83	26,35	25,87	25,40	28
27	29,16	28,67	28,18	27,70	27,22	26,74	26,26	25,78	27
26	29,56	29,07	28,57	28,10	27,62	27,14	26,65	26,17	26
25	29,97	29,47	28,98	28,50	28,01	27,53	27,04	26,56	25
24	30,37	29,87	29,37	28,89	28,40	27,92	27,43	26,94	24
23	30,78	30,28	29,77	29,29	28,80	28,31	27,82	27,33	23
22	31,18	30,68	30,18	29,69	29,20	28,70	28,21	27,72	22
21	31,59	31,09	30,59	30,09	29,60	29,10	28,61	28,11	21
20	32,00	31,50	31,00	30,50	30,00	29,50	29,00	28,50	20
19	32,41	31,90	31,40	30,90	30,40	29,90	29,40	28,89	19
18	32,82	32,31	31,81	31,31	30,81	30,30	29,80	29,29	18
17	33,23	32,72	32,22	31,72	31,22	30,71	30,20	29,69	17
16	33,64	33,13	32,63	32,13	31,63	31,12	30,61	30,09	16
15	34,05	33,54	33,04	32,54	32,05	31,53	31,02	30,50	15
14	34,46	33,95	33,45	32,95	32,46	31,94	31,43	30,91	14
13	34,87	34,37	33,86	33,36	32,87	32,35	31,84	31,32	13
12	35,28	34,78	34,28	33,78	33,28	32,77	32,26	31,74	12
11	35,69	35,19	34,70	34,20	33,70	33,19	32,68	32,16	11
10	36,11	35,61	35,11	34,62	34,12	33,61	33,10	32,58	10
9	36,52	36,02	35,53	35,03	34,54	34,03	"33,52	33,00	9
8	36,94	36,44	35,95	35,45	34,96	34,45	33,95	33,42	8
7	37,35	36,86	35,37	35,87	35,38	34,87	34,37	33,84	7
6	37,77	37,28	36,79	36,29	35,80	35,29	34,79	34,27	6
+5	38,19	37,70	37,21	36,71	36,22	35,71	35,21	34,69	+5
4	38,60	38,11	37,62	37,13	36,64	36,14	35,64	35,12	4

3	39,01	38,52	38,04	37,55	37,06	36,57	36,07	35,55	3
2	39,42	38,93	38,45	37,97	37,49	36,99	36,49	35,97	2
1	39,82	39,34	38,86	38,38	37,91	37,41	36,92	36,40	1
0	40,23	39,75	39,27	38,79	38,32	37,83	37,34	36,83	0
-1	40,6	40,2	39,7	39,2	38,7	38,2	37,8	37,2	-1
2	41,0	40,6	40,1	39,6	39,1	38,6	38,2	37,6	2
3	41,4	41,0	40,5	40,0	39,5	39,0	38,6	38,1	3
4	41,8	41,4	40,9	40,4	40,0	39,5	39,0	38,5	4
5	42,3	41,8	41,3	40,8	40,4	39,9	39,4	38,9	5
6	42,7	42,2	41,8	41,2	40,8	40,3	39,8	39,3	6
7	43,1	42,6	42,2	41,6	41,2	40,7	40,2	39,7	7
8	43,5	43,0	42,6	42,1	41,6	41,2	40,7	40,2	8
9	43,9	43,5	43,0	42,5	42,1	41,6	41,1	40,6	9
10	44,3	43,9	43,4	42,9	42,5	42,0	41,5	41,0	10
11	44,7	44,3	43,8	43,4	42,9	42,5	42,0	41,5	11
12	45,2	44,7	44,3	43,8	43,4	42,9	42,5	42,0	12
13	45,6	45,2	44,7	44,3	43,8	43,4	42,9	42,5	13
14	46,1	45,6	45,1	44,7	44,3	43,8	43,4	42,9	14
15	46,5	46,0	45,6	45,2	44,7	44,8	43,8	43,4	15
16	46,9	46,5	46,1	45,6	45,1	44,7	44,3	43,8	16
17	47,3	46,9	46,5	46,0	45,6	45,2	44,7	44,2	17
18	47,7	47,3	46,9	46,4	46,0	45,6	45,1	44,7	18
19	48,1	47,7	47,3	46,9	46,4	46,0	45,6	45,1	19
20	48,5	48,1	47,7	47,3	46,9	46,5	46,1	45,6	20
21	48,9	48,5	48,1	47,7	47,3	46,9	46,5	46,0	21
22	49,4	49,0	48,5	48,1	47,7	47,3	46,9	46,4	22
23	49,8	49,4	49,0	48,6	48,1	47,7	47,3	46,8	23
24	50,2	49,8	49,4	49,0	48,5	48,1	47,7,	47,3	24
25	50,6	50,2	49,8	49,4	49,0	48,6	48,2	47,8	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	28,0	27,5	27,0	26,5	26,0	25,5	25,0	24,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	20,42	19,98	19,54	19,10	18,66	18,24	17,81	17,38	+40
39	20,79	20,34	19,90	19,46	19,02	18,60	18,17	17,74	39
38	21,16	20,72	20,27	19,83	19,39	18,96	18,52	18,09	38
37	21,53	21,09	20,64	20,20	19,75	19,32	18,88	18,45	37
36	21,91	21,46	21,01	20,56	20,11	19,68	19,24	18,80	36
35	22,28	21,83	21,38	20,93	20,48	20,04	19,59	19,15	35
34	22,66	22,20	21,75	21,29	20,84	20,40	19,95	19,50	34
33	23,03	22,58	22,12	21,66	21,21	20,76	20,31	19,86	33
32	23,41	22,95	22,19	22,03	21,57	21,12	20,67	20,21	32
31	23,79	23,32	22,86	22,40	21,94	21,48	21,03	20,57	31
30	24,17	23,70	23,24	22,77	22,31	21,85	21,39	20,93	30
29	24,55	24,08	23,62	23,15	22,68	22,22	21,76	21,29	29
28	24,93	24,46	23,99	23,52	23,05	22,59	22,12	21,65	28
27	25,30	24,83	24,36	23,89	23,41	22,95	22,48	22,01	27
26	25,68	25,21	24,73	24,26	23,78	23,31	22,84	22,36	26
25	26,07	25,59	25,11	24,63	24,15	23,67	23,19	22,71	25
24	26,45	25,97	25,48	25,00	24,51	24,03	23,55	23,07	24
23	26,84	26,35	25,86	25,37	24,88	24,40	23,91	23,42	23
22	27,22	26,73	26,24	25,75	25,25	24,76	24,27	23,78	22
21	27,61	27,12	26,62	26,12	25,62	25,13	24,64	24,14	21
20	28,00	27,50	27,00	26,50	26,00	25,50	25,00	24,50	20
19	28,38	27,88	27,38	26,87	26,37	25,87	25,36	24,86	19
18	28,77	28,27	27,77	27,25	26,74	26,24	25,73	25,22	18
17	29,16	28,66	28,16	27,64	27,12	26,62	26,11	25,59	17
16	29,57	29,06	28,56	28,03	27,52	27,00	26,49	25,96	16
15	29,98	29,47	28,96	28,43	27,91	27,39	26,87	26,34	15
14	30,40	29,88	29,36	28,83	28,30	27,78	27,25	26,71	14
13	30,81	30,28	29,76	29,23	28,69	28,17	27,63	27,08	13
12	31,22	30,69	30,16	29,63	29,09	28,56	28,02	27,47	12
11	31,64	31,11	30,58	30,04	29,50	28,96	28,41	27,86	11
10	32,06	31,53	31,00	30,46	29,91	29,36	28,81	28,25	10
9	32,48	31,95	31,42	30,87	30,32	29,76	29,21	28,64	9
8	32,90	32,37	31,84	31,28	30,74	30,17	29,62	29,04	8
7	33,32	32,79	32,26	31,70	31,16	30,59	30,03	29,45	7
6	33,75	33,22	32,69	32,13	31,58	31,02	30,45	29,86	6
+5	34,18	33,65	33,12	32,57	32,01	31,45	30,88	30,28	+5
4	34,60	34,08	33,55	33,00	32,44	31,87	31,30	30,70	4

3	35,03	34,51	33,98	33,43	32,87	32,30	31,75	31,13	3
2	35,46	34,93	31,40	33,85	33,30	32,73	32,16	31,56	2
1	35,89	35,36	34,83	34,28	33,74	33,16	32,60	32,00	1
0	36,32	35,78	35,27	34,71	34,18	33,59	33,04	32,44	0
-1	36,7	36,2	35,7	35,2	34,6	34,0	33,5	32,9	-1
2	37,1	36,6	36,1	35,6	35,1	34,5	33,9	33,3	2
3	37,6	37,1	36,5	36,0	35,5	35,0	34,4	33,8	3
4	38,0	37,5	37,0	36,4	35,9	35,4	34,8	34,3	4
5	38,4	37,9	37,4	36,9	36,4	35,8	35,3	34,8	5
6	38,8	38,3	37,8	37,3	36,8	36,2	35,7	35,2	6
7	39,2	38,8	38,2	37,8	37,3	36,7	36,1	35,6	7
8	39,7	39,2	38,7	38,2	37,7	37,1	36,6	36,0	8
9	40,1	39,6	39,2	38,6	38,1	37,6	37,1	36,5	9
10	40,5	40,0	39,6	39,1	38,6	38,1	37,6	37,0	10
11	41,0	40,5	40,0	39,5	39,0	38,5	38,0	37,4	11
12	41,5	41,0	40,5	40,0	39,5	39,0	38,4	37,9	12
13	42,0	41,5	41,0	40,5	40,0	39,5	38,9	38,4	13
14	42,4	41,9	41,4	41,0	40,5	40,0	39,4	38,9	14
15	42,9	42,4	41,9	41,4	41,0	40,4	39,9	39,4	15
16	43,4	42,9	42,4	41,9	41,4	40,9	40,4	39,9	16
17	43,8	43,3	42,9	42,4	41,9	41,4	40,9	40,4	17
18	44,2	43,8	43,3	42,8	42,4	41,9	41,4	40,9	18
19	44,7	44,2	43,8	43,3	42,8	42,3	41,8	41,4	19
20	45,2	44,7	44,2	43,7	43,3	42,8	42,3	41,9	20
21	45,6	45,2	44,7	44,2	43,8	43,3	42,8	42,4	21
22	46,0	45,6	45,2	44,7	44,3	43,8	43,3	42,8	22
23	46,4	46,0	45,6	45,2	44,8	44,2	43,8	43,3	23
24	46,9	46,5	46,1	45,6	45,2	44,7	44,3	43,8	24
25	47,4	46,9	46,5	46,0	45,6	45,2	44,8	44,3	25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	24,0	23,5	23,0	22,5	22,0	21,5	21,0	20,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	16,96	16,54	16,12	15,70	15,29	14,88	14,48	14,07	+40
39	17,31	16,89	16,46	16,05	15,63	15,22	14,81	14,40	39
38	17,66	17,24	16,81	16,39	15,97	15,56	15,14	14,73	38
37	18,01	17,58	17,15	16,73	16,31	15,89	15,47	15,06	37
36	18,36	17,93	17,49	17,07	16,64	16,22	15,80	15,38	36
35	18,71	18,27	17,84	17,41	16,98	16,55	16,12	15,71	35
34	19,06	18,62	18,18	17,74	17,31	16,88	16,45	16,03	34
33	19,41	18,96	18,52	18,08	17,64	17,21	16,78	16,35	33
32	19,76	19,31	18,86	18,42	17,98	17,54	17,10	16,66	32
31	20,11	19,66	19,20	18,76	18,31	17,86	17,42	16,98	31
30	20,46	20,01	19,54	19,09	18,64	18,19	17,74	17,30	30
29	20,82	20,36	19,89	19,43	18,97	18,52	18,06	17,61	29
28	21,18	20,71	20,24	19,78	19,31	18,85	18,38	17,93	28
27	21,54	21,06	20,59	20,12	19,66	19,18	18,71	18,25	27
26	21,89	21,41	20,93	20,46	19,98	19,51	19,04	18,57	26
25	22,23	21,75	21,27	20,80	20,32	19,84	19,36	18,89	25
24	22,58	22,10	21,62	21,14	20,65	20,17	19,69	19,21	24
23	22,94	22,45	21,96	21,48	20,99	20,50	20,02	19,53	23
22	23,29	22,80	22,31	21,82	21,33	20,84	20,35	19,86	22
21	23,65	23,15	22,66	22,16	21,66	21,17	20,67	20,18	21
20	24,00	23,50	23,00	22,50	22,00	21,50	21,00	20,50	20
19	24,35	23,84	23,34	22,83	22,33	21,83	21,32	20,82	19
18	24,70	24,19	23,68	23,17	22,66	22,16	21,64	21,14	18
17	25,06	24,55	24,03	23,51	23,00	22,49	21,97	21,46	17
16	25,43	24,91	24,38	23,86	23,34	22,82	22,30	21,78	16
15	25,80	25,27	24,74	24,21	23,69	23,16	22,63	22,09	15
14	26,17	25,63	25,10	24,56	24,03	23,49	22,96	22,42	14
13	26,54	25,99	25,45	24,91	24,37	23,82	23,28	22,73	13
12	26,91	26,36	25,81	25,26	24,72	24,16	23,61	23,05	12
11	27,30	26,74	26,18	25,62	25,07	24,50	23,94	23,37	11
10	27,69	27,12	26,55	25,98	25,42	24,85	24,28	23,70	10
9	28,08	27,50	26,93	26,36	25,78	25,20	24,62	24,04	9
8	28,47	27,89	27,31	26,73	26,15	25,55	24,96	24,37	8
7	28,87	28,28	27,69	27,10	26,51	25,91	25,31	24,70	7
6	29,28	28,68	28,09	27,48	26,88	26,27	25,66	25,04	6
+5	29,68	29,09	28,48	27,87	27,26	26,64	26,02	25,39	+5
4	30,10	29,50	28,89	28,27	27,65	27,02	26,38	25,74	4



3	30,53	29,91	29,29	28,67	28,04	27,40	26,76	26,10	3
2	30,96	30,33	29,70	29,07	28,43	27,78	27,13	26,46	2
1	31,40	30,76	30,13	29,49	28,84	28,18	27,51	26,83	1
0	31,84	31,21	30,57	29,92	29,26	28,58	27,90	27,21	0
-1	32,2	31,6	31,0	30,3	29,6	29,0	28,3		-1
2	32,7	32,1	31,4	30,8	30,1	29,4	28,6		2
3	33,2	32,6	31,9	31,2	30,6	29,8	29,1		3
4	33,7	33,0	32,4	31,7	31,0	30,2	29,5		4
5	34,2	33,5	32,9	32,2	31,5	30,7	30,0		5
6	34,6	33,9	33,3	32,6	31,9	31,2	30,5		6
7	35,0	34,4	33,8	33,1	32,4	31,7	31,0		7
8	35,5	34,9	34,3	33,6	32,9	32,1	31,5		8
9	35,9	35,3	34,7	34,0	33,3	32,6	32,0		9
10	36,4	35,8	35,2	34,5	33,8	33,2	32,5		10
11	36,9	36,3	35,8	35,1	34,4	33,7	33,0		11
12	37,4	36,8	36,3	35,6	35,0	34,2	33,5		12
13	37,9	37,3	36,8	36,2	35,6	34,8	34,1		13
14	38,4	37,8	37,3	36,7	36,1	35,4	34,7		14
15	38,9	38,4	37,9	37,2	36,6	35,9	35,2		15
16	39,4	38,9	38,4	37,8	37,2	36,5	35,8		16
17	39,9	39,4	38,9	38,3	37,7	37,1	36,4		17
18	40,4	39,9	39,3	38,8	38,2	37,6	37,0		-18
19	40,9	40,4	39,8	39,3	38,7	38,1	37,5		19
20	41,4	40,9	40,3	39,8	39,3	38,7	38,1		20
21	41,9	41,4	40,8	40,3	39,8	39,2	38,7		21
22	42,3	41,8	41,3	40,8	40,3	39,7	39,2		22
23	42,8	42,3	41,8	41,3	40,8	40,2	39,7		23
24	43,3	42,8	42,4	41,8	41,3	40,8	40,2		24
25	43,8	43,4	42,9	42,4	41,9	41,4	40,8		25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	20,0	19,5	19,0	18,5	18,0	17,5	17,0	16,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	13,67	13,27	12,88	12,48	12,08	11,68	11,28	10,87	+40
39	13,99	13,59	13,19	12,79	12,39	11,98	11,58	11,17	39
38	14,32	13,91	13,51	13,10	12,70	12,29	11,88	11,47	38
37	14,64	14,23	13,83	13,42	13,00	12,59	12,18	11,76	37
36	14,96	14,55	14,14	13,73	13,31	12,90	12,48	12,06	36
35	15,28	14,87	14,46	14,04	13,62	13,20	12,78	12,35	35
34	15,60	15,18	14,77	14,34	13,92	13,50	13,08	12,65	34
33	15,92	15,50	15,08	14,65	14,22	13,80	13,37	12,94	33
32	16,23	15,81	15,38	14,95	14,52	14,09	13,66	13,22	32
31	16,54	16,12	15,69	15,25	14,82	14,39	13,95	13,51	31
30	16,85	16,42	15,99	15,55	15,11	14,68	14,24	13,80	30
29	17,16	16,72	16,28	15,84	15,40	14,96	14,52	14,08	29
28	17,47	17,02	16,58	16,13,	15,68	15,24	14,79	14,35	28
27	17,78	17,33	16,88	16,42	15,97	15,52	15,07	14,62	27
26	18,10	17,64	17,18	16,72	16,27	15,81	15,35	14,89	26
25	18,42	17,95	17,48	17,02	16,56	16,09	15,63	15,16	25
24	18,73	18,26	17,79	17,32	16,84	16,38	15,91	15,43	24
23	19,05	18,57	18,09	17,61	17,14	16,66	16,18	15,70	23
22	19,37	18,88	18,39	17,91	17,43	16,94	16,46	15,97	22
21	19,69	19,19	18,70	18,21	17,70	17,22	16,73	16,24	21
20	20,00	19,50	19,00	18,50	18,00	17,50	17,00	16,50	20
19	20,32	19,81	19,31	18,80	18,30	17,78	17,27	16,76	19
18	20,63	20,12	19,62	19,10	18,59	18,06	17,55	17,03	18
17	20,94	20,43	19,91	19,39	18,87	18,34	17,82	17,29	17
16	21,25	20,74	20,20	19,68	19,15	18,61	18,08	17,54	16
15	21,56	21,04	20,50	19,96	19,43	18,87	18,34	17,79	15
14	21,88	21,34	20,80	20,25	19,71	19,14	18,60	18,04	14
13	22,19	21,64	21,10	20,54	19,98	19,41	18,85	18,28	13
12	22,50	21,94	21,39	20,82	20,26	19,68	19,11	18,53	12
11	22,81	22,24	21,68	21,11	20,54	19,95	19,37	18,78	11
10	23,12	22,55	21,98	21,40	20,82	20,22	19,62	19,02	10
9	23,44	22,86	22,28	21,68	21,09	20,48	19,87	19,26	9
8	23,76	23,16	22,57	21,96	21,36	20,74	20,12	19,49	8
7	24,08	23,47	22,86	22,24	21,63	21,00	20,37	19,72	7
6	24,41	23,79	23,16	22,53	21,90	21,26	20,62	19,95	6
+5	24,75	24,12	23,48	22,83	22,18	21,52	20,87	20,19	+5
4	25,09	24,44	23,79	23,12	22,46	21,78	21,11	20,42	4

3	2,5,43	24,76	24,10	23,42	22,74	22,04	21,35	20,63	3
2	25,78	25,10	24,42	23,72	23,01	22,30	21,58	20,84	2
1	26,15	25,45	24,75	24,03	23,30	22,56	21,83	21,07	1
0	26,51	25,80	25,09	24,34	23,60	22,84	22,09	21,30	0
-1									-1
2									0
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	16,0	15,5	15,0	14,5	14,0	13,5	13,0	12,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	10,46	10,05	9,65	9,23	8,82	8,40	7,98	7,56	+40
39	10,76	10,35	9,94	9,52	9,10	8,68	8,26	7,84	39
38	11,06	10,64	10,22	9,80	9,38	8,96	8,54	8,11	38
37	11,35	10,93	10,51	10,09	9,66	9,24	8,81	8,38	37
36	11,64	11,22	10,80	10,37	9,94	9,51	9,08	8,65	36
35	11,93	11,50	11,08	10,65	10,22	9,78	9,35	8,91	35
34	12,22	11,79	11,36	10,93	10,50	10,06	9,62	9,18	34
33	12,51	12,07	11,64	11,20	10,77	10,33	9,88	9,44	33
32	12,79	12,35	11,92	11,48	11,04	10,59	10,15	9,70	32
31	13,07	12,63	12,19	11,75	11,30	10,86	10,41	9,95	31
30	13,35	12,91	12,46	12,02	11,57	11,12	10,66	10,21	30
29	13,64	13,19	12,73	12,28	11,83	11,38	10,92	10,47	29
28	13,91	13,46	13,00	12,54	12,09	11,63	11,18	10,72	28
27	14,17	13,72	13,26	12,80	12,34	11,88	11,42	10,96	27
26	14,43	13,97	13,51	13,05	12,58	12,12	11,65	11,18	26
25	14,70	14,23	13,77	13,30	12,83	12,36	11,88	11,40	25
24	14,96	14,49	14,02	13,55	13,07	12,59	12,12	11,64	24
23	15,22	14,74	14,27	13,79	13,31	12,83	12,34	11,86	23
22	15,48	15,00	14,52	14,03	13,55	13,06	12,57	12,08	22
21	15,74	15,25	14,76	14,27	13,77	13,28	12,79	12,29	21
20	16,00	15,50	15,00	14,50	14,00	13,50	13,00	12,50	20
19	16,25	15,75	15,25	14,74	14,24	13,73	13,22	12,71	19
18	16,51	16,00	15,49	14,98	14,46	13,95	13,43	12,91	18
17	16,76	16,24	15,72	15,20	14,68	14,16	13,63	13,10	17
16	17,00	16,47	15,94	15,41	14,88	14,35	13,82	13,28	16
15	17,24	16,70	16,16	15,62	15,08	14,54	14,00	13,46	15
14	17,48	16,92	16,37	15,82	15,28	14,73	14,18	13,64	14
13	17,72	17,14	16,58	16,02	15,47	14,91	14,36	13,81	13
12	17,96	17,37	16,80	16,23	15,66	15,10	14,54	13,98	12
11	18,20	17,60	17,02	16,43	15,85	15,28	14,71	14,14	11
10	18,42	17,82	17,22	16,63	16,04	15,45	14,88	14,29	10
9	18,64	18,03	17,41	16,81	16,22	15,62	15,03	14,43	9
8	18,85	18,23	17,60	16,99	16,38	15,78	15,17	14,57	8
7	19,07	18,43	17,79	17,16	16,54	15,93	15,31	14,70	7
6	19,30	18,63	17,97	17,33	16,70	16,08	15,44	14,83	6
+5	19,52	18,84	18,16	17,51	16,85	16,22	15,57	14,94	+5
4	19,72	19,03	18,34	17,67	17,00	16,35	15,68	15,05	4

3	19,91	19,21	18,50	17,81	17,13	16,46	15,78	15,14	3
2	20,11	19,39	18,66	17,95	17,25	16,56	15,87	15,21	0
1	20,31	19,57	18,82	18,09	17,36	16,66	15,96	15,28	1
0	20,51	19,74	18,98	18,23	17,49	16,77	16,05	15,36	0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	12,0	11,5	11,0	10,5	10,0	9,5	9,0	8,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	7,14	6,71	6,29	5,86	5,43	5,01	4,58	4,16	+40
39	7,41	6,98	6,56	6,13	5,70	5,27	4,84	4,41	39
38	7,68	7,25	6,82	6,39	5,96	5,52	5,10	4,66	38
37	7,95	7,52	7,09	6,65	6,21	5,78	5,35	4,91	37
36	8,21	7,78	7,35	6,91	6,47	6,03	5,60	5,16	36
35	8,48	8,04	7,60	7,16	6,72	6,28	5,84	5,40	35
34	8,74	8,30	7,86	7,41	6,96	6,52	6,08	5,64	34
33	9,00	8,55	8,11	7,66	7,21	6,76	6,32	5,87	33
32	9,25	8,80	8,36	7,90	7,45	7,00	6,55	6,10	32
31	9,50	9,05	8,60	8,14	7,69	7,24	6,78	6,33	31
30	9,75	9,29	8,84	8,38	7,93	7,48	7,01	6,55	30
29	10,00	9,54	9,09	8,62	8,17	7,71	7,24	6,78	29
28	10,25	9,78	9,33	8,86	8,39	7,93	7,46	6,99	28
27	10,49	10,02	9,56	9,09	8,61	8,14	7,67	7,20	27
26	10,72	10,25	9,78	9,30	8,82	8,35	7,88	7,40	26
25	10,94	10,46	9,99	9,51	9,02	8,55	8,08	7,60	25
24	11,16	10,68	10,20	9,72	9,23	8,75	8,28	7,79	24
23	11,38	10,90	10,41	9,92	9,43	8,95	8,47	7,99	23
22	11,60	11,11	10,62	10,13	9,63	9,14	8,66	8,16	22
21	11,80	11,31	10,82	10,32	9,82	9,32	8,83	8,33	21
20	12,00	11,50	11,00	10,50	10,00	9,50	9,00	8,50	20
19	12,20	11,70	11,19	10,69	10,18	9,68	9,18	8,67	19
18	12,40	11,89	11,38	10,87	10,35	9,85	9,35	8,83	18
17	12,59	12,07	11,56	11,04	10,52	10,01	9,50	8,99	17
16	12,76	12,24	11,72	11,20	10,67	10,15	9,65	9,13	16
15	12,93	12,40	11,87	11,35	10,81	10,29	9,78	9,26	15
14	13,10	12,56	12,02	11,49	10,95	10,43	9,90	9,38	14
13	13,26	12,72	12,17	11,62	11,08	10,56	10,02	9,49	13
12	13,42	12,87	12,32	11,76	11,21	10,68	10,14	9,60	12
11	13,57	13,01	12,45	11,89	11,33	10,79	10,25	9,71	11
10	13,71	13,14	12,57	12,01	11,44	10,89	10,34	9,80	10
9	13,85	13,27	12,70	12,12	11,54	10,99	10,43	9,88	9
8	13,97	13,39	12,81	12,22	11,64	11,08	10,52	9,96	8
7	14,09	13,50	12,90	12,31	11,72	11,16	10,59	10,03	7
6	14,21	13,60	12,99	12,40	11,80	11,22	10,65	10,08	6
+5	14,3	13,69	13,07	12,47	11,86	11,28	10,70	10,11	+5
4	14,4	13,78	13,15	12,53	11,92	11,33	10,74	10,15	4

3	14,4	13,85	13,22	12,58	11,96	11,36	10,76	10,17	3
2	14,55	13,90	13,26	12,62	11,99	11,38	10,77	10,18	2
1	14,6	13,95	13,30	12,65	12,01	11,39	10,78	10,17	1
0	14,67	14,00	13,34	12,68	12,03	11,40	10,78	10,16	0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	8,0	7,5	7,0	6,5	6,0	5,5	5,0	4,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	3,73	3,28	2,85	2,42	1,99	1,54	1,10	0,65	+40
39	3,98	3,54	3,10	2,67	2,23	1,78	1,34	0,88	39
38	4,23	3,79	3,35	2,91	2,47	2,02	1,57	1,11	38
37	4,47	4,03	3,59	3,15	2,70	2,25	1,80	1,34	37
36	4,71	4,27	3,82	3,38	2,93	2,48	2,03	1,56	36
35	4,95	4,51	4,06	3,61	3,16	2,71	2,25	1,78	35
34	5,19	4,74	4,29	3,84	3,39	2,93	2,47	2,00	34
33	5,42	4,97	4,52	4,06	3,61'	3,15	2,68	2,21	33
32	5,65	5,19	4,74	4,28	3,83	3,36	2,89	2,42	32
31	5,87	5,41	4,95	4,49	4,04	3,57	3,10	2,63	31
30	6,09	5,63	5,16	4,70	4,24	3,78	3,31	2,83	30
29	6,30	5,84	5,37	4,91	4,44	3,98	3,50	3,02	29
28	6,51	6,04	5,58	5,11	4,64	4,17	3,69	3,21	28
27	6,72	6,24	5,78	5,31	4,83	4,36	3,88	3,40	27
26	6,92	6,44	5,97	5,49	5,01	4,53	4,06	3,57	26
25	7,12	6,64	6,16	5,67	5,20	4,71	4,23	3,74	25
24	7,31	6,83	6,34	5,85	5,37	4,88	4,40	3,91	24
23	7,50	7,01	6,52	6,03	5,54	5,05	4,56	4,07	23
22	7,68	7,18	6,69	6,20	5,71	5,21	4,72	4,22	22
21	7,84	7,34	6,85	6,35	5,86	5,36	4,86	4,36	21
20	8,00	7,50	7,00	6,50	6,00	5,50	5,00	4,50	20
19	8,16	7,66	7,15	6,65	6,14	5,64	5,14	4,63	19
18	8,32	7,81	7,29	6,79	6,29	5,78	5,27	4,76	18
17	8,47	7,96	7,44	6,92	6,42	5,90	5,39	4,87	17
16	8,61	8,08	7,57	7,05	6,54	6,02	5,50	4,98	16
15	8,73	8,20	7,68	7,16	6,65	6,13	5,61	5,09	15
14	8,85	8,32	7,79	7,27	6,75	6,23	5,71	5,18	14
13	8,96	8,43	7,90	7,37	6,85	6,32	5,80	5,27	13
12	9,07	8,53	8,00	7,47	6,94	6,42	5,89	5,36	12
11	9,17	8,63	8,09	7,56	7,03	6,49	5,96	5,42	11
10	9,25	8,71	8,16	7,63	7,09	6,55	6,01	5,48	10
9	9,33	8,78	8,23	7,70	7,16	6,61	6,06	5,52	9
8	9,40	8,85	8,29	7,76	7,20	6,65	6,11	5,56	8
7	9,46	8,91	8,35	7,80	7,24	6,69	6,14	5,60	7
6	9,51	8,95	8,38	7,83	7,28	6,72	6,17	5,63	6
+5	9,54	8,97	8,41	7,85	7,30	6,74	6,19	5,61	+5
4	9,57	8,99	8,42	7,85	7,29	6,73	6,18	5,62	4



3	9,58	9,00	8,42	7,85	7,29	6,73	6,16	5,61	3
2	9,58	8,99	8,40	7,83	7,26	6,70	6,13	5,77	2
1	9,57	8,97	8,38	7,80	7,22	6,65	6,09	5,53	1
0	9,55	8,95	8,35	7,77	7,19	6,62	6,05	5,49	0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Ҳарорат, °C	Шиша спиртомер кўрсаткичи, % да								Ҳарорат, °C
	4,0	3,5	3,0	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5	
	20 °C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)								
+40	0,19								+40
39	0,43								39
38	0,66								38
37	0,88								37
36	1,10	0,63	0,16						36
35	1,32	0,85	0,38						35
34	1,53	1,06	0,59						34
33	1,74	1,27	0,79						33
32	1,95	1,47	0,99	0,52	0,04				32
31	2,15	1,67	1,19	0,71	0,23				31
30	2,35	1,86	1,39	0,90	0,42				30
29	2,54	2,05	1,58	1,09	0,61	0,12			29
28	2,73	2,24	1,76	1,27	0,78	0,29			28
27	2,91	2,42	1,94	1,45	0,96	0,47			27
26	3,09	2,59	2,11	1,62	1,13	0,64	0,14		26
25	3,26	2,76	2,28	1,78	1,29	0,80	0,30		25
24	3,42	2,92	2,43	1,94	1,44	0,95	0,46		24
23	3,58	3,08	2,59	2,09	1,59	1,10	0,60		23
22	3,73	3,23	2,74	2,24	1,74	1,24	0,74		22
21	3,87	3,37	2,87	2,37	1,87	1,37	0,88		21
20	4,00	3,50	3,00	2,50	2,00	1,50	1,00	0,50	20
19	4,13	3,62	3,12	2,62	2,12	1,62	1,11	0,61	19
18	4,25	3,74	3,24	2,73	2,23	1,73	1,23	0,73	18
17	4,36	3,86	3,35	2,84	2,34	1,84	1,33	0,83	17
16	4,47	3,96	3,45	2,95	2,44	1,94	1,43	0,93	16
15	4,57	4,06	3,55	3,04	2,54	2,03	1,53	1,03	15
14	4,66	4,15	3,64	3,13	2,62	2,12	1,61	1,11	14
13	4,75	4,23	3,72	3,20	2,70	2,19	1,68	1,15	13
12	4,82	4,30	3,78	3,27	2,76	2,26	1,75	1,24	12
11	4,89	4,37	3,84	3,34	2,82	2,32	1,81	1,30	11
10	4,95	4,42	3,90	3,38	2,87	2,36	1,85	1,35	10
9	4,99	4,46	3,94	3,42	2,90	2,39	1,88	1,38	9
8	5,02	4,50	3,97	3,45	2,94	2,43	1,92	1,39	8
7	5,06	4,53	4,00	3,48	2,96	2,45	1,94	1,43	7
6	5,08	4,55	4,02	3,49	2,97	2,46	1,95	1,44	6
+5	5,07	4,54	4,02	3,50	2,98	2,46	1,96	1,45	+5
4	5,06	4,53	4,01	3,49	2,97	2,45	1,94	1,43	4

3	5,06	4,53	4,00	3,47	2,95	2,44	1,92	1,41	3
2	5,02	4,49	3,96	3,44	2,91	2,40	1,88	1,37	2
1	4,98	4,45	3,92	3,40	2,87	2,36	1,84	1,34	1
0	4,94	4,40	3,87	3,35	2,83	2,31	1,80	1,30	0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Ҳароратга боғлиқ ҳолдаги спирт-сувли эритма таркибидаги спирт ҳажмини  
20 °C да аниқлаш учун қўпайтмалар

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	100	99	98	97	96	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,9782	0,9683	0,9586	0,9488	0,9391	+40
39	0,9793	0,9694	0,9596	0,9499	0,9402	39
38	0,9804	0,9705	0,9607	0,9510	0,9413	38
37	0,9816	0,9716	0,9618	0,9520	0,9423	37
36	0,9827	0,9727	0,9629	0,9531	0,9433	36
35	0,9838	0,9738	0,9640	0,9541	0,9444	35
34	0,9849	0,9749	0,9650	0,9552	0,9454	34
33	0,9860	0,9760	0,9661	0,9562	0,9464	33
32	0,9871	0,9771	0,9672	0,9573	0,9474	32
31	0,9882	0,9782	0,9682	0,9583	0,9485	31
30	0,9983	0,9793	0,9693	0,9594	0,9495	30
29	0,9904	0,9804	0,9704	0,9605	0,9505	29
28	0,9914	0,9814	0,9715	0,9615	0,9516	28
27	0,9925	0,9825	0,9725	0,9626	0,9527	27
26	0,9935	0,9836	0,9736	0,9637	0,9537	26
25	0,9946	0,9846	0,9747	0,9647	0,9547	25
24	0,9957	0,9857	0,9757	0,9658	0,9558	24
23	0,9967	0,9868	0,9768	0,9668	0,9568	23
22	0,9978	0,9878	0,9779	0,9679	0,9579	22
21	0,9989	0,9889	0,9789	0,9689	0,9589	21
20	1,0000	0,9900	0,9800	0,9700	0,9600	20
19	1,0011	0,9911	0,9810	0,9710	0,9610	19
18	1,0022	0,9922	0,9821	0,9721	0,9620	18
17	1,0033	0,9932	0,9832	0,9731	0,9631	17
16	1,0044	0,9943	0,9842	0,9742	0,9641	16
15	1,0055	0,9954	0,9853	0,9752	0,9651	15
14	1,0065	0,9964	0,9863	0,9762	0,9662	14
13	1,0076	0,9975	0,9874	0,9773	0,9672	13
12	1,0086	0,9986	0,9884	0,9783	0,9682	12
11	1,0097	0,9996	0,9895	0,9794	0,9693	11
10	1,0108	1,0007	0,9905	0,9804	0,9703	10
9	1,0119	1,0017	0,9916	0,9814	0,9713	9
3	1,0129	1,0028	0,9926	0,9825	0,9723	8
7	1,0140	1,0038	0,9937	0,9835	0,9733	7
6	1,0151	1,0049	0,9947	0,9845	0,9743	6
+5	1,0161	1,0060	0,9957	0,9855	0,9753	+5
4	1,0172	1,0070	0,9968	0,9865	0,9763	4
3	1,0183	1,0080	0,9978	0,9875	0,9773	3
2	1,0193	1,0091	0,9988	0,9885	0,9782	2
1	1,0204	1,0101	0,9998	0,9895	0,9792	1
0	1,0215	1,0111	1,0008	0,9905	0,9802	0
-1	1,0226	1,0122	1,0019	0,9915	0,9812	-1
2	1,0236	1,0133	1,0029	0,9925	0,9822	2
3	1,0247	1,0143	1,0039	0,9935	0,9832	3
4	1,0258	1,0153	1,0049	0,9946	0,9842	4
5	1,0269	1,0164	1,0059	0,9956	0,9851	5
6	1,0279	1,0174	1,0070	0,9965	0,9861	6
7	1,0290	1,0185	1,0080	0,9976	0,9871	7
8	1,0301	1,0195	1,0090	0,9986	0,9881	8
9	1,0312	1,0206	1,0101	0,9995	0,9890	9

10	1,0322	1,0216	1,0111	1,0005	0,9900	10
11	1,0332	1,0226	1,0121	1,0016	0,9910	11
12	1,0342	1,0236	1,0131	1,0026	0,9920	12
13	1,0353	1,0246	1,0141	1,0036	0,9930	13
14	1,0363	1,0257	1,0151	1,0046	0,9940	14
15	1,0374	1,0267	1,0161	1,0056	0,9950	15
16	1,0384	1,0277	1,0172	1,0066	0,9960	16
17	1,0394	1,0287	1,0182	1,0076	0,9970	17
18	1,0405	1,0297	1,0192	1,0086	0,9979	18
19	1,0415	1,0308	1,0201	1,0096	0,9989	19
20	1,0425	1,0319	1,0211	1,0105	0,9999	20
21	1,0436	1,0329	1,0222	1,0115	1,0009	21
22	1,0446	1,0339	1,0232	1,0125	1,0019	22
23	1,0457	1,0349	1,0242	1,0135	1,0028	23
24	1,0467	1,0359	1,0252	1,0145	1,0038	24
25	1,0477	1,0369	1,0262	1,0155	1,0047	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	95	94	93	92	91	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,9294	0,9197	0,9099	0,9002	0,8905	+40
39	0,9305	0,9208	0,9110	0,9012	0,8915	39
38	0,9315	0,9218	0,9120	0,9022	0,8925	38
37	0,9325	0,9228	0,9130	0,9032	0,8935	37
36	0,9336	0,9238	0,9140	0,9042	0,8945	36
35	0,9346	0,9248	0,9150	0,9052	0,8955	35
34	0,9356	0,9258	0,9160	0,9062	0,8964	34
33	0,9366	0,9268	0,9169	0,9071	0,8974	33
32	0,9376	0,9278	0,9179	0,9081	0,8983	32
31	0,9386	0,9288	0,9189	0,9091	0,8993	31
30	0,9396	0,9298	0,9199	0,9101	0,9002	30
29	0,9407	0,9308	0,9209	0,9111	0,9012	29
28	0,9417	0,9318	0,9220	0,9121	0,9022	28
27	0,9427	0,9328	0,9230	0,9131	0,9032	27
26	0,9438	0,9339	0,9240	0,9142	0,9042	26
25	0,9448	0,9349	0,9250	0,9151	0,9052	25
24	0,9459	0,9360	0,9260	0,9160	0,9061	24
23	0,9469	0,9370	0,9270	0,9170	0,9071	23
22	0,9480	0,9380	0,9280	0,9180	0,9081	22
21	0,9490	0,9390	0,9290	0,9190	0,9090	21
20	0,9500	0,9400	0,9300	0,9200	0,9100	20
19	0,9510	0,9410	0,9310	0,9210	0,9109	19
18	0,9520	0,9420	0,9320	0,9220	0,9119	18
17	0,9530	0,9430	0,9329	0,9230	0,9128	17
16	0,9540	0,9440	0,9339	0,9239	0,9138	16
15	0,9551	0,9450	0,9349	0,9249	0,9148	15
14	0,9561	0,9460	0,9359	0,9259	0,9157	14
13	0,9571	0,9470	0,9369	0,9269	0,9166	13
12	0,9581	0,9480	0,9379	0,9278	0,9176	12
11	0,9591	0,9490	0,9389	0,9287	0,9185	11
10	0,9601	0,9500	0,9399	0,9297	0,9195	10
9	0,9611	0,9509	0,9408	0,9306	0,9204	9
8	0,9621	0,9519	0,9417	0,9316	0,9214	8
7	0,9631	0,9529	0,9427	0,9325	0,9223	7
6	0,9641	0,9539	0,9437	0,9334	0,9232	6
+5	0,9651	0,9549	0,9446	0,9344	0,9242	+5
4	0,9661	0,9558	0,9455	0,9353	0,9251	4
3	0,9670	0,9568	0,9465	0,9363	0,9260	3
2	0,9680	0,9577	0,9474	0,9372	0,9269	2
1	0,9690	0,9587	0,9484	0,9381	0,9278	1
0	0,9699	0,9596	0,9493	0,9390	0,9287	0
-1	0,9709	0,9605	0,9502	0,9398	0,9295	—
2	0,9718	0,9614	0,9511	0,9407	0,9304	2
3	0,9728	0,9624	0,9520	0,9417	0,9314	3
4	0,9737	0,9633	0,9529	0,9427	0,9323	4
5	0,9747	0,9643	0,9539	0,9436	0,9331	5
6	0,9757	0,9652	0,9548	0,9445	0,9340	6
7	0,9766	0,9662	0,9557	0,9454	0,9349	7
8	0,9776	0,9671	0,9567	0,9463	0,9358	8
9	0,9786	0,9681	0,9576	0,9472	0,9368	9
10	0,9796	0,9690	0,9585	0,9481	0,9377	10
11	0,9805	0,9699	0,9595	0,9490	0,9385	11
12	0,9815	0,9709	0,9604	0,9499	0,9394	12

13	0,9825	0,9719	0,9614	0,9509	0,9404	13
14	0,9835	0,9729	0,9624	0,9519	0,9414	14
15	0,9845	0,9738	0,9634	0,9528	0,9423	15
16	0,9854	0,9748	0,9643	0,9537	0,9432	16
17	0,9864	0,9758	0,9652	0,9546	0,9440	17
18	0,9873	0,9767	0,9661	0,9555	0,9449	18
19	0,9883	0,9776	0,9670	0,9564	0,9458	19
20	0,9893	0,9786	0,9679	0,9574	0,9467	20
21	0,9902	0,9796	0,9689	0,9584	0,9477	21
22	0,9912	0,9805	0,9698	0,9593	0,9486	22
23	0,9921	0,9814	0,9707	0,9602	0,9494	23
24	0,9931	0,9824	0,9716	0,9611	0,9503	24
25	0,9941	0,9833	0,9726	0,9620	0,9512	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	90	89	88	87	86	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,8808	0,8710	0,8613	0,8516	0,8419	+40
39	0,8818	0,8720	0,8623	0,8526	0,8429	39
38	0,8828	0,8730	0,8633	0,8536	0,8438	38
37	0,8837	0,8740	0,8642	0,8545	0,8447	37
36	0,8847	0,8749	0,8651	0,8554	0,8456	36
35	0,8856	0,8758	0,8660	0,8563	0,8465	35
34	0,8865	0,8767	0,8669	0,8572	0,8474	34
33	0,8874	0,8777	0,8679	0,8581	0,8483	33
32	0,8884	0,8786	0,8689	0,8590	0,8492	32
31	0,8894	0,8796	0,8698	0,8599	0,8501	31
30	0,8904	0,8805	0,8707	0,8608	0,8510	30
29	0,8913	0,8815	0,8716	0,8618	0,8519	29
28	0,8923	0,8825	0,8726	0,8627	0,8528	28
27	0,8933	0,8835	0,8735	0,8636	0,8537	27
26	0,8943	0,8844	0,8744	0,8645	0,8546	26
25	0,8953	0,8853	0,8754	0,8654	0,8555	25
24	0,8962	0,8862	0,8763	0,8663	0,8564	24
23	0,8971	0,8871	0,8772	0,8673	0,8573	23
22	0,8981	0,8881	0,8781	0,8682	0,8582	22
21	0,8991	0,8890	0,8790	0,8691	0,8591	21
20	0,9000	0,8900	0,8800	0,8700	0,8600	20
19	0,9010	0,8909	0,8809	0,8709	0,8609	19
18	0,9019	0,8919	0,8818	0,8718	0,8618	18
17	0,9028	0,8928	0,8827	0,8727	0,8627	17
16	0,9038	0,8937	0,8836	0,8736	0,8635	16
15	0,9048,	0,8946	0,8845	0,8745	0,8644	15
14	0,9057	0,8956	0,8855	0,8754	0,8653	14
13	0,9066	0,8965	0,8864	0,8763	0,8662	13
12	0,9075	0,8974	0,8873	0,8772	0,8670	12
11	0,9084	0,8983	0,8882	0,8780	0,8679	11
10	0,9093	0,8992	0,8891	0,8789	0,8688	10
9	0,9102	0,9001	0,8900	0,8798	0,8697	9
8	0,9112	0,9010	0,8909	0,8807	0,8705	8
7	0,9121	0,9019	0,8918	0,8816	0,8713	7
6	0,9130-	0,9028	0,8926	0,8824	0,8722	6
+5	0,9139	0,9037	0,8935	0,8833	0,8731	-5
4	0,9148	0,9046	0,8944	0,8841	0,8739	4
3	0,9157	0,9055	0,8953	0,8850	0,8748	3
2	0,9166	0,9064	0,8962	0,8859	0,8756	2
1	0,9175	0,9073	0,8970	0,8867	0,8764	1
0	0,9184	9,9081	0,8978	0,8875	0,8772	0
-1	0,9193	0,9089	0,8987	0,8884	0,8780	-1
2	0,9201	0,9098	0,8995	0,8892	0,8789	2
3	0,9210	0,9108	0,9004	0,8900	0,8797	3
4	0,9219	0,9117	0,9012	0,8909	0,8806	4
5	0,9227	0,9125	0,9021	0,8917	0,8814	5
6	0,9236	0,9134	0,9029	0,8925	0,8822	6
7	0,9245	0,9142	0,9038	0,8934	0,8830	7
8	0,9254	0,9151	0,9046	0,8942	0,8838	8
9	0,9264	0,9159	0,9054	0,8950	0,8846	9
10	0,9273	0,9168	0,9063	0,8959	0,8854	10
11	0,9282	0,9176	0,9072	0,8967	0,8862	11
12	0,9290	0,9185	0,9081	0,8976	0,8871	12
13	0,9299	0,9194	0,9089'	0,8985	0,8880	13



14	0,9309	0,9203	0,9098	0,8994	0,8889	14
15	0,9318	0,9212	0,9107	0,9002	0,8897	15
16	0,9327	0,9221	0,9115	0,9010	0,8905	16
17	0,9326	0,9230	0,9124	0,9019	0,8913	17
18	0,9344	0,9238	0,9133	0,9027	0,8921	18
19	0,9353	0,9247	0,9142	0,9035	0,8930,	19
20	0,9362	0,9256	0,9150	0,9044	0,8938	20
21	0,9371	0,9264	0,9159	0,9052	0,8946	21
22	0,9379	0,9273	0,9167	0,9060	0,8954	22
23	0,9388	0,9281	0,9175	0,9068	0,8962	23
24	0,9397	0,9290	0,9184	0,9077	0,8970	24
25	0,9405	0,9298	0,9192	0,9085	0,8979	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	85	84	83	82	81	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,8322	0,8226	0,8129	0,8032	0,7935	+40
39	0,8332	0,8235	0,8138	0,8041	0,7944	39
38	0,8341	0,8244	0,8147	0,8050	0,7952	38
37	0,8350	0,8253	0,8156	0,8058	0,7960	37
36	0,8359	0,8262	0,8165	0,8066	0,7968	36
35	0,8368	0,8271	0,8173	0,8074	0,7976	35
34	0,8377	0,8279	0,8181	0,8082	0,7985	34
33	0,8386	0,8287	0,8189	0,8091	0,7993	33
32	0,8395	0,8296	0,8198	0,8099	0,8001	32
31	0,8404	0,8305	0,8207	0,8107	0,8010	31
30	0,8412	0,8313	0,8215	0,8116	0,8018	30
29	0,8420	0,8321	0,8223	0,8125	0,8020	29
28	0,8429	0,8329	0,8232	0,8133	0,8034	28
27	0,8438	0,8337	0,8240	0,8142	0,8043	27
26	0,8447	0,8348	0,8249	0,8150	0,8051	26
25	0,8456	0,8357	0,8258	0,8158	0,8059	25
24	0,8465	0,8366	0,8267	0,8166	0,8067	24
23	0,8474	0,8375	0,8275	0,8175	0,8076	23
22	0,8483	0,8383	0,8284	0,8183	0,8084	22
21	0,8492	0,8391	0,8292	0,8191	0,8092	21
20	0,8500	0,8400	0,8300	0,8200	0,8100	20
19	0,8508	0,8409	0,8308	0,8209	0,8108	19
18	0,8517	0,8417	0,8318	0,8217	0,8116	18
17	0,8526	0,8426	0,8326	0,8225	0,8124	17
16	0,8535	0,8434	0,8334	0,8233	0,8132	16
15	0,8543	0,8443	0,8342	0,8241	0,8140	15
14	0,8552	0,8451	0,8350	0,8249	0,8149	14
13	0,8560	0,8459	0,8359	0,8257	0,8157	13
12	0,8569	0,8468	0,8367	0,8266	0,8164	12
11	0,8578	0,8476	0,8375	0,8274	0,8172	11
10	0,8586	0,8485	0,8384	0,8282	0,8180	10
9	0,8595	0,8493	0,8392	0,8290	0,8188	9
8	0,8603	0,8502	0,8400	0,8298	0,8196	8
7	0,8612	0,8510	0,8408	0,8306	0,8204	7
6	0,8620	0,8518	0,8416	0,8314	0,8212	6
+5	0,8629	0,8526	0,8424	0,8322	0,8220	+5
4	0,8637	0,8534	0,8132	0,8330	0,8228	4
3	0,8645	0,8542	0,8440	0,8338	0,8236	3
2	0,8653	0,8550	0,8148	0,8346	0,8244	2
1	0,8661	0,8558	0,8456	0,8354	0,8251	1
0	0,8669	0,8567	0,8464	0,8361	0,8258	0
-1	0,8678	0,8575	0,8472	0,8369	0,8266	-1
2	0,8686	0,8583	0,8480	0,8377	0,8274	2
3	0,8694	0,8591	0,8488	0,8385	0,8281	3
4	0,8702	0,8599	0,8496	0,8392	0,8289	4
5	0,8710	0,8607	0,8504	0,8400	0,8296	5
6	0,8718	0,8614	0,8511	0,8408	0,8304	6
7	0,8726	0,8622	0,8518	0,8415	0,8311	7
8	0,8734	0,8630	0,8526	0,8422	0,8318	8
9	0,8742	0,8638	0,8534	0,8430	0,8326	9
10	0,8750	0,8646	0,8542	0,8437	0,8333	10
11	0,8758	0,8654	0,8550	0,8445	0,8341	11
12	0,8767	0,8662	0,8558	0,8454	0,8348	12
13	0,8775	0,8670	0,8566	0,8461	0,8356	13

14	0,8783	0,8678	0,8574	0,8469	0,8364	14
15	0,8791	0,8686	0,8582	0,8477	0,8371	15
16	0,8799	0,8694	0,8590	0,8484	0,8379	16
17	0,8807	0,8702	0,8597	0,8492	0,8386	17
18	0,8815	0,8710	0,8605	0,8500	0,8394	18
19	0,8823	0,8718	0,8613	0,8507	0,8401	19
20	0,8831	0,8726	0,8620	0,8514	0,8409	20
21	0,8840	0,8734	0,8628	0,8522	0,8417	21
22	0,8848	0,8742	0,8635	0,8530	0,8424	22
23	0,8856	0,8750	0,8643	0,8537	0,8431	23
24	0,8864	0,8758	0,8651	0,8545	0,8438	24
25	0,8872	0,8765	0,8659	0,8553	0,8446	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	80	79	78	77	76	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,7838	0,7740	0,7643	0,7546	0,7449	+40
39	0,7847	0,7749	0,7652	0,7554	0,7457	39
38	0,7855	0,7757	0,7660	0,7562	0,7464	38
37	0,7863	0,7765	0,7668	0,7570	0,7472	37
36	0,7871	0,7773	0,7675	0,7577	0,7480	36
35	0,7879	0,7781	0,7683	0,7585	0,7487	35
34	0,7887	0,7789	0,7691	0,7593	0,7495	34
33	0,7895	0,7797	0,7698	0,7601	0,7503	33
32	0,7903	0,7805	0,7706	0,7608	0,7510	32
31	0,7911	0,7813	0,7714	0,7616	0,7518	31
30	0,7919	0,7821	0,7722	0,7624	0,7526	30
29	0,7927	0,7829	0,7730	0,7631	0,7533	29
28	0,7935	0,7837	0,7738	0,7639	0,7540	28
27	0,7943	0,7845	0,7746	0,7647	0,7548	27
26	0,7952	0,7853	0,7754	0,7654	0,7555	26
25	0,7960	0,7861	0,7762	0,7662	0,7563	25
24	0,7968	0,7868	0,7769	0,7670	0,7570	24
23	0,7976	0,7876	0,7776	0,7677	0,7578	23
22	0,7984	0,7884	0,7784	0,7685	0,7585	22
21	0,7992	0,7892	0,7792	0,7692	0,7592	21
20	0,8000	0,7900	0,7800	0,7700	0,7600	20
19	0,8008	0,7908	0,7808	0,7707	0,7607	19
18	0,8016	0,7916	0,7816	0,7715	0,7614	18
17	0,8024	0,7923	0,7823	0,7722	0,7622	17
16	0,8032	0,7931	0,7830	0,7730	0,7630	16
15	0,8040	0,7939	0,7838	0,7738	0,7637	15
14	0,8048	0,7947	0,7846	0,7745	0,7644	14
13	0,8056	0,7955	0,7854	0,7753	0,7652	13
12	0,8063	0,8962	0,7861	0,7760	0,7659	12
11	0,8071	0,7970	0,7869	0,7768	0,7666	11
10	0,8079	0,7978	0,7877	0,7775	0,7673	10
9	0,8087	0,7986	0,7884	0,7782	0,7680	9
8	0,8095	0,7993	0,7892	0,7790	0,7688	8
7	0,8103	0,8001	0,7899	0,7797	0,7695	7
6	0,8111	0,8008	0,7906	0,7804	0,7702	6
5	0,8119	0,8016	0,7914	0,7812	0,7710	+5
4	0,8126	0,8024	0,7922	0,7819	0,7717	4
3	0,8134	0,8031	0,7928	0,7826	0,7724	3
2	0,8141	0,8038	0,7935	0,7833	0,7731	2
1	0,8148	0,8046	0,7943	0,7840	0,7738	1
0	0,8156	0,8053	0,7950	0,7818	0,7745	0
-1	0,8163	0,8061	0,7958	0,7855	0,7752	-1
2	0,8170	0,8068	0,7965	0,7862	0,7759	2
3	0,8178	0,8075	0,7972	0,7869	0,7766	3
4	0,8185	0,8082	0,7979	0,7876	0,7773	4
5	0,8193	0,8089	0,7986	0,7883	0,7779	5
6	0,8200	0,8096	0,7993	0,7890	0,7786	6
7	0,8207	0,8104	0,8000	0,7897	0,7793	7
8	0,8215	0,8111	0,8007	0,7903	0,7800	8
o	0,8222	0,8118	0,8015	0,7910	0,7807	9
10	0,8230	0,8126	0,8022	0,7917	0,7814	10
1	0,8237	0,8133	0,8029	0,7924	0,7821	11
12	0,8345	0,8140	0,8036	0,7931	0,7828	12
13	0,8252	0,8148	0,8043	0,7938	0,7835	13

14	0,8260	0,8155	0,8050	0,7945	0,7841	14
15	0,8267	0,8162	0,8057	0,7952	0,7848	15
16	0,8274	0,8169	0,8064	0,7959	0,7855	16
17	0,8281	0,8176	0,8071	0,7966	0,7862	17
18	0,8288	0,8183	0,8078	0,7973	0,7868	18
19	0,8296	0,8191	0,8085	0,7980	0,7875	19
20	0,8303	0,8198	0,8092	0,7987	0,7882	20
21	0,8311	0,8205	0,8099	0,7994	0,7888	21
22	0,8318	0,8212	0,8106	0,8000	0,7895	22
23	0,8325	0,8219	0,8113	0,8007	0,7902	23
24	0,8332	0,8226	0,8120	0,8014	0,7908	24
25	0,8340	0,8233	0,8127	0,8021	0,7915	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	75	74	73	72	71	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,7352	0,7254	0,7156	0,7060	0,6962	+40
39	0,7359	0,7262	0,7164	0,7067	0,6969	39
38	0,7367	0,7269	0,7172	0,7074	0,6976	38
37	0,7374	0,7276	0,7179	0,7081	0,6983	37
36	0,7382	0,7284	0,7186	0,7088	0,6990	36
35	0,7389	0,7291	0,7193	0,7095	0,6997	35
34	0,7397	0,7299	0,7201	0,7103	0,7004	34
33	0,7405	0,7306	0,7208	0,7110	0,7012	33
32	0,7412	0,7314	0,7215	0,7117	0,7019	32
31	0,7420	0,7321	0,7222	0,7124	0,7026	31
30	0,7427	0,7328	0,7230	0,7131	0,7032	30
29	0,7434	0,7336	0,7237	0,7138	0,7039	29
28	0,7442	0,7313	0,7244	0,7145	0,7046	28
27	0,7449	0,7350	0,7251	0,7152	0,7053	27
26	0,7456	0,7357	0,7258	0,7159	0,7060	26
25	0,7464	0,7364	0,7265	0,7165	0,7066	25
24	0,7471	0,7372	0,7272	0,7172	0,7073	24
23	0,7478	0,7379	0,7279	0,7179	0,7080	23
22	0,7485	0,7386	0,7286	0,7186	0,7086	22
21	0,7493	0,7393	0,7293	0,7193	0,7093	21
20	0,7500	0,7400	0,7300	0,7200	0,7100	20
19	0,7507	0,7407	0,7307	0,7207	0,7106	19
18	0,7514	0,7414	0,7314	0,7214	0,7114	18
17	0,7522	0,7422	0,7321	0,7221	0,7120	17
16	0,7529	0,7428	0,7328	0,7227	0,7126	16
15	0,7536	0,7436	0,7335	0,7234	0,7133	15
14	0,7544	0,7443	0,7342	0,7241	0,7140	14
13	0,7551	0,7450	0,7349	0,7248	0,7147	13
12	0,7558	0,7457	0,7356	0,7255	0,7154	12
11	0,7565	0,7464	0,7363	0,7261	0,7160	11
10	0,7572	0,7471	0,7370	0,7268	0,7167	10
9	0,7579	0,7478	0,7376	0,7275	0,7174	9
8	0,7587	0,7485	0,7383	0,7282	0,7181	8
7	0,7594	0,7492	0,7390	0,7288	0,7188	7
6	0,7601	0,7498	0,7397	0,7295	0,7194	6
+5	0,7608	0,7506	0,7404	0,7302	0,7200	+5
4	0,7615	0,7513	0,7410	0,7308	0,7206	4
3	0,7622	0,7520	0,7417	0,7315	0,7212	3
2	0,7629	0,7526	0,7424	0,7321	0,7219	2
1	0,7636	0,7649	0,7430	0,7328	0,7226	1
0	0,7533	0,7546	0,7437	0,7334	0,7232	0
-1	0,7642	0,7656	0,7443	0,7341	0,7238	-1
2	0,7540	0,7553	0,7450	0,7317	0,7245	2
3	0,7663	0,7560	0,7457	0,7354	0,7251	3
4	0,7670	0,7567	0,7463	0,7360	0,7257	4
5	0,7676	0,7573	0,7470	0,7367	0,7264	5
6	0,7683	0,7579	0,7477	0,7373	0,7270	6
7	0,7690	0,7586	0,7483	0,7379	0,7276	7
8	0,7696	0,7593	0,7489	0,7386	0,7282	8
9	0,7703	0,7600	0,7496	0,7392	0,7289	9
10	0,7710	0,7606	0,7502	0,7399	0,7295	10
11	0,7717	0,7612	0,7508	0,7405	0,7301	11
12	0,7724	0,7619	0,7515	0,7411	0,7307	12
13	0,7730	0,7626	0,7522	0,7417	0,7313	13

14	0,7737	0,7632	0,7528	0,7423	0,7319	14
15	0,7743	0,7639	0,7534	0,7430	0,7325	15
16	0,7749	0,7645	0,7541	0,7436	0,7331	16
17	0,7756	0,7651	0,7547	0,7442	0,7337	17
18	0,7763	0,7658	0,7553	0,7448	0,7343	18
19	0,7769	0,7665	0,7559	0,7454	0,7349	19
20	0,7776	0,7671	0,7566	0,7461	0,7355	20
21	0,7783	0,7677	0,7572	0,7467	0,7361	21
22	0,7790	0,7684	0,7578	0,7473	0,7367	22
23	0,7796	0,7690	0,7585	0,7479	0,7373	23
24	0,7803	0,7697	0,7591	0,7485	0,7380	24
25	0,7809	0,7703	0,7597	0,7491	0,7386	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	70	69	68	67	66	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,6865	0,6767	0,6670	0,6573	0,6476	+40
39	0,6872	0,6774	0,6677	0,6579	0,6482	39
38	0,6879	0,6781	0,6684	0,6586	0,6489	38
37	0,6886	0,6788	0,6690	0,6592	0,6495	37
36	0,6893	0,6795	0,6697	0,6599	0,6501	36
35	0,6900	0,6802	0,6704	0,6606	0,6508	35
34	0,6906	0,6808	0,6710	0,6612	0,6514	34
33	0,6913	0,6815	0,6717	0,6618	0,6520	33
32	0,6920	0,6822	0,6723	0,6624	0,6526	32
31	0,6927	0,6828	0,6730	0,6631	0,6533	31
30	0,6934	0,6835	0,6736	0,6637	0,6539	30
29	0,6940	0,6842	0,6743	0,6644	0,6545	29
28	0,6947	0,6848	0,6749	0,6650	0,6551	28
27	0,6954	0,6854	0,6755	0,6656	0,6557	27
26	0,6960	0,6861	0,6762	0,6667	0,6563	26
25	0,6967	0,6868	0,6768	0,6668	0,6569	25
24	0,6974	0,6874	0,6774	0,6675	0,6576	24
23	0,6980	0,6880	0,6781	0,6682	0,6582	23
22	0,6987	0,6887	0,6787	0,6688	0,6588	22
21	0,6993	0,6894	0,6794	0,6694	0,6594	21
20	0,7000	0,6900	0,6800	0,6700	0,6600	20
19	0,7006	0,6906	0,6806	0,6706	0,6606	19
18	0,7013	0,6913	0,6813	0,6712	0,6612	18
17	0,7020	0,6920	0,6819	0,6718	0,6618	17
16	0,7026	0,6926	0,6825	0,6724	0,6624	16
15	0,7033	0,6932	0,6832	0,6731	0,6630	15
14	0,7040	0,6939	0,6838	0,6737	0,6636	14
13	0,7046	0,6945	0,6844	0,6743	0,6642	13
12	0,7053	0,6952	0,6850	0,6749	0,6648	12
11	0,7059	0,6958	0,6857	0,6755	0,6654	11
10	0,7066	0,6964	0,6863	0,6761	0,6660	10
9	0,7072	0,6970	0,6869	0,6767	0,6666	9
8	0,7079	0,6977	0,6875	0,6774	0,6672	8
7	0,7085	0,6984	0,6882	0,6780	0,6678	7
6	0,7092	0,6990	0,6888	0,6786	0,6684	6
+5	0,7098	0,6996	0,6894	0,6792	0,6690	+5
4	0,7104	0,7002	0,6900	0,6798	0,6696	4
3	0,7110	0,7008,	0,6906	0,6804	0,6702	3
2	0,7117	0,7014	0,6912	0,6810	0,6708	2
1	0,7123	0,7020	0,6918	0,6816	0,6714	1
0	0,7130	0,7027	0,6924	0,6822	0,6719	0
-1	0,7136	0,7033	0,6930	0,6828	0,6725	-1
2	0,7142	0,7039	0,6936	0,6833	0,6731	2
3	0,7148	0,7045	0,6942	0,6839	0,6737	3
4	0,7154	0,7051	0,6948	0,6845	0,6742	4
5	0,7160	0,7057	0,6954	0,6851	0,6748	5
6	0,7166	0,7063	0,6960	0,6856	0,6754	6
7	0,7172	0,7069	0,6965	0,6862	0,6759	7
8	0,7179	0,7075	0,6971	0,6868	0,6765	8
9	0,7185	0,7081	0,6977	0,6874	0,6771	9
10	0,7191	0,7087	0,6983	0,6880	0,6776	10
11	0,7197	0,7093	0,6989	0,6886	0,6782	11
12	0,7203	0,7099	0,6995	0,6891	0,6787	12
13	0,7209	0,7105	0,7000	0,6896	0,6792	13



14	0,7215	0,7111	0,7006	0,6902	0,6798	14
15	0,7221	0,7116	0,7012	0,6907	0,6803	15
16	0,7227	0,7122	0,7017	0,6913	0,6808	16
17	0,7233	0,7128	0,7023	0,6919	0,6814	17
18	0,7239	0,7134	0,7029	0,6924	0,6819	18
19	0,7244	0,7140	0,7035	0,6930	0,6825	19
20	0,7250	0,7146	0,7040	0,6935	0,6830	20
21	0,7256	0,7151	0,7046	0,6941	0,6836	21
22	0,7262	0,7157	0,7052	0,6946	0,6841	22
23	0,7268	0,7163	0,7057	0,6952	0,6847	23
24	0,7274	0,7168	0,7063	0,6958	0,6852	24
25	0,7280	0,7174	0,7068	0,6963	0,6858	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	65	64	63		61	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,6378	0,6281	0,6183	0,6086	0,5988	+40
39	0,6384	0,6287	0,6189	0,6092	0,5994	39
38	0,6390	0,6293	0,6195	0,6098	0,6000	38
37	0,6396	0,6299	0,6201	0,6104	0,6006	37
36	0,6402	0,6305	0,6207	0,6109	0,6011	36
35	0,6409	0,6311	0,6213	0,6115	0,6017	35
34	0,6415	0,6317	0,6219	0,6121	0,6023	34
33	0,6421	0,6323	0,6225	0,6127	0,6028	33
32	0,6427	0,6329	0,6231	0,6132	0,6034	32
31	0,6433	0,6335	0,6237	0,6138	0,6040	31
30	0,6439	0,6311	0,6243	0,6144	0,6045	30
29	0,6446	0,6347	0,6248	0,6149	0,6051	29
28	0,6452	0,6353	0,6254	0,6155	0,6056	28
27	0,6458	0,6359	0,6260	0,6161	0,6062	27
26	0,6464	0,6365	0,6266	0,6166	0,6067	26
25	0,6470	0,6371	0,6272	0,6172	0,6073	25
24	0,6476	0,6377	0,6277	0,6178	0,6078	24
23	0,6482	0,6382	0,6283	0,6183	0,6083	23
22	0,6488	0,6388	0,6288	0,6189	0,6089	22
21	0,6494	0,6394	0,6294	0,6194	0,6094	21
20	0,6500	0,6400	0,6300	0,6200	0,6100	20
19	0,6506	0,6406	0,6306	0,6206	0,6105	19
18	0,6512	0,6412	0,6312	0,6211	0,6111	18
17	0,6518	0,6417	0,6317	0,6217	0,6116	17
16	0,6524	0,6423	0,6323	0,6222	0,6122	16
15	0,6530	0,6429	0,6329	0,6228	0,6127	15
14	0,6536	0,6435	0,6334	0,6233	0,6132	14
13	0,6542	0,6441	0,6340	0,6239	0,6138	13
12	0,6547	0,6446	0,6345	0,6244	0,6143	12
11	0,6553	0,6452	0,6351	0,6250	0,6149	11
10	0,6559	0,6458	0,6356	0,6255	0,6154	10
9	0,6565	0,6464	0,6362	0,6261	0,6159	9
8	0,6571	0,6469	0,6368	0,6266	0,6165	8
7	0,6577	0,6475	0,6374	0,6272	0,6170	7
6	0,6582	0,6481	0,6379	0,6277	0,6176	6
+5	0,6588	0,6486	0,6385	0,6283	0,6181	+5
4	0,6594	0,6492	0,6390	0,6288	0,6186	4
3	0,6600	0,6498	0,6396	0,6293	0,6191	3
2	0,6605	0,6503	0,6401	0,6299	0,6196	2
1	0,6611	0,6509	0,6406	0,6304	0,6201	1
0	0,6617	0,6514	0,6412	0,6309	0,6207	0
-1	0,6622	0,6520	0,6417	0,6314	0,6212	-1
2	0,6628	0,6525	0,6422	0,6320	0,6217	2
3	0,6634	0,6530	0,6428	0,6325	0,6222	3
4	0,6639	0,6536	0,6433	0,6330	0,6227	4
5	0,6645	0,6542	0,6438	0,6335	0,6232	5
6	0,6650	0,6547	0,6444	0,6340	0,6237	6
7	0,6655	0,6552	0,6449	0,6346	0,6242	7
8	0,6661	0,6558	0,6454	0,6351	0,6247	8
9	0,6667	0,6563	0,6460	0,6356	0,6252	9
10	0,6672	0,6569	0,6465	0,6361	0,6257	10
11	0,6678	0,6574	0,6470	0,6366	0,6262	11
12	0,6683	0,6579	0,6475	0,6371	0,6267	12
13	0,6688	0,6584	0,6480	0,6376	0,6272	13

14	0,6693	0,6589	0,6485	0,6381	0,6277	14
15	0,6699	0,6594	0,6490	0,6386	0,6282	15
16	0,6704	0,6600	0,6495	0,6391	0,6286	16
17	0,6710	0,6605	0,6500	0,6396	0,6291	17
18	0,6715	0,6610	0,6505	0,6401	0,6296	18
19	0,6720	0,6616	0,6511	0,6406	0,6301	19
20	0,6726	0,6621	0,6516	0,6411	0,6306	20
21	0,6731	0,6626	0,6521	0,6416	0,6311	21
22	0,6736	0,6631	0,6526	0,6421	0,6316	22
23	0,6742	0,6636	0,6531	0,6426	0,6321	23
24	0,6747	0,6641	0,6536	0,6431	0,6325	24
25	0,6752	0,6647	0,6541	0,6436	0,6330	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	60	59	58	57	56	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,5891	0,5794	0,5696	0,5598	0,5501	+40
39	0,5897	0,5799	0,5702	0,5604	0,5506	39
38	0,5902	0,5805	0,5707	0,5609	0,5511	38
37	0,5908	0,5810	0,5712	0,5614	0,5516	37
36	0,5913	0,5816	0,5718	0,5619	0,5521	36
35	0,5919	0,5821	0,5723	0,5624	0,5526	35
34	0,5924	0,5826	0,5728	0,5630	0,5531	34
33	0,5930	0,5832	0,5734	0,5635	0,5536	33
32	0,5936	0,5837	0,5739	0,5640	0,5541	32
31	0,5941	0,5842	0,5744	0,5645	0,5546	31
30	0,5946	0,5848	0,5749	0,5650	0,5551	30
29	0,5952	0,5853	0,5754	0,5655	0,5556	29
28	0,5957	0,5858	0,5759	0,5660	0,5561	28
27	0,5962	0,5863	0,5761	0,5665	0,5566	27
26	0,5968	0,5869	0,5769	0,5670	0,5571	26
25	0,5973	0,5874	0,5774	0,5675	0,5576	25
24	0,5979	0,5879	0,5780	0,5680	0,5581	24
23	0,5984	0,5884	0,5785	0,5685	0,5585	23
22	0,5989	0,5889	0,5790	0,5690	0,5590	22
21	0,5995	0,5895	0,5795	0,5695	0,5595	21
20	0,6000	0,5900	0,5800	0,5700	0,5600	20
19	0,6005	0,5905	0,5805	0,5705	0,5605	19
18	0,6011	0,5910	0,5810	0,5710	0,5610	18
17	0,6016	0,5916	0,5815	0,5715	0,5615	17
16	0,6021	0,5921	0,5820	0,5720	0,5619	16
15	0,6026	0,5926	0,5825	0,5725	0,5624	15
14	0,6032	0,5931	0,5830	0,5730	0,5629	14
13	0,6037	0,5936	0,5835	0,5735	0,5634	13
12	0,6042	0,5941	0,5840	0,5739	0,5638	12
11	0,6048	0,5946	0,5845	0,5744	0,5643	11
10	0,6053	0,5951	0,5850	0,5749	0,5648	10
9	0,6058	0,5956	0,5855	0,5754	0,5653	9
8	0,6063	0,5962	0,5860	0,5758	0,5657	8
7	0,6069	0,5967	0,5865	0,5763	0,5662	7
6	0,6074	0,5972	0,5870	0,5768	0,5667	6
+5	0,6079	0,5977	0,5875	0,5773	0,5671	+3
4	0,6084	0,5982	0,5880	0,5778	0,5676	4
3	0,6089	0,5987	0,5885	0,5782	0,5680	3
2	0,6094	0,5992	0,5890	0,5787	0,5685	2
1	0,6099	0,5997	0,5894	0,5792	0,5690	1
0	0,6104	0,6002	0,5899	0,5797	0,5694	0
-1	0,6109	0,6006	0,5904	0,5801	0,5698	
2	0,6114	0,6011	0,5908	0,5805	0,5703	2
3	0,6119	0,6016	0,5913	0,5810	0,5707	3
4	0,6124	0,6021	0,5918	0,5815	0,5712	4
5	0,6129	0,6026	0,5923	0,5819	0,5717	5
6	0,6134	0,6030	0,5927	0,5824	0,5721	6
7	0,6139	0,6035	0,5932	0,5828	0,5725	7
8	0,6144	0,6040	0,5937	0,5833	0,5729	8
9	0,6149	0,6045	0,5941	0,5838	0,5734	9
10	0,6153	0,6050	0,5946	0,5842	0,5738	10
11	0,6158	0,6054	0,5951	0,5847	0,5743	11
12	0,6163	0,6059	0,5955	0,5851	0,5747	12
13	0,6168	0,6063	0,5959	0,5855	0,5751	13

14	0,6173	0,6068	0,5964	0,5860	0,5756	14
15	0,6177	0,6073	0,5968	0,5864	0,5760	15
16	0,6182	0,6078	0,5973	0,5869	0,5764	16
17	0,6187	0,6082	0,5978	0,5873	0,5768	17
18	0,6192	0,6087	0,5982	0,58*8	0,5773	18
19	0,6196	0,6092	0,5987	0,5882	0,5778	19
20	0,6201	0,6096	0,5991	0,5886	0,5782	20
21	0,6206	0,6101	0,5996,	0,5891	0,5786	21
22	0,6211	0,6105	0,6000	0,5895	0,5790	22
23	0,6215	0,6110	0,6005	0,5899	0,5795	23
24	0,6220	0,6115	0,6009	0,5904	0,5799	24
25	0,6225	0,6120	0,6014	0,5908	0,5803	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	55	54	53	52	51	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,5403	0,5306	0,5208	0,5111	0,5013	+40
39	0,5408	0,5311	0,5213	0,5116	0,5018	39
38	0,5413	0,5316	0,5218	0,5120	0,5023	38
37	0,5418	0,5320	0,5222	0,5125	0,5027	37
36	0,5423	0,5325	0,5227	0,5129	0,5031	36
35	0,5428	0,5330	0,5232	0,5134	0,5035	35
34	0,5433	0,5335	0,5237	0,5138	0,5039	34
33	0,5438	0,5339	0,5241	0,5143	0,5044	33
32	0,5442	0,5344	0,5246	0,5147	0,5049	32
31	0,5447	0,5349	0,5250	0,5152	0,5054	31
30	0,5452	0,5354	0,5255	0,5156	0,5058	30
29	0,5457	0,5358	0,5260	0,5161	0,5062	29
28	0,5462	0,5363	0,5264	0,5165	0,5066	28
27	0,5467	0,5368	0,5268	0,5169	0,5070	27
26	0,5472	0,5372	0,5273	0,5174	0,5075	26
25	0,5476	0,5377	0,5278	0,5178	0,5079	25
21	0,5481	0,5382	0,5282	0,5182	0,5084	24
23	0,5486	0,5386	0,5286	0,5187	0,5088	23
22	0,5490	0,5391	0,5291	0,5191	0,5092	22
21	0,5495	0,5395	0,5296	0,5196	0,5096	21
20	0,5500	0,5400	0,5300	0,5200	0,5100	20
19	0,5505	0,5405	0,5304	0,5204	0,5105	19
18	0,5510	0,5409	0,5309	0,5209	0,5109	18
17	0,5514	0,5414	0,5314	0,5213	0,5113	17
16	0,5518	0,5418	0,5318	0,5217	0,5117	16
15	0,5523	0,5423	0,5322	0,5222	0,5121	15
14	0,5528	0,5427	0,5326	0,5226	0,5125	14
13	0,5533	0,5432	0,5331	0,5230	0,5129	13
12	0,5537	0,5436	0,5335	0,5234	0,5133	12
11	0,5542	0,5441	0,5340	0,5239	0,5138	11
10	0,5547	0,5446	0,5344	0,5243	0,5142	10
9	0,5552	0,5450	0,5348	0,5247	0,5146	9
8	0,5556	0,5454	0,5352	0,5251	0,5150	8
7	0,5560	0,5459	0,5357	0,5255	0,5154	7
6	0,5565	0,5463	0,5362	0,5260	0,5158	6
+5	0,5569	0,5468	0,5366	0,5264	0,5162	+5
4	0,5574	0,5472	0,5370	0,5268	0,5166	4
3	0,5578	0,5476	0,5374	0,5272	0,5170	3
2	0,5582	0,5480	0,5378	0,5276	0,5174	2
1	0,5587	0,5485	0,5382	0,5280	0,5178	1
0	0,5592	0,5489	0,5386	0,5284	0,5181	0
-1	0,5595	0,5493	0,5390	0,5288	0,5185	-1
2	0,5600	0,5497	0,5394	0,5291	0,5188	2
3	0,5604	0,5501	0,5398	0,5295	0,5192	3
4	0,5609	0,5506	0,5402	0,5299	0,5196	4
5	0,5613	0,5510	0,5406	0,5303	0,5200	5
6	0,5618	0,5514	0,5411	0,5307	0,5204	6
7	0,5622	0,5518	0,5415	0,5311	0,5208	7
8	0,5626	0,5522	0,5419	0,5315	0,5211	8
9	0,5630	0,5526	0,5423	0,5319	0,5215	9
10	0,5634	0,5530	0,5427	0,5323	0,5219	10
11	0,5639	0,5535	0,5431	0,5327	0,5223	11
12	0,5643	0,5539	0,5435	0,5331	0,5227	12
13	0,5647	0,5543	0,5439	0,5335	0,5230	13
14	0,5651	0,5547	0,5443	0,5339	0,5234	14
15	0,5655	0,5551	0,5447	0,5343	0,5238	15
16	0,5659	0,5555	0,5451	0,5346	0,5242	16
17	0,5664	0,5559	0,5455	0,5350	0,5246	17
18	0,5668	0,5563	0,5459	0,5354	0,5249	18
19	0,5673	0,5567	0,5462	0,5358	0,5253	19
20	0,5677	0,5571	0,5466	0,5362	0,5256	20
21	0,5681	0,5576	0,5470	0,5366	0,5260	21
22	0,5685	0,5580	0,5474	0,5370	0,5264	22
23	0,5689	0,5584	0,5478	0,5373	0,5267	23
24	0,5694	0,5588	0,5482	0,5377	0,5271	24
25	0,5698	0,5592	0,5486	0,5381	0,5275	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	50	49	48	47	46	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,4916	0,4818	0,4721	0,4624	0,4526	+40
39	0,4920	0,4822	0,4725	0,4628	0,4530	39
38	0,4924	0,4826	0,4729	0,4631	0,4534	38
37	0,4928	0,4830	0,4733	0,4635	0,4538	37
36	0,4933	0,4834	0,4737	0,4639	0,1542	36
35	0,4938	0,4839	0,4741	0,4643	0,4546	35
34	0,4942	0,4844	0,4745	0,4647	0,4550	34
33	0,4946	0,4848	0,4749	0,4651	0,4553	33
32	0,4950	0,4852	0,4753	0,4655	0,4557	32
31	0,4955	0,4856	0,4757	0,4659	0,4561	31
30	0,4959	0,4860	0,4761	0,4663	0,4564	30
29	0,4963	0,4864	0,4765	0,4666	0,4567	29
28	0,4967	0,4868	0,4769	0,4669	0,4570	28
27	0,4971	0,4872	0,4773	0,4673	0,4574	27
26	0,4975	0,4876	0,4776	0,4677	0,4578	26
25	0,4979	0,4880	0,4780	0,4681	0,4582	25
24	0,4984	0,4884	0,4784	0,4684	0,4586	24
23	0,4988	0,4888	0,4788	0,4688	0,4590	23
22	0,4992	0,4892	0,4792	0,4692	0,4593	22
21	0,4996	0,4896	0,4796	0,4696	0,4597	21
20	0,5000	0,1900	0,4800	0,4700	0,4600	20
19	0,5004	0,4904	0,4804	0,4704	0,4604	19
18	0,5008	0,4908	0,4808	0,4708	0,4608	18
17	0,5012	0,4912	0,4812	0,4712	0,4612	17
16	0,5016	0,4916	0,4816	0,4715	0,4615	16
15	0,5020	0,4920	0,4819	0,4718	0,4618	15
14	0,5024	0,4924	0,4823	0,4721	0,4621	14
13	0,5028	0,4928	0,4827	0,4725	0,4624	13
12	0,5032	0,4932	0,4831	0,4729	0,4628	12
11	0,5036	0,4936	0,4835	0,4733	0,4631	11
10	0,5040	0,4939	0,4838	0,4736	0,4635	10
9	0,5014,	0,4942	0,4841	0,4739	0,4638	9
8	0,5048	0,4946	0,4845	0,4743	0,4642	8
7	0,5052	0,4950	0,4849	0,4747	0,4646	7
6	0,5056	0,4954	0,4853	0,4751	0,4649	6
+5	0,5060	0,4958	0,4856	0,4754	0,4652	+5
4	0,5064	0,4962	0,4859	0,4757	0,4655	4
3	0,5068	0,4966	0,4863	0,4761	0,4658	3
2	0,5071	0,4970	0,4867	0,4765	0,4662	2
1	0,5075	0,4973	0,4870	0,4768	0,4665	1
0	0,5078	0,4970	0,4873	0,4771	0,4668	0
-1	0,5082	0,4979	0,4876	0,4774	0,4671	-1
2	0,5086	0,4983	0,4880	0,4777	0,4674	2
3	0,5089	0,4987	0,4884	0,4780	0,4677	3
4	0,5093	0,4990	0,4887	0,4784	0,4681	4
5	0,5097	0,4993	0,4890	0,4787	0,4684	5
6	0,5101	0,4997	0,4894	0,4790	0,4687	6
7	0,5104	0,5001	0,4897	0,4793	0,4690	7
8	0,510,3	0,5004	0,4901	0,4797	0,4693	8
9	0,5111	0,5008	0,4904	0,4800	0,4696	9
10	0,5115	0,5011	0,4907	0,4803	0,4699	10
11	0,5119	0,5015	0,4911	0,4806	0,4702	11
12	0,5123	0,5018	0,4914	0,4810	0,4706	12
13	0,5126	0,5022	0,4917	0,4813	0,4709	13
14	0,5130	0,5025	0,4921	0,4816	0,4712	14
15	0,5133	0,5029	0,4925	0,4820	0,4716	15
16	0,5137	0,5032	0,4928	0,4823	0,4719	16
17	0,5141	0,5036	0,4931	0,4827	0,4722	17
18	0,5144	0,5039	0,4934	0,4830	0,4725	18
19	0,5148	0,5043	0,4938	0,4833	0,4728	19
20	0,5152	0,5047	0,4941	0,4836	0,4731	20
21	0,5155	0,5050	0,4945	0,4840	0,4734	21
22	0,5159	0,5053	0,4948	0,4843	0,4737	22
23	0,5162	0,5057	0,4951	0,4846	0,4740	23
24	0,5166	0,5060	0,4954	0,4849	0,4743	24
25	0,5169	0,5064	0,4958	0,4852	0,4746	25

Ҳарорат, °С	20° С даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °С
	45	44	43	42	41	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,4428	0,4331	0,4233	0,4136	0,4038	+40
39	0,4432	0,4334	0,4237	0,4139	0,4042	39
38	0,4436	0,4338	0,4240	0,4112	0,4045	38
37	0,4440	0,4342	0,4244	0,4145	0,4048	37
36	0,4443	0,4345	0,4247	0,4148	0,4051	36
35	0,4447	0,4349	0,4251	0,4152	0,4054	35
34	0,4451	0,4352	0,4254	0,4155	0,4057	34
33	0,4454	0,4356	0,4258	0,4159	0,4060	33
32	0,4458	0,4359	0,4261	0,4162	0,4063	32
31	0,4461	0,4363	0,4264	0,4165	0,4066	31
30	0,4465	0,4366	0,4267	0,4168	0,4069	30
29	0,4468	0,4370	0,4270	0,4171	0,4072	29
28	0,4472	0,4373	0,4274	0,4174	0,4075	28
27	0,4476	0,4377	0,4277	0,4177	0,4078	27
26	0,4479	0,4380	0,4280	0,4180	0,4081	26
25	0,4482	0,4383	0,4284	0,4184	0,4084	25
24	0,4486	0,4387	0,4287	0,4187	0,4087	24
23	0,4490	0,4390	0,4291	0,4190	0,4090	23
22	0,4494	0,4394	0,4294	0,4194	0,4094	22
21	0,4497	0,4397	0,4297	0,4197	0,4097	21
20	0,4500	0,4400	0,4300	0,4200	0,4100	20
19	0,4503	0,4403	0,4304	0,4203	0,4103	19
18	0,4507	0,4406	0,4307	0,4206	0,4106	18
17	0,4511	0,4410	0,4310	0,4209	0,4108	17
16	0,4514	0,4413	0,4313	0,4212	0,4111	16
15	0,4517	0,4416	0,4316	0,4215	0,4114	15
14	0,4520	0,4419	0,4319	0,4218	0,4117	14
13	0,4523	0,4422	0,4322	0,4221	0,4119	13
12	0,4527	0,4425	0,4325	0,4224	0,4122	12
11	0,4530	0,4428	0,4328	0,4227	0,4125	11
10	0,4534	0,4432	0,4331	0,4230	0,4128	10
9	0,4537	0,4435	0,4334	0,4233	0,4131	9
8	0,4540	0,4439	0,4337	0,4236	0,4134	8
7	0,4543	0,4442	0,4340	0,4238	0,4136	7
6	0,4549	0,4445	0,4343	0,4240	0,4139	6
+5	0,4550	0,4448	0,4346	0,4244	0,4142	+5
4	0,4553	0,4451	0,4349	0,4247	0,4145	4
3	0,4556	0,4454	0,4352	0,4249	0,4147	3
2	0,4559	0,4457	0,4355	0,4252	0,4150	2
1	0,4562	0,4460	0,4358	0,4255	0,4152	1
0	0,4565	0,4463	0,4360	0,4257	0,4155	0
-1	0,4568	0,4465	0,4363	0,4260	0,4157	-1
2	0,4571	0,4468	0,4365	0,4263	0,4160	2
3	0,4574	0,4471	0,4368	0,4265	0,4162	3
4	0,4577	0,4474	0,4371	0,4268	0,4165	4
5	0,4580	0,4477	0,4374	0,4271	0,4167	5
6	0,4583	0,4480	0,4377	0,4273	0,4170	6
7	0,4586	0,4483	0,4379	0,4276	0,4172	7
8	0,4589	0,4486	0,4382	0,4278	0,4175	8
9	0,4593	0,4489	0,4385	0,4281	0,4177	9
10	0,4596	0,4491	0,4388	0,4284	0,4180	10
11	0,4599	0,4494	0,4390	0,4286	0,4182-	11
12	0,4602	0,4497	0,4393	0,4289	0,4185	12
13	0,4605	0,4500	0,4396	0,4292	0,4187	13
14	0,4608	0,4503	0,1399	0,4294	0,4190	14
15	0,4611	0,4506	0,4402	0,4297	0,4193	15
16	0,4614	0,4509	0,4404	0,4300	0,4195	16
17	0,4617	0,4512	0,4407	0,4302	0,4197	17
18	0,4620	0,4515	,0,4410	0,4305	0,4200	18
19	0,4623	0,4518	0,4412	0,4307	0,4202	19
20	0,4626	0,4520	0,4415	0,4310	0,4205	20
21	0,4629	0,4523	0,4418	0,4313	0,4207	21
22	0,4632	,0,4526	0,4420	0,4315	0,4209	22
23	0,4635	0,4529	0,4423	0,4317	0,4212	23
24	0,4638	0,4532	0,4426	0,4320	0,4214	24
25	0,4641	0,4534	0,4429	0,4323	0,4217	25



Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	40	39	38	37	36	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,3941	0,3843	0,3745	0,3648	0,3550	+40
39	0,3944	0,3846	0,3748	0,3651	0,3553	39
38	0,3947	0,3849	0,3751	0,3653	0,3555	38
37	0,3950	0,3852	0,3754	0,3656	0,3558	37
36	0,3953	0,3855	0,3757	0,3659	0,3561	36
35	0,3956	0,3858	0,3760	0,3662	0,3563	35
34	0,3959	0,3861	0,3763	0,3664	0,3566	34
33	0,3962	0,3864	0,3766	0,3667	0,3568	33
32	0,3965	0,3867	0,3769	0,3670	0,3571	32
31	0,3968	0,3870	0,3772	0,3672	0,3573	31
30	0,3971	0,3872	0,3774	0,3675	0,3576	30
29	0,3974	0,3875	0,3776	0,3677	0,3578	29
28	0,3977	0,3877	0,3779	0,3680	0,3581	28
27	0,3980	0,3880	0,3782	0,3682	0,3583	27
26	0,3983	0,3883	0,3784	0,3685	0,3586	26
25	0,3986	0,3886	0,3787	0,3688	0,3588	25
24	0,3989	0,3889	0,3790	0,3690	0,3591	24
23	0,3992	0,3892	0,3792	0,3693	0,3593	23
22	0,3995	0,3895	0,3795	0,3695	0,3595	22
21	0,3997	0,3898	0,3797	0,3698	0,3598	21
20	0,4000	0,3900	0,3800	0,3700	0,3600	20
19	0,4002	0,3903	0,3802	0,3702	0,3602	19
18	0,4005	0,3905	0,3805	0,3705	0,3605	18
17	0,4008	0,3907	0,3807	0,3707	0,3607	17
16	0,4011	0,3910	0,3810	0,3710	0,3609	16
15	0,4014	0,3913	0,3813	0,3712	0,3611	15
14	0,4017	0,3915	0,3815	0,3714	0,3613	14
13	0,4019	0,3917	0,3817	0,3717	0,3616	13
12	0,4021	0,3920	0,3819	0,3719	0,3618	12
11	0,4024	0,3923	0,3822	0,3721	0,3620	11
10	0,4027	0,3926	0,3825	0,3723	0,3622	10
9	0,4030	0,3928	0,3827	0,3726	0,3624	9
8	0,4033	0,3931	0,3830	0,3728	0,3626	8
7	0,4035	0,3934	0,3832	0,3730	0,3628	7
6	0,4038	0,3936	0,3834	0,3732	0,3631	6
+5	0,4040	0,3938	0,3836	0,3735	0,3633	+5
4	0,4043	0,3941	0,3839	0,3737	0,3635	4
3	0,4045	0,3943	0,3841	0,3739	0,3637	3
2	0,4048	0,3945	0,3843	0,3741	0,3639	2
1	0,4050	0,3948	0,3845	0,3743	0,3641	1
0	0,4052	0,3950	0,3848	0,3745	0,3643	0
-1	0,4055	0,3952	0,3850	0,3747	0,3645	-1
2	0,4057	0,3954	0,3852	0,3749	0,3646	2
3	0,4060	0,3957	0,3854	0,3751	0,3648	3
4	0,4062	0,3959	0,3856	0,3753	0,3650	4
5	0,4064	0,3961	0,3858	0,3755	0,3652	5
6	0,4067	0,3963	0,3860	0,3757	0,3654	6
5	0,4069	0,3966	0,3862	0,3759	0,3655	5
8	0,4071	0,3968	0,3864	0,3761	0,3657	8
9	0,4074	0,3970	0,3866	0,3763	0,3659	9
10	0,4076	0,3973	0,3869	0,3765	0,3661	10
11	0,4078	0,3975	0,3871	0,3767	0,3663	11
12	0,4081	0,3977	0,3873	0,3769	0,3665	12
13	0,4083	0,3979	0,3875	0,3771	0,3667	13
14	0,4086	0,3982	0,3877	0,3773	0,3669	14
15	0,4088	0,3984	0,3880	0,3775	0,3670	15
16	0,4090	0,3986	0,3882	0,3777	0,3672	16
17	0,4093	0,3988	0,3884	0,3779	0,3674	17
18	0,4095	0,3990	0,3886	0,3780	0,3675	18
19	0,4097	0,3992	0,3888	0,3782	0,3677	19
20	0,4100	0,3995	0,3890	0,3784	0,3679	20
21	0,4102	0,3997	0,3892	0,3786	0,3680	21
22	0,4104	0,3999	0,3894	0,3788	0,3682	22
23	0,4106	0,4001	0,3895	0,3790	0,3684	23
24	0,4109	0,4003	0,3897	0,3791	0,3685	24
25	0,4111	0,4005	0,3899	0,3793	0,3687	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	33	34	33	32	31	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,3452	0,3355	0,3257	0,3159	0,3061	+40
39	0,3155	0,3357	0,3259	0,3162	0,3064	39
38	0,3458	0,3360	0,3262	0,3164	0,3066	38
37	0,3460	0,3362	0,3264	0,3166	0,3068	37
36	0,3463	0,3364	0,3266	0,3168	0,3070	36
35	0,3465	0,3367	0,3268	0,3170	0,3072	35
34	0,3468	0,3370	0,3271	0,3172	0,3074	34
33	0,3470	0,3372	0,3273	0,3174	0,3076	33
32	0,3472	0,3374	0,3275	0,3176	0,3078	32
31	0,3475	0,3376	0,3277	0,3178	0,3080	31
30	0,3477	0,3378	0,3279	0,3180	0,3082	30
29	0,3479	0,3381	0,3282	0,3182	0,3084	29
28	0,3482	0,3383	0,3284	0,3181	0,3085	28
27	0,3184	0,3385	0,3286	0,3186	0,3087	27
26	0,3486	0,3387	0,3288	0,3188	0,3089	26
25	0,3489	0,3389	0,3290	0,3190	0,3091	25
24	0,3491	0,3392	0,3292	0,3192	0,3093	24
23	0,3493	0,3394	0,3294	0,3194	0,3095	23
22	0,3495	0,3396	0,3296	0,3196	0,3096	22
21	0,3498	0,3398	0,3298	0,3198	0,3098	21
20	0,3500	0,3400	0,3300	0,3200	0,3100	20
19	0,3502	0,3402	0,3302	0,3202	0,3102	19
18	0,3504	0,3404	0,3304	0,3204	0,3103	18
17	0,3507	0,3406	0,3306	0,3205	0,3105	17
16	0,3509	0,3408	0,3308	0,3207	0,3107	16
15	0,3511	0,3410	0,3310	0,3209	0,3108	15
14	0,3513	0,3412	0,3312	0,3211	0,3110	14
13	0,3515	0,3414	0,3313	0,3212	0,3112	13
12	0,3517	0,3416	0,3315	0,3214	0,3113	12
11	0,3519	0,3418	0,3317	0,3216	0,3115	11
10	0,3521	0,3420	0,3319	0,3218	0,3116	10
9	0,3523	0,3422	0,3320	0,3219	0,3118	9
8	0,3525	0,3424	0,3323	0,3221	0,3119	8
7	0,3527	0,3426	0,3324	0,3222	0,3121	7
6	0,3529	0,3427	0,3326	0,3224	0,3122	6
+5	0,3531	0,3429	0,3327	0,3225	0,3124	+5
4	0,3533	0,3431	0,3329	0,3227	0,3125	4
3	0,3535	0,3433	0,3330	0,3228	0,3126	3
2	0,3536	0,3434	0,3332	0,3230	0,3128	2
1	0,3538	0,3436	0,3333	0,3231	0,3129	1
0	0,3540	0,3438	0,3335	0,3233	0,3130	0
-1	0,3542	0,3439	0,3337	0,3234	0,3132	-1
2	0,3544	0,3441	0,3338	0,3236	0,3133	2
3	0,3546	0,3443	0,3340	0,3237	0,3134	3
4	0,3547	0,3444	0,3341	0,3239	0,3135	4
5	0,3549	0,3446	0,3343	0,3240	0,3137	5
6	0,3551	0,3447	0,3344	0,3241	0,3138	6
7	0,3552	0,3449	0,3345	0,3242	0,3139	7
8	0,3554	0,3451	0,3347	0,3244	0,3140	8
9	0,3556	0,3452	0,3348	0,3245	0,3141	9
10	0,3557	0,3454	0,3350	0,3246	0,3143	10
11	0,3559	0,3455	0,3351	0,3247	0,3144	11
12	0,3561	0,3457	0,3352	0,3248	0,3145	12
13	0,3562	0,3458	0,3354	0,3250	0,3146	13
14	0,3564	0,3460	0,3355	0,3251	0,3147	14
15	0,3566	0,3461	0,3356	0,3252	0,3148	15
16	0,3567	0,3462	0,3358	0,3253	0,3149	16
17	0,3569	0,3464	0,3359	0,3254	0,3150	17
18	0,3570	0,3465	0,3360	0,3256	0,3151	18
19	0,3572	0,3467	0,3362	0,3257	0,3152	19
20	0,3574	0,3468	0,3363	0,3258	0,3153	20
21	0,3575	0,3469	0,3364	0,3259	0,3154	21
22	0,3576	0,3471	0,3365	0,3260	0,3155	22
23	0,3578	0,3472	0,3366	0,3261	0,3156	23
24	0,3579	0,3474	0,3368	0,3262	0,3157	24
25	0,3581	0,3475	0,3369	0,3263	0,3158	25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт микдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	30	29	28	27	26	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,2964	0,2866	0,2768	0,2670	0,2572	+40
39	0,2966	0,2868	0,2770	0,2672	0,2573	39
38	0,2968	0,2870	0,2772	0,2673	0,2575	38
37	0,2970	0,2872	0,2773	0,2674	0,2576	37
36	0,2972	0,2874	0,2775	0,2676	0,2578	36
35	0,2973	0,2875	0,2777	0,2678	0,2580	35
34	0,2975	0,2876	0,2778	0,2679	0,2581	34
33	0,2977	0,2878	0,2780	0,2681	0,2582	33
32	0,2979	0,2880	0,2782	0,2683	0,2584	32
31	0,2981	0,2882	0,2784	0,2684	0,2585	31
30	0,2983	0,2884	0,2785	0,2686	0,2587	30
29	0,2985	0,2886	0,2786	0,2687	0,2588	29
28	0,2986	0,2887	0,2788	0,2689	0,2590	28
27	0,2988	0,2889	0,2790	0,2690	0,2591	27
26	0,2990	0,2890	0,2791	0,2692	0,2592	26
25	0,2992	0,2892	0,2793	0,3694	0,2594	25
94	0,2993	0,2894	0,2794	0,2695	0,2595	24
23	0,2995	0,2896	0,2796	0,2696	0,2596	23
22	0,2997	0,2897	0,2797	0,2698	0,2598	22
21	0,2998	0,2898	0,2798	0,2699	0,2599	21
20	0,3000	0,2900	0,2800	0,2700	0,2600	20
19	0,3002	0,2902	0,2801	0,2701	0,2601	19
18	0,3003	0,2903	0,2803	0,2702	0,2602	18
17	0,3005	0,2904	0,2804	0,2704	0,2604	17
16	0,3006	0,2906	0,2805	0,2705	0,2605	16
15	0,3008	0,2907	0,2807	0,2706	0,2606	15
14	0,3009	0,2908	0,2808	0,2708	0,2607	14
13	0,3011	0,2910	0,2809	0,2709	0,2608	13
12	0,3012	0,2912	0,2811	0,2710	0,2609	12
11	0,3014	0,2913	0,2812	0,2711	0,2610	11
10	0,3015	0,2914	0,2813	0,2712	0,2611	10
9	0,3017	0,2915	0,2814	0,2713	0,2612	9
8	0,3018	0,2916	0,2815	0,2714	0,2613	8
7	0,3019	0,2918	0,2817	0,2715	0,2614	7
6	0,3021	0,2919	0,2818	0,2716	0,2615	6
+5	0,3022	0,2921	0,2819	0,2717	0,2616	+5
4	0,3023	0,2922	0,2820	0,2718	0,2617	4
3	0,3024	0,2923	0,2821	0,2719	0,2618	3
2	0,3026	0,2924	0,2822	0,2720	0,2618	2
1	0,3027	0,2925	0,2823	0,2721	0,2619	1
0	0,3028	0,2926	0,2824	0,2722	0,2620	0
-1	0,3030	0,2927	0,2825	0,2723	0,2621	-1
2	0,3031	0,2928	0,2826	0,2723	0,2622	2
3	0,3032	0,2929	0,2827	0,2724	0,2622	3
4	0,3033	0,2930	0,2828	0,2725	0,2623	4
5	0,3034	0,2931	0,2829	0,2726	0,2623	5
6	0,3035	0,2932	0,2829	0,2727	0,2624	6
7	0,3036	0,2933	0,2830	0,2727	0,2625	7
8	0,3037	9,2934	0,2831	0,2728	0,2625	8
9	0,3038	0,2935	0,2832	0,2729	0,2626	9
10	0,3039	0,2936	0,2833	0,2730	0,2627	10
11	0,3040	0,2937	0,2833			11
12	0,3041	0,2937	0,2834			12
13	0,3042	0,2938	0,2834			13
14	0,3043	0,2039	0,2835			14
15	0,3044	0,2939	0,2835			15
16	0,3044	0,2940	0,2836			16
17	0,3045	0,2941	0,2836			17
18	0,3046	0,2941	0,2837			18
19	0,3047	0,2942	0,2838			19
20	0,3048	0,2943	0,2838			20
21	0,3049	0,2943	0,2839			21
22						22
23						23
24						24
25						25

Ҳарорат, °C	20° C даги спирт миқдори, % (ҳажм бўйича)					Ҳарорат, °C
	25	24	23	22	21	
	Этил спиртини ҳажмини аниқлаш учун кўпайтмалар					
+40	0,2474	0,2375	0,2277	0,2178	0,2080	+10
39	0,2475	0,2377	0,2278	0,2179	0,2081	39
38	0,2477	0,2378	0,2280	0,2181	0,2082	38
37	0,2478	0,2380	0,2281	0,2182	0,2084	37
36	0,2479	0,2381	0,2282	0,2183	0,2085	36
35	0,2481	0,2382	0,2283	0,2184	0,2086	35
34	0,2482	0,2383	0,2285	0,2186	0,2087	34
33	0,2483	0,2385	0,2286	0,2187	0,2088	33
32	0,2485	0,2386	0,2287	0,2188	0,2089	32
31	0,2486	0,2387	0,2288	0,2189	0,2090	31
30	0,2488	0,2388	0,2289	0,2190	0,2091	30
29	0,2489	0,2390	0,2290	0,2191	0,2092	29
28	0,2490	0,2391	0,2292	0,2192	0,2093	28
27	0,2492	0,2392	0,2293	0,2193	0,2094	27
26	0,2493	0,2393	0,2294	0,2194	0,2095	26
25	0,2494	0,2395	0,2295	0,2195	0,2096	25
24	0,2495	0,2396	0,2296	0,2196	0,2097	24
23	0,2496	0,2397	0,2297	0,2197	0,2097	23
22	0,2498	0,2398	0,2298	0,2198	0,2098	22
21	0,2499	0,2399	0,2299	0,2199	0,2099	21
20	0,2500	0,2400	0,2300	0,2200	0,2100	20
19	0,2501	0,2401	0,2301	0,2201	0,2101	19
18	0,2502	0,2402	0,2302	0,2202	0,2102	18
17	0,2504	0,2403	0,2303	0,2202	0,2102	17
16	0,2505	0,2404	0,2304	0,2203	0,2103	16
15	0,2506	0,2405	0,2305	0,2204	0,2104	15
14	0,2507	0,2406	0,2306	0,2205	0,2104	14
13	0,2508	0,2407	0,2306	0,2205	0,2105	13
12	0,2508	0,2408	0,2307	0,2206	0,2106	12
11	0,2509	0,2409	0,2308	0,2207	0,2106	11
10	0,2510	0,2410	0,2309	0,2208	0,2107	10
9	0,2511	0,2410	0,2309	0,2208	0,2108	9
8	0,2513	0,2411	0,2310	0,2209	0,2108	8
7	0,2513	0,2412	0,2311	0,2210	0,2109	7
6	0,2514	0,2412	0,2311	0,2210	0,2109	6
+5	0,2515	0,2413	0,2312	0,2211	0,2110	+5
4	0,2516	0,2414	0,2312	0,2211	0,2110	4
3	0,2516	0,2414	0,2313	0,2212	0,2111	3
2	0,2517	0,2415	0,2314	0,2212	0,2111	2
1	0,2518	0,2416	0,2314	0,2213	0,2111	1
0	0,2518	0,2416	0,2315	0,2214	0,2112	0
-1	0,2519	0,2117	0,2315	0,2214	0,2112	-1
2	0,2519	0,2417	0,2315	0,2214	0,2112	2
3	0,2520	0,2418	0,2316	0,2214	0,2112	3
4	0,2521	0,2418	0,2316	0,2214	0,2113	4
5	0,2521	0,2419	0,2317	0,2215	0,2113	5
6	0,2522	0,2419	0,2317	0,2215	0,2113	6
7	0,2522	0,2420	0,2317	0,2215	0,2113	7
8	0,2523	0,2420	0,2318	0,2216	0,2113	8
9	0,2523	0,2420	0,2318	0,2216	0,2114	9
10	0,2524	0,2421	0,2318	0,2216	0,2114	10

Олинган спирт миқдори, %	70 %		75 %		80 %		85 %		90 %	
	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув
95	737	288	789	233	842	176	895	119	947	61
90	778 824	240	833	182	889 941	122	944	62		
85	875 933	190	882 938	127		64				
80		134		67						
75		71								
70										
65										
60										
55										
50										
45										
40										
35										

5-жадвал

- 20 °C ҳароратдаги спирт-сувли аралашмани тайёрлаш учун керак бўладиган  
сувнинг миқдори (Г.И. Фертман жадвали)

Тайёрланадиган спирт-сувли аралашманинг куватини, % ҳажм.	Маълум бир концентрациядаги, 100 ҳажмий бирликдаги спиртта қўшиладиган сувнинг ҳажмий миқдори, % ҳажм										
	95,5	95,6	95,7	95,8	95,9	96,0	96,1	96,2	96,3	96,4	96,5
56	75,73	75,94	76,14	76,35	76,55	76,75	76,96	77,16	77,37	77,57	77,78
55	78,95	79,16	79,37	79,57	79,78	79,99	80,20	80,41	80,61	80,82	81,03
54	82,28	82,50	82,71	82,92	83,13	83,34	83,55	83,76	83,97	84,18	84,39
53	85,74	85,95	86,17	86,38	86,60	86,81	87,03	87,25	87,46	87,68	87,89
52	89,32	89,54	89,76	89,97	90,19	90,41	90,63	90,85	91,06	91,28	91,50
51	93,02	93,25	93,47	93,69	93,92	94,14	94,36	94,59	94,81	95,03	95,25
50	96,89	97,12	97,34	97,57	97,80	98,02	98,25	98,48	98,71	98,93	99,16
49	100,90	101,14	101,37	101,60	101,83	102,06	102,29	102,52	102,75	102,98	103,21
48	105,07	105,31	105,54	105,78	106,01	106,25	106,48	106,72	106,95	107,19	107,42
47	109,41	109,65	109,89	110,13	110,37	110,61	110,85	111,09	111,33	111,57	111,81
46	113,93	114,18	114,42	114,67	114,91	115,15	115,40	115,65	115,89	116,14	116,38
45	118,67	118,92	119,17	119,42	119,66	119,91	120,16	120,41	120,66	120,91	121,16
44	123,59	123,85	124,10	124,36	124,61	124,86	125,12	125,37	125,63	125,88	126,14
43	128,73	128,99	129,25	129,51	129,77	130,03	130,29	130,55	130,81	131,07	131,33
42	134,12	134,38	134,65	134,91	135,18	135,44	135,71	135,98	136,24	136,51	136,77
41	139,76	140,03	140,30	140,57	140,84	141,11	141,39	141,66	141,93	142,20	142,47
40	145,65	145,92	146,20	146,48	146,76	147,02	147,31	147,59	147,87	148,14	148,42
39	151,87	152,16	152,44	152,73	153,01	153,30	153,58	153,86	154,15	154,43	154,72
38	158,38	158,68	158,97	159,26	159,55	159,84	160,13	160,42	160,71	161,00	161,29
37	165,26	165,56	165,86	166,15	166,45	166,75	167,05	167,35	167,64	167,94	168,24
36	172,48	172,79	173,09	173,40	173,70	174,01	174,32	174,62	174,93	175,23	175,54
35	180,12	180,43	180,75	181,06	181,38	181,69	182,00	182,32	182,63	182,95	183,26
34	188,22	188,54	188,86	189,19	189,51	189,83	190,15	190,47	190,80	191,12	191,44
33	196,81	197,15	197,49	197,83	198,17	198,51	198,87	199,19	199,53	199,87	200,20
32	205,82	206,17	206,51	206,85	207,19	207,53	207,87	208,21	208,55	208,89	209,23
31	215,49	215,84	216,19	216,54	216,89	217,24	217,59	217,96	218,30	218,65	219,00
30	225,82	226,18	226,54	226,91	227,27	227,63	227,99	228,35	228,72	229,08	229,44
29	236,57	236,97	237,38	237,79	238,20	238,61	238,98	239,36	239,73	240,10	240,48
28	248,32	248,74	249,16	249,58	250,00	250,44	250,82	251,21	251,59	251,98	252,36
27	260,96	261,39	261,83	262,27	262,70	263,14	263,54	263,94	264,34	264,74	265,14
26	274,53	274,98	275,43	275,88	276,34	276,79	277,20	277,62	278,03	278,44	278,86
25	289,19	289,66	290,13	290,60	291,07	291,54	291,98	292,41	292,85	293,29	293,73
24	305,30	305,74	306,19	306,63	307,08	307,52	307,96	308,41	308,85	309,30	309,74
23	322,33	322,85	323,87	323,89	324,41	324,93	325,39	325,84	326,30	326,75	327,21
22	341,13	341,66	342,19	342,72	343,26	343,79	344,27	344,67	345,24	345,72	346,21
21	361,71	362,27	362,83	363,38	363,94	364,50	364,97	365,45	365,92	366,40	366,87
20	384,34	384,93	385,52	386,10	386,69	387,28	387,81	388,34	388,87	389,40	389,93
19	409,34	409,95	410,56	411,17	411,79	412,42	412,97	413,53	414,08	414,64	415,19
18	437,17	437,82	438,47	439,11	439,76	440,41	441,00	441,58	442,16	442,75	443,33

Олинган спирт концентрацияси, %	70 %		75 %		80 %		85 %		90 %		95 %	
	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув
96,5	725,4	301,8	777,2	247,2	829,0	192,0	880,8	135,8	932,6	78,2	984,5	18,6
96,4	726,1	300,9	778,0	246,3	829,9	190,9	881,7	134,7	933,6	77,1	985,5	17,3
96,3	726,9	300,0	778,8	245,3	830,7	189,9	882,7	133,6	934,6	75,9	986,5	16,1
96,2	727,7	299,1	779,6	244,3	831,6	188,8	883,6	132,4	935,6	74,7	987,5	14,9
96,1	728,4	298,2	780,4	243,3	832,5	187,8	884,5	131,3	936,5	73,6	988,6	13,6
96,0	729,2	297,2	781,3	242,4	833,3	186,8	885,4	130,2	937,5	72,4	989,6	12,4
95,9	729,9	296,3	782,1	241,4	834,2	185,7	886,3	129,1	938,5	71,2	990,6	11,2
95,8	730,7	295,4	782,9	240,4	835,1	184,7	887,3	128,0	939,5	70,0	991,6	9,9
95,7	731,5	294,5	783,7	239,4	835,9	183,6	888,2	126,9	940,4	68,9	992,7	8,7
95,6	732,2	293,6	784,5	238,5	836,8	182,6	889,1	125,8	941,4	67,7	993,7	7,5
95,5	733,0	292,7	785,3	237,5	837,7	181,6	890,1	124,7	942,4	66,5	994,8	6,2
95,4	733,7	291,8	786,2	236,5	838,6	180,5	891,0	123,6	943,4	65,4	995,8	5,0
95,3	734,5	290,9	787,0	235,5	839,5	179,5	891,9	122,5	944,4	64,2	996,8	3,7
95,2	735,3	290,0	787,8	234,5	840,3	178,4	892,9	121,4	945,4	63,0	997,9	2,5
95,1	736,1	289,0	788,6	233,6	841,2	177,4	893,8	120,3	946,4	61,8	998,9	1,3

6-жадвал.

Этил спиртини 20 °С ҳароратда 50 % гача суюлтириш (ҳажм бўйича)  
(жадвалдаги рақамлар 1 дм<sup>3</sup> ҳажм бирлигидаги 50 % спиртни ҳажм бўйича тайёрлаш учун керак бўладиган  
спирт ва тозаланган сувнинг миқдорини ифодалайди, см<sup>3</sup>)

Бошланғич спирт қуввати, % ҳажм.	Олиш керак, см <sup>3</sup>	
	спирт	сув
100	500	537
99	505	530
98	510	524
97	515	517
96	520	511
95	526	504
94	532	498
93	538	491
92	543	484
91	549	477
90	516	471
89	562	463
88	568	456
87	575	449
86	581	442
85	588	434
84	595	426
83	602	418
82	610	410
81	617	403
80	625	394
79	633	385
78	641	376
77	649	367
76	658	359

Бошланғич спирт қуввати, % ҳажм.	Олиш керак, см <sup>3</sup>	
	спирт	сув
75	667	349
74	676	339
73	685	330
72	694	320
71	704	308
70	714	298
69	725	287
68	735	276
67	746	265
66	758	253
65	769	240
64	781	227
63	794	214
62	805	201
61	820	187
60	833	173
59	847	158
58	862	143
57	877	127
56	893	111
55	909	94
54	926	76
53	943	59
52	962	40
51	980	21

Спирт-сувли эритма зичлиги ва эритмадаги сувсиз спирт миқдори ўртасидаги нисбат

Зичлик $P_{20}$	Спирт-сувли эритмадаги этанол миқдори			
	фоизларда		граммларда	миллилитрларда
	масса бўйича	ҳажм бўйича	100 мл 20 С да	100 г да ҳавода тортилганда
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
0,96686	36	26,16	65	27,09
	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	31,20	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	16	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	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	62
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	51	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	54,02	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	33	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	98	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	61,56	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	7	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	64,96	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	86,37	17	85
6	16	44	22	96
4	24	50	27	103,-6
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	90,43	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
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	32
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	78,37	43
6	93	34	41	51
4	99,00	38	44	59
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	99,70	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

1 кг 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % и 92 % спиртлар тайёрлаш учун керак бўладиган сув ва ҳар хил концентрацияли спирнинг масса миқдори (20 °C ҳароратда граммларда)

Мавжуд спирт куввати, %	30 %		40 %		50 %		60 %		70 %		80 %		90 %		92 %	
	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув
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	681	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						
77	351	649	475	525	605	395	743	257	890	110						
76	357	643	483	517	615	385	755	245	905	95						
75	363	637	491	509	625	375	768	232	920	80						
74	369	631	499	501	636	364	781	219	935	65						
73	375	625	507	493	646	354	794	206	951	49						
72	381	619	516	484	657	343	807	193	967	33						
71	388	612	525	475	669	331	821	179	983	17						
70	394	606	534	466	680	320	835	165								
69	401	599	543	457	692	308	849	151								
68	408	592	553	447	704	296	864	136								
67	416	584	562	438	716	284	879	121								
66	423	577	572	428	729	271	895	105								
65	431	569	583	417	742	258	911	89								

- 20 °C да турли концентрациялардаги спиртни олиш

Суюлтириладиган спирт қуввати (1000 ҳажмда), %	Суюлтирилган спирт қуввати												
	30 %	35 %	40 %	45 %	50 %	55 %	60 %	65 %	70 %	75 %	80 %	85 %	90 %
35	167												
40	335	144											
45	505	290	127										
50	674	436	255	114									
55	845	583	384	229	103								
60	1017	730	514	344	207	95							
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

Изоҳ: горизонтал ва вертикал қаторлар кесниган жойдаги рақам, 1000 ҳажмий бирликдаги маълум бир концентрациядаги спиртга, 20 °C да маълум бир концентрациядаги ҳосил бўладиган спирт учун қўшилиши лозим бўлган 20 °C даги сувнинг миқдорини билдиради.

1 л 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %  
концентрацияли спирт тайёрлаш учун керак бўладиган сув ва турли концентрацияли  
спирт миқдори (20 °C да миллилитрларда)

Олинган спирт миқдори, %	30 %		35 %		40 %		45 %		50 %		55 %		60 %		65 %	
	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув
95	316	707	368	658	421	607	474	556	526	504	579	451	632	397	684	343
90	333	687	389	634	444	581	500	526	556	470	611	414	667	357	722	299
85	353	665	412	609	471	551	529	493	588	434	647	374	706	313	765	252
80	375	641	438	581	500	519	562	457	625	394	688	330	750	265	812	200
75	400	614	467	549	533	483	600	417	667	349	733	280	800	211	867	141
70	429	584	500	514	571	443	643	371	714	298	786	225	857	150	929	76
65	462	549	538	473	615	396	692	319	769	240	846	161	923	81		
60	500	509	583	426	667	343	750	258	833	173	916	87				
55	545	462	636	371	727	279	818	187	909	94						
50	600	405	700	305	800	204	900	103								
45	667	336	778	225	889	113										
40	750	252	875	126												
35	857	143														

1 л (20 °C да) 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % концентрацияли спирт тайёрлаш учун керак бўлган сув ва турли концентрацияли спирт миқдори (20 °C да миллилитрларда)

Олинган спирт концентрацияси, %	30 %		35 %		40 %		45 %		50 %		55 %		60 %		65 %	
	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув	спирт	сув
96,5	310,9	713,1	362,7	664,7	414,5	615,3	466,3	565,0	518,1	513,8	569,9	461,8	621,8	409,1	673,6	355,8
96,4	311,2	712,7	363,1	664,2	414,9	614,8	466,8	564,4	518,7	513,1	570,5	461,1	622,4	408,3	674,3	354,9
96,3	311,5	712,3	363,4	663,8	415,4	614,3	467,3	563,8	519,2	512,5	571,1	460,4	623,1	407,6	675,0	354,1
96,2	311,9	712,0	363,8	663,3	415,8	613,7	467,8	563,2	519,8	511,8	571,7	459,7	623,7	406,8	675,7	353,2
96,1	312,2	711,6	364,2	662,9	416,2	613,2	468,2	562,6	520,3	511,2	572,3	458,9	624,3	406,0	676,4	352,4
96,0	312,5	711,2	364,6	662,4	416,7	612,7	468,8	562,0	520,8	510,5	572,9	458,2	625,0	405,2	677,1	351,5
95,9	312,8	710,8	365,0	662,0	417,1	612,2	469,2	561,5	521,4	509,9	573,5	457,5	625,7	404,4	677,8	350,7
95,8	313,2	710,4	365,3	661,5	417,5	611,7	469,7	560,9	521,9	509,2	574,1	456,8	626,3	403,7	678,5	349,8
95,7	313,5	710,0	365,7	661,1	418,0	611,1	470,2	560,3	522,5	508,6	574,7	456,1	627,0	402,9	679,2	349,0
95,6	313,8	709,6	366,1	660,6	418,4	610,6	470,7	559,7	523,0	507,9	575,3	455,4	627,6	402,1	679,9	348,2
95,5	314,1	709,2	366,5	660,1	418,8	610,1	471,2	559,1	523,6	507,3	575,9	454,7	628,3	401,3	680,6	347,3
95,4	314,5	708,8	366,9	659,7	419,3	609,6	471,7	558,5	524,1	506,6	576,5	453,9	628,9	400,5	681,3	346,5
95,3	314,8	708,4	367,3	659,2	419,7	609,1	472,2	558,0	524,7	506,0	577,1	453,2	629,6	399,7	682,1	345,6
95,2	315,1	708,0	367,6	658,8	420,2	608,5	472,7	557,4	525,2	505,3	577,7	452,5	630,3	399,0	682,8	344,8
95,1	315,5	707,6	368,0	658,3	420,6	608,0	473,2	556,8	525,8	504,7	578,3	451,8	630,9	398,2	683,5	343,9

## 5.6. ИНТЕРФЕРОНЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИНИ АНИҚЛАШ

5.6. Интерферонларнинг биологик фаоллигини  
аниқлаш ..... 1709

1. Кириш ..... 1711

2. Антивирусли таъсирни (цитопатик таъсирни  
пасайтирувчи) миқдорий аниқлаш ..... 1711

3. Нер2с хужайралари ва инфекцион  
энцефаломиокардит вирусидан фойдала-  
нилган ҳолда интерферон фаоллигини  
аниқлаш ..... 1711

4. Бошқа услубларни валидациялаш ..... 1713

Озуқа муҳитлари ва реактивлари ..... 1714



## 5.6. ИНТЕРФЕРОНЛАР- НИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИНИ АНИҚЛАШ

*Мазкур бўлим маълумот учун келтирилмоқда*

Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Культура** – амалда “хужайра культураси” атамаси асосан хужайраларни кўпайтиришга тегишли.

**Микропланиет** – микропробиркалар сифатида ишлатиладиган, кўп сонли “ячейкалар” дан иборат бўлган тўғри тўртбурчак шаклдаги идиш.

**Пилакча** — вируснинг хужайрага таъсири натижасида келиб чиқадиган типик цитопатик самара бўлиб, бу зарарланиш ўчоқлари (пилакчалар) ни юзага келишига олиб келади.

**Пилакча ҳосил қилувчи бирлик (ПХҚБ)** – бу ҳажм бирлигида пилакча ҳосил қиладиган вирус зарралари сонини ифодалаш учун вирусологияда қўлланиладиган ўлчовдир.

**Стандарт операцион процедуралар (SOP)** – бу мураккаб ишларни бажаришда ишчиларга ёрдам бериш учун ташкилот томонидан тузилган босқичма-босқич кўрсатмалар тўплами.

**Энцефаломиокардит вируслари (EMCV)** – (син.: кемирувчилар полиоэнцефалит вируси, парополиомиелит вируси) энтеровирус туркумига мансуб вирус бўлган, пикорнавирус оиласига тегишли; одамларда кам учрайдиган иситма қақчириб, марказий нерв тизимини зарарланиши билан кечади.

### 1. КИРИШ

Одам интерферонларига бағишланган фармакопея мақолалари, одатда, культурадаги хужайра линиясида вируснинг цитопатик таъсирига интерфероннинг ингибирувчи таъсирига асосланган биологик фаоллигини аниқлаш услубларини ўз ичига олади. Агарда фармакопея мақоласи интерфероннинг биттадан кўп бўлган кичик синфини қамраб олса, у ҳолда кўпчилик ҳолатларда талабларнинг зарур мосланувчанлик даражасини таъминлаш учун вируснинг ўзи, хужайраларнинг культураси ва синовнинг тафсилотлари кўрсатилмайди.

Ушбу бўлим тахлилчи учун хужайралар культураси ва қўлланилаётган цитопатик вируснинг комбинацияси аниқлангандан сўнг миқдорий аниқлашнинг ўхшаш услубларини қандай режалаштириш, оптималлаштириш ва валидация қилишга нисбатан маълумотлар билан таъминлаш учун мўлжалланган. Цитопатик антивирусли таъсирни аниқлашнинг аниқ миқдорий услубини бажариш бўйича батафсил процедураси тегишли услуб сифатида келтирилган, шунингдек, бошқа вирус-хужайра линияси комбинациялари ва бошқа шунга ўхшаш бирикмалар учун процедуранинг синовларни мослаштириш ва валидация қилиш бўйича кўрсатмалар билан тасвирланган.

### 2. АНТИВИРУСЛИ ТАЪСИРНИ (ЦИТОПАТИК ТАЪСИРНИ ПАСАЙТИРУВЧИ) МИҚДОРНИ АНИҚЛАШ

Одам интерферонларининг антивирусли таъсирини миқдорий аниқлаш услублари одам хужайраларида хужайравий реакциянинг индукциясига асосланган бўлиб, у инфекция вируснинг цитопатик таъсирини олдини олади ёки пасайтиради. Интерфероннинг фаоллиги, унинг вирусли цитопатик таъсирга қарши химоявий таъсирини Халқаро бирликларда калибланган, мос келувчи стандарт препаратнинг шунга ўхшаш таъсири билан солиштириш орқали аниқланади.

### 3. Нер2с ХУЖАЙРАЛАРИ ВА ИНФЕКЦИОН ЭНЦЕФАЛОМИОКАРДИТ ВИРУСИДАН ФОЙДАЛАНИЛГАН ҲОЛДА ИНТЕРФЕРОН ФАОЛЛИГИНИ АНИҚЛАШ

Таърифланган одам интерферонларининг антивирусли таъсирини миқдорий аниқлаш бу вируснинг цитопатик таъсирини камайтиришга асосланган. Одам интерферонининг синовдан ўтказиладиган турли препаратлари фаоллигини аниқлаш учун энцефаломиокардит вируси (EMCV) юктирилган Нер2с одам хужайраларидан фойдаланилади. Ушбу услуб Жаҳон соғлиқни сақлаш ташки-лоти (WHO) томонидан ўрта Халқаро лабораториялараро солиштира тадқиқотларда: одам интерферони альфа, одам интерферони бета ва одам интерферони гамма халқаро стандарт намуналарини стандартлаш учун қўлланилган бўлиб, тадқиқотлар давомида одам интер-феронлари турли хилларининг биологик фаоллигини аниқлаш бўйича сезгирлиги, ишончлилиги ва кўпайиш қобиляти тасдиқланган.

Сут эмизувчилар хужайраларининг культураси билан иш олиб борилганда барча процедуралар культурада хужайра линияларни ушлаб туриш бўйича стандарт операцион процедураларни қўллаган ҳолда амалга оширилади. Реактивларнинг ҳажмлари юза майдони 75 см<sup>2</sup> бўлган флаконларда кўпайтирилган хужайра культуралари учун кўрсатилган. Контейнерларнинг бошқа турлари (флаконлар ёки планшетлар) қўлланилиши мумкин, бироқ, бу ҳолатда реактивларнинг ҳажмлари тегишли равишда мослаштирилиши зарур.

#### 3.1. Нер2с ХУЖАЙРАЛАРИНИ КўПАЙТИРИШ ВА ТАЙЁРЛАШ.

Нер2с хужайралари А муҳитда кўпайтирилади ва қайта экилади. Хужайралар стандарт операцион процедураларни қўллаган ҳолда, музлатилган кўринишда сақланади. Кўпайтирилаётган хужайралар культурада рухсат этилган 30 та пассажгача сақланилиши мумкин, шундан сўнг музлатилган материалдан янги хужайралар олинади.

Миқдорий аниқлаш синовининг бошланишида флаконлардан 90 % монокатлам ҳосил қилувчи хужайралар культурага трипсин билан қайта ишлов бериш йўли орқали қуйидаги тарзда ажратиб олинади:

- Флаконлардан культурал суюқлиқни олиб ташланади.
- Ҳар бир флаконга 37 °С гача иситилган 5 мл трипсин қўшилади (трипсиннинг бошланғич эритмаси ўзида 4 мг/мл. трипсин R ва4 мг/мл. натрий эдетат R сақлайди; фойдаланишдан аввал бевосита трипсиннинг бошланғич эритмаси фосфат буферланган тузли физиологик эритма билан 50 ҳажмларда суюлтирилади). Хужайравий монокатламни ювиб ташлаш

учун тикин билан беркитилган флакон чайқатилади. Трипсин эритмасининг ортиқчаси олиб ташланади.

- Флаконлар 37 °C температурада 5-10 мин ушлаб турилади. Визуал ёки микроскопик тарзда хужайралар бўлинишининг белгилари кузатилади. Микроскопда кузатилганда хужайраларнинг думалоқлашуви ёки бўлиниши ва эркин тарзда сузиб юриши кўринади. Барча хужайраларнинг бўлиниши учун флаконлар каттик чайқатилади, тахминан 5 мл ўстириш муҳити А қўшилади. Алоҳида хужайраларнинг суспензияси ҳосил бўлиши учун флаконлар каттик чайқатилади.
- Синовдан фойдаланиладиган суспензияни тайёрлаш учун, хужайралар агрегатини бузиш учун чайқатиш пипетка ёрдамида аралаштириш йўли орқали хужайралар эҳтиёткорлик билан бўлинади. Хужайралар сони ҳисобланади ва улар ўстириш муҳитида  $6 \times 10^5$  хужайралар/мл концентрациягача қайта суспензия қилинади.

### 3.2. ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ ВИРУСИНИ КЎПАЙТИРИШ

Талаб қилинадиган микдорни олиш учун энцефаломиокардит вируси (EMCV) сичқонларнинг L-929 хужайраларининг культурасида ўстирилади. L-929 хужайралари Нер2с хужайралари учун тавсифлаб ўтилган процедурага ўхшаш бўлган трипсинизация ва қайта экиш процедураси ёрдамида олинади. (ИЗОХ: хужайралар ёмон ўсганда янги туғилган бузоқ зардобини (neonatal calf serum) сизир эмбрионининг зардобига (foetal bovine serum) алмаштириш зарурати вужудга келиши мумкин).

Таркибида L-929 хужайралари культурасининг яхлит монокатламни сақловчи бир нечта флаконлар олинади. Муҳит олиб ташланади ва у миллилитрга тахминан  $2,5 \times 10^8$  пиллачка ҳосил қилувчи бирликлар (PFU) сақлаши учун В ўстириш муҳитида EMCV вирусининг суспензиясидан мос келувчи суюлтиришда 2 мл қўшилади. Ҳар бир флаконда  $4-6 \times 10^7$  L-929 хужайралар мавжуд бўлади ва шунинг учун инфекциянинг кўпайиши тахминан 10 PFU/хужайрани ташкил этади. Вирусли суспензия аста секинлик билан чайқатилиб, хужайравий монокатламда тақсимланган ҳолда флаконлар термостатга тахминан бир соатга қўйилади. Ўстириш муҳитининг pH қиймати 7,4 — 7,8 да ушлаб турилади.

EMCV адсорбциясидан кейин ҳар бир флаконга тахминан 40 мл дан В ўстириш муҳити қўшилади ва флаконлар 30 мин 37 °C температурадаги инкубаторга қайтариб қўйилади. Вируснинг максимал микдорини олиш учун pH қиймати 7,4-7,8 да ушлаб турилади. Инкубация қилиш ниҳоясига етгандан сўнг, культура суюқлиги олиб ташланади ва у тахминан 4 °C температурада сақланади.

Хужайравий монокатламни музлатиш учун флаконлар –20 °C температурага жойлаштирилади. Сўнгра хона температурасида эритилади. Тахминан 5 мл. ўстириш муҳити қўшилади ва хужайралар деворининг бузилиши учун флакон чайқатилади. Ҳар бир флакон ичидаги таркиби культурал суюқлик сақловчи контейнерга ўтказилади. Сўнгра таркибида EMCV сақловчи культура суюқлиги ҳажми 50 мл. бўлган пластик центрифугали пробиркаларга ўтказилади ва хужайра қисмларининг қолдиқларини олиб ташлаш учун центрифуга жараёни тахминан 500 g тезлашувда 10 мин давомида амалга оширилади. Тозаланган культура суюқлиги заруратга мувофиқ 20 мл, 10 мл, 5 мл, 1 мл, 0,5 мл ёки 0,2 мл. ҳажмлардаги бураладиган пластик қоққоқли шиша

бутилкаларга қўйилади ва –70 °C да сақланади. Зарурат бўлганда катта ҳажмларни эритиш, кичикроқ ҳажмдаги идишларга қўйиш ва такроран музлатиш мумкин бўлади. Тахминан –70 °C температурада доимий сақланганда EMCV намуналари ўзининг дастлабки кўринишини сақлаб қолади. Бироқ, музлатиш – эритишнинг такрорланадиган цикллари ёки юқорироқ температураларда, масалан, –20 °C да сақлаш титрининг прогрессив тарзда йўқотилишига олиб келади.

### 3.3. БИОЛОГИК ФАОЛЛИКНИ АНИҚЛАШ УСЛУБИ

#### 3.3.1. Дозага-боғлиқ бўлган диапазонни аниқлаш

*Эритмаларни тайёрлаш.*

Интерфероннинг мос келувчи стандарт намунаси (масалан, WHO интерферони стандарт намунасининг кичик тури) А ўстириш муҳитида 10 карра такрорланувчи суюлтиришларда шундай тарзда суюлтириладики, бунда стандарт намунанинг дозалари 1000 – 0,001 МЕ/мл диапазон оралиғини қамраб олиши керак. Биологик фаолликни аниқлаш 96 уячали микропланшетларда ўтказилади. Ҳар бир уячага 100 мкл А ўстириш муҳити киритилади. Сўнгра, вирусли назоратлар учун мўлжалланган уячалардан ташқари, ҳар бир уячага 100 мкл ҳажмдаги кўп каналли пипеткалардан фойдаланган ҳолда стандарт препаратнинг ҳар бир эритмасидан тахминан 100 мкл қўшилади. Уячаларнинг таркиби аралаштирилади.

*Хужайравий суспензиянинг киритилиши.*

А хужайравий культурасида, таркибида тахминан  $6 \times 10^5$  хужайралар/мл сақловчи Нер2с хужайраларнинг суспензияси Петри пластик чашкаларига қўйилади. Кўп каналли пипетка ёрдамида хужайралар культураси 100 мкл дан Петри чашкаларидан планшетларнинг ҳар бир уячага ўтказилади.

Планшетлар термостатда тахминан 24 соат давомида 37 °C температурада, 5 % углерод диоксид (CO<sub>2</sub>) сақловчи атмосферада инкубация қилинади.

*Культуранинг вирус билан инфекциялаш*

Ушбу босқичда инвентирланган микроскоп ёрдамида Нер2с хужайралари монокатламининг сифати (яхлит монокатламининг мавжудлиги), хужайралар морфологиясининг тўғрилиги ва уларнинг ҳолати текширилади.

Планшетни ағдариб қўриб ва чайқатган ҳолда ўстириш муҳитининг кўпчилик қисми уячалардан олиб ташланади, сўнгра қоғоз сочиқ билан сингдирилади (процедура қўйида микротитр планшетлар суюқликни олиб ташлаш бўйича тавсифномалар билан бир хил). EMCV вируси янги А ўстириш муҳити билан тахминан  $3 \times 10^7$  PFU/мл гача суюлтирилади (ИЗОХ: ҳар бир уячада тахминан 20 мкл суюлтирилган вирусли суспензия ҳамда 5-10 % қўшимча ҳажм бўлиши керак). Диаметри 9 см бўлган стерил Петри чашкаларидан олинган суюлтирилган суспензияни кўп каналли пипеткалар ёрдамида 200 мкл дан ҳар бир уячаларга, шу жумладан, назорат хужайрали уячалардан ташқари, вирус назоратли уячаларга ҳам киритилади. Назорат хужайрали ҳар бир уячага тахминан 200 мкл А озуқа муҳити вирус бўлмаган ҳолда қўшилади.

Микроплашет инкубаторга жойлаштирилади ва термостатда тахминан 24 соат давомида 37 °C ҳароратда, 5 % углерод диоксид (CO<sub>2</sub>) сақловчи атмосферада инкубация қилинади.

*Бўйлиши*

Планшетнинг таркиби микроскоп остида вирус назоратли уячаларда EMCV цитопатик таъсирнинг (ц.п.т.)



мавжуд эканлигига текширилади. Максимал цитопатик таъсирга эришиш учун вақт оралиғи узлуксиз қўпайтиришда белгиланган давр давомида вируснинг киритилишига Нер2с ҳужайраларининг ўзига хос ўзгаришлари оқибатида турли синовларда ўзгарувчан бўлиши мумкин.

Ўстириш муҳитининг қўпчилик қисми уячалардан мос келувчи дезинфекцияловчи эритмага (масалан, натрий гипохлорит) олиб ташланади. Ҳар бир уячага фосфат билан буферланган  $pH\ 7,4$  физиологик эритма  $R$  қўшилади. Фосфат билан буферланган  $pH\ 7,4$  физиологик эритма  $R$  дезинфекцияловчи эритмага олиб ташланади. Ҳар бир уячага 150 мкл ранг берувчи эритма киритилади. Ҳужайралар 30 минут давомида хона температурасида бўялади. Ранг берувчи эритма дезинфекцияловчи эритмага тўкиб юборилади. Уячаларга тахминан 150 мкл фиксацияловчи эритма киритилади. Фиксация 10 минут давомида хона температурасида ўтказилади. Фиксация қилувчи эритма дезинфекцияловчи эритмага тўкиб юборилади ва планшетларни ботиб турадиган пластик контейнерларга жойлаштирган ҳолда ҳужайравий монокатлам оқадиган сувда ювилади. Сув олиб ташланади ва планшетлар қоғоз сочиқлар орқали эҳтиётлик билан юзаки қурилади. Плашкалар барча намлик буғланиб кетгунга қадар  $20\ ^\circ C - 37\ ^\circ C$  температурада қурилади.

Ҳар бир уячага 150 мкл дан  $0,1\ M$  натрий гидроксид эритмаси киритилади. Планшетни эҳтиётлик билан силкитиб ёки унга қафт билан тақиллатган ҳолда бўёқни олиб ташланади. Спектрофотометридан аввал бўёқнинг барча уячаларда бир текисда тақсимланганлигига ишонч ҳосил қилиш керак.

Оптик зичликнинг ўлчаниши 610 – 620 нм тўлқин узунлигида микропланшетли анализатор ёрдамида ўтказилади; назорат сифатида таркибида тахминан 150 мкл  $0,1\ M$  натрий гидроксид сакловчи ва ҳужайралар сақламайдиган уячалар ёки уячалар қаторидан фойдаланилади.

Цитопатик таъсирни максимал ва минимал пасайишни келтириб чиқарган интерферон стандарт эритмасининг концентрациялари аниқланади. Улар микдорий аниқлаш услубининг дозага – боғлиқ бўлган ишчи интервалига мос келади.

### 3.3.2. Микдорий аниқлаш процедураси

Қуйдагилардан фойдаланган ҳолда, синов юқорида келтирилган тавсифларга мувофиқ ўтказилади:

- синовдан ўтказиладиган эритмалар сифатида микдорий аниқлаш услуби ишчи диапазонини камраб олган номинал концентрацияларни олиш учун  $A$  муҳитда икки марта суюлтирилган, текширилаётган мода;
- стандарт эритмалар сифатида ишчи диапазонини камраб олган номинал концентрацияларни олиш учун  $A$  муҳитда икки марта суюлтирилган интерфероннинг мос келувчи стандартидан (масалан, WHO интерферони специфик кичик турининг стандарт намунаси) фойдаланилади.

### 3.3.3. Синов натижаларини баҳолаш.

Цитопатик таъсирнинг пасайиш катталигини аниқлаш натижаларини асосан, киритилаётган дозага таъсирнинг боғлиқлик графигига, яъни, бўёқ абсорбциясининг интерферон концентрациясига боғлиқлик графигига (интерферон суюлтирилиши тескари катталигининг логарифми) мос келади.

Бўёқ абсорбцияси катталигининг интерферон концентрациясига боғлиқлик графиклари (суюлтирилиш тескари катталигининг логарифми) стандарт ва синовдан

ўтказилаётган эритмалар учун тузилади. Графикларнинг линияли қисмида синовдан ўтказиладиган намунада интерферон концентрацияси унинг таъсирини стандарт эритма билан микдорий аниқлаш натижаларини параллел таҳлил қилиш учун оддий статистик усуллар ёрдамида таққослаш йўли орқали ҳисобланади.

## 4. БОШҚА УСЛУБЛАРНИ ВАЛИДАЦИЯЛАШ

### 4.1. ҲУЖАЙРАЛАР ВА ВИРУС ЛИНИЯСИНИ ТАНЛАШ

Интерферонларнинг биологик вирусли фаоллигини аниқлаш учун ҳужайра линияси ва вируснинг бир бошқа қатор бутун комбинацияларидан фойдаланилди. Масалан, EMCV одам ўпкаси эпителиал карциномасининг A549 ҳужайра линияси билан комбинацияда қўлланилди, Semliki Forest вируси ёки Sindbis вируси одам фибробластлари билан қўлланилди, везикуляр стоматит вируси эса одам диплоид фибробластлари, одам амниотик келиб чиқишга эга бўлган WISH ҳужайралар линияси ёки Madin-Darby йирик шохли қорамол буйраклари ҳужайралари линияси билан қўлланилди. Ҳар бир ҳолатда ҳужайра линия/вирус комбинациясининг тан-лови одатда, ушбу комбинациянинг интерфероннинг синовдан ўтказиладиган препаратига яққол реакцияни таъминлай олиши ва параллел тарзда синовдан ўтказиладиган препарат ва интерферон стандарт намунасининг таққослаш имкониятлари асосланади.

### 4.2. РЕАКЦИЯ ТАНЛОВИ

Юқорида тавсифлаб ўтилган бўяш процедураси қолган яшовчан ҳужайралар микдорини ўлчаш имкониятини беради. Бундан ташқари, бошқа реакцияларнинг бутун бир қатори қўлланилди, шу жумладан, метил бинафша ёки кристалл бинафша ранг билан бўяш ёки тиазолил кўки (МТТ) нинг қайта ҳосил бўлиш процедураси. Ҳар бир ҳолатда усулнинг танлови оптик зичликнинг ўлчанадиган катталиги ва яшовчан ҳужайраларнинг микдори орасидаги талаб этиладиган чизикли ва сезгирли боғлиқликни олиш имкониятига асосланади.

### 4.3. ҲАҚҚОНИЙЛИКНИНГ СТАТИСТИК ТАСДИҚЛАНИШИ

Микдорий аниқлашнинг биологик усуллар билан ўтказилишининг бошқа ҳолатларидаги каби ушбу синовнинг услуби чизикли реакция, параллелизм ва дисперсиянинг оддий статистик мезонларига жавоб бериши лозим.

### 4.4. СИНОВ РЕЖАСИНИНГ ВАЛИДАЦИЯСИ

Микротитр планшет қўлланилиши билан биологик синовларининг бошқа ҳолатларидаги каби таҳлил қилиш тартиби валидациясига эътибор қаратиш лозим. Хусусан, пипетка ёрдамида аралаштириш бўйича хатоликлар тасодифий бўлмаган тартибда ўрганилиши ва истисно қилиниши ёки чекка уячаларнинг таъсири, масалан, синов бажарилиши режасини рағдомизация қилиш ёки чекка уячалардан фойдаланишни истисно қилиниши.

## ОЗУҚА МУҲИТЛАРИ ВА РЕАКТИВЛАРИ

*А озуқа муҳити (NCS янги туғилган бузоқнинг 10 % зардоби)*

RPMI-1640 озуқа муҳити, зарурат бўлганда антибиотиклар қўшимчаси билан (пенициллин 10000 МЕ/мл; стрептомицин 10 нг/мл)	450 мл
L-глутамин, 200 мМ, стерил	5 мл
Янги туғилган бузоқ зардоби (NCS)	50 мл

*В озуқа муҳити (2 % сигир ҳомиласининг қон зардоби)*

RPMI-1640 озуқа муҳити, зарурат бўлганда антибиотиклар қўшимчаси билан (пенициллин 10000 МЕ/мл; стрептомицин 10 нг/мл)	490 мл
L-глутамин, 200 мМ, стерил	5 мл
Сигир ҳомиласининг қон зардоби	10 мл

*Бўяладиган эритма*

Нафталин кора	0,5 г
99,8% ли сирка кислота	90 мл
Натрий ацетат, сувсиз	8,2 г
Сув ҳажмигача	1000 мл

*Фиксация қилувчи эритма*

Формальдегид, 40 %	100 мл
Сирка кислотаси яхлатилган	90 мл
Натрийацетат, сувсиз	8,2 г
Сув ҳажмигача	1000 мл

## **5.7. ФАРМАКОПЕЯДА КЕЛТИРИЛГАН РАДИОНУКЛИДЛАРНИНГ ФИЗИКАВИЙ ХОССАЛАРИ ЖАДВАЛИ**

5.7. Фармакопеяда келтирилган радионуклидларнинг физикавий хоссалари жадвали ..... 1717



03/2021:50700

Агар бошқа (қийматлари замонавийроқ) маълумотлар манбаи ишлатилган бўлса, у келтирилади.

Ярим емирилиш давридаги четланиш оддий қавсларда келтирилади.

Аслида, оддий қавс ичида келтирилган рақам охирги рақамга мос келувчи стандарт четланиш ҳисобланади ("Ўлчовлардаги четланишларни ифодалаш тўғрисида кўрсатма", Халқаро стандартлаштириш ташкилоти (ISO), 1993, ISBN 92-67-10188-9.).

## 5.7. ФАРМАКОПЕЯДА КЕЛТИРИЛГАН РАДИОНУКЛИДЛАРНИНГ ФИЗИКАВИЙ ХОССАЛАРИ ЖАДВАЛИ

Куйидаги жадвал *Радиофармацевтик препаратлар (0125)* умумий мақоласини тўлдириш мақсадида келтирилган.

Маълумотлар, National Nuclear Data Center (NNDC) at Brookhaven National Laboratory, Upton, New York, USA маълумотлар базасидан олинган, тўғридан-тўғри кириш: [www.nndc.bnl.gov/nndc/nudat/radform.html](http://www.nndc.bnl.gov/nndc/nudat/radform.html).

Куйидаги қисқартмалар қўлланилади:

$e_A$  = Оже (Auger) электронлари,

$ce$  = конверсион электронлар,

$\beta^-$  = электронлар,

$\beta^+$  = позитронлар,

$\gamma$  = гамма нурлари,

X = рентген нурлари.

Радионуклид номи	Ярим емирилиш даври	Электрон эмиссияси			Фотон эмиссияси		
		Белгиси	Энергияси (МэВ)	Эмиссия эҳтимоли (хар 100 емирилиш даври учун)	Белгиси	Энергияси (МэВ)	Эмиссия эҳтимоли (хар 100 емирилиш даври учун)
Тритий ( $^3\text{H}$ )	12,33 (6) йил	$\beta^-$	0,006 <sup>(I)</sup> (макс: 0,019)	100			
Углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ )	20,385 (20) мин	$\beta^+$	0,386 <sup>(I)</sup> (макс: 0,960)	99,8	$\gamma$	0,511	199,5 <sup>(II)</sup>
Азот-13 ( $^{13}\text{N}$ )	9,965 (4) мин	$\beta^+$	0,492 <sup>(I)</sup> (макс: 1,198)	99,8	$\gamma$	0,511	199,6 <sup>(II)</sup>
Кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ )	122,24 (16) сек	$\beta^+$	0,735 <sup>(I)</sup> (макс: 1,732)	99,9	$\gamma$	0,511	199,8 <sup>(II)</sup>
Фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ )	109,77 (5) мин	$\beta^+$	0,25 <sup>(I)</sup> (макс: 0,633)	96,7	$\gamma$	0,511	193,5 <sup>(II)</sup>
Фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ )	14,26 (4) сутка	$\beta^-$	0,695 (I) (макс: 1,71)	100			
Фосфор-33 ( $^{33}\text{P}$ )	25,34 (12) сутка	$\beta^-$	0,076 (I) (макс: 0,249)	100			
Сера-35 ( $^{35}\text{S}$ )	87,51 (12) сутка	$\beta^-$	0,049 (I) (макс: 0,167)	100			
Хром-51 ( $^{51}\text{Cr}$ )	27,7025 (24) сутка	$e_A$	0,004	67	X	0,005 0,320	22,3 9,9
Кобальт-56 ( $^{56}\text{Co}$ )	77,27 (3) сутка	$e_A$	0,006	47	X	0,006-0,007	25
		$\beta^+$	0,179 <sup>(I)</sup> 0,631 <sup>(I)</sup>	0,9 18,1	$\gamma$	0,511 0,847 1,038 1,175 1,238 1,360 1,771 2,015 2,035 2,598 3,202 3,253	38 <sup>(II)</sup> 100,0 14,1 2,2 66,1 4,3 15,5 3,0 7,8 17,0 3,1 7,6
		$e_A+ce$	0,006-0,007	177,4	X	0,006-0,007	57
		$ce$	0,014 0,115 0,129	7,4 1,8 1,3	$\gamma$	0,014 0,122 0,136 0,692	9,2 85,6 10,7 0,15
		$e_A$	0,006	49,4	X	0,006-0,007	26,3
		$\beta^+$	0,201 <sup>(I)</sup>	14,9	$\gamma$	0,511 0,811 0,864 1,675	29,9 <sup>(II)</sup> 99,4 0,7 0,5
Кобальт-57 ( $^{57}\text{Co}$ )	271,79 (9) сутка	$e_A+ce$	0,006-0,007	177,4	X	0,006-0,007	57
Кобальт-58 ( $^{58}\text{Co}$ )	70,86 (7) сутка	$e_A$	0,006	49,4	X	0,006-0,007	26,3
		$\beta^+$	0,201 <sup>(I)</sup>	14,9	$\gamma$	0,511 0,811 0,864 1,675	29,9 <sup>(II)</sup> 99,4 0,7 0,5

(I)  $\beta$ -спектрининг ўртача энергияси,

(II) 100 та емирилиш даври учун манбанинг тўлиқ йўқ бўлишига мос келадиган эмиссиянинг максимал эҳтимоли,

(МэВ)- Мега электрон-вольт

Кобальт-60 ( <sup>60</sup> Co)	5,2714 (5) йил	$\beta^-$	0,096 <sup>(I)</sup> (макс: 0,318)	99,9	$\gamma$	1,173 1,333	100,0 100,0
Галлий-66 ( <sup>66</sup> Ga)	9,49 (7) соат	$e_A$	0,008	21	X	0,009-0,010	19,1
		$\beta^+$	0,157 <sup>(I)</sup>	1	$\gamma$	0,511	112 <sup>(II)</sup>
			0,331 <sup>(I)</sup>	0,7		0,834	5,9
			0,397 <sup>(I)</sup>	3,8		1,039	37
			0,782 <sup>(I)</sup>	0,3		1,333	1,2
			1,9 <sup>(I)</sup>	50		1,919	2,1
						2,19	5,6
						2,423	1,9
						2,752	23,4
						3,229	1,5
						3,381	1,5
						3,792	1,1
						4,086	1,3
						4,295	4,1
						4,807	1,8
Галлий-67 ( <sup>67</sup> Ga)	3,2612 (6) сутка	$e_A$	0,008	62	X	0,008-0,010	57
		$\beta^+$	0,082-0,084	30,4	$\gamma$	0,091-0,093	42,4
			0,090-0,092	3,6		0,185	21,2
			0,175	0,3		0,209	2,4
						0,300	16,8
						0,394	4,7
Германий-68 ( <sup>68</sup> Ge) Галлий-68 ( <sup>68</sup> Ga) билан мувозананти	270,82 (27) сутка ( <sup>68</sup> Ga: 67,629(24) мин)	$e_A$	0,008	42,4	X	0,009-0,010	44,1
		$\beta^+$	0,353 <sup>(I)</sup>	1,2	$\gamma$	0,511	178,3
			0,836 <sup>(I)</sup>	88,0		1,077	3,0
Галлий-68 ( <sup>68</sup> Ga)	67,629 (24) мин	$e_A$	0,008	5,1	X	0,009-0,010	4,7
		$\beta^+$	0,353 <sup>(I)</sup>	1,2	$\gamma$	0,511	178,3
			0,836 <sup>(I)</sup>	88,0		1,077	3,0
Криптон-81m ( <sup>81m</sup> Kr)	13,10 (3) сек	$\beta^+$	0,176	26,4	X	0,012-0,014	17,0
			0,189	4,6	$\gamma$	0,190	67,6
Рубидий-81 ( <sup>81</sup> Rb) Криптон-81m ( <sup>81m</sup> Kr) билан мувозананти	4,576 (5) соат  ( <sup>81m</sup> Kr: 13,1 (3) сек)	$e_A$	0,011	31,3	X	0,013-0,014	57,2
		$\beta^+$	0,176	25,0	$\gamma$	0,190	64
			0,188	4,3		0,446	23,2
						0,457	3,0
			0,253 <sup>(I)</sup>	1,8		0,510	5,3
			0,447 <sup>(I)</sup>	25,0		0,511	54,2
Стронций-89 ( <sup>89</sup> Sr) Иттрий-89m ( <sup>89m</sup> Y) билан мувозананти	50,53 (7) сутка ( <sup>89m</sup> Y: 16,06 (4) сек)	$\beta^-$	0,583 <sup>(I)</sup> (макс: 1,492)	99,99	$\gamma$	0,909	0,01
Стронций-90 ( <sup>90</sup> Sr) Иттрий-90 ( <sup>90</sup> Y) билан мувозананти	28,74 (4) йил ( <sup>90</sup> Y: 64,1 (8) соат)	$\beta^-$	0,196 <sup>(I)</sup> (макс: 0,546)	100			
Иттрий-90 ( <sup>90</sup> Y)	64,10 (8) соат	$\beta^-$	0,934 <sup>(I)</sup> (макс: 2,280)	100			
Молибден-99 ( <sup>99</sup> Mo) Технеций-99m ( <sup>99m</sup> Tc) билан мувозананти	65,94 (1) соат  ( <sup>99m</sup> Tc: 6,01 (1) соат)	$\beta^-$	0,133 <sup>(I)</sup>	16,4	X	0,018-0,021	3,6
			0,290 <sup>(I)</sup>	1,1	$\gamma$	0,041	1,1
			0,443 <sup>(I)</sup>	82,4		0,141	4,5
						0,181	6
						0,366	1,2
						0,740	12,1
Технеций-99 ( <sup>99</sup> Tc)	6,01 (1) соат	$\beta^-$	0,002	74	X	0,018-0,021	7,3
		$e_A$	0,015	2,1	$\gamma$	0,141	89,1
		$\beta^+$	0,120	9,4			
			0,137-0,140	1,3			
Технеций-99 ( <sup>99</sup> Tc)	2,11 × 10 <sup>5</sup> йил	$\beta^-$	0,085 <sup>(I)</sup> (макс: 0,294)	100			
Рутений-103 ( <sup>103</sup> Ru) Родий-103m ( <sup>103m</sup> Rh) билан мувозананти	39,26 (2) сутка  ( <sup>103m</sup> Rh: 56,114 (20) мин)	$e_A + \beta^+$	0,017	12	X	0,020-0,023	9,0
		$\beta^-$	0,030-0,039	88,3	$\gamma$	0,497	91
			0,031 <sup>(I)</sup>	6,6		0,610	5,8
			0,064 <sup>(I)</sup>	92,2			

(I)  $\beta$ -спектрининг ўртача энергияси,  
(II) 100 та эмирилиш даври учун манбанинг тўлиқ йўқ бўлишига мос келадиган эмиссиянинг максимал эҳтимоли,  
(МэВ)- Мега электрон-вольт

Индий-110 ( <sup>110</sup> In)	4,9 (1) соат	e <sub>A</sub>	0,019	13,4	X γ	0,023-0,026 0,642 0,658 0,885 0,938 0,997	70,5 25,9 98,3 92,9 68,4 10,5
Индий-110m ( <sup>110m</sup> In)	69,1 (5) мин	e <sub>A</sub> β <sup>+</sup>	0,019 1,015 <sup>(I)</sup>	5,3 61	X γ	0,023-0,026 0,511 0,658 2,129	27,8 123,4 <sup>(II)</sup> 97,8 2,1
Индий-111 ( <sup>111</sup> In)	2,8047 (5) сутка	e <sub>A</sub> ce	0,019 0,145 0,167-0,171 0,219 0,241-0,245	15,6 7,8 1,3 4,9 1,0	X γ	0,003 0,023-0,026 0,171 0,245	6,9 82,3 90,2 94,0
Индий-114m ( <sup>114m</sup> In) Индий -114 ( <sup>114</sup> In) билан мувозананти	49,51 (1) сутка ( <sup>114</sup> In: 71,9 (1) сек)	ce β <sup>-</sup>	0,162 0,186-0,190 0,777 <sup>(I)</sup> (макс: 1,985)	40 40 95	X γ	0,023-0,027 0,190 0,558 0,725	36,3 15,6 3,2 3,2
Теллур-121m ( <sup>121m</sup> Te) Теллур - 121 ( <sup>121</sup> Te) билан мувозананти	154,0 (7) сутка ( <sup>121</sup> Te: 19,16 (5) сутка)	e <sub>A</sub> ce	0,003 0,022-0,023 0,050 0,077 0,180	88,0 7,4 33,2 40,0 6,1	X γ	0,026-0,031 0,212 1,102	50,5 81,4 2,5
Теллур-121 ( <sup>121</sup> Te)	19,16 (5) сутка	e <sub>A</sub>	0,022	11,6	X γ	0,026-0,030 0,470 0,508 0,573	75,6 1,4 17,7 80,3
Йод-123 ( <sup>123</sup> I)	13,27 (8) соат	e <sub>A</sub> ce	0,023 0,127 0,154 0,158	12,3 13,6 1,8 0,4	X γ	0,004 0,027-0,031 0,159 0,346 0,440 0,505 0,529 0,538	9,3 86,6 83,3 0,1 0,4 0,3 1,4 0,4
Йод-125 ( <sup>125</sup> I)	59,402 (14) сутка	e <sub>A</sub> +ce	0,004 0,023-0,035	80 33	X γ	0,004 0,027 0,031 0,035	15,5 114 26 6,7
Йод-126 ( <sup>126</sup> I)	13,11 (5) сутка	e <sub>A</sub> ce β <sup>-</sup> β <sup>+</sup>	0,023 0,354 0,634 0,109 <sup>(I)</sup> 0,290 <sup>(I)</sup> 0,459 <sup>(I)</sup> 0,530 <sup>(I)</sup>	6 0,5 0,1 3,6 32,1 8,0 1	X γ	0,027-0,031 0,388 0,491 0,511 0,666 0,754 0,880 1,420	42,2 34 2,9 2,3 <sup>(II)</sup> 33 4,2 0,8 0,3
Йод-131 ( <sup>131</sup> I)	8,0207 (11) сутка	ce β <sup>-</sup>	0,46 0,330 0,069 <sup>(I)</sup> 0,097 <sup>(I)</sup> 0,192 <sup>(I)</sup>	3,5 1,6 2,1 7,3 89,9	X γ	0,029-0,030 0,080 0,284 0,365 0,637 0,723	3,9 2,6 6,1 81,7 7,2 1,8
Ксенон-131m ( <sup>131m</sup> Xe)	11,84 (7) сутка	e <sub>A</sub> ce	0,025 0,129 0,159 0,163	6,8 61 28,5 8,3	X γ	0,004 0,030 0,034 0,164	8,3 44,0 10,2 2,0
Йод-133 ( <sup>133</sup> I) Емирилиш даврида радиоактив (Ксенон-133) ҳосил бўлади	20,8 (1) соат	β <sup>-</sup>	0,140 <sup>(I)</sup> 0,162 <sup>(I)</sup> 0,299 <sup>(I)</sup> 0,441 <sup>(I)</sup>	3,8 3,2 4,2 83	γ	0,530 0,875 1,298	87 4,5 2,4

(I) β-спектрининг ўртача энергияси,  
(II) 100 та емирилиш даври учун манбанинг тўлиқ йўқ бўлишига мос келадиган эмиссиянинг максимал эҳтимоли,  
(МэВ)- Мега электрон-вольт

Ксенон-133 ( $^{133}\text{Xe}$ )	5,243 (1) сутка	$\alpha$	0,026	5,8	X	0,004	6,3
		$\beta$	0,045 0,075-0,080	55,1 9,9		0,031 0,035	40,3 9,4
		$\beta^-$	0,101 <sup>(I)</sup>	99,0	$\gamma$	0,080	38,3
Ксенон-133m ( $^{133m}\text{Xe}$ ) Емирилиш даврида радиоактив (Ксенон-133) ҳосил бўлади	2,19 (1) сутка	$\alpha$	0,025	7	X	0,004	7,8
		$\beta$	0,199 0,228 0,232	64,0 20,7 4,6		0,030 0,034	45,9 10,6
		$\beta^-$	0,140 <sup>(I)</sup> 0,237 <sup>(I)</sup> 0,307 <sup>(I)</sup> 0,352 <sup>(I)</sup> 0,399 <sup>(I)</sup> 0,444 <sup>(I)</sup> 0,529 <sup>(I)</sup>	7,4 8 8,8 21,9 8 7,5 23,8	$\gamma$	0,527 0,547 0,837 1,039 1,132 1,260 1,458 1,678 1,791	13,8 7,2 6,7 8,0 22,7 28,9 8,7 9,6 7,8
Ксенон-135 ( $^{135}\text{Xe}$ )	9,14 (2) соат	$\alpha$	0,214	5,5	X	0,031-0,035	5,0
		$\beta$	0,171 0,308	3,1 96,0	$\gamma$	0,250 0,608	90,2 2,9
		$\beta^-$	0,174 <sup>(I)</sup> 0,416 <sup>(I)</sup>	94,4 5,6			
Цезий-137 ( $^{137}\text{Cs}$ ) Барий-137m ( $^{137m}\text{Ba}$ ) билан мувозананти	30,04 (3) йил  ( $^{137m}\text{Ba}$ : 2,552 (1) мин)	$\alpha$	0,026	0,8	X	0,005 0,032-0,036	1 7
		$\beta$	0,624 0,656	8,0 1,4	$\gamma$	0,662	85,1
		$\beta^-$	0,174 <sup>(I)</sup> 0,416 <sup>(I)</sup>	94,4 5,6			
Иттербий-175 ( $^{175}\text{Yb}$ )	4,185 (1) сутка	$\alpha$	0,00602	6,34	X	0,0530- 0,541	5,90
		$\beta$	0,05049 0,1029 0,0190 0,1024 0,1399	7,42 1,76 20,4 6,7 72,9	$\gamma$	0,1138 0,2825 0,3963	3,87 6,13 13,2
		$\beta^-$	0,00618 0,04001 0,0476 0,06315 0,08793 0,1017 0,04082 <sup>(I)</sup>	129,8 33,6 18,2 23,9 16,1 23,9 78,6	X  $\gamma$	0,0079 0,0546- 0,0649 0,2285 0,2818 0,3277 0,3785 0,4137 0,4185	45,6 115,2 37,1 14,2 18,1 29,9 17,5 21,3
Лютеций-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )	6,647 (4) сутка	$\alpha$	4,3-11,2	8,8	X	0,007-0,011 0,054-0,056	3,2 4,4
		$\beta$	0,0477 0,1117 0,1494	11,6 9,1 79,3	$\gamma$	0,1129 0,2084	6,2 10,4
		$\beta^-$	0,285 0,353	3,4 1,4	X	0,010 0,069-0,071 0,08	32,0 63,3 17,5
Таллий-200 ( $^{200}\text{Tl}$ )	26,1 (1) соат	$\beta$	0,285 0,353	3,4 1,4	X	0,010 0,069-0,071 0,08	32,0 63,3 17,5
		$\beta^+$	0,495 <sup>(I)</sup>	0,3	$\gamma$	0,368 0,579 0,828 1,206 1,226 1,274 1,363 1,515	87,2 13,8 10,8 29,9 3,4 3,3 3,4 4,0
		$\beta^-$	0,285 0,353	3,4 1,4	X	0,010 0,069-0,071 0,08	32,0 63,3 17,5

(I)  $\beta$ -спектрининг ўртача энергияси,

(II) 100 та емирилиш даври учун манбанинг тўлиқ йўқ бўлишига мос келадиган эмиссиянинг максимал эҳтимоли,

(МэВ)- Мега электрон-вольт



Қўргошин-201 ( <sup>201</sup> Pb) Емирилиш даврида радиоактив (Таллий-201) хосил булади	9,33 (3) соат	α	0,055	3	X	0,070-0,073	69	
		α	0,246	8,5		0,083	19	
		β	0,276	2	γ	0,331	79	
		β	0,316	2,3		0,361	9,9	
						0,406	2,0	
						0,585	3,6	
						0,692	4,3	
						0,767	3,2	
						0,826	2,4	
						0,908	5,7	
Таллий-201 ( <sup>201</sup> Tl)	72,912 (17) соат	α	0,016-0,017	17,7	X	0,010	46,0	
			0,027-0,029	4,1		0,069-0,071	73,7	
			0,052	7,2		0,080	20,4	
			0,084	15,4	γ	0,135	2,6	
			0,153	2,6		0,167	10,0	
Таллий-202 ( <sup>202</sup> Tl)	12,23 (2) сутка	α	0,054	2,8	X	0,010	31,0	
		α	0,357	2,4		0,069-0,071	61,6	
					γ	0,080	17,1	
Қўргошин-203 ( <sup>203</sup> Pb)	51,873 (9) соат	α	0,055	3,0	X	0,010	37,0	
		α	0,194	13,3		0,071-0,073	69,6	
					γ	0,083	19,4	
						0,279	80,8	
0,401								3,4
(I) β-спектрининг ўртача энергияси, (II) 100 та емирилиш даври учун манбанинг тўлиқ йўқ бўлишига мос келадиган эмиссиянинг максимал эҳтимоли, (МэВ)- Мега электрон-вольт								



## 5.9. ПОЛИМОРФИЗМ

5.9. Полиморфизм .....	1725
------------------------	------



## 5.9. ПОЛИМОРФИЗМ

Полиморфизм (ёки кристалл полиморфизм) тушунчаси – бу модданинг қаттиқ ҳолати билан боғлиқ бўлган феномен бўлиб, у бир хил кимёвий таркибдаги модданинг турли кристалл шаклларда бўла олиш хусусиятини ўзида акс эттиради. Кристалл шаклда бўлмаган қаттиқ моддалар аморф моддалар дейилади.

Агарда бу феномен кимёвий элементларда кузатилса (масалан, олтингугурт), «полиморфизм» атамаси ўрнига «аллотропия» атамаси қўлланилади.

Кристалл панжарасида стехиометрик нисбатда эритувчи сақлаган сольватларни (жумладан, гидратлар) тавсифлашда «ёлғон полиморфизм» атамаси қўлланилади, шунингдек, ушбу атама кристалл панжарасида турли нисбатда эритувчи сақлаган моддаларни тавсифлашда ҳам қўлланилади. Бироқ «ёлғон полиморфизм» атамаси турли ҳолатдаги моддаларни тавсифлашда қўлланилиши сабабли, у қўп маъноли атама ҳисобланади. Шунинг сабабли, фақатгина «сольватлар» ва «гидратлар» атамасидан фойдаланиш тавсия этилади.

Агарда фармакопея мақоласида модданинг полиморфизм хусусияти борлигига кўрсатмалар бўлса, бу моддада чин кристалл полиморфизм, сольватлар ҳосил қилиш, аллотропия ёки аморф шакллари эҳтимоли борлигини аниқлади.

Кимёвий таркибнинг бир хиллиги шунин билдирадики, аморф ва кристалл ҳолатдаги модда эриган ҳолатда ёки эритма ҳолатда бир хил кимёвий хусусиятга эга бўлади. Шу билан бирга, қаттиқ ҳолатда уларни физик-кимёвий ва физик хусусиятлари (эрувчанлик, мустаҳкамлик, зичланувчанлик, зичлик, эриш температураси ва ҳ.к) ҳамда мос ҳолатда уларнинг фаоллиги ва биосамардорлиги фарқ қилиши мумкин.

Агар модда полиморфизм хусусиятини намоён этса, унинг энг термодинамик жиҳатдан барқарор ҳолати, белгиланган температура ва босимда энг паст эркин энтальпияга эга бўлган ҳолати бўлади. Бу ҳолатда бошқа полиморф шакллар метастабил ҳолатда бўлади деб, ҳисобланади. Нормал температура ва босимда метастабил шакл ўзгаришсиз қолиши мумкин ёки термодинамик барқарор ҳолатга ўтиши мумкин.

Агар модданинг бир неча кристалл шакллари мавжуд бўлса, улардан бири ушбу температура ва босимда термодинамик турғунроқ бўлади. Аниқ кристалл ҳолат бошқа суюқ, газ ва қаттиқ фазалар билан мувозанатга келувчи фазадан ташкил топган бўлиши мумкин.

Агар ҳар бир кристалл шакли аниқ температура чегарасида турғун бўлса, бир ҳолатдан бошқа ҳолатга ўтиши ва аввалги ҳолатига қайтиши энантиотроп деб номланади. Бир фазадан бошқа фазга ўтиш мувозанатига эришилганлигини ва шунинг учун доимий аниқ босимда бу ҳолат ўтиш температураси билан характерланади. Фақат бир полиморф ҳолатлар температуранинг барча диапазонларида турғун бўлса, ҳолатлардаги ўзгаришлар қайтмас ва монокотроп бўлади.

Кристаллизация шароитлари турли хил бўлганида (температура, босим, эритувчи, концентрация, кристалланиш тезлиги, кристалланиш жараёни, ёғ моддаларнинг мавжудлиги ва концентрацияси ва ҳ.к) турли хил кристалл шакллар ва сольватлар ҳосил бўлади.

Полиморфизмни ўрганиш учун турли хил усуллар қўлланилиши мумкин:

- Кукунларда рентген нурунинг дифракцияси усули (2.9.33),
- Алоҳида кристалларда рентген нурунинг дифракцияси услуби,
- Термик таҳлил (2.2.34) (дифференциал сканерловчи колориметрия, термогравиметрия, термик микроскопия),
- Микрокалориметрия,
- Абсорбцион намликни аниқлаш,
- Оптик ва электрон микроскопия,
- Қаттиқ моддалар ядро-магнит резонанси,
- Инфракизил соҳада абсорбцион спектрофотометрия (2.2.24),
- Раман спектроскопияси (2.2.48),
- Эрувчанликни ва эриш тезлигини аниқлаш,
- Зичликни ўлчаш.

Бу усуллар кўпинча бир бирини тўлдирди ва бир неча усулни бир вақтда қўллаш керак бўлади.

Тажриба орқали олинган маълумотлар асосида олинган босим/температура ва энергия/температура-ларнинг фазали диаграммалари маълум модификациядаги полиморф модданинг термодинамик турғунлиги ва термодинамик муносабатини (энантиотропизм, монокотропизм) тўлиқ тушунтириш учун муҳим ахборотлаштирилган асбоблар ҳисобланади.

Сольватларни ўрганиш учун дифференциал калориметрик сканерлаш ва эрувчанликни, эриш тезлигини аниқлаш ҳамда рентген нурлари дифракцияси усуллари билан комбинацияланган термогравиметрия усуллари тавсия этилади.

Гидратларда нисбатан турғун ҳудудларни кўрсатиш мақсадида сорбция/дисорбция изотермияси аниқланади.

Одатда гидратлар сувсиз ҳолатдаги шаклига нисбатан сувда камроқ эрувчан бўлади, сольватлар ҳам эритувчида сольват бўлмаган шаклига нисбатан камроқ эрийди.



## **5.10. ФАРМАЦЕВТИКАДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН СУБСТАНЦИЯЛАРДАГИ АРАЛАШМАЛАРНИНГ НАЗОРАТИ**

5.10. Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялардаги аралашмаларнинг назорати .....1729





## 5.10. ФАРМАЦЕВТИКАДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН СУБСТАНЦИЯЛАР-ДАГИ АРАЛАШМАЛАРНИНГ НАЗОРАТИ

### АТАМАЛАР ВА ТАЪРИФЛАР

Ушбу бўлимда келтирилган қўйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Аниқланмаган аралашма** – тузилиши аниқланмаган ва фақат сифатли тахлилий ўлчамлар билан аниқланадиган аралашма (масалан, нисбий ушланиш вақти).

**Аралашма** – фармацевтика мақсадларида қўлланиладиган модданинг ҳар қандай компонентларидан иборат бўлиб, кимёвий жиҳатдан ушбу модда молекуласи ҳисобланмайдиган.

**Бошқа аниқланадиган аралашмалар** – маълум тузилишли аралашмалар хусусий фармакопея мақола-сида келтирилган услублар ёрдамида аниқланиши мумкин. Лекин, қоида бўйича, Конвенцияда иштирок этувчи давлатларнинг ваколатли органлари томонидан рўйхатдан ўтказилган дори воситалари, таркибда аниқлаш чегараси юқори бўлган миқдорда аралашма сақламайдиган моддалар бўлиши керак. Улар назорат қилинмайдиган аралашма ҳисобланади ва уларнинг миқдори қабул қилинган умумий мезонлардан фойдаланган ҳолда меъёрлаштирилади.

**Идентификацияланувчи аралашма** – тузилиши аниқ бўлган аралашма.

**Идентификациялаш чегараси** – аралашмаларнинг миқдорий чегараси ошган вақтда аралашма аниқланиши шарт.

**Инобатга олинмайдиган чегара** – хроматографик услубларда номинал миқдори кам бўлган аралашмалар миқдори ҳисобланганда уларнинг чўққи сигналлари инобатга олинмайдиган. Аралашмалар қиймат чегараси ва чўққини қайд этиш чегарасини ҳисобга олмаслик, одатда, мос келади.

**Квалификация** – айрим аралашма ёки маълум аралашмалар турини биологик безарарлигини аниқлаш мақсадида маълумотларни олиш ва баҳолаш жараёни.

**Квалификация чегараси** – таркибдаги миқдори даражасига қараб аралашма аниқланади.

**Номинал концентрация** – белгиланган тузатиш коэффициентини ҳисобга олган ҳолда, стандарт намунанинг концентрацияси асосида ҳисобланган концентрация.

**Потенциал аралашмалар** – ишлаб чиқариш ёки сақлаш жараёнида назарий жиҳатдан ҳосил бўлиши мумкин бўлган аралашма. У моддада бўлиши ёки бўлмаслиги мумкин. Маълумки, потенциал аралашма фармакопея мақола-сида келтирилган услуб бўйича аниқланиши мумкин. Лекин, қоида бўйича, Конвенцияда иштирок этувчи давлатларнинг ваколатли органлари томонидан рўйхатдан ўтказилган дори воситалари таркибдаги моддаларда учрамайдиган, улар “Аралашмалар” бўлимига “Бошқа аниқланадиган аралашмалар” сарлавҳаси остида киритилади.

**Қайд этиш чегараси** – аралашма қайд этилиши керак бўлган таркибдаги миқдор даражаси. Синоними: қайд этиш даражаси (reporting level).

**Специфик аралашма** – фармакопея мақола-сида алоҳида таркиб меъёрлари билан кўрсатилган аралашма. Назорат остидаги аралашма идентификацияланувчи ёки идентификация қилинмайдиган бўлиши мумкин.

**Специфик бўлмайдиган аралашма** – таркиби умумий мезонлар билан меъёрлаштирилган ва мақолада алоҳида таркиб меъёрлари кўрсатилмаган аралашма.

**Турдош аралашмалар (моддалар)** – дори препаратининг хавфсизлиги ва самарадорлигига салбий таъсир кўрсатмайдиган, маълум фаолликка эга бўлган, ишлаб чиқариш ва (ёки) сақлаш жараёнида ҳосил бўладиган исталган маҳсулотнинг молекуляр моддалари. Бундай моддалар исталган маҳсулот билан таққосланадиган хоссаларга эга бўлмайди ва аралашмалар деб ҳисобланмайдиган. Бундай моддалар аралашма сифатида қаралмайди, исталган маҳсулот билан таққосланадиган хоссаларга эга.

### КИРИШ

Давлат фармакопеясининг хусусий фармакопея мақола-лари истеъмолчилар учун фармацевтикада қўлланиладиган субстанцияларнинг тегишли сифатини таъминлаш мақсадида ишлаб чиқилган. Фармакопеянинг аҳоли соғлигини сақлашдаги роли фармакопея мақола-лари орқали аралашмаларни етарлича назорат қилишдан иборат. Мақола-ларда белгиланган сифат даражаси илмий таракқиёт, техник хавфсизлик ва тартибга солувчи жиҳатларга асосланган.

Аралашмаларга қўйиладиган талаблар хусусий фармакопея мақола-ларида ва Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034) мақола-ларида келтирилган. Хусусий мақола-лар ва умумий мақола бир-бирини тўлдиради: хусусий мақолада аралашма таркибининг мақбуллик мезонлари кўрсатилади, умумий мақолада эса таъсир этувчи моддаларда топилиши мумкин бўлган барча органик аралашмаларни назорат қилиш, аниқлаш ва фармацевтик ишлаб чиқариш бўйича ҳисоботларда кўрсатилиши мумкин.

Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034) умумий фармакопея мақола-сида кўрсатилган аралашмаларни назорат қилиш, идентификациялаш ва квалификациялаш чекловлари барча турдош аралашма-ларга ҳам тегишлидир. Аммо, агар фармакопея мақола-сида турдош аралашмаларни миқдорий аниқлаш учун синов келтирилмаган бўлса, белгиланган чегаралардан юқори бўлган ҳар қандай янги аралашма аниқланмаслиги мумкин, чунки синов уларни аниқлашга имкон бермайди.

Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034) умумий фармакопея мақола-сининг “Турдош аралашмалар” бўлими талаблари, хусусан, чекланган миқдори бўйича, ёрдамчи моддаларга тегишли эмас; шунингдек, бўлим талаблари биологик ва биотехнологик маҳсулотлар, пептидлар; олигонуклеотидлар, радиофармацевтик дори воситалари; ферментация маҳсулотлари ва улардан олинган яримсинтетик маҳсулотлар; ўсимлик асосида тайёрланган дори воситалари ҳамда ўсимлик ва ҳайвонлардан олинган тозаланмаган хом ашёларга тааллуқли эмас.

Умумий мақолада ўрнатилган аралашмаларни миқдорий чегаравий меъёрларни татбиқ қилиб бўлмаслигига қарамай, шу маҳсулотлар учун аралашмалар таснифи,

чинлиги (идентификация) ва квалификация бўйича умумий концепцияни қабул қилса бўлади.

**Давлат фармакопеясининг хусусий фармакопея мақолаларига аниқликлар киритиш учун асослар.**

Давлат фармакопеясининг хусусий фармакопея мақолалари Ўзбекистон Республикасининг ваколатли органи томонидан рўйхатдан ўтган дори воситаларининг бир қисми бўлган моддалар учун ишлаб чиқилган, шундай қилиб, ушбу фармакопея мақолалари жаҳон бозорида мавжуд бўлган, фармацевтикада қўлланиладиган моддаларни олишнинг барча усулларини қамраб олмайди.

Фармакопея мақоласида тавсифланадиган ва ваколатли органлар томонидан баҳоланадиган, моддалардаги органик ва ноорганик аралашмаларнинг таркибига қўйиладиган талаблар рухсат этилган максимал миқдорнинг (максимал суткалик доза) хавфсизлигини ҳисобга олган ҳолда белгиланади ва унчалик жиддий бўлмаган меъёрларни ўрнатишга имкон берадиган хавфсизлик бўйича янги маълумотлар мавжуд бўлганда қайта кўриб чиқилади.

Давлат фармакопеясининг фармацевтикада қўлланиладиган моддаларга тегишли бўлган субстанция учун фармакопея мақолалари ваколатли органлар томонидан ишлаб чиқилади, шунингдек, ушбу субстанциялардан фармацевтика ишлаб чиқарувчилар ва/ёки дори моддаларини ишлаб чиқарувчилари томонидан ҳам қўллаб-қувватлайди.

**Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялардаги аралашмаларнинг назорати**

Фармацевтикада қўлланиладиган аралашмаларнинг сифати фармакопея мақоласида келтирилган синовлар тўплами билан белгиланади. Ушбу синовлар рўйхатдан ўтган дори воситалари таркибидagi фармацевтик субстанцияларда, келиб чиқиш манбаларини ҳисобга олган ҳолда, учрайдиган органик ва ноорганик аралашмаларни аниқлаш учун ишлаб чиқилади.

Қолдиқ органик эритувчиларнинг таҳлили *Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* фармакопея мақоласининг 5.4. Қолдиқ органик эритувчилар бўлимида келтирилади. Модда келиб чиқишининг маълум бир манбаи учун Давлат фармакопеясининг фармакопея мақоласи яроқлилик сертификати, таркибида қолдиқ органик эритувчилар ва уларнинг чегаралари, шунингдек, агар улар умумий 2.4.24. Қолдиқ эритувчиларни аниқлаш ва уларнинг миқдорий таҳлили бўлимида кўрсатилган усуллардан фарақ қилса, тасдиқланган таҳлил усулларини ўз ичига олади.

Органик моддаларнинг фармакопея мақоласида, тегишли органик аралашмаларни тавсифловчи “Турдош аралашмалар” бўлими мавжуд. Агар умумий синовлар маълум бир аралашмани таҳлил қилишни таъминламаса ёки алоҳида назорат қилиш учун маълум бир сабаблар бўлса (масалан, маҳсулот хавфсизлигини таъминлаш учун), бу таҳлил алоҳида назорат синовлари билан тўлдирилиши мумкин.

Агар фармакопея мақоласида “Турдош аралашмалар” учун синовлар (ёки эквивалент синовлар) мавжуд бўлмаса ва фақат махсус синовларда келтирилган бўлса, ташкилот модданинг органик аралашмаларнинг етарли даражада назорат қилинишини таъминлаши керак. Агар органик аралашмалар идентификациялаш чегарасидан юқори бўлса, (агар иложи бўлса) идентификация қилиниши шарт ва агар бошқача асосланмаган бўлса,

моддалардаги аралашмалар квалификацияланиши керак (“*Фаол моддалар бўйича махсус мақолалардан фойдаланиш бўйича тавсиялар*”га ҳам қаралсин).

Агар фармакопея мақоласида турли хил аралашмали моддаларга қўйилган талаблар мавжуд бўлса, унда “Аралашмалар” бўлимида кўрсатилган барча аралашмалар синовини таъминлайдиган турдош аралашмалар учун битта синов бўлиши мумкин ёки барча маълум бўлган аралашмалар учун бир қанча синовлар ўтказиш керак. Ўрнатилган талабларга мувофиқлигини фақат маълум бир келиб чиқиш манбасига эга бўлган моддалардаги аралашмага тегишли синовларни ўтказиш орқали аниқлаш мумкин.

Аралашмаларни назорат қилиш бўйича кўрсатмалар фармакопея мақоласининг “Ишлаб чиқариш” бўлимига киритилиши мумкин, масалан, аниқ аралашмани назорат қилишга мос битта таҳлилий услуб ишлаб чиқарувчи томонидан бажарилиши керак. Чунки бу услуб умумий қўллаш учун техник жиҳатдан жуда мураккаб бўлиши ёки тайёр дори моддасида ишламаслиги мумкин. Қачонки, ишлаб чиқариш жараёнини валидациялаш (тозалаш жараёни босқичида) аралашмалар назоратини тўлиқ таъминлаган ҳолда қўлланилиши керак.

**Фаол моддалар бўйича фармакопея мақоласидаги “Аралашмалар” бўлими.**

Фармакопея мақоласининг “Аралашмалар” бўлимида аралашмалар (кимёвий тузилиши ва номи кўрсатилган ҳолда) киритилган бўлиб, одатда, мақолада келтирилган, синов усули ёрдамида аниқланиши мумкин бўлган органик аралашмалар қиради. Ушбу бўлим хусусий фармакопея мақоласини ишлаб чиқиш ёки қайта кўриб чиқиш вақтида мавжуд бўлган маълумотларга асосланади ва ҳар томонлама қамраб олиш мажбурий ҳисобланмайди. Ушбу бўлимга таҳлил қилиниши керак бўлган (спецификацияга киритилган) аралашмалар ва агар кўрсатилган бўлса, яна бошқа аниқланадиган аралашмалар киритилади.

*Специфик аралашмаларнинг* рухсат этилган мезонлари ваколатли орган томонидан тасдиқланган меъёрлардан ошмаслиги керак.

Бошқа аниқланадиган аралашмалар – бу маълум бир тузилишга эга, аммо дори воситаларини ишлаб чиқаришда ишлатиладиган моддаларда идентификация қилиш чегарасидан юқори бўлган тасдиқланмаган умумий таркибга эга потенциал аралашмалар. “Аралашмалар” бўлимида улар маълумот учун тақдим этилади.

Агар таъсир этувчи моддада мақоладагидан фарқ қиладиган бошқа ҳар қандай аралашма топилса, модда истеъмолчиси ушбу аралашма таркиби, табиати, максимал суткалик дозаси ва *Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* умумий фармакопея мақоласининг “Турдош аралашмалар (моддалар)” бўлимига мувофиқ, назорат қилиш чегарасидан қатъий назар, аралашма идентификацияланиши керак.

**Фармакопея мақолаларида фаол субстанциялар учун турдош аралашмалар (моддалар) бўйича синовларни талқин қилиш**

Фармацевтикада қўлланиладиган модда бўйича хусусий фармакопея мақоласи *Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* умумий мақоласига асосланган ҳолда ўқилиши ва изоҳланиши керак.

Агар аралашмаларни қабул қилишнинг умумий мезони (“бошқа ҳар қандай аралашма”, “бошқа аралашмалар”, “ҳар қандай аралашма”) номинал қийматга тенг

бўлиб, белгиланган изоҳлаш чегарасидан юқори бўлса, *(Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* умумий мақоласига қаралсин) бу мезон фақатгина “Аралашмалар” бўлимида кўрсатилган назоратдаги аралашмаларга тегишли. Моддаларда мавжуд бўлиши мумкин бўлган аралашмаларни изоҳлаш (агар мумкин бўлса), рўйхатдан ўтказиш, спецификацияга киритиш ва бошқа аралашмаларни назорат қилиш зарурияти, умумий фармакопея мақоласининг талабларига мувофиқ белгиланиши керак. “Аралашмалар” бўлимида келтирилмаган аралашмалар ва шу бўлимда “бошқа аниқланадиган аралашмалар” сифатида тавсифланган аралашмаларнинг ҳақиқийлигини аниқлаш ушбу модданинг истеъмолчисига юклатилади.

Турдош аралашмалар (моддалар) нинг таркибий меъёри мавжуд бўлган фармакопея мақолаларида турли шаклда келтирилган; умумий қабул қилиш мезонларини изоҳлашга ёрдам сифатида ва уларнинг фармакопея мақоласида “Аралашмалар” бўлими билан ўзаро алоқада ечимлар манбаи қўлланилиши мумкин (5.10.-1 расм).

“Бошқа” аралашмаларни қабул қилиш мезонлари фармакопея мақолаларида турли йўлларда ифодаланади: “бошқа ҳар қандай аралашма”, “бошқа аралашмалар”, “ҳар қандай аралашмалар”, “ҳар қандай доғ”, “ҳар қандай чизик” ва бошқалар. Қабул қилишнинг умумий мезонлари фақат фаол модданинг келиб чиқиши ва қўлланиладиган изоҳлаш чегарасидан келиб чиқиб, маълум бир назорат қилинадиган ёки назорат қилинмайдиган аралашмаларга нисбатан қўлланилиши мумкин. Аниқ терминологияни ишлатиш бўйича нашр қилинган фармакопея мақолаларининг тахририй мослашуви тўлиқ тугалланмаганли сабабли, қабул қилиш мезонларини аниқлаш учун ечимлар манбаи ишлатилиши мумкин (5.10.-1- расм).

#### **Фаол субстанциялар бўйича фармакопея мақолаларидан фойдаланувчиларга тавсиялари**

Ишлаб чиқишда ва ёки мақолаларни қайта кўришда инобатга олинган фармакопея мақолаларида турли аралашмаларга эга моддаларнинг мақбул сифати учун спецификациялар мавжуд. Модда истеъмолчиси мажбуриятларига фармакопея мақоласида маълум бир манбадан фармацевтикада қўлланиладиган моддалардаги аралашмаларни назорат қилиш усуллари борлигини текшириш, хусусан, сертификациялаш йўли орқали фармакопея мақолаларининг Давлат фармакопеясига мос келишини текширилади.

Турдош аралашмалар (моддалар)ни аниқлаш учун миқдорий таҳлилий услубга эга бўлган фармакопея мақоласи (масалан, суякли хроматографияси, газ хроматографияси ва капилляр электрофорез ёрдамида), агар аралашма миқдори изоҳлаш чегарасидан юқори бўлса, “Аралашмалар” бўлимида келтирилган, маълум бир манбадан олинган моддадаги аралашмаларни етарли даражада назорат қилишни таъминлайди.

Агар моддалар “Аралашмалар” бўлимида кўрсатилмаган аралашмаларни сақласа, ушбу аралашмалар мақолада келтирилган услублар ёрдамида аниқланганлигини тасдиқлаш лозим. Акс ҳолда янги услуб ишлаб чиқиши ва фармакопея мақоласини қайтадан кўриб чиқиш тўғрисида сўров берилиши керак. Аралашмаларнинг белгиланган таркиби ва чекланган меъёрига қараб, ушбу аралашмаларни аниқлаш/ёки квалификациялаш зарурати кўриб чиқиши лозим.

Агар турдош моддаларни баҳолашнинг битта услубидан турли хил аралашмаларни баҳолашда фойдаланиш

мумкин бўлса, таҳлил сертификатида моддадаги аниқ аралашмани кўрсатиш керак, рўйхатга олиш тўғрисидаги гувоҳнома эгаси турли хил аралашмалардан иборат фаол моддаларни ишлатган ҳолатлар бундан мустасно.

#### **Аралашмаларни идентификациялаш (чўққиларни корреляциялаш)**

Агар фармакопея мақоласида аралашмалар миқдори бўйича алоҳида меъёрлар кўрсатилган бўлса, қўпинча уларнинг идентификацияси учун ёндашувларни аниқлаш керак, масалан, стандарт намунадан фойдаланган ҳолда репрезентатив хроматограммдан ёки нисбий ушланиш вақтидан фойдаланиш мумкин. Дори воситаларини ишлаб чиқаришда моддалардан фойдаланадиган ташкилотлар фармакопея мақоласида идентификация усуллари мавжуд бўлмаган аралашмаларни аниқлаш зарурилиги тўғрисида қарор қабул қилиши мумкин, масалан, аниқ аралашмалар учун спецификациянинг тўғри келишини “Аралашмалар” бўлими билан таққосланган ҳолда. Давлат фармакопеяси агар фармакопея мақоласида кўрсатилмаган бўлса стандарт намуналар, репрезентатив хроматограммалар ёки ушбу мақсадлар учун нисбатан ушланиш вақтлари тўғрисида маълумот бермайди. Бундай ҳолларда фойдаланувчилар идентификациялаш учун мавжуд илмий услублардан фойдаланишлари керак.

#### **Янги аралашмалар/Назорат чегарасидан юқори назорат қилинувчи аралашмалар**

Агар янги ишлаб чиқариш жараёни ёки илгари ишлатилган жараённинг ўзгариши моддаларда янги аралашма пайдо бўлишига олиб келадиган бўлса, аралашмаларни идентификациялаш ва квалификациялаш бўйича *Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* талабларини қўллаш ва хусусий фармакопея мақоласининг ушбу аралашмани назорат қилиш учун яроқлилигини текшириш лозим. Мувофиқлик сертификати янги аралашмаларнинг етарли даражада назорат қилиниши, маълум бир манбадан олинган моддаларни тасдиқлаш воситаси ҳисобланади ёки сертификатда муайян таркибий меъёрни назорат қилиш услуби берилади. Охириги ҳолатда хусусий фармакопея мақоласини қайта кўриб чиқишга тўғри келади.

Агар янги ишлаб чиқариш жараёни ёки илгари ишлатилган жараённинг ўзгариши белгиланган чегарадан юқори специфик аралашмаларнинг кўпайишига олиб келса, аралашмаларга нисбатан *Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* умумий фармакопея мақоласидаги квалификацияси бўйича талабларни қўллаш керак.

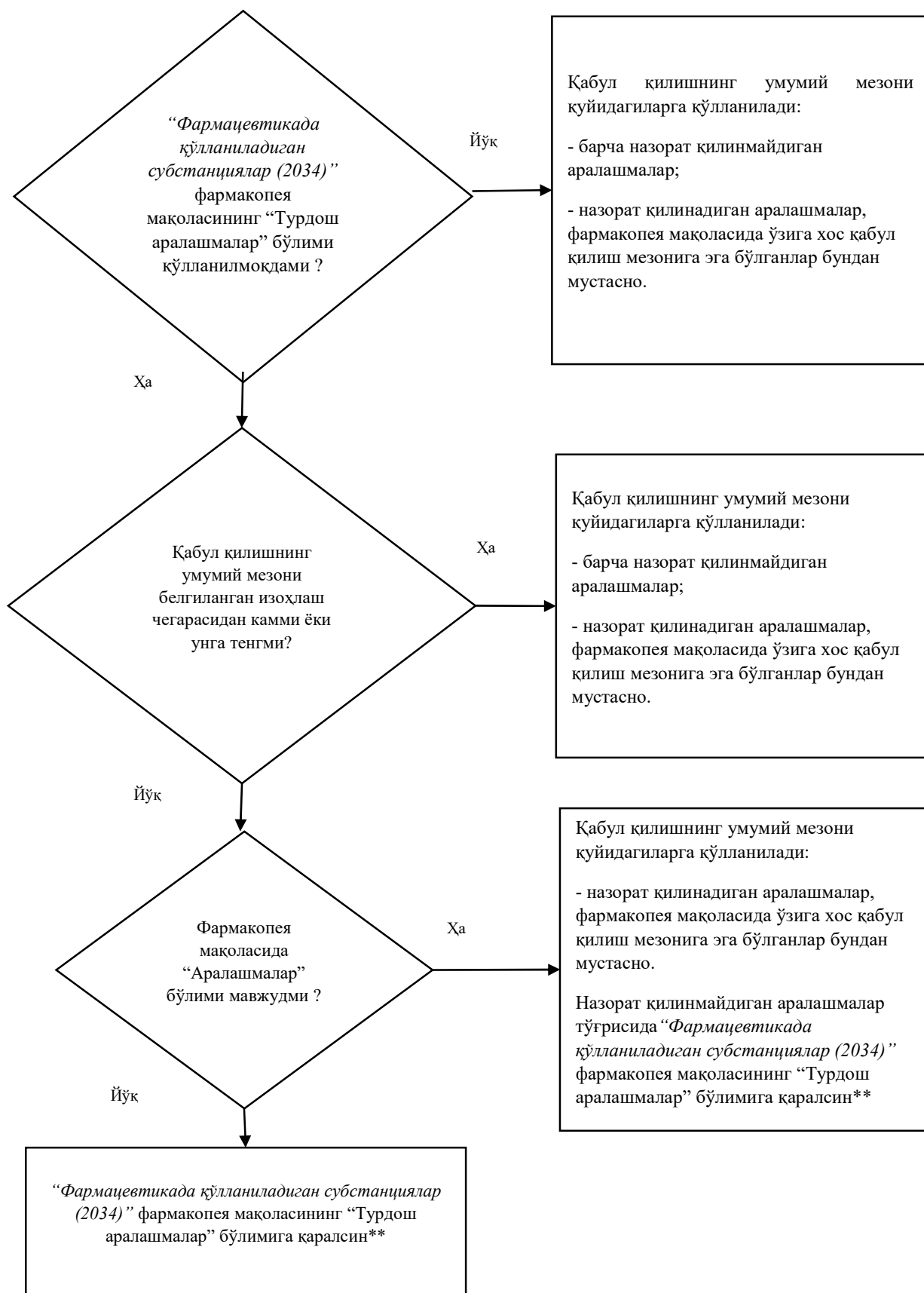
#### **Қабул қилиш меъёрларини ифодалаш усуллари**

Хусусий мақолаларда ёт аралашмалар таркибидаги моддаларни қабул қилиш мезонлари чўққи майдонларини таққослаш (таққослаш синови) ёки сон қийматлари шаклларида ифодаланади.

#### **Хроматография усуллари**

Умумий бўлим 2.2.46. *Ажратишнинг хроматографик услублари* аралашмалар назоратининг турли жиҳатларини тавсифлайди.

Хроматографик колонкалар ва бошқа реактив ва ускуналарни тижорат номлари тўғрисидаги маълумотлар, агар яроқлилиги фармакопея мақолаларини ишлаб чиқиш жараёнида ўрнатилиб, фойдали деб ҳисобланса, EDQM веб-сайти ([www.pheur.org](http://www.pheur.org))да келтирилади.



\*ушбу бўлимнинг талаблари фақат таъсир этувчи моддалар учун; биологик ва биотехнологик маҳсулотлар, олигонуклеотидлар, радиофармацевтик препаратлар бундан мустасно; ферментация маҳсулотлари ва улардан олинган ярим синтетик маҳсулотлар, ҳайвонлар ва ўсимликлардан олинган хом ашёлар, ўсимликлардан олинган дори воситаларидан ташқари барча таъсир этувчи моддалар учун қўлланилади;

**\*\*Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)** фармакопея мақоласининг “Турдош аралашмалар” бўлими қоидалари қўлланилади;

Моддада идентификациялаш чегарасида ортиқ сақланувчи ҳар қандай аралашма учун айрим миқдорий таркиб аниқланиши керак;

- аниқлаш чегараси юқори бўлган ҳар қандай аралашма идентификация қилиниши шарт;
- аниқлаш чегараси юқори бўлган ҳар қандай аралашма баҳоланиши керак.

5.10.-1.-расм – *Фармакопея мақолаларида “бошқа” аралашмаларни қабул қилишнинг умумий мезонларини талқин қилиш учун қарор қабул қилиш чизмаси.*

#### **Аралашмаларни идентификациялаш (чўққиларни корреляциялаш)**

Агар фармакопея мақоласида аралашмалар миқдори бўйича алоҳида меъёрлар кўрсатилган бўлса, кўпинча уларнинг идентификацияси учун ёндашувларни аниқлаш керак, масалан, стандарт намунадан фойдаланган ҳолда репрезентатив хроматограммадан ёки нисбий ушланиш вақтидан фойдаланиш мумкин. Дори воситаларини ишлаб чиқаришда моддалардан фойдаланадиган ташкилотлар фармакопея мақоласида идентификация усуллари мавжуд бўлмаган аралашмаларни аниқлаш зарурлиги тўғрисида қарор қабул қилиши мумкин, масалан, аниқ аралашмалар учун спецификациянинг тўғри келишини “Аралашмалар” бўлими билан таққосланган ҳолда. Давлат фармакопеяси агар фармакопея мақоласида кўрсатилмаган бўлса стандарт намуналар, репрезентатив хроматограммалар ёки ушбу мақсадлар учун нисбатан ушланиш вақтлари тўғрисида маълумот бермайди. Бундай ҳолларда фойдаланувчилар идентификациялаш учун мавжуд илмий услублардан фойдаланишлари керак.

#### **Янги аралашмалар/Назорат чегарасидан юқори назорат қилинувчи аралашмалар**

Агар янги ишлаб чиқариш жараёни ёки илгари ишлатилган жараённинг ўзгариши моддаларда янги аралашма пайдо бўлишига олиб келадиган бўлса, аралашмаларни идентификациялаш ва квалификациялаш бўйича *Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* талабларини қўллаш ва хусусий фармакопея мақоласининг ушбу аралашмани назорат қилиш учун яроқлилигини текшириш лозим. Мувофиқлик сертификати янги аралашмаларнинг етарли даражада назорат қилиниши, маълум бир манбадан олинган моддаларни тасдиқлаш воситаси ҳисобланади ёки сертификатда муайян таркибий меъёрни назорат қилиш услуби берилади. Охириги ҳолатда хусусий фармакопея мақоласини қайта кўриб чиқишга тўғри келади.

Агар янги ишлаб чиқариш жараёни ёки илгари ишлатилган жараённинг ўзгариши белгиланган чегарадан юқори специфик аралашмаларнинг кўпайишига олиб келса, аралашмаларга нисбатан *Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* умумий фармакопея мақоласидаги квалификацияси бўйича талабларни қўллаш керак.

#### **Қабул қилиш меъёрларини ифодалаш усуллари**

Хусусий мақолаларда ёт аралашмалар таркибидаги моддаларни қабул қилиш мезонлари чўққи майдонларини таққослаш (таққослаш синови) ёки сон қийматлари шаклларида ифодаланади.

#### **Хроматография усуллари**

Умумий бўлим 2.2.46. *Ажратилишнинг хроматографик услублари* аралашмалар назоратининг турли жиҳатларини тавсифлайди.

Хроматографик колонкалар ва бошқа реактив ва ускуналарни тижорат номлари тўғрисидаги маълумотлар, агар яроқлилиги фармакопея мақолаларини ишлаб чиқиш жараёнида ўрнатилиб, фойдали деб ҳисобланса, EDQM веб-сайти ([www.pheur.org](http://www.pheur.org))да келтирилади.



## **5.11. ФАРМАКОПЕЯ МАҚОЛАЛАРИДА “ТАЪРИФ” БЎЛИМИ**

5.11. Фармакопея мақолаларида “Таъриф” бўлими .....	1737
---	------





## 5.11. ФАРМАКОПЕЯ МАҚОЛАЛАРИДА “ТАЪРИФ” БЎЛИМИ

“Умумий маълумот” бўлимида фармакопея мақола-сининг “Таъриф” бўлимига киритилган маълумотлар тўғридан-тўғри кўрсатма ва талаблар сифатида қарал-маслиги кўрсатиб ўтилади. Ушбу бўлимда фойдала-нувчиларга маълумот учун мақолалар муаллифлари томонидан гигроскопиклик, кристаллик ва эрувчанликка оид асослар учун тавсия этилган усуллар келтирилади.

### ГИГРОСКОПИКЛИК

Ушбу усул куриштиш пайтида ёки сув таркиби бўйича масса йўқотилиши синовни учун мўлжалланган фарма-копея мақолалари талабларига мувофиқ келувчи моддалар учун қўлланилиши лозим. Ушбу усул ҳақиқий аниқ-лашдан кўра, гигроскопиклик даражасини баҳолаш имко-нини беради.

Синовни бажаришда ташки диаметри 50 mm ва баландлиги 15 mm бўлган, шишадан тайёрланган ўлчов идишдан фойдаланилади. Идиш тикин ( $m_1$ ) билан бирга оғирлиги тортилади. Идишга куриштиш ёки сувни аниқ-лашда йўқотилган масса синовидида кўрсатилган микдор-даги модда солинади ва оғирлиги тортилади ( $m_2$ ). Идиш қопқоқсиз 25 °C температурада тўйинган аммоний хлорид ёки аммоний сульфат эритмасини сақлаган эксикаторга жойлаштирилади. Ёки идиш температура ( $25 \pm 1$ ) °C ва нисбий намлик ( $80 \pm 2$ ) % бўлган климатик камерага жойлаштирилиши мумкин. Идиш ушбу шароитда 24 соат сақланади. Кейин идиш тикин билан ёпилади ва оғирлиги тортилади ( $m_3$ ).

Масса ортиши куйидаги формула орқали ҳисобланади:

$$\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100$$

Олинган натижалар куйидагича талқин этилади:

- *хиралашиш*: суюқлик ҳосил бўлиши учун етарли микдордаги сув абсорбцияланади,
- *жуда гигроскопик*: масса 15 % ёки ундан ортган,
- *гигроскопик*: масса 2 % ёки ундан кўпроқ ошади, лекин 15 % дан кам,
- *кам гигроскопик*: масса 0,2 % ёки ундан кўп, лекин 2 % дан камга ортган.

Ушбу усул модданинг кристалл ёки аморф ҳолатини аниқлаш учун қўлланилади. Текширилувчи модданинг бир неча қисмлари минерал мой томчиси билан тоза буюм ойнасига жойлаштирилади ва қутбланган микроскоп ёрдамида текширилади. Микроскопнинг буюм столчаси айланганда кристалл зарралар икки ҳисса нур синдиради ва оптик текисликлар йўналишини ўзгартириш хусуси-ятини намоён қилади.

### ЭРУВЧАНЛИК

Ушбу синов учун 111 мг модда (ҳар бир эритувчи учун) ва ҳар бир эритувчидан 30 мл гача талаб қилинади.

#### Эритиш процедураси

Пробирка 1 минут давомида шиддат билан чайқа-тилади ва 15 мин ( $25,0 \pm 0,5$ ) °C температурани сақловчи термостатик қурилмага жойлаштирилади. Агар модда тўлиқ эримаса, пробирка 1 мин давомида қайта чайқа-тилади ва 15 мин давомида термостатик қурилмага жойлаштирилади.

#### Услуб

Қопқоқли (ички диаметри 16 мм, узунлиги 160 мм) пробиркада 100 мг яхши майдаланган модда (90) (2.9.12) тартиб олинади, пробиркага 0,1 мл эритувчи қўшилади ва модда эритиш процедурасига мувофиқ эритилади. Агар модда бутунлай эриган бўлса, у *жуда осон эрувчан* ҳисобланади.

Агар модда тўлиқ эримаса, 0,9 мл эритувчи қўшилади ва модда эритиш тартибига мувофиқ эритилади. Агар модда бутунлай эриган бўлса, у *осон эрувчан* ҳисоб-ланади.

Агар модда тўлиқ эримаса, 2,0 мл эритувчи қўшилади ва модда эритиш тартибига мувофиқ эритилади. Агар модда бутунлай эриган бўлса, у *эрувчан* ҳисобланади.

Агар модда тўлиқ эримаса, 7,0 мл эритувчи қўшилади ва модда эритиш тартибига мувофиқ эритилади. Агар модда бутунлай эриган бўлса, у *ўртача эрувчан* ҳисоб-ланади.

Агар модда тўлиқ эримаса, тикинли пробиркага 10 мг яхши майдаланган кукун (90) (2.9.12) тартиб олинади ва 10,0 мл эритувчи қўшилади ва модда эритиш тартибига мувофиқ эритилади. Агар модда бутунлай эриган бўлса, у *кам эрувчан* ҳисобланади.

Агар модда тўлиқ эримаса, тикинли пробиркага 1 мг яхши майдаланган кукун (90) (2.9.12) тартиб олинади ва 10,0 мл эритувчи қўшилади ва модда эритиш тартибига мувофиқ эритилади. Агар модда бутунлай эриган бўлса, у *жуда кам эрувчан* ҳисобланади.



## 5.12. СТАНДАРТ НАМУНАЛАР

5.12. Стандарт намуналар .....	1741	қилиш .....	1744
1. Кириш .....	1741	6. Европа фармакопеяси стандартларини қайта синов	
2. Атамалар.....	1741	дастури .....	1745
3. Стандарт намуналардан фойдаланиш .....	1741		
4. Стандарт намуналарни яратиш.....	1742		
5. Европа фармакопеяси стандарт намуналарини ишлаб			
чиқариш, ёрлиқлаш, сақлаш ва дистрибьюция			



## 5.12. СТАНДАРТ НАМУНАЛАР

*Мазкур бўлим маълумот учун келтирилмоқда*

### 1. КИРИШ

Мазкур бўлимда қўлланиладиган “Стандарт намуналар” атамаси стандарт моддалар, стандарт препаратлар ва стандарт спектрларни ўз ичига олган умумий атама ҳисобланади.

Стандарт намуналар кўпинча дори воситалари ва уларнинг компонентлари сифатини тегишли даражада назорат қилиш учун зарур ҳисобланади.

Стандарт намуналар ушбу мақсадлар учун ишлаб чиқилган процедуралар ёрдамида ўрнатилади ва вақт давомида уларнинг яроқлилиги олдиндан белгиланган дастурга мувофиқ назорат қилинади. Стандарт намунадан фойдаланиш зарурлигини кўрсатиш фармакопея мақоласининг ёки ишлаб чиқарувчи спецификациясининг ажралмас қисми ҳисобланади. Фармакопея мақола-сида ёки умумий бўлимларда Европа фармакопеясининг стандарт намунасига ҳавола, шубҳали ёки мунозарали ҳолатларда мурожаат қилинадиган, ягона намуналигини англатади.

### 2. АТАМАЛАР

*Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.*

**Сериянинг валидлиги ҳақида эълон қилиш (Batch Validity Statement – BVS).** Эълон қилинган жараён, усул ёки тизимни аввалдан ўрнатилган мақбуллик мезон-ларига жавоб берувчи натижаларга изчиллик билан олиб келувчи юқори даражада ишончлилиқ берувчи процедура.

**Бирламчи (Асосий) стандарт (Primary standard).** Юқори метрологик сифатларга эга деб белгиланган ёки кенг миқёсда тан олинган стандарт бўлиб, уларнинг хусусиятлари шу контекстда бир хил хусусият ёки миқдорга эга бошқа стандартларга ҳавола қилинмасдан қабул қилинади. Ушбу таъриф халқаро стандартларга тааллуқли эмас.

**Халқаро стандарт (International standard).** Биоло-гик ёки иммунологик таҳлил жараёнлари натижаларини бутун дунёда тенг равишда ифодаланишига имкон берадиган асосий стандарт ҳисобланади. Қиймат халқаро бирликларда (IU) ёки бошқа тегишли бирликларда белгиланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (WHO) халқаро лаборатория тадқиқотлари асосида биринчи халқаро стандартга ўлчов бирлигини белгилайди. Уларни аввалги стандартлар билан таққосланганда, зарур ҳол-ларда халқаро стандартларни алмаштириш учун халқаро бирликларда амаллар бажарилади.

**Иккиламчи стандарт (Secondary standard).** Хусусиятлари, худди шундай хусусият ва миқдорга эга асосий стандарт билан таққослаш йўли оркали белгиланган стандарт.

**Европа фармакопеясининг стандарт намунаси (European Pharmacopoeia reference standard).** Европа Фармакопея Комиссияси томонидан қўллаб-қувватланган ва қабул қилинган стандарт намуна.

**Европа Фармакопеясининг фармакопея стандарт намунаси [European Pharmacopoeia chemical reference substance (CRS)].** Фармакопеянинг хусусий мақола-сида ёки умумий бўлимларида фойдаланиш учун мўлжаллан-ган модда ёки моддалар аралашмаси. Фармакопея стандарт намуналари бирламчи (асосий) стандартлар намуналардир. Халқаро бирликларда кўрсатилган фарма-копея стандарт намуналари (айниқса, антибиотиклар) бундан мустасно. Бундай намуналар Халқаро стандартлар билан таққосланганда иккиламчи стандарт намуна ҳисобланади.

**Европа фармакопеясининг ўсимлик стандарт намунаси [European Pharmacopoeia herbal reference standard (HRS)].** Доривор ўсимлик хом ашёси (одатда экстракт) асосида тайёрланган ёки доривор ўсимлик хом ашёсига тегишли Фармакопея мақола-сида ёки Европа Фармакопеясининг умумий бўлимида кўрсатилганидек фойдаланиш учун мўлжалланган дори воситаларидир. Агар бошқача кўрсатилмаган бўлса, ўсимлик стандарт намуналари (HRS) улардан фойдаланиш учун бирламчи (асосий) стандарт намуна каби аниқланади.

**Европа Фармакопеясининг биологик стандарт препарати [European Pharmacopoeia biological reference preparation (BRP)].** Фармакопея мақола-си ёки Давлат фармакопеясининг умумий бўлимларига муво-фиқ, фойдаланиш учун мўлжалланган моддалар ёки моддалар аралашмаси. Биологик стандарт препаратлар Халқаро Бирликларда калибрланган иккинчи даражали стандарт намуналар ёки Европа Фармакопеяси Бирлик-ларида (Ph. Eur. U.) белгиланиши мумкин бўлган бир-ламчи (асосий) стандарт намуналар ҳисобланади. Бу ерда бошқа белгиланган ўлчов бирликларидан ҳам фойдала-ниш мумкин, масалан, вирус титри ёки бактериялар сони.

**Стандарт материал [Reference material (RM)].** Ўлчаш процедуралари ва бундан ташқари, қурилма ёки материалларни баҳолаш учун фойдаланиладиган бир ёки бир нечта хоссалари етарлича бир хил бўлган материал ёки модда.

**Сертификатланган стандарт материал [Certified reference material (CRM)].** Бир ёки бир нечта хоссалари ушбу хусусият ифодаланган бирликнинг аниқ қиймати-га нисбатан уларнинг кузатилишини белгиладиган процедура билан сертификатланган ва ноаниқлик билан бирга белгиланган ишончлилиқ даражаси билан сертификатда кўрсатилган ҳар бир қиймат учун белгиланган сифат сертификати билан бирга бўлган стандарт материал.

### 3. СТАНДАРТ НАМУНАЛАРДАН ФОЙДАЛАНИШ

Стандарт намуналари фармакопея мақола-си ёки умумий бўлимда келтирилган идентификациялаш, тозалик синови ва миқдорий аниқлаш синовларини ўтказишда қўлланилади. Фармакопеянинг ушбу стандарт намуналари уларнинг белгиланган фойдаланиш мақса-дига мос келиши керак, улар бошқа мақсадлар учун мос

келмайди. Агар стандарт намуна белгиланганидан бошқа ҳар қандай мақсадлар учун ишлатилса, унинг янги фойдаланиш учун яроқлилиги тўлиқ намоёиш этилиши ва мавжуд бўлганда, сотиш учун рухсатномада акс эттирилиши керак. Стандарт намунага тайинланган ҳар қандай қиймат белгиланган мақсадга мувофиқдир ва бошқа мақсадларда қўлланилиши тавсия этилмайди.

Фармацевтик мақсадларда фойдаланиладиган моддани микдорий аниқлаш тахлилини ўтказишда унинг белгиланган микдори/фаоллигига эга стандарт намунаси *Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* умумий мақолада келтирилган ва ушбу модданинг фармацевтик дори препаратлари микдори/фаоллигини аниқлаш учун қуйидаги барча шартлар бажарилганда мос келиши мумкин:

- микдорий аниқлаш учун фаол моддага тегишли фармакопея мақоласида тавсифланган хроматографик таҳлил усули қўлланилади;

- муайян дори воситасига усулнинг қўлланилиши (ўзаро таъсирлашув ва бошқа ҳалақит қилувчи таъсирларнинг мавжудлиги) фойдаланувчи томонидан текширилади;

- синов намунасини олдиндан тайёрлашнинг барча босқичлари (масалан, экстракция, филтрлаш) муайян дори учун синовдан ўтказилади.

Европа Фармакопеясининг кўрсатмасига кўра, шошилинч фойдаланиш учун контейнер очилгандан сўнг етарли микдордаги стандарт намуналарни (яъни, фармакопея мақоласида ёки умумий бўлимда кўрсатилган синовларни ўтказиш учун зарур бўлган микдорда) тақдим этиш учун қабул қилади. Бошқа шароитларда фойдаланиш таҳлилчининг зиммасидадир. Агар стандарт намуна очилмаган контейнерда тавсия этилган шароитларда сақланса, ушбу стандарт намуналар серияси тақсимлангунча фойдаланиш мумкин бўлади. Стандарт намунадаги жорий сериялар ҳақида маълумот Европа фармакопеясининг стандарт намуналари маълумотлар базасида тақдим этилади (<http://go.edqm.eu/RS>). Стандарт намуналарнинг янгиланган ва суюлтирилган эритмалари фойдаланувчи томонидан тасдиқланмагунча сақлаш тавсия этилмайди.

#### **Иккиламчи стандартлар (Secondary standards).**

Иккиламчи стандарт одатда бирламчи (асосий) стандартдан фойдаланишни камайтириш учун ўрнатилади ва мунтазам равишда сифат назорати мақсадлари учун ишлатилиши мумкин. Иккиламчи стандарт у билан боғлиқ бўлган асосий стандарт сифатида кузатилиши мумкин бўлган бир хил хусусиятларни намоён қилиши керак. Шунинг учун у асосий стандарт билан бир хил мақсадларда қўлланилиши керак.

Халқаро стандартлар, одатда, нисбатан чекланган микдорда бўлиб, иккиламчи стандартларни тавсифлаш ва калибрлаш фойдаланиш учун мўлжалланган; кейинчалик иккинчи даражали стандартлардан иш стандартлари сифатида фойдаланилиши мумкин.

### **4. СТАНДАРТ НАМУНАЛАРНИ ЯРАТИШ**

#### **4-1. БИРЛАМЧИ СТАНДАРТ НАМУНА**

Бирламчи стандарт сифатида сертификатланган модда ёки препарат бўлиб, уни қўллаш учун яроқлилигини тасдиқловчи турли хил аналитик усуллар орқали тавсифланган бўлиши керак.

Фармацевтик субстанциялар ва уларнинг аралашмаларини назорат қилиш учун қўлланиладиган стандарт

намуналар учун одатда қуйидаги синов дастурининг тегишли қисмлари қўлланилади.

Синов дастури:

- Модданинг структура ва эмпирик формуласи, молекуляр оғирлик ёки таркиби каби тегишли кимёвий хоссаларига кўра таснифланиши (структура характеристикаси) мумкин.

- Бунинг учун қуйидаги бир нечта усуллардан фойдаланиш мумкин, жумладан:

- ядро магнит-резонанс спектрометрия;
- масс-спектрометрия;
- инфрақизил соҳадаги спектрометрия;
- элементли таҳлил.

- Тозаликни аниқлаш:

- тегишли ажратиш усули ва/ёки спектрометрик усул ёрдамида турдош аралашмаларни таркибини аниқлаш;

- сув микдорини аниқлаш;

- қолдиқ органик эритувчилар таркибини аниқлаш;

- қуриштиш вақтида масса йўқотилишини аниқлаш, бу айрим ҳолларда сув ва қолдиқ органик эритувчилар учун синов ўрнини босиши мумкин;

- ноорганик аралашмаларни аниқлаш (сулфат кули, атом-абсорбцион спектрометрия, плазмага индуктив боғланган спектрометрияси, рентген нурли флуоресцент спектрометрия); олинган натижалар асосий компонентнинг белгиланган таркибини микдорий аниқлаш учун ишлатилмайди, улар ушбу қийматга сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин бўлган ҳоллар бундан мустасно;

- тозаликни мустақил усул орқали аниқлаш (масалан, микдорий ядро-магнит резонанс спектрометрия, зарур ҳолларда дифференциал сканерлаш калориметрияси ёки титрлаш; ушбу синовлардан олинган натижалар одатда ажратиш усуллари орқали олинган натижаларни асослаш ва тасдиқлаш учун қўлланилади; улардан белгиланган таркибини ҳисоблаш учун фойдаланилмайди.

Биологик маҳсулотлар учун эса, ЖССТ (WHO Technical Report Series) нинг тавсияларидаги халқаро ва бошқа биологик стандарт намуналарни тайёрлаш, тавсифлаш ва ўрнатиш бўйича қўлланма келтирилган.

#### **4-2. ЕВРОПА ФАРМАКОПЕЯСИНИНГ СТАНДАРТ НАМУНАЛАРИ (ФСН).**

Фармакопея стандарт намунасини яратишда иштирок этадиган синов даражаси ва лабораториялар сони ФСН дан фойдаланишга боғлиқ ва тегишли мақсадларни амалга ошириш учун мўлжалланган.

Агар ташкил қилиш вақтида лабораториялараро тадқиқот амалга оширилса, ҳар бир иштирокчи учун баённома тақдим этилади ва фақатгина баённома мувофиқ олинган ишончли натижалар белгиланган таркибни аниқлаш учун қўлланилади акс ҳолда яроқлилигини тасдиқлаш керак бўлади.

Одатда қуйидаги дастурнинг тегишли қисмлари қўлланилади:

**4-2-1. Чинлиги (идентификация).** Қоидага кўра, бу мақсад учун субстанциянинг ишлаб чиқарилган сериясидан бири танланади. Ушбу серия монографиянинг тегишли талабларига тўлиқ жавоб бериши кўрсатилиши керак, биринчи серия учун тўлиқ структуравий тушунтириш амалга оширилади.

**4-2-2. Турдош моддалар учун синов.** Стандарт намунага мос келиши модда “чинлиги” ва “тозалик” кўрсаткичлари бўйича тавсифланади. Агар стандарт намунаси берилган ушбу модданинг микдорини аниқлашда фойдаланилса, минимал таркиб 95 % ни ташкил

килади; агар бунга эришилган бўлса, белгиланган қиймат кўрсатилмайди ва 100 % сифатида қабул қилинади; чунки у моддалар таркибини аниқлашда сезиларли таъсир кўрсатмайди ва шу сабабли бу тахмин мақбул ҳисобланади. Агар ушбу минимал миқдорий таркибни олишнинг имкони бўлмаса, белгиланган таркиб стандарт намунага бериледи.

Берилган модданинг миқдорини аниқлаш учун қўлланиладиган стандарт намуналар одатда бир хил кислота, асос ёки туз шаклидаги моддалар бўлиб, улар мақола мавзусига мос келади. Агар шундай бўлмаса ва бошқача асосланмаган бўлса, стехиометрик конверсион коэффициентни қўлланилади.

Агар модда стандарт намунани сертификатлаш учун етарли миқдорда мавжуд бўлмаса, яна бир қанча ёндашувлар мавжуд:

- стандарт намунани тайёрлаш, модда ва унинг аралашмаси ёки аралашмаларини ўз ичига олади;
- белгиланган аралашмаларни ўз ичига олган стандарт намуна тайёрлаш.

Агар бундай аралашма берилган модда таркибини аниқлаш учун қўлланилса бўлса, стандарт намуна таркибидеги аралашма таркиби тегишли ажратиш усуллари билан аниқланади ва стандарт намуна белгиланади.

#### 4-2-3. Миқдорий аниқлаш

4-2-3-1. *Миқдорий аниқлашнинг кимёвий усули.* Агар фармакопея стандарт намунаси (ФСН) фармацевтикада қўлланиладиган таъсир этувчи моддаларнинг (миқдорий аниқлаш стандарти) миқдорий аниқлашда фойдаланиш учун мўлжалланган бўлса, у ҳолда синов доираси бошқа мақсадлар учун қўлланиладиган фармакопея стандарт намуналарига қараганда кенгрок бўлади. Модданинг юқори даражадаги тозаллигига эришиш учун, синовда одатда бир нечта ҳамкорлик лабораториялари иштирок этади. Олинган натижалар таркибни ҳисоблаш учун ишлатилади. Агар селектив усулда миқдорий аниқлаш амалга оширилса, стандарт намунадаги аралашмалар миқдорини аниқлаш муҳимдир. Бундай ҳолда тавсия этилаётган نموذج моддани иложи борича, мустақил усулларни ва турли хил тамойилларга асосланган усулларни ўз ичига олган қўшимча аналитик тамойилларга илмий асосланган усуллар ёрдамида тавсифлаш тавсия этилади.

Миқдорий аниқлаш мақсадида белгиланган фармакопея стандарт намунаси учун таркиб, одатда масса мувозанати тамойилини қўллаш орқали аралашмаларни (органик, ноорганик, сув ва эритувчиларни) аниқлаш учун ўтказилган таҳлиллардан олинган қийматлар асосида ҳисобланади; бу ерда бошқа мос келувчи усуллар ҳам қўлланилиши мумкин. Иложи бўлса, белгиланган миқдор мустақил усул билан олинган натижага нисбатан таққослаш орқали тасдиқланади.

Агар стандарт намуна хроматографик текшириш усули учун мўлжалланмаган бўлса, (масалан, колориметрия ёки ультрабинафша спектрометрия), у ҳолда моддада мавжуд бўлган аралашмаларнинг нисбий реактивлиги ёки нисбий ютилиши уларнинг асосий компонентдан сезиларли даражада фарқ қилмаслиги учун текширилиши керак.

Агар бошқача кўрсатилмаган бўлса, модданинг ёки препаратнинг белгиланган таркиби контейнерда кўрсатилган тарзда қабул қилинади ((‘as is’ – “борича”)) ва стандарт намунани ишлатишдан олдин қуриштириш талаб этилмайди. Миқдорий аниқлашда қўлланиладиган ва лиофилизациялаш асосида тайёрланган стандарт намуна-

лар учун тоза модданинг таркиби ҳар бир контейнер учун миллиграммда ёки Халқаро бирликларда кўрсатилади.

#### 4-2-3-2. *Микробиологик усулда миқдорий аниқлаш.*

Агарда Халқаро стандартлар мавжуд бўлмаса, фаоллик Халқаро бирликлар ёки Европа Фармакопеяси бирликларида ифодаланади. Белгиланган фаолликнинг қиймати ишонч чегаралари билан биргаликда одатий статистик процедураларга (5.3) мувофиқ, лабораториялараро тадқиқотларнинг статистик жиҳатдан асосланган натижалари асосида ҳисобланади.

4-2-3-3. *Доривор ўсимлик хом ашёси ва доривор ўсимликлар хом ашёси асосида олинган препаратлар таркибини миқдорий аниқлаш.* Доривор ўсимликлар хом ашёсидан тайёрланган препаратлар тўғрисидаги фармакопея мақолаларида келтирилган стандарт намуналарнинг синов доираси, уларнинг турига қараб, ўтказилган синовлар билан фарқланади.

Фармакопея стандарт намунаси сифатида ишлатиладиган фаол модда ёки маркер одатда чинлиги ва тозаллик синовлари учун тавсифланади ва баҳоланади; миқдорий таркиб қиймати тозаллигидан қатъий назар белгиланади.

#### 4-2-4. Стандарт намунани яратиш бўйича ҳисобот.

Уни ишлаб чиқиш жараёнида олинган тадқиқот натижалари, шунингдек дори воситалари ва соғлиқни сақлаш сифати бўйича Европа директорати (EDQM) томонидан тақдим этилган стандарт намунадан фойдаланиш тўғрисидаги стандарт намуналарни ўз ичига олган стандарт намунани яратиш бўйича тайёрланган ҳисобот тегишли экспертлар гуруҳи томонидан тасдиқланади ва Европа Фармакопея комиссияси томонидан қабул қилинади. Стандарт намунани кимёвий усулда миқдорий аниқлаш бўйича ҳисоботда унинг берилган таркиби билан бирга мантиқий асосланиши кўрсатилиши керак. Белгиланган қиймат учун тахминий ноаниқлик ҳисобланади ва агар у миқдорий таркибнинг қабул қилинган метёрларига нисбатан аҳамиятсиз, деб ҳисобланган ва олдиндан белгиланган қийматдан паст бўлса, бажарилган ишлар натижалари қабул қилинади. Акс ҳолда, тадқиқот тўлиқ ёки қисман такрорланиши мумкин ёки фаол моддалар учун белгиланган чекловлар кенгайтирилиши мумкин. Белгиланган таркибнинг ноаниқлиги одатда фармакопея стандарт намунаси билан таъминланган маълумотларнинг бир қисми сифатида кўрсатилмайди, чунки ушбу усулнинг аниқлиги ва стандарт намуна учун берилган таркибнинг ноаниқлиги монографияда чеклов(лар)ни белгилашда ҳисобга олинади.

#### 4-3. ЕВРОПА ФАРМАКОПЕЯСИНИНГ ЎСИМЛИК СТАНДАРТ НАМУНАСИ (HRS)

Миқдорий аниқлаш учун мавжуд бўлган тоза таркибий қисмнинг миқдори етарли бўлмаслиги ёки барқарор эмаслиги аниқланган ҳолларда ўсимлик стандарт намунаси (HRS) қўлланилади. Ўсимлик стандарт намунасидан, шунингдек, миқдорий аниқлашдан ташқари бошқа мақсадлар учун, хусусан, қалбакилаштириш ёки тизимнинг яроқлилиги учун синовларда ҳам фойдаланиш мумкин. Ўсимлик стандарт намунасининг мақсадга мувофиқлигини намоён қилиш учун танланган турли хил аналитик усуллар билан тавсифланади. Бунда қуйидаги синов дастурининг тегишли қисмлари қўлланилиши мумкин.

Синов дастури:

- макроскопик текширув;
- микроскопик текширув;
- юпқа қатлам хроматографияси;

- газ хроматографияси;
- суюклик хроматографияси;
- сув микдорини аниқлаш;
- қолдиқ эритувчилар микдори;
- қуритиш вақтидаги йўқотиш;
- бегона моддалар;

– стандарт намуналардан мақсадли фойдаланиш билан боғлиқ таркибий қисмларни (масалан, маълум терапевтик фаолликка эга бўлган компонентлар, фаол маркерлар, аналитик маркерлар) таҳлил қилиш.

Синов даражаси ва ўсимлик стандарт намунасини яратишда иштирок этадиган лабораториялар сони унинг фойдаланиш мақсадига боғлиқ.

Микдорий аниқлаш мақсадлари учун қўлланиладиган Европа Фармакопеясининг ўсимлик стандарт намунаси, одатда белгиланган таркибни стандарт намунадан фойдаланишни назарда тутувчи хусусий мақолаларда кўрсатилган микдорий аниқлаш усулидан фойдаланган ҳолда, белгиланиши керак бўлган таркибнинг таркибий қисмлари ёки таркибий қисмларининг тоза намунасини таққослаш орқали лабораториялараро тадқиқотлар томонидан белгиланади.

**Стандарт намунани яратиш бўйича ҳисобот.** Ўсимлик стандарт намунаси (HRS) учун стандарт намунани яратиш бўйича ҳисобот фармакопея стандарт намунаси (ФСН) билан бир хил тарзда тайёрланади (4-2-4 бўлимга қаралсин).

#### 4.4. ЕВРОПА ФАРМАКОПЕЯСИ БИОЛОГИК СТАНДАРТ ПРЕПАРАТЛАРИ ВА БИОЛОГИК ПРЕПАРАТЛАР УЧУН ФАРМАКОПЕЯ СТАНДАРТ НАМУНАЛАРИ

Кўпинча биологик моддалар ва препаратларни синаш учун қўлланиладиган биологик стандарт препаратлар (BPR) ва фармакопея стандарт намуналари (ФСН) нинг айримлари Европа Кенгаши ва Европа Комиссияси ҳомийлигида Биологик стандартлаштириш дастури орқали ташкил этилади. Ушбу стандарт намуналар одатда Жаҳон соғлиқни сақлан ташкилоти (WHO) нинг тегишли Халқаро стандартига солиштирилган ҳолда иккинчи даражали стандарт намуналар ҳисобланади. Агарда Халқаро стандартлар мавжуд бўлмаса, улар Европа Фармакопеяси бирликларида ёки бошқа муносиб бирликларда белгиланган таркибга/фаолликка эга бўлган асосий стандарт намуналар ҳисобланади. Улар лабораториялараро тадқиқотлар орқали ташкил этилиб, унда иштирок этадиган лабораториялар номзод материал (лар)ни синаб кўришди ва расмий фаоллик/таркибни белгилаш учун тегишли маълумотлардан фойдаланилади. Ушбу тадқиқотларнинг баъзилари бошқа ташкилотлар билан биргаликда умумий материал ёки материаллар сериясини стандарт сифатида белгилаш учун ташкил этилади. Бундай ҳолларда, Европа фармакопеяси стандарт намунасининг таркибий қисми ҳисобланган материал халқаро стандарт билан бир хил бўлса ҳам ва ундан фойдаланиш бир хил лабораториялараро тадқиқот орқали тасдиқланган бўлишига қарамай, ишчи стандарт каби иккиламчи стандарт намуна ҳисобланади.

Тадқиқот бўйича ҳисоботлар тадқиқот иштирокчилари томонидан тасдиқланади ва зарур ҳолларда Европа Фармакопеяси тегишли эксперт гуруҳлари ва биологик стандартлаштириш дастурининг бошқарув қўмитаси томонидан тасдиқланади.

Тадқиқот натижалари кейинчалик Европа фармакопея комиссиясига тақдим этилади. Биологик стандарт-

лаштириш дастури доирасида белгиланган стандарт намуналар/материаллар Европа фармакопея комиссияси томонидан расман қабул қилинади. Яратиш бўйича ҳисоботлар *Pharm europa Bio & Scientific Notes* (<http://pharmeuropa.edqm.eu/PharmeuropaBioSN>) дастурида чоп этилади.

#### 4-5. ИККИЛАМЧИ СТАНДАРТ НАМУНА

Иккиламчи стандарт намуналар аттестация синови (лар) учун мос бўлган бирламчи стандарт намуна билан бир хил хусусият (лар) ни ўзида намоён қилиши керак. Синовларнинг ҳажми асосий стандарт намунани аттестация қилиш учун етарлича кенг қамровли бўлмаслиги мумкин. Иккиламчи стандарт намуналарни бирламчи (асосий) стандарт намуналар билан таққослаш орқали аттестация қилинади. Расмий бирламчи стандарт намуна, иложи борица иккиламчи стандартни аттестация қилиш учун қўлланилади.

### 5. ЕВРОПА ФАРМАКОПЕЯСИ СТАНДАРТ НАМУНАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ, ЁРЛИҚЛАШ, САҚЛАШ ВА ДИСТРИБЬЮЦИЯ ҚИЛИШ

#### 5-1. ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Барча ишлаб чиқариш жараёнлари стандарт намунанинг мос келиши ва яхлитлигини таъминлаш учун мавжуд бўлган зарур ишлаб чиқариш амалиётининг амалдаги стандартларига мувофиқ амалга оширилади. Ишлаб чиқариш ҳужжати (баённомаси) қадоқлаш, ёрлиқлаш ва сақлаш тўғрисидаги маълумотларни ўз ичига олади. Стандарт намуналарнинг яхлитлигини таъминлаш мақсадида тегишли тўлдириш ва ёпиш тизими шартларига риоя қилган ҳолда, контейнерларга жойлаштирилади. Контейнерлар бир марталик ёки кўп марталик фойдаланиладиган бўлиши мумкин. Аммо парчаланиш, ифлосланиш ёки сувнинг сингиш хавфини камайтириш учун бир марталик контейнерлардан фойдаланиш афзал ҳисобланади.

#### 5-2. ЁРЛИҚЛАШ

Ёрлиқда стандарт намунанинг номи, етказиб берувчининг номи ва манзили, серия рақами ва бирлик микдори (флакон/ампула учун микдор) кўрсатилади.

Кўшимча илова одатда ёрлиқнинг бир қисми сифатида тақдим этилади.

Агар стандарт намуналар микдорий аниқлаш учун қўлланилса, ёрлиқда куйидаги маълумотлар ҳам келтирилади:

- белгиланган % микдори;
- ёки кимёвий моддаларнинг концентрацияси ҳар бир контейнер учун миллиграмм ёки миллилитрда;
- ёки белгиланган фаоллик (биологик ёки микро-биологик микдорий аниқлаш учун) ҳар бир миллиграмм ёки ҳар бир миллилитр ёки ҳар бир флакон/ампула учун бирликларида.

Европа фармакопеясининг стандарт намуналари учун қайта текшириш муддати ёки яроқлилик муддати кўрсатилмайди, чунки қайта текшириш дастури (6-бўлимга қаралсин) стандарт намуналарнинг фойдаланиш учун яроқчилигининг доимий назоратини таъминлайди. Европа фармакопеясининг ҳар бир стандарт намунаси учун Сериянинг валидлиги ҳақида эълон қилиш (Batch Validity Statement – BVS) Европа фармакопеясининг стандарт намуналари базасида (<http://go.edqm.eu/RS>) мавжуд.



### 5-3. САҚЛАШ ВА ТАРҚАТИШ

Стандарт намуналар энг мақбул барқарорликни таъминлайдиган шароитларда сақланади ва тарқатилади.

Европа фармакопеясининг аксарият стандарт намуналари  $5 \pm 3$  °C ҳароратда назорат қилинадиган хоналарда сақланади. Шу билан бирга, бир қатор стандарт намуналар  $-20 \pm 5$  °C ҳароратда, айримлари (масалан, тирик вирус препаратлари)  $-80 \pm 10$  °C ёки  $-196$  дан  $-170$  °C гача бўлган ҳароратларда суёқ азотда сақланади.

Амалдаги транспорт коидаларига мувофиқ, транспортда ташиш вақтида шикастланиш хавфини камайтириш ва тегишли ҳароратда стандарт намунани сақлаш учун жавоб берадиган махсус қadoқлар қўлланилади.

Одатда  $5 \pm 3$  °C ҳароратда сақланадиган стандарт намуналар учун узоқ муддатли сақлаш вақтида қисқа муддатли ҳароратнинг ўзгариши зарарли бўлмаса, совитилмасдан ташилади. Ҳароратнинг кўтарилиши уларнинг барқарорлигига зарар етказадиган ҳолатларда, улар совуқ идишлар билан бирга қadoқланган ҳолатда  $+5$  °C ҳароратда юборилиши мумкин.  $-20$  °C ҳароратда сақланадиган стандарт намуналар совуқ пакетларга ёки куруқ музга (қаттиқ карбон диоксида) қadoқланиб, экспресс почта ёки ҳаво транспорти орқали юборилади.  $-80$  °C ҳароратда ёки суёқ азотда сақланадиган стандарт намуналар “куруқ муз” (қаттиқ карбон диоксид) билан қadoқланади ва экспресс-почта орқали юборилади. Етказиб бериш шартлари, жўнатиш ва сақлаш ҳарорати стандарт намуналар рўйхатида, етказиб бериш шартлари ва Европа фармакопеясининг стандарт намуналари маълумотлар базасида (<http://go.edqm.eu/RS>) мавжуд.

### 6. ЕВРОПА ФАРМАКОПЕЯСИ СТАНДАРТЛАРИНИ ҚАЙТА СИНОВ ДАСТУРИ

Европа фармакопеяси стандарт намуналарининг яроқлилигини тасдиқлаш учун вақт ўтиши билан қайта синов дастури ишлаб чиқилади ва амалга оширилади. Одатда, стандарт намуна учун маълум физик-кимёвий хусусиятлар ва барқарорлик маълумотларини ҳисобга олган ҳолда қайта синов дастури қўлланилади. Сақлаш мобайнида вақти-вақти билан стандарт намуналарнинг барқарорлиги текширилади. Қўлланиладиган барқарорлик мониторинги дастури тегишли таҳлилий услублардан фойдаланиб, намунанинг сифати ёмонлашувининг ҳар қандай белгисини эрта босқичда аниқлаш учун мўлжалланган. Амалдаги усуллар, одатда, дастлабки маълумотларга эга бўлиш учун стандарт намуналарни аттестация қилишда қўлланиладиган усуллардан танланади.

Стандарт намуналарни қайта синов қилишда синовларнинг частотаси ва тўлиқлиги бир қатор омилларга боғлиқ, жумладан:

- барқарорлик;
- контейнер ва ёпиш тизим;
- сақлаш шароити;
- гигроскопиклик;
- физик ҳолати;
- фойдаланиш мақсади;
- чиқарилиш шакли (бир ёки кўп марта фойдаланиш).

Қайта синов муддати етарли маълумотларнинг мавжудлиги билан узайтирилиши мумкин. Белгиланган таркибдаги максимал рухсат этилган ўзгариш олдиндан белгиланиши керак, агарда ортиқча бўлса, партия қайта аттестациядан ўтказилиши ёки алмаштирилиши керак.



## **5.14. ТИББИЁТ АМАЛИЁТИДА ГЕН ТЕРАПИЯСИ УЧУН ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИ**

5.14. Тиббиёт амалиётида ген терапияси учун қўлланиладиган дори воситалари .....1749



## 5.14. ТИББИЁТ АМАЛИЁТИДА ГЕН ТЕРАПИЯСИ УЧУН ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Мазкур умумий бўлим маълумот учун келтирилмоқда.

Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Вектор** – реципиент (қабул қилувчи) геноми ёки плазмонида кўчирилган, мустақил қайта тиклана олиш хусусиятига эга генетик тизим (ДНК нинг маълум узунлигидаги кесмаси).

**Плазмидлар** – хромосомалардан жисман ажратилган ва ўзини-ўзи репликация қилишга қодир кичик ДНК молекулалари. Плазмидлар асосан бактерияларда, шунингдек баъзи архей ва эукариотларда (замбуруғлар ва юқори ўсимликлар) учрайди. Кўпинча плазмидлар икки занжирли ҳалқали молекулалардир. Кўпайтириш қобилиятига қарамай, плазмидлар, вируслар сингари, тирик организм сифатида қаралмайди.

**Полимераза занжир реакцияси (ПЗР)** – бу молекуляр биологиянинг экспериментал усули, биологик материалдаги (намуна) нуклеин кислота (ДНК) нинг баъзи қисмларининг кичик концентрациясини сезиларли даражада ошириш усули.

**Секвенирлаш (инглизча “sequence” – “кетма-кетлик”)** – ДНК молекуласида нуклеотидлар кетма-кетлигини ўрнатишга имкон берадиган усулларнинг умумий номи.

**Трансдукция (кўчириш, силжииш)** – генетик ахборот (ДНК молекуласининг бир қисми) ни бир бактериядан (донор) иккинчиси (реципиент)га вируслар (бактериофаглар) ёрдамида кўчириш ҳодисаси. Бу жараёнда реципиент ҳисобланган бактериал ҳужайра генотипида ўзгариш содир бўлади.

**Трансфекция** – бу нуклеин кислоталарни эукариотик ҳужайраларга вируссиз усул билан киритиш жараёнидир. Трансфекция одатда плазма мембранасида тешикларни ҳосил қилишни ўз ичига олади, улар орқали ҳужайрадан ташиқаридаги материал ҳужайранинг ички қисмига кириб бориши мумкин.

Ушбу умумий бўлимда тиббиёт амалиётида ген терапияси учун қўлланиладиган дори воситалари бўйича бир қатор матнлар келтирилган бўлиб, улар ушбу маҳсулотларни ишлаб чиқариш ҳамда сифатини назорат қилиш учун тегишли талаблар тўпламини ташиқил этади. Маълум бир дори воситаси учун ушбу талабларни қўллаш ёки бошқа барча матнлардан фойдаланишнинг зарурати тегишли ваколатли орган томонидан белгилаб берилади. Ушбу бўлим қоидалари ваколатли орган билан келишилган ҳолда муқобил ишлаб чиқариш ва назорат қилиш усулларида фойдаланиш имкониятини истисно қилмайди.

Тиббий мақсадларда ген терапияси учун қўлланиладиган дори воситаларига оид батафсилроқ тавсиялар

Ген терапияси учун дори воситаларининг сифати, клиник олди ва клиник жиҳатлари бўйича қўлланма тавсияларида (СРМР/ВВР/3088/99) ҳамда Тиббиёт амалиётида қўллаш учун дори воситалари қўмитасининг (СНМР/ВВР/ 2458/03) Лентивирал векторларни ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқариш бўйича қўлланмада (жумладан, ушбу ҳужжатларнинг кейинчалик қайта кўриб чиқилган матнларида) баён этилган.

### ТАЪРИФ

Ушбу умумий бўлим доираси учун тиббиёт амалиётида ген терапияси учун қўлланиладиган дори воситаси (GTMP) дейилганда қатор ишлаб чиқариш жараёнларида олинган, *in vivo* ёки *ex vivo* ишлаб чиқариладиган, профилактика, ташхис ёки даволаш генини (масалан, нуклеин кислоталарнинг бир қисмини) инсонлар/ҳайвонлар ҳужайраларига кўчириб ўтказиш учун мўлжалланган ҳамда унинг кейинчалик *in vivo* экспрессияси учун мўлжалланган маҳсулот тушунилади. Генини кўчириш вектор деб номланган келиб чиқиши вирусли ва вирусли бўлмаган экспрессия тизимини ўз ичига олади. Вектор, шунингдек, одам ёки ҳайвон ҳужайрасига киритилиши мумкин.

Рекомбинант векторлар, хусусан, вирусли векторлар ва плазмидлар. Рекомбинант векторлар бевосита бемор организмга юборилади (*in vivo* ген узатиш) ёки беморга ушбу генетик модификацияланган ҳужайраларни юборишдан олдин (*ex vivo* ген кўчириш) ҳужайрини ҳужайрасига ўтказилади. Вирусли векторлар турли хил вируслардан ҳосил қилинади (масалан, аденовируслар, поксвируслар, ретровируслар, аденоассоциацияланган вируслар, лентивируслар, герпивируслар). Ушбу векторлар репликатив, норепликатив ёки шартли-репликатив шаклларда мавжуд бўлиши мумкин. Плазмид векторлар нуклеин кислоталарни соф ҳолда (масалан, “ечилган” ДНК) ёки бошқа турли молекулалар билан мажмуа кўринишида (синтетик векторлар, масалан, липидлар ёки полимерлар) сақлайди. Ген терапияси (GTMPs) учун дори воситаси билан кўчириладиган генетик материал, нуклеотидлар кетма-кетлигидан иборат бўлиб, кодловчи геном, маъносиз (ноинформатив) транскриптлар (antisense RNA) ёки рибозимлар сақловчи маҳсулотдан иборат бўлиши мумкин. Кимёвий синтез усулида олинган олигонуклеотидлар ушбу умумий бўлимнинг қўллаш соҳасига қармайди. Кўчиришдан сўнг (трансфекция), генетик материал цитоплазмада ёки эпизомда бўлиши мумкин ёки векторнинг геномга интеграцияланишига кўра, қабул қилувчи ҳужайранинг геноми таркибига кириши мумкин.

Генетик жиҳатдан модификацияланган ҳужайралар. Генетик модификацияланган эукариотик ёки бактериал ҳужайралар векторлар ёрдамида талаб этилаётган маҳсулотнинг экспрессияси учун модифицирланади.

### ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

**Ишлаб чиқаришда қўлланиладиган моддалар.** Ишлаб чиқариш жараёнида қўлланиладиган бирламчи маҳсулотлар, жумладан, вируси ёкиш материаллини тайёрлаш ва ҳужайралар банкни яратиш, зарурат бўлса назорат қилинади. Агар бошқа кўрсатмалар мавжуд бўлмаса, фойдаланилган барча моддалар тегишли ишлаб чиқариш қувватларидан фойдаланган ҳолда, тан олинган сифат менежменти тизими шароитларида ишлаб чиқарилиши лозим. Мавжуд специ-

фикацияларда энг камида, чинлиги, биологик фаоллигини (талаб этилган ҳолларда) аниқлаш, микробиологик тозаллиги ва бактериал эндотоксинлар билан контаминацияланганлиги жиҳатидан тозаллиги ва хавфсизлиги бўйича синовлар ўтказилиши талаблари белгиланган. Ишлаб чиқариш жараёнида фойдаланиладиган сувнинг сифати тегишли (Тозаланган сув (0008), Юқори даражада тозаланган сув (1927), Инъекция учун сув (0169)) фармакопея мақолалари талабларига жавоб берувчи сув ишлатилиши керак. Ишлаб чиқариш жараёнида фойдаланиладиган қорамол зардобини Қорамол зардобини (2262) фармакопея мақоласи талабига жавоб бериши керак. Имкон қадар, ишлаб чиқариш жараёнида антибиотиклардан фойдаланишни истисно қилиш керак.

**Вирус хавфсизлиги.** 5.1.7. бўлим талаблари қўлланилади.

**Трансмиссив ғоваксимон энцефалопатиялар** (5.2.8). Маҳсулотнинг трансмиссив ғоваксимон энцефалопатиялар билан боғлиқ хавфини баҳолаш амалга оширилади ва ушбу хавфни камайтириш учун тегишли чоралар қўлланилади.

### Рекомбинант векторлар

#### ИШЛАБ ЧИҚАРИШ УМУМИЙ ТАЛАБЛАР

Вирусли векторларни ишлаб чиқариш хужайра банки ва вирусларни экиш (шароит мавжуд ҳолларда) тизимларига асосланган.

Плазмида векторларни ишлаб чиқаришда бактериал хужайралар банки тизимидан фойдаланилади.

Танланган ишлаб чиқариш усули тегишли сифатга эга векторни олишни таъминлаши намоён қилиниши керак. Агар бошқа талаблар асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, самарадорлиги ва мақбул хавфсизлиги клиник синовларда исботлангани вектор каби тайёр маҳсулот таркибидаги вектор ҳам асосий экиш материалдан шундай миқдордаги пассажлар ва қайта экишлар амалга оширилиши керак.

#### ВЕКТОР КУЛЬТИВАЦИЯСИ УЧУН ХУЖАЙРА-ПРОДУЦЕНТЛАР

Ишлаб чиқаришда қўлланиладиган хужайра – продуцентлар Давлат Фармакопеясининг (5.2.2, 5.2.3. ва “Тиббиётда қўллаш учун плазмида векторларини ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган бактериал хужайралар” бўлими) талабларига мувофиқ бўлиши керак.

#### ВЕКТОРНИНГ ХАРАКТЕРИСТИКАСИ

Векторнинг яратилиши ҳақидаги барча маълумотлар, шу жумладан, векторнинг келиб чиқиши ва унинг кейинги ўзгартиришлари, хусусан, векторнинг бир қисmini олиб ташлаш ёки модификациялаш хужжатлаштирилади. Вектор шу мақсадлар учун мос келадиган валидация услублари ёрдамида тавсифланади.

Векторнинг генетик барқарорлиги тегишли усуллар ёрдамида вектор ишлаб чиқаришда қўлланиладиган максимал даражада рухсат этилган пассажлар билан ёки икки баробар кўпайган хужайралар линияси хужайраларида баҳоланади.

#### БИОМАССАНИ КУЛЬТИВАЦИЯЛАШ ВА ЙИГИШ

Хужайра банклари ва олинган хужайра, озуқа муҳитлари билан амалга ошириладиган барча жараёнлар бир вақтнинг ўзида бошқа хужайралар ёки векторлар

билан иш олиб борилмайдиган ҳудудда амалга оширилади. Хужайра культураларини тайёрлашда ишлатиладиган одам ёки ҳайвонларнинг барча материаллари ва озуқа муҳитлари назорат қилинади. Биомассанинг тозаллиги тегишли махсус бўлимларда кўрсатилган, ушбу мақсадлар учун мўлжалланган синовлар ёрдамида баҳоланади.

#### ТОЗАЛАНГАН БИОМАССА

Фаол модда ангроси деб тозаланган рекомбинант вектор серияси (вирус вектори, “ечилган” ДНК ёки мажмуавий плазмидалар серияси) ҳисобланади.

#### ТАЙЁР МАҲСУЛОТ

Агар бошқа талаб асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, тайёр маҳсулотни олиш ва қуйиш стерил идишларда асептик шароитда амалга оширилади (3.2). Тайёр маҳсулотнинг турғунлиги давомийлик ва сақлаш шароитлари, баҳоланадиган сериялар сони, синов графиги ва амалга оширилган миқдорий аниқлаш усулларини ўз ичига олган барқарорликни баҳолаш протоколларига мувофиқ баҳоланади.

#### МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ УСУЛЛАРИ ВА БОШҚА СИНОВЛАР

Ген терапияси учун дори воситалари (GTMPs) тегишли айрим бўлимларда кўрсатилган миқдорий аниқлаш синовлари ва бошқа синовларда кўрсатилган талабларга мос бўлиши керак.

#### Генетик модификацияланган хужайралар

Хужайраларни модификацияловчи рекомбинант векторлар тўғрисидаги маълумотлар юқорида “Рекомбинант векторлар” бўлимида баён қилинган тартибда қайд этилади.

#### ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

#### ПРОДУЦЕНТ ХУЖАЙРАЛАР

Ксеноген хужайра линияси, шу жумладан, бактериал хужайралар қўлланилганда, асосий хужайра ва ишчи хужайра банкларидан ташкил топган хужайралар банки тизими ташкил этилади.

Аутологик ва аллоген хужайралардан фойдаланганда, иложи бўлса, асосий хужайралар банки ва ишчи хужайралар банкидан ташкил топган хужайралар банки тизими яратилади.

#### ТРАНСФЕКЦИЯ/ТРАНСДУКЦИЯ

“Рекомбинант векторлар” бўлимида мувофиқ назорат қилинадиган рекомбинант векторнинг (плазмида ёки вирусли вектор) трансфекция/трансдукцияси жараёни валидацияланади. Хужайралар билан амалга ошириладиган жараёнлар бир вақтнинг ўзида бошқа хужайралар ва векторлар билан ишлашдан холи бўлган ҳудудларда асептик шароитларда олиб борилади. Хужайралар билан ишлашда қўлланиладиган барча реагентлар тўлиқ назорат қилинади. Бошқа талаблар асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса антибиотиклардан фойдаланишга йўл қўйилмайди. Трансфекциялаш/трансдукциялаш асептик шароитларда амалга оширилади.

#### ТАЙЁР МАҲСУЛОТ

Музлатилган ҳолатда хужайраларни сақлашда генетик модификацияланган хужайраларнинг ҳаётлиги

музлашдан олдин ва эригандан кейин баҳоланади.

Агар хужайралар қисқа вақт давомида ишлатилмаган бўлса, барқарорлик хужайранинг ҳаётийлигини ва генетик материалнинг экспрессиясини тасдиқлаш орқали аниқланади.

Агар генетик модификацияланган хужайралар инсонларга имплантация қилинишдан олдин капсула билан қопланса, барча капсулаланган таркибий қисмлар тайёр маҳсулотнинг бир қисми ҳисобланади ва шунга мос равишда сифати назорат қилинади ҳамда тўлиқ тавсифланади (масалан, физик яхлитлик, селектив ўтказувчанлик, стериллик).

#### МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ УСУЛИ ВА БОШҚА СИНОВЛАР

Ксеноген, аллоген ёки аутологик хужайраларни назорат қилиш қуйидаги синовларни ўз ичига олади:

– чинлигини аниқлаш синови ва хужайраларнинг яшовчанлигини баҳолаш ва ҳисоблаш;

– умумий яхлитлик, функционаллик, битта хужайрадаги нусхалар сони, генетик материалнинг кўчирилиши ва экспрессиясининг самарадорлиги;

– хужайра маҳсулотларини микробиологик назорат қилиш (2.6.1 ёки 2.6.27), эндотоксинлар миқдори, микоплазмалар билан контаминацияланиши (2.6.9), ёт вирус-лар билан контаминацияланиши ва талаб мавжуд ҳолларда репликацион вирус генерацияси.

Тегишли ваколатли орган хужайралар миқдори чегараланганлиги сабабли қисқартирилган синов дастурини тасдиқлаши мумкин. Вақтлар чегараланиши муносабати билан, маҳсулот муайян синовлар тугашидан олдин фойдаланишга чиқарилиши мумкин.

#### ТИББИЁТДА ҚўЛЛАШ УЧУН ПЛАЗМИДА ВЕКТОРЛАРИ

##### ТАЪРИФ

Тиббиётда қўллаш учун плазмада векторлари – бу икки занжирли ҳалқа шаклидаги бактериал ДНК дан иборат бўлиб, талаб этилаётган ген ёки нуклеотидлар кетма-кетлигини сақлайди. Қарши маъноли кетма-кетлик ёки рибозимлар ва уларнинг экспрессион қобиғи, улар бактерияларга экстрасомал тарзда амплификацияланади. Плазмидалар генетик материални одамнинг соматик хужайраларига *in vivo* ёки беморларга юборишдан олдин генетик модификацияланган аутологик, аллоген, ксеноген ёки бактериал хужайраларга юборишда фойдаланилади. Плазмада векторлари тоза “ечилган” ДНК бўлиши ёки мажмуавий синтетик етказиб бериш тизими, масалан, липидлар (липоплекслар), полимерлар (полипекслар) ва/ёки пептид лигандлари бўлиши мумкин бўлиб, генетик материални хужайра мембранаси орқали ўтказилишини ва хужайрага етказилишини ёки махсус рецепторлар орқали тегишли соҳага етказиб берилишини осонлаштиради.

Синтетик етказиб бериш тизимларидан иборат плазмидалар ушбу бўлимда кўриб чиқилмайди.

##### ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

##### ПЛАЗМИДА КОНСТРУКЦИЯСИ

Оддий плазмада вектори қуйидагилардан иборат:

– генетик материални кўшиш учун рестрикция эндо-нуклеазаси ёрдамида кўп сонли аниқлаш сайтлари сақ-

ловчи ҳамда плазмидалар ишлаб чиқариш учун зарур бўлган бактериялар элементлари, масалан, рекомбинант вектор таркибидаги хужайраларни аниқлаш учун танланган генетик маркерлар сақловчи плазмада вектор қарқаси;

– генетик материалнинг экспрессиясини таъминлаш учун муҳим бўлган зарурий тартибга солувчи генетик элементлар;

– генетик материал;

– полиадениллаш сигнали.

Плазмада ДНКсининг тўлиқ баёни, шу жумладан, унинг нуклеотидлари кетма-кетлигининг баёни генетик материалнинг манбалари, ажратиш усуллари ва нуклеотидлар кетма-кетлигини аниқлаш йўли билан амалга оширилади. Репликациянинг бошланиши, вирусли ва эукариотик (промоторлар) кўзгатувчилар, селектив маркерларни кодловчи генлар каби плазмада таркибий қисмларининг манбаи ва функциялари ҳужжатлаштирилади.

##### УМУМИЙ ҲОЛАТ

**Хужайра банклари.** Плазмада векторларини ишлаб чиқариш “Тиббиёт амалиётида қўлланиладиган плазмада векторларини ишлаб чиқаришда ишлатиладиган бактерия хужайралар” бўлимининг қоидаларига мос бўлиб, у асосий хужайра банки (МСВ), ишчи хужайра банки (WCBs) ва сўнгги ишлаб чиқариш хужайраларини (ЕОРС) яратиш ва уларни тавсифловчи бактериал хужайралар банки тизимига асосланган.

Ишлаб чиқариш жараёнида фойдаланиладиган бошланғич материаллар, шу жумладан, хужайра банкини яратиш назорат қилиниши керак.

**Селекция усули.** Агар бошқа талаблар асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, селектив ген маркерлари сифатида қўлланиладиган, жумладан, терапевтик жиҳатдан самарали антибиотикларга чидамлик генлари вектор конструкциясига киритилмайди. Рекомбинант плазмидалар учун бошқа селекция усулларида фойдаланиш афзал ҳисобланади.

##### Стандарт намуналар.

Тайёр плазмиданинг асосан клиник тадқиқотларда тўлиқ тавсифланган мақбул серияси сақлаб қўйилади ва зарур ҳолларда сифат назорати учун стандарт намуна сифатида фойдаланилади.

##### БИОМАССАНИ КўПАЙТИРИШ ВА ЙИҒИШ

Плазмада ДНКси бактериал хужайра-реципиентлар (қабул қилувчи хужайралар) культурасига ўтказилади ва трансформацияланган бактерияларнинг ягона клони асосий хужайра банкини яратиш учун кўпайтирилади. Кейин асосий хужайралар банкidan ишчи хужайралар банки олинади. Сўнгги ишлаб чиқариш хужайралари ишлаб чиқариш шароитларида ферментация ёрдамида фойдаланиб ишчи хужайра банкidan олинади. Плазмада ДНКси экстракция йўли билан биомассадан ажратилади ва кадокланмаган тайёр маҳсулотгача тозаланади. Агар бошқа талаблар асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, ишлаб чиқариш учун цезий хлорид-итидий бромид зичлик градиентларидан фойдаланилмайди.

##### ТОЗАЛАНГАН ПЛАЗМИДА

Биологик фаолликни сақлаб қолган ҳолда бегона моддаларни мақбул усулда олиб ташлаш мақсадида ишлаб чиқариш жараёни оптималлаштирилади. Айрим аралашмалар миқдорини баҳолашга қўйиладиган талаблар қуйидагиларга боғлиқ:

– муайян миқдорий аниқлаш усулларини қўлаган ҳолда валидация қилиш орқали ўстириш ва тозалаш жараёнларининг бегона моддаларни олиб ташлаш ёки инактивация қилишининг исботланган хоссаси;

– аралашмаларнинг эҳтимоли мавжуд заҳарлилиги;

– киритилган генетик материал самарадорлигининг бегона моддалар билан боғлиқ бўлган пасайиши.

Селекциялаш учун маълум бир антибиотикларга танланган резистентлик қўлланилган бўлса, маҳсулотнинг қолдиқ антибиотиклардан тозаланганлигини тасдиқлаш учун тозалаш жараёнининг валидацияси бўйича маълумотлар талаб қилинади.

Жараёни узлуксиз назорат қилишни таъминлаш мақсадида ички ишлаб чиқариш назоратида тегишли синовлар ўтказилади, масалан, плазмиданинг миқдори ва шаклини, экстракция босқичидан сўнг бактериал эндотоксинлар миқдорини аниқлаш.

Кейинги фойдаланиш учун қуйидаги талабларга жавоб берадиган тозаланган плазмидалар сериясидан фойдаланишга рухсат берилади.

**Тозаланган плазмиданинг чинлигини ва яхлитлилиги.** Тозаланган плазмиданинг чинлиги ва яхлитлилиги тегишли усуллар билан аниқланади, масалан, секвенирлаш ёки нуклеин кислоталарининг амплификацияси (2.6.21); агар усул имкониятлари плазмиданинг эҳтимоли мавжуд критик модификацияларни аниқлаш ва плазмиданинг чинлигини аниқлаш имконини берса, у ҳолда рестрикция ферментатив таҳлил усулидан фойдаланиш мумкин.

**Плазида ДНКси.** Қуйидаги талаблар мисол тариқасида келтирилган.

ДНК нинг 500 нг/мл дан юқори концентрацияси 260 нм да ютиш катталигини ўлчаш орқали аниқланади. Икки халқали ДНК нинг 50 мкг/мл концентрацияли эритмасининг ютилиш киймати 1 га тенг (нисбий ютилиш 200).

500 нг/мл дан кам концентрациядаги ДНК миқдори флуоресцент бўёқ билан инкубациядан сўнг аниқланиб, бўёқ икки халқали ДНК билан танлаб боғланади ва калибрлаш чизигини олиш учун стандарт ДНК намунасидан фойдаланади.

Плазида ДНКси концентрациясини аниқлаш учун стандарт намунадан фойдаланган ҳолда суюқлик хроматографияси усулидан ҳам фойдаланиш мумкин. Баъзи ҳолларда капилляр электрофорез усули қўлланилади.

**ДНК шакллари.** Плазида ДНКси ўта спиралланган, кўп ўлчовли, чўзилган мономерлар ва чизикли шаклларнинг нисбатидан иборат бўлиб, улар мос таҳлилий усуллардан фойдаланган ҳолда аниқланиб, ушбу усулларнинг айримлари мисол сифатида қуйида келтирилган. Ўта буралган шаклларни миқдорий аниқлаш учун юқори самарали анион-алмашинадиган суюқлик хроматографияси (HPLC) ёки капилляр электрофорездан фойдаланиш мумкин. Капилляр электрофорез бошқа шаклларнинг миқдорини аниқлаш учун ҳам мос келади.

**Хўжайин-хўжайранинг қолдиқ ДНКси.** Жараён валидацияси маҳсулотнинг тегишли даражадаги тозалаш даражасига эришилмаганини кўрсатса, хўжайин хўжайранинг қолдиқ ДНКси таркиби бунинг учун мос усул ёрдамида аниқланади. Сезувчанлик ва маҳсусликни ҳисобга олган ҳолда, бунинг учун миқдорий полимераза занжир реакцияси (ПЗР, PCR) усули тавсия этилади, бошқа усуллардан ҳам фойдаланиш мумкин.

**Қолдиқ РНК.** Валидация жараёни маҳсулотнинг тегишли тозалаш даражасига эришилмаганини кўрсатса қолдиқ РНК таркиби назорат қилинади. Бунинг учун тес-

кари фазали юқори самарали суюқлик хроматографияси (RP-HPLC) усули ёки миқдорий таҳлилнинг пастки чегарасини аниқлаш зарур бўлган ҳолларда тескари транскриптази полимераза занжир реакциясининг миқдорий усули (RT-PCR) (2.6.21) қўлланилиши мумкин.

**Хўжайин хўжайранинг қолдиқ оксиллари.** Хўжайин хўжайра қолдиқ оксиллари концентрацияси оксилларни миқдорий аниқлашнинг стандарт усуллар ёрдамида аниқланади (2.5.33), валидация жараёни маҳсулотнинг тегишли тозалаш даражасига эришилмаганини кўрсатса, SDS-PAGE кумуш билан бўйшдан сўнг ёки махсус иммунобиологик таҳлил усуллари, масалан, Вестерн-блот ёки ELISA.

**Микробиологик назорат.** Назорат қилинаётган препаратдан келиб чиққан ҳолда, препарат стериллиги (2.6.1) ёки микробиологик тозаллиги бўйича синовлар талаб-ларига жавоб бериши керак (2.6.12).

**Бактериал эндотоксинлар (2.6.14).** Маълум препарат учун ўрнатилган нормадан камроқ миқдорда.

#### ТАЙЁР ҚАДОҚЛАНМАГАН МАҲСУЛОТ

Тайёр қадокланмаган маҳсулот олишда бир нечта тозаланган биомассалар бирлаштирилиши мумкин. Ушбу босқичда стабилизатор ва бошқа ёрдамчи моддаларни қўшиш мумкин. Ҳосил қилинган маҳсулот бактерияларни ушлаб қолувчи филтрдан ўтказилади.

Тайёр препаратни олиш учун фақатгина қуйида келтирилаётган талабларга жавоб берувчи маҳсулотдан фойдаланилади.

**Стериллик (2.6.1.)** Маҳсулот стерил бўлиши шарт.

#### ТАЙЁР МАҲСУЛОТ

“Чинлиги”, “Миқдорий таҳлил”, “Синовлар” кўрсаткичлари бўйича талабларга мувофиқ тайёр маҳсулотгина фойдаланиш учун чиқарилишига рухсат этилади.

#### ЧИНЛИК

Плазида вектори рестрикция ферментатив таҳлил ёки секвенирлаш ёрдамида идентификация қилинади. Шунингдек, биологик фаолликни аниқлаш синовлари ҳам маҳсулот чинлигини аниқлаш учун фойдаланилиши мумкин.

#### СИНОВ

Тайёр маҳсулотнинг ўтказиладиган синовлари қуйидагилардан иборат:

#### Таърифи.

**рН (2.2.5):** маълум препарат учун белгиланган чегараларда.

**Ажратиб олинадиган ҳажм. (2.9.17).** Ажратиб олинадиган ҳажм синовларига мувофиқ келади.

**Қолдиқ намлик (2.5.12):** Маълум бир лиофилизация қилинган препарат учун белгиланган меъёрга мос келади.

**ДНК шакли.** Маълум бир мономер ўта буралган шаклнинг фонлардаги миқдори тозаланган плазида учун баён қилинганидек аниқланади.

**Стериллик (2.6.1).** Стерил бўлиши шарт.

**Бактериал эндотоксинлар (2.6.14):** муайян препарат учун белгиланган меъёрдан камроқ.

#### МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ

**Плазида ДНКси:** ёрликда кўрсатилган миқдордан кам бўлмаслиги керак ва у қуйида келтирилган усуллардан бири ёрдамида аниқланади.

ДНКнинг 500 нг/мл дан юқори концентрациясини 260



нм да ютиш қийматини ўлчаш орқали аниқлаш мумкин. Икки халқали ДНК концентрацияси 50 мкг/мл бўлганда эритманинг ютилиш қиймати 1 га тенг (нисбий ютиш кўрсаткичи 200).

ДНКнинг 500 нг/мл дан кам бўлган концентрацияси флуоресцентли бўёқ билан инкубациядан сўнг аниқланиб, у икки халқали ДНК билан танлаб бирикади. Бунда калибрлаш эгри чизигини тузиш мақсадида ДНКнинг стандарт намунасидадан фойдаланилади.

Плазмида ДНКси концентрациясини аниқлаш учун, шунингдек, стандарт намунадан фойдаланиб, суюқлик хроматографияси усулини қўллаш мумкин. Айрим ҳолларда капилляр электрофорез усулини ҳам қўлланилади.

**Биологик фаоллик.** Мумкин бўлган ҳолларда биологик фаолликни баҳолаш биологик фаолликни аниқлашнинг *in vitro* ёки *in vivo* усуллари ёрдамида баҳоланади. Ушбу аниқлашлар учун яхши тавсифланган, тегишли стандарт намуна талаб этилади. Плазмида векторлари микдорини аниқлашда қўлланиладиган биологик фаолликни аниқлаш усулини баҳолашда, одатда, мувофиқ хужайралар линиясининг *in vitro* трансфекциясидан фойдаланиб, кейинчалик экспрессив генетик материалнинг бирон-бир функцияси бўйича ўлчашлари олиб борилади. Микдорий аниқлашнинг бундай функционал усуллари генетик материалнинг экспрессияси даражаси ўрнига генетик материал билан кодланган маҳсулот фаоллиги тўғрисида маълумот беради. Экспрессияланган маҳсулотнинг яхлитлиги ва микдорини аниқлаш учун Вестерн-блот усули ёки қаттиқ фазали иммуофермент таҳлили ёрдамида биологик фаолликнинг қўшимча таҳлиллари амалга оширилиши талаб этилиши мумкин.

#### ЁРЛИҚЛАШ

Ёрликда қуйидагилар кўрсатилади:

- плазмида ДНК концентрацияси;
- тиббиётда қўллаш учун тавсия этиладиган доза;
- лиофилизацияланган препаратлар учун;
- қўшилидиган эритувчининг номи ва ҳажми;
- эритилганидан сўнг препаратни қўллаш мумкин бўлган давр.

#### ТИББИЁТ АМАЛИЁТИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ПЛАЗМИДА ВЕКТОРЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ УЧУН ИШЛАТИЛАДИГАН БАКТЕРИАЛ ХУЖАЙРАЛАР

Тиббиёт амалиётида қўлланиладиган плазмида векторларни олиш асосий хужайралар банки (МСВ), ишчи хужайралар банки (WCBs) ва якуний ишлаб чиқариш хужайралари (ЕОРСs) ни яратиш ва тавсифлаш билан бактериал хужайра банки тизимининг қўлланилишига асосланган. Плазмида векторларини ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган бактериал хужайралар банки бу муайян шароитларда сақланадиган, бир хил таркибга эга бўлган ва трансформацияланган хўжайин хужайранинг бир клонидан ҳосил бўлган пул (бирлаштирилган) хужайралардан олинган, бактериал хужайраларни сақловчи ампулалар тўпламини ифодалайди. Асосий хужайралар банкининг аниқ хужжатлаштирилган ҳосил бўлиш тарихи мавжуд бўлиб, у одатда назоратга олинган манбадан олинади. Ишчи хужайралар банки асосий хужайралар банкининг бир ёки бир неча ампулалардаги хужайраларини ўстириш йўли билан олинади. Банк ҳосил қилишда фойдаланиладиган реактивлар, таҳлил усуллари ва сақлаш шароитлари қайд этилади.

Банкда сақланаётган материалнинг аликвоти ёки хужайралар банки субкультуралари синовларини ўтказиш йўли билан асосий ва ишчи хужайралар банки назорат қилинади. Ушбу жадвалда ишлаб чиқариш жараёнининг ҳар бир босқичида ўтказиладиган синовлар келтирилган.

Микдорий аниқлаш	Хўжайин-хужайраси	Асосий хужайралар банки	Ишчи хужайралар банки	Якуний ишлаб чиқариш хужайралари
<b>Чинлиги ва тозаллиги</b>				
Хужайралар яшовчанлиги	+	+	+	+
Бактериал хужайралар линияси хусусиятлари	+	+	-	+
Генотиплаш/фенотиплаш	+	+	-	+
Плазмиданинг мавжудлиги				
- Плазмида ДНКсининг кетма-кетлиги	-	+	-	+
- Нусха рақами	-	+	+	+
- Рестрикция харитаси	-	+	+	+
- Плазмида сақловчи хужайралар %	-	+	+	+
<b>Бегона агентлар</b>				
Бегона микрофлора	+	+	+	+
Бактериофагларнинг мавжудлиги	+	+	-	+

\*Якуний ишлаб чиқариш хужайралари (ЕОРСs) бу – ишлаб чиқариш учун фойдаланиладиган хужайралар каби ёки камроқ пассажлари ўтказиладиган хужайралардир. Таҳлил ҳар бир янги ишчи банк хужайралари учун бир марта олиб борилади, ҳар бир ферментация жараёнида олиб бориладиган тозаликни аниқлаш бундан мустасно.

#### ЧИНЛИГИ ВА ТОЗАЛИК СИНОВЛАРИ

**Хужайраларнинг яшовчанлиги.** Яшовчан хужайралар сони бактериал хужайралар аликвоталари суюлтиришларини тегишли озуқа муҳитларига экиш ва айрим колониялар сонини ҳисоблаш йўли билан аниқланади.

**Бактериал линияларнинг биокимёвий ва физиологик хусусиятлари.** Ишлаб чиқариш жараёнида ишлатиладиган бактерияларнинг линиясига кўра, хужайраларнинг маълум бир турга мансублигини исботлаш мақсадида хужайраларнинг тегишли биокимёвий ва физиологик хусусиятлари аниқланади.

**Генотиплаш/фенотиплаш.** Бактериал хужайраларнинг генотипини тасдиқлаш тан олинган фенотипик маркерларни аниқлаш ёки тегишли генетик таҳлиллар ёрдамида амалга оширилади.

#### Плазмиданинг мавжудлиги.

**Секвенирлаш.** Плазмиданинг тўлиқ нуклеотид кетма-кетлиги тасдиқланади.

**Нусха рақами.** Плазмида ДНКси маълум бир микдордаги бактериялардан ажратиб олинади ва тозаланади, нусха рақами шу мақсадлар учун яроқли микдорий ПЗР усулида аниқланади (2.6.21).

**Рестрикция харитаси.** Рестрикцион эндонуклеазалар гидролизи бактериал хужайрада жойлашган плазмида

тузилиши бузилмаганлигини тасдиқлаш учун етарли даражада аниқлик билан амалга оширилади.

**Плазмида сакловчи ҳужайралар фоизи.** Селектив генетик маркерлар каби плазмидада мавжуд бактериал элементлар плазмида сакловчи бактерияларнинг фоиз миқдорини аниқлаш учун фойдаланилади.

#### БЕГОНА АГЕНТЛАР ВА ЭНДОГЕН ВИРУСЛАР

**Бегона микрофлора.** Бактериал ҳужайралар мувофиқ озук муҳитига штрихли экиш усулида экилиб, бегона бактериал агентларни аниқлаш учун зарур бўлган шароитларда термостатланади. Бегона микроорганизмлар ўсишининг ингибирланишини аниқлаш учун ижобий назорат сифатида назорат бактериялари иштирокида қўшимча синовлар ўтказилади. Талаб этилаётган колониялар миқдори баҳоланади, бунда бегона микрофлора мавжуд бўлмаслиги керак.

**Бактериофаглар мавжудлиги.** Бактериофагларнинг мавжудлигини аниқлаш учун бактериал ҳужайралар бактериофагларнинг ўсиши ва кўпайишини таъминлайдиган озук муҳитига экилади ва термостатланади. Синовнинг мақбуллиги ижобий назорат сифатида бактериофаглар ва факультатив ҳужайраларнинг референт линияларидан фойдаланиш йўли билан тасдиқланади. Талаб этилаётган колониялар миқдори баҳоланади, бунда бегона микрофлора мавжуд бўлмаслиги керак.

#### ТИББИЁТДА ФОЙДАЛАНИШ УЧУН АДЕНОВИРУС ВЕКТОРЛАРИ

##### ТАЪРИФ

Тиббий мақсадларда фойдаланиладиган аденовирус векторлари генетик материални инсоннинг соматик ҳужайраларига *in vivo* ёки *ex vivo* ўтишини таъминлаш учун генетик модификацияланган рекомбинант аденовирусларнинг лиофилизацияланган ёки суяқ препаратларидир.

##### ИШЛАБ ЧИКАРИШ

##### ВЕКТОР КОНСТРУКЦИЯСИ

Аденовирус векторини яратиш ва ишлаб чиқиш учун турли хил ёндашувлар мавжуд. Усулни танлаш клиникада фойдаланиш мақсади билан белгиланади. Репликацияланувчи аденовирус векторлари ҳосил бўлиши хавфини камайтирадиган ёки ишлаб чиқаришда ишлатилиши мумкин бўлган ёрдамчи вирусларни самарали равишда йўқ қиладиган усул танланади.

##### ВЕКТОРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Векторларни ишлаб чиқариш усуллари тегишли сифатга эга векторнинг доимий ишлаб чиқарилишини таъминлаши исботланиши зарур. Агар бошқа талаблар асосланмаган ва тасдиқланмаган бўлса, тайёр маҳсулотдаги вектор самарадорлиги ва хавфсизлиги клиник тадқиқотларда исботланган векторга қараганда асосий ҳужайралар банкидан кўпроқ пассажлар қилинишига йўл қўйилмаслиги керак.

Пассажларнинг максимал ёки ундан кам миқдорда олинган ишлаб чиқариш учун қўлланиладиган векторнинг генетик ва фенотипик барқарорлиги мақбул усуллар билан баҳоланади.

##### ВЕКТОРНИ ЎСТИРИШ УЧУН ПРОДУЦЕНТ ҲУЖАЙРАЛАР

Вектор ҳужайра банки тизими ёрдамида доимий

культивация қилинадиган ҳужайра линиясида (5.2.3) ўстирилади. Вирус гени ва реципиент ҳужайранинг геномлари ўртасида катта гомологик ҳудудларнинг мавжудлигида репликацияланувчи аденовирусларнинг ҳосил бўлиши кўпроқ бўлиши мумкин. Ушбу ҳосил бўлиш иккала геном ўртасидаги гомологияни қисқартириш орқали камайтирилиши мумкин. Ишлаб чиқариш учун вектор билан гомологик нуклеотидлар кетма-кетлигига эга бўлмаган ҳужайралардан фойдаланиш тавсия этилади.

##### ЭКИЛАДИГАН МАТЕРИАЛ

Вектор ишлаб чиқариш экиш материали тизимидан фойдаланган ҳолда амалга оширилади.

Аденовирус линияси векторнинг олиниши маълумотлари ёрдамида, жумладан, унинг келиб чиқиши ва кейинги манипуляциялар, шунингдек, чиқариб ташланган ёки модификацияланган соҳалар тўғрисидаги маълумотлар ёрдамида идентификацияланади. Генетик материал ва ён томон назорат майдонларининг, шу жумладан, нуклеотидлар кетма-кетлигининг батафсил баёни аниқланган.

Генетик материални векторга киритиш усули ҳужжатлаштирилган.

Вектор ишлаб чиқариш учун қуйидаги талабларга жавоб берадиган экиш материалидан фойдаланилади.

**Чинлиги.** Вектор асосий экиш материали ва ҳар бир ишчи экиш материали намуналарида иммунохимий усулда (2.7.1), нуклеин кислоталар амплификацияси (NAT) усулида (2.6.21) ёки ферментатив рестрикцион таҳлил ёрдамида идентификация қилинади.

##### Генетик ва фенотипик хусусиятлар.

Қуйидаги синовлар ўтказилади.

– Векторнинг тўлиқ геноми ишлаб чиқариш сериясига мос келадиган пассажда секвенирланади ва таҳлил воситалари ёрдамида тасдиқланган кетма-кетлик вектор тузилиши ва мавжуд маълумотлар базасидан келиб чиққан ҳолда аниқланган назарий кетма-кетлик билан таққосланади.

– Рестрикцион ферментатив таҳлил асосий экиш материалнинг ДНК векторида, ҳар бир ишчи экиш материали ва ишлаб чиқариш сериясида ўтказилади. Вирусли ДНК ажратилади, тозаланади ва етарли даражада тўлиқ гидролизланади. Гидролизланган сегментлар гель электрофорези ёки капилляр электрофорез ёрдамида ажратилади, олинган рестрикцион намуналари векторнинг тузилиши асосида ҳисобланган назарий рестрикцион намуналар билан солиштирилади.

– Изоляция қилинган суб-клонларнинг мақбул сони ишлаб чиқариш сериясига мувофиқ келувчи пассажда генетик материал экспрессияси белгилари мавжудлиги ва биологик фаоллик бўйича текширилади. Экспрессиянинг ёки биологик фаолликнинг пастки даражаларидаги суб-клонлар аниқланса, қўшимча синовлар талаб қилинади.

**Вектор концентрацияси.** Асосий экиш материалида ва ҳар бир ишчи экиш материалида юқумли вируснинг титри ёки вектор зарралари концентрацияси аниқланади.

**Бегона агентлар (2.6.16).** Асосий экиш материалида ва ҳар бир ишчи экиш материалда бегона агентлар мавжуд бўлмаслиги керак.

**Репликацияга кодир аденовируслар.** Репликацияга кодир аденовируслар рекомбинант вирус ДНКси ва ёрдамчи реципиент ҳужайраларнинг геномига интеграцияланган аденовирус кетма-кетлиги ўртасидаги гомологик рекомбинацияси натижасида ҳосил бўлади.

Репликацияга кодир аденовирусларни аниқлаш вако-

латли орган билан келишилган ҳолда бунинг учун тегишли усул ёрдамида амалга оширилади. Одатда, бунинг учун вектордан чиқариб ташланган ген билан комплементацияга кодир бўлмаган хужайра-детекторлар сезгир линиясининг инфекцияцион фаоллигини аниқлаш қўлланилади. Вирус репликациясининг бошқа мақбул индикаторларидан фойдаланиш мумкин.

Агар синов намунасида репликацияга кодир аденовирусларнинг мавжудлиги тахмин қилинмаса, вектор тузилиши ва фойдаланиладиган хужайралар линиясидан келиб чиққан ҳолда камида 2, қўллаш имкони бўлса, 3 ёки 4 кетма-кетликда пассажлар амалга оширилади.

Пассажлар ниҳоясида кузатиладиган цитопатик таъсир, препарат таркибида репликацияга кодир аденовирусларнинг мавжудлигини аниқлатади. Ҳар бир таҳлилга усул сезгирлигининг мониторинги учун мусбат назоратлар киритилган.

Синов намунаси таркибида репликацияга кодир аденовирусларнинг мавжудлиги тахмин қилинса, детектор хужайралар линиясида пиллакча ҳосил қилиш ёки суюлтириш чегараси таҳлиллари ўтказилиши мумкин.

#### БИОМАССАНИ КЎПАЙТИРИШ ВА ЙИҒИШ

Хужайралар банки ва кейинги хужайра культуралари билан боғлиқ барча жараёнлар бошқа хужайралар ёки векторлар билан бир вақтнинг ўзида жараёнлар амалга оширилмайдиган, контаминация даражаси мавжуд бўлмаган ҳудудда олиб борилади. Хужайра суспензиялари ва озукавий муҳит тайёрлашда қўлланиладиган ҳар қандай одам ёки ҳайвон организмидан олинган материал назорат қилинади. Хужайра культураларини кўпайтириш учун мўлжалланган муҳит таркибида рН-индикатори бўлиши мумкин, масалан, фенол қизили ва энг паст самара берувчи концентрацияда мос келувчи антибиотик бўлиши мумкин. Лекин ишлаб чиқариш таркибида антибиотик сақламайдиган хужайра культурасидан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир. Агар бошқа талаблар асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, пенициллин ёки стрептомицин бирон-бир технологик босқичда қўлланилмайди. Ишлаб чиқариладиган хужайра культураларининг бир қисми инфекцияланмаган хужайра культуралари сифатида фойдаланиш учун танлаб олинади.

Тозаланган биомассани тайёрлаш қуйида келтирилган талабларга жавоб берувчи ҳар бир айрим биомассалар қўлланилиши мумкин.

**Чинлиги.** Векторнинг чинлиги иммунокимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталарни амплификациялаш (NAT) (2.6.21) усули ёки рестрикция-ферментатив усуллар ёрдамида аниқланади.

**Вектор концентрацияси.** Биомассанинг ҳар бир партиясида векторнинг инфекцияцион титри ва вектор зарралар концентрацияси аниқланади.

**Бегона агентлар** (2.6.16). Биомассанинг ҳар бир партиясида бегона агентлар мавжуд бўлмаслиги керак.

**Назорат хужайралари.** Назорат хужайралари чинлигини аниқлаш (5.2.3) ва бегона агентлар мавжуд эмаслигини аниқлаш синовларидан ўтиши керак (2.6.16).

#### ТОЗАЛАНГАН БИОМАССА

Тозалаш босқичидан олдин биомассанинг бир неча партияси бирлаштирилиши мумкин. Аралашмалардан етарли даражада халос бўлишни тасдиқлаш мақсадида тозалаш жараёни валидацияланади. Тайёр кадокланмаган маҳсулотни ишлаб чиқариш учун қуйида келтирилган талабларга жавоб берадиган тозаланган биомассадан фойдаланилади.

**Чинлиги.** Векторнинг чинлиги иммунокимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталарни амплификациялаш (NAT) усули (2.6.21) ёки рестрикция-ферментатив усуллар ёрдамида аниқланади.

**Геном яхлитлиги.** Векторли геномнинг яхлитлиги мувофиқ усуллар, масалан, рестрикция ферментатив таҳлил каби усул ёрдамида тасдиқланади.

**Вектор концентрацияси.** Биомассанинг ҳар бир партиясида инфекцияцион векторнинг титри ва вектор зарраларининг концентрацияси аниқланади.

**Хужайин хужайрасининг қолдиқ оксиллари.** Агар валидация жараёнида маҳсулотнинг керакли тозалаш даражасига эришилганлиги тасдиқланмаган бўлса, хужайин хужайраси қолдиқ оксилнинг концентрацияси тегишли иммунокимёвий усуллар (2.7.1) билан аниқланади.

**Хужайин хужайраси қолдиқ ДНКси.** Жараён валидацияси ёрдамида маҳсулотнинг керакли даражада тозаланганлиги тасдиқланмаган бўлса, хужайин хужайраси қолдиқ ДНКси миқдори бунинг учун мос усул ёрдамида аниқланади. Сезгирлиги ва маҳсултигини инобатга олган ҳолда миқдорий полимераза занжир реакцияси (PCR) тавсия этилади, шунингдек, бошқа усуллардан ҳам фойдаланиш мумкин.

**Қолдиқ реактивлар.** Ишлаб чиқариш жараёнида реактивлардан фойдаланилган ҳолларда, жараён валидацияси ёрдамида маҳсулотнинг керакли даражада тозаланганлиги тасдиқланмаган бўлса, тозаланган биомассада ушбу моддаларнинг мавжудлиги синовлари ўтказилади.

**Қолдиқ антибиотиклар.** Жараён валидацияси ёрдамида маҳсулотнинг керакли даражада тозаланганлиги тасдиқланмаган бўлса, ишлаб чиқариш жараёнида антибиотиклар қўлланилган ҳолларда, уларнинг қолдиқ концентрацияси микробиологик усул (2.7.2. умумий усули билан мослаштирилган) ёки бошқа мос усуллар (масалан, суюқлик хроматографияси усули) билан аниқланади.

#### ТАЙЁР ҚАДОҚЛАНМАГАН МАҲСУЛОТ

Тайёр маҳсулотни тайёрлашдан олдин тозаланган биомассанинг бир неча партиясини бирлаштириш мумкин.

Стабилизатор ва бошқа қўшимча моддалар қўшилиши мумкин. Тайёр маҳсулотнинг стерилизацияловчи филтрланиши учратилиши мумкин.

Тайёр маҳсулотни олиш учун қуйидаги талабларга жавоб берадиган маҳсулот ишлатилади.

**Стериллик** (2.6.1). Маҳсулот стерил бўлиши керак.

#### ТАЙЁР МАҲСУЛОТ

Қуйида баён этилган “Чинлиги”, “Миқдорий аниқлаш”, “Синовлар” бўлимларида қўрсатилган талабларга жавоб берадиган тайёр маҳсулот фойдаланиш учун чиқаришга рухсат берилади.

Қорамол зардобини албумини (агар вектор ишлаб чиқариш учун зардобдан фойдаланилса) ва репликацияга кодир аденовируслар мавжудлиги синовлари тайёр кадокланмаган маҳсулотда ижобий натижалар билан амалга оширилган бўлса, тайёр маҳсулот партиясида ушбу синовлар амалга оширилмайди.

**Чинлиги.** Векторнинг чинлиги иммунокимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталарни амплификациялаш (NAT) усули (2.6.21) ёки рестрикция-ферментатив таҳлил ёрдамида аниқланади.

#### СИНОВЛАР

**Осмолярлик** (2.2.35). Бу маълум бир дори воситаси

учун белгиланган меъёрий чегараларда бўлиши керак.

**pH (2.2.3).** Муайян препарат учун белгиланган меъёрий чегараларида бўлиши керак.

**Ажратиб олинадиган ҳажм (2.9.17).** Ажратиб олинадиган ҳажм талабларига жавоб бериши керак.

**Сув (2.5.12).** Лиофилизация қилинган препарат учун белгиланган меъёрларга мос келиши керак.

**Қорамол зардобини альбумини.** Агар ишлаб чиқариш жараёнида қорамол зардобидан фойдаланилса, у маълум бир дори воситаси учун белгиланган меъёрдан ошмаслиги керак, ишлаб чиқариш жараёнида қорамол зардобини ишлатилган, ушбу мақсад учун мақбул иммунокимёвий усул (2.7.1) ёрдамида аниқланади.

**Репликацияга қодир аденовирус концентрацияси.** Муайян дори воситаси учун белгиланган меъёр доирасида бўлиши керак.

**Вектор агрегатлари.** Вектор агрегатлари ушбу учун мақбул усул билан аниқланади (масалан, ёруғлик тарқалиши).

**Стериллик (2.6.1).** Стерил бўлиши керак.

**Бактериал эндотоксинлар (2.6.14).** Маълум бир препарат учун белгиланган меъёр миқдоридан камроқ.

**Термик барқарорлик.** Вектор тайёр маҳсулоти партияси намуналари маълум бир препарат учун белгиланган ва тасдиқланган ҳароратда ва вақт давомида сақланади. Иситилгандан сўнг инфекция векторнинг умумий концентрацияси “Микдорий аниқлаш” бўлимида тавсифланган усулга мувофиқ аниқланади. Параллель синовларда, иситилмаган намунадаги векторнинг концентрацияси аниқланади. Иситилмайдиган намуна ва иситиладиган намуналарнинг вектор концентрациясида аниқланган фарқ маълум бир дори воситаси учун белгиланган меъёрий чегарада бўлиши керак.

## МИКДОРИЙ АНИҚЛАШ

**Вектор зарраларининг концентрацияси.** Физик титрлаш мос усул ёрдамида амалга оширилади (масалан, суюқлик хроматографияси, нур ютиш қийматини ўлчаш ёки нуклеин кислоталарнинг амплификацияси (2.6.21)). Ҳар бир синовнинг валидацияси учун тегишли вектор стандарт намунаси ишлатилади. Синов намунасидаги вектор зарраларининг концентрацияси ёрликда кўрсатилган миқдордан кам бўлмаслиги керак.

**Инфекцион вектор титри.** Синов намунасининг титри унинг хужайра культурасига киритилгандаги таъсири орқали аниқланади. Ҳар бир синовни валидация қилиш учун векторнинг тегишли стандарт намунасида фойдаланилади.

Қуйидаги ҳолларда синов натижалари ишончли бўлмайди:

- вектор концентрациясининг логарифмига бўлган ишонч оралиғи ( $P = 0,95$ ) тегишли ваколатли орган томонидан белгиланган меъёрдан катта бўлса;

- стандарт намунадаги инфекция вектор титри назорат графигида кўрсатилган қийматлардан ошиб кетса.

**Вектор зарралари концентрациясининг инфекция вектор титрига нисбати.** Маълум бир препарат учун белгиланган меъёрга мос келиши керак.

**Генетик материалнинг маҳсулотдаги экспрессияси.** Генетик материал (лар)нинг маҳсулотдаги экспрессияси имкони бўлган ҳолларда, олдиндан белгиланган инфекцияловчи дозада препаратни хужайра культурасига киритишдан сўнг тегишли иммунокимёвий (2.7.1) ёки биокимёвий миқдорий аниқлаш усуллари, шунингдек, оқимли цитометрия (2.7.24) усулидан

фойдаланган ҳолда аниқланади.

**Биологик фаоллик.** Агар бошқа талаб асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, биологик фаоллик тегишли *in vitro* ёки *in vivo* синов усулларида аниқланади.

## ЁРЛИҚЛАШ

Ёрликда қуйидагилар кўрсатилади:

- фаол модданинг таркиби;
- вектор зарралари концентрацияси бирликларида ифодаланган тавсия этилган терапевтик доза;
- лиофилизацияланган препаратлар учун;
- дори эритмаси олинадиган эритувчининг номи ва ҳажми;
- эритилганидан сўнг препаратни қўллаш даври.

## ТИББИЙ МАҚСАДЛАРДА ФЙДАЛАНИЛАДИГАН ПОКСВИРУС ВЕКТОРЛАР

### ТАЪРИФ

Тиббий мақсадларда қўлланиладиган поксвирус векторлар генетик материални инсоннинг соматик хужайраларига *in vivo* ёки *ex vivo* ўтказишга имкон берувчи генетик модификацияланган рекомбинант поксвирусларнинг лиофилизацияланган шаклдаги ёки суюқ препаратлари сифатида ишлаб чиқарилади.

### ИШЛАБ ЧИКАРИШ

#### ВЕКТОР КОНСТРУКЦИЯСИ

Ҳозирги вақтда поксвирус векторининг умумий дизайни қуйидаги кўринишда ифодаланади: генетик материал поксвирус кўзгатувчиси йўналишида киритилади. Ушбу экспрессия кассетаси поксвирус геномига шундай киритиладики, бунда у репликация учун муҳим бўлмаган вирус генини узади ёки санаш учун очик бўлган вируснинг иккита рамкалари орасига жойлаштирилган.

Шу тарзда ишлатиладиган қатор векторлар қурилиши стратегиясида экспрессия кассетаси биринчи навбатда бактериал плазмадада клонланган вирус ДНКси сайтининг мақсадли фрагменти орасига жойлаштирилади. Кейин плазмада *in vitro* ўстириш билан бир вақтнинг ўзида асл поксвирус юктирилган қабул қилувчи хужайрага киритилади. ДНК рекомбинацияси инфекцияланган хужайраларда кечиб, вирусли геномдаги гомологик кетма-кетлик ва плазмададаги вирусли кетма-кетликда содир бўладики, ушбу ёндашув генетик материалнинг вирусли геномнинг мақсадли сайтига киритилишини таъминлайди. ДНКнинг геномга киритилишининг тўғрилиги рестрикция харитаси, нуклеин кислоталарнинг амплификацияси (2.6.21) ва секвенирлаш усуллари билан текширилади. Рекомбинант поксвирусларни оналик ва поксрекомбинант вируслар аралашмасидан ажратиш учун пиллачка ҳосил қилувчи клонлашнинг босқичма-босқич жараёнлари амалга оширилади. Асл вирус билан аралаштирилган рекомбинант поксвирусни таниб олиш ва ёки танлашни осонлаштириш учун бир қатор усуллар қўлланилади (масалан, бегона маркер-генлари, ДНКнинг гибридлашиши, иммунологик детекция, вируснинг фенотипик ўзгариши). Бу мақсадлар вақтинчалик бегона ген-маркерлари қўлланилган ҳолларда, улар кейинчалик рекомбинант вируснинг якуний геномидан олиб ташланади.

Поксвирус вектори ишлаб чиқаришнинг альтернатив

стратегияси экспрессия кассетасини танланган мақсад сайтига жойлаштириш орқали бутун вирус геномини олдиндан *in vitro* яратишдан иборат. Кейин ушбу рекомбинант геном хўжайин хужайрасига киритилади ва бир вақтнинг ўзида кўпайишга қодир бўлмаган ёрдамчи поксвирус билан юктирилади. Кўмакчи вирус кўпайиш қобиляти йўқотилган худди шундай турдаги поксвирус ёки хўжайин хужайрасида кўпаймайдиган бошқа тур поксвируси бўлиши мумкин.

Репликация қилинмайдиган поксвирус векторларининг конструкцияси махсус хўжайин хужайралар линияси хоссалари ёки табиатига кўра, вирусларга чидамли бўлган бирламчи хужайралар ёки поксвирус генининг талаб қилинадиган экспрессияси учун модификацияланган хўжайин хужайра линияларининг хоссаларига боғлиқ. Ушбу хужайралар (5.2.3) дори воситаларини ишлаб чиқаришда асосий талабларнинг бажарилишини таъминлайди ва репликация векторлари кўпайишининг олдини олади.

#### ВЕКТОР ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Векторларни ишлаб чиқариш усуллари талаб қилинган сифатли векторнинг доимий олиншини таъминлаши кўрсатилиши керак. Агар бошқача талаб асосланмаган ва рухсат этилган бўлса, тайёр маҳсулотдаги векторнинг эталон хужайралар партиясидан амалга ошириладиган пассажлари самарадорлиги ва хавфсизлиги клиник синовларда исботланган вектор пассажларига нисбатан кўпроқ бўлмаслиги керак. Ишлаб чиқаришда қўлланилган пассажларнинг максимал ёки кам миқдорда олинган векторнинг генетик ва фенотипик барқарорлиги учун яроқли усуллар билан баҳоланади.

#### ВЕКТОРНИ КЎПАЙТИРИШ УЧУН ХУЖАЙРА-ПРОДУЦЕНТЛАР

Вектор асептик шароитда одам диплоид хужайраларида (5.2.3), доимий кўпайтириладиган хужайралар линиясида (5.2.3) ёки специфик патоген микрофлоралардан ҳоли бўлган жониворлар галасидан олинган товук эмбриони хужайралари культурасида кўпайтирилади (5.2.2). Агар вектор доимий кўпайтириладиган хужайра линиясида ёки одам диплоид хужайраларида кўпайтирилса, хужайраларнинг банк тизими яратилади.

#### КЎПАЙТИРИЛАДИГАН МАТЕРИАЛ

Векторни ишлаб чиқариш экиш материали тизимидан фойдаланган ҳолда амалга оширилади. Поксвирус линияси векторни олиш маълумотлари ёрдамида, шу жумладан, унинг келиб чиқиши ва кейинги жараёнлар ҳақидаги, хусусан, модификацияланган ёки чиқарилган соҳалари тўғрисидаги маълумотлар ёрдамида идентификация қилинади. Генетик материал ва конструкция бўлаклари назорати учун фойдаланиладиган, жумладан, нуклеотидлар кетма-кетлигининг батафсил баёни аниқланган. Генетик материални векторга киритиш усули баён этилган. Векторни ишлаб чиқиш учун қуйидаги келтирилган талабларга жавоб берадиган экиш материалдан фойдаланилади.

**Чинлиги.** Вектор асосий экиш материали ва ҳар бир ишчи экиш материали намуналарида иммунокимёвий усуллар (2.7.1) ёки нуклеин кислоталар амплификацияси усуллари (2.6.21) ёрдамида аниқланади.

#### Генетик ва фенотипик хусусиятлар.

Қуйида келтирилган синовлар ўтказилади:

– Векторнинг тўлиқ геномлари ишлаб чиқариш сериялари пассажларига мос келувчи пассажларда секвенир-

ланади, воситалар ёрдамида тасдиқланган кетма-кетлик вектор конструкцияси ва мавжуд маълумотлар базаси асосида аниқланган назарий кетма-кетлик билан таққосланади.

– Рестрикцион ферментатив таҳлил асосий экиш материали, ҳар бир ишчи экиш материалида ва ишлаб чиқариш серияси ва вектор ДНКсида бажарилади. Вирус ДНКси ажратиб олинади, тозаланади ва тегишли даражада гидролизланади. Гидролизланган сегментлар гелда электрофорез ёки капилляр электрофорез ёрдамида ажратилади, ҳосил бўлган рестрикцион моделлар вектор конструкцияси бўйича ҳисобланган назарий рестрикцион моделлар билан таққосланади.

– Изоляция қилинган суб-клонларнинг мақбул миқдори генетик материалнинг экспрессия белгилари мавжудлигига ва ишлаб чиқариш сериялари даражасидаги биологик фаолликка текширилади. Пастроқ даражадаги экспрессия ва биологик фаолликка эга субклонларнинг кейинги тавсифланиши талаб этилади.

– Хўжайин хужайраларнинг рухсат этилган ўзгарувчанлиги векторнинг репликацион хусусиятларини тасдиқлаш ва ишлаб чиқариш сериясига мувофиқ пассажадаги мос келадиган бирламчи вирус хоссалари билан солиштириш орқали баҳоланади.

**Инфекцион вирус титри.** Инфекцион вирус титри асосий экиш материали ва ҳар қайси ишчи экиш материалда аниқланади.

**Бегона агентлар (2.6.16).** Асосий экиш материали ва ҳар бир ишчи материалда бегона агентлар бўлмаслиги лозим, бироқ цитопатик штаммлар нейтралланмаган ёки вектор бузилишлар қақариши ҳолатлари бундан мустасно. Агар синовни ўтказиш имкони бўлмаса, муқобил валидацияланган услубдан фойдаланишга рухсат этилади.

#### БИОМАССАНИ КЎПАЙТИРИШ ВА ЙИГИШ

Хужайра банклари ва хужайра культуралари билан амалга ошириладиган барча жараёнлар контаминацияланишининг мақбул даражаси ва бир вақтнинг ўзида бошқа хужайралар ёки векторлар билан иш олиб борилмайдиган ҳудудда амалга оширилади. Хужайра суспензияларини ва озуқа муҳитларини тайёрлашда ишлатиладиган инсон ёки ҳайвонлардан олинган барча материаллар назорат қилинади. Хужайра культураларини кўпайтириш учун мўлжалланган муҳит таркибида pH-индикатори бўлиши мумкин. Масалан, фенол қизили ва энг паст самара берувчи концентрацияда мос келувчи антибиотик бўлиши мумкин. Лекин ишлаб чиқаришда таркибида антибиотик сақламайдиган хужайра культурасидан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир. Агар бошқа талаблар асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, пенициллин ёки стрептомицин бирон-бир технологик босқичда қўлланилмайди. Ишлаб чиқариладиган хужайра культураларининг бир қисми инфекцияланмаган хужайра культуралари сифатида фойдаланиш учун танлаб олинади.

Қуйидаги талабларга жавоб берадиган ҳар бир партия тозаланган биомассани тайёрлашда ишлатилиши мумкин.

**Чинлиги.** Вектор иммунокимёвий усуллар (2.7.1) ёки нуклеин кислоталарнинг амплификацияси (2.6.21) усули ёрдамида аниқланади.

**Инфекцион векторнинг титри.** Инфекцион векторнинг титри ҳар бир биомасса партияларида аниқланади.

**Бегона агентлар (2.6.16).** Ҳар бир биомасса партияларида бегона агентлар бўлмаслиги лозим, бироқ

цитопатик штаммлар нейтралланмаган ёки векторнинг бузилишлар чакириши ҳолатлари бундан мустасно. Агар синовни ўтказиш имкони бўлмаса, муқобил валидацияланган усулдан фойдаланишга рухсат этилади.

**Назорат хужайралари.** Агар ишлаб чиқариш учун одам диплоид хужайралари ёки трансплантация қилинадиган хужайра линиясидан фойдаланилса, назорат хужайралари чинликни аниқлаш синов талабларига жавоб бериши керак (5.2.3). Хужайралар бегона агентлар сақламаслиги керак (2.6.16).

#### ТОЗАЛАНГАН БИОМАССА

Жараёнлар асептик шароитда олиб борилади. Бир неча биомассалар партияси тозалаш жараёнидан олдин бирлаштирилиши мумкин. Биомасса аввал хужайраларни олиб ташлаш йўли билан, қўллаш мумкин бўлган ҳолларда валидацияланган усулларда тозаланади. Қадоқланмаган маҳсулотни ишлаб чиқаришда қуйида кўрсатилган талабларга мувофиқ келувчи тозаланган биомасса ишлатилади.

**Чинлиги.** Вектор иммунокимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталарнинг амплификацияси (2.6.21) усуллари ёрдамида аниқланади.

**Геномнинг яхлитлиги.** Геномнинг яхлитлиги мувофиқ усуллар билан, масалан, рестрикция ферментатив таҳлил усули билан тасдиқланади.

**Инфекцион вектор титри.** Биомассанинг ҳар бир партиясида инфекцион вектор титри аниқланади.

**Юқумли вектор титрининг умумий оксил концентрациясига нисбати.** Умумий оксил концентрацияси мувофиқ усулда аниқланади. Юқумли вектор титрининг умумий оксил концентрациясига нисбати ҳисобланади.

**Хўжайин-хужайранинг оксил қолдиғи.** Жараён валидацияси пайтида маҳсулотнинг исталган тозалик даражасига эришилганлиги кўрсатилмаган бўлса, хўжайин-хужайра оксили қолдиғи концентрацияси қуйидаги иммунокимёвий усул (2.7.1) ёрдамида аниқланади.

#### Хўжайин-хужайранинг ДНК қолдиғи.

Жараён валидацияси пайтида маҳсулотнинг исталган тозалик даражасига эришилганлиги кўрсатилмаган бўлса, хўжайин-хужайра ДНК қолдиғи миқдори ушбу мақсад учун мақбул усулда аниқланади. Сизгирлиги ва маҳсултигини инобатга олган ҳолда миқдорий полимераза занжир реакцияси (PCR) усулидан фойдаланиш тавсия этилади, бошқа усуллардан ҳам фойдаланиш мумкин.

**Қолдиқ реактивлар.** Жараён валидацияси пайтида маҳсулотнинг исталган тозалик даражасига эришилганлиги кўрсатилмаган ҳолларда ишлаб чиқариш жараёнида реактивлардан фойдаланилса, бу моддаларнинг мавжудлигини аниқлаш тозаланган биомассаларда олиб борилади, агар валидациялаш жараёни талаб этилган маҳсулотнинг талаб даражасига эришиш кўрсатилмаган бўлса.

**Қолдиқ антибиотиклар.** Жараён валидацияси пайтида маҳсулотнинг исталган тозалик даражасига эришилганлиги кўрсатилмаган бўлса, ишлаб чиқариш жараёнида антибиотиклар қўлланилса, уларнинг қолдиқ концентрациялари микробиологик усул (мослаштирилган умумий усул 2.7.2) ёки бошқа мос келувчи усуллар ёрдамида (масалан, суяқлик хроматографияси) аниқланади.

#### ТАЙЁР ҚАДОҚЛАНМАГАН МАҲСУЛОТ

Тайёр маҳсулотни тайёрлашдан аввал тозаланган биомассаларнинг бир неча партияси бирлаштирилиши мумкин. Стабилизаторлар ва бошқа ёрдамчи моддаларни қўшиш мумкин. Тайёр препаратни олиш учун қуйида

келтирилган талабларга мос келувчи маҳсулотдан фойдаланилади.

**Стериллик.** Маҳсулот стерил бўлиши керак (2.6.1).

#### ТАЙЁР МАҲСУЛОТ

Тайёр маҳсулот қуйида баён этилган “Чинлик”, “Миқдорий таҳлил”, “Синов” ва бўлимларда келтирилган талабларга жавоб берганда фойдаланиш учун чиқаришга рухсат берилади. Агар қорамол зардоби альбумини мавжудлигини текшириш (агар у векторни ишлаб чиқаришда фойдаланилса) тайёр қадоқланмаган маҳсулотда ижобий натижа билан олиб борилган бўлса, у ҳолда ушбу синов тайёр маҳсулотни назорат қилиш пайтида ўтказилмаслиги мумкин.

#### ЧИНЛИГИ

Вектор иммунокимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталарнинг амплификация (NAT) усуллари (2.6.21) ёрдамида аниқланади.

#### СИНОВ

**Осмолярлик** (2.2.35). Бу аниқ препарат учун белгиланган меъёр чегарасида бўлиши керак.

**pH** (2.2.3). Муайян препарат учун белгиланган меъёр чегарасида бўлиши керак.

**Ажратиб олинган ҳажм** (2.9.17). Ажратиб олинган ҳажм синов талабларига мос келиши керак.

**Сув** (2.5.12): маълум лиофилизацияланган перепарат учун белгиланган меъёрга мос келади.

**Қорамол зардоби альбумини.** Муайян препаратга белгиланган меъёрдан ошмаслиги керак. Агар ишлаб чиқариш жараёнида қорамол зардоби ишлатилса, ушбу мақсад учун мақбул иммунокимёвий усул (2.7.1) ёрдамида аниқланади.

**Стериллик** (2.6.1). Стерил бўлиши керак.

**Бактериал эндотоксинлар** (2.6.14). Маълум бир препарат учун белгиланган меъёрдан камроқ.

**Термик барқарорлик.** Вектор тайёр маҳсулоти партияси намуналари маълум бир препарат учун белгиланган ва тасдиқланган ҳароратда ва вақт давомида сақланади. Иситилгандан сўнг инфекцион векторнинг умумий концентрацияси “Миқдорий аниқлаш” бўлимида тавсифланган усулга мувофиқ аниқланади. Параллель синовларда, иситилмаган намунадаги векторнинг концентрацияси аниқланади. Иситилмаган намуна ва иситилган намуналарнинг вектор концентрациясида аниқланган фарқ маълум бир дори воситаси учун белгиланган меъёрий чегарада бўлиши керак.

#### МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ

**Инфекцион вектор титри.** Камида 3 флакондаги синалаётган препарат титрланади ва хужайра културасига киритилади. Ҳар бир синовнинг валидацияси учун мос келувчи вектор стандарт намунаси флаконларининг титри қўлланилади. Синалаётган препарат титри ёрликда кўрсатилган титрдан кам бўлмаслиги керак.

Синов натижалари ҳақиқий ҳисобланмайди, агар:

– вектор концентрацияси логарифмининг ишончли интервали ( $P - 0,95$ ) ваколатли орган томонидан ўрнатилган нормадан юқори бўлса;

– стандарт намунасидаги юқумли вектор титри назорат жадвалида кўрсатилган қийматлардан ошиб кетса.

**Маҳсулотдаги генетик материалнинг экспрес-**

**сияси.** Маҳсулотдаги генетик материал (лар) экспрессияси, имкони бўлган ҳолда, олдиндан аниқланган инфекцияловчи дозада препарат синалаётган хужайра културасига киритилганидан сўнг мақбул миқдорий иммунокимёвий (2.7.1) ёки биокимёвий ёки оқувчан цитометрия (2.7.24) усулларида аниқланади.

**Биологик фаоллик.** Агар бошқа талаб асосланмаган ва рухсат этилган бўлса, биологик фаоллик мувофиқ *in vitro* ёки *in vivo* синовлари ёрдамида аниқланади.

#### ЁРЛИҚЛАШ

Ёрликда куйидагилар кўрсатилади:

- бир дозадаги векторнинг минимал титри;
- тавсия этиладиган терапевтик доза;
- лиофилизацияланган препаратлар учун;
- препарат эритмасини олишда фойдаланилган эритувчининг номи ва ҳажми;
- эритилганидан кейин препаратни қўллаш даври.

#### ТИББИЙ МАҚСАДЛАР УЧУН ҚўЛЛАНИЛАДИГАН РЕТРОВИРУСЛАР ОИЛАСИГА МАНСУБ ВЕКТОРЛАР

#### ТАЪРИФ

Тиббий мақсадларда қўлланиладиган рекомбинант ретровирус векторлар бу генетик материални одамнинг соматик хужайраларига *in vivo* ёки *ex vivo* усуллари ёрдамида ўтказиш учун фойдаланиладиган, уларнинг репликацияланиш хоссаларини бартараф этиш учун генетик модификацияланган рекомбинант ретровируслар, лентивируслар ёки спумаивирусларнинг суюқ ёки лиофилизацияланган препаратлари. Ушбу бўлим репликатив бўлмаган векторларга нисбатан қўлланилади.

#### ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

##### ВЕКТОР КОНСТРУКЦИЯСИ

Типик вектор куйидагиларни сақлайди:

- вектор ишлаб чиқариш учун зарур бўлган структуравий генетик элементларни сақловчи бошланғич вирусларнинг минимал геноми;
- мақсадли генетик материал экспрессияси учун зарур бўлган тартибга солувчи генетик элементлар (масалан, охириги узун тақроқланишлар (LTRs));
- мақсадли киритилган генетик материал.

Вектор конструкцияси репликацияга кодир вирусларнинг вужудга келишини олдини олиши керак.

##### ВЕКТОРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Векторларни ишлаб чиқариш усуллари мувофиқ сифатли векторларни узлуксиз олишни таъминлаши кўрсатилиши лозим. Агар бошқа талаб асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, қадоклаш хужайралари ёки продуцент хужайралар асосий хужайралар банкидан (МСВ) самарадорлиги ва хавфсизлиги клиник тадқиқотларда исботланган, вектор олиш учун ишлатиладиган хужайраларга нисбатан кўпроқ бўлинмаслиги керак. Қадокловчи хужайралар ёки продуцент хужайраларнинг ишлаб чиқаришда қўлланиладиган максимал ёки ундан ортиқ бўлинишидаги генетик ва фенотипик барқарорлиги хужайранинг максимал ёки кам миқдорда бўлиниши тегишли усул билан баҳоланади. Вектор хужайралар банк тизимидан фойдаланган ҳолда доимий кўпаядиган хужайра линиясидан (5.2.3) олинади. Ишлаб чиқаришда

доимий ёки вақтинча кўчириб ўтказиладиган хужайралардан фойдаланиш мумкин.

#### ТАЪРИФЛАР

**Қадоклаш хужайралари:** бўш вектор зарраларини ишлаб чиқариш зарур бўлган вирус генларини сақловчи плазмидалар билан доимий трансфекцияланган бошланғич хужайра линияси: *GAG, POL, ENV*.

**Продуцент (ҳосил қилувчи) хужайралар:** вектор ишлаб чиқариш учун зарур бўлган экспрессион кассеталар ва вирус генларини сақлайди.

– Узлуксиз ишлаб чиқариш тизимида продуцент хужайралар зарур кетма-кетликни ўз ичига олган плазмидалар ёрдамида қадоклаш хужайра линиясини барқарор трансфекциялаш йўли билан олинади.

– Вақтинчалик ишлаб чиқариш тизимида продуцент хужайралар ишлаб чиқариш жараёнида бирламчи хужайра линиясининг бир вақтнинг ўзида вирус генлари ва трансген экспрессия плазмидаси билан трансфекцияланиши ёки зарур кетма-кетликни сақловчи трансмиссия плазмидаси билан вақтинча трансфекциялаш орқали ҳосил бўлади.

#### ЯРИМ ТАЙЁР МАҲСУЛОТ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

##### Қадоклаш хужайралари

**Нусха рақами.** Хужайраларнинг маълум миқдоридан ДНК геноми ва *gag, pol* ва *env* генлар ажралиб чиқади ва тозаланади. Нусха рақами ушбу мақсад учун мақбул бўлган, масалан, миқдорий ПЗР (2.6.21) усули ёрдамида аниқланади.

**Вирус генлари кетма-кетлигининг яхлитлиги.** Киритилган вирус генлари ва уларни тартибга солувчи элементларни тўлиқ секвенирлаш олиб борилади.

**Генетик барқарорлик.** Қадоклаш хужайраларининг генетик барқарорлиги векторни ишлаб чиқариш учун ишлатиладиган хужайраларнинг максималдан ёки максималдан юқори миқдорида бўлиниши билан тасдиқланади.

##### Плазмидалар

Векторни ишлаб чиқариш оралиқ плазмидадан фойдаланишни талаб қилади. Ишлаб чиқаришда ишлатиладиган ҳар бир плазида ДНКси учун тўлиқ тавсиф, жумладан, идентификация, олинган манба, ажратиб олиш усуллари ва нуклеотидлар кетма-кетлиги келтирилади. Ушбу плазмидалар таркибий қисмларининг манбаи ва функциялари, масалан, репликациянинг келиб чиқиши, вирус ва эукариотик промотерлар, селектив маркерларни кодловчи генлар хужжатлаштирилади.

Оралиқ плазмидалар ишлаб чиқариш бактериал хужайра банки тизимида асосланган. Асосий хужайра банки “Тиббиётда қўлланиладиган плазида векторларини ишлаб чиқаришда ишлатиладиган бактериал хужайралар” бўлимида келтирилган талабларга жавоб бериши керак. Плазмидалар мос келувчи усуллар ёрдамида тозаланади.

Вектор ишлаб чиқаришда фақатгина куйида келтирилган талабларга жавоб берадиган плазмидалар сериясидан фойдаланилади.

**Чинлиги.** Плазмидалар рестрикцион ферментатив таҳлиллар, секвенирлаш ёки нуклеин кислоталар амплификацияси (NAT) усуллари (2.6.21) ёрдамида аниқланади.

**Геномнинг яхлитлиги.** Плазида геномлари яхлитлиги мос келувчи усуллар, масалан, вирус генларининг,

киритилган генетик материаллар ва мос равишда уларни тартибга солувчи элементларнинг рестрикцион фермент тахлили билан тасдиқланади.

**Плазмида ДНКси.** Қуйидаги кўрсатмалар мисол сифатида келтирилган. ДНКнинг 500 нг/мл дан юқори концентрацияси 260 нм да ютиш катталигини ўлчаш орқали аниқланади. Икки халқали ДНКнинг 50 мкг/мл концентрацияли эритмасининг ютилиш киймати 1 га тенг (нисбий ютилиш 200).

500 нг/мл дан кам бўлган концентрациядаги ДНК микдори флуоресцент бўёғи билан инкубациялангандан сўнг аниқланиб, флуоресцент бўёғи икки халқали ДНК билан танлаб боғланади, шунингдек, калибрлаш чизигини тузиш учун ДНК стандарт намунасида фойдаланилади.

Шунингдек, плазмида ДНКси концентрациясини аниқлаш учун стандарт намунадан фойдаланган ҳолда суюқлик хроматографияси усули қўлланилади. Айрим ҳолларда капилляр электрофорез усулидан ҳам фойдаланилади.

**Хўжайин хужайранинг ДНК қолдиғи.** Жараён валидациясида маҳсулотнинг талаб даражасидаги тозаллигига эришилиши исботланмаган бўлса хўжайин хужайра ДНК қолдиғи микдори мувофиқ усул ёрдамида аниқланади. Сизгирлиги ва махсулигини инобатга олган ҳолда ушбу мақсад учун микдорий полимераза занжир реакцияси (PCR) усули тавсия этилади, бошқа усуллардан ҳам фойдаланиш мумкин.

**Бактериал эндотоксинлар (2.6.14):** Маълум бир препарат учун белгиланган микдор меъёридан камроқ.

**Стериллик.** (2.6.1). Плазмида стерил бўлиши керак. Барқарор ишлаб чиқариш тизимида фойдаланиладиган продуцент хужайралар.

**Нусха раками.** Интеграцияланган вирус генлари ва экспрессион кассеталарнинг нусха раками ушбу мақсад учун мувофиқ усулда аниқланади.

**Генетик барқарорлик.** Продуцент хужайраларнинг генетик барқарорлиги ишлаб чиқариш учун ишлатиладиган хужайралар бўлинининг максимал ёки максималдан юқори микдори даражасида тасдиқланади.

**Вирус генлари ва экспрессия кассетаси кетма-кетлигининг яхлитлиги.** Кирилган вирус генлари, экспрессия кассетаси ва уларни тартибга солувчи элементларни (масалан, узун охири такрорланишлар (LTRs), промоутерлар, psi кетма-кетлик, полиадениллаш сигнали) тўлиқ секвенирлаш амалга оширилади.

**Репликационга қодир вируслар.** Репликацияга қодир вирусларни аниқлаш ушбу мақсадга мувофиқ келувчи усул ёрдамида амалга оширилади. Детекция усули бир неча кетма-кетликда кўпайган продуцент хужайралар культурасини рухсат берувчи хужайра линияси билан биргаликда кўпайтиришдан кейинги репликацияни аниқлашга асосланган (ёки вируснинг PG4 S+L- турдаги индикатор хужайраларига цитопатик ёки гемоадсорбцион таъсири мавжудлиги ёки индикатор хужайра линияларини қўллаш ва нуклеин кислоталар амплификацияси (NAT) (2.6.21) ёки маркернинг ажралиб чиқишини микдорий аниқлаш усули). Ҳар бир аниқлашда усул сезгирлигининг мониторинги учун мусбат назорат қўшилади. Репликацияга қодир вируслар мавжуд бўлмаслиги керак.

#### БИОМАССАНИ КУЛЬТИВАЦИЯЛАШ ВА ЙИГИШ

Хужайра банки ва кейинги хужайра культуралари билан боғлиқ барча жараёнлар бир вақтнинг ўзида бошқа хужайралар ёки векторлар билан ишланмайдиган, конта-

минация даражаси мақбул бўлган ҳудудда олиб борилади. Хужайра суспензиялари ва озуқа муҳити тайёрлашда фойдаланиладиган одам ёки ҳайвон организмидан олинган ҳар қандай материал назорат қилинади. Ишлаб чиқариш жараёнида имкон қадар таркибида антибиотик сақламайдиган субстрат ишлатилиши керак. Агар бошқа талаб асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, бирон-бир технологик босқичда пенициллин ёки стрептомициндан фойдаланилмайди.

Биомасса партияси қуйида кўрсатилган талабларга мос келса, унинг кейинги тозалаш босқичи олиб борилади.

**Чинлиги.** Вектор иммунохимёвий усуллар, нуклеин кислоталарнинг амплификацияси (NAT) (2.6.21) усуллари ёки рестрикцион ферментатив таҳлиллар ёрдамида аниқланади.

**Вектор концентрацияси.** Биомассанинг ҳар бир партиясида инфекция вектор титри ва/ёки вектор заррачалар концентрацияси аниқланади.

**Бегона агентлар.** Ҳар бир биомассалар партиясида бегона агентлар бўлмаслиги лозим (2.6.16).

**Назорат хужайралари.** Назорат хужайралари чинлигини аниқлаш (5.2.3) ва таркибида бегона агентлар (2.6.16) мавжуд бўлмаслиги синовлари талабларига мувофиқ бўлиши керак.

#### ТОЗАЛАНГАН БИОМАССА

Бир неча биомассалар партияси тозалаш жараёнидан олдин бирлаштирилиши мумкин. Қадокланмаган маҳсулотни ишлаб чиқаришда қуйида келтирилган талабларга мувофиқ келувчи тозаланган биомассадан фойдаланилади.

**Чинлиги.** Вектор иммунохимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталар амплификацияси (2.6.21) усуллари) ёки рестрикцион-ферментатив таҳлил ёрдамида аниқланади.

**Геномининг бутунлиги.** Вектор геномининг бутунлиги мос келувчи усул орқали баҳоланади.

**Вектор концентрацияси.** Биомассанинг ҳар бир партиясида инфекция заррачалар титри мос келувчи усул ёрдамида аниқланади, масалан, рухсат берувчи хужайраларни инфекциялашдан сўнг нуклеин кислоталарнинг амплификациясини (масалан, микдорий ПЗР) микдорий аниқлаш усули. Саузерн блот ёки экспрессияланган оксилларни аниқлаш. Лентивирус векторлар учун физик титр, масалан, қаттиқ фазада имунофермент таҳлил (ELISA) ёрдамида аниқланади (р24).

**Репликацияга қодир вируслар.** Репликацияга қодир вирусларни аниқлаш мос келувчи усул ёрдамида олиб борилади. Қоидага қўра, бунинг учун рухсат берувчи хужайраларда амплификациядан сўнг нуклеин кислоталарнинг амплификацияси (2.6.21), вирус антигенини аниқлаш ёрдамида (масалан, ELISA р24 усули) ёки ажралиб чиққан маркерларнинг микдорий таҳлили қўлланилади. Ҳар бир аниқлашда усул сезгирлиги мониторинги учун мусбат назоратлар қўйиш талаб қилинади.

Синов тозаланган биомассада ёки тайёр маҳсулотда олиб борилади. Репликацияга қодир вируслар мавжуд бўлмаслиги керак.

#### Хўжайин хужайра оксили қолдиғи.

Жараён валидацияси пайтида маҳсулотнинг тегишли тозалаш даражасига эришилганлиги кўрсатилмаган бўлса хўжайин хужайра оксили қолдиғи концентрацияси мақбул иммунохимёвий усул (2.7.1) ёрдамида аниқланади.



#### Хўжайин хужайра ДНКси қолдиғи.

Жараён валидацияси пайтида маҳсулотнинг тегишли тозалаш даражасига эришилганлиги кўрсатилмаган бўлса хўжайин хужайра ДНКси қолдиғи миқдори мақбул усул ёрдамида аниқланади. Сизгирлиги ва маҳсулигини инобатга олиб, миқдорий полимераза занжир реакцияси (PCR) усули ва бошқа усуллардан фойдаланиш мумкин.

**Қолдиқ реактивлар.** Жараён валидацияси пайтида маҳсулотнинг тегишли тозалаш даражасига эришилганлиги кўрсатилмаган бўлса, ишлаб чиқариш жараёнида реактивлардан фойдаланилган ҳолларда ушбу моддаларнинг мавжудлигини аниқлаш тозаланган биомассаларда олиб борилади.

**Қолдиқ антибиотиклар.** Жараён валидацияси пайтида маҳсулотнинг тегишли тозалаш даражасига эришилганлиги кўрсатилмаган бўлса, ишлаб чиқариш жараёнида антибиотиклардан фойдаланилган ҳолларда уларнинг қолдиқ концентрациялари микробиологик усул ёрдамида (мослаштирилган умумий усул 2.7.2) ёки бошқа тегишли усуллар орқали (масалан, суюклик хроматографияси) аниқланади, агар валидациялаш жараёни талаб этилган маҳсулотнинг талаб даражасига эришиш кўрсатилмаган бўлса.

#### Плазмидаларнинг қолдиқлари

Вақтинча ишлаб чиқариш жараёни қўлланилганда ёт аралашмалар сифатида плазмидаларнинг рухсат этилган қолдиқлари концентрациясида аниқланади.

#### ТАЙЁР ҚАДОҚЛАНМАГАН МАҲСУЛОТ

Тайёр маҳсулотни тайёрлашдан аввал тозаланган биомассаларнинг бир неча партиясини бирлаштириш мумкин. Стабилизаторлар ва бошқа ёрдамчи моддалар қўшилиши мумкин. Тайёр маҳсулот филтрлаш усули билан стерилизацияланади. Тайёр препаратни олиш учун қуйида келтирилган талабларга мувофиқ келувчи маҳсулотдан фойдаланилади.

**Стериллиги.** Маҳсулот стерил бўлиши керак.

#### ТАЙЁР МАҲСУЛОТ

“Чинлик”, “Миқдорий аниқлаш”, “Синов” ва бошқа бўлимларда келтирилган талабларга жавоб берувчи тайёр маҳсулот фойдаланиш учун чиқаришга рухсат берилади. Агар қорамол альбумин зардобининг мавжудлигини текшириш (агар у векторни ишлаб чиқаришда фойдаланилса) ижобий натижа билан тайёр қадокланмаган маҳсулотда олиб борилган бўлса, у ҳолда улар тайёр маҳсулот ушбу кўрсаткич бўйича назорат қилиш синовидан ўтказилмаслиги мумкин.

#### ЧИНЛИГИ

Ретровирус векторларнинг чинлиги иммунохимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталарнинг амплификация усуллари (2.6.21) ёки рестрикцион ферментатив таҳлил ёрдамида аниқланади.

#### СИНОВ

**Осмолялик** (2.2.35). Бу аниқ препарат учун белгиланган меъёр чегарасида бўлиши керак.

**рН** (2.2.3). Муайян препарат учун белгиланган меъёр чегарасида бўлиши керак.

**Ажратиб олинган ҳажм** (2.9.17). Ажратиб олинган ҳажм синов талабларига мувофиқ келиши керак.

**Қолдиқ намлик** (2.5.12). Маълум лиофилизацияланган перепаратлар учун белгиланган меъёрга мос келиши керак.

лиши керак.

**Қорамол зардобини альбумини.** Маълум препарат учун белгиланган меъёрдан ошмаслиги керак, агар ишлаб чиқариш жараёнида қорамол зардобидан фойдаланилса, ушбу мақсад учун мақбул иммунохимёвий усул (2.7.1) ёрдамида аниқлаш яроқли ҳисобланади.

**Репликацияга қодир вируслар.** Репликацияга қодир вирусларни аниқлаш мос келувчи усул ёрдамида амалга оширилади. Қоидага кўра, бунинг учун рухсат берувчи хужайраларда амплификациядан сўнг нуклеин кислоталарнинг амплификацияси (2.6.21), вирус антигенини аниқлаш ёрдамида (масалан, ELISA p24 усули) ёки ажралиб чиққан маркерларнинг миқдорий таҳлили қўлланилади. Ҳар бир аниқлашда усул сезгирлиги мониторинги учун мусбат назоратлар қўйиш талаб қилинади.

Синов тозаланган биомассада ёки тайёр маҳсулотда олиб борилади. Репликацияга қодир вируслар мавжуд бўлмаслиги керак.

**Стериллик** (2.6.1). Стерил ҳолатда бўлиши керак.

**Бактериал эндотоксинлар** (2.6.14). Миқдорий таркиб учун белгиланган меъёр миқдоридан камроқ.

**Вектор заррачалар концентрацияси.** Физикавий титрлаш мос усул ёрдамида амалга оширилади (масалан, иммунохимёвий усуллар (2.7.1) ёки нуклеин кислоталар амплификацияси (2.6.21)). Ҳар бир синовни валидациялаш учун мос келувчи векторнинг стандарт намунаси қўлланилади.

**Инфекцион вектор титри.** Синалаётган намуна титри хужайра культурасига киритилганида унинг таъсири билан белгиланади. Ҳар бир синовни валидациялаш учун мос келувчи векторнинг стандарт намунаси қўлланилади. Синалаётган препаратнинг инфекцион вектор титри ёрликда кўрсатилган минимал титрдан кам бўлмаслиги керак.

Синов натижалари ҳақиқий ҳисобланмайди, агар:

– вектор концентрацияси логарифмининг ишонч интервали ( $P - 0,95$ ) ваколатли орган томонидан ўрнатилган нормадан юқори бўлса;

– стандарт намунадаги инфекцион вектор титри назорат эгрисида ўрнатилган қийматлардан ошиб кетса.

**Вектор зарралари концентрациясининг юқумли вектор титрига нисбати:** маълум бир препарат учун белгиланган нормага тўғри келади.

**Генетик материалнинг маҳсулотдаги экспрессияси.** Генетик материал (лар) нинг маҳсулотдаги экспрессияси имкони бўлган ҳолларда, олдиндан белгиланган инфекцияловчи дозада препаратни хужайра культурасига киритишдан сўнг тегишли иммунохимёвий ёки биохимёвий миқдорий аниқлаш усуллари, шунингдек, окимли цитометрия (2.7.24) усулидан фойдаланган ҳолда аниқланади.

**Биологик фаоллик.** Агар бошқа талаб асосланмаган ва рухсат этилган бўлса, биологик фаоллик мос келувчи *in vitro* ёки *in vivo* синовлар ёрдамида аниқланади.

#### ЁРЛИҚЛАШ

Ёрликда қуйидагилар кўрсатилади:

- терапевтик дозадаги векторнинг минимал титри;
- лиофилизацияланган препаратлар учун;
- тавсия этиладиган терапевтик доза;
- препарат эритмасини олишда ишлатилган эритувчининг номи ва ҳажми;
- эритилганидан кейин препаратни қўллаш даври.

## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН АДЕНО-АССОСАЦИЯЛАНГАН ВИРУС ВЕКТОРЛАРИ

### ТАЪРИФ

Тиббий мақсадларда қўлланиладиган адено-ассоциацияланган вирус (AAV) векторлари генетик материални одамнинг соматик ҳужайраларига *in vivo* ёки *ex vivo* усулида ўтказишга имкон берувчи генетик модификацияланган рекомбинант AAV (гAAV) ларнинг лиофилланган ёки суёқ шаклдаги препаратларидир.

### ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

#### ВЕКТОР КОНСТРУКЦИЯСИ

гAAV вектори *rep* ва *cap* генларни ушбу мақсад учун мос генетик материал билан алмаштириш йўли билан олинади. Инвертирланган терминал (охирги) такрорланишлари (ITR) кетма-кетлиги (гAAV) векторларида сақланади. Чунки улар репликациянинг асоси сифатида *cis* функцияни амалга оширувчи ягона AAV кетма-кетлиги ҳисобланади. *rep* ва *cap* генлари *trans* ва репликация ва қадоклаш функциялари учун талаб қилинади. Шундай қилиб, гAAV векторида ITR кетма-кетлиги ва ўрнатилган генетик материал мавжуд.

Ўввойи AAV турлари, одатда, ёрдамчи функциялар, хусусан, аденовирус ёки герпес вируслари билан биргаликда инфекцияланганда репликацияга учрайди. Шу муносабат билан AAV векторларини ишлаб чиқариш турли ёндашувлар асосида олиб борилади. Ишлаб чиқариш стратегияси репликацияга қодир AAV векторлари пайдо бўлиши хавфини камайтириш ва ишлаб чиқаришда қўлланилиши мумкин бўлган ёрдамчи вирусларни самарали олиб ташлашни ҳисобга олган ҳолда танланади.

#### ВЕКТОРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Векторларни ишлаб чиқариш усуллари талаб этилган даражадаги сифатли векторни узлуксиз олинишини таъминлаши кўрсатилиши керак.

AAV векторларни олиш учун ҳозирги вақтда бир неча стратегиялар мавжуд, масалан:

- ёрдамчи функцияни бажарувчи ITRs ва генетик материал, *rep* ва *cap* генлари ва таркибий қисмларни ўз ичига олган плазмидалар билан ҳужайра линиясини вақтинча биргаликда трансфекциялаш;
- таркибида *rep* ва *cap* генлар, ITRs ва генетик материал сақловчи продуцент ҳужайралар линиясини репликация танқислиги мавжуд ёрдамчи вируслар билан инфекциялаш;
- вируслар билан осон инфекцияланадиган ҳужайра линиясини *rep* ва/ёки *cap*, ITRs ва терапевтик генетик материални кодловчи ҳамда ёрдамчи функцияларни бажарувчи ёки бажармайдиган (ёрдамчи вируслар ва бакуловирлар) бир ёки бир неча ишлаб чиқариш вируслари билан инфекциялаш.

Танланган ишлаб чиқариш стратегиясига қараб AAV векторлар ишлаб чиқариш учун турли хил оралиқ маҳсулотлар талаб қилинади (ишлаб чиқаришда қўлланиладиган плазмидалар, вируслар, қадокловчи ҳужайралар).

Оралиқ маҳсулот ишлаб чиқарувчи геном ва гAAV векторлар орасида гомологик ҳудудлар мавжуд бўлганда репликацияга қодир AAV векторлар ҳосил бўлиши хавфи катта бўлиши мумкин. Ушбу эҳтимолликни геномларнинг гомологиклигини жуда кичик даражага туши-

риш билан камайтириш мумкин. Ишлаб чиқариш учун гомологик кетма-кетликка эга бўлмаган оралиқ маҳсулотлардан фойдаланиш тавсия этилади.

Ишлаб чиқаришда фойдаланилган пассажларнинг максимал ёки кичикроқ миқдоридан фойдаланиб олинган векторнинг генетик ва фенотипик барқарорлиги ушбу мақсад учун мақбул усуллар билан баҳоланади.

### ОРАЛИҚ МАҲСУЛОТ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Ишлаб чиқариш жараёнида қўлланиладиган вируслар ва гAAV вектор узлуксиз (доимий) ҳужайра линиясида экиш materiali ва ҳужайра банки тизимидан фойдаланган ҳолда ишлаб чиқарилади.

#### Қадоқловчи ва продуцент ҳужайралар.

**Нусха рақами.** Маълум миқдордаги ҳужайралардан ДНК геноми ажралиб олинади ва тозаланади, киритилган вирус генлари нусхалари рақами ва экспрессия кассеталари нусха рақами ушбу мақсад учун мақбул усул, масалан, миқдорий ПЗР (2.6.21) ёрдамида аниқланади.

**Вирус генлари ва экспрессия кассетлари кетма-кетлигининг яхлитлиги.** Киритилган вирус генлари, уларни тартибга солувчи элементлар, қўллаш мумкин бўлган ҳолларда экспрессия кассеталарини тўлиқ секвенирлаш амалга оширилади.

**Генетик барқарорлик.** Ҳужайраларнинг генетик барқарорлиги ишлаб чиқариш жараёнида қўлланиладиган ҳужайралар бўлинишининг максимал ёки ундан пастроқ миқдори даражаси билан тасдиқланади.

**AAV нинг “ёввойи” тури.** AAV “ёввойи” турининг мавжуд эмаслиги нуклеин кислоталар амплификацияси (2.6.21) усули билан тасдиқланади.

#### Плазмидалар

AAV векторни биргаликда трансфекциялаш усулида ишлаб чиқаришда оралиқ плазмидалардан фойдаланиш талаб этилади. Ишлаб чиқариш жараёнида қўлланиладиган ҳар бир плазмид ДНКсининг тўлиқ тавсифи, жумладан, идентификациялаш, олинган манба, ажратиб олиш усуллари ва нуклеотид кетма-кетлиги келтирилади. Ушбу плазмидалар компонентларининг функциялари ва манбаси, хусусан, репликацияларнинг келиб чиқиши, вирус ва эукариот промоутерлар, ва селектив маркерларни кодловчи генлар ҳужжатлаштирилади.

Плазмидаларнинг оралиқ маҳсулотларини ишлаб чиқариш бактериал ҳужайралар банк тизимига асосланган. Асосий ҳужайра банки “Тиббиётда қўлланиладиган плазмид векторларини ишлаб чиқаришда ишлатиладиган бактериал ҳужайралар” бўлимида келтирилган талабларга жавоб бериши керак. Плазмидалар мувофиқ усуллар ёрдамида тозаланади.

Вектор ишлаб чиқаришда фақат қуйида келтирилган талабларга жавоб берадиган плазмидалар сериясидан фойдаланилади.

**Чинлиги.** Плазмидалар рестрикцион ферментатив таҳлил, секвенирлаш ва нуклеин кислоталарнинг амплификацияси (2.6.21) усуллари ёрдамида аниқланади.

**Геном яхлитлиги.** Плазмид геномлар яхлитлиги мувофиқ усуллар, масалан, *rep*, *cap* ва экспрессия кассетасига мос келувчи ҳудудларнинг рестрикцион ферментатив таҳлили асосида тасдиқланади.

#### Плазмид ДНКси.

Қуйидаги кўрсатмалар мисол сифатида келтирилган. ДНК нинг 500 нг/мл дан юқори концентрацияси 260 нм да ютиш катталигини ўлчаш орқали аниқланади.

Икки ҳалқали ДНКнинг 50 мкг/мл концентрацияли эритмасининг ютилиш қиймати 1га тенг (нисбий ютилиш 200).

500 нг/мл дан кам бўлган концентрациядаги ДНК таркиби флуоресцент бўёғи билан инкубациялангандан сўнг аниқланади. Бўёқ икки ҳалқали ДНК билан танлаб боғланади ва калибрлаш эгри чизиғини чизиш учун ДНК стандарт намунасида фойдаланилади. Шунингдек, плазмада ДНК сини аниқлаш учун стандарт намунадан фойдаланган ҳолда суюқлик хроматографияси усулида олиб борилади. Айрим ҳолларда капилляр электрофорез усули қўлланилади.

#### **Хўжайин хужайра ДНК қолдиғи.**

Жараён валидацияси маҳсулотнинг тегишли тозалик даражасига эришилмаганлигини кўрсатмаган ҳолларда хўжайин хужайра ДНКси қолдиғи микдори ушбу мақсад учун мувофиқ усул ёрдамида аниқланади. Сезгирлиги ва маҳсултигини инобатга олган ҳолда, микдорий полимераза занжир реакцияси (ПЗР) усули қўлланилади, бошқа усуллардан ҳам фойдаланиш мумкин.

**Бактериал эндотоксинлар (2.6.14).** Маълум бир препарат учун белгиланган меъёр микдоридан камроқ.

#### **Стериллик. (2.6.1).** Плазмада стерил бўлиши керак.

#### **Ишлаб чиқариш жараёнида қўлланиладиган вируслар.**

Вирусларни ишлаб чиқиш экиш материали ва хужайра банк тизимига ёки қўллаш мумкин бўлган ҳолларда (масалан, бакуловирлар учун) вақтинчалик тизимга асосланган. Фойдаланиладиган вируслар линияси яратиш маълумотларига асосан, шу жумладан, унинг келиб чиқиши ва кейинги жараёнлари, хусусан, геном ҳудудларини йўқ қилиш ёки модификациялаш ҳақидаги маълумотларга асосан идентификацияланади. Вирусларнинг нуклеотид кетма-кетлиги баён этилади. Ишлаб чиқариш учун қуйидаги талабларга мувофиқ келувчи вирус қўлланилади.

**Чинлиги.** Ишлаб чиқаришда ишлатиладиган вируслар иммунокимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталар амплификацияси (2.6.21) усуллари ёки рестрикция ферментатив таҳлиллар ёрдамида аниқланади.

**Геном яхлитлиги.** Ишлаб чиқаришда ишлатиладиган вирусларнинг геном яхлитлиги мос келувчи усуллар, масалан, рестрикция-ферментатив таҳлиллар билан тасдиқланади. Агар вируслар *гер*, *сар* генлар экспрессияси ва экспрессия кассеталари учун модификацияланган бўлса, геном яхлитлиги секвенирлаш ёки шу ҳудудларнинг микдорий ПЗР усули билан баҳоланади.

**Генетик барқарорлиги.** Барқарор ишлаб чиқариш тизими қўлланилганда генетик барқарорлик вирусларни ишлаб чиқаришда қўлланиладиган хужайралар бўлинишининг максимал ёки ундан пастроқ даражадаги микдори билан тасдиқланади.

**Вирус титри.** Инфекция титри мувофиқ микдорий усул ёрдамида аниқланади.

**AAV нинг “ёввойи” тури.** Қўллаш талаб этиладиган ҳолларда ёрдамчи вирусларнинг экиш материалида AAV “ёввойи” турининг мавжуд эмаслиги нуклеин кислоталар амплификацияси (2.6.21) усули билан тасдиқланади.

**Репликацияга қодир вируслар.** Репликацияга қодир вирусларни аниқлаш мос усуллар ёрдамида олиб борилади. Репликацияга қодир вируслар мавжуд бўлмаслиги зарур.

**Бегона агентлар (2.6.16).** Бегона агентлар бўлмаслиги зарур. Қўшимча тарзда, талаб этиладиган ҳолларда ҳашаротларнинг махсус вируслари билан эҳтимолий контаминациясини аниқлаш керак.

#### **Қўпайтириш ва биомассани йиғиш**

Хужайралар банки ва кейинги хужайра культуралари билан боғлиқ барча жараёнлар бошқа хужайралар ёки векторлар билан бир вақтнинг ўзида жараёнлар амалга оширилмайдиган, контаминация даражаси мавжуд бўлмаган ҳудудда олиб борилади. Хужайра суспензиялари ва озуқа муҳити тайёрлашда қўлланиладиган ҳар қандай одам ёки ҳайвон организмидан олинган материал назорат қилинади. Хужайра культураларини қўпайтириш учун мўлжалланган муҳит таркибида pH - индикатори бўлиши мумкин, масалан, фенол қизили ва энг паст самара берувчи концентрацияда мос келувчи антибиотик бўлиши мумкин. Лекин ишлаб чиқаришда таркибида антибиотик сақламайдиган хужайра культурасидан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир. Агар бошқа талаблар асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, пенициллин ёки стрептомицин бирон бир технологик босқичда қўлланилмайди. Ишлаб чиқариладиган хужайра культураларининг бир қисми инфекцияланмаган хужайра культуралари сифатида фойдаланиш учун танлаб олинади.

Қуйидаги талабларга мувофиқ келувчи ҳар бир айрим партия тозаланган партия ишлаб чиқарилишида қўлланилиши мумкин.

**Чинлиги.** Вектор иммунокимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталар амплификация усуллари (2.6.21) ёки рестрикция ферментатив таҳлиллар ёрдамида аниқланади.

**Вектор концентрацияси.** Биомассанинг ҳар бир партиясида инфекция заррачалар титри ва вектор заррачалар концентрацияси аниқланади.

**Бегона агентлар (2.6.16).** Биомассалар партиясида бегона агентлар мавжуд бўлмаслиги лозим.

**Назорат хужайралари.** Назорат хужайралари чинлиги (5.2.3), бегона агентларнинг мавжудлиги (2.6.16) ҳамда ишлаб чиқариш жараёнида ҳашаротлар хужайралари линияси қўлланилса, ҳашаротларнинг махсус вируслари кўрсаткичлари бўйича синовлар натижасида мувофиқ бўлиши лозим.

#### **ТОЗАЛАНГАН БИОМАССА**

Бир неча биомассалар партияси тозалаш жараёнидан олдин бирлаштирилиши мумкин. Тозалаш жараёни ёт аралашмаларнинг самарали чиқариб ташланганлигини исботлаш мақсадида валидация қилинади. Қадокланмаган маҳсулотни ишлаб чиқариш жараёнида қуйида кўрсатилган талабларга мувофиқ келувчи тозаланган биомассадан фойдаланилади.

**Чинлиги.** Вектор иммунокимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталар амплификацияси усуллари (2.6.21) ёки рестрикция-ферментатив таҳлил усуллари ёрдамида аниқланади.

**Генетик хусусиятлар.** Қуйида келтирилган синовлар олиб борилади:

– мақбул ишлаб чиқариш циклидан олинган бутун геном вектори секвенирланади. Синов тозаланган биомассада ёки қадокланмаган маҳсулотда олиб борилади. Таҳлил натижасида аниқланган кетма-кетлик вектор конструкцияси ҳақидаги маълумотлар ва мавжуд маълумотлар асосида ҳисоблаб чиқилган назарий кетма-кетлик билан таққосланади.

– Геном яхлитлиги вектор ДНКда текширилади.

Бунинг учун ПЗР усулидан фойдаланиш мумкин.

**Вектор концентрацияси.** Векторнинг инфекция титри ва вектор заррачалар концентрацияси аниқланади.

**Ишлаб чиқаришда қўлланиладиган қолдиқ вируслар.** Ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган қолдиқ

вирусларнинг мавжудлиги фойдаланилган ишлаб чиқариш тизимига кўра, пиллакча ҳосил қилишнинг миқдорий усули ёки вирусга сезгир ҳужайра линиялари 50 % тўқима культурасининг (TCID<sub>50</sub>) дозаси билан зарарланиши ёки миқдорий ПЗР усули ёрдамида баҳоланади.

**Қолдиқ оксиллар.** Жараён валидациясида маҳсулотнинг талаб даражасидаги тозалигига эришилиши исботланмаган бўлса ҳужайин ҳужайранинг ва/ёки вирусларнинг қолдиқ оксиллари концентрацияси ушбу учун мақбул иммунокимёвий (2.7.1) усул ёрдамида аниқланади.

**Ҳўжайин ҳужайранинг ДНК қолдиғи.** Жараён валидациясида маҳсулотнинг талаб даражасидаги тозалигига эришилиши исботланмаган бўлса, ҳўжайин ҳужайранинг ДНК қолдиғи ва оралик маҳсулотларининг ДНК қолдиғи, хусусан, плазмидалар ва ишлаб чиқариш вирусларининг қолдиқ миқдори ушбуларни аниқлаш учун мақбул усулдан фойдаланган ҳолда амалга оширилади. Сезгирлиги ва маҳсулигини инобатга олган ҳолда, миқдорий полимераза занжир реакцияси (PCR) усулидан фойдаланиш тавсия этилади, бошқа усуллардан ҳам фойдаланиш мумкин.

**Қолдиқ реактивлар.** Ишлаб чиқариш жараёнида реактивлардан фойдаланилган ҳолларда жараённинг валидациясида маҳсулотнинг талаб даражасидаги тозалигига эришилиши исботланмаган бўлса, ушбу моддаларнинг мавжудлигини аниқлаш тозаланган биомассаларда олиб борилади.

**Қолдиқ антибиотиклар.** Ишлаб чиқариш жараёнида антибиотиклар ишлатилган ҳолларда жараён валидацияси маҳсулотнинг талаб этилган тозалиги даражасига эришилиши исботланмаган бўлса, антибиотикларнинг қолдиқ концентрацияси микробиологик усул (мослаштирилган умумий усул 2.7.2) ёки бошқа тегишли усуллар (масалан, суюклик хроматографияси) билан аниқланади.

#### ТАЙЁР ҚАДОҚЛАНМАГАН МАҲСУЛОТ

Тайёр маҳсулотни тайёрлашдан аввал тозаланган биомассаларнинг бир неча партияси бирлаштирилиши мумкин. Стабилизаторлар ва бошқа ёрдамчи моддаларни қўшиш мумкин. Тайёр маҳсулот мембранали филтрлаш ёрдамида стерилланади.

Тайёр препаратни олиш учун қуйида келтирилган талабларга мос келувчи маҳсулотдан фойдаланилади.

**Стериллик (2.6.1).** Маҳсулот стерил бўлиши лозим.

#### ТАЙЁР МАҲСУЛОТ

Тайёр маҳсулот “Чинлик”, “Миқдорий аниқлаш”, “Синов” ва бошқа бўлимларда келтирилган талабларга мувофиқ келса, фойдаланиш учун чиқаришга рухсат берилади. Агар қорамол зардобы альбуминининг мавжудлигини аниқлаш (агар у векторни ишлаб чиқаришда фойдаланилса), репликацияга қодир AAV ва қолдиқ вирусларни аниқлаш тайёр қадоқланмаган маҳсулотда олиб борилган ва ижобий натижа олинган бўлса, у ҳолда ушбу кўрсаткичлар бўйича синовлар тайёр маҳсулот назорати пайтида ўтказилмаслиги мумкин.

#### ЧИНЛИГИ

Векторнинг чинлиги иммунокимёвий усуллар (2.7.1), нуклеин кислоталар амплификацияси усуллари (2.6.21) ёки рестрикцион ферментатив таҳлиллар ёрдамида тасдиқланади.

#### СИНОВЛАР

**Осмолялик (2.2.35):** маълум препарат учун белгиланган меъёр чегарасида бўлиши керак.

**pH (2.2.3):** муайян препарат учун белгиланган меъёр чегарасида.

**Ажратиб олинган ҳажм (2.9.17).** Ажратиб олинган ҳажм синови талабларига мувофиқ бўлиши керак.

**Қолдиқ намлик (2.5.12).** Маълум лиофилизацияланган перепаратлар учун белгиланган меъёрга мувофиқ бўлиши керак.

**Қорамол зардобы альбумини.** Маълум препарат учун белгиланган нормадан ошмаслиги керак. Агар ишлаб чиқаришда йирик қорамол зардобы ишлатилган бўлса, ушбу учун яроқли иммунокимёвий усуллар (2.7.1) ёрдамида аниқланади.

**Репликацияга қодир AAV концентрацияси:** маълум бир препаратга белгиланган меъёрлар чегарасида бўлиши керак. Репликацион компетент AAVни аниқлаш олдиндан вирус-хелпер билан инфекцияланган сезувчан ҳужайра линиясида репликацион миқдорий аниқлаш усулида репликацион шакллари паст молекуляр онгирлик ДНКсида Саузерн блот усули ёрдамида аниқланади ёки *rep* ген миқдорий ПЗР усули ёрдамида аниқланади.

**Вектор агрегатлари.** Вектор агрегатлари ушбу учун мос усул билан аниқланади (масалан, нур таралиши).

**Стериллик. (2.6.1).** Стерил бўлиши керак.

**Бактериал эндотоксинлар (2.6.14).** Маълум бир препарат учун белгиланган меъёрдан камроқ.

#### МИҚДОРИЙ АНИҚЛАШ

**Вектор заррачалар концентрацияси.** Вектор заррачалар концентрацияси тегишли усул ёрдамида, масалан, рекомбинант AAV плазмидалар ёки AAV стандарт намунаси билан олинган калибрлаш чизигига солиштириб миқдорий ПЗР усули ёрдамида аниқланади. Синалаётган намунада вектор заррачалар концентрацияси маълум бир препарат учун белгиланган меъёрда бўлиши керак.

**Инфекцион вектор титри.** Синалаётган намуна титри у ҳужайра культурасига киритилганидан сўнг унинг таъсири билан белгиланади. Ҳар бир синовнинг валидацияси учун мос келувчи векторнинг стандарт намунаси қўлланилади. Синалаётган препарат юқумли вектори титри ёрликда кўрсатилган минимал титрдан кам бўлмаслиги керак.

Синов натижалари ҳақиқий ҳисобланмайди, қачонки:

– вектор концентрацияси логарифмининг ишонч интервали ( $P = 0,95$ ) ваколатли орган томонидан ўрнатилган меъёрдан юқори бўлса;

– стандарт намунадаги инфекцион вектор титри назорат жадвалида ўрнатилган қийматлардан ошиб кетса.

**Вектор зарралари концентрациясининг юқумли вектор титрига нисбати:** маълум бир препарат учун белгиланган меъёр бўйича.

**Генетик материалнинг маҳсулотдаги экспрессияси**

Генетик материалнинг маҳсулотдаги экспрессияси имкони мавжуд ҳолларда доимо синалаётган препаратни ҳужайра культурасига тегишли миқдорий таҳлилнинг иммунокимёвий (2.7.1) ёки биокимёвий усуллари ёки оқувчан цитометрия (2.7.24) усуллари ёрдамида олдиндан аниқланган инфекцияловчи дозасида юборилганидан сўнг аниқланади.

**Биологик фаоллик.** Агар бошқа усул асосланмаган ва рухсат этилмаган бўлса, биологик фаоллик мос келувчи *in vitro* ёки *in vivo* усули ёрдамида аниқланади.

#### ЁРЛИҚЛАШ

Ёрликда куйидагилар кўрсатилади;

- терапевтик дозадаги минимал титр вектори;
- лиофилизацияланган препаратлар учун;
- тавсия этиладиган терапевтик доза;
- препарат эритмасини олишда фойдаланилган

эритувчининг номи ва ҳажми;

- препарат эритилгандан сўнг қўллаш даври.



## **5.15. ЁРДАМЧИ МОДДАЛАРНИНГ ФУНКЦИОНАЛ-БОҒЛИҚЛИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

5.15. Ёрдамчи моддаларнинг функционал- боғлиқлик хусусиятлари .....	1769	Моддаларнинг физикавий синфлари .....	1770
Атамалар ва таърифлар .....	1769	Моддаларнинг кимёвий синфлари .....	1770
Кириш .....	1769	Фармакопея мақолаларининг “функционал- боғлиқлик хусусиятлари” бўлими .....	1771
Тартибга солувчи қўлланмалар .....	1770		





## 5.15. ЁРДАМЧИ МОДДАЛАРНИНГ ФУНКЦИОНАЛ- БОҒЛИҚЛИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Ушбу умумий бўлим ва “Функционал-боғлиқлик хусусиятлари (FRCs)” хусусий мақолалар бўлими ихтиёрий бўлиб, ахборот ва қўлланма сифатида наш этилмоқда.

### АТАМАЛАР ВА ТАЪРИФЛАР

Ушбу бўлимда келтирилган қўйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Жараёнлар бўйича таҳлил қилиш технологияси (Process Analytical Technology (PAT)):** ишлаб чиқариш жараёнида маҳсулотнинг якуний сифатини таъминлаш мақсадига хом ашё ва технологик материаллар ва жараёнларнинг критик сифат кўрсаткичларини ва яроқлилик хусусиятларини ўз вақтида ўлчаши (яъни қайта ишлов бериши жараёнида) орқали ишлаб чиқариш жараёнини лойиҳалаштириши, таҳлил қилиши, бошқариши ва назорат қилиши тизими.

**Критик жараён параметри (CPP)** ўзгарувчанлиги критик сифат кўрсаткичига таъсир қиладиган ва шунинг учун ишлаб чиқариш жараёнида керакли сифатни таъминлаш учун тегишрилиши ёки кузатилиши керак бўлган жараён параметри.

**Критик хусусият ёки сифатнинг критик кўрсаткичлари (CQAs):** Дори воситасининг сифатини таъминлаш учун тегишли диапазонда ёки тегишли чегарада ёки тақсимотда бўлиши керак бўлган физикавий, кимёвий, биологик ёки микробиологик хосса ёки хусусият.

**Лойиҳа майдони параметри (Design space):** киритилган ўзгарувчиларнинг ўзаро таъсирлашуви (масалан, модданинг хусусияти) ва ишлаб чиқарилган дори воситасининг зарурий сифатини таъминлашга қодир эканлиги исботланган кўп ўлчовли комбинация жараёни параметри.

**Режаланштириладиган сифат (QbD):** олдиндан белгиланган мақсадлар билан бошланади ва маҳсулот ҳамда жараёни назорат қилиши, ишлаб чиқиши учун тизимли ёндашув, яъни, технологик операциялар мажмуасини аниқлаш, моддаларнинг дори шаклини пухта ўйланган ҳолда танлаш, уларнинг кетма-кетлик ва унинг ривожланиши босқичида дори сифатини таъминлаш параметрлари, шунингдек, жараён ва жараёни назорат қилиши, оқилона илм-фан ва сифат хавфини бошқаришга асосланган.

**Функционал-боғлиқлик хусусияти (FRC):** ёрдамчи модданинг функционалликка боғлиқ равишда назорат қилинадиган физикавий ёки кимёвий хусусияти

### КИРИШ

Хавфсизлиги илгари синалган ёрдамчи моддалар, функция хусусиятларининг белгиланган дори шаклини олишда дори препаратларини ўзига хос функциялар билан таъминлаш учун ишлатилади. Ёрдамчи моддаларнинг

асосий вазифаси дори воситаларининг талаб қилинадиган физик-кимёвий ва биофармацевтик хусусиятларини таъминлашдан иборат.

Ёрдамчи моддаларнинг талаб қилинадиган функцияларни бажариши унинг физикавий ва кимёвий хусусиятларига ва айрим ҳолларда, унинг функционал хусусиятларини яхшилашга мўлжалланган ишлаб чиқаришдаги қўшимча маҳсулотлар ёки қўшимчалар миқдори билан ҳам белгиланади. Бундан ташқари, ушбу хусусиятлар дори препаратини ташкил қилувчи таркибий қисмларнинг орасидаги ўзаро мураккаб таъсирларлашувга ва ишлаб чиқариш жараёнидаги ташқи таъсирларга боғлиқ бўлиши мумкин. Шунинг учун, ёрдамчи моддаларнинг функционал хусусиятлари, қўпинча бир неча аналитик усуллардан фойдаланган ҳолда, фақатгина аниқ рецептура асосида ва ишлаб чиқариш жараёни контекстида ўрнатилиши мумкин.

Фармацевтик ишлаб чиқиш илмий жиҳатдан асосланган бўлиши ва юқори сифатли дори препарати чиқарилишини таъминлаши керак. Бу “ICH Q8 Pharmaceutical Development” номли Қўлланмада белгиланган. Асосий мақсад, танланган дори шаклини асослаш, дори препаратларининг сифати ва миқдорий таркибини, ишлаб чиқариш жараёнини, таркибий қисмлари ва препаратнинг критик сифат кўрсаткичларини (CQAs) ҳамда критик жараён параметрларини (CPPs) таъминлашдан иборат. ICH Q8 Қўлланмасида баён этилган “Режаланштирилган сифат” (QbD) тушунчаси алоҳида фаол ва ёрдамчи моддаларнинг кимёвий ва физикавий табиати, уларнинг хоссалари ва бир-бири билан ҳамда ишлаб чиқариш жараёни билан ўзаро таъсирини ҳар томонлама тушунишни талаб қилади.

Фармацевтик ишлаб чиқиш қўшимча моддаларнинг сифат кўрсаткичларининг критиклигини аниқлашни қилишни ўз ичига олади.

Критик сифат кўрсаткичи (CQA) – бу препаратнинг керакли сифатини таъминлаш учун тегишли чегараларда бўлиши керак бўлган физикавий, кимёвий, биологик ёки микробиологик хосса ёки хусусиятдир. Давлат Фармакопеясининг ёрдамчи моддаларга оид мақолалари дори препаратларини ишлаб чиқарувчилар нуктаи назаридан уларнинг сифатини таъминлаш учун мўлжалланган. Ёрдамчи моддаларнинг ташқи кўриниши ва умумий параметрлари, чинлигини тасдиқлаш талаблари, кимёвий ва микробиологик тозалик ҳамда кимёвий тузилиши билан боғлиқ физикавий хусусиятлар, масалан, оптик буриш, хусусий фармакопея мақолаларида ва фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034) умумий мақоласида келтирилган.

Ёрдамчи моддаларнинг белгиланган хусусиятлари, масалан, қаттиқ дори шакллари ишлаб чиқариш учун мўлжалланган заррача ҳажми ёки препаратнинг қовушқоқлигини оширувчи компонент сифатида қўлланиладиган полимер материалнинг молекуляр оғирлиги, кенг маънода, модданинг функционаллик билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ушбу хусусиятлар функционал-боғлиқлик хусусиятлари (FRCs, ФБХ) деб аталади. Маълум бир маҳсулот учун фармацевтик ишлаб чиқиш босқичида ёрдамчи моддалар учун бир ёки бир неча критик функционал хусусиятларнинг (CQAs) мавжудлиги аниқланса, улар бу ёрдамчи моддалар учун муҳим сифат кўрсаткичлари ҳисобланади ва шунга мос равишда назорат қилиниши керак.

Ушбу хусусиятлар ҳақидаги билимлар жараёнлар бўйича таҳлил қилиш технологиясини (Process Analytical Technology (PAT)) амалиётга жорий этишга ёрдам беради.

Стандарт таҳлилий услубларга асосланган ҳолда спецификацияларни ишлаб чиқишда ёрдамчи моддаларнинг ишлаб чиқарувчилари ва фойдаланувчиларига ёрдам бериш учун функционал-боғлиқлик хусусиятлари ёрдамчи моддаларнинг фармакопея мақолаларига киритилган. Улар ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарувчилари ва истеъмолчиларига ўрнатилган хусусиятларга эга бўлган ёрдамчи моддаларни етказиб беришни таъминлаш учун ягона терминологик қурилма билан таъминлайди. Ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарувчиси ёрликларда (масалан, таҳлил сертификатида) функционал-боғлиқлик хусусиятларини акс эттириб, кўрсатилган параметрни назорат қилиш учун қўлланиладиган усул тавсифини ўз ичига олган фармакопея мақоласига мурожаат қилиши мумкин. Хусусий фармакопея мақоласида “функционал-боғлиқлик хусусиятлари” бўлимида кўрсатилган фойдаланишда ёрдамчи моддалар томонидан муайян функцияларни бажаришга таъсири аниқланган параметрларни ўз ичига олади. Фармакопеяда келтирилган ёрдамчи моддалар ва ушбу функционал-хусусиятларини тайинлаш қўллаб ёрдамчи моддаларни кенг қўллаш ва улардан фойдаланишнинг янги усулларини ишлаб чиқиши туфайли тўлиқ деб ҳисобланмайди.

#### ТАРТИБГА СОЛУВЧИ ҚўЛЛАНМАЛАР

Дори воситалари, хусусан, “Фармацевтик ишлаб чиқиш” ни тартибга солиш бўйича амалдаги ICH Q8 Қўлланмага мувофиқ, рўйхатга олиш ҳужжатларида танланган ёрдамчи моддалар ва уларнинг концентрацияси, шунингдек, ушбу дори воситаларининг таъсири ва улар билан боғлиқ бўлган ишлаб чиқариш жараёнига таъсир қилиши мумкин бўлган хусусиятлар кўриб чиқиши керак. Шунингдек, ёрдамчи моддалар ўзларининг хусусиятларини дори препаратининг талаб қилинадиган сақлаш муддати давомида ҳам бажара олиш қобилиятини намоён қилиши керак. Ёрдамчи моддаларнинг хусусиятлари ва параметрлари тўғрисидаги маълумотлар орқали ёрдамчи моддаларни танлаш ва унинг сифат кўрсаткичларини асослашда фойдаланиш мумкин.

Фармацевтик ишлаб чиқиш жараёнида дори препаратининг ишлаб чиқариш жараёни ва сифатига таъсир қилувчи критик кўрсаткичлар аниқланади. Ёрдамчи моддаларнинг критик кўрсаткичлари аниқланганидан сўнг, хавфни баҳолаш усуллари ёрдамида, фармацевтик ишлаб чиқиш жараёнида материалларнинг критик хусусиятларининг рухсат этилган кийматлари, жумладан, физикавий ва кимёвий хоссаларнинг ўзгаришини аниқлаш мумкин. Баҳоланган функционал-боғлиқлик хусусиятлари ёрдамчи моддалар ишлаб чиқарувчиси томонидан назорат қилинмаслиги мумкин ва шунга мос равишда стандартлаштириш талаб этилмайди. Шу нуқтаи назардан, препаратда мавжуд бўлган ёрдамчи моддаларнинг ўзгарувчан таъсирини чеклайдиган дори препаратини қатъий назорат қиладиган ишлаб чиқариш жараёнининг лойиҳасини қўллаш тавсия этилади.

Моддаларнинг физикавий ва кимёвий синфларини баҳолаш ва зарур бўлганда критик кўрсаткичлар учун спецификация тузиш ва шу сабабли, критик функционал-боғлиқлик хусусиятлари, функционал-боғлиқлик хусусиятларининг мажбурий бўлмаган хусусиятидан қатъий назар, фармацевтик ишлаб чиқишнинг бир қисми ҳисобланади. Бу баҳолаш дори препаратларини ишлаб чиқишни тартибга солувчи қўлланма асосида кўриб чиқиши керак ва қабул қилишнинг тегишли мезонлари критик функционал хусусиятларнинг ўзгариши дори препарати

сифатига таъсир қилиши мумкин бўлган тушунчага асосланган бўлиши лозим. Функционал-боғлиқлик хусусиятларининг мақбул оралиғи лойиҳа майдонида ўрнатилиши мумкин. Лойиҳа майдони бу компонентларнинг сифат кўрсаткичлари ва жараён параметрлари дори препарати сифатини ўзгартирмасдан ўзгартириши мумкин бўлган доира деб тавсифланиши мумкин.

#### МОДДАЛАРНИНГ ФИЗИКАВИЙ СИНФЛАРИ

Сочилувчан қаттиқ ёрдамчи моддалар одатда етказиб берувчи томонидан назорат қилинадиган турли хил физикавий хусусиятларга эга бўлган (масалан, зарралар ўлчами тақсимооти) турли хил синфларда мавжуд бўлиши мумкин. Шу билан бирга, ушбу моддаларнинг ФБХ лари моддаларнинг қаттиқ ҳолати туфайли, шунингдек, қаттиқ моддаларнинг сочилувчанлиги туфайли бошқа хусусиятларга таъсир қилиши мумкин, бу ёрдамчи моддаларни етказиб берувчиси томонидан бошқарилиши мумкин эмас.

Шу билан бирга, ушбу ёрдамчи моддаларнинг ФБХ лари ёрдамчи моддаларни етказиб берувчиси томонидан назорат қилинмайдиган қаттиқ жисм хоссалари ва сочилувчанлиги билан боғлиқ турли хил хусусиятларни ўз ичига олиши мумкин.

Сочилувчан моддаларнинг хоссалари, масалан, заррачаларнинг ўлчами бўйича таъсимланиши, ўзига хос сирт майдони, зичлик ҳажми, оқувчанлик, намлик ва сувнинг сорбциясини ўз ичига олади. Заррачалар ўлчамига кўра, заррачалар ўлчамининг тақсимланишини элак таҳлили орқали амалга оширилиши мумкин (2.9.38. *Заррачалар ўлчамини аналитик элак йўли билан аниқлаш* умумий бўлимига қаралсин) ёки ускунавий усуллар, масалан, 2.9.31. *Лазерли дефрактометрия усули ёрдамида заррачалар ўлчамини аниқлаш*. Ушбу усул, 2.9.26. *Газ адсорбция усули билан солиштирма сирт майдонини аниқлаш* умумий бўлимларида тасвирланган бўлиб, Брунауер-Эмметт-Теллер (ВЕТ) тенгламасига асосланади. Кукунларнинг сочилувчанлик қобилияти ва қуйма зичлигини баҳолаш учун қўлланиладиган қуйдаги умумий бўлимлардаги усуллар келтирилган. 2.9.36. *Кукунларнинг сочилувчанлигини баҳолаш* ва 2.9.34. *Сочилувчан зичлик ва зичланишдан кейинги зичлик*. Моддаларнинг қаттиқ хоссалари параметрлари намланишга таъсир қилиши мумкин (2.9.45. *Говак қаттиқ жисмлар ва кукунларнинг намланиши* умумий бўлимига қаралсин) ва қаттиқ заррачаларнинг сув билан ўзаро таъсири (2.9.39. *“Сув-қаттиқ моддалар” ўзаро таъсири: сорбция-десорбция изотермини тузиш ва сувнинг фаоллигини аниқлаш* умумий бўлимларида қаралсин.).

Қаттиқ дори шакллари ишлаб чиқишда баҳолашни керак бўлган қаттиқ параметрларга мисоллар, полиморфизм, ёлғон полиморфизм, кристаллик ва зичликни ўз ичига олади. Уларни ўрганиш 5.9. *Полиморфизм*, 5.16. *Кристаллик* ва 2.2.42. *Қаттиқ жисмлар зичлиги* усуллари умумий бўлимларида келтирилган:

#### МОДДАЛАРНИНГ КИМЁВИЙ СИНФЛАРИ

Келиб чиқиши бўйича ёрдамчи моддалар турли хил кимёвий хусусиятларга эга бўлиб, табиий, ярим синтетик ва синтетик синфларда мавжуддир. Хусусий фармакопея мақолаларида, одатда, бир-бирига яқин бирикмалар аралашмасини ўзида намоён қилувчи ёрдамчи моддаларнинг кимёвий таркиби назорат қилинади, масалан, сирт фаол моддалар ёки ўсимлик мойларидаги ёғ кисло-

талари таркиби. Шу билан бирга, фармакопеяда полимер материаллар синфини тавсифловчи хусусий мақолалар тармоғи мавжуд бўлиб, уларнинг таркиби гомополимерлар, блок полимерлар ва сополимерларнинг тузилишига, полимерланиш даражаси, молекуляр масса ва масса тақсими даражасига қараб ўзгариши мумкин ва айрим ҳолларда, ҳатто, полимер молекуласи таркибидаги турли хил ўринбосарлар ҳам мавжуд бўлиши мумкин. Ушбу ўзгарувчанлик ёрдамчи модданинг функционал хусусиятларига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин ва у фармацевтик ишлаб чиқиш жараёнида, ишлаб чиқариш жараёнида ҳар бир параметр учун муҳим бўлгани каби, тайёр дори воситасининг хусусиятлари учун ҳам мақбул қийматларни белгилаш мақсадга мувофиқдир.

#### ФАРМАКОПЕЯ МАҚОЛАЛАРИНИНГ “ФУНКЦИОНАЛ-БОҒЛИҚЛИК ХУСУСИЯТЛАРИ” БЎЛИМИ

Ёрдамчи моддаларга тегишли хусусий мақолалар “Функционал-боғлиқлик хусусиятлари” деб номланган бўлимни ўз ичига олиши мумкин. Бу бўлим маълумот учун келтирилган бўлиб, мақоланинг ушбу қисми бажарилиши мажбурий ҳисобланмайди. Бўлимда ёрдамчи моддалардан фойдаланиш бўйича муҳим хусусиятлар келтирилган. Шунингдек, ушбу хусусиятлар оптимал фойдаланиш учун ҳам кўрсатилган. Бошқа мақсадларда фойдаланилганда ушбу хусусиятлар аҳамиятли бўлмаслиги мумкин. Шу нуқтаи назардан, ушбу бўлимга фармакопея мақоласидаги оддий қўшимча сифатида қаралмаслиги керак. Дори воситасини ишлаб чиқарувчи технолог жараёнда ёрдамчи моддаларнинг функционал-боғлиқлик хусусиятлари тўғрисидаги маълумотларни

қўллаш тартиби тўғрисида қарор қабул қилиш учун жавобгар бўлади.

Функционал-боғлиқлик хусусиятлари тўғрисидаги маълумотлар турли хил усулларда келтирилиши мумкин:

- функционал-боғлиқлик хусусият номи;
- фармакопеянинг тегишли умумий қисмига ҳавола (агар иложи бўлса) қилинган функционал-боғлиқлик хусусияти номи ва уни аниқлашнинг тавсия этилган усул;
- функционал-боғлиқлик хусусият номи, уни аниқлаш учун тавсия этилган усул ва номинал қийматдан четланиш шаклида берилиши мумкин бўлган одатий қийматлар.

Шу ва шунга ўхшаш хусусиятлар хусусий фармакопея мақоласининг мажбурий талабларига киритилиши мумкин. Шунингдек, зарур ҳолларда, “Функционал-боғлиқлик хусусиятлари” бўлимига ишлаб чиқарувчи аниқ бир дори воситасини ишлаб чиқариш учун фойдаланган ёрдамчи моддалар синфининг спецификациясига киритилиши мумкин бўлган функционал-боғлиқлик хусусияти сифатида ҳам мурожаат қилинади.

“Функционал-боғлиқлик хусусиятлари” бўлими ёрдамчи моддаларни қўллашнинг асосий усуллари билан боғлиқ жорий билимларни акс эттиришга мўлжалланган. Айрим ёрдамчи моддалардан кенг қўлланилиши ва улардан фойдаланишнинг янги усуллари доимий равишда ривожланиб бораётганлиги нуқтаи назаридан ушбу бўлим тўлиқ бўлмаслиги мумкин. Муайян функционал хусусиятларни аниқлаш усуллари ушбу мақсадлар учун уларнинг яроқлилиги тўғрисидаги маълумотларни ҳисобга олган ҳолда, қўлланма сифатида берилган ва бошқа усуллардан фойдаланиш имкониятини истисно этмайди.



## 5.16. КРИСТАЛЛИК

5.16. Кристаллик.....	1775
Кириш – кристаллик тушунчаси .....	1775
Кристалликни мониторинг қилиш ва аниқлаш усуллари.....	1775



## 5.16. КРИСТАЛЛИК

*Ушбу бўлимда кристаллик тўғрисида умумий маълумотлар баён этилиб, уларни аниқлашда қўлланиладиган фармакопеянинг турли хил усуллари келтирилган.*

*Ушбу бўлимда келтирилган қўйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.*

**Рентген нурланишининг кукунли дифрактометрияси (XPRD)** – ўрганилаётган кукун ёки поликристалл намунада рентген нурлари дифракцияси (рентген тузилиши таҳлили) ёрдамида материалнинг таркибий тузилиши хусусиятларини ўрганиш усули. Кукун усули деб ҳам аталади.

### КИРИШ – КРИСТАЛЛИК ТУШУНЧАСИ

Фармацевтикада қўлланиладиган органик ва ноорганик моддаларнинг аксарияти идеал кристаллдан аморф моддагача тузилишга эга бўлиши мумкин бўлган қаттиқ моддалар ҳисобланади.

Ҳақиқий кристаллар идеал кристалл ва аморф ҳолатлар оралиғида жойлашган тузилишга эга бўлади. Кристаллнинг ушбу икки ҳолат ўртасидаги шкала бўйича жойлашишига кристаллик дейилади.

Идеал кристалл – бу камдан-кам ҳолатларда эришиш мумкин бўлган модданинг идеал ҳолатидир. Элементар ячейкалар деб номланувчи кристаллнинг тузилиш бирлиги фазонинг уч ўлчамида бир текис ёки чексиз равишда такрорланади. Элементар ячейка алоҳида жойлашув ва шаклга эга бўлиб, ўтиш вектори деб номланувчи  $a$ ,  $b$  ва  $c$  ҳамда  $\alpha$ ,  $\beta$  ва  $\gamma$  бурчакларда аниқланади.  $V$  эса кристалл шаклланиши учун зарур бўлган атомлар ва молекулалар мавжуд бўлган аниқ ҳажмга эга бўлади. Кристалл тизим узок масофали симметриянинг учта (трансляцион, ориентацион ва конформацион) операторлар томонидан аниқланади; турли мезофазалар (суюқ кристаллар, кристаллар ёки пластик кристаллар) узок масофали симметриянинг бир ёки икки операторларига эга бўлади; идеал аморф ҳолатда барча уч операторлар мавжуд бўлмайди.

Ҳар бир кристалл элементар ячейканинг  $a$ ,  $b$  ва  $c$  индивидуал ўлчамлари ҳамда  $\alpha$ ,  $\beta$  ва  $\gamma$  индивидуал бурчаклари ўртасидаги нисбат билан белгиланидиган 7 та мумкин бўлган кристалл тизимлардан биринидан вакил сифатида таснифланиши мумкин. Муайян кристаллнинг тузилиши 7 та тизимнинг бирига, Браве (Bravais) фазовий панжараларидан бирига ва 230 фазовий гуруҳлардан бирига мувофиқ таснифланиши мумкин. Мумкин бўлган барча 230 фазовий гуруҳлар, уларнинг симметриялари ва симметрия дифрактограммалари Халқаро кристаллография жадалларида йиғилган.

Полиморфизм бу – кўпгина моддаларнинг кристалланишида биттадан кам бўлмаган кристалл панжара турини ҳосил қилиш хусусиятидир. Органик моддалар орасида полиморфизм кенг тарқалган ҳодиса бўлиб, физик-кимёвий хусусиятларнинг фарқланишига олиб келади. Чунки кристалл полиморфлар бир хил кимёвий таркибга эга, аммо турли хил кристалл тузилишга эга ва шу сабабли турли хил физик-кимёвий хусусиятларга эга бўлади. Турли кристалл тузилишнинг мавжудлиги атом-

ларнинг турли жойлашуви ва ёки молекулаларнинг турли конформацияланиши туфайли юзага келади (5.9. Полиморфизм умумий бўлимга қаралсин).

Яна бир кристаллик ҳолати идеал ёки ҳақиқий аморф ҳолат бўлиб, бунда узок масофали симметрия тартиби йўқолади. Кўпгина органик тизимлар учун яқин масофадаги симметрия тартиби сақланиб қолади, аммо у яқин тузилиш ёки яқин тузилишнинг олдида жойлашувига татбиқ қилинади, бу кичик органик молекулалар учун 2-2,5 нм дан камни ташкил этади.

Аморф материал кукун ёрдамида олинган рентген нурланиш дифрактограммасида аниқ доғларнинг мавжуд эмаслиги билан характерланади. (2.9.33.).

Ҳақиқий кукуннинг кристаллигини иккита кристалланиш модели ёрдамида кўриб чиқиш мумкин. Бир фазали моделнинг барча заррачалари бир хил кристалликка эга, икки фазали моделда ҳар бир заррача кристалл ёки аморф бўлиши мумкин. Шунинг учун кукуннинг ҳақиқий кристаллиги бу икки кристалликнинг ўртача ўлчанганлигидир. Бундай кукун тоза кристаллар ва аморф фазаларни физик аралаштириш натижасида ҳосил бўлади. Аслида, кукун таркибида турли ўлчамдаги ва шаклдаги заррачалар бўлиши мумкин бўлганидек, турли даражада кристалланиш даражаси бўлган заррачалар ҳам бўлиши мумкин.

Фармацевтикада қўлланиладиган қаттиқ модда кристалларида тартибсизлиkning мавжудлиги модданинг физик-кимёвий хусусиятларига таъсир қилиши мумкин. Ушбу хусусиятларнинг аҳамияти юқори бўлганлиги боис қаттиқ моддаларнинг кристаллигини ёки тартибсизлигини муносиб миқдорий усул орқали баҳолаш мумкин.

### КРИСТАЛЛИКНИ МОНИТОРИНГ ҚИЛИШ ВА АНИҚЛАШ УСУЛЛАРИ

Қаттиқ моддаларнинг кристаллигини аниқлаш учун турли усуллар қўлланилади. Аммо кўпгина усуллар мустақил равишда ушбу хусусиятларнинг миқдорини аниқлаш ёки ўлчаш имкониятига эга эмас. Шу сабабли, қўйидаги бир нечта усулларни бирлаштириш фойдали ҳисобланади. Ушбу усуллар кўпинча аниқ натижалар бермайди ва миқдорий чегаралар одатда, кимёвий аралашмаларга нисбатан анча юқори ҳисобланади.

Бундан ташқари, калибрлаш учун ишлатиладиган ва одатда кристалл ва аморф заррачалар аралашмаси (икки фазали модель) дан ташкил топган стандарт намуналар модданинг кам миқдорини ўзида сақлаган, бир фазали моделга хос синалаётган намуналар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик бўйича баъзи тахминларни амалга ошириши керак. Натижада 100 % кристалл ёки 100 % аморф моддалар учун яхши ўрганилган стандарт намуналарнинг мавжуд эмаслиги бундай усулларнинг тасдиқланишини қийинлаштиради. Юқорида келтирилган тушунтиришлардан кўриниб турибдики, қаттиқ кукунда турли аморф ва нокристаллик фазалар мавжуд бўлади. Қаттиқ модданинг ушбу турли нокристаллик шакллари кристаллик даражасини аниқлашда ишлатилган усулларга боғлиқ равишда турли жавоблар олишга сабаб бўлиши мумкин.

**Рентген нурлантиришли кукун дифрактометрия усули (XPRD)** (2.9.33.). Ушбу усул миқдорий аниқлашни ва интерпретацияни қийинлаштирувчи чўққиларнинг кенгайиши, аморф гало ва жойлашувига боғлиқ бир қанча камчиликларга эга бўлсада, кўпинча кристаллик даражасини аниқлаш учун фойдаланиладиган усул ҳисобланади.

Фақат рентген нурлантиришли кукун дифрактометрияни қўлланилиши бир биридан фаркланадиган нокристаллик фазаларни аниқлаш учун етарли ҳисобланмайди. Соф аморф ва нокристаллик фазанинг рентген нурланишининг дифрактограммаси кенг диффузия галосини ташкил этади. Рентген нурлантиришли дифрактограмманинг батафсил таҳлили, нокристаллик материал дифрактограммадаги диффузия галоси, бошланғич кристаллик фаза дифрактограммасида, баъзи бир соф аморф фаза ҳолатида мавжуд бўлмаган ўзаро боғлиқликни кўрсатади. Рентген нурлантириш ёрдамида аморф сифатида аниқланган материалнинг ҳақиқий табиатини билиш учун қўшимча процедура талаб этилиши мумкин.

**Термик таҳлил.** Кристаллик материалларнинг термик таҳлили (2.2.34.) эритувчининг парчланиши ёки буғланиши билан кечадиган суюқланишга ўтиш жараёнини кўрсатади. Ҳақиқий аморф моддалар ҳолатида термик таҳлил шишасимон ҳолатга ўтишини аниқлайди, нокристалл моддаларда эса фақат суюқланиш кузатилади.

**Микрокалориметрия** (2.2.61.). Кимёвий реакцияларнинг тезлиги ва тўлақонлилиги, фазовий ўзгаришлар ёки тузилишининг ўзгаришларини аниқлашга имкон берадиган жуда ҳам сезгир усул. Модданинг аморф қисми намунага юқори нисбий намлик ёки органик моддалар буғлари сақлаган атмосфера таъсирида қайта кристалланишини мумкин. Қайта кристалланиш иссиқлигини ўлчаш қайта кристалланиш энтальпиясидан келиб чиққан ҳолда аморф қисмини аниқлаш имконини беради. Синалаётган намуна учун микрокалориметр маълумотларини аморф стандарт намуна учун олинган маълумотлар билан таққослаш орқали синалаётган намунанинг аморф қисмини миқдорий аниқлаш мумкин бўлади. Ушбу усул ёрдамида аниқланиши мумкин бўлган аморф қисмининг миқдор диапозони маълум бир синалаётган модданинг қулай шароитларда аниқлаш чегараси 1 % дан кам бўлганида ҳам аниқлаш имконини беради.

**Эритмалар калориметрияси** (2.2.61.). “Эритмаларнинг калориметрияси қаттиқ модда учун энтальпияни аниқлаш воситаси ҳисобланади. Синалаётган қаттиқ намунанинг кристаллиги қаттиқ намунанинг эритма энтальпиясидан ( $\Delta H_x^S$ ) худди шу модданинг айнан худди шундай шароитларда ушбу модданинг танлаб олинган стандарт намунаси эритмаси энтальпияси ( $\Delta H_x^S$ ) айирмаси ёрдамида аниқланади. Одатда стандарт намуна, унинг юқори даражада қабул қилинган кристалланиши асосида танланганлиги сабабли, ушбу эритувчидаги қаттиқ синалаётган намунанинг энтальпиясидан эритманинг энтальпияси одатда алгебраик жиҳатдан юқори (эндотермик қўп бўлган ёки экзотермик кам бўлган) бўлади. Шундай қилиб маълум даражада кристалланиш

СИ бирлигида манфий кДж/моль ёки Дж/г (Дж/кг дан катталиги ва хатолар эҳтимоли қўплигидан фойдаланилмайди) миқдорни ифодалайди. Стандарт намунанинг юқори кристаллигининг манфий қиймати, қўпгина намуналарнинг кристаллик даражаси стандарт намунага нисбатан пастлигидан далолат беради.

**Яқин инфракизил соҳада спектроскопия (NIR).** Кристаллик даражасини аниқлаш учун яна бир усул полиморфизмни аниқлашда ҳам фойдали бўлган яқин инфракизил соҳада спектроскопия (NIR) (2.2.40.) усули ҳисобланади. Яқин инфракизил соҳада спектр (NIR) кимёвий таркиб ҳамда физик ҳолат тўғрисидаги маълумотни сақлайди. Хона температурасида фойдаланиладиган ноинвазив, парчаламайдиган усул ҳисобланади. NIR аморф ва кристалл ҳолатлар ўзгаришини баҳолаш учун аҳамиятли ҳисобланади.

**Инфракизил соҳада абсорбцион спектрофотометрия ва раман спектрометрияси.** Кристаллик даражасини аниқлаш учун инфракизил соҳада абсорбцион спектрофотометрия (2.2.24.) ва раман спектрометрияси (2.2.48.) усуллари ишлатилади. Шунингдек, улар полиморфизмни аниқлашда фойдали ҳисобланади. ИҚ-спектр ва раман спектри ҳам кимёвий таркиб ва физик ҳолат бўйича маълумотларни сақлайди.

**Қаттиқ жисмлар ЯМР.** Қаттиқ жисмлар ядровий магнит-резонанс спектрометрия (Solid-state NMR) (2.2.33.) боғланган ёндош молекуляр конформациялари ҳақида маълумот олиш учун ишлатиш мумкин. Бироқ, натижаларнинг интерпретацияси эҳтиёткорлик билан амалга оширилиши керак. Чунки турли хил физик шаклларнинг аралашмаси (икки фазали модель) ва ўрнини босувчи нуксонлари бўлган кристалларни ўз ичига олган намуналарни ажратиш олиш қийинчилик туғдиради. Худди шундай, турли хил молекуляр конформациялар ёки фарқ қилувчи молекуляр тузилишдаги (бир фазали модель) моддалардан келиб чиққан нуксонларни ўз ичига олган намуналар қўшимча сигналларни бериши мумкин. Қаттиқ жисмлар ЯМР ушбу ҳолатларга жуда сезгир бўлиши мумкин, ҳатто кристалл панжара параметрлари деярли таъсир қилмаса ҳам XRPD дан фойдаланишда ўзгаришлар кузатилмайди ёки жуда кам кузатилади. Шубҳасиз, фармацевтикада қўлланилишга мўлжалланган моддаларнинг кристаллиги кенг қамровли бўлиши, шу билан бирга, кристаллик нуксонлар ва аморф моддалар бир вақтнинг ўзида мавжуд бўлиши мумкин.

**Оптик микроскопия.** Моддаларнинг кристаллиги ёки кристалл эмаслиги поляризацион (қутбланган) микроскоп ёрдамида (2.9.37.) микроскопнинг буюм столи бурилишида иккиламчи нур синдириш ва ютилиш зоналари юзага келиши бўйича аниқланади.



## **5.17. ДОЗАЛАНГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИ УЧУН СИНОВЛАР ЎТКАЗИШ БЎЙИЧА ТАВСИЯЛАР**

5.17. Дозаланган дори воситалари учун синовлар  
ўтказиш бўйича тавсиялар .....1777

5.17.1. “Эрувчанлик” синовини ўтказиш бўйича  
тавсиялар ..... 1779



## 5.17. ДОЗАЛАНГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИ УЧУН СИНОВЛАР ЎТКАЗИШ БЎЙИЧА ТАВСИЯЛАР

03/2021:51701

### 5.17.1. “ЭРУВЧАНЛИК” СИНОВИНИ ЎТКАЗИШ БЎЙИЧА ТАВСИЯЛАР

Ушбу умумий бўлимининг бажарилиши мажбурий эмас: бунда “Эрувчанлик” синовини ўтказиш учун муҳит ва ичга қабул қилинадиган дори шаклларида синовлар ўтказиш учун қабул қилиш мезонлари келтирилган (2.9.3. умумий бўлим қаттиқ дори турларини “Эрувчанлик” синовини аниқлашга қаралсин). Ушбу ахборот “Эрувчанлик” синовини аниқлашдаги умумий қабул қилинган мезонларни ўз ичига олади.

Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Дозанинг тез ажралиб чиқиши (“дозанинг чиқариб юборилиши” ёки Доза демпинги)** – ушбу ҳодиса дори шаклидаги таъсир этувчи моддани режадан ташқари кўп миқдорда ажралишига олиб келиши мумкин бўлган дорилар метаболизми ҳисобланади. Бу препаратнинг организмдаги концентрациясини кескин ошишига ва шу булан дори воситасининг ноҳўя ёки токсик таъсирларини келтириб чиқариши мумкин.

Қаттиқ дори турларида таъсир этувчи модда (лар)нинг эриш тезлигини аниқлашда қуйидагиларга аниқлик киритилиши керак:

- фойдаланиладиган қурилма тури, агар қурилма эритувчи муҳит оқиб ўтадиган тизимда бўлса, қўшимча равишда оқиб ўтадиган ячейканинг тури кўрсатилиши керак;
- эритма муҳитининг таркиби, ҳажми ва температураси;
- эритма муҳити айланиш тезлиги ёки эритиш оқимининг тезлиги;
- намуна олинган синов эритмасининг вақти, усули ва миқдори ёки доимий кузатиш шартлари;
- миқдорий таҳлил усули;
- қабул қилиш мезонлари.

Қурилма турини танлаб олиш дори воситасининг кимёвий ва физик хусусиятларига боғлиқ. Агар “ботиш шартлари” ни бажариш учун кўп миқдорда эритиш суюқлиги керак бўладиган бўлса ёки синовлар жараёнида эритиш муҳитининг рН кўрсаткичини ўзгартириш талаб қилинса, у ҳолда, оқиб ўтувчи тизимли қурилмадан фойдаланиш тавсия этилади.

#### СИНОВ ЎТКАЗИШ ШАРТЛАРИ

Айланадиган кажава, куракчали аралаштиргич ёки поршенли цилиндрни қўллаш дори воситасининг эритувчи муҳитга “ботиш шартлари” таъминлаган ҳолда ботиши билан боғлиқ. Бунда эритувчи муҳитга ўтган дори

воситаси дори шаклида қолган дори воситасини эришига ва ажралиб чиқиш тезлигига ҳалакит бермаслиги керак. Дори воситасининг эритувчи муҳитга оптимал ботиши, одатда, эритувчи муҳит ҳажми дори воситаси тўйинган эритма ҳосил қилиши учун етарли бўлган ҳажмдан 3-10 баробар ортқ бўлганда эришилади.

Одатда сувли муҳитлар қўлланилади. Эритувчи муҳит таркиби дори воситасининг ва ёрдамчи моддаларнинг физик-кимёвий хусусиятларини инобатга олган ҳолда ва шунингдек, дори воситасини қабул қилгандан сўнг унга таъсир этувчи омилларга қараб танлаб олинади. Ушбу шарт-шароитларга эритма муҳитининг рН кўрсаткичи ва ион кучи киради.

Одатда, рН қиймати 1-8 бўлган эритма муҳити ишлатилади. Агар асосланган бўлса, бундан юқори рН кўрсаткичлари ҳам қўлланилиши мумкин. рН нинг паст кўрсаткичлари учун хлорид кислотанинг 0,1 М эритмасидан фойдаланилади. Тавсия этиладиган эритиш муҳитлари қуйида келтирилади.

Эритувчи сифатида фақат сув, рН кўрсаткичи дори воситасини эрувчанлигига жиддий таъсир кўрсатмаслиги исботланган ҳолларда қўлланилиши мумкин.

Алоҳида ҳолатларда ва ваколатли органлар томонидан рухсат берилганда, эритиш муҳити ферментлар, сирт фаол моддалар ва бошқа ноорганик, органик моддалар сақлаши мумкин. Сувда кам эрийдиган дори воситалари сақлайдиган дори препаратлари учун муҳитнинг таркибини ўзгартириш мумкин. Бу ҳолатда паст концентрацияли сирти фаол моддалардан фойдаланиш мумкин. Органик эритувчиларни қўйиш тавсия этилмайди.

Эритиш муҳитида эриган газлар “Эрувчанлик” синов натижаларига таъсир этиши мумкин. Бу айниқса, эритувчи муҳит оқиб ўтадиган тизимли қурилмаларда, ҳаво пуфакчалари ҳосил бўлмаслигини олдини олиш мақсадида эритувчи муҳит газсизлантирилган ҳолатлар учун ўта муҳим. Газсизлантиришнинг қуйидаги усули қўлланилади: бунда эритувчи муҳит оҳиста аралаштирилиб турган ҳолда 41 °С гача қиздирилади, ғовақларининг ўлчами 0,45 мкм ва ундан кам бўлган филтрларни қўллаган ҳолда дарҳол вакуум остида жадал чайқатиб, филтрланади. Сўнгра вакуум остида 5 мин давомида аралаштириш давом эттирилади.

Эриган газларни йўқотишнинг бошқа усулларини ҳам қўллаш мумкин. Айланадиган кажава ёки аралаштиргич усули қўлланилганда эритиш муҳити 500-1000 мл бўлиши мумкин. 50-100 айлана/мин айланиш тезлиги қўлланилади, тезлик 150 айлана/мин дан ошмаслиги керак.

Эритувчи муҳит оқиб ўтадиган тизимли қурилма учун, одатда 4 мл/мин дан 50 мл/мин гача бўлган оқим тезлиги қўлланилади.

#### ТАВСИЯ ЭТИЛАДИГАН ЭРИТИШ МУҲИТЛАРИ

Қуйидаги эритиш муҳитлари қўлланилиши мумкин:

5.17.1-жадвал.

Эритиш муҳитига мисоллар

рН	Эритиш муҳити
рН 1,0	HCl
рН 1,2	NaCl, HCl
рН 1,5	NaCl, HCl
рН 4,5	Фосфатли ёки ацетатли буфер эритма
рН 5,5 ва рН 5,8	Фосфатли ёки ацетатли буфер эритма
рН 6,8	Фосфатли буфер эритма
рН 7,2 вар рН 7,5	Фосфатли буфер эритма

Ушбу эритиш муҳитларининг таркиби ва тайёрланиши қуйида келтирилади.

#### Хлорид кислотали муҳитлар

– хлорид кислотанинг 0,2 М эритмаси.

– натрий хлориднинг 0,2 М эритмаси. 11,69 г натрий хлорид *R* сув *R* да эритилади ва ҳажми худди шу эритувчи билан 1000 мл гача етказилади. 5.17.1.-2-жадвалда келтирилган рН қийматлари орқали муҳитни тайёрлаш учун 250,0 мл натрий хлориднинг 0,2 М эритмаси ва аниқ белгиланган хлорид кислотанинг 0,2 М эритмаси аралаштирилади ва ҳажми сув *R* билан 1000,0 мл гача етказилади.

5.17.1.-2.-жадвал.

Хлорид кислота сақлаган эритиш муҳитлари

рН	НСІ (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

Хлорид кислота сақлаган муҳитларни, шунингдек, натрий хлорид ўрнига калий хлорид билан ҳам тайёрлаш мумкин.

#### Ацетатли буфер эритмалар:

– сирка кислотанинг 2 М эритмаси. 120,0 г 98 % сирка кислота *R* сув *R* да эритилади ва сув билан эритманинг ҳажми 1000 мл га етказилади.

– Ацетатли буфер эритма рН 4,5. 2,99 г натрий ацетат *R* сув *R* да эритилади, 14,0 мл сирка кислотанинг 2 М эритмаси қўшилади ва сув *R* билан эритманинг ҳажми 1000 мл га етказилади.

– Ацетатли буфер эритма рН 5,5.

5,98 г натрий ацетат *R* сув *R* да эритилади, 3,0 мл сирка кислотанинг 2 М эритмаси қўшилади ва сув *R* билан эритманинг ҳажми 1000 мл гача етказилади.

– Ацетатли буфер эритма рН 5,8. 6,23 г натрий ацетат *R* сув *R* да эритилади, 2,1 мл сирка кислотанинг 2 М эритмаси қўшилади ва сув *R* билан эритманинг ҳажми 1000 мл гача етказилади.

#### Фосфатли буфер эритмалар:

5.17.1.-3.-жадвалда кўрсатилган рН қийматидаги фосфатли буфер эритмаларни тайёрлаш учун 250,0 мл 0,2 М натрий дигидрофосфат *R* эритмасига жадвалда кўрсатилган 0,2 М натрий гидроксид эритмасидан қўшилиб эритма ҳажми сув *R* билан 1000 мл га етказилади.

5.17.1.-3.-жадвал.

Фосфатли буфер эритмалар

рН	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
рН	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

#### Бошқа фосфатли буфер эритмалар:

– Фосфатли буфер эритма рН 4,5. 13,61 г калий дигидрофосфат *R* 750 мл сув *R* да эритилади. Зарурат бўлса эритма рН кўрсаткичи (2.2.3) натрий гидроксиднинг 0,1 М эритмаси ёки хлорид кислотанинг 0,1 М эритмаси билан керакли рН кўрсаткичга етказилади. Эритма ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

– Фосфатли буфер эритма рН 5,5. *R*.

– Фосфатли буфер эритма рН 6,8. *R*1.

– Буфер эритма рН 7,2. *R*.

– Фосфатли буфер эритма 0,33 М рН 7,2. *R*.

#### Сунъий ичак шираси рН 6,8

77,0 мл натрий гидроксиднинг 0,2 М эритмаси 6,8 г калий гидрофосфат *R* ва 500 мл сув *R* аралаштирилади. 10 г панкреатин кукуни *R* қўшилади ва аралаштирилади (2.2.3). Зарурат бўлса рН 6,8 га етказилади. Эритма ҳажми сув *R* билан 1000 мл гача етказилади.

#### Сунъий ошқозон шираси

2,0 г натрий хлорид *R* ва 3,2 г пепсин кукуни *R* сув *R* да эритиб олинади, 80 мл хлорид кислотанинг 1 М эритмаси қўшилади ва сув *R* билан 1000,0 мл га суюлтирилади. Агар талаб қилинса, пепсин кукуни ташлаб юборилиши мумкин.

#### рН кўрсаткичини ошириш

Синовлар ўтказилаётган вақтда рН кўрсаткичини ошириш мақсадида қуйидаги кетма-кетликларнинг бирдан фойдаланиш мумкин.

Вақт (соат)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7
рН	1,0							
рН	1,2				6,8			
рН	1,2	2-5	4,5		7,0		7,5	
рН	1,5		4,5			7,2		

Юқорида кўрсатилган рН ўзгаришларини амалга ошириш учун:

– битта буфер эритма бошқаси билан алмаштирилиши мумкин (тўлиқ алмаштириш);

– ҳар бир вақт ораллиғида эритувчи муҳитнинг ярмини чиқариб ташлаб, (эритувчи муҳитнинг ярмини алмаштириш усули) уни рН кўрсаткичи юқорироқ бўлган буфер эритма билан алмаштириш;

– бошланғич рН кўрсаткичи 1,2 бўлса, ундан кейинги эритиш муҳитининг рН кўрсаткичи рН 7,5 бўлган фосфатли буфер эритма бўлиши керак;

– ёки рН кўрсаткичи 1,5 бўлган бирламчи эритмага, рН кўрсаткичи 4,5 бўлиши учун *трис* (гидроксиметил) аминометан *R* ва сувсиз натрий ацетат *R* сақлаган кукун аралашмасидан маълум бир миқдорда қўшилади ва рН кўрсаткичини 7,2 га етказиш учун қуйида кўрсатилгандек иккинчи қисм кукунлар қўшилади:

– хлорид кислотаси рН 1,5: 2 г натрий хлорид *R* сув *R* да эритилади, 31,6 мл хлорид кислотанинг 1 М эритмаси қўшилади ва эритма ҳажми сув *R* билан 1000 мл га етказилади.

– буфер эритма рН 4,5: 2,28 г *трис* (гидроксиметил) аминометан *R* ва 1,77 г сувсиз натрий ацетат аралаштирилади, аралашма юқорида келтирилган, рН 1,5 бўлган буфер эритмада эритилади;

– буфер эритма рН 7,2: 2,28 г трис (гидроксиметил) аминометан R ва 1,77 г сувсиз натрий ацетат аралаштирилади, аралашма юқорида келтирилган, рН 4,5 бўлган буфер эритмада эритилади;

Эритма рН кўрсаткичини узлуксиз ўзгартириб бориш керак бўлганда, ускунадан эритувчи мухит оқиб ўтадиган тизимдан фойдаланиш тавсия этилади.

## КВАЛИФИКАЦИЯ ВА ВАЛИДАЦИЯ

Синовларнинг табиатига кўра “Эрувчанлик” синовини *in vitro* аниқлашда ускунанинг тузилиши бўйича сифати юқори савиядаги синовлар ўтказиш имкониятини бериши керак. Механик нуқсонлар туфайли ҳар қандай тебраниш ёки жиҳознинг камчилиги билан боғлиқ бўлган тебранишлар бартараф этилиши керак.

“Эрувчанлик” синовини аниқлаш учун мўлжалланган қурилма квалификацияси қурилма қисмларининг ўлчамлари ва йўл қўйиш мумкин бўлган четланишларни аниқлашни ўз ичига олади. Вақти-вақти билан синовнинг асосий кўрсаткичлари бўлган температура ва эритмаларнинг мухит ҳажми, айланиш тезлиги ёки эритувчи мухит оқиб ўтадиган жиҳознинг оқим тезлиги, намуна олиш учун қурилма ва намуна олиш жараёни сингари муҳим параметрлар баҳолашиб турилиши керак.

“Эрувчанлик” синовини аниқлаш учун мўлжалланган жиҳознинг тегишли маромда ишлашини гидродинамик шарт-шароитларга сезгир стандарт препаратларда текшириб кўриш мумкин. Бундай синовлар турли лабораторияларда олинган натижаларни солиштириш учун вақти-вақти билан ёки доимий равишда ўтказилиши мумкин.

Синовлар ўтказиш жараёнини яхшилаб кузатиш ва синовлар боришини назорат қилиш зарур. Бу натижалар каторида ўзгача бўлиб қолган айрим кўрсаткичларни изоҳлаш имконини беради.

Намуна олиш, таҳлил қилиш ёки эритма муҳитини тайёрлаш ва синовдан ўтказишни ўз ичига олган автоматлаштирилган тизимларни валидациялашда аниқлик, мос келувчанлик ва ҳар қандай суюлтириш, ишлов бериш, тозалаш ва намуна олиш ёки эритувчини тайёрлашдан ифлосланишининг олдини олиш керак.

Автоматлаштирилган тизимларни валидациялаш, шу жумладан, намуна олиш ва таҳлил қилиш ёки эритма муҳитини тайёрлаш ва синовдан ўтказиш, ўтказилаётган синовларнинг тўғрилигини аниқлаш, эритма муҳитни суюлтириш, бошқа идишларга ўтказиш, тозалаш, намуналарни ва эритувчиларни тайёрлашда ифлосланишнинг олди олинганлигини аниқлашдан иборат.

## ИЧГА ҚАБУЛ ҚИЛИНАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИГА “ЭРУВЧАНЛИК” СИНОВИ МЕЗОНЛАРИНИНГ БЕЛГИЛАНИШИ

Ичга қабул қилинадиган дори воситаларининг “Эрувчанлик” синовининг мезони, дори воситаси ёрлиғида кўрсатилган миқдордан эритувчи мухитга белгиланган муддатда эриб ўтган таъсир этувчи модданинг фозизларда ифодаланган (Q) миқдоридир.

## Ажралиб чиқиш вақти стандартлаштирилган дори шакллари.

Кўпгина ҳолатларда тегишли асосланган шарт-шароитларда “Эрувчанлик” синовларни ўтказишда,  $S_1$  босқичидаги яроқлилик мезони бўйича эритма муҳитига эриб ўтган таъсир этувчи модданинг миқдори 80 % ни ташкил этиши керак ва бу белгиланган муддат ўтгандан сўнг, яъни одатда 45 мин ёки ундан кам вақтни ташкил этиши мумкин. Бу “Q” 75 % га тўғри келади. Чунки 2.9.3.-1-жадвалда келтирилганидек,  $S_1$  даражаси учун синов қилинган 6 бирликларнинг ҳар бирининг индивидуал қиймати Q+5 фозиздан кам бўлмаслиги керак, яъни камида 80 фозиз.

Одатда, таъсир этувчи модданинг асосий қисмини эритувчи мухитга ўтганлиги ва усулнинг яроқлилиги ҳақида хулоса қилиш учун бир вақт нуқтасида олинган намуна натижалари етарли ҳисобланади. Аммо айрим ҳолларда эриш жараёни тўлақонли кетаётганлигини тасдиқлаш учун бир нечта вақт нуқталарида синовлар ўтказилиши мумкин.

## Ажралиб чиқиш вақти узайтирилган дори шакллари.

Ажралиб чиқиши узайтирилган дори шакллари учун “Эрувчанлик” синовлари мезонларини одатда 3 ва ундан кўп вақт нуқталарида аниқланади. Бунда биринчи аниқланадиган нуқтада, таъсир этувчи модданинг қутилмаган ажралиб чиқиши аниқланади (дозалар демпинги). Шунинг учун бу нуқтани умумий ажралиб чиқишни аниқлашга белгиланган вақтнинг 20 % дан 30 % гачаси ўтгандан сўнг белгиланади. Иккинчи аниқланадиган нуқта эриш хусусиятини белгилаши сабабли бу умумий ажратилган вақтни 50 % га тўғри келади. Охириги вақт нуқтаси амалда дори воситасидан таъсир этувчи модда тўлиқ эритмага ўтганлиги назарда тутилади ва бу одатда камида 80 % ни ташкил этади.

## Ажралиб чиқиш вақти секинлаштирилган дори шакллари

Аста секин ажралиб чиқадиган дори шаклларида таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқиши дори воситасининг таркиби танлаб олинган эритувчи мухитга қараб, масалан, (синовлар турли эритувчи мухитларда, масалан, рН муҳитининг кўрсаткичи ортиб бораётган вақтда) қисман ёки тўлиқ бўлиши мумкин. Шунинг учун “Эрувчанлик” синовиға спецификация ҳар бир ҳолат учун алоҳида қабул қилинади.

Ичакда эрийдиган дори шакллари учун кетма-кет аниқланадиган 2 вақт нуқтаси белгиланиши керак ва 2 турли мезонлар қабул қилиниши лозим. Кетма-кет синовлар ўтказилаётганда биринчи белгиланган вақт нуқтаси юқори чегара бўлиб, синовлар бошлангандан сўнг 1-2 соат ичида нордон мухитда ўтказилади, иккинчи вақт нуқтаси аввалдан аниқланган вақт ўтгандан сўнг белгиланади ва тегишли буфер мухитда ўтказилади (мақбул рН 6,8).

Кўп ҳолатларда В1 босқичидаги яроқлилик мезони сифатида белгиланган вақт ўтгандан сўнг таъсир этувчи модданинг эритувчи мухитга ўтган миқдори 80 % ташкил этиши керак. Бу “Q” ни 75 % тўғри келади ва 2.9.3-4-жадвалдаги В1 босқичидаги 6 синовнинг ҳар бирида Q +5 %, бўлиб, 80 % дан кам бўлмаслиги керак.



## **5.19. РАДИОФАРМАЦЕВТИК ПРЕПАРАТЛАРНИ ЭКСТЕМПОРАЛЬ ТАЙЁРЛАШ**

5.19. Радиофармацевтик препаратларни экстемпораль тайёрлаш.....	1785	2. Хоналар ва жиҳозлар.....	1786
1. Қўллаш доираси ва тавсифлар .....	1785	3. Тайёрлаш жараёни .....	1786





## 5.19. РАДИОФАРМАЦЕВТИК ПРЕПАРАТЛАРНИ ЭКСТЕМПОРАЛЬ ТАЙЁРЛАШ

Ушбу умумий бўлим маълумот учун келтирилмоқда

### АТАМАЛАР ВА ТАЪРИФЛАР

Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Бошлангич материал** – Дори тайёрлаш учун фойдаланиладиган модда. генераторлар, синтез учун кимёвий моддалар, ион алмашинадиган смолалар, қадоқлаш таркибий қисмлари ва сарф материаллари бошлангич материаллар сифатида қўрилади.

**Бошлангич материал тўплами** – Радиофармацевтик препаратлар учун мақбул шакллардаги реактивлар, эритувчилар ва прекурсорларнинг тўплами. Қўлланиладиган шакллар асосан қаттиқ намунанинг ўлчанган миқдори ёки мос келадиган эритманинг ҳажми намунасидир. Қаттиқ моддалар ва суюқликлар қўпинча фойдаланишдан олдин сақлаш учун ёпиқ флаконларга солинади. Бошлангич материаллар тўплamlари савдода мавжуд бўлиши мумкин ёки жойида тижорат ёки жойида синтез қилинган кимёвий моддалар ва ўров материалларидан олинishi мумкин.

**Ёпиқ флаконларни тарқатиш** – Стерил филтрлашдан кейин тўлдириладиган эритма атроф-муҳит билан бевосита алоқада бўлмаган тарқатиш усули ва тарқатиш жараёнида стерилизация филтридан кейин тизимда асептик бириктиришлар амалга оширилмайди.

**Кассета** – Қайта йиғилган контейнерлар, клапанлар ва шприцлар тармоғидан, шу жумладан, бошлангич материаллар тўплами ёки радиофармацевтик дори препарати тайёрлаш учун синтез модулига ўрнатиш учун мўлжалланган бошлангич бўлмаган материаллар тўплamlаридан иборат бир марталик фойдаланиш учун ишлаб чиқариш жиҳози.

**Масъул шахс** – Радиофармацевтик препаратнинг чиқарилиши учун масъул этиб тайинланган, миллий қонун ҳужжатларида белгиланган талабларга жавоб берадиган шахс.

**Препаратив хроматография** – бу аралашмани соф (тоза) шаклда алоҳида бирикмаларни ажратиш мақсидида олиб бориладиган хроматография тури. Аналитик хроматографиядан фарқли ўлароқ, препаратив ажратиш катта диаметрли колонкаларда амалга оширилади ва алоҳида компонентлар (фракциялар) йиғиш учун махсус мосламалар қўлланилади. Лаборатория амалиётида диаметри 8-15 мм бўлган колонкалар ишлатилади ва одатда 100 мг дан 10 г гача индивидуал моддалар ажратилади; санатда диаметри 0,5 метргача бўлган колонкалар яратилган бўлиб, улар устида бир неча тонна моддаларни ажратиш мумкин. Препаратив колонкалар аналитик хроматографияда қўлланиладиганидан кўра кам самарадорликка эга.

**Радиосинтез ёки тарқатиш учун очик усул (флаконларни тўлдириш)** – Жараёнинг бирон бир

нуқтасида эритмага бевосита атроф-муҳит таъсир қиладиган усул (ИЗОХ: тарқатиш пайтида стерилизация қилувчи ҳаво филтри тўғридан-тўғри таъсир деб ҳисобланмайди).

**Радиосинтезининг ёпиқ усули** – Радиосинтез жараёнида эритмага ҳеч қачон бевосита атроф-муҳит таъсир кўрсатмайдиган, аммо у синтез тизими ичида (масалан, кассетада) бўлган усул.

**Синтез ва/ёки дозалаш учун автоматлаштирилган модул** – Радиофармацевтик препаратни радионийшонлаш, тозалаш, шакллантириш, дозалаш ва/ёки стерилизация қилиш учун зарур бўлган жараёнлар кетма-кетлигини автоматик равишда амалга ошириш учун дастурий таъминот томонидан бошқариладиган электромеханик қурилма.

**Экстемпораль** – (лот. ex tempore, агар зарур бўлса,) бу фармацевтика амалиётида маълум бир бемор учун шифокорнинг рецепти асосида тўғридан-тўғри тиббийёт ташилотларида тайёрланадиган дори шакллари тайинлаш учун қабул қилинган атама.

**Электромагнит экранлаш** – бу махсус материаллар, ускуналар ва технологик ечимлар ёрдамида электромагнит тўлқинларнинг интенсивлигини маълум даражага тушириш усули.

### 1. ҚўЛЛАШ ДОИРАСИ ВА ТАВСИФЛАР

Кўпгина радиофармацевтик препаратлар мунтазам равишда жойида, одатда, маълум бир клиник эҳтиёжлардан келиб чиққан ҳолда, бир неча беморларга керакли дозаларда тайёрланади (Экстемпораль радиофармацевтик препаратлари – ЭРП) (Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals – EPRs). Гарчи радиофармацевтик препаратлар ва тадқиқот учун мўлжалланган дори препаратларининг ишлаб чиқарилиши амалдаги меъёрий ҳужжатларда яхши тавсифланган бўлсада, ушбу умумий бўлим фақат маҳаллий ваколатли органларнинг ҳар қандай талабларини ҳисобга олган ҳолда кўриб чиқилиши лозим бўлган экстемпораль радиофармацевтик дори препаратларини қамраб олади. Экстемпораль радиофармацевтик дори препаратлари фармацевтик препаратлар бўлиб, улар учун “Фармацевтик препаратлар” (2619) умумий мақоласидаги қондалари ва атамалари қўлланилади.

ЭРП алоҳида бемор учун тиббий рецепт ёки фармакопея мақоласига мувофиқ тайёрланади ва тўғридан-тўғри беморларга етказиб бериш учун мўлжалланган бўлади. Кўриб чиқилаётган радиофармацевтик препаратлар уларнинг яроқлилик муддати мобайнида қўлланилади ва уларга позитрон эмиссия томографияси (ПЭТ) (positron emission tomography – PET), бир фотонли эмиссия компьютер томографияси (БФЭКТ) (single photon emission computed tomography – SPECT) ёки терапевтик қўллаш учун радионуклидларни ўз ичига олган тўпламга (лицензияланган ва лицензияланмаган тўпламлар) асосланган препаратлар ва лицензияланмаган препаратлар киради.

Ушбу умумий бўлимнинг мақсади учун радиофармацевтик препаратларни тайёрлаш қуйидаги барча ёки баъзи босқичларни ўз ичига олган жараён сифатида қаралади: материал ва маҳсулотларни сотиб олиш, радиоактив бирикмалар учун радионуклидлар ишлаб чиқариш, кимёвий модификация ва/ёки тозалаш, рецептларни шакллантириш, дори шаклини дозалаш, стерилизация, таҳлилий назорат, қадоқлаш, ёрликлаш ва

чиқариш. Бемор томонидан дарҳол қўллаш учун мўлжалланган (масалан, кўп дозали флакондан) композицион дозалар радиофармацевтик препаратлар тайёрлашнинг бир қисми эмас, балки клиник амалиётнинг бир қисми ҳисобланади.

ЭРП керакли сифатни таъминлаш учун бундан кейин сифат тизими деб аталадиган тегишли тузилмани талаб қилади. Сифат тизимининг даражаси бемор учун микро-биологик тозалик, кимёвий реакцияларнинг издан чиқиши ва уларнинг оқибатлари, тайёрлаш жараёнида иштирок этадиган жиҳозларнинг носозлиги ва мос бўлмаган сақлаш шароитлари каби хатарлар билан белгиланади. Хавфни баҳолаш маҳсулотнинг тегишли сифатига эришиш ва радиациявий хавфсизликни таъминлаш учун хавф даражаси ва талаб қилинадиган сифат даражасини аниқлаш учун қўлланилади. Сифат тизими мисолларини қуйидаги қўлланма ҳужжатларда ёки кейинги нашрларда топиш мумкин: *Фармацевтик инспекция конвенцияси ва фармацевтик инспекция ҳамкорлик схемаси (PIC/S): Соғлиқни сақлаш муассасаларида дори воситаларини тайёрлашда қўлланиладиган зарур амалиётлар бўйича қўлланма (PE 010); EudraLex 4-жилд, Европа Иттифоқининг зарур ишлаб чиқариш амалиёти, Инсонлар ва ветеринария учун дори воситалари; Европа ядро тиббиёт ассоциацияси (EANM) кўрсатмалари: радиофармацевтик препаратларнинг кичик серияларини тайёрлаш учун замонавий зарур радиофармацевтика амалиёти (cGRPP)* ва миллий ваколатли органнинг қўлланмаси. Хавфни баҳолаш бўйича қўлланма, масалан, *ICH Q9 Сифат учун хавфни бошқариш бўйича қўлланмадан* топилиши мумкин.

Қуйидагиларга алоҳида эътибор бериш керак:

- тегишли тайёргарликка эга малакали кадрлар;
- мос бўладиган хоналар;
- ишлаб чиқариш ва тадқиқотлар учун мос ва юқори сифатли жиҳозлар;
- ишлаб чиқариш ва синовнинг барча хавфли босқичлари учун валидация қилинган процедура;
- атроф-муҳитни назорат қилиш;
- тегишли ҳужжатлар;
- тайёрлашда фойдаланиладиган материаллар ва хизматларни харид қилиш;
- таҳлилий усуллар/сифат назорати.

Жалб қилинган ходимлар ва атроф-муҳитнинг маҳаллий ёки халқаро нормаларга мувофиқ келувчи радиация хавфсизлиги талабларини ҳисобга олган ҳолда радиофармацевтик препаратларни тайёрлашнинг барча босқичлари ишлаб чиқилади. Бу эса тегишли химоя ва радиоактив контаминациянинг олдини олиш ва назорат қилиш чораларини ўз ичига олади.

## 2. ХОНАЛАР ВА ЖИҲОЗЛАР

Маҳсулот сифатини химоя қилиш учун қаттиқ заррачалар ва микроблар билан контаминациянинг паст даражасини таъминлаш, шунингдек, ходимлар ва атроф-муҳитни радиация таъсиридан химоя қилиш учун тегишли хоналар ва жиҳозлар лойиҳалаштирилади, қурилади, хизмат кўрсатилади, тозаланади ва дезинфекция қилинади.

Радиофармацевтикада, кўпинча бир вақтнинг ўзида ва бир жойда, кенг доирадаги радиофармацевтик препаратларни тайёрланиши мумкин. Хоналар, жиҳозлар ва иш жараёнида кесишувчи контаминация ва аралашуш хавфини камайтирадиган тарзда жойлаштирилиши керак.

Хоналар ва жиҳозлар препаратнинг микроблар билан контаминацияси эҳтимолини ҳисобга олган ҳолда барча тегишли препаратлар билан боғлиқ бўлган ўзига хос хавфларни акс эттириш учун лойиҳалаштирилади ва назорат қилинади. Биологик материал билан ишлашда қўшимча мулоҳазалар ҳисобга олинади.

Жараён параметрлари, иш қўлами, атроф-муҳит шароитлари ва препаратнинг микробли аспектлари тўғрисида батафсил маълумот кимёвий, радиокимёвий, радионуклид ва микроблар билан контаминацияси эҳтимолидан сақланишга ёрдам беради. Алоҳида ҳолатларда қон хужайраларини радиоактив нишонлашни, лабораторияда операторларнинг қон хужайраларини нишонлаш зонаси ва бошқа радиофармацевтик препаратларни қабул қилиш зонаси ўртасида ҳаракатланиши, хоналарни мос равишда лойиҳалаштириш ва жойлаштириш орқали олди олинади. Ҳар қандай биологик хавфли материал фармацевтика учун қўлланиладиган бошқа моддалар, фармацевтик препаратлар ёки бошланғич материаллардан алоҳида сақланади ва ишлов берилади.

Умумий радиоактивликни ўлчаш 2.2.66. *Радиоактивликни аниқлаш ва ўлчаш* умумий бўлимида тавсифланганидек амалга оширилади. Ўлчов жиҳозлари, айниқса юқори даражадаги радиоактив ёндош соҳаларга ишлов бераётганда химояловчи шаклда бўлиши шарт. Ушбу жиҳознинг тўғри ишлашини таъминлайдиган, жумладан, кунлик текширувлар ва даврий калибрлашни ўз ичига олган тизим жорий этилади. Чизиқлилик диапазонининг ўзгариши, энергия ва самарадорлик бўйича калибрлаш ва фон кўрсаткичларида қўтилмаган ўзгаришлар каби барча оғишлар тадқиқ қилинади.

## 3. ТАЙЁРЛАШ ЖАРАЁНИ

Лицензияланган маҳсулотни тайёрлаш жараёнининг бир қисми сифатида фойдаланишда савдо лицензиясининг эгаси маҳсулотнинг савдо лицензияси талабларига мувофиқлигини таъминлаш учун жавобгардир. Қўллаш бўйича кўрсатмаларга мувофиқ, лицензияланган радиофармацевтик препаратларни тайёрловчи радиофармацевтик муассаса, ушбу радиофармацевтик препаратларни ўз объектида тайёрлаш ва улардан фойдаланиш сифати учун жавобгардир.

Агар лицензияланган радиофармацевтик препаратни қўллаш бўйича кўрсатмаларга қатъий риоя қилинмаса ёки препаратни тайёрлаш учун фойдаланиладиган бир ёки бир нечта таркибий қисмларни сотиш учун рухсатга эга бўлмаса, хавфни баҳолаш (шу жумладан, агар қўллаш мумкин бўлса, фармацевтик эквивалентликни асослаш) амалга оширилади ва ҳужжатлаштирилади. Радиофармацевтик муассаса якуний препаратнинг сифати фойдаланиш учун мослигини намойиш этишга жавобгардир.

Умуман олганда, ЭПР учун бошланғич материалларнинг биоюкламаси бактериял эндотоксиннинг миқдорини камайтириш ва кейинги операцияларда юқори даражада стериликка эришишда муҳим омил ҳисобланади. Кейинги фойдаланиш учун мўлжалланган бошланғич материаллари бўлган, очилган ёки қисман фойдаланилган пакетлар яхшилаб белгиланади (ёрликланади) ва кириш чекланган шароитда сақланади. Очилган, очилмаган ва эриган бошланғич материаллар учун яроқлилик муддатлари, айниқса, маълум иш шароитида микро-биологик фонни ҳисобга олган ҳолда белгиланади. Бир марталик ишлатиладиган пакетлардан фойдаланиш тавсия этилади. Бошланғич материаллар тўпламларининг яроқлилик муддати таркибий қисмларнинг парчаланиши,

микроблар билан контаминацияси ва қадоқлаш материалларининг барқарорлиги, пластик ва эластомер ўрамларнинг ўтказувчанлигини ҳисобга олган ҳолда белгиланади. Яроқлилик муддати фойдаланиш усулини акс эттирадиган барқарорлик тадқиқотлари орқали асосланади ва кўрсатилади.

Радиофармацевтик препаратларни дарҳол тайёрлаш жараёнида атроф муҳит ва ходимларни назорат қилиш, препаратга қўлланиладиган материалнинг келиб чиқишидан қатъий назар, охириги препарат сифатини аниқлашда муҳим аҳамият касб этади. Мониторинг частотаси бўйича тавсияларни PIC/S Guide PE 010 қўлланмадан ёки бошқа ҳар қандай кейинги қайта кўриб чиқиладиган нашрлардан топиш мумкин. Тавсия этилган частотадан четга чиқиш хавфларни баҳолашга асосланади ва тасдиқланади. Стерил препарат олиш керак бўлса ва якуний стерилизация қилувчи филтрлаш имконияти мавжуд бўлмаган ҳолда, барча бошланғич материаллар стерилизация қилинади. Тайёрлаш пайтида препарат билан бевосита алоқада бўлган асбоб-ускуналарнинг таркибий қисмлари стерил ва бир марта фойдаланиладиган бўлиши ёки фақат тасдиқланган тозалаш ва стерилизация процедурасидан кейин қайта фойдаланилиши керак.

### 3-1. РАДИОНУКЛИДЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ

Радионуклидни ишлаб чиқариш жараёни қуйидаги асосий параметрлар орқали тавсифланади:

- нишон материали;
  - ядро реакцияси;
  - нишон материали учун ушлагич тузилиши;
  - нишон материали ва узатиш линиялари учун ушлагичга техник хизмат кўрсатиш;
  - энергия ва нурнинг интенсивлиги каби нурланиш маълумотлари;
  - қабул қилинган шароитлар учун одатий радионуклиднинг ифлосланиши (кўзғалиш функцияси);
  - керакли радионуклидни ажратиш/тозалаш жараёни;
- ва ишлаб чиқарилган радионуклиднинг сифати ва миқдори нуктаи назаридан ишлаб чиқариш самарадорлигига барча таъсирларни баҳолайди.

Радионуклидлар ва радиоактив нишонли молекулаларнинг прекурсорлари “Радиофармацевтик препаратлар” (0125) умумий мақоласининг ва агар мавжуд бўлса, ҳар қандай алоҳида мақолаларнинг талабларига мос келади.

### 3-2 КИМЁВИЙ ПРЕКУРСОРЛАР

Кимёвий прекурсорлар одатда кимёвий синтез орқали олинади. Уларни радиоактив нишонлаш процедуралари учун олдиндан тайёрланган тўплам шаклида бошқа моддалар билан бирлаштириш ёки олдиндан юклаш мумкин ва/ёки кассеталар ёки тўпламларда бошланғич материал сифатида қўлланилиши мумкин.

Изоляцияланган шаклда ёхуд бошланғич материаллар тўплами кўринишидаги кимёвий прекурсорлар, охириги маҳсулотни филтрлаш ёки якуний стерилизация қилинганлигидан қатъий назар, қабул қилинадиган, паст даражадаги микроблар билан контаминациясига эга бўлади. Агар кимёвий прекурсорлар томонидан микробларнинг кўпайиш хавфи мавжуд бўлса, стерилизация кўриб чиқиши керак.

Кимёвий прекурсорларнинг сифатига қўйиладиган талаблар тегишли алоҳида мақолаларда келтирилган. Мақолага кириш имконияти бўлмаган тақдирда, “Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар” (2034) уму-

мий мақоласи қўлланилади ва сифатни назорат қилиш дастури амалга оширилади. Аммо шуни таъкидлаш керакки, “Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар” (2034) умумий мақоласининг баъзи қоидалари радиофармацевтик препаратларга ёки кимёвий прекурсорларга нисбатан қўлланилмайди. Ушбу қоидалар радиофармацевтик препаратлар (0125) умумий мақола-сида камраб олинган.

### 3-3. РАДИОНУКЛИД НИШОНЛАШ

Радионуклид нишонлаш босқичи радионуклиднинг кимёвий прекурсор билан реакцияси ҳисобланади. Оксиллар ёки ҳужайралар каби биологик материаллар тўғридан-тўғри радиоактив нишонлар учун субстрат бўлиши мумкин.

Радионуклид нишонлаш бошланғич материалларни бошқариладиган шароитларда (яъни ҳарорат ёки босимда) аралаштиришни ўз ичига олади. Радиоактив нишонлашдан сўнг химоя гуруҳларини олиб ташлаш ёки радионишолашни бошқа молекулага бириктириш учун, органик парча ёки пептид ёки антитело каби мураккаб тузилишга эга бўлган кейинги босқичлар бажарилиши мумкин.

Тўплам, таркибий қисмлар ёки бирламчи материалларнинг кимёвий ва физик таркиби билан боғлиқ радиоактив бирикманинг самарадорлиги, радиофармацевтик препаратнинг сифати, хавфсизлиги ва самарадорлиги хавфи баҳоланади ва ҳужжатлаштирилади. Кимёвий ва физик барқарорлик ҳамда микроблар билан контаминация хавфи синчковлик билан ўрганилади.

Синтез жараёнини ишлаб чиқишда бошланғич материалларнинг манбаи ва сифати (масалан, металл ифлослантирувчилар), миқдорий ва сифат таркиби (масалан, концентрация, рН, стериллик, осмолярлик, ковушқоқлик, эрувчанлик, барқарорлик) ва ишлаш шароитлари (масалан, инерт газдан фойдаланиш, ҳарорат, босим) ҳисобга олинади. Синтезда бўлиши мумкин бўлган қўшимча маҳсулотларга ҳам алоҳида эътибор қаратилади. Кассеталарни автоматлаштириш ва/ёки улардан фойдаланиш синтез жараёнларининг ишончли-лигини ошириш, микроблар билан ифлосланиш хавфини камайтириш ва радиациявий хавфсизликни оширишнинг мумкин бўлган усули ҳисобланади.

Клиник фойдаланишга янги синтезни киритишдан олдин, синтез жараёни камида 3 та партиядан фойдаланган ҳолда тайёрлаш пайтида тегишли назорат (жараён ичидаги назорат) ва охириги препаратнинг сифатини синчковлик билан текшириш орқали валидация қилинади. Жараён валидация қилинганидан сўнг, беморга юборишдан олдин, кимёвий мураккаблик, маҳсулот самарадорлигига таъсир қилувчи омиллар каби турли жиҳатлар ва беморга нурлантириш дозасини ошириш билан боғлиқ муаммоларни эътиборга олган ҳолда, хавфни баҳолаш кўриб чиқилади масалан, радиокимёвий ва радионуклид аралашмалар назорати ёрдамида мунтазам текширувлар ўтказилиши керак.

#### 3-3-1. Тозалаш босқичини талаб этмайдиган радиофармацевтик препаратлар

Синтезнинг бу тури радионуклиднинг бошланғич материаллар аралашмаси билан бирикиши орқали тавсифланади. Бунинг ортидан радионуклиднинг кимёвий прекурсор билан яқин-миқдорий реакцияси кузатилади, шунинг учун препаратни тайёрлаш жараёни дарҳол тозалаш босқичини талаб қилинмайди. Микроблар билан контаминациянинг юқори хавфининг олдини олиш мақсадида радиосинтезнинг очиқ усулларидадан фойдалан-

маслики талаб қилинади. Барча таркибий қисмлар олинган радиофармацевтик фаол моддалар билан биргаликда юборилади. Талаб этиладиган хавфни баҳолаш барча бошланғич материалларнинг, шу жумладан, радионуклиднинг кимёвий, радиокимёвий ва микробиологик сифатига қаратилади. Бир нечта қўшимчалар киритилган тақдирда, хавфни баҳолаш турли хил бошланғич материалларни қўшиш ва реакция шартларига ва айниқса, реакция контейнерларига қаратилади.

### 3-3-2. Тозалашни талаб қиладиган радиофармацевтик препаратлар

Синтезнинг бу тури радионуклид эритмасининг бошланғич материаллар аралашмасига бир марта қўшилиши ёки турли хил бошланғич материалларнинг кўп маротаба қўшилиши билан тавсифланади ва кейинчалик уларни тозалашни талаб қиладиган (шунингдек, 3-5 бўлимга қаралсин). Талаб этиладиган радиоактив бирикмани реакция аралашмадан етарли даражада тозалаш радионуклид, кимёвий ва ёки радиокимёвий аралашмаларни паст даражасини таъминлаш учун зарур. Керакли сифат хусусиятларига жавоб берадиган радиофармацевтик препаратни олиш учун оралиқ маҳсулотлар ёки якуний маҳсулотни физик-кимёвий ва кимёвий ажратиш муҳим аҳамият касб этади. Иложи бўлса, ажратиш босқичларини ўз ичига олган тайёрлаш жараёни тегишли детекторлар ёрдамида кузатилади ва радиациявий хавфсизлик нуктаи назардан назорат амалга оширилади. Талаб этиладиган хавфни баҳолаш 3-3-1 бўлимида келтирилган мулоҳазалар каби, шунингдек тозалаш шартларига, айниқса ажратиш самарадорлиги ва хроматографик муҳитнинг маҳсулотнинг кейинги микробиологик сифати (эндотоксин микдори) таъсирига қаратилади.

### 3-3-3. Хужайравий радионишонлаш

Кесишган контаминация, кесишган инфекция, қон ва қон таркибий қисмларининг аралашуви, шунингдек, радиоактив нишондан кейин хужайраларнинг бутунлиги ёки яшовчанлиги – бу хужайраларни радиоактив нишонлаш хавфини баҳолаш учун эътибор берилиши керак бўлган аниқ нукталар ҳисобланади. Радиоактив нишонлашнинг бу тури 3-14. бўлимда батафсил кўриб чиқилади.

### 3-4. АВТОМАТЛАШТИРИЛГАН ТИЗИМЛАР

Юқорида тавсифланган баъзи босқичларни автоматлаштириш мумкин. Автоматлаштирилган модул (синтезатор) одатда контейнерлар, реакторлар, найчалар, шприцлар, қаттиқ фаза катрижлар ва ёки препаратив сувоқли хроматографияси тизими ўзаро боғланган тармоғи билан биргаликда фойдаланиладиган қувват манбалари, қўтарувчи насослар, иситкичлар ва датчикларнинг бирикмасидан иборат. Автоматлаштирилган модул савдода мавжуд ускуна бўлиши мумкин ёки буюртма орқали тайёрланиши мумкин. Турли хил радиофармацевтик препаратларни бир хил автоматлаштирилган модулда тайёрлаш одатий ҳол ҳисобланади.

Синтез жараёнида автоматлаштирилган модул жараён параметрларини радиофармацевтик препарат эритмаси ҳосил бўладиган тарзда назорат қилинади. Автоматлаштирилган модул билан қўлланиладиган контейнерлар ва тозалаш тизими бир марталик бўлиши (“радиофармацевтик кассета”) ёки кўп сонли ишлаб чиқариш циклларида фойдаланилиши мумкин.

Кетма-кет ишлаб чиқариш циклларида фойдаланилганда, кесишган контаминация хавфи ҳисобга олинади. Махсус таркибий қисмлар ёки жиҳозлардан фойдаланган

ҳолда ёки тозалаш процедурасининг самарадорлигини баҳолаш орқали кесишган контаминациянинг олдини олиш учун тегишли чоралар кўрилади.

Контейнерлар ва тозалаш тизимлари (масалан, препаратив сувоқли хроматографик тизими) синтезаторнинг таркибий қисми ҳисобланади.

Синтезаторнинг электрон таркибий қисмлари юқори даражадаги нурланиш таъсирига чидамли.

Бошланғич материаллар, эритувчилар ва ёки радиофармацевтик препаратлар билан алоқа қиладиган автоматлаштирилган модулнинг таркибий қисмлари кимёвий жиҳатдан инерт ҳисобланади. Нурланиш таъсири остида парчаланадиган ва бошланғич материаллар, эритувчилар ва ёки радиофармацевтик препаратлар билан алоқа қиладиган таркибий қисмларга алоҳида эътибор қаратилади, чунки улар вақт ўтиши билан ёт аралашмаларни ажратиши мумкин.

Автоматлаштирилган модуллар радиофармацевтик препаратларнинг таркиби ва дозасини, одатда микдорларни тўғри ўлчаш ва тарқатиш учун ҳажмларни ёки массани ўлчаш қурилмалари ва радиоактивлик детекторларидан фойдаланган ҳолда ҳам назорат қилиниши мумкин. Дозалаш учун бир марталик найчалар қўлланилади. Ўлчов тизими калибрланади.

Автоматик синтез ва ёки тарқатиш модули учун 2 босқич квалификация/валидация талаб қилинади. Автоматлаштирилган модул етказиб берувчи ёки фойдаланувчи томонидан квалификация қилинади. Ушбу квалификациядан сўнг дарҳол фойдаланиш учун тайёргарлик/дозалаш жараёни валидация қилинади.

Синтезаторда синтез жараёни одатда дастурий таъминот томонидан назорат қилинади ва валидация қилинади. Автоматлаштирилган тизим фойдаланувчисида синтезда фойдаланиладиган кетма-кетликларнинг рўйхати ва уларга киритилган ўзгаришлар тарихи мавжуд бўлади. Дастурий таъминотга кириш назорат қилинади ва унга киритилган ҳар қандай ўзгаришлар назорат қилинади ва ҳужжатлаштирилади. Компьютерлаштирилган тизимлардан фойдаланиш бўйича қўлланмани, масалан, EudraLex 4-жилд, 11-иловадан топиш мумкин.

Қўл билан аралашувлар ёки параметрларни мослаштириш (масалан, клапанни қўл билан бошқариш) ҳужжатлаштирилади ва агар улар тасдиқланган диапазондан ташқарида бўлса, жараённинг оғиши сифатида кўриб чиқилади. Ишлаб чиқариш учун қўлланиладиган дастурий таъминот версияси пакет параметри сифатида қайд этилади. Дастурий таъминотга ўзгаришлар киритилганда, дастурий таъминотнинг эски версияси ушбу версия билан тузилган партия ҳужжатлари билан бир вақтнинг ўзида архивга топширилади.

Автоматлаштирилган тизимлар радиофармацевтик кассеталардан ва бошқа бир марта фойдаланиладиган қурилмалардан фойдаланишни ўз ичига олиши мумкин. Кассеталар уларда бўлиши мумкин бўлган бирламчи маҳсулотлар (прекурсорлар, эритувчилар, катализаторлар ва бошқалар) тўплами билан қўлланилади (олдидан тўлдирилган кассета) ёки алоҳида етказиб берилади (бўш кассета).

Кассеталар савдо ишлаб чиқарувчилари томонидан ишлаб чиқарилган ёки жойида йиғилган бўлиши мумкин. Ушбу талаблар иккаласига ҳам тааллуқли ҳисобланади ва тегишли маълумотлар кассета фойдаланувчиларига уларнинг фойдаланиш талабларини белгилашга ёрдам бериш учун юборилади.

Реагентлар ёки маҳсулот билан алоқада бўлган тизимдаги барча материаллар сақланганда ва фойдаланилганда барқарорликни намоёниш этади. Материалларнинг (масалан, пластмассанинг) кимёвий жараён билан ўзаро мутаносиблиги баҳоланади ва ҳужжатлаштирилади. Шиша компонентлар камида 1-турга киради (3.2.1. *Фармацевтикада қўлланиладиган шиша контейнерлар* умумий бўлимга қаралсин).

Кассеталар ёрдамида тайёрланган препаратни юборишдан олдин, кассета ва автоматлаштирилган тизимнинг комбинацияси талаб қилинадиган сифат даражасидаги радиофармацевтик препарат ишлаб чиқарилишини тасдиқлаш учун валидация қилинади.

Қўлланиладиган кимёвий моддаларнинг сифати 3-2-бўлима кўрсатилган талабларга жавоб беради.

Кассета ўзининг яроқлилик муддати давомида келишилган хусусиятга мувофиқ радиофармацевтик препаратни синтез қилишга кодир.

Кассета ёрдамида тайёрланган радиофармацевтик препаратлар учун бактериал эндотоксиннинг паст микдори ушлаб туриш ва юқори даражадаги стерилликка эришиш учун кассетада паст бошланғич биоюклама бўлиши керак.

Ишлаб чиқариш жараёнининг яроқлилиги кафолатланади ва фойдаланувчи томонидан маҳсулотнинг якуний сифати тегишли таҳлилий синовлар билан тасдиқланади.

Автоматлаштирилган тизимдан фойдаланувчи радиофармацевтик препаратлар ишлаб чиқариш жараёнида юзага келиши мумкин бўлган потенциал оғишларни баҳолаш учун тизимда қўлланиладиган кимёвий моддалар ва реакция жараёнлари ҳақида зарур маълумотларга эга бўлиши керак. Самарасиз реакция ёки тизим носозликларида, маҳсулот чиқиши паст бўлиши ва/ёки қўшимча аралашмалар пайдо бўлиши мумкин. Тегишли спецификацияларини белгилаш учун фойдаланувчига тизимнинг мумкин бўлган носозликлари тўғрисида етарли маълумот тақдим этилиши керак.

### 3-5. ТОЗАЛАШ

Органик кимёвий реакцияларни ўтказишда кўпинча маҳсулотни ажратиш талаб қилинади. Тозалаш босқичи радиофармацевтик препаратларнинг якуний сифатини таъминлаганлиги сабабли, ажратиш самарадорлигини якуний радиокимёвий, радионуклид ва кимёвий тозалиги нуқтаи назаридан синчковлик билан баҳоланиши керак. Қолдиқ эритувчиларга алоҳида эътибор бериледи (5.4. *Қолдиқ органик эритувчилар* умумий бўлимига қаралсин). Барча тозалаш процедуралари валидация қилинади.

Хроматографик муҳитдан фойдаланганда, айниқса, қайта фойдаланиладиган суюқлик хроматографик колонкалар бўлса, микроблар билан контаминация хавфи мавжуд бўлади. Хавфларни баҳолаш хроматографик ташувчиларни тозалаш/конденсациялаш ва сақлаш шароитларига қаратилади. Парентерал дори шаклларида стерилизация қилиш имкониятини таъминлаш учун биоюклама ва бактериал эндотоксин микдори мос меъёрлардан паст даражада сақлаб турилади.

Қон хужайралари каби биологик материалларнинг радионишонлаш жараёни шундай ишлаб чиқилганки, тозалаш босқичида, одатда, центрифугалашда маҳсулотнинг қайтарилувчан сифати кафолатланади.

### 3-6. ШАКЛЛАНТИРИШ

Белгиланган бирикма тозаланганидан сўнг радиофаол нишонланган молекула беморларга юбориш учун мос шаклга айлантирилади.

Тўлдирувчилар, қўшимчаларнинг манбаи ва сифати ҳужжатлаштирилиши керак.

Бошланғич материалнинг ички тўпламидан фойдаланилганда охирги маҳсулот якуний стерилизация қилинганлиги ёки стерил филтрланганлигидан қатъий назар микроблар билан контаминацияси мавжуд бўлмаган (ёки мақбул паст даражадаги) таркибий қисмлар ишлатилиши тавсия этилади.

Бир вактнинг ўзида тўпламлардан турли хил радиофармацевтик препаратлар тайёрланиши керак бўлса, кесишган контаминациянинг олдини олиш мақсадида алоҳида эритувчи сақлаган флаконлар қўлланилади.

Радиофармацевтик препаратларнинг аксарияти парентерал юборишга мўлжалланган. Шу муносабат билан радиофармацевтик препаратлар ва бошланғич материалларнинг хусусий тўпламларини ишлаб чиқишда рН, осмолярлик, қовушқоқлик, ион кучи ва эрувчанлиги тегишли равишда ҳисобга олинади.

### 3-7. ДОЗАЛАШ

Дозалаш – бу тиббий юборишдан олдин ажралиб чиқиши керак бўлган охирги дори шаклига препарат эритмасининг аликвотасини олиш жараёни ҳисобланади (3-12 бўлимга қаралсин). У бир ёки бир нечта охирги маҳсулот флаконлари ёки шприцларидан иборат партияни тайёрлашни ўз ичига олади. Биоюкламани иложи борица паст даражада ушлаб туриш учун дозалаш жараёнида қўлланиладиган таркибий қисмлар стерилизация қилинади. Агар бунинг имкони бўлмаса, таркибий қисмлар валидация қилинган жараён орқали стерилизация қилинади. Агар таркибий қисмлардан қайта фойдаланилса, валидация қилинган тозалаш процедураси бир маҳсулотдан иккинчисига кесишган контаминацияни бартараф қилишни таъминлаши мумкин.

### 3-8. СТЕРИЛЛАШ

Парентерал юбориш учун мўлжалланган радиофармацевтик препаратлар стерил бўлади. Якуний стерилизацияда маҳсулотнинг стерил бўлишига энг юқори даражадаги кафолат таъминланади. Кўпгина ҳолларда, фақат стерилловчи филтрлаш босқичларини бажариш мумкин, аммо стерилизация мумкин бўлмаган бошқа ҳолатлар ҳам бўлиши мумкин (масалан, аутологик хужайралар радиоактив нишон билан белгиланган бўлса). Улар асептик препаратлар сифатида қаралади. Қўллаш мумкин бўлган стерилизация усуллари 5.1.1. *Стерил маҳсулотлар олиш усуллари* умумий бўлимида келтирилган.

Асептик манипуляциялар А синф муҳитида (А синф зонасида) амалга оширилади. Атроф муҳитнинг контаминация даражаси фойдаланиладиган ҳимоя қобиғи тизимига, препарат учун контаминация хавфига, препаратнинг яроқлилик муддати ва тайёрлаш цикли вақтида тайёрланган бирликлар микдорига боғлиқ бўлади. Ҳавонинг тозалигига келсак, одатда очиқ иш жойлари учун С синф муҳити ёки изолятор учун Д синфидаги муҳит мақбул ҳисобланади.

Эксплуатациянинг мураккаблиги ва яроқлилик муддати стерил маҳсулотни таъминлаш учун кўрилиши керак бўлган чораларни белгилайди, масалан:

– кам ишлов беришни талаб қиладиган ёпиқ тизимдаги оддий операциялар учун (масалан, лицензия-

ланган тўплам ва генераторлардан радиофармацевтик препаратларни тайёрлаш), иш жойи муҳитининг атрофини бевосита тўғри назорат қилиш қўшимча чоралари (масалан, технологик кийим) мавжуд бўлганда, ҳаво тозаланиши мувофиқ даражада таъминланиши мумкин, бу борада хавфларни баҳолаш муҳим аҳамият касб этади;

– мураккаб операцияларни бажариш учун (масалан, стерилланган филтрлашдан кейин очиқ флаконларни тайёрлаш ёки флаконларни тўлдириш, асептик тайёрлаш, аутологик ҳужайраларни ёрликлаш) стерил маҳсулотни таъминлаш учун очиқ иш жойининг бевосита яқинида қўшимча чоралар талаб қилиниши мумкин.

Ёпиқ дозалаш процедуралари, имкони борича, очиқ флаконларни тўлдиришга муқобил сифатида айниқса, беморлар учун жуда кичик партиялар ёки алоҳида препаратлар учун қўлланилади. Ёпиқ асептик дозалаш жараёнида фойдаланиладиган дозаловчи тўплам (стерилизация филтрлари, игналар, найчалар ва флаконлар) стерил бўлиши керак. Бунга дозаловчи тўпламни стерилизация қилиш ёки стерил таркибий қисмлардан фойдаланиш йўли билан эришиш мумкин. Бу стерил таркибий қисмлар ҳаво тозаллиги бўйича С синф муҳитида жойлашган А синф муҳитида йиғилади ва бирлаштирилади. Ёпиқ асептик дозалаш жараёни ҳаво тозаллиги бўйича камида С синф даражасидаги муҳитда бажарилиши мумкин.

А синф учун ҳаво етказиб беришнинг критик даражаси ва қаттиқ заррачалар ҳамда микроблар контаминацияси бўйича муҳит назорати мунтазам равишда амалга оширилади. Препаратни стериллаш учун стерилловчи филтрация қўлланилганда, беморга препаратни юборишдан олдин филтр бутунлиги текширилади. Ҳар бир препарат тури учун филтрнинг бутунлиги, масалан, кабарик нуқтани валидация қилиш орқали текширилади.

Ярим парчаланиш даври 10 минутдан камроқ бўлган радионуклид сақловчи препаратлар маҳсулот чиқарилишидан олдин филтр бутунлигини текширишдан озоқ қилинади. Инъекция беморга тўғридан-тўғри жиҳоз орқали юборилса, қўлланиладиган филтр одам томонидан бевосита фойдаланишга жавоб беради.

Филтрловчи мембрана ва корпуснинг маҳсулот эритмаси билан мослиги, етказиб берувчининг спецификацияси ёрдамида экспериментал равишда текширилади. Баъзи ҳолларда, муайян дастурлар учун (масалан, гидрофоб радиофармацевтик препаратлар учун) мақбул сертификатлаштирилган филтрларни топиш имкони бўлмайди. Бундай ҳолларда филтрлар бактериал эндотоксин таркиби, самарадорлигига ва маҳсулотни қайта тикланиши учун текширилиши керак.

### 3-9. ТАҲЛИЛИЙ НАЗОРАТ

Барча таҳлилий тизимлар аттестация қилинган ва барча усуллар тан олинган стандартларга мувофиқ валидация қилинган бўлиши керак (масалан, *Таҳлилий процедуранинг валидация қилиш: матн ва методология бўйича ICH Q2 Қўлланмаси*). Имкони борича, радиофармацевтик препаратнинг сифат назорати уни тайёрлашда иштирок этмаган шахс томонидан амалга оширилади.

#### 3-9-1. Бошланғич материаллар.

Экстемпораль тайёрлаш учун қўлланиладиган бошланғич материаллар, имкон қадар, *фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар (2034)* умумий мақоласига ва мавжуд бўлса хусусий мақолаларга мос келади.

Радиофармацевтик препаратлар таркибида мавжуд бўлмаган бошланғич маҳсулотлар учун (масалан,

тозалаш йўли орқали олиб ташланадиган реактивлар, катализаторлар, эритувчилар, картрижлар), спецификациялар ишлаб чиқарувчи томонидан тақдим этилган таҳлил сертификати, агар зарур бўлса, махсус синовлар билан тўлдирилган ҳолда текширилади. Агар синаш техник жиҳатдан мумкин бўлмаса, масалан, савдода мавжуд бўлган олдиндан тўлдирилган кассеталар фойдаланилганда, синов хавфни баҳолаш шарти билан амалга оширилмаслиги мумкин. Спецификациялар радиосинтезда кўзда тутилган мақсадга мувофиқ, сифатни таъминлаш учун зарур бўлган кимёвий ва микробиологик тозаллик даражасига мослаштирилиши керак. Якуний таркибга киритилган тўлдирувчиларнинг чинлиги, агар улар лицензияланмаган бўлса, тегишли таҳлилий усуллар орқали текширилади. Спецификациялар инъекция учун мўлжалланган фармацевтик препаратнинг таркибий қисмига, айниқса, биологик юклама ва бактериал эндотоксин таркибига мос келадиган сифатни таъминлаш учун зарур бўлган тозаллик даражасига мослаштирилади.

Айрим радионуклидларни радиосинтез жараёнида қўллашдан олдин таҳлил қилиш орқали тизимли равишда баҳолаб бўлмайди. Мақсадли материалнинг янги партиясидан фойдаланилганда ёки радионуклидни тайёрлаш жараёнининг модификацияси содир бўлганда, ҳар сафар қўзланган мақсадга мувофиқлиги аникланади.

Кимёвий прекурсорлар учун (i) чинлиги тегишли таҳлилий усул орқали текширилади; (ii) радиосинтез учун яроқлилиги барча спецификацияларига жавоб берадиган якуний радиофармацевтика маҳсулоти билан тўлиқ радиосинтезни бажариш орқали текширилади ва (iii) спецификациялар ишлаб чиқарувчи томонидан тақдим этилган, зарур бўлганда, аниқ синовлар билан тўлдирилган, таҳлил сертификатини баҳолаш йўли орқали тасдиқланади.

#### 3-9-2. Радиофармацевтика препаратлари

Экстемпораль тайёрланган радиофармацевтик препаратлар *Радиофармацевтик препаратлар (0125)* умумий фармакопея мақоласига ва мавжудлигига қараб хусусий мақолаларга мос келади. Бундан ташқари, бошқа қўлланилиши мумкин бўлган умумий мақолалар ва умумий матнлар, айниқса, *фармацевтик препаратлар (2619)*, 5.1.1. *Стерил маҳсулотларни тайёрлаш усуллари* ва 5.4. *Қолдиқ органик эритувчилар* мақолалари мос келади.

Алоҳида мақолалар ёки маҳсулот хусусиятининг тасдиқланган қисқача баёни бўлмаган тақдирда, ҳар бир радиофармацевтик препарат учун спецификациялар ва тегишли синов усуллари белгиланиши керак. 5.19.-1 жадвалда мувофиқ таҳлилий параметрлар ва усулларни аниқлашга оид мисоллар келтирилган. Синов усулларида радиоактивликни ўлчашнинг батафсил тафсилотларини 2.2.66. *Радиоактивликни аниқлаш ва ўлчаш* умумий бўлимида топиш мумкин. Режалаштирилган ҳар бир синов учун, унинг натижаси радиофармацевтик препаратни фойдаланиш учун чиқарилгунга қадар мавжуд бўлиши керакми ёки йўқлиги кўрсатилади. Агар синов фойдаланиш учун чиқарилгунга қадар кечиктирилса, бу бу асосланиши керак ва синовни ўтказиш учун максимал кечикиш даври белгиланиши керак.

5.19.-1-жадвал.

*Эсктемпораль тайёрланган радиофармацевтик препаратларни чиқариш учун тахлилий параметрлар ва усулларига мисоллар.*

Синов ёки параметр	Жихоз ва/ёки усул
Тавсифи, ташқи кўриниши	Визуал текшириш
Радионуклиднинг бир хиллиги	Ярим парчаланиш даврини аниқлаш; альфа спектрометрия; бета спектрометрия; гамма рентгеноспектрометрия
Радиоимёвий бир хиллиги	Суюқлик хроматографияси, юпка қатламли хроматография
Радиоимёвий тозалик	Суюқлик хроматографияси, юпка қатламли хроматография
Кимёвий тозалик	Суюқлик хроматографияси, юпка қатламли хроматография
Радионуклид тозалик	Ярим парчаланиш даврини аниқлаш; гамма-рентгеноспектрометрия; альфа-спектрометрия; бета спектрометрия
Қолдиқ эритувчилар	Газ хроматографияси
Фармацевтик ёки физиологик параметрлар	рН, осмоляллик
Микробиологик тозалик	Бактериал эндотоксинлар, стериллик
Радиоактивликнинг миқдори, концентрацияси	Ионизация камераси
Солиштирма радиоактивлик	Суюқлик хроматографияси, ионизация камераси
Энантиомерик тозалик	Хирал хроматография

### 3-10. ҚАДОҚЛАШ

Бирламчи қадоқлаш материаллари препаратга мос бўлиши керак

### 3-11. ЁРЛИҚЛАШ

Агар радиофармацевтик препарат айнан бир жойда тайёрланса ва қўлланилса, радиофармацевтик препаратнинг бирламчи қадоқлаш ёрлиғи препаратнинг чинлигини кўрсатади ва кузатувчанликни таъминлайди. У тегишли миллий ва Европа конун ҳужжатларига мос келади.

Ёрликда одатда қуйидагилар кўрсатилади:

- препаратнинг номи/фаол модданинг номи ва/ёки унинг ҳаволаси;
- препаратга бир маъноли ҳавола (радиофармацевтик дори препаратининг партия рақами ёки санаси);
- иложи бўлса, тайинланган бирлик учун серия рақами (агар турли хилдаги серия рақамлари тайинланган бўлса);
- радиациянинг халқаро белгиси (“учбарг”).

Зарур бўлганда, ҳимояланган ёрлиғини беморга ҳавола қилишни (идентификация рақами ёки номини) ўз ичига олади.

Суюқ ва газсимон препаратлар учун контейнердаги умумий радиоактивлик ёки белгиланган сана ва ўлчанган

вақтдаги радиоактив модданинг бир миллилитрдаги концентрацияси, шунингдек, контейнердаги суюқлик миқдори ҳимояланган ёрлиғида кўрсатилади.

Қаттиқ (масалан, капсулалар каби) препаратлар учун кўрсатилган санадаги умумий радиоактивлик ва зарур бўлганда ўлчаш вақти кўрсатилади.

Ёрликлаш баъзи ҳолатларда, маҳсулотнинг ярим парчаланиш даври жуда қисқа (яъни 10 минутдан кам) бўлганлиги сабабли, препарат барча маълумотлар мавжуд бўлгунга қадар қўлланиладиган айрим ҳолатларда мослаштирилиши мумкин.

Бундан ташқари, ҳимояланган ёки ташқи қадоқ ёрлиғида қуйидагиларни кўрсатилади:

- мумкин бўлганда, ҳар қандай қўшимча моддаларнинг номи;
- ишлаб чиқарувчининг номи (тайёрланган жойи);
- юбориш усуллари;
- таъсир қилиш муддати ёки яроқлилик муддати;
- мумкин бўлганда ҳар қандай махсус сақлаш шартлари.

### 3-12. ЧИҚАРИШ

Юбориш учун яроқли радиофармацевтик препаратни чиқариш тўғрисидаги қарор, таҳлил натижаларининг спецификациялар ва уни тайёрлаш билан боғлиқ жараён маълумотларига, айниқса, назорат ва мониторинг жараёнидаги (масалан, зарралар, микроблар, атроф-муҳит) маълумотларга боғлиқ. Аммо радиофармацевтик препаратларнинг қисқа муддатли табиати туфайли, препаратнинг барча сифат кўрсаткичлари юбориш учун чиқарилган пайтида маълум бўлмаслиги мумкин. Чиқаришдан олдин бажарилиши керак бўлган тахлилий синовлар рўйхати 3-9-2-бўлимга мувофиқ белгиланади. Юбориш учун чиқариш ёзма шаклда барча зарур маълумотларни (тайёрлаш, сифат назорати, оғишларни баҳолаш ва бошқалар) кўрсатилган ҳолда амалга оширилади. Ушбу жараён хавфларни баҳолашга асосланган. Синов натижаларини, радиофармацевтик препаратни юборишдан олдин, техник жиҳатдан олиш имкони бўлмаган ҳолларда таҳлил натижаларини аввалгиларни ҳисобга олган ҳолда тадқиқ қилиш мақбул бўлади ва хавфларни баҳолашга асосланади. Масъул шахс томонидан препаратни юборишдан олдин текшириш ва чиқариш ҳужжатлар тўпламида ёзма равишда тасдиқланади.

Ёзма процедурада, шунингдек, препарат чиқарилгандан кейин синов натижалари қониқарсиз бўлса, масъул шахс томонидан бажарилиши керак бўлган ҳаракатлар (аниқланган вақтга қараб препарат фойдаланувчиларини қақариб олиш ёки уларга маълумот тақдим этиш) келтирилади.

Масъул шахс томонидан препаратнинг якуний кўриб чиқилиши ва якуний чиқарилиши ҳужжатлар тўпламида ёзма равишда тасдиқланади.

### 3-13. АРХИВ НАМУНАЛАРИ

Сотиш учун рухсат этилмаган препаратлар ҳолатида, архив намуналар барча синовлар тугаган кундан бошлаб 1 ой ёки препаратнинг яроқлилик муддати тугагандан кейин 1 ой, қайси бири узоқроқ бўлса шунга қараб сақланади. Агар битта флаконда дозаланган бўлса, архив намуналари бўлмаслиги мумкин. Бу ҳар қандай хавфни баҳолашда синчковлик билан эътиборга олинади. Техник жиҳатдан мумкин бўлган жойларда, худди шундай ёндашув кимёвий прекурсорларга ва бошлангич материалларга қўлланилади. Радиоактив нишонли ҳужай-

раларни тайёрлаш учун ҳеч қандай архив намуналари талаб қилинмайди.

#### **3-14. РАДИОНИШОНЛАНГАН ҚОН ҲУЖАЙРАЛАРИНИ ТАЙЁРЛАШ**

Ҳужайра манипуляцияси билан ишлаш ва радионишонлаш вақтида ҳужайраларнинг яшовчанлигини ва стериллигини сақлаб қолиш керак. Операторни ҳимоя қилиш биринчи даражадаги аҳамият касб этади ва оператор биологик ва радиацион хавфларга дуч келмаслиги керак.

##### **3-14-1. Қон ҳужайралари ва ҳужайра таркибий қисмларини радионишонлаш ва бирламчи донорга/беморга қайта инъекция қилиш учун йиғиш**

Қон ҳужайралари ва ҳужайра таркибий қисмлари уларнинг функцияларини сақлаб қолиш учун йиғилади (ортиқча центрифугалашдан сақланган ҳолда кенг тешикли игнадан фойдаланиш, аввалдан тегишли антикоагулянт билан қопланган шприцдан фойдаланиш, ортиқча центрифугаланишдан сақланиш). Аралашиб кетишнинг олдини олиш мақсадида контейнерлар бемор тўғрисидаги маълумот билан ёрлиқланади. Ҳужайраларни ажратишда фойдаланиладиган барча моддалар сифатига қўйилган талаблар агарда мавжуд бўлса, хусусий мақолаларда кўрсатилади. Хусусий мақола мавжуд ёки йўқлигидан қатъий назар *“Фармацевтикада қўлланиладиган субстанциялар” (2034)* умумий мақоласи қўлланилади. Тегишли қоидаларда кўзда тутилганидек, гетерологик ҳужайраларни қўллаш зарур бўлса, қўшимча чоралар кўрилиши мумкин.

Қон ҳужайралари таркибий қисмларининг ажратиши, тўкилиш ва/ёки ёрилиш пайтида (ёпиқ челақлар билан) сақлашни таъминлаш учун мўлжалланган центрифугани

талаб қилади. Ҳужайраларни нишонлаш учун фойдаланиладиган жиҳоз бир вақтнинг ўзида фақат битта процедура (битта бемор) учун қўлланилади ва бир марта фойдаланиладиган идишлар макбул танлов ҳисобланади. Турли беморларнинг намуналарига ишлов бериш қулай вақт оралиғи бўйича ажратилади ва идиш ва жиҳозларни қон орқали юқадиган патоген микроорганизмлар ва вирусларни йўқ қилишни таъминлайдиган тозалаш/дезинфекциялаш жараёнини ўз ичига олади.

##### **3-14-2. Ҳужайраларни радионишонлаш**

Кесишган контаминацияни, кесишган инфекцияни ёки қоннинг аралашиб кетишини, шунингдек, микроб билан контаминацияни олдини олиш учун эҳтиёт чоралари кўрилади. Радионишонлаш шароитлари ҳужайраларнинг яхлитлигини ва/ёки яшовчанлигини камайтирмайди. Якуний стерилизация қилиш мумкин эмаслиги сабабли ҳужайраларни радионишонлаш (радиоёрлиқлаш) асептик тайёрлаш сифатида қаралади (3-8 бўлимга қаралсин).

##### **3-14-3. Сифат назорати**

Идентификация, нишонлашнинг рентабеллигини ҳисоблаш ва ҳужайралар йиғилиши ёки тўпланишининг йўқлиги радиоактив нишонланган ҳужайраларни яроқлилигини чиқаришдан ва қайта инъекция/юборишдан аввал текшириш учун баҳоланади. Вақти-вақти билан ҳужайраларнинг яшовчанлиги/яхлитлиги текширилади.

Радиобирикмали қон ҳужайраларини тайёрлашни валидация қилиш ҳужайранинг турига қараб ҳужайранинг яшовчанлиги, морфологияси ёки функциясини текширишни ўз ичига олади. радиоактив нишонланган ҳужайраларни тайёрланган процедурасидаги ҳар қандай ўзгаришлар валидация қилинади.



## 5.20. ЭЛЕМЕНТАР АРАЛАШМАЛАР

5.20. Элементар аралашмалар .....	1795
-----------------------------------	------



## 5.20. ЭЛЕМЕНТАР АРАЛАШМАЛАР

Инсонлар учун қўлланиладиган фармацевтик дори воситаларининг техник хусусиятларини уйғунлаштириш бўйича Халқаро конференция (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH) дори воситаларидаги элементар аралашмалар бўйича ICH Q3D Қўлланмани қабул қилган.

Давлат фармакопеясида ушбу Қўлланма дори воситаларига (бу ерда ICH Q3D Қўлланмасида “дори воситалари” деб номланади) татбиқ этилади, лицензияланмаган маҳсулотлар ҳамда ушбу Қўлланманинг фойдаланиш доирасидан чиқарилган ҳолатлар бундан мустасно ҳисобланади. Қўлланмада дори воситаларида мавжуд бўлиши мумкин бўлган токсикологик хавфли элементлар учун фойдаланиш усулига мувофиқ, рухсат этилган суткалик доза (permitted daily exposure – PDE) белгиланган. Қўлланмада, шунингдек, ушбу аралашмалар учун PDE миқдори ортиб кетмаслигини таъминлайдиган дори воситалари ёки таркибий қисмларидаги аралашмаларининг концентрациясини аниқлаш учун айрим мақбул ёндашувлар белгиланган.

Ушбу Қўлланманинг кириш қисми ва қўлаш доираси қуйида келтирилган бўлиб, тўлиқ матн ICH веб-сайтида мавжуд.

Қўлланманинг қўлаш доирасига тозаланган оқсиллар ва полипептидлар (шу жумладан келиб чиқиши рекомбинант ёки рекомбинант бўлмаган манбалардан олинган оқсиллар ва полипептидлар), уларнинг ҳосилалари ва таркибий қисмлари бўлган маҳсулотларни ўз ичига олган (масалан, конъюгатлар), шунингдек, сунъий йўл билан олинган полипептидлар, полинуклеотидлар ва олигосахаридлардан ташкил топган дори воситалари ҳам Қўлланманинг қўлаш доирасига киритилган.

Ушбу Қўлланма ўсимлик препаратлари, радиофармацевтик препаратлар, вакциналар, ҳужайра метабо-

литлари, ДНК маҳсулотлари, аллерген экстрактлар, ҳужайралар, яхлит қон, шу жумладан, плазма ва плазма ҳосилаларини ўз ичига олган ҳужайра қон таркибий қисмлари ёки қон ҳосилалари, тизимли айланиш учун мўлжалланмаган диализат эритмалар ва терапевтик таъсир кўрсатиши мақсадида дори маҳсулоти таркибига киритилган элементларга татбиқ этилмайди. Қўлланма генга асосланган (ген терапияси), ҳужайралар (ҳужайра терапияси) ва тўқималарга (тўқима муҳандислиги) асосланган маҳсулотларга тааллуқли эмас. Айрим ҳудудларда ушбу дорилар илгор дори препаратлари сифатида танилган.

Қўлланма клиник синов босқичларида қўлланиладиган дори воситаларига тааллуқли эмас. Дори препаратлари савдоси ривожланиб боргани сайин, Қўлланмадаги тамойиллар янги дори препаратларида мавжуд бўлиши мумкин бўлган элементар аралашмаларни баҳолашда фойдали бўлиши мумкин.

Дори препаратлари таркибидаги элементар аралашмалар бир нечта манбалардан келиб чиқиши мумкин: улар синтез жараёнида шартли равишда қўшилган қолдиқ катализаторлар бўлиши ёки улар аралашмалар шаклида мавжуд бўлиши мумкин (масалан, қайта ишлов бериш жиҳозлари ёки контейнер/тиқинлаб беркитилдиган тизимлар билан ўзаро таъсирлашганда ёки дори препарати таркибий қисмларида мавжуд бўлиши). Элементар аралашмалар беморга ҳеч қандай терапевтик самара келтира олмаслиги сабабли, уларнинг препарат таркибидаги рухсат этилган миқдори мақбул чегараларда назорат қилиниши керак.

Дори препарати таркибидаги элементар аралашмалар рухсат этилган суткалик доза (PDE) дан ошмаса, ариза берувчидан, жараённинг имкониятларига қараб, чекловларнинг кучайтирилиши кутилмайди. Қўлланмада келтирилган PDE аҳоли соғлигини сақлаш мақсадида беморларнинг барча гуруҳлари учун мўлжалланган. Айрим ҳолларда, элементар аралашмаларнинг паст даражалари, агар заҳарланиш чегарасидан паст бўлган элементнинг ифлосланиш даражаси препаратнинг бошқа сифат кўрсаткичларига таъсир кўрсатса, (масалан, дори моддасининг катализ элементлари билан парчаланиши) ўринли деб ҳисобланиши мумкин.



## **5.21. АНАЛИТИК МАЪЛУМОТЛАРНИ ҚАЙТА ИШЛАШГА АСОСЛАНГАН ХЕМОМЕТРИК УСУЛЛАР**

5.21. Аналитик маълумотларни қайта ишлашга асосланган хеометрик усуллар .....	1799
1. Умумий аспектлар .....	1801
2. Хеометрик усуллар .....	1807



## 5.21. АНАЛИТИК МАЪЛУМОТЛАРНИ ҚАЙТА ИШЛАШГА АСОСЛАНГАН ХЕМОМЕТРИК УСУЛЛАР

Ушбу бўлим фақатгина маълумот учун наир этилмоқда. Бўлимнинг мақсади, зарур хеометрия амалиёти ва талаблари бўйича кўрсатмалар билан таъминлаш бўлиб, аналитик маълумотлар тўпламларни қайта ишлаш учун хеометрик усуллардан фойдаланишни кўзда тутувчи кириш қисми ҳисобланади.

### АТАМАЛАР ВА ТАЪРИФЛАР

Ушбу бўлимда келтирилган қуйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Аналитик маълумотларни тадқиқ этиш:** келажакдаги фаразларни яратиш учун қўйилмаган ёки яширин қонуниятларни аниқлаш жараёни.

**Априори** – ассоциатив қоидаларни қидириш учун кўпроқ машҳур бўлган алгоритмлардан бири. Анти-монотонлик хусусиятидан фойдаланган ҳолда катта миқдордаги маълумотни мақбул вақт ичида қайта ишлашга қодир.

**β-тақсимот** – зичлик функцияси қуйидаги кўринишда бўлган эҳтимоллик тақсимоти:

$$f(x; u, v) = \frac{1}{B(u, v)} x^{u-1} (1-x)^{v-1},$$

бу ерда  $u > 0$ ,  $v > 0$ -шакл параметрлари (эркинлик даражалари);  $B$  - бета функция:

$$B(u, v) = \int_0^1 t^{u-1} (1-t)^{v-1} dt;$$

$\gamma$  -  $B(u, v)$  бета тақсимотнинг квантили ва у  $\beta_{u, v; \gamma}$  орқали белгиланади ва бу  $\beta_{u, v; \gamma}$  квантил бета тақсимотнинг  $F$  тақсимот функцияси  $\gamma$  га тенг қийматни қабул қиладиган  $q$  аргумент қийматидир, яъни;

$$F(x; u, v) = \int_0^x f(x; u, v) dx = \gamma.$$

**Бегона қиймат** – бу қиймат миқдорий маълумотлар тўпламида статистик жиҳатдан қолганларидан фарқ қиладиган қийматни англатади. Шунингдек, у муҳим бўлган танланмага ҳам тегишлидир. Бегона қийматлар учун махсус статистик тадқиқотлар қўлланилиши мумкин.

**Билвосита прогноз** – кўп ўлчовли модел ва кузатув маълумотлари асосида жавоб қийматини баҳолаш жараёни.

**Биттадан намунани четлатувчи (Leave-subset out)** – “Биттадан намунани четлатувчи” процедурасида янги маълумотлар тўпламини яратиш учун маълумотлар тўпламидан танланмалар қисм тўплами чиқариб ташланади.

**Боглиқ ўзгарувчи** – шунингдек, жавоб, регресс: бир ёки бир нечта бошқа параметрларга (одатда  $Y$ -маълумотлар) эмпирик математик муносабатда ёки расмий (аниқ) боғланган ўзгарувчи.

**Боглиқсиз ўзгарувчи** – бошқа параметрларга математик муносабатлар орқали боглиқ бўлган кириш ўзгарувчи (одатда  $X$ -маълумотлар).

**Бутстрэп, бутстрэппинг (боглаш)** – ички ресурслардан фойдаланган ҳолда ташқи таъсирсиз такрорлаш ва ўзини ўзи қўллаб-қувватлаш тамойилини ўз ичига олган баъзи усул ва жараёнларнинг номи.

**Варимакс-буриш** – факторларни аналитик ортогонал буриш бўлиб, катта факторлар юкламасини ва катта хос қийматларни орттиргани ва кичик факторларни камайтиргани сингари факторлар юкламалари квадратларининг дисперсиясини максималлаштиради.

**Декомпозиция** – бу масаланинг тузилишидан фойдаланадиган ва битта катта масаланинг ечимини ўзаро боглиқ бўлса ҳам, аммо содда бўлган кичик масалалар ечими билан алмаштиришга имкон берадиган илмий усул.

**Евклид ўлчови (Евклид масофаси)** – бу геометрияда юзга келадиган табиий масофа функциясидир ва бу нуқталар орасидаги масофанинг интуитив хусусиятларини акс эттиради.

**Ўриқиш** – бу модел учун маълумотлардаги жуда кўп ўзгарувчанликни тавсифлаш тенденциясидир. Шунинг учун кетма-кет асосий тузилмага қўшимча равишда баъзи шовқинлар ёки номасъум ўзгарувчанлик ҳам ҳисобга олинади ва ишончсиз прогнозлар ҳосил қилинади.

**Инициализация** – яратиш, фаоллаштириш, ишга тайёрлаш, параметрларни аниқлаш. Дастурни ёки қурилмани фойдаланишга тайёр ҳолга келтириш. Ушбу атама дастурий таъминот учун ҳам, аппарат учун ҳам ишлатилади.

**Интерференция** – моддалар, физик ҳодисалар ёки танланган аналитик усул билан ўлчанадиган мақсадли аналитдан фарқ қиладиган асбоб хатоликларининг ўзаро таъсири. Агар интерференция йўқолмаса ёки аналитга нисбатан боглиқсиз ёки тасодифий равишда ўзгармаса, у ҳолда аналит ва интерференция ўртасида чалкашлик хавфи пайдо бўлиши мумкин.

**Калибрлашнинг стандарт хатолиги** – параметрлар сонини ҳисобга олинганда аниқлик баҳоси учун прогноз хатоликлари квадратлари йигиндисининг функцияси:

$$SEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_b)^2}{n - p}}$$

бу ерда  $n$  - ўрганилаётган тўпламдаги намуларнинг сони,  $p$  - моделдаги параметрлар сони бўлиб, намуна маълумотлари билан баҳоланади,  $i$  - танланма учун калибрланган қиймат,  $y_i$  -  $i$  - танланма учун кузатилган қиймат.  $p = m + 1$  ўзгарувчили  $m$  билан кўплик регрессияда ( $m$  ўзгарувчининг ҳар бири учун 1 та коэффициент ва 1 та чизикли сегмент)

**Кесишган текишириш, кросс-валидация ёки кесишган валидация** – бу прецедентлар томонидан ўргатилган алгоритмларнинг умумлаштирувчи қобилиятини эмпирик баҳолаш процедураси.

**Коллинеар/ноколлинеар** – агар векторларнинг камида биттаси бошқа векторларнинг чизикли комбинацияси кўринишида ифодаланиши мумкин бўлса, векторлар оиласи коллинеар бўлади. Демак, векторлар

оиласи ноколлинеар бўлади, агар бу векторларнинг биронтаси ҳам бошқа векторларнинг чизиқли комбинацияси кўринишида ифодаланиши мумкин бўлмаса.

**Компонент (ёки фактор, яширин ўзгарувчи):** хемометрияда: асосий, кузатилмайдиган, ўлчанмаган, ўлчанадиган ўзгарувчилар тўпламининг дисперсиясига олиб келадиган фараз қилинган (гипотетик) ўзгарувчи. Ўзгарувчилар бу факторларнинг чизиқли комбинацияси кўринишида ифодаланиб, бу факторлар бир-бири билан боғлиқ эмас деб, фараз қилинади.

**Лабораториянинг стандарт хатолиги** – нима татиби қилиниши мумкинлигига боғлиқ ҳолда оралиқ аниқлик ёки унумдорликка тааллуқли.

**Маълумотни интеллектуал таҳлили** – номаълум боғланишлар ва қонуниятларни априорлик билан аввалдан аниқлаш мақсадида маълумотларнинг катта тўпламини йиғиш, ўрганиш ва моделлаштириш жараёни.

**Марказлаш** – Маълумотлар тўплами ҳар бир ўзгарувчининг ўртача қийматини ҳисоблаш ва маълумотларнинг таққосланишини ҳамда изоҳланишини осонлаштириш учун ўзгарувчиларнинг ҳар бир устунидан ўртача қийматни айлариш орқали ўртача қиймат бўйича марказлаштирилади.

**Маҳаланобис масофаси** – евклид масофаси тушунчасини умумлаштириб, тасодифий ўзгарувчилар векторлари орасидаги масофани ўлчаши. Маҳаланобис масофаси ёрдамида маълум ва номаълум намуна ўртасидаги ўхшашликни аниқлаш мумкин.

**Миқдорлар ёки факторли миқдорлар коэффициентлари** – танланманинг янги координаталар системасидаги координаталари бўлиб, улар асосий компонентлар орқали аниқланади. Бу миқдорлар ўзгарувчиларни алмаштирганда танланмалар бир-бири билан қандай боғланганлигини кўрсатади.

**Миқдор (меъёрлаштирилган)** –  $i$ -танланманинг  $j$ -қиймати  $t_{ij}$  нинг қийматлар матрицасининг нормасига бўлинмаси:

$$|t_{ij}| = \frac{t_{ij}}{\sqrt{\sum_{j=1}^p t_{ij}^2}}$$

бу ерда  $p$  – моделдаги параметрлар сони.

**Назорат қилинадиган мустақил ўрганиш** – синфлар ёки қийматлар орқали белгиланган моделлаштириш маълумотларига тааллуқли.

**Назорат қилинмайдиган (текиширилмайдиган) ўрганиш** – бошланғич шартларсиз маълумотлар таҳлилга тегишли.

**Намуна** – маълумотлар қийматлари йиғиладиган текишириш учун ажратилган объект, кузатиш ёки индивид.

**Намунанинг хусусиятлари** – танланма элементларининг сон ёки сифат белгилари.

**Намунани ажратиши** – бош тўпладан унинг хоссаларини баҳолаш учун унинг бирор қисмини ажратиш жараёни.

**Объектларни алоҳида назорат қилиш** – “Объектларни индивидуал назорат қилиш” процедурасида янги маълумотлар тўпламини яратиш учун бир вақтда маълумотлар тўпламидан фақат битта намуна чиқариб ташланади.

**Ортогоналлик** – бу киритилган скаляр маҳсулот билан чизиқли бўшлиқлар учун перпендикулярликнинг умумлаштирилиши бўлган тушунча.

**Ортогонал** – агар иккита векторнинг скаляр кўпайтмаси 0 га тенг бўлса, улар ортогонал бўлади.

**Ортонормал векторлар** – ортогонал ва нормалланган (бирлик узунликка эга) векторлар.

**Охиригача зўриқмаслик** – тескариси зўриқиши.

**Прогнозлашнинг ўртача квадратик хатолиги** – аниқлик баҳолаш учун прогноз хатоликлари квадратлари йиғиндисининг функцияси:

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}}$$

бу ерда  $\hat{y}_i$ - танлама тўпламидан олинган  $i$ -танланма учун кутилаётган қиймат,  $y_i$  -  $i$ -танланма учун кузатилган қиймат,  $n$  - намуналар сони

**Қайта намуналаш** – дастлабки маълумотлар тўпладан тасодифий равишда қисм группа ажратиши ва қайта гуруҳлаш жараёни. Бу жараён хусусиятларни ва тегишли хатоликларни қайта-қайта ҳисоблайдиган оптималлаштириш/валидация процедуралари пайтида юз беради. Оддий мисоллар сифатида кросс валидация ва бутстрэпинг ҳисобланади, бу маълумотларни қайта намуналаш орқали танламаларни кетма-кет баҳолашни ҳосил қилади.

**Қайта танлаш** – намуналарни қайта ишлатиш (Қайта намуналашга қисмига қаралсин).

**Қолдиқлар:** модел томонидан ҳисобга олинмайдиган оғиш ёки прогноз қилинган ва назорат қийматлари ўртасидаги оғиш.

**Сунъий нейрон тармоғи** – нейрон тармоғи тирик организмнинг нерв ҳужайралари тармоқлари – биологик нейрон тармоқларини ташиқил этиши ва ишлаш тамойилига асосланган математик модел, шунингдек унинг дастурий ёки аппарат таъминоти.

**Центроидлар** – кластерларнинг тортишиши марказлари. Ҳар бир центроид – бу вектор бўлиб, унинг элементлари кластердаги барча ёзувлар бўйича ҳисобланган мос келадиган хусусиятларнинг ўртача қийматларини акс эттиради. Кластер маркази унинг центроидига силжиди, ундан сўнг центроид янги кластернинг марказига айланади.

**Ўзгарувчи** – намунанинг баҳолаш мумкин бўлган хусусияти (ифодалаш, тавсифлаш, белги, хосса, характеристика).

**Ўз-ўзини юклаш** –  $N$  ҳажмли танланма тўпламлар сони бўлиб, худди шу  $N$  ҳажмли дастлабки танланмалар тўпладан танланмаларни алмаштириш орқали тасодифий танлаш орқали ҳосил қилинади.

**Фактор** – компонент қисмига қаралсин.

**Ҳотеллинг  $T^2$  статистикаси** –  $t$ - статистиканинг кўп ўлчовли кўриниши. Умуман олганда, ушбу статистикадан маълумотлар тўпламининг кўп қиррали вектори ўртача қийматининг маълум қийматга эга ёки йўқлигини текишириш учун ёки ўзгарувчиларнинг ўртача қийматларини таққослаш учун фойдаланиш мумкин.  $T^2$  статистикаси, шунингдек, кўп ўлчовли маълумотлар тўпламидаги бегона қийматларни аниқлаш учун фойдаланилади. Хотеллинг  $T^2$  статистикаси ёрдамида кўп ўлчовли статистик текишириш ўтказиши мумкин. Эллипсдан ташқаридаги нуқталарни мумкин бўлган





Тегишли математик таъомиллар йиғирманчи асрнинг бошларидаёқ ишлаб чиқилган, аммо хемометрия рақамли технологияларнинг ривожланиши ва математик алгоритмлар ишлаб чиқилишининг ривожланиши билан юкори чўққига кўтарилди. Кўпгина услуб ва усуллар моделлаштирилган геометрик маълумотларнинг тузилишига, трансформацияси ва моделлаштиришга асосланган. Кейинчалик математик ва назарий ишланмалар бирлаштирилган.

#### 1-1-4. Хемометрияга кириш

Хемометрияда қизиқилаётган хусусият фақатгина ўлчанадиган намуналарни ўз ичига олган ахборотлар нуқтаи назаридан баҳоланади. Алгоритмлар тўғридан-тўғри маълумотлар тўпламига қўлланилади, қизиқилаётган маълумотлар моделлар (моделлаштириш ёки калибрлаш босқичи) ёрдамида ажратиб олинади. Хемометрик маълумотларнинг кўп ўлчовли таҳлилини ўтказиш билан боғлиқ бўлиб, одатда кўпгина бошқа статистик моделларга нисбатан маълумотлар тақсимооти ҳақидаги фарзга боғлиқлиги кам бўлади, чунки у камдан-кам ҳолларда гипотезани текширишни ўз ичига олади. Моделлаштириш жараёнида қизиқиш хусусиятларининг энг сезгир ўзгаришлари кучайиши мумкин, шу билан бирга, таъсир килувчи омилларнинг аҳамиятсиз ўзгариши, уларнинг пайдо бўлишидан қатъий назар, яъни физикавий, кимёвий, экспериментал ёки инструментал ўзгарувчанлик шовқин даражаси минимумига келтирилади.

Хемометрияда модел – бу физика, кимё ва бошқа турдаги ҳодисаларнинг расмий ёки соддалаштирилган тасаввури бўлибгина қолмай, у прогноз қилиш усули ҳисобланади. Хусусиятни прогноз қилиш моделининг лаёқати, унинг бажариш самарадорлиги нуқтаи назаридан баҳоланиши керак. Энг яхши модел ёки калибрлаш қизиқиш хусусиятларини энг яхши баҳолашни таъминлайди. Фойдали модел, масалан, қарор қабул қилишда ишончли ва фойдаланилиши мумкин бўлган моделдир. Қарорларни қабул қилиш жараёнида, моделини танлаш баҳолаш мақбул, ишончли ва яхши тушунилган процедураларга асосланган бўлиши керак.

Бир ўлчамли таҳлилда тизимдаги ажратилган ўзгарувчилар алоҳида таҳлил қилинади. Бироқ, аслида тизимлар жуда мураккаб бўлади, чунки танланган ўзгарувчилар орасида ўзаро таъсир ва комбинацион эффектлар ҳодисаси кечади, шунинг учун уларни ажратиш мумкин эмас. Маълумотларнинг кўп омилли таҳлилида бир вақтнинг ўзида кўп сонли ўзгарувчиларга ишлов берилади ва ички ёки танланган маълумотлар ўртасидаги боғланиш (одатда матрицалар билан) мос маълумотларни очиш учун қайта тартибланиши лозим. Кўп ўлчовли усулларда маълумотларнинг изоҳланган қисми учун максимал ҳисобга олиш учун дастлабки маълумотлар кўпинча қизиқли тарзда бирлаштирилади ва идеал ҳолатда фақат шовқин моделлаштиришсиз қолади. Тўғри танланган модел бўйича янги прогноз қийматларини қимматга тушадиган ва кўп вақт талаб қиладиган ўлчовлар ўрнида фойдаланиш мумкин.

Одатда, асосий компонентларни таҳлил қилиш (PCA), асосий компонентлар регрессияси (PCR) ёки энг кичик квадратлар регрессияси (PLS) каби проекция услублари тавсия қилинади. Шунга қарамай, йиғилган маълумотлар режалаштирилган тажриба орқали ёки тасодифий равишда олинганлигига боғлиқ равишда ёндашув турлича бўлади. Режалаштирилган маълумотлар матрицаси

ёрдамида ўзгарувчилар тузилиши бўйича ортогонал бўлади, шунинг учун аънавий ярим қизиқли статистик усуллар ички маълумотларни тасвирлашда яхши мос келади. Бироқ, режалаштирилмаган маълумотлар матрицасида ўзгарувчилар тузилиши бўйича камдан-кам ортогонал бўлади. Улар кўпинча ёки қисман коллинеар бўлиб, кўп ўлчовли маълумотлар таҳлилин қўллашга имкон беради.

#### 1-1-5. Маълумотларнинг сифат ва миқдорий таҳлили

Маълумотларнинг сифат таҳлилин тадқиқот ва назорат қилинмайдиган қисмларга ажратиш мумкин. Бунда янги тизимдан олинган маълумотлар таҳлил қилиниши керак бўлган назорат қилинмайдиган таҳлил ва синф-ёрликлари прогнози назорат қилинадиган таҳлил асосида тавсифланади.

##### Назорат қилинмайдиган таҳлил

Маълумотларнинг таҳлилин тадқиқ қилишда, гипотезани куриш мақсадида маълумотларни йиғиш, мос таҳлилий усулларни танлаш, танлама схемаси учун ҳамда шу турдаги жорий ва келгуси маълумотларнинг кўп ўлчовли таҳлилин қандай ўтказиш мумкинлигини аниқлаш учун кўп ўлчовли асбоблардан фойдаланилади. Биринчи тадқиқот даволаниши тугатилганидан сўнг, таснифлаш иккинчи даражали даволаш кўринишида амалга оширилиши мумкин. Бунда танламалар муайян гуруҳларга ёки синфларга бирлаштирилади.

##### Назорат қилинадиган таҳлил

Таснифлаш – бу моделини куриш учун фойдаланиладиган танламаларни бир хил синфга тегишли ёки йўқлигини аниқлаш жараёнидир. Агар номаълум танлама муайян бир моделга яхши мос келса, у ҳолда ушбу синфнинг аъзоси дейилади. Кўпгина таҳлилий вазифалар шу тоифага мос келади. Масалан, материаллар сифати, физикавий даражаси ва бошқа хусусиятлари бўйича сараланиши мумкин. Идентификация синови – бу махсус ҳолат бўлиб, номаълум танламалар махсус стандарт материаллар билан бевосита таққослаш ёки билвосита баҳолаш, масалан, хемометрик моделлар ёрдамида таққослаш мумкин.

Бошқа томондан, маълумотларнинг миқдорий таҳлили, асосан уларни калибрлашдан иборат бўлиб, келгусида янги ва номаълум танламаларга бевосита татбиқ этилади. Калибрлаш баҳоланиши керак бўлган хосса (масалан, концентрация) ва ўлчанадиган параметрлар ўртасидаги математик боғланишни прогноз қилишдан иборат.

#### 1-2. ЗАРУП ХЕМОМЕТРИЯ АМАЛИЁТИ

Ушбу бўлимда қуйидаги қайдлар қўлланилади:

$X, Y$  - маълумотлар тўплами

$X$  - боғлиқсиз (эркли) ўзгарувчи

$Y$  - боғлиқли (эрксиз) ўзгарувчи

$X, Y$  - матрицалар

$x, y$  - векторлар

$x, y$  - скаляр қийматлар

$i, j$  - индекслар, баллар

$x_i, y_j$  -  $X$  векторнинг қиймати

$x_{ij}$  -  $X$  матрицанинг  $i$ -сатр ва  $j$ -устун қийматлари

$X^T$  - транспозицион  $X$  матрица

$X^{-1}$  -  $X$  матрицанинг тескари матрицаси (агар у мавжуд бўлса)

$\bar{X}$  -  $X$  матрицанинг ўртача маркази

$\hat{X}$  -  $X$  матрицани баҳолаш

$|X|$  -  $X$  матрица (квадрат)нинг аниқловчиси

$\|x\|$  -  $x$  векторнинг меъёри

$b$  - регрессия тенгламасининг коэффициенти

$e$  -  $X$  нинг қолдиғи

$f$  -  $Y$  нинг қолдиғи

**1-2-1. Регрессия учун аҳамиятли рақамлар** Микдорий таҳлилда, регрессион моделни қуриш эркил ўзгарувчи ( $X$ ) ва эркин ўзгарувчи ( $Y$ ) ларга мос келувчи математик боғланишларни танлашни ўз ичига олади. Боғлиқсиз маълумотлар, сигналлар тўпламини ифодалаши мумкин, яъни калибрлаш танламалари каторидан олинган жавоблар, бу вақтда боғлиқ маълумотлар бизни қизиқтираётган калибрлаш танламаларининг хусусиятлари қийматига мос келиши мумкин. Регрессион моделни ички ва ташқи синовлар тўпламлари орқали текшириш мақсадга мувофиқдир. Ички синов тўплами калибрлаш маълумотларида қайта танлама олиш ва моделни тасдиқлаш учун дастлаб калибрлашдан чиқариб ташланган танламаларни қўллаш орқали моделни яратиш (ёки калибрлашга эришиш) учун фойдаланиладиган танламалардан иборат. Ички синов тўпламидан фойдаланиш, бу моделни оптималлаштириш ва моделни танлашнинг бир қисмидир. Ташқи боғлиқсиз синовлар тўплами модел ўрнатилганидан сўнг мавжуд бўладиган маълумотлардан ташкил топади ва шундай қилиб, ташқи танланган синовлар кучли модел бўлиб, келгуси маълумотларни таҳлил қилиш учун ишончли эканлигини текширади.

**1-2-1-1. Прогнознинг ўртача квадратик хатолиги**

$X$  ва  $Y$  ўртасидаги боғлиқлик олинган иккала  $x$  ва  $y$  қийматлари йиғилган ва аниқ маълум бўлган танламаларнинг умумий тўплами (калибрлаш тўплами) орқали ўрганилади. Иккинчи (ҳақиқий) танламалар тўплами (валидация тўплами) учун у нинг прогноз қиймати у нинг стандарт қиймати билан солиштирилади. Натижада прогноз хатолиги юзага келади, ундан, прогнознинг ноаниқ ўлчови бўлган хатоликнинг дисперсиясини ҳисоблаш мумкин бўлади ва у прогнознинг ўртача квадратик хатолиги ( $RMSEP$ ) дейилади. Ушбу қиймат орқали янги танламалар учун у нинг қийматини прогноз қилишда қутилиши мумкин бўлган ноаниқлик баҳоланади. Моделлаштириш жараёнида статистик хатоларни тақсимлашга оид тахминлар келтириб чиқарилмаганлиги сабабли, прогноз хатоси, прогноз қилинаётган қийматлар тўғрисида муҳим статистик интервалга ҳисобот бериш учун фойдаланиш мумкин эмас.

Шунга қарамай, калибрлаш ва валидация танлама тўпламлари келажакдаги танламаларнинг репрезентативи

бўлган ҳолларда,  $RMSEP$  хатоларни яхши баҳоловчи ҳисобланади.

Прогноз қилинган  $y$  - қийматлар учун ишонч оралиғи  $\pm n \times RMSEP$  га тенг бўлади,  $n$  оператор томонидан белгиланади. Умумий танланма  $n = 2$ . Бу танланма муайян таҳлил усулининг талабига боғлиқ бўлади. Хемометрик моделлар аниқ бир бирликка келтирила-диган маълумотларни ва тажрибаларни ўтказиш учун қўлланиладиган бошқа стандарт усулларга нисбатан анча аниқ бўлиши мумкин. Бу одатда NIR ва PLS орқали сув таркибини аниқлашда кузатилади, бунда ярим - микро аниқлаш бўйича титрлаш усули (2.5.12) стандарт усул ҳисобланади.

**1-2-1-2. Калибрлашнинг стандарт хатолиги ва аниқлаш коэффициенти.**

Калибрлашнинг маълумотларга қанчалик мос эканлигини баҳолаш учун ёрдам берадиган сифат кўрсаткичларини ҳисоблаш мумкин. Бундай статистик ифодалардан икkitаси, бу калибрлашнинг стандарт хатолиги ( $SEC$ ) ва детерминация коэффициентидир ( $R^2$ ).

$SEC$  боғлиқ бўлган ўзгарувчилар каби бир хил бирликлар ва моделлаш хатоси даражасини акс эттиради, аммо келажакда прогноз қилиш хатоларини баҳолаш учун фойдаланилмайди. Ушбу калибрлаш маълумотларга мос тенгламадан фойдаланиб топилган қиймат мўлжалдаги қийматни ҳисоблаш учун етарлича аниқ ёки аниқ эмаслигини кўрсатади. Амалиётда  $SEC$  ни стандарт усул хатолиги билан таққослаш лозим (*Лабораториянинг стандарт хатолиги* ( $SEL$ ), атамалар ва таърифларга қаралсин). Моделлаштириш танламалардаги тегишли барча тўсиқлар ҳисобга олинмаса ёки бошқа физик ҳодисалар иштирок этган вақтда, одатда,  $SEC$   $SEL$ дан катта бўлади.

Детерминация коэффициенти ( $R^2$ ) ўлчовсиз кўрсаткич бўлиб, калибрлаш маълумотларга қанчалик яхши мос келишини аниқлайди.  $R^2$  0 дан 1 гача бўлган қийматларни қабул қилади. Агар унинг қиймати 0 га яқин бўлса, у ҳолда калибрлаш маълумотлари стандарт қийматлар билан боғлиқ эмаслигини билдиради. Агар детерминация коэффициенти ошиб борса, у ҳолда  $X$  нинг маълумотлари стандарт қийматларни кўпроқ ва аниқроқ прогноз қила олади. Агар боғлиқсиз ўзгарувчилар сони биттадан кўп бўлса, у ҳолда  $R^2$  нинг ўзини эмас, балки тўғирланган  $R^2$  дан фойдаланишга тўғри келади. Чунки модел дисперсиясининг улуши ошмаса ҳам, моделда боғлиқсиз ўзгарувчилар сони ошади.

**1-2-2. Бажарилиш босқичлари**

Хемометрик усулларнинг бажарилиши таҳлил қилинаётган тизимнинг муайян талабларига боғлиқ равишда ҳолатдан-ҳолатга ўзгариб боради. Режалаштирилмаган маълумотлар тўпламини таҳлил қилишда қуйидаги умумий ёндашувларни назарда тутиш лозим бўлади:

– тадқиқот вазифасини шакллантиришда маълумотларни тўплашнинг аниқ мақсадини ва қутилаётган таҳлил натижасини белгилаш;

– маълумотларнинг келиб чиқиши ва мавжудлигини текшириш. Маълумотлар тўплами ўрганилаётган ўзгарувчи(лар) ёки хусусият(лар) нинг ўзгарувчанлигини қамраб олиши керак;

– агар мавжуд бўлган маълумотлар қутилаётган ўзгаришни қамраб олмаса, бўшлиқни тўлдирадиган танламаларни тайёрлаш ва ўлчаш;

– ўзгарувчиларни танлаш: баъзида ўзгарувчиларни тўғри танлаш юқори барқарорликни ва модел аниқлигини оширади;

- дастлабки маълумотларни тубдан ўзгартириш ва олдиндан математик қайта ишловдан ўтказиш;
- калибрлаш ва валидация қилиш орқали моделни ишлаб чиқиш;
- моделни муҳокама қилиш ва янги танламалар ва маълумотларда ишга яроқлилигини текшириш;
- усулнинг жорий фармацевтикада фойдаланилиши ва талабларга мослигини тасдиқлаш.

### 1-2-3. Маълумотларни кўздан кечириш

#### 1-2-3-1. Намуна сифати

Намуналарни синчковлик билан танлаш аналитик маълумотлар ичидан фойдали маълумотларни ажратиб олиш эҳтимолини оширади. Ҳар доим тажриба режасига мос танланган ўзгарувчилар ва параметрлар фаол мослаштирилиб борилганда натижаларнинг сифати оширилади. Тажриба режасида (тажрибавий режа ҳам дейилади, DoE), танламалар ўртасидаги тизимли ва бошқариладиган ўзгаришларни нафақат таҳлилчи учун, балки тўсиқлар учун ҳам фойдаланилиши мумкин. Моделлаштиришда умумий мулоҳазалар танламаларни етарлича тавсифлаш учун қайси ўзгарувчилар зарурлигини, қайси танламалар бир-бирига ўхшашлигини ва маълумотлар тўпламида тегишли кичик гуруҳларнинг мавжудлигини ўз ичига олади.

#### 1-2-3-2. Маълумотлар жадвали. Геометрик тасвир

Намуна реакцияси сигнал интенсивлиги ( $X$ -маълумотлар) билан боғлиқ бўлган рақамли қийматлар гуруҳининг натижасидир, яъни боғлиқ бўлмаган ўзгарувчилар. Аммо, шуни таъкидлаш керакки, математик таърифларга кўра, ушбу ўзгарувчилар чизикли боғлиқсиз бўлиши (яъни, ортогонал) талаб этилмайди. Ушбу қийматлар маълумотлар жадвалида энг яхши тарзда намоён этилади ва келишув бўйича ҳар бир танлама маълум бир маълумот катори билан боғланади. Бундай каторлар жамланмаси матрицани ташкил этади, бунда устунлар ўзгарувчилардир. Кейин танламалар уларнинг хусусиятларини акс эттирувчи маълум хусусиятлар билан, яъни физикавий ёки кимёвий хусусиятлар ёки хусусиятларнинг қийматлари билан боғланиши мумкин ва бу маълумотлар одатда  $Y$ -маълумотлар, яъни боғлиқ бўлган ўзгарувчилар деб, номланади. Танламанинг реакция матрицасига ушбу қийматлар устунини қўйиш ва шу билан жавоб ҳамда ҳар бир танламанинг белгиларини бирлаштириш мумкин.

$n$  та объектлар  $m$  ўзгарувчилар билан тавсифланганда маълумотлар жадвали  $n \times m$  матрицага тўғри келади.  $m$  ўзгарувчининг ҳар бири объектларга мос келадиган  $n$  та маълумот қийматларини ўз ичига олган вектор қўринишида бўлади. Шундай қилиб, ҳар бир объект ўзининг  $m$ -координатли қийматлари билан ифодаланувчи  $m$ -ўлчовли фазода нуқта сифатида акслантирилади ( $m$ -ўқда ҳар бир ўзгарувчи учун 1 қиймат).

#### 1-2-3-3. Маълумотларни дастлабки баҳолаш

Маълумотларнинг кўп ўлчовли таҳлилини амалга оширишдан олдин намуналарнинг реакция сифати истакка кўра статистик асбоблар орқали баҳоланиши мумкин. График асбоблар маълумотларни дастлабки визуал баҳолаш учун тавсия этилади, масалан, маълумотларнинг тақсимиётини баҳолаш учун ўзгарувчилар учун графиклар ва/ёки гистограммлар, корреляцияни аниқлаш учун тарқоқлик диаграммалари. Тавсифловчи статистикалар кўп ўлчовли таҳлилни бошлашдан олдин ҳар бир ўзгарувчини тезкорлик билан баҳолаш учун фойдалидир. Масалан, ўртача қиймат, стандарт четланиш, дисперсия, медиана, минимум, максимум ва қуйи ва юқори

квartilлар маълумотларни баҳолашда ва қийматларни топишда ҳамда бегона қийматлар, шунингдек, нормалдан оғишиш ёки асимметрияда ҳам фойдаланилади. Ушбу статистикалар маълумот жадвалида метърдан четга чиқишни аниқлайди ва ўзгариш фойдалими ёки йўқми кўрсатади. Икки томонлама статистикалар, масалан, корреляция, иккита ўзгарувчиларнинг ўзгаришлари маълумотлар жадвалида қандай корреляцияда бўлишини ифодалайди. Ушбу статистик маълумотларни тасдиқлаш маълумот жадвалининг ўлчамини кичрайтириш учун ҳам фойдалидир, чунки улар ортикчаликдан қочишга ёрдам беради.

#### 1-2-3-4. Бегона қийматлар

Бегона қиймат - бу модел томонидан яхши тавсифланмаган намунадир. Келиб чиқишига кўра бегона қийматлар  $X$  ёки  $Y$  бўлиши мумкин. Улар дастлабки маълумотларга қутилмаганда тўқинлик қилишида ёки нотўғри ўлчашда намоён бўлади. Қутилаётган қийматдан кескин фарқ қилувчи башорат қилинган маълумотлар моделлаштириш процедурасининг яроқлилигини шубҳага қўяди ва бошланғич маълумотлар диапазонини қамраб олади. Прогноз қилиш режимида бегона қийматлар қурилмалар ва намуналарнинг ўзаро таъсири ёрдамида ўзгариши ёки маълумотлар модел доирасидан четга чиқиши натижасида рўй бериши мумкин. Агар янги манба ўзгарувчанлиги тасдиқланса ва ўринли бўлса, у ҳолда тегишли маълумотлар муҳим маълумотлар манбаи ҳисобланади. Мавжуд калибрлашни кучайтиришни (янгилашни) талаб қиладими ёки уларни жараён билан боғлиқ эмас (операторнинг хатоси) деб инкор этишни аниқлаш учун тадқиқот олиб борилиши тавсия этилади. Таснифлаш жараёнида бегона қиймат синови ҳар бир синф учун алоҳида олиб борилиши керак.

#### 1-2-3-5. Маълумотларнинг хатолиги

Маълумотларнинг хатолик турлари белгиларнинг стандарт қийматларидаги тасодифий хатолик, йиғилган реакция маълумотларидаги тасодифий хатолик ва улар орасидаги муносабатларнинг тизимли хатоликларини ўз ичига олади. Калибрлаш маълумотлар хатоликларининг манбаи муайян муаммодир, масалан, стандарт усулнинг хатоликлари ёки танламаларнинг бир хил тақсимланмаганлиги ёки калибрлаш жамланмасидан олинган танламаларнинг репрезентатив бўлмаслигидир. Калибрлаш жараёнида моделни танлаш, одатда аналитик услуб билан моделлаштирилган дисперсия ёки хатоликнинг кичик бўлишини ҳисобга олинади. Лекин, бу хатолик стандарт усулларнинг хатолигидан сезиларли даражада катта ёки аксинча бўлса, буни баҳолаш қийин.

#### 1-2-3-6. Дастлабки қайта ишлаш ва ўзгарувчиларни танлаш.

Қайта ишланмаган маълумотлар таҳлил учун қулай бўлмаслиги мумкин ва одатда, физик ва кимёвий маълумотларни ажратиб олинишини яхшилаш мақсадида хемометрик ҳисоблашларни бажаришдан аввал уларга олдиндан ишлов берилади.

Тўсиқлар, масалан, фон эффектлари, асосий линияларнинг силжиши ва ўлчашларни ҳар хил шароитда амалга оширилиши, кўп ўлчовли усулларда маълумотларни танлаш учун тўқинлик қилиши мумкин. Шунинг учун, бундай тўсиқлар ҳосил қилувчи шовқинлар таъсирини дастлабки қайта ишлов бериш орқали пасайтириш муҳим ҳисобланади.

Моделлаштиришни такомиллаштириш учун кўп ўлчовли маълумотларни таҳлил қилишдан олдин дастлабки ишлов бериш учун  $X$ -маълумотларга, шунингдек,  $Y$ -маълумотларга кенг қўламли ўзгаришлар

(масштаблаш, текислаш, нормаллаштириш, ҳосилалар ва бошқалар) қўлланилиши мумкин. Ушбу ўзгартиришларнинг асосий мақсади маълумотлар тўпламига мос келадиган ўзгарувчанликни яратишдир. Масалан, дастлабки ишлов бериш параметрларнинг ўртача қийматини ўз ичига олиши мумкин, шунда ўртача қиймат моделга таъсир қилмайди ва шу билан моделнинг мақомини пасайтиради.

Дастлабки ишлов беришни танлаш асосан маълумотлар тури, курилма ёки танлама, моделнинг мақсади ва фойдаланувчиларнинг ўзаро таъсири каби параметрлар билан белгиланади. Дастлабки қайта ишлов бериш усуллари, масалан, эмпирик танлов сифатида стандарт нормал тақсимот (SNV) биринчи ҳосила билан бирлаштирилиши мумкин.

#### 1-2-4. Хемометрик моделга хизмат кўрсатиш

Хемометрик усулларнинг мақбул ишлаш даражасини намоён қилиш учун улар мунтазам равишда қайта баҳоланиши керак. Ушбу даврий вазифага қўшимча равишда, хемометрик моделни қўллаш шароитида (жараён, танлама манбалари, ўлчаш шароитлари, таҳлилий ускуналар, дастурий таъминот ва бошқалар) ўзгартиришлар киритилганда критик параметрлар баҳоланиши керак.

Хемометрик моделларнинг замонавийлигини таъминлашдан мақсад узокроқ муддат давомида фойдаланилиши учун ишончли дастурлар билан таъминлашдир. Талаб қилинадиган валидация даражаси шу жумладан, керакли параметрларни танлаш ўз ичига қўлланилаётган аналитик усул ва хемометрик моделининг хавфини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилишга асосланиши керак.

#### 1-3. ХЕМОМЕТРИК УСУЛЛАРНИ БАҲОЛАШ ВА ВАЛИДАЦИЯ ҚИЛИШ

##### 1-3-1. Кириш

Ҳозирги вақтда фойдаланилаётган “Валидация” атамаси аналитик усулларга нисбатан қўлланиладиган тартибга солиш контекстига тааллуқлидир, аммо бу атама хемометрияда одатий ҳисоблаш босқичини тасвирлаш учун ҳам фойдаланилади. Хемометрик моделни баҳолаш, берилган маълумотлар тўплами ва дастлабки шарт-шароитлар билан энг яхши моделни ишлаб чиқиш мақсадида танланган моделнинг самарадорлигини баҳолашдан иборат. Агар етарлича маълумотлар мавжуд

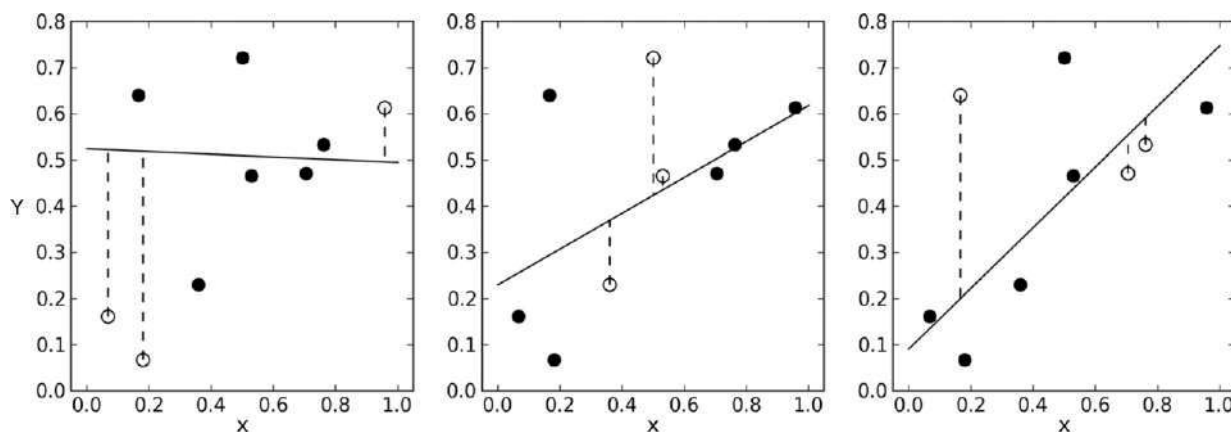
бўлса, ҳар доим 3 та кичик қисмларга бўлинишини кўриш мумкин: 1) моделларни ишлаб чиқиш учун ўқув тўплами; 2) энг яхши моделни танлаш учун валидацион тўплам, яъни прогнозларни яхшироқ амалга оширишга имкон берадиган моделлардир; 3) танланган якуний моделнинг самарадорлигини объектив баҳолаш учун мустақил тест тўплами.

Модел самарадорлигини объектив баҳолаш учун 3-тўпламни жорий этиш бошқа самарадор кўрсаткичлар билан бир қаторда, модел хатолигини баҳолаш учун зарурдир. Куйида, хемометрик моделни типик баҳолашни дастлабки валидациядан бошланиб, уни ортидан синовларни мустақил валидациясини олиб бориш ва якунига келиб меъёрий талаблар билан ассоциация/корреляцияси бўйича бажариш харитаси келтирилган.

#### 1-3-2. Хемометрик моделларни баҳолаш

##### 1-3-2-1. Моделлаштириш вақтида валидациялаш

Қоида тариқасида, алгоритмлар итератив ҳисобланади ва моделлаштириш вақтида самарадорлик мезонлари ва сифат кўрсаткичларини доимий равишда баҳолаш билан, ўзини-ўзи оптималлаштиришни бажаради. Ушбу босқич валидация деб аталади. Самарадорлик мезонлари фойдаланиладиган хемометрик усулнинг ва аналитик маълумотларнинг хусусиятига, шунингдек, аналитик томонини ҳам, хемометрик моделни ҳам ўз ичига оладиган умумий усулнинг мақсадларига боғлиқ. Валидациянинг мақсади моделни баҳолаш ва энг самарали моделни танлашда ёрдам беришдир. Танланган танламалар ушбу мақсад учун махсус тайинланган ёки олдинги маълумотлар тўпламидаги маълумотларни қайта танлаш ёки аввалги маълумотлардан қайта фойдаланиш орқали динамик равишда танланади (баъзан бу такрорий танлама олиш деб аталади), (аниклаштириш учун атамалар ва таърифларга қаралсин). Маълумотни қайта танлашнинг танламавий мисоли – бу алоҳида сегментлар билан ўзаро кросс-валидация усули, масалан, танламалар бир неча бўлганда “биттадан намунани четлатувчи кросс-валидация усули” (leave-one-out) кросс-валидация тамойили орқали баҳолаш ёки “намуналарнинг кичик тўпламларини ҳисобга олмаган ҳолда кросс-валидация усули” (leave-subset-out) кросс-валидацияси (5.21-1-расм). Қайта намуналарнинг бошқа тури бутстрэппинг ҳисобланади.



5.21-1-расм. – Чизиқли регрессияга нисбатан қўлланиладиган 3 та қисм тўпламлар бўйича назорат билан кросс-валидация. Маълумотларнинг регрессион модели = ●. Тажриба учун қўлланиладиган қисм тўплами = ○. Мослашув хатолари (узилган чизиқлар) кросс-валидация кумулятив хатолиқларини шакллантириш учун тўпланади.

### 1-3-2-2. Моделни баҳолаш

Модел оптималлаштириш талабларига мос келиши биланоқ, масалани бажаришга яроқлилиги баҳоланади. Моделни моделлаштириш ёки моделни оптималлаштиришда фойдаланилмайдиган мустақил намуналар ушбу босқичда моделнинг самарадорлигини баҳолаш учун мустақил текшириш сифатида тўплами тақдим этилади. Идеал ҳолда, етарли маълумотлар мавжуд бўлса, намуналар тўпламини 3 та қисм тўплamlарга ажратиш мумкин, шу жумладан, моделни ҳисоблаш учун 1 та ўқув тўплами, моделни оптималлаштиришни текшириш учун 1 та валидацион тўплaм, прогноз қилиш қобилятини баҳолаш учун 1 та синов тўплaм, яъни моделни мақсадга мос келишини тасдиқлаш учун тўплaм. Ушбу 3 та қисм тўплamlар алоҳида қайта ишланади ва уларни ажратиш шундай амалга оширилиши керакки, моделни ҳисоблашда ҳеч қандай аралаштириб юбориш бўлмасин. Мақсад шундан иборатки, маълумотларнинг хусусиятлари ва қутилаётган қийматларни ҳисобга олган ҳолда 3 та қисм тўплaм доирасида репрезентатив тақсимотни олишдир.

### 1-3-2-3. Маълумотлар тўпламини ҳажм ва қисмларга ажратиш

Калибрлаш учун зарур бўлган маълумотлар тўплaмининг ҳажми, моделдаги ишлов берилиши зарур бўлган таҳлил қилинаётган моддалар сони ва ҳалақит қилувчи хоссаларга боғлиқ. Калибрлаш учун йиғилган маълумотларнинг ҳажми, барча асосий тўсиқлар маълум бўлган вақтга нисбатан, тасодифий равишда олинганидан каттароқ бўлиши зарур ва улар тажрибанинг статистик режасига мувофиқ ўзгартирилиши мумкин. Калибрлаш оралигини қоплаш учун талаб қилинадиган энг кам миқдордаги намунани тегишли режадан баҳолаш мумкин. Боғлиқсиз текширилаётган тўплaмнинг ўлчами моделни калибрлаш учун қўлланиладиган танланмаларнинг тахминан 20-40 фоизини ташкил қилиши керак. Шу билан бирга, кўплаб репрезентатив намуналар кўп бўлганда, синов маълумотлари тўплами қанчалик катта бўлса (40 фоиздан юқори), прогноз қилиш самарадорлигини ишончли баҳолаш мумкин бўлади. Одатий тажрибада ўқитиш ва тасдиқлаш моделлари аралаштирилади ва натижада моделнинг якуний баҳоси алоҳида тўплaмларда тадқиқ қилишга асосланади.

### 1-3-3. Меъёрий базага мувофиқ валидация қилиш.

Валидация тамойиллари ва мулоҳазалари белгиланган халқаро кўрсатмаларда тавсифланади ва аналитик усуллар валидацияси учун қўлланилади. Аммо, кўпгина хеометрик усулларда қужриладиган маълумотларни қайта ишлаш ва баҳолашнинг ўзига хос хусусияти туфайли, аналитик процедураларни валидациялашда қўшимча жиҳатлар ҳисобга олиниши керак. Шу нуқтаи назардан, валидация, моделни баҳолашни ва аналитик усулнинг самарадорлигини баҳолашни ўз ичига олади. Баъзи бир махсус ҳолатларда, фақат хеометрик моделни валидация қилиш талаб қилиниши мумкин (1-2-4. бўлимга қаралсин).

#### 1-3-3-1. Сифатли моделлар

Сифатли моделларни валидациялаш учун энг муҳим параметрлар ўзига хослик ва турғунлиқдир. Агар бу параметрларни қўллаш мумкин бўлмаган тақдирда, илмий асослаш талаб қилинади.

### Спецификлик

Валидация вақтида модел етарли фарқлаш қобилятига эга эканлигини кўрсатиш керак. Шунинг учун чалкашлик хавфини тугдирувчи мувофиқ материаллар тўплами аниқлиниши ва асосланилиши керак. Агар кимёвий идентификациядан ташқари, бошқа параметрлар (масалан, полиморфизм, заррачалар ҳажми, намлик миқдори ва бошқалар) муҳим бўлса, ушбу параметрлар ҳам асосланилиши лозим. Спецификликни валидация қилиш учун киритилиши керак бўлган материалларни танлаш мантикий сабабларга (масалан, кўриб чиқи-лаётган жараёнга яқин ишлов бериладиган материаллар, айниқса, ўхшаш кўринишга эга бўлган материаллар), кимёвий омилларга (масалан, ўхшаш тузилишга эга бўлган материаллар), шунингдек, физикавий ҳолатларга (масалан, ҳар хил физик хусусиятларга эга бўлган материаллар) асосланган бўлиши керак. Бу материаллар тўплами аниқлангандан сўнг, хеометрик усулни фарқлаш қобиляти уларни рад этишини исботлаши керак. Шу сабабли, ҳар бир материал учун материалдаги одатий четланишни қамраб олувчи репрезентатив намуналар тўплами таҳлил қилиниши ва баҳолиниши керак. Агар хеометрик моделнинг спецификлиги етарли бўлмаса, модел параметрларини мос равишда оптималлаштириш ва усул қайта баҳолиниши керак.

Ҳар сафар янги элементлар киритилганда идентификацияга потенциал таъсир кўрсатиши мумкин, масалан, янги материаллар жойида кўриб (тартибга солиб) чиқилган бўлса ва аралашиб кетиш хавфи юзага келса, спецификликнинг тасдиқлиниши қайта ўтказилиши керак. Қайта валидациялаш янги элемент билан чекланиши мумкин ва унда тўлиқ элементлар тўплaмининг қамраб олиниши шарт эмас, уларнинг ташкил этувчилари ўзгаришсиз қолдирилиши мумкин. Агар вақт ўтиши билан материалларнинг хусусиятлари ўзгарса (масалан, заррачалар ўлчами кичик ёки катта бўлган материаллар партияси, намлик миқдори паст ёки юқори даражада бўлган материаллар партияси ва бошқалар) ва бу ўзгаришлар муҳим бўлса, улар ҳам валидациянинг бир қисми сифатида киритилиши керак. Бунга, масалан, валидация баённомасига тузатиш киритиш орқали эришиш мумкин ва хеометрик моделни тўлиқ қайта тасдиқлашни талаб қилмайди. Ўзига хослик ни баҳолаш учун, нотўғри ижобий ва нотўғри салбий ҳатолар сонини, синовлар тўпламини таснифлаш орқали баҳолаш мумкин.

### Мустаҳкамлик

Мустаҳкамлик валидацияси учун критик параметрларнинг тўлиқ тўпламини кўриб чиқиш керак (масалан, жараённинг бундай параметрларига ҳарорат, намлик, аналитик жиҳозларнинг инструментал хусусиятлари мисол бўла олади). Ушбу параметрларнинг ўзгарувчанлиги билан аналитик усулнинг ишончлилиги шубҳа остига олиниши керак. Усулни баҳолаш учун тажрибаларни режалаштириш (DoE) усулидан фойдаланиш манфаатли бўлиши мумкин.

Мустаҳкамликни баҳолаш учун намуналарни мустаҳкамлик шароитларида таснифлаш орқали тўғри таснифлашлар сони, тўғри четланишлар, нотўғри ижобий ва нотўғри салбий ҳатолар аниқлиниши мумкин.

#### 1-3-3-2. Миқдорий моделлар

Агар бошқача кўрсатилмаган бўлса, спецификлик, чизиклилиқ, диапазон, аниқлик, тўғрилиқ ва барқарорлик каби параметрлар ҳисобга олиниши керак.

#### Спецификлик

Микдори аниқланадиган намуна калибрлаш майдонига нисбатан бегона қийматда эмаслигини аниқлаш муҳимдир. Буни намуналар орасидаги корреляция коэффициентидан ва ўртача калибрлаш маълумотларнинг ўрта қийматидан фойдаланиш, шунингдек, бошқалар орасида Хотеллингнинг  $T^2$  статистикаси ёрдамида амалга ошириш мумкин.

#### Чизиқлилиқ

Хеометрик модел натижаларини аналитик стандарт усулининг натижалари билан таққослаш орқали чизиқлилиқ валидация қилиниши керак. У усулнинг бутун оралиғини тўлиқ камраб олиши ва калибрлаш тўпламига кирмайдиган махсус танланган намуналар тўпламини ўз ичига олиши керак. Мўлжал учун, калибрлаш тўпламига асосланган кросс-валидация “биттадан намунани четлатувчи кросс-валидация усули” (leave-subset-out) тамоёйили етарли бўлиши мумкин, лекин у мустақил тест тўпламидан фойдаланиб олинган баҳони алмаштирмаслиги зарур. Чизиқлилиқни корреляция коэффициенти, оғиш ва чизиқлиқни узиб қўйиш орқали баҳолаш мумкин.

#### Диапазон

Стандарт аналит қийматлар диапазони хеометрик модел диапазонини белгилайди, унинг пастки чегараси эса аналитик усулнинг аниқланиш чегарасини ва микдорий аниқлаш чегараларини белгилайди. Натижалар ушбу диапазондан ташқарида эканлигининг тан олинниши ва идентификация қилинишини кафолатлайдиган назорат ўрнатилиши керак. Модел диапазони доирасида мос келувчанлик ва аниқлиқни қабул қилиш мезонлари бажарилиши керак.

#### Аниқлиги

Хеометрик моделнинг аниқлигини текшириш, хеометрик моделдан олинган аналитик натижаларни стандарт усуллар ёрдамида олинган натижалар билан таққослаш орқали аниқланиши мумкин. Аниқлиқни баҳолаш хеометрик моделнинг маълум бир доирасида, мустақил тест тўпламидан фойдаланган ҳолда амалга оширилиши керак. Моделнинг аниқлигини текширишда кросс-валидациянинг “биттадан намунани четлатувчи” усулидан фойдаланиш манфаатли бўлиши мумкин, аммо буни мустақил тест тўпламидан фойдаланган ҳолда олинган баҳо билан алмаштирмаслик керак.

#### Мос келувчанлик

Аналитик усулнинг мос келувчанлиги хеометрик модел ёрдамида ўтказилган ўлчашларнинг стандарт оғишларини баҳолаш орқали валидация қилиниши керак. Мос келувчанлик такрорланувчанликни (бир хил намунани ўша куннинг ўзида худди шу шахс томонидан такроран ўлчанишини) ва оралиқ мос келувчанликни (бир хил танланмани бошқа одам томонидан ҳар хил кунларда такроран ўлчашни) камраб олади. Мос келувчанлик хеометрик модел доирасида камраб олинган ёки ҳеч бўлмаганда мақсад қийматини ҳисобга олган ҳолда турли хил аналитик қийматларда баҳоланиши керак.

#### Мустаҳкамлик

Мустаҳкамликни валидация қилиш учун ҳам сифат усулларини тавсифлайдиган қондалар қўлланилади. Мустаҳкамлик билан боғлиқ ҳар қандай параметрларни хеометрик моделнинг аниқлигига ва мос келувчан-

лигига таъсирини ўрганишга алоҳида эътибор берилиши керак. Бу экспериментал дизайн ёрдамида ушбу параметрларни баҳолаш учун устунлиқ бўлиши мумкин.

Хеометрик моделда шунингдек синон учун намуналардан фойдаланиб тадқиқот олиб бориш мумкин, бунда усул диапазони ташқарисида аналит концентрацияли намуналар ёки бошқа идентификацион намуналар бўлиши мумкин. Валидация жараёнида ушбу намуналар бегона қийматлар сифатида аниқланганлиги кўрсатилиши керак.

## 2. ХЕОМЕТРИК УСУЛЛАР

Кимёвий усулларнинг тўлиқ бўлмаган танлови куйида кўриб чиқилади. Танланган усулларнинг жадваллари 5.21-2-расмда келтирилган.

### 2-1. АСОСИЙ КОМПОНЕНТЛАР ТАҲЛИЛИ

#### 2-1-1. Кириш

Йирик маълумотлар тўпламлари ёки жадвалларнинг мураккаблиги ушбу жараёнга ёрдам берадиган қўшимча усулларсиз инсон интерпретациясини (тафсирини) қийинлаштиради. Асосий компонентлар таҳлили (РСА) – бу маълумотларнинг катта ўзгарувчанликни визуализация қилиш учун қўлланиладиган проекцион усул ҳисобланади. РСА битта намунанинг бошқасидан қандай фарқ қилишини, ўзгарувчилар ушбу фарқга кўпроқ ҳисса қўишини ва бу ўзгарувчилар бир хил таъсирга эга эканлигини ҳамда ўзаро боғлиқлиги ёки мустақил эканликларини кўрсатиши мумкин. Шунингдек, у маълумотлар тўпламидаги расмлар ёки гуруҳлар тўпламининг намуналарини кўрсатади. Бундан ташқари, РСА дан жадвалдаги фойдали маълумотларнинг микдорини, шунингдек, шовкин ёки маъносиз ўзгаришларни баҳолаш учун фойдаланилиши мумкин.

#### 2-1-2. Тамоёйил

Асосий компонентлар таҳлили (РСА) – бу маълумотларни чизиқли проекциялаш усули бўлиб, латент ўзгарувчилар (яширин ўзгарувчилар) деб аталадиган маълумотларни уларни тақсимланиши орқали компресслаш (сиқилади). Ортогонал векторлар (нукталар) ва ортонормал векторлар (юклашлар) устунлари кўрсатилган. Асосий компонентлар (РС) ёки латент ўзгарувчилар асл ўзгарувчан ўқларнинг чизиқли бирикмасини ўзида намаён қилади. Алоҳида яширин ўзгарувчиларни асл ўзгарувчилар билан ўзаро муносабати орқали изохлаш мумкин. Аслида, худди шу маълумотлар намойиш этилади, аммо янги координаталар тизимида. Намуналар орасидаги ўзаро боғлиқлик асосий таркибий қисмларнинг проекциялари (нукталар) орқали аниқланади. Шунга ўхшаш намуналар РСс бўйича гуруҳланади. Намуналар орасидаги масофа ўхшашлик/фарқлик ўлчовидир.

Дастлабки маълумотлар жадвали янги, қайта ташкил этилган матрицага айлантирилади. Унинг структураси асл матрицада яширинган сатрлар ва устунлар ўртасидаги муносабатни очиб беради (5.21-3-расм). Янги структура дастлабки маълумотларнинг тушунтирилган қисмини ташкил қилади. Процедура дастлабки маълумотларини қолдиқ хатога қадар моделлаштиради, бу маълумотларнинг тушуниб бўлмайдиган қисми деб, ҳисобланади ва бу қисм декомпозиция пайтида қискартирилади.

Асосий ғоя – мураккаб маълумотлар жадвалини, камроқ ўлчовлар билан содда версияга алмаштириш, бунда

ушбу маълумотлар дастлабкига маълумотларга керак-лигича яқин бўлишига мос келади. (5.21-4-расм). Маълумотлар жадвалидан маълумотни олиш намуналар орасидаги ўзгарувчанликни ўрганиш, яъни намунани бошқаларидан фарқли ёки ўхшашлигини аниқлашдан иборат. Агар кўп параметрларнинг иккита намунаси бир хил қийматга эга бўлса, унда уларни бир хил тавсифлаш мумкин. Геометрик жиҳатдан қаралганда, битта намуна учун ўлчовлар комбинацияси кўп ўлчовли фазодаги нуқтани ўзгарувчилар қанча бўлса, шунча ўлчовлар билан аниқлайди.

Яқин координаталар мавжуд бўлганда, иккита нуқта бир хил соҳада ёки ҳажмда жойлашган. PCA ёрдамида кўп ўлчовли фазодаги каби келиб чиқиши ўхшаш намуналарни бир-бирга яқин, келиб чиқиши турли хил бўлган намуналарни эса бир-биридан узоқ сақлаган ҳолда ўлчовлар миқдорини камайтирилиши мумкин, лекин координата тизими алтернатив қуйи ўлчовида сиқилади.



Расм 5.21-2-Бўлимда муҳокама қилинган кимёвий усулларнинг хариталари.

PCA тамойили бу – маълумотлар майдонида маълумотларнинг энг катта вариациясини тавсифлайдиган йўналишлар, яъни маълумотлар тафсилотлари бир-биридан узоқроқда жойлашган жойни топиш. Ҳар бир йўналиш бу намуналар ўртасидаги ҳақиқий фарқларга энг катта хисса қўшувчи дастлабки ўзгарувчиларнинг чизиқли комбинациясини ўзида акс эттиради. Тузилиши бўйича, асосий компонентлар (PCs) бир-бирига ортогоналдир ва шу тарзда тартибланганки, уларнинг ҳар бири кейинги маълумотларга қараганда кўпроқ маълумотга эгадир. Шунинг учун, энг катта вариацияни ўз ичига олган, биринчи даражадан бошлаб, ушбу PCs ларнинг талқин қилинишига устуворлик берилди ва шу тариқа маълумотлар структурасининг интерпретациясига кўпроқ мос келадиган, унчалик мураккаб тизимнинг альтернативлигини ўзида акс эттиради. Одатда, фақат биринчи даражадаги PCs лар муҳим маълумотни ўз ичига олади, бунда кейинчалик шовқинларни тасвирлаш PCs ларда эҳтимоли кўпроқ.

Амалда, шовқин маълумот билан янглишмаслигини таъминлаш учун маълум бир мезон қўлланилади ва ушбу мезонни таҳлил учун қўллашда фойдаланиладиган PCs миқдорини аниқлаш учун кросс-валидация ёки юкларни баҳолаш усуллари каби биргаликда қўллаш керак. Намуналар орасидаги ўзаро боғлиқликни кейинчалик бир ёки бир нечта баҳолаш графикларида кўриш мумкин. Қолдиқлар  $\hat{E}$ - модельга киритилмаган вариацияни

сақлайди ва у модельга намуналарни ва ўзгарувчанларни қанчалик яхши мос келишини кўрсатувчи кўрсаткичдир.

Агар барча асосий компонентлар сақланган бўлса, ҳеч қандай яқинлашиш бўлмас эди ва фақат оддийликдаги самара ўлчами бўйича энг асосий компонентлар тартибланган вариацияси таркибида бўлади. Асосий компонентларни таҳлил қилишда сақланиши керак бўлган компонентлар сонини ҳал қилиш соддалиги, барқарорлиги ва яхши ёндашуви ҳамда мувофиқлиги/ишлаши ўртасидаги мurosадир.

### 2-1-3. Моделни баҳолаш

Детерминация коэффиценти (умумий тушунтирилган вариация)  $R^2$  ҳақиқий маълумотларнинг ўзгариши модел томонидан қанчалик тавсифланганлигининг ўлчови ҳисобланади. Ушбу модел ёрдамида маълумотларда топилган тузилишнинг нисбатлари ифодаланади. Умумий қолдиқ ва тушунтирилган фарқлар моделнинг маълумотларга қанчалик мос келишини кўрсатади. Модель кичик умумий қолдиқ дисперсияси (0 % га яқин) ёки катта умумий тушунтирилган дисперсия (100 % га яқин) маълумотлардаги ўзгарувчанликни акс эттириши мумкин. Фақат бир нечта компонентлардан ташкил топган оддий моделларда қолдиқ дисперсия 0 га тушади, акс ҳолда, бу маълумотлар, одатда, жуда кўп шовқинни ўз ичига олади. Шу билан бир қаторда, бу маълумотларнинг тузилишини жуда оз таркибий қисмлардан



фойдаланиб тушунтириш учун жуда мураккаб эканлигини англатади. Кичик қолдиқ дисперсияси ва маълум бир таркибий қисм учун энг юқори тушунтириладиган дисперсия модель томонидан яхши аниқланади. Барча ёки биринчи таркибий қисмлар учун катта қолдиқ дисперсияси бўлган ўзгарувчилар бошқа параметрларга нисбатан кичик ёки ўртача алоқага эга. Агар баъзи бир ўзгарувчилар бошқаларга қараганда етарлича катта қолдиқ дисперсиясига эга бўлса, уларнинг барчаси биринчи таркибий қисмлар учун янги ҳисобдан чиқарилиши мумкин ва бу мақсадга кўпроқ мос келадиган моделни олишга олиб келади. Боғлиқсиз синовлар тўпламининг ўзгариши моделни ўзи яратишда қўлланилмаган маълумотлардан фойдаланган ҳолда моделни синаб кўриш йўли билан аниқланади.

#### 2-1-4. Критик аспектлар

Асосий таркибий қисмлар таҳлили (PCA) асосий ўзгарувчанликни маълумотлар тўпламида ушлаб туради. Шунинг учун нисбатан кичик ўзгарувчанликни ажратиб бўлмайди.

#### 2-1-5 Потенциал фойдаланиш

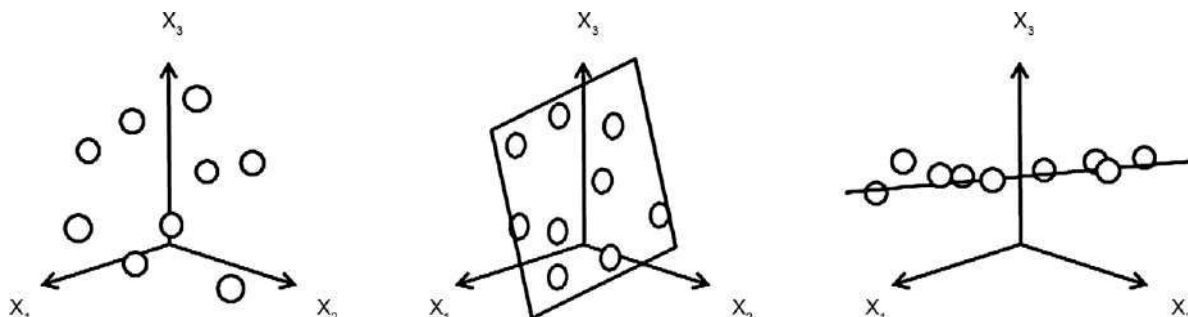
PCA – бу назорат қилинмайдиган усул бўлиб, тадқиқот маълумотларини таҳлил қилиш учун фойдали восита ҳисобланади. Шунингдек, уни визуализациялаш, маълумотларни сиқиш, маълумотлардаги гуруҳларни ва тенденцияларини текшириш, бегона қийматларни аниқлаш ва бошқалар учун қўлланилиши мумкин.

Маълумотларни тадқиқ қилиш учун, PCA моделлаштириш барча маълумотлар жадвалига бир марта қўлланилиши мумкин. Лекин, янги ўзгарувчанлик пайдо бўлишини батафсилроқ кўздан кечириш учун Эволюцион омил таҳлили (EFA) усулидан фойдаланилиши мумкин. Бунда PCA кўпроқ кенгайтирилган ёки белгиланган ойнада қўлланилади, масалан, кетма-кет олинган намуналардан янги компонентлар намоён бўлиши.

PCA, шунингдек, SIMCA каби таснифлаш услублари ва PCR каби регрессия усуллари учун асосни яратади. Биринчи асосий компонентларнинг энг катта вариацияларга эга бўлиш учун PCA нинг хусусияти кейинги регрессияни камроқ яширин ўзгарувчига асосланиш имконини беради. Таркибий қисмлардан регрессияда мустақил маълумотлар сифатида фойдаланиш учун мисоллар: Асосий компонентлар регрессияси (PCR), Кўп ўлчовли эгри чизикнинг имконияти (MCR) ва Сунъий нейрон тармоғи (ANN).

PCA, мавжуд бўлган барча маълумотларни битта чизикқа бирлаштириш ва ҳар бир бирлик ёки ҳатто бутун ишлаб чиқариш жараёнига имзо қўйиш учун, масалан,

Ҳотеллинг  $T^2$  статистикаси, PCA моделининг қолдиқлари ёки алоҳида қийматларга асосланган ҳолда, Кўп ўлчовли статистик жараён назорати (MSPC) тизимида қўлланилади. Бир ўлчовли бошқарув диаграммалардан ташқари, PCA нинг биринчи муҳим афзаллиги шундаки, у кўп даражали бегона қийматларни, яъни жараён шароитларини ёки мавжуд бўлмаганлардан фарқ қиладиган корреляцияга эга бўлган жараённинг натижаларини аниқлаш учун қўлланилиши мумкин.



Расм 5.21-3. 3 хил  $X$ -маълумотлар тўпламини геометрик тасвирланиши. Чапда объектлар кўп ўлчовли маконда акс этади ва қуйидаги мисоллар яширин тузилмани, яъни мос равишда текисликни ёки чизикни очиб беради.

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline x_{1,1} & & & & x_{1,m} \\ \hline & & & & \\ \hline & & & & \\ \hline & & & & \\ \hline x_{n,1} & & & & x_{n,m} \\ \hline \end{array} = \begin{array}{|c|c|} \hline t_{1,1} & t_{1,p} \\ \hline & \\ \hline & \\ \hline t_{n,1} & t_{n,p} \\ \hline \end{array} = \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline p_{1,1} & & \hat{P} & & p_{1,m} \\ \hline & & & & \\ \hline & & & & \\ \hline p_{n,1} & & & & p_{n,m} \\ \hline \end{array} + \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline e_{1,1} & & & & e_{1,m} \\ \hline & & & & \\ \hline & & & & \\ \hline & & & & \\ \hline e_{n,1} & & & & e_{n,m} \\ \hline \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline p_{1,1} & & \hat{P} & & p_{1,m} \\ \hline & & & & \\ \hline & & & & \\ \hline p_{n,1} & & & & p_{n,m} \\ \hline \end{array}} \right\} \text{ Калибрлаш}
 \end{array}$$

$$X = \hat{T} \cdot \hat{P}^T + \hat{E}$$

$$\left. \begin{array}{|c|c|} \hline t_{u,1} & t_{u,p} \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline x_{u,1} & & & & x_{u,m} \\ \hline \end{array} \right\} \text{ Прогноз}$$

$$\hat{t}_u = x_u \cdot \hat{P}$$

$X = n$  сатрлар  $m$  устунлари асл маълумот матрицаси  
 $\hat{F} = n$  сатрлар ва  $p$  устунлар кийматлари матрицаси  
 $\hat{P}^T = p$  сатрлар ва  $m$  устунлар билан юклаш матрицаси  
 $\hat{E}$  = қолдиқ матрица ( $X$ -матрица каби бир хил ўлчамда)

$m$  = маълумотлар нукталари сони (ўзгарувчилар)  
 $n$  = ўлчовлар сони (намуналар)  
 $p$  = факторлар сони  
 $x_u$  = номаълум намуна маълумотлари  
 $\hat{x}_u$  = номаълум намуна учун миқдорларнинг кийматлари.

5.21-4-расм. Асосий компонентларни таҳлил (PCA) қилиш учун  $X$ -матрицанинг парчаланиши.

## 2-2. ОБЪЕКТЛАР ЎРТАСИДАГИ ЎЛЧОВЛАР

Қуйидаги алгоритмларнинг асосий қўлланилиши, объект ва гуруҳ ёки маълумотлар маркази ўртасидаги ўхшашлик даражасини ўлчашдан иборат.

### 2-2-1. Ўхшашлик ўлчовлари. Ўхшашлик коэффициенти.

Агар маълумотлар тўпламлари бир хил ўлчовларга эга бўлса, масалан, спектрал маълумотлар, корреляцияни ҳисоблаш маълумотларнинг таққосланиши ва ўхшашлик даражасини аниқлаш учун қўлланиладиган энг оддий статистик воситадир. Бу жуфт векторлар орасидаги чизикли боғланиш ўлчовидир. -1 ва +1 ўртасидаги корреляция миқдори мослаштириш учун қуйидаги тизимга асосланган ҳолда ҳисобланади: бунда мукаммал мослик (кўзгу тасвири) + 1 бўлади ва мутлақо қарама-қарши бўлган иккита линиялар -1 миқдорга эга бўлади (5.21-5-расм).

Корреляция қуйидаги усулларнинг ҳар қандайдан фойдаланган ҳолда маълумотлар тўпламларини таққослаш учун қўлланилади:

- танланган 2 та намунани таққослаш;
- маълумотлар кутубхонасида (гуруҳ ёки синфдан) векторлар томонидан тақдим этилган 1 ёки ундан ортиқ танланган намуналарни таққослаш.

Аналитик маълумотлар одатда типик хусусиятлар гуруҳидаги ўртача маълумотлардир.

Бир хил ўлчамдаги икки вектори  $x$  ва  $y$  ўртасидаги  $r$  корреляцияни қуйидаги тенглама ёрдамида ҳисоблаш мумкин:

$$r = \frac{\sum_i x_i y_i}{\sqrt{\sum_i x_i^2 \sum_i y_i^2}}$$

### 2-2-2. Масофани ўлчаш.

Объект кенглигида объектлар тўплами бир-бирига яқинроқ ёки камроқ яқин бўлиб, гуруҳлар ёки кластерларда тўпланадиган нукталар сифатида қўринади. Нукталар орасидаги масофани ўлчаш объектлар ўртасидаги ўхшашлик даражасини англатади. Худди шу тарзда, нуктадан гуруҳ марказигача бўлган масофани ўлчаш, гуруҳнинг ушбу объектига тегишли эканлигини ҳақида маълумот беради. Объектларнинг таққосланишини кўрсатиш учун қуйидаги алгоритмлар келтирилган.

#### 2-2-2-1. Евклид масофаси

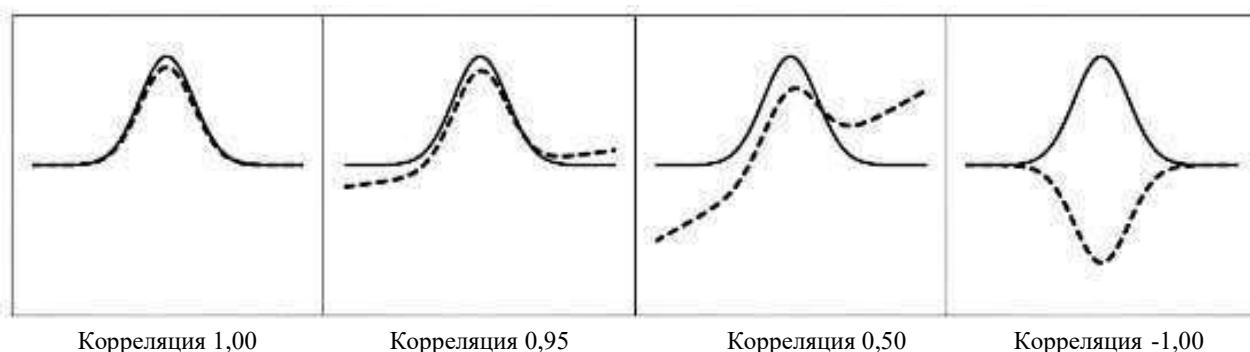
Евклид масофаси,  $ed_{i,j}$  2 нукталар  $i$  ва  $j$  орасидаги масофани қуйидагича ҳисоблаш мумкин:

$$ed_{i,j} = \sqrt{\sum_{k=1}^{k=m} (x_{i,k} - x_{j,k})^2}$$

Худди шу тарзда, Евклид масофаси  $ed_{i,c}$   $i$  нукта ва  $c$  маълумотлар маркази ўртасидаги масофа,  $i$  нуктанинг координаталарининг квадрат фарқлари йиғиндисининг квадрат илдизи ҳар бир  $m$  ўқи учун  $x$ -координаталарнинг ўртача қийматига тенглигини ҳисоблаш мумкин, буни қуйидаги матрицали белги орқали ифодалаш мумкин:

$$ed_{i,j} = \sqrt{(x_i - \bar{x})(x_i - \bar{x})^T}$$

Бу ерда  $x_i$ ,  $i$  нуктани тавсифловчи координаталарнинг  $m$  қийматларини билдиради ва  $x$ ,  $m$  ўзгарувчилар учун ҳисобланган ўртача координаталарни билдиради. Даражадаги  $T$  белгиси тенгламадаги иккинчи ҳаднинг кўчирилишини билдиради.



Расм 5.21-5. Шаклларни таққослаш орқали тасвирланган корреляцион балларга мисоллар.

## 2-2-2-2. Маҳаланобис масофаси.

Маҳаланобис масофаси ( $md$ ) тескари дисперсия-коварианция матрицаси ёрдамида ўзгарувчилар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ҳисобга олади:

$$\begin{bmatrix} \text{Var}_1 & \text{Cov}_{1,2} & \text{Cov}_{1,3} \\ \text{Cov}_{1,2} & \text{Var}_2 & \text{Cov}_{2,3} \\ \text{Cov}_{1,3} & \text{Cov}_{2,3} & \text{Var}_3 \end{bmatrix}$$

Дисперсия-коварианция  $C_X$  матрицаси қуйидаги тенглама билан ҳисобланади:

$$C_X = (1/(n-1))X_C^T X_C$$

бу ерда  $X_C$  маълумотлар матрицаси  $n \times m$  ҳар бир устуннинг ўртасига тўғри келади. Шундай қилиб,  $C_X$  ҳар бир ўзгарувчининг диагоналига ва диагоналнинг ҳар икки томонидаги ўзгарувчилар ўртасидаги тарқалишини ўз ичига олган квадрат матрицадир. Маҳаланобиснинг  $i$  нуқтадан  $s$  маълумотлар марказигача бўлган масофаси қуйидаги тенглама орқали аниқланади:

$$md_{i,c} = \sqrt{(x_i - \bar{x})C_X^{-1}(x_i - \bar{x})^T}$$

$C_X^{-1}$  матрицаси тескари дисперсия-ковариация матрицаси ва  $C_X C_X^{-1} = I$ , бу ерда  $I$ -идентификация матрицаси. Масофани ҳисоблашда қатнашадиган ўзгарувчилар ёки асосий компонентлар сони  $p$  билан белгиланади,  $n$ -гуруҳдаги ёки маълумотлар тўпламидаги объектлар сони. Маълумотлар меъёрий равишда таксимланади деган тахминда, тасодикий ўзгарувчи  $(n-1)^2/n \times md^2$  эркинлик даражасига кўра бета-таксимланади,  $u = p/2$  ва  $v = (n-p-1)/2$ . Шундай қилиб, агар  $x_i$  нуқта  $(1-\alpha)$ -кувентил бета таксимотидан юқори бўлса, бу нуқта а даражасининг аҳамиятлилигига эга бўлган бегона қийматга тааллуқли бўлиши мумкин (яъни,  $\alpha$  пункти  $I$ -турдаги хатонинг эҳтимоллиги, гарчи у мавжуд бўлмаса ҳам, а нуқта бегона қиймат деб таснифланади).

Худди шу тарзда, кўп ўлчовли моделнинг регрессия параметрларига  $X$ -бўшлиқнинг четида жойлашган маълумотлар нуқтасининг таъсир ричаги ( $h$ ) қуйидаги тенглама ёрдамида ҳисобланади:

$$h = \frac{1}{n} + \frac{T^2}{(n-1)}$$

Юқори левереджига (ричагига) эга бўлган маълумот нуқталари моделга катта таъсир кўрсатади.

## 2-2-2-3. Критик жиҳатлар

Ўзгарувчилар қатъий корреляция ҳолатида бўлмаганда, Евклид масофалари фақат маълумотларнинг нуқталари орасидаги ўхшашлик ёки фарқларни билдиради. Агар ўзгарувчилар ўртасида ўзаро корреляция мавжуд бўлса, улар ҳеч бўлмаганда қисман бир хил маълумотларни ўз ичига олади ва маълумотлар майдонининг ҳажми ўзгарувчилар сонидан кичикроқ бўлади. Маҳаланобис масофалари корреляцияларни тузатишга имкон беради, аммо уларнинг ҳисоблашлари дисперсия-коварианция матрицасининг ўзгаришини назарда тутати. Баъзи ҳолларда маълумотлар тўпламида юқори коллинеарлик мавжуд бўлса, ушбу матрица ягона бўлиб, уни ўзгартириб бўлмайди. Бу, айниқса, спектроскопик маълумотларга нисбатан тўғри келади, бу ерда

спектрометрларнинг юқори аниқлиги бир хил кетма-кет тўлқин узунликларида ўлчаш орқали бир хил сигнални мохирлик билан тавсифлайдиган ортикча кучланишни келтириб чиқаради. Дисперсия-коварианция матрицасини инверсиялашда яна бир чеклаши шундаки, ўзгарувчилар сони объектлар сонидан кичик бўлиши керак ( $n > m$ ).

Асосий таркибий қисмлар орасидаги масофалар ҳисобланиши мумкин, шу билан, ўлчовлилиқнинг камайиши, асосий таркибий қисмлар орасидаги ортогоналлик ва шунингдек, асосий компонентларнинг тартибланишини таъминлайди. Биринчи асосий таркибий қисмлар максимал миқдордаги маълумотни ўз ичига олганлиги сабабли, кейинчалик аҳамиятсиз асосий таркибий қисмларни йўқотиши орқали маълумотларни йўқотмасдан камайитиришга эришилиши мумкин.

Агар маълумотни яқиндан моделлаштириш учун етарли миқдордаги асосий таркибий қисмлардан фойдаланилса, Евклид маълумотлар нуқталарининг маълумотлар тўплами марказига масофаси асосий таркибий қисм қийматлари ва асл ўзгарувчилар координаталари бўйича ҳисобланганда бир хил бўлади. Буни асосий таркибий қисмлардан ҳисоб-китоби маълумотларни ўзгартирмаслигини, фақат маълумотларнинг майдонини бузмасдан тавсифлаш учун яширин ўзгарувчилардан ажрати олишини ҳисобга олиш орқали тушуниш мумкин. Худди шу нарса Маҳаланобис масофасидан фойдаланилганда қўлланилади, бу ерда асл маълумотлар майдони ёки PCs майдони қўлланилганлигидан қатъий назар, қийматлар бир-биридан фарқ қилади. Фарқ фақатгина Маҳаланобис масофасини ҳисоблашнинг соддалаштирилишида бўлади. PCs ўртасидаги ортогоналлик туфайли, Маҳаланобис масофаларини кўпайтириш коэффициентини  $\sqrt{n-1}$  ёрдамида меъёрлаштирилган баллар оралиғида, Евклид масофаларини ҳисоблаш каби ҳисобланиши мумкин.

## 2-2-3. Чизикли ва квадратик дискриминант таҳлил

## 2-2-3-1. Тамойил

Чизикли дискриминант таҳлилда ва Квадрат дискриминант таҳлилда (LDA, QDA), маълумотлар тўпламида белгиланган, олдиндан аниқланган  $K$  гуруҳларга (ёки синфларига)  $x_i$  синов объектини тайин-лаш таснифлаш қиймати орқали белгиланади:

$$cf(x_{i,K}) = (x_i - \bar{x}_K)^T C^{-1}(x_i - \bar{x}_K) + \ln|C| - 2\ln(\pi_K)$$

Бу ерда  $\pi_K$  -  $K$  гуруҳининг олдинги эҳтимоллиги ва  $K$  гуруҳидаги объектларнинг сонига тенг бўлиб, тўпламидаги объектларнинг умумий сонига бўлинади.  $C$ -дисперсия-коварианция матрицаси ва  $|C|$  унинг аниқловчисидир.

## 2-2-3-2. Критик жиҳатлар

Чизикли дискриминант таҳлил (LDA) барча синфлар учун дисперсия-коварианция матрицаси бир хил деб тахмин қилади, квадрат дискриминант таҳлил (QDA) эса ҳар бир синф учун дисперсия-коварианция матрицасини баҳолайди. Шунга кўра, квадрат дискриминант таҳлилда кўпроқ параметрлар баҳолалиши керак, улар етарли маълумотлар мавжуд бўлганда амалга оширилади.

## 2-2-3-3. Потенциал фойдаланиши

У бевосита оддий таснифлаш схемаларида қўлланилиши мумкин.

### 2-3. СИНФ АНАЛОГЛАРИНИ РАСМИЙ БОҒЛИҚ-СИЗ МОДЕЛЛАШТИРИШ

#### 2-3-1. Кириш

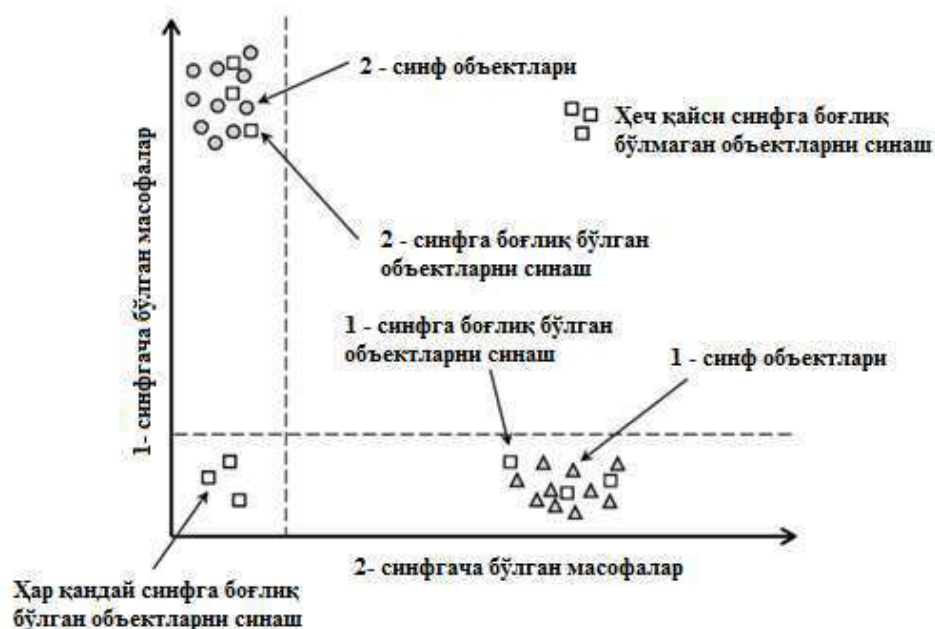
Синф аналогларини расмий боғлиқсиз моделлаштириш (SIMCA) маълумотларни бошқариладиган таснифлаш усули ҳисобланади. Ушбу усул учун турли синфларга тегишли маълум белгиларга эга намуналардан иборат ўқув тўплами талаб қилинади. SIMCA синфларида умумий элементлар бир-бирига қисман мос келиши ва алмашиши мумкин. Шунинг учун намуна битта, бир нечта ёки ҳеч қайси синфлардан бирига тегишли бўлиши мумкин.

#### 2-3-2. Тамойил

Асосий компонентлар таҳлили (PCA) моделлари биринчи бўлиб алоҳида синфлар учун ишлаб чиқилади. Ўқув тўпланининг намуналари PCA томонидан таҳлил қилиниши керак (PCA бўлимига қаралсин) ва ҳар бир

синф учун алоҳида асосий таркибий қисмлар модели яратилади. Тегишли релевант асосий таркибий қисмлар сонини объектларнинг ҳар бир синфи учун алоҳида сошлаш мумкин. Ушбу процедурага мувофиқ, ҳар бир синф маълумот тўплари асосий таркибий қисмларининг тегишли моделларига қисқартириш мумкин.

Кейин янги объектлар алоҳида PCA моделлари асосида таснифланади. Ушбу моделларнинг ҳар бирига янги объект лойиҳалаштирилади ва унинг ушбу моделдан қолдиқ масофаси ушбу синф учун белгиланган чегарадан паст бўлганда маълум синфга тайинланади (5.21-6-расм). Тегишли синфларга объектларнинг масофалари Евклид ёки Маҳаланобис каби процедуралар ёрдамида ҳисобланиши мумкин. Бинобарин, мос келадиган масофалар зарур бўлган чегара қийматида бўлса, объект фақат битта ёки бир нечта синфларга тегишли бўлиши мумкин. Агар объектларнинг барча SIMCA синфларига масофаси белгиланган қийматдан ошса, у бегона қиймат сифатида таснифланади.



Расм 5.21-6-Икки синфли SIMCA таҳлилида ўрганилаётган объектларнинг 4 та таснифини акс эттирувчи график (□ = таснифлаш учун номаълум танлама, Δ = 1-синф танламаси, о = 2-синф танламаси).

#### 2-3-3. Критик жиҳатлар

SIMCA, асосан PCA тамойилларига асосланганлиги сабабли, усул валидацияси PCA текшируви валидациясига мувофиқ бўлиши керак. Бундан ташқари, турли синфларнинг ўзаро мутаносиблигини ҳисобга олиш лозим. Масалан, молекулада унинг спектроскопик режимида кўринадиган бир нечта кимёвий гуруҳлар бўлиши мумкин. Шундай қилиб, бундай маълумотларни кимёвий кичик гуруҳларга гуруҳлаш натижасида ажратиш мумкин эмаслиги сабабли бир-бири билан ўзаро боғлиқлик юзага келади.

#### 2-3-4. Потенциал фойдаланиш

SIMCA кўпинча инфрақизил (NIR) ёки масс-спектроскопия каби усуллар ҳамда хроматография ва кимёвий визуализация каби бошқа аналитик услублар ёрдамида аналитик маълумотларни таснифлаш учун қўлланилади. SIMCA, PCA га қараганда ажратилиши

кийин бўлган синфлар ўртасидаги фарқланишни аниқлаш учун кўпроқ мос келади.

### 2-4. КЛАСТЕРЛАШ

#### 2-4-1. Кириш

Кластер бир-бирига ўхшаш объектлар гуруҳидан ёки маълумотлар нуқталаридан иборат. Кластерлаш усулларидан маълумотлар нуқталарини алоҳида гуруҳларга қандай қилиб “ўзини-ўзи ташкил этишини” тасаввур қилиш ёки маълумотлар объектлари ўртасидаги ўхшашлик даражасини таъкидлаш учун фойдаланилиши мумкин. Муайян кластердаги маълумотлар нуқталари уларни бошқа кластерларда тўпланганлардан ажратиб турадиган умумий хусусиятларга эга. Кластерлар учта асосий хусусиятлардан фойдаланган ҳолда таснифланади: ўлчами, шакли ва энг яқин кластерга бўлган масофа. Кластерлаш – бу маълумотларни таҳлил қилишнинг назорат қилинмайдиган усули бўлиб, тушунтириш

ёки тасдиқлаш учун қўлланилади. У дискриминацион таҳлилдан фарқ қилади, бу назорат қилинадиган таснифлаш услуби бўлиб, унда ёрликланмаган объект олдиндан таснифланган объектлар гуруҳига берилади.

#### 2-4-2. Тамойил

Кластерлаш маълумотларига кўп сонли ёндашувлар мавжуд бўлиб, одатда иерархик ёки ноиерархик деб, синфланади. Иерархик кластерлаш маълумотларнинг классик график дендрограмма кўринишида кўринишида тақдим этилишига олиб келади, аммо иерархик бўлмаган кластерлар иерархик тузилишга эга бўлмаган ҳолда кластерларни топади. Кўпгина алгоритмлар адабиётда тавсифланади, унда маълумотлар маълум бир усулда ёки муайян кластерлаш мезонини оптималлаштириш орқали қисмларга ажратилади. Ушбу оддий ва эксклюзив фарқ тўлиқ эмас, чунки аралаш алгоритмлар турли хил ёндашувлар билан ўхшашликларга эга. Иерархик кластерлаш рекурсив равишда дарахтга ўхшаш тузилмани ташкил этувчи агломерация (пастдан юқорига) ёки ажратиш (юқоридан пастга) режимида кластерларни топади. Агломерация режими ҳар бир маълумот нуктасини ўз кластери сифатида белгилашдан бошланади ва кейинчалик ушбу босқич такрорланишидан олдин тўлиқ маълумотлар тўплами таснифлангунча шунга ўхшаш кластерларни жуфт-жуфт қилиб бирлаштиради (5.21-7-расм). Ажратиш режими (Дивизив режими) барча маълумотлар тўпламини битта кластер сифатида кўриб чиқишдан бошланади, ундан кейин ягона ноёб маълумотлар нуктасини ўз ичига олган кластерлар олинмагунча рекурсив равишда бўлинади. Кластерлар ўртасидаги ўхшашликни ҳисоблаш усули билан алгоритмлар фарқланади. “Узоқ кўшни” тўлиқ алоқа ва “яқин кўшни” ягона алоқа қилиш алгоритмлари улар орасидаги ўхшашликни баҳолаш учун турли хил кластерларга тегишли бўлган барча жуфт объектлар орасидаги масофани ҳисоблаб чиқади. Ягона узатиш усулида бу масофа 2 хил кластердан келиб чиққан 2 та объектни ажратадиган минимал масофага тўғри келади, тўлиқ узатиш алгоритмида эса бу масофа 2 хил кластердан 2 та объект орасидаги энг катта масофага тўғри келади. Минимал дисперсия алгоритми деб ҳам аталадиган Уорд (Ward) алгоритми, энг ўхшаш 2 та кластер бирлаштирилганда кластерлар ўртасидаги фарқни камайтириш орқали кластерлар ўртасидаги ўхшашликни ҳисоблаб чиқади.



Расм 5.21-7. – Ноёб маълумотлар нуктасини ўз ичига олган кластерларни агломератив иерархик кластерлаш учун Дендрограмма

Иерархик бўлмаган кластерларни таърифлаш ва таснифлаш иерархик кластерлашдаги каби осонлик билан бўлмайди. Турли хил таснифлаш схемаларини яратадиган турли хил алгоритмлар мавжуд. Алгоритм-

ларнинг турли тоифаларига умумий тавсиф қуйида оддий масофага асосланган усуллардан тортиб минимал қопловчи дарахт алгоритми ва яқин кўшнилар алгоритмларига, *K*-ўртача алгоритми (одатда классик қисмларга ажратиш усули деб аталади) каби мураккаб усулларга, максималлаштириш алгоритми (“моделга асосланган” усуллар учун) ва “зичликка асосланган” алгоритмлар учун DBSCAN ҳамда “тўрга асосланган” усуллар ҳам статистик маълумотлар тармоғи (STING) алгоритми мисолида келтирилади.

Қопловчи дарахт минимал кластеризацияси, Крускал алгоритми каби графлар назарияси алгоритмига ўхшайди, чунки барча маълумотлар нукталари, биринчи навбатда, энг яқин нукталар орасидаги чизик билан боғланади. Барча маълумотлар нукталари бир-бирига уланганда энг катта узунликдаги линиялар узилиб, бир-бирига яқин жойлашган нукталарнинг кластерлари қолади. Яқин кўшнилар кластерлаши учун, ушбу нукта ва унинг яқин кўшниси (кластерга тегишли) орасидаги масофа олдиндан белгиланган чегарадан паст бўлганда, кластерга маълумотлар нуктасини белгилаш учун итератив процедура қўлланилади.

*K*-ўртача энг кўп қўлланиладиган алгоритмлардан бири бўлиб, қисм алгоритмларида бўлгани каби кластерлар сони кластер марказларининг бошланғич ҳолати билан бирга *априори* танланиши керак. Квадратларнинг хато мезони ҳар бир объект ва унга мос келадиган кластернинг центриоди орасидаги квадратнинг масофасини ўлчайди. *K*-ўртача алгоритми тасодифий бошланғич қисмдан бошланади ва керакли мезонлар минимал даражага тушгунча объектларни кластерларга қайта тайинлаш орқали ривожланади. *K*-ўртача алгоритмининг баъзи вариантлари кластерларнинг мақбул сонини топиш учун кластерларнинг бўлишига ёки бириктирилишига имкон беради, ҳатто ўзбошимчалик билан бошланғич кластерлашдан ҳам. Моделга асосланган кластерлаш олдиндан тахмин қилинган моделдан фойдаланган ҳолда маълумотларга энг мос келадиган нарсани топишга ҳаракат қилади. Бунга мисол ЕМ ёки кутиш-максималлаштириш алгоритми бўлиб, у ҳар бир объектни ушбу объект учун аъзолик эҳтимоли бўйича маълум бир кластерга тайинлайди. ЕМ алгоритмида эҳтимоллик функцияси кўп даражали Гаусс тақсимоти бўлиб, у максимал эҳтимоллик баҳоси ёрдамида маълумотларга итератив равишда ўрнатади. ЕМ алгоритми *K*-ўртача алгоритмининг кенгайтмаси сифатида қаралади, чунки *K*-ўртача учун қўлланиладиган квадратларнинг қолдиқ йиғиндисини максимал эҳтимоллик мезонига ўхшашдир.

DBSCAN алгоритми каби зичликка асосланган (DB) кластерлаш, зичлиги паст ёки умуман бўлмайдиган минтакалар билан ажратилган зичлиги юқори ҳудудларга кластерларни ассимиляция қилади. Белгиланган радиусга мос келадиган бошқа объектлар сонини аниқлаш учун ҳар бир объектнинг кўшнчилиги ўрганилади ва ушбу атрофда етарли миқдордаги объект мавжуд бўлганда кластер аниқланади.

Тўрга асосланган алгоритмлар, масалан, STING, маълумотлар фазосини чекланган сондаги ячейкаларга ажратади. Кейин ҳар бир ячейкадаги объектларнинг тақсимланиши ўрта қиймат, дисперсия, минимум, максимум ва тақсимот тури бўйича ҳисобланади. Турли хил ўлчамлар даражасини таъминлайдиган бир неча даражадаги ячейкалар мавжуд ва маълум даражадаги ҳар бир ячейка қуйи даражадаги 4 та ёрдамчи ячейкалар бирлашмасига тўғри келади.



### 2-4-3. Критик жиҳатлар

Алгоритмлар маълумотларни кластерлашни бошлаш учун қўлланиладиган бошланғич шартларга сезгирдир. Масалан,  $K$ - ўртача учун олдиндан белгиланган сондаги кластер талаб қилинади ва натижавий бўлиниш танланган кластер сонига қараб ўзгаради. Масофани ҳисоблашда қўлланиладиган ўлчовлар ҳам маълумотларни кластерлашга таъсир қилади.  $K$ - ўртача алгоритми Евклид масофалари учун сферик кластерларни аниқлайди, Маҳаланобис масофаларини қўлланилганда эса улар эллипсоидал бўлиши мумкин. Кластер шакли маълумотни кластер таҳлилидан аввал, олдиндан қайта ишлаш орқали ўзгартирилиши мумкин. Зичликка асосланган кластерлаш алгоритмларида ихтиёрий шаклдаги кластерлардан фойдаланиш мумкин, аммо уларнинг камчиликлари кўп ўлчовли маълумотларга ишлов беришда чекловлар мавжудлиги ва объектлар ўлчовлар бўйича жуда кам тақсимланганидир. Агар объект бирор маълум эҳтимоллик билан кластерга тегишли ҳисобланса, зичликка асосланган кластерлаш каби алгоритмлар юмшоқ ёки ноаниқ кластерлаш имконини беради. Бундай ҳолда, иккита қўшни кластерларнинг чегара соҳасида иккала кластерга ҳам тегишли баъзи объектлар жойлашган бўлиши мумкин.

### 2-4-4. Потенциал фойдаланиш

Кластерлаш – бу бир хил хусусиятларга эга объектларни гуруҳлаш орқали маълумотлар тузилишини тушунишга ёрдам берадиган таҳлилнинг тадқиқот усули ва бундан ташқари, иерархик кластерлаш маълумот объектларини таснифлаш имконини беради. Кластерлаш турли хил соҳаларда, хусусан, маълумотларнинг катта базаларидан маълумотларни олиш учун қўлланилади. Сўнгги ҳолатда, кўпинча “Маълумотларнинг интеллектуал таҳлили” атамаси қўлланилади, унинг мақсади ўзгарувчилар ўртасидаги ассоциациялар, тенденциялар ва муносабатларни излашда, катта ҳажмдаги таҳлил этилмаган маълумотлардан яширин ва фойдаланилмаган маълумотларни олишдир.

### 2-5. КўП ЎЛЧОВЛИ ЭГРИ ЧИЗИҚ ТАҲЛИЛИ

#### 2-5-1. Кириш

Кўп ўлчовли эгри чизик таҳлили (MCR) асосий компонентлар таҳлили (PCA) билан боғлиқ, аммо PCA максимал дисперсия ва ўзаро ортогонал бўлган йўналишларни изласа, MCR қўшилган улуш профилини (яъни, MCR баҳолари) ва соф компонентлар (яъни, MCR юкламалари) профилларини топишга интилади. MCR шунингдек, эгри чизикнинг автомодел имконияти (SMCR) ёки охириг аъзони ажратиш сифатида ҳам танилган. MCR параметрларини оптималлаштиришда алмашинувчи энг кичик квадратлар (ALS) алгоритми қўлланилади.

#### 2-5-2. Тамойил

Классик энг кичик квадратлар (CLS) каби MCR - ALS ҳам маълумот матрицаси  $X$  таркибидаги  $C$  улуш профилини ва  $S$  соф компонентлар профилини баҳолайди, яъни  $X = C \cdot S^T + E$ . CLS ва ALS ўртасидаги фарқ шундан иборатки, ALS итератив процедура бўлиб, физик-кимёвий тизимни ўрганиш ҳақидаги маълумотларни ўз ичига олиши ва ушбу маълумотлардан компонентларни/омилларни чеклаш учун фойдаланилиши мумкин. Масалан, улуш ҳам, ютилиш ҳам таърифга кўра, манфий бўлиши мумкин эмас. Ушбу далилни яхши натижаларга эга бўлган маълумотлар тўпламидан соф

таркибий қисмлар ва улушлар профилларини ажратиш олиш учун қўлланилиши мумкин. Тенглик, ноодатийлик, ёпилиш ва масса баланси каби фойдаланиш мумкин бўлган чекловларнинг бошқа турлари ҳам мавжуд.

Кўпинча соф компонент спектрлари ёки улушлар профилнинг аниқ баҳосини олиш мумкин ва бу баҳолар кейинчалик чекланган ALS оптималлаштиришда бошланғич қийматлар сифатида ишлатилиши мумкин. Ҳар бир итерация пайтида  $S$  профил матрицаси ва  $C$  улуш профилнинг янги баҳолари олинади. Бундан ташқари, тизимнинг физикавий ва кимёвий билимлари натижани текшириш учун қўлланилиши мумкин ва рухсат этилган соф улуш профиллари мавжуд билимлардан фойдаланган ҳолда тушунтирилиши мумкин. Агар MCR натижалари маълум тизим маълумотларига мос келмаса, бошқа чекловлар талаб қилиниши мумкин.

### 2-5-3. Критик жиҳатлар

ALS ҳисоб-китоблари учун тўғри микдордаги компонентларни танлаш барқарор ечим учун муҳимдир, масалан, Эволюцион омил таҳлили (EFA) ёки маълум ўлчамдаги ҳаракатланувчи ойнанинг EFA ёрдамида яхши баҳолана олиниши мумкин. Бундан ташқари, чекловлар “каттик” ёки “юмшоқ” сифатида ўрнатилиши мумкин, бу ерда каттик чекловлар қатъиян бажарилади, юмшоқ чекловлар эса чекланган қийматдан четга чиқишга имкон беради. Одатда, олинган эритмадаги ноаниқликлар туфайли MCR баҳолаш, масалан, оддий чизикли регрессия босқичидан фойдаланиб, фаол фармацевтик модданинг концентрациясига ўтказиш керак бўлади. Бу шуни англатадики, ҳақиқий таркиб камида 1 та намунага маълум бўлиши керак. Иккита ёки ундан ортиқ кимёвий объектлар ўзгарувчанликлари қандайдир тарзда ўзаро боғлиқ бўлса, ранг тақчиллиги юзага келади, масалан, биринчи объект иккинчиси сарфланаётганда шаклланади ёки учинчи объектни олиш учун иккита объект бир хил тезликда сарф этилади. Натижада, алоҳида модданинг ўзгарувчанлиги моҳиятан ниқобланади ва бундай ҳолатларда мустақил тажрибалардаги маълумотларни турли хил шароитларда ёки иккита ўлчов усулини бирлаштирилган ўлчовлардан фойдаланган ҳолда таҳлил қилиниши, одатда, тажрибаларни алоҳида, бирин-кетин таҳлил қилишдан кўра яхшироқ стратегияга олиб келади.

### 2-5-4. Потенциал фойдаланиш

MCR дан аналитик усул натижаси чизикли ёки чизикли бўлиши мумкин бўлган кўп ўлчовли маълумотлар ҳосил қиладиган ҳолларда фойдаланиш мумкин. Бунинг афзаллиги шундаки, ҳар бир таҳлил учун битта стандарт талаб қилинади, бу ўлчовлар ҳеч бўлмаганда аналитлар орасида қисман танланган ҳолда фойдалидир. Агар чизиклилик ва танланиш муаммоси бўлса, калибрлаш учун ҳар бир таҳлил учун кўпроқ стандартлар талаб қилиниши мумкин. Таҳлиллар учун аниқ аналитик жавоб бўлмаганда ҳам, дастлабки векторларни PCA координата тизимининг вирамакс-буриш билан бирга аналит аралашмаларга PCA ни қўллаш орқали баҳоланиши мумкин. MCR нинг ALS қўлланилиши алгоритм томонидан эркин ўзгариб турадиган аналит профилларга рухсат бериши мумкин. Уларни кейинчалик алоҳида-алоҳида ҳисоблаш қийин бўлган профилни, масалан, базални моделлаштириш учун фойдаланиш мумкин.

## 2-6. КЎП ЧИЗИҚЛИ РЕГРЕССИЯ

## 2-6-1. Кириш

Кўп чизикли регрессия (MLR) – бу классик кўп ўлчовли усул бўлиб, унда бирор  $y$  векторга иложи борича яқин жойлашган ҳамда комбинация қилинган  $x$ -векторлар ( $X$ -маълумотлар матрицаси) тўпламининг чизикли комбинациясидан фойдаланилади. Энг кичик квадратлар усули ёрдамида калибрлашни амалга ошириш учун MLR чизикли регрессияни бир нечта танланган ўзгарувчига оширади.

## 2-6-2. Тамойил

MLR да, тўғридан-тўғри энг кичик квадратик регрессия  $X$ - ва  $Y$ - маълумотлар ўртасида амалга оширилади. Соддалик учун фақат битта  $y$  устун-векторининг регрессиясини кўриб чиқилади, аммо усул  $Y$ -матрицага осонликча умумлаштирилиши мумкин, одатда, бундай ҳолатлар бир нечта жавобли экспериментал режадан (DoE) олинган маълумотларга MLR қўлланилганда вужудга келади. Ушбу ҳолда, ҳар бир  $y$ - ўзгарувчи учун алоҳида мустақил MLR моделлари бир хил  $X$ -матрицага қўлланилиши мумкин. MLR моделининг куйидаги тенгламаси нормал бир ўлчовли тўғри тенгламининг умумлашмасидир; у шунингдек, кўндаланг ва квадрат атамаларни ўз ичига олиши мумкин:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k + f$$

Буни қулай матрица шаклида ёзиш мумкин:

$$y = Xb + f$$

Мақсад  $f$  хатосини энг яхши камайтирадиган  $b$  регрессия коэффициентларининг векторини топишдир. Бу ерда энг кичик квадратлар мезони хато квадратлар йиғиндисига, яъни  $b$ - қийматларни топиш учун  $y$  - колдиклари  $f$  ни минималлаштириш учун қўлланилади. MLR куйидаги тенглама ёрдамида моделнинг коэффициентларини баҳолайди:

$$b = (X^T X)^{-1} X^T y$$

Ушбу операция дисперсия-коварианция  $(X^T X)^{-1}$  матрицасининг инверсия матрицасини ўз ичига олади. Агар  $X$ - ўзгарувчилардан бирортаси бир-бири билан коллинеарликни кўрсатса, яъни агар ўзгарувчилар чизикли боғлиқсиз (эркли) бўлмаса, MLR ечими барқарор бўлмайди ёки ечим ҳатто имконсиз бўлиши мумкин.

## 2-6-3. Критик жиҳатлар

Маълумотлар тўпламини етарли даражада тушунтириш учун MLR боғлиқсиз ўзгарувчиларни талаб қилади, аммо фармацевтика намуналари, компонентлар турли даражаларда ўзаро таъсирли мураккаб матрицадан иборат бўлганлиги сабабли, мос ўзгарувчиларни танлаш осон эмас. Масалан, ультрабинафша спектроскопиясида кузатилган абсорбция қийматлари ўзаро боғлиқ, чунки улар спектроскопик тўпланда ўзаро боғлиқ хатти-ҳаракатларни тасвирлашлари мумкин. Аралашмаларнинг спектрларини кузатишда одатда тўлқин узунликлари ўртасида коллинеарлик аниқланади ва шунинг учун MLR да иложи борича мос келадиган чизикли калибрлашни амалга оширишга ҳаракат қилинади. Ушбу усулда  $x$ -ўзгарувчиларни бир-биридан мустақил равишда ўзгартириш имкониятининг мавжудлиги бу ўзгарувчиларни

предиктор сифатида қўллашда асосий талабдир. Шунинг учун, DoE усулида бошланғич проекция матрицаси ушбу мустақилликни (яъни ортогоналликни) таъминлаш учун бошиданок ишлаб чиқилади. MLR куйидаги чекловлар ва хусусиятларга эга:

–  $X$ -ўзгарувчилар сони намуналар сонидан кичикроқ бўлиши керак ( $n > m$ ), акс ҳолда матрицани тескари ўзгартириб бўлмайди;

–  $X$ -ўзгарувчилар ўртасида коллинеарлик мавжуд бўлса,  $b$  коэффициентлари ишончли бўлмайди ва модел бекарор бўлиши мумкин;

– MLR ҳаддан ташқари вазифа юклаш тенденциясига эга.

Вазифалар ҳаддан ташқари ортиб кетмаслиги учун, кўп ҳолларда MLR ўзгарувчиларни танлаш орқали ишлатилади.  $X$ -ўзгарувчиларнинг оптимал сонини танлаш уларнинг колдик дисперсия, шунингдек, тахмин қилиш хатосига асосланган бўлиши мумкин.

## 2-6-4. Потенциал фойдаланиш

MLR, одатда, юқори даражадаги ўзига хослик ва тўлиқ рангга эга бўлган оддий матрицалар/маълумотлар тўплamlари учун мос келади. Матрицалар мураккаблашиб борганлиги сабабли, янада аниқ ва/ёки ишончли калибрлашни таъминлаш учун мосроқ усуллар, масалан, PLS каби усуллар талаб қилиниши мумкин. Бундай ҳолатларда, MLR ни яхшироқ калибрлаш техникаси қўлланилгунга қадар скрининг усули сифатида ишлатилиши мумкин.

## 2-7. АСОСИЙ КОМПОНЕНТЛАР РЕГРЕССИЯСИ

## 2-7-1. Кириш

Асосий компонентлар регрессияси (PCR) – бу асосий компонентлар таҳлил қилишнинг умумлашмаси бўлиб, миқдорий татбиқ этишда фойдаланиш учун қўлланилади. Бу икки босқичли процедура бўлиб, унда  $X$  калибрлаш матрицаси, дастлаб PCA ёрдамида миқдор ва юкламаларнинг, яъни мос равишда  $\hat{T}$  ва  $\hat{P}$  ларнинг матрицасига айлантирилади. Кейинги босқичда,  $X$  ва  $Y$  маълумотлар ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш учун, асосий таркибий қисмлар миқдор матрицасидан MLR моделининг қиритиш маълумотлари сифатида фойдаланилади.

## 2-7-2. Тамойил

PCA да бўлгани каби, калибрлаш матрицаси миқдор ва юклама матрицаларига шундай ажратиладики, бунда мақсад фақат тасодифий хатолардан, яъни шовқиндан иборат бўлган  $\hat{E}$  колдик матрицани минималлаштириш бўлади. Миқдорий калибрлаш учун калибрлаш намуналарининг назорат таҳлил маълумотларидан ташкил топган қўшимча  $Y$  матрица керак бўлади. Матрицанинг  $\hat{T}$  ортогонал миқдорлар векторларида концентрация тўғрисидаги маълумот мавжуд бўлганлиги сабабли, уни  $\hat{Q}$  матрица орқали  $Y$ -матрицадаги ҳақиқий концентрациялардан фойдаланиб, кўп чизикли регрессия ёрдамида оптимал равишда корреляциялаш мумкин (5.21-8-расм), шу билан бирга,  $\hat{F}$  колдик матрицадаги ёзувлар минимумга келтирилади.

## 2-7-3. Критик жиҳатлар

Моделни ишлаб чиқишда муҳим омил бу асосий компонентларнинг мақбул сонини танлаб олишдир. Шунинг учун, асосий компонентлар (CPs) сонининг колдик  $Y$ -ўзгарувчисига боғлиқлиги графиги компонентларнинг оптимал сонини аниқлашда жуда фойдали диагностик воситадир, яъни моделни баҳолаш пайтида

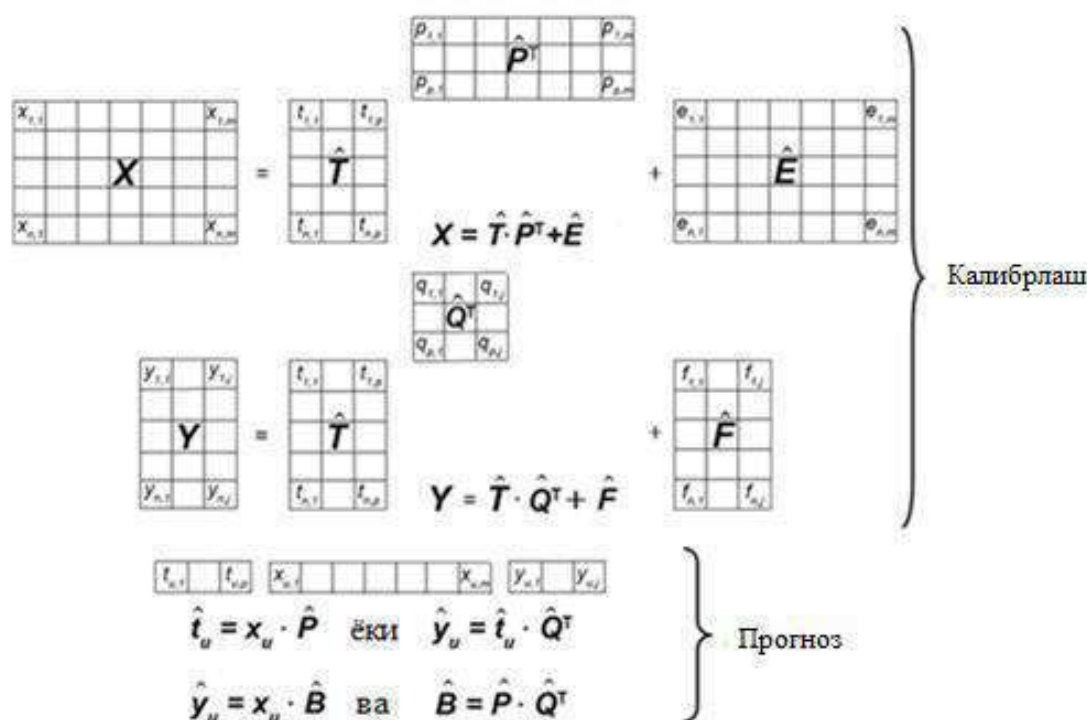
кузатилган қолдиқ  $Y$ -ўзгарувчининг минимумга эришиш нуқтаси қўрилади. Кўпгина ҳолларда, ушбу нуқтадан кейин, қўшимча асосий компонентларнинг прогнози яхшиланмайди, аммо калибрлаш модели ҳаддан ташқари юкланиш ҳудудига тушади.

Коллинеар  $X$ -маълумотлар билан ишлашда муҳим восита сифатида аҳамиятли бўлишига қарамай, PCR нинг заифлиги  $X$  ва  $Y$  матрицаларнинг мустақил равишда парчаланишида ётади. Бу ёндашув  $Y$ -маълумотларининг оптимал регрессия билан боғлиқ бўлмаган  $X$ -маълумотларнинг ўзгарувчанлигини ҳисобга олиши мумкин. Бундан ташқари,  $Y$ -корреляцияланган маълумотлар, юкорида кўрсатилган асосий компонентларнинг мақбул сонини танлаш жараёнида эътиборга олинмайдиган, юкори тартибдаги асосий таркибий қисмлар ичида бўлмаслиги мумкин.

Асосий компонентларни босқичма-босқич танлаш (масалан, PC1 ўрнига PC2 ни танлаш) калибрлаш моделининг самарадорлигини ошириш учун фойдали бўлиши мумкин.

#### 2-7-4. Потенциал фойдаланиш

Асосий компонентларнинг регрессияси (PCR) – бу микдорий калибрлаш моделларини оптималлаштириш ва хатоликларни ўлчашни аниқлаш учун кўплаб диагностик воситаларига эга бўлган кўп ўлчовли усулдир. Масалан, спектроскопияда PCR тўлиқ спектрли ёки катта спектрал соҳаларнинг калибрлаш маълумотлари билан ишлашда барқарор ечимларни таъминлайди. Аммо, одатда, PLS га қараганда кўпроқ муҳим компонентлар талаб қилинади ҳамда юкорида кўриб чиқилган чеклашлар ва камчиликлар туфайли, PLS регрессияси спектроскопик маълумотларни микдорий моделлаштириш учун яхшироқ муқобилга айланди.



$X = n$  сатрлар ва  $m$  устунлардан иборат маълумотнинг бошланғич матрицаси

$\hat{T} = n$  сатрлар ва  $p$  устунларнинг матрица қийматлари

$\hat{P}^T = p$  сатрлар ва  $m$  устунлардан иборат юкламалар матрицаси

$\hat{E} =$  қолдиқ матрица ( $X$ -матрица билан бир хил ўлчамда)

$Y = n$  сатрлар ва  $j$  устунлардан иборат хоссалар матрицаси

$\hat{Q}^T = p$  сатрлар ва  $j$  устунларнинг корреляцион матрицаси

$\hat{F} =$  қолдиқ матрица ( $Y$ -матрица билан бир хил ўлчамда)

$\hat{B} =$  регрессия коэффициентларининг матрицаси.

$m =$  маълумотлар нуқталари (ўзгарувчилар) сони

$n =$  ўлчашлар (танланмалар) сони

$j =$  ҳар бир танланмадаги хосса қийматлари сони

$p =$  асосий таркибий қисмлар (омиллар) сони

$x_u =$  номаълум намуна маълумотлари

$\hat{t}_u =$  номаълум намуна хосса қийматини прогноз қилиш

$\hat{y}_u =$  номаълум намуна учун қиймат баҳоси.



## 2-8. ҚИСМАН ЭНГ КИЧИК КВАДРАТЛАР РЕГРЕССИЯСИ

## 2-8-1. Кириш

Қисман энг кичик квадратлар регрессияси (PLSP, одатда, PLS деб танилган ва яна яширин тузилмаларга проекцион, деб ҳам аталадиган) энг оммабоп кўп ўзгарувчили регрессия алгоритмига айланди.

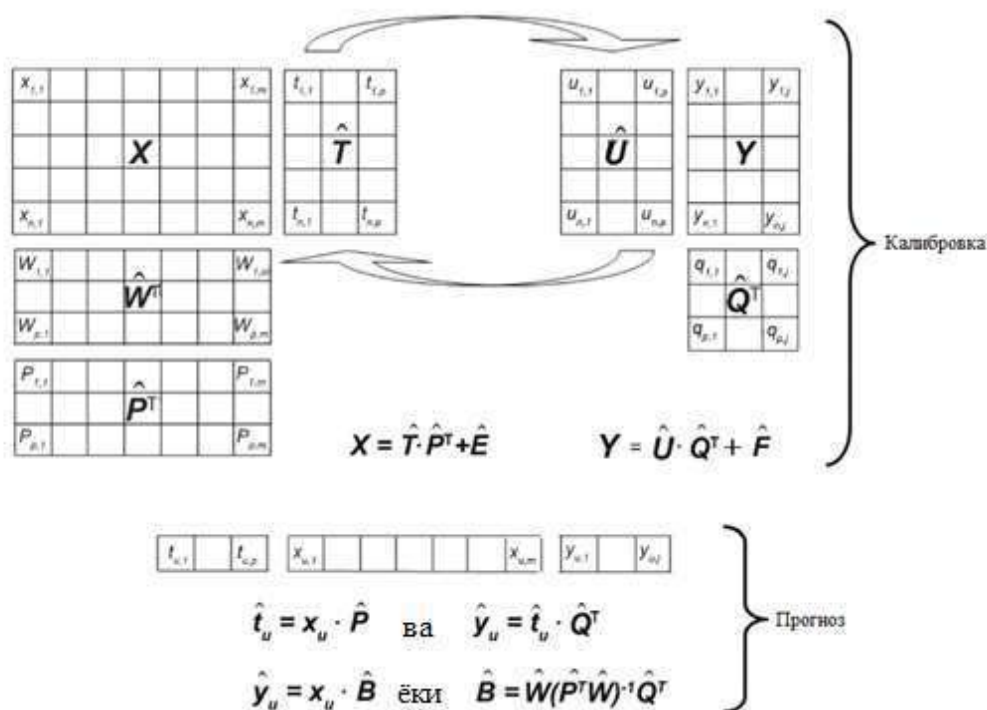
Коллинеар бўлишдан қатъий назар, PLS иккита маълумотлар тўпламини ( $X$  ва  $Y$ ) ўз ичига олади. PLS  $X$  ва  $Y$  маълумотлар блокларида яширин ўзгарувчиларни топади ва бир вақтнинг ўзида ушбу блоклар орасидаги ковариацион тузилишни максимал даражада оширади. Оддий яқинлашишда PLS ни бир вақтнинг ўзида  $X$  ва  $Y$  маълумотларига қўлланиладиган иккита PCA таҳлил сифатида қаралиши мумкин ва бунда,  $Y$  маълумотлар тузилиши  $X$  маълумотларидаги асосий компонентларни кидириш учун қўлланилади. Моделлаштирилган оғишлар сони, яъни маълумотларнинг тушунтирилган қисми ҳар бир компонент учун максимал даражада оширилади. Маълумотлар тўпламининг тушунтирилмаган қисми моделлаштириш сифатининг ўлчови бўлиб хизмат қиладиган қолдиқлардан иборат бўлади.

## 2-8-2. Тамоийил

Асосий компонентлар регрессияси ва қисман энг кичик квадратлар регрессиясининг асосий фарқи шундаки, иккинчиси компонентларни (PLS омиллар, омиллар ёки яширин ўзгарувчилар каби белгиланувчи) олиш учун  $X$  ва  $Y$  -матрицаларни бир вақтнинг ўзида парчаланишига асосланган. Шу сабабли, муҳим омиллар учун  $X$  нинг максимал ўзгарувчанликни тавсифловчи ҳамда  $Y$  билан максимал даражада боғлиқ бўлган маълумотлар тўпланади. Бу маълумот номаълум намуна-

ларнинг  $Y$ -қийматларини прогноз қилиш учун энг мос келадиган маълумот бўлади. Амалда PLS ни фақат 1  $Y$ -ўзгарувчига (PLS1) ёки бир вақтнинг ўзида бир нечта  $Y$ -ўзгарувчини калибрлашда қўлланиши мумкин (PLS2 модели). Тўлиқ PLS алгоритмлари ушбу бўлим доирасига қирмаганлиги сабабли, унинг ўрнига соддалаштирилган тарзда кўриб чиқилади (5.21-9-расм). Ушбу итерация жараёнида элементларнинг ўзаро таъсирини акс эттириш учун ўқлар  $\hat{T}$  ва  $\hat{U}$  миқдорлар матрицалари орасига қиритилган.  $Y$ -матрицаси юқлар ва миқдорларнинг матрицаларига, мос равишда  $\hat{Q}$  ва  $\hat{U}$ , парчаланиб кетганда  $X$ -матрицанинг парчаланиши нафақат юк ва миқдорларнинг  $\hat{P}$  ва  $\hat{T}$  матрицасини, балки  $X$  ва  $Y$ -маълумотлар ўртасидаги муносабатни акс эттирувчи юк оғирликларининг  $\hat{W}$  матрицасини ҳам яратади.

Миқдор қийматларининг биринчи баҳоси  $\hat{T}$  учун  $Y$ -матрицанинг миқдорлари  $X$ -матрица парчаланиши билан боғлаш учун  $Y$ -маълумотлар  $X$ -матрицанинг парчаланиши учун қўлланма сифатида фойдаланилади.  $\hat{U}$  ва  $\hat{T}$  матрицалар миқдорлари қийматларини алмашиш орқали  $X$  ва  $Y$  маълумотларини ўзаро боғлиқ ҳолда моделлаштиришга эришилади ва шунда  $Y$  билан мос келмайдиган катта  $X$ -ўзгарувчилари таъсирини камайтирилади. Бундан ташқари, кам сонли PLS омилларга эга бўлган содда калибрлаш моделларини ҳам ишлаб чиқиш мумкин. Худди PCR ҳоли каби, фойдали маълумотларни моделлаштирадиган омилларнинг оптимал сонини аниқлаш ва ҳаддан ташқари юкламаслик учун валидация пайтида қолдиқ оғишлардан фойдаланилади.



$X = n$  сатр ва  $m$  устунлардан иборат маълумотнинг бошланғич матрицаси

$Y = n$  сатрлар ва  $j$  устунлардан иборат хоссалар матрицаси

$\hat{T} = n$  сатрлар ва  $p$  устунлар билан матрица қиймати

$\hat{P}^T = p$  сатр ва  $m$  устунлардан иборат юкламалар матрицаси

$\hat{W}^T = p$  сатр ва  $m$  устунлардан иборат вазн юкламалар матричаси

$\hat{E}$  = қолдиқ матрица ( $X$ -матрица билан бир хил ўлчамда)

$\hat{Q}^T = Y$ - маълумотлар юкламалар матричаси

$\hat{U} = Y$ - маълумотларбаллар матричаси

$\hat{F}$  = қолдиқ матрица ( $Y$ - матрица билан бир хил ўлчамда)

$\hat{B}$  = регрессия коэффициентларининг матричаси

$m$  = маълумотлар нукталари (ўзгарувчилари) сони

$n$  = ўлчашлар (намуналар) сони

$j$  = ҳар бир намунадаги хосса қийматлари сони

$p$  = асосий компонентлар (омиллар) сони

$x_u$  = номаълум намуна маълумотлари

$\hat{F}_u$  = номаълум намунанинг прогноз қилинган хосса қийматлари

$\hat{E}_u$  = номаълум намуна учун қиймат баҳоси

5.21-9-расм. – PLS регрессияси учун маълумотлар матричасининг парчаланиши

### 2-8-3. Критик аспекти

PLS даги муҳим қадам бу бир қатор омилларни танлашдир. Жуда оз сонли омилларни танлаш ўрганилаётган маълумотлар тўпламининг ўзгарувчанлигига етарлича таъсир кўрсатмайди, шу билан бирга, омилларнинг жуда кўп бўлиши калибрлашда ортқча юклама ва беқарорликка олиб келади (5.21-10-расм). Калибрлашни тасдиқлаш пайтида омилларнинг оптимал сони баҳоланади. 5.21-10-расмда моделда қўлланиладиган бир қатор омилларга мувофиқ, моделнинг калибрлаш хатоси (A) ва хатоларни тахмин қилишнинг иккита ҳолати (B, C) кўрсатилади. Омиллар сони ортиб бориши билан калибрлаш хатоси узлуксиз равишда камайиб боради. B ҳолатида хатоларнинг прогноз қилиш шунинг кўрсатадики, минимумни сақлаб қолиш мумкин эмас; аммо, C ҳолатида минималлик кузатилади. Агар минимумга эришилмаса, хатонинг сезиларли камайишининг кузатилмайдиган компонентлар сонини танлаш мумкин.

PLS1 ёки PLS2 моделлари орасидаги қарорга келсак, у ҳолда агар битта  $Y$  -ўзгарувчи қизиқтирадиган бўлса, PLS1 модели танланади. Агар 1 дан ортқ  $Y$ -ўзгарувчилар қизиқтирадиган бўлса ёки битта PLS2 модели, ёки ҳар бир  $Y$ -ўзгарувчига алоҳида PLS1 моделларини ҳисоблаш мумкин. Умуман олганда, PLS2 модели ҳам скрининг экранлаштириш мақсадида, ҳам кучли корреляцияланган  $Y$  ўзгарувчилар учун афзал қўрилган ёндашувдир; акс ҳолда, турли хил  $Y$ -ўзгарувчилар учун алоҳида олинган PLS1 моделлари нисбатан қониқарли прогноз натижа-ларини беради.

### 2-8-4. Потенциал фойдаланиш

PLS модел, микдорий калибрлаш учун асосий таркибий қисм регрессиясига афзал муқобил сифатида пайдо бўлди, чунки у калибрлаш  $X$ -матричасини парчаланиши учун  $Y$ -маълумотлар структурасининг аралашини ўз ичига олади. Шунинг учун энг муҳим омиллар тўғрисидаги маълумотлар тўпланиб,  $X$ -маълумотларнинг максимал ўзгарувчанлиги тавсифланади, шунингдек,  $Y$ -маълумотлар билан иложи борица ўзаро боғлиқлик ўрнатилади. Умуман олганда, бу PCR га қараганда камроқ омилларга эга бўлган содда моделларни беради, шунингдек, калибрлаш ишини оптималлаштириш учун юқори даражадаги талқин қилиш ва визуал диагностика имкониятларини беради. Бунга қўшимча равишда, PLS  $X$  ва  $Y$ -маълумотларида шовқин мавжудлигини бошқариши мумкин.

Энг кичик квадратлар усули ёрдамида қисман дискриминат таҳлил (PLS-DA) усули - бу PLS нинг хусусий ҳоли бўлиб, унда  $X$ -матрица ноллар ва бир-

лардан ташкил топган сунъий  $Y$  -матрицага регрессияланади. Бирлар ва ноллар танламалари тегишли ёки тегишли бўлмаган синфни кўрсатади. PLS-DA ярим микдорий усул сифатида қўлланилади, масалан, пиксел компонентларининг кимёвий визуализация баҳоланиши учун фойдаланилади.



5.21-10-расм. – Моделга омиллар қўйишининг таъсири; калибрлаш аниқроқ бўлади, яъни қолдиқ хато камайди, C прогноз қилишда эса моделнинг прогноз унумдорлиги ёмонлашиши мумкин. Омилларнинг оптимал сони муросани акс эттиради.

## 2-9. ТАЯНЧ ВЕКТОРЛАР УСУЛИ

### 2-9-1. Кириш

Таснифлашга эришиш учун кўп ўлчовли услублар маълумотлар тўпламининг ўлчами ва мураккаблигини камайтиради. Ядро усули маълумотларни кўп ўлчовли белгиларнинг ноаниқ фазосида проекциялайди.

### 2-9-2. Тамойил

Таянч векторлар усули (SVM) ўрганилаётган тўплам  $X$ -маълумотларини белгилар фазосига проекциялайди, одатда бу фазоси дастлабки маълумотлар фазосига нисбатан анча катта ўлчовга эга бўлади. Белгилар фазосида гипертекислик (қарор қабул қилиш текислиги деб ҳам аталади) ҳисобланади. Бу текислик маълум гуруҳ аъзолигининг алоҳида нукталарини ажратиб туради (5.21-11-расм). Энг яхши фарқларни ажратишга гуруҳлар орасидаги чегарани максимал даражада ошириш орқали эришилади. Чегара қарор қабул қилиш текислигидан бир хил масофада жойлашган иккита параллел

гипертекислик орқали аниқланади. Қарор қабул қилиш текислигининг оптимал жойлашуви максимал бўлиниш орқали олинади. Белгилар фазосининг майдонни аниқлайдиган нукталарига таянч векторлар дейилади.

Ҳар бир синов нуктаси учун қарор қабул қилиш текислигига масофа ҳисобланади. Масалан, иккита синфга бўлинган тақдирда, масофа белгиси гуруҳга аъзоликни беради, қиймат эса синфлашнинг аниқлигига мос келади. Моделлаштириш пайтида синов нукталари ва гипертекислик орасидаги масофа, ушбу нуктага тўғри келадиган вазнга ҳисса қўшади. Жуда узоқ нукталар камроқ вазнга эга бўлади ва ортиқча иш бўлмаслиги учун мурасага келиш параметридан қисқа масофалар инобатга олинмайди.

Объектларнинг ажралмас гуруҳлари учун маълум даражада бир-бирини қоплашга йўл қўйилади. Объектларга кучсиз деб аталадиган ўзгарувчилар қўшилади, тўғри синфлашда уларнинг қиймати 0, акс ҳолда эса мусбат қиймат бўлади. Оптимал гипертекислик чегараларни максимал даражада ошириш орқали аниқланади. Бу эса синов нукталарининг минимал сонининг нотўғри таснифланишига имкон беради (5.21-12-расм). Нотўғри таснифланган нукталарнинг улуши чегараларни максимал даражада оширишда назорат параметрига айланади.

Амалда, SVM ҳисоблаш жуда мураккаб бўлади ва оптималлаштириш вазифасини соддалаштирмасдан амалга ошириб бўлмайди. X-маълумотларни белгилар фазосига проекциялаш учун дастлабки маълумотлар асосий функциялари тўплами билан кенгайтирилади. Муайян асосий функцияларни танлаш бутун оптималлаштириш процедурасини қайта ўзгартиришга имкон беради. Фақат кенгайтирилган ўзгарувчиларнинг маҳсулотлари оптималлаштириш процедурасининг бир қисми

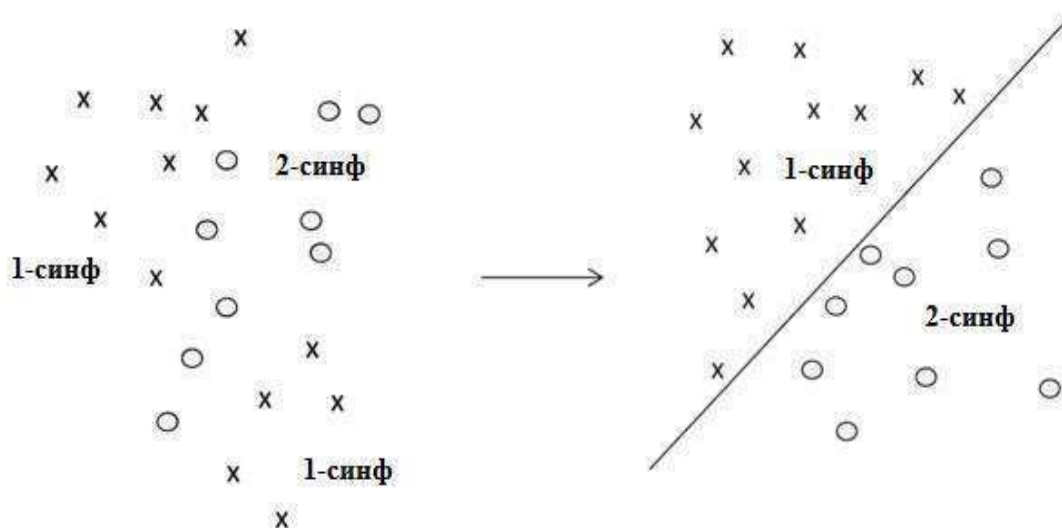
бўлиб қолади ва уларни қулай тарзда ядро функцияси билан алмаштириши мумкин бўлади.

### 2-9-3. Критик жиҳатлар

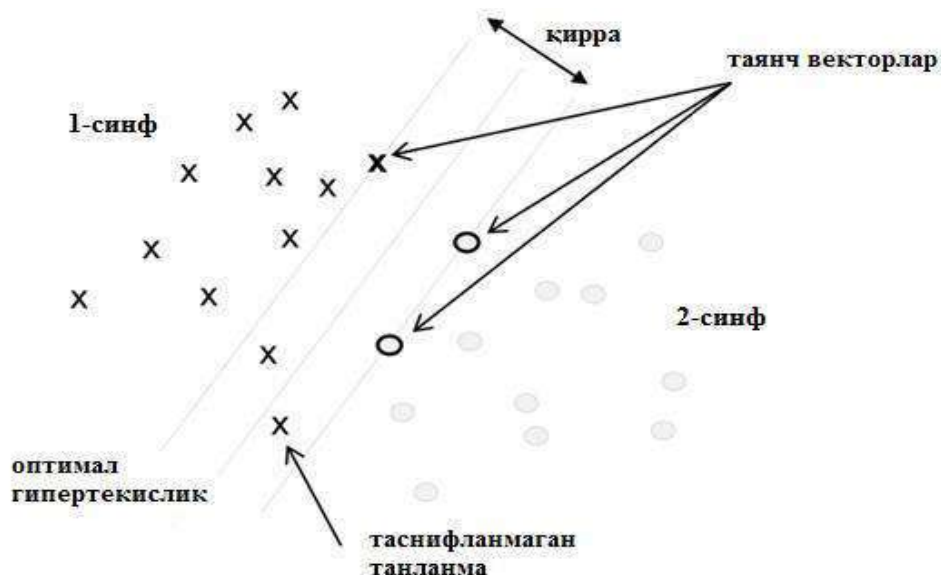
SVM ни ҳисоблаш учун турли хил натижаларга олиб келувчи қўлаб алгоритмлар ва турли хил дастурлардан фойдаланиш мумкин. Оптималлаштириш фойдаланилган алгоритмга боғлиқ ҳолда ўзгаради. Бошқариш мезонлари фарқ қилиши мумкин, бу эса ёки итерация пайтида тафовутларга ёки ортиқча ва ахборотсиз маълумотларга сезгир бўлган беқарор ҳисоб-китобларга олиб келади.

SVM ҳисоб-китоблари пайтида, ўз синфидан ташқарида бўлган синов нукталари қарор қабул қилиш текислигининг ҳолатига бироз таъсир қилади ёки умуман таъсир қилмайди. Охириги асосан аниқ ажратиб бўлмайдиган нарсаларга эмас, ажратиш қийин бўлган нарсаларга қаратилади. Шундай қилиб, SVM керагидан ортиқ қийматларга ва типик бўлмаган нукталарга, масалан, бегона қиймат нукталарига сезгирдир. Натижада, SVM ни бажаришдан олдин маълум ўзгарувчиларни танлаш ёки саралаш тавсия қилиниши мумкин. Чегараларни оптималлаштириш учун ёмон шароитларга олиб келадиган турли хил масштабдаги киришти маълумотлари мавжудлигининг олдини олиш учун маълумотлар меъёрлаштирилган ва стандартлаштирилган бўлиши керак.

Энг яхши хусусиятларга эга модел етарли даражада тасдиқланган бўлиши керак ва шу мақсадда итерациялаш вақтида тўлиқ ёритилмаган тадқиқот маълумотлари талаб қилинади. Ҳам содда, ҳам мураккаб намуналар ўқув ва валидацион тўплamlарида бир хил ифодаланиши учун ушбу маълумотлар яхши мувозанатлашган ҳолатда эканлигига ишонч ҳосил қилиниши керак.



5.21-11-расм. – Иккала синфни ажратиш мумкин бўлмаган объектлар фазоси, ажратиш мумкин бўлган белгилар фазосида аксланади.



5.21-12-расм. – Белгилар фазосида, 1 ва 2 синфларнинг ажралишига баъзи нотўғри таснифланган танламаларни киритиш орқали эришилган.

#### 2-9-4. Потенциал фойдаланиш

SVM лар асосан иккилик назорат остида таснифлаш учун қўлланилади. Улар кўп синфли таснифлаш учун умумлаштирилиши ёки регрессия муаммоларига татбиқ этилиши мумкин, аммо бундай татбиқ қилиш ушбу бўлимда ёритилмайди. Аниқ фарқланадиган объектлар эмас, балки таснифлаш қийин бўлган объектлар SVM оптималлаштириш жараёнини бошқаради. SVM лар объектларни аниқлаш учун эмас, балки объектларни синфларга ажратиш учун қўлланилиши мумкин. SVMлар PCA ва шунга ўхшаш усуллар қўлланилмайдиган, масалан, NIR-спектроскопия, магнит-резонансли томография, кимёвий визуализация ёки маълумотларни қазиб олиш орқали олинган маълумотлар катта тўпламлари билан яхши ишлайди. Уларнинг кучи асосан юқори даражада корреляцияланган сигналларга, яъни полиморф ва қўшимча моддаларга эга намуналарни ажратишдан, сохталаштирилган моддаларни кузатишдан ва бошқалардан иборат.

#### 2-10. СУНЪИЙ НЕЙРОН ТАРМОҚЛАРИ

##### 2-10-1. Кириш

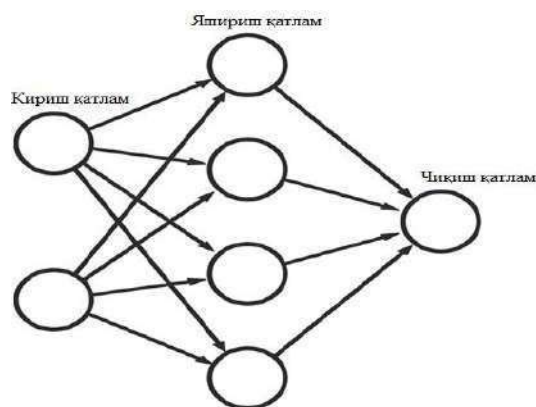
Сунъий нейрон тармоқлари (ANN) бу умумий ҳисоблаш воситалари бўлиб, уларнинг дастлабки ривожланиши биологик нейрон тармоқларини янада чуқурроқ тушуниш зарурати туфайли келиб чиққан ва шу вақтдан бери компьютерлар ёки машиналардан фойдаланиб маълумотларни қайта ишлаш талаб қилинадиган турли соҳаларда кенг қўлланилиб келинмоқда. ANN моделларини қуриш усуллари ва уларни кейинчалик қўлланилиши нейрон тармоқларининг архитектурасига боғлиқ ҳолда сезиларли даражада фарқ қилиши мумкин. Хемометрия соҳасида ANN лар кўп даражали калибрлаш ва назорат қилинмайдиган таснифлашда қўлланилади, бундай таснифлашга мос ҳолда кўп қатламли нейронлар тўғридан-тўғри алоқа тармоқлари (MLFF) ёрдамида ёки ўз-ўзини хариталашлар (SOM) орқали эришилади. Кўп ўлчовли калибрлаш воситаси сифатида, ANN лар одатда чизикли бўлмаган муносабатларни хариталаш билан боғлиқ.

#### 2-10-2. Тамойил

##### 2-10-2-1. Умумий

Сунъий нейрон тармоқдаги маълумотларни қайта ишлашнинг асосий элементи бу – вектор оғирлиги ва силжишнинг йиғиндисини кириш маълумотлари сифатида қўлланиладиган математик функция сифатида тушуниш мумкин бўлган сунъий нейрондир. Вектор бу нейроннинг “кириши” бўлиб, у маълумотлар тўпламидаги намунадан тўғридан-тўғри олинади ёки олдинги нейронлардан ҳисоблаб чиқарилади. Фойдаланувчи функциянинг шаклини танлайди (узатиш функцияси деб аталади). Оғирлик ва силжишлар ANN моделининг коэффицентлари бўлиб, ўрганиш жараёнида маълум мисоллар ёрдамида аниқланади. ANN – кўпинча қатламларда жойлашган кўплаб нейронларни ўз ичига олади, уларда ҳар бир қатламларда нейронлар параллел жойлашган. Улар кириш маълумотларини оладиган олдинги даражадаги нейронларга, шунингдек, чиқиш маълумотлари юбориладиган кейинги даражадаги нейронларга уланган (5.21-13-расм) бўлади. Шунинг учун битта нейроннинг чиқиши кейинги қатламдаги нейронлар учун кириш сифатида фойдаланилади. Кириш қатлами бу маълумотларни фойдаланувчидан тўғридан-тўғри қабул қиладиган ва бу маълумотларни узатиш функциясини ишлатмасдан тўғридан-тўғри кейинги даражага юборадиган махсус қатламдир. Чиқиш қатлами ҳам худди шундай, унинг чиқиш маълумотлари ҳам ҳеч қандай қўшимча ишловларсиз тўғридан-тўғри модел чиқиши сифатида қўлланилади. Турли хил сонларни ва нейронлар қатламларини улашда чексиз имкониятлар кўпинча ANN архитектураси деб аталади ва ANNга маълумотларни моделлаштиришнинг ҳар қандай мураккаб талабларини қондириш учун имконият яратади.





5.21-13-расм. – Нейрон қатламларининг типик жойлашуви ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги.

#### 2-10-2-2. Кўп қатламли тўғридан-тўғри сунъий нейрон тармоғи

Кўп қатламли тўғридан-тўғри тармоғи (MLFF ANN) кириш қатлами, чиқиш қатлами ва бир ёки бир нечта нейрон қатламларини ўз ичига олади, улар яширин қатламлар деб аталади. Яширин қатламлар сониди чеклов мавжуд эмаслигига қарамай, битта яширин қатламли MLFF ANN хеометрияда кўп ўлчовли калибрлаш ишларини бажариш учун етарлича кодир ҳисобланади. MLFF ANN да ҳар бир нейрон қўшни қатламлардаги барча нейронлар билан тўлиқ боғланган. Сигмоидал гиперболик тангенсининг узатиш функцияси, одатда, MLFF ANN да фойдаланилади, аммо бошқа узатиш функциялари, шу жумладан, чизикли функциялардан ҳам фойдаланиш мумкин.

Бошланғич вазн ва силжишлар катта бўлмаган тасодифий сонлар сифатида келтирилиши мумкин, аммо бошқа алгоритмлардан фойдаланиб тузилиши ҳам мумкин. Якуний оғирлик ва силжишларини аниқлаш учун энг кўп тарқалган ўрганиш алгоритми бу – орқага суриш (BP) ёки унинг тегишли вариантларидир. BP алгоритмида, ANN чиқиши ва ҳақиқий қиймат ўртасидаги фарқ сифатида ҳисобланган прогноз хатоси, прогноз хатосини минималлаштириш учун вазн ва силжишларни мослаштириш учун зарур бўлган ўзгаришларни ҳисоблаш учун алгоритм тескарисига қўлланилади.

Мақбул унумдорликка эришиш учун MLFF ANN оптималлаштирилган бўлиши керак. Бу кўпинча бир қатор мулоҳазаларни ўз ичига олади, шу жумладан, қатламлар сони, ҳар бир қатламдаги нейронлар сони, ҳар бир қатлам ёки нейрон учун узатиш функциялари, оғирликнинг бошланғич даражаси, ўрганиш даражаси ва бошқалар.

#### 2-10-2-3. Ўз-ўзини яратувчи хариталаш

Ўз-ўзини яратувчи хариталаш (SOM) нинг мақсади харитани яратишдир. Унда бир-бирига яқин бўлган кузатув маълумотлари узокроқ кузатув маълумотларига қараганда ўхшаш хусусиятларга эга бўлади. Чиқиш қатламидаги нейронлар, одатда, икки ўлчовли харитада жойлашган бўлиб, унда ҳар бир нейрон квадрат ёки олти

бурчак шаклида ифодаланиши мумкин. SOMлар юқорида тавсифланган BP усулидан фарқли бўлган рақобатдош таълим асосида ўқитилади. Якуний ўқитилган SOM хусусиятларнинг икки ўлчовли харитаси сифатида тақдим этилади.

#### 2-10-3. Критик жиҳатлар

ANN дан фойдаланишда иккита энг кенг тарқалган чалкаш ҳисоблашлар бу қайта ўргатиш ва охиригача ўргатмасликдир. Қайта ўргатиш, ANN модел ўргатишлар мажмуасини жуда яхши прогноз қилиши мумкинлигини, аммо охирида яхши прогноз бермаслигини англатади. Охиригача ўргатмаслик, ANN ўргатишлари жуда эрта тугаганлигини ва шунинг учун ҳосил қилинган ANN модели прогноз қилишда натижалар бермаслигини англатади. Калибрлаш учун ANN қўлланилганда бу иккала ҳатоликларнинг олдини олиниши керак. Яхши ANN моделини ўргатиш учун тегишли ҳажмли репрезентатив маълумотлар тўплами, яъни ўзгарувчига қараганда кўпроқ кузатувлар ёки намуналар талаб қилинади. Одатда, моделлар чизикли бўлмаганлиги сабабли, чизикли моделлаштиришга олиб келинадиган таққосланадиган маълумотлар тўпламига қараганда кўпроқ кузатувлар талаб қилинади. Бошқа кўп ўлчовли калибрлаш усуллари учун ўзгарувчиларнинг нисбий таъсирини мувозанатлаштириш учун кириш маълумотлари дастлабки қайта ишлашни талаб қилиши мумкин. Дастлабки ишлов беришнинг афзалликларидан бири бу ANNга кириш эркинлиги даражалари сонини, масалан, PCA ёрдамида баҳолашларгача  $X$ -маълумотларни сиқиш ва кириш маълумотлари сифатида кузатиш учун олинган маълумотларнинг кейинги фойдаланиш орқали қисқартирилишидир.

#### 2-10-4. Потенциал фойдаланиш

MLFF ANNнинг кўп ўлчовли калибрлашда устунлиги унинг чизикли бўлмаган муносабатларни моделлаштириш олиш қобилиятидир. Нейронлар тўлиқ боғланганлиги сабабли, ўзгарувчилар орасидаги барча ўзаро таъсирлар автоматик тарзда кўриб чиқилади. Етарли миқдордаги яширин нейронларга эга MLFF ANNлар кириш ва чиқиш ўртасидаги ҳар қандай мураккаб муносабатни намойиш қилиши мумкинлиги исботланган.

SOMлар дастлабки маълумотларда топологияни сақлаган ҳолда кўп ўлчовли маълумотларни визуализация қилиш учун қўлланилиши мумкин. Улар назорат қилинмайдиган ўргатишга асосланади ва асосан шаблонлар ҳамда намуналарнинг ўзаро боғлиқлиги бўлмаган маълумотлар ҳақидаги дастлабки тушунчаларга эга бўлмаган маълумотлар тўпламидаги хусусиятларни ўрганиш воситаси сифатида анча фойдалидир.

ANN ларда кўпинча жуда кўп коэффицентлар (оғирликлар ва узилишлар) мавжуд бўлиб, бу коэффицентлар ANNларга маълумотлар тўпламидаги ҳар қандай мураккаб муносабатларни моделлаштиришга имкон беради, аммо натижада коэффицентларни шарҳлаш қийинлашади. Бироқ, чизикли моделлаштириш усуллари керакли прогноз қилиш ёки таснифлашнинг аниқлигини таъминлаш учун етарлича қулай бўлмаганда, ANN яхши муқобил бўлиши мумкин.



## **5.22. ХИТОЙ АНЪАНАВИЙ ТАБОБАТИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИВОР ЎСИМЛИК ХОМ АШЁЛАРИНИНГ НОМЛАРИ**

5.22. Хитой анъанавий табобатида қўлланиладиган доривор ўсимлик хом ашёларининг номлари..1825





03/2021:52200

## 5.22. ХИТОЙ АНЪАНАВИЙ ТАБОБАТИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИВОР ЎСИМЛИК ХОМ АШЁЛАРИНИНГ НОМЛАРИ

Ушбу умумий бўлим маълумот учун келтирилмоқда

Ушбу бўлимда шаффофликни таъминлаш мақсадида, Давлат Фармакопеясида хусусий мақолалари чоп этилган, хитой анъанавий табобатида қўлланиладиган доривор ўсимлик хом ашёларининг хитой тилидаги пиньинь номланишида (хитой иероглифлари шархи) ва иероглифларда ўзаро боғлиқ ҳаволалар билан келтирилади.

Қатор ҳудудий ва миллий фармакопеяларда доривор ўсимликларни номлари лотин ва инглиз тилида келтирилганлигини инобатга олиб, матнларда доривор ўсимликларни номлари ўзбек, лотин ва инглиз тилларида келтирилади. Турли давлатларнинг миллий фармакопеяларида маҳаллий шароитларда ўсмайдиган ўсимликларни лотин тилидаги тур ва туркум номларини шаклини ўзгартиришсиз қолдириб, ўсимлик қисмлари ва сифатловчи белгилар маҳаллий тилга таржима қилинади. Доривор ўсимликларни ўзбек тилида номлашда тур-туркум-ўсимлик қисмлари-дори шакллари кетма-кетлигида номлашга қарор қилинди. Хитой анъанавий табобатида қўлланиладиган доривор ўсимликлар хом ашёси номлари лотин, инглиз ва хитой тилларида келтирилган бўлиб, уларни ўзбек ва рус тилларидаги номлари аниқланиб, уларни фармакопеяга киритиш орқали уйғунлаштирилди.

Мақола рақами	Ўзбек тилидаги номланиши	Лотин тилидаги номланиши	Инглиз тилидаги номланиши	Рус тилидаги номланиши	Pinyin	Иероглиф
2432	Аконтопанакс пўстлоғи	<i>Acanthopanax gracilistylis</i> cortex	<i>Acanthopanax bark</i>	Аконтопанакса кора	<i>wujiapi</i>	五加皮
2999	Иккитишли ахирантус илдизлари	<i>Achyranthis bidentatae</i> radix	<i>Achyranthes bidentata</i> root	Соломоцвета двузубого корни	<i>niuxi</i>	牛膝
2472	Акебия новдалари	<i>Akebiae</i> caulis	<i>Akebia</i> stem	Акебии стебли	<i>mutong</i>	木通
2554	Амома мевалари	<i>Amomi</i> fructus	<i>Amomum</i> fruit	Амомы плоды	<i>sharen</i>	砂仁
2555	Юмалок амома мевалари	<i>Amomi</i> fructus rotundus	Round amomum fruit	Амомы круглой плоды	<i>doukou</i>	豆蔻
2712	Андрографис (ўти) ер устки қисми	<i>Andrographidis</i> herba	<i>Andrographis</i> herb	Андрографиса трава	<i>chuanxinlian</i>	穿心莲
2661	Асфоделсимон анемаррена илдизпоялари	<i>Anemarrhenae asphodeloides</i> rhizoma	<i>Anemarrhena asphodeloides</i> rhizome	Анемаррены асфodelовидной корневища	<i>zhimu</i>	知母
2556	Даурия ангеликаси илдизлари	<i>Angelicae dahuricae</i> radix	<i>Angelica dahurica</i> root	Дудника даурской корни	<i>baizhi</i>	白芷
2557	Тукли ангелика илдизлари	<i>Angelicae pubescentis</i> radix	<i>Angelica pubescens</i> root	Дудника опушенного корни	<i>duhuo</i>	独活
2558	Хитой ангеликаси илдизлари	<i>Angelicae sinensis</i> radix	<i>Angelica sinensis</i> root	Дудника китайской корни	<i>danggui</i>	当归
2435	Монгол астрагали илдизлари	<i>Astragali mongholic</i> radix	<i>Astragalus mongholicus</i> root	Астрагала монгольской корни	<i>huangqi</i>	黄芪
2559	Наштарсимон атрактилодис илдизпоялари	<i>Atractylodis lanceae</i> rhizoma	<i>Atractylodes lancea</i> rhizome	Атрактилодиса ланцетного корневища	<i>cangzhu</i>	苍术
2560	Йирикбошли атрактилодис илдизпоялари	<i>Atractylodis macrocephalae</i> rhizoma	<i>Atractylodes</i> rhizome, largehead	Атрактилодиса крупноголовой корневища	<i>baizhu</i>	白术
1797	Окленд илдизлари	<i>Aucklandiae</i> radix	<i>Aucklandia</i> root	Оклендский корень	<i>muxiang</i>	木香
2561	Хитой беламкандаси илдизпоялари	<i>Belamcandae chinensis</i> rhizoma	<i>Belamcanda chinensis</i> rhizome	Беламканды китайской корневища	<i>shegan</i>	射干
2384	Илонсимон тарон илдизпоялари	<i>Bistortae</i> rhizoma	<i>Bistort</i> rhizome	Змеевика корневище	<i>quanshen</i>	拳参
2562	Буплеурум илдизлари	<i>Bupleuri</i> radix	<i>Bupleurum</i> root	Волoduшки корни	<i>chaihu</i>	柴胡
2386	Масхар гуллари	<i>Carthami</i> flos	<i>Safflower</i> flower	Сафлора цветки	<i>honghua</i>	红花

Мақола рақами	Ўзбек тилидаги номланиши	Латин тилидаги номланиши	Инглиз тилидаги номланиши	Рус тилидаги номланиши	Pinyin	Иероглиф
2430	Мандарин (норжон) меваси пўстлоғи ва эти	Citri reticulatae epicarpium et mesocarpium	Mandarin epicarp and mesocarp	Мандарина плодовых кора и мякоть	chenpi	陈皮
2463	Арманда клематиси поялари	Clematidis armandii caulis	Clematis armandii stem	Ломоноса Арманда стволы	chuanmutong	川木通
2714	Дугбўй илдизлари	Codonopsis radix	Codonopsis root	Коднопсиса корни	dangshen	党参
2454	Оддий коикс уруғлари	Coicis semen	Coix seed	Бусенника обыкновенного семена	yiwiren	薏苡仁
2715	Хитой коптиси илдизпоялари	Coptidis rhizoma	Chinese goldthread rhizome	Коптиса китайского корневища	huang lian	黄连
2976	Коридалис илдизпоялари	Corydalis rhizoma	Corydalis rhizome	Хохлатки корневища	yan husuo	延胡索
2890	Ниппон ямс илдизпоялари	Dioscoreae nipponicae rhizoma	Dioscorea nipponica rhizome	Диоскореи ниппонской корневища	chuanshanlong	穿山龙
2473	Қарама-қарши баргли ямс илдизпоялари	Dioscoreae oppositifoliae rhizoma	Dioscorea oppositifolia rhizome	Диоскореи супротивной корневища	shanyao	山药
2563	Дринария илдизпоялари	Drynariae rhizoma	Drynaria rhizome	Дринарии корневища	gusuibu	骨碎补
2564	Эвкалипт ўти (новдалари)	Ecliptae herba	Eclipta herb	Эклипта трава	mohanlian	墨旱莲
2451	Эфедра (зағоза, қизилча) ўти	Ephedrae herba	Ephedra herb	Эфедры трава	mahuang	麻黄
2412	Эвкоммия пўстлоғи	Eucommiae cortex	Eucommia bark	Эвкоммии кора	duzhong	杜仲
2718	Эводия мевалари	Evodiae fructus	Evodia fruit	Эводии плоды	wuzhuyu	吴茱萸
2452	Бурунбаргли шумтол пўстлоғи	Fraxini rhynchophyllae cortex	Fraxinus rhynchophylla bark	Ясени носолистной кора	qinpi	秦皮
2565	Гардения мевалари	Gardeniae fructus	Cape jasmine fruit	Плоды гардении	zhizi	栀子
2721	Гастродия илдизпоялари	Gastrodiae rhizoma	Gastrodia rhizome	Гастродии корневища	tianma	天麻
2722	Хауттуйния ўти (ер устки қисми)	Houttuyniae herba	Houttuynia herb	Хауттуйнии трава	yuxingcao	鱼腥草
2566	Бўёқдор ўсма илдизлари	Isatidis radix	Isatis root	Вайды красильной корни	banlangen	板蓝根
2634	Сичуан лигустикуми илдизпоялари	Ligustici chuanxiong rhizoma	Szechwan lovage rhizome	Сычуаньского любистока корневища	chuanxiong	川芎
2431	Лигустикум илдизпоялари ва илдизлари	Ligustici radix et rhizoma	Ligusticum root and rhizome	Лигустикума корни и корневища	gaoben	藁本
2612	Оддий жингил резавор мевалари	Lycii fructus	Barbary wolfberry fruit	Ягоды дерезы обыкновенной	gouqizi	枸杞子
2723	Ёрқин ликопус ўти (ер устки қисми)	Lycopi herba	Lycopus lucidus herb	Зюзника блестящего трава	zelan	泽兰
2742	Бионди магнолиясини гунчалари	Magnoliae biondii flos immaturus	Magnolia biondii flower bud	Магнолии Бионди бутоны	xinyi	辛夷
2567	Доривор магнолия пўстлоғи	Magnoliae officinalis cortex	Magnolia officinalis bark	Магнолии лекарственной кора	houpo	厚朴
2568	Доривор магнолия гуллари	Magnoliae officinalis flos	Magnolia officinalis flower	Магнолии лекарственной цветки	houpohua	厚朴花
2474	Мўтан пўстлоғи*	Moutan cortex	Moutan bark	Моутанская кора	mudanpi	牡丹皮
2383	Сохта женьшень илдизлари	Notoginseng radix	Notoginseng root	Женьшеня ложного корни	sanqi	三七
3000	Офиопогон илдизлари	Ophiopogonis radix	Dwarf lilyturf tuber	Офиопогона корни	maidong	麦冬
2424	Оқ саллагул илдизлари	Paeoniae radix alba	Peony root, white	Пиона корни, белые	baishao	白芍
2425	Қизил саллагул илдизлари	Paeoniae radix rubra	Peony root, red	Пиона корни, красные	chishao	赤芍
2727	Индиго барглари	Persicariae tinctoriae folium	Indigo plant leaf	Индиго листья	liaodaqingye	蓼大青叶

Мақола рақами	Ўзбек тилидаги номланиши	Лотин тилидаги номланиши	Инглиз тилидаги номланиши	Рус тилидаги номланиши	Pinyin	Иероглиф
2477	Қора мурч мевалари	Piperis fructus	Pepper	Перца черного плоды	hujiao	胡椒
2453	Чўзинчок мурч мевалари	Piperis longi fructus	Long pepper	Переца длинного плоды	bibo	荜茇
2660	Платикодон илдизлари	Platycodonis radix	Platycodon root	Ширококоло-кольчика корни	jiegeng	桔梗
2724	Япон тарони илдизпоялари ва илдизлари	Polygoni cuspidati rhizoma et radix	Polygonum cuspidatum rhizome and root	Горца японского корневища и корни	huzhang	虎杖
2433	Сергулли тарон илдизлари	Polygoni multiflori radix	Fleeceflower root	Горца многоцветкового корень	heshouwu	何首乌
2726	Шарк тарони мевалари	Polygoni orientalis fructus	Polygonum orientale fruit	Горца восточного плоды	shuihonghuazhi	水红花儿子
2475	Пория (замбуруғи)	Poria	Poria	Пория (гриб)	fuling	茯苓
2439	Оддий прунелла гулгўплами (бошоғи)	Prunellae spica	Common selfheal fruit-spike	Прунеллы обыкновенной соцветия (колосья)	xiakucao	夏枯草
2434	Бўлакки пуэрария илдизлари	Puerariae lobatae radix	Kudzu vine root	Пуэрарии дольчатой корни	gegen (yege)	葛根 (野葛)
2483	Томсон пуэрарияси илдизлари	Puerariae thomsonii radix	Thomson kudzu vine root	Пуэрарии Томсона корни	fenge	粉葛
2663	Кизил илдизпояли маврак илдизлари ва илдизпоялари	Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma	Salvia miltiorrhiza root and rhizome	Шалфея краснокорневиш-ного корни и корневища	danshen	丹参
2385	Доривор кўкат (зангвизорба) илдизлари	Sanguisorbae radix	Sanguisorba root	Кровохлебки корни	diyu	地榆
2428	Хитой схизандраси (лимонниги) мевалари	Schisandrae chinensis fructus	Schisandra fruit	Лимонника китайского плоды	wuweizi (bei wuweizi)	五味子 (北五味子)
2438	Байкал кўкамарони илдизлари	Scutellariae baicalensis radix	Baical skullcap root	Шлемника байкальского корни	huangqin	黄芩
2450	Синомения пояси	Sinomenii caulis	Orienvine stem	Восточной лозы стебли	qingfengteng	青风藤
2440	Сарғиш софора илдизлари	Sophorae flavescens radix	Lightyellow sophora root	Софоры желтоватой корни	kushen	苦参
2639	Япон сафораси гуллари	Sophorae japonicae flos	Sophora flower	Софоры японской цветки	huaihua	槐花
2427	Япон сафораси гунчалари	Sophorae japonicae flos immaturus	Sophora flower-bud	Софоры японской бутоны	huaimi	槐米
2478	Стефания илдизлари	Stephaniae tetrandrae radix	Fourstamen stephania root	Стефании четырёхтычинковой корни	fenfangji (hanfangji)	粉防己 (汉防己)
2937	Тифа гулчанглари	Typhae pollis	Typhae pollen	Рогоза пыльца	puhuang	蒲黄
2729	Ункария поялари илмоқ (тикан) лари билан	Uncariae rhynchophyllae ramulus cum uncis	Uncaria stem with hooks	Ункарии стебли с (щип) крючками (кошачий коготь)	gou teng	钩藤
2656	Бунге мурчи перикарпи	Zanthoxyli bungeani pericarpium	Zanthoxylum bungeanum pericarp	Перца Бунге околоплодник	huajiao	花椒



## **5.23. ДОРИВОР ЎСИМЛИК ЭКСТРАКТЛАРИГА ТЕГИШЛИ ФАРМАКОПЕЯ МАҚОЛАЛАРИ (МАЪЛУМОТ БЎЛИМИ)**

5.23. Доривор ўсимлик экстрактларига тегишли фармакопея мақолалари (маълумот бўлими) .....1831



## 5.23. ДОРИВОР ЎСИМЛИК ЭКСТРАКТЛАРИГА ТЕГИШЛИ ФАРМАКОПЕЯ МАҚОЛАЛАРИ (МАЪЛУМОТ БЎЛИМИ)

**Доривор ўсимлик экстрактларига тегишли фармакопея мақолаларини ишлаб чиқиш асослари.**

Доривор ўсимликлар экстрактларига тегишли фармакопея мақолалари, ваколатли органлар томонидан тасдиқланган ва/ёки рўйхатга олинган дори воситаларида қўлланилган экстрактлар асосида ишлаб чиқилган. Аммо, ушбу мақолалар савдода мавжуд бўлиши мумкин бўлган барча экстрактларни қамраб олмайди.

Доривор ўсимликлар экстрактларига тегишли фармакопея мақолалари эксперт гуруҳлари ва ишчи гуруҳлар томонидан миллий фармакопея органлари, савдога рухсат берувчи ваколатли ташкилотлар, дори воситаларини назорат қилувчи расмий лабораториялар ҳамда дори воситаларининг сифат назорати бўйича фаолият олиб боровчи лабораториялар билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган. Шунингдек уларга, доривор ўсимлик экстрактларини ишлаб чиқарувчилар ва/ёки ушбу экстрактлардан фойдаланиб, фармацевтик препаратлар ишлаб чиқарувчилари кўмаклашадилар.

Экстрактларга тегишли мақолаларни ишлаб чиқиш жараёнида экспертлар гуруҳи томонидан келиб чиқиши турлича бўлган, рухсат этилган ва/ёки рўйхатга олинган бир қанча дори воситаларида қўлланилган экстрактлар асос қилиб олинади. Ушбу экстрактлар турлича экстрагентлар ва/ёки турлича экстракция усулларида фойдаланилган ҳолда ишлаб чиқилган бўлиши ҳамда табиати ва таркибига кўра турлича бўлган (экстрактларни ишлаб чиқариш жараёнида технологик мақсадларда қўшиладиган) тўлдирувчи моддаларни таркибда сақлаши мумкин.

Экстрактларнинг таҳлил натижалари барча экстрактлар сифат кўрсаткичларининг ҳамма талабларга мос келишини кўрсатганда, мақола маълум ўсимлик экстрактини барча ишлаб чиқариш турларига қўлланилиши мумкин бўлади (масалан, *Harpagophytum procumbens* қуруқ экстракти (1871) мақоланинг “Ишлаб чиқариш” бўлимида келтирилган экстракция учун қўлланиладиган эритувчидаги фарқлар, ишлаб чиқариш жараёни нуктаи назаридан экстрактларнинг сифат кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатмайди).

Ишлаб чиқариш жараёнининг бир ёки бир неча жихатлари туфайли экстрактлар сифат кўрсаткичларида аниқ фарқ мавжуд бўлган ҳолларда, мақола бир ёки бир неча таҳлилий параметрларга нисбатан қўлланиладиган сифат ёки миқдорий жихатдан фаркланувчи туркуми мақола ҳолида тақдим этилади (масалан, *Болдо барглари экстракти* (1816) мақоласининг “Ишлаб чиқариш” бўлимида келтирилганидек, экстрагентлардаги фарқ туфайли, сувли экстрактда аникланадиган моддаларнинг энг кам миқдори, сув-спиртли экстрактда аникланадиган моддаларнинг энг кам миқдоридан кўра камроқ миқдорини

аниқлашни талаб этади; бошқа барча сифат кўрсаткичлари бир хил).

Ишлаб чиқариш жараёнининг бир ёки бир неча жихатлари туфайли, экстрактлар орасида сифат кўрсаткичлари бўйича жиддий фарқлар мавжуд бўлган ҳолларда, экстрактнинг учун биттадан ортиқ мақола ишлаб чиқилади (масалан, *Валериананинг сувли қуруқ экстракти* (2400) ва *Валериананинг сув-спиртли қуруқ экстракти* (1898), бу ерда мақоланинг “Ишлаб чиқариш” бўлимида келтирилганидек, экстракция учун қўлланилган эритувчи ва ишлов бериш усулидаги фарқлар сувли ва сув-спиртли экстрактлар учун таҳлил қилинадиган моддаларнинг турлича бўлган энг кам қийматини аниқлашни ҳамда хроматографиялашнинг турлича шароитларини талаб қилади.

### Экстракт турлари

*Доривор ўсимликлар экстрактлари* (0765) умумий мақоласида экстрактларнинг бир неча тури фарқланади. Ушбу тасниф дори воситаларининг савдоси учун рухсат бериш/рўйхатга олиш учун аризалардаги экстрактларни баҳолашда ваколатли органлар томонидан қўлланиладиган тамойилларга асосланади. Ушбу тамойиллар 5.23.-1-жадвалда келтирилган.

Экстрактларнинг бундай таснифланиши *Доривор ўсимликлар экстрактлари* (0765) умумий мақоласида ушбу ўсимлик экстрактларининг ҳар бири учун ишлаб чиқаришнинг аниқ тамойиллари ва таркибий қисмларини аниқланиши ёки мослаштирилиши талаб қилинади.

*Хақиқий (маҳаллий) экстракт.* Хақиқий (маҳаллий) доривор экстракт нисбати тушунчаси (*DER<sub>ҳақиқий</sub>*) дастлаб қуруқ экстрактларга қўллаш учун ишлаб чиқилган эди (“*Доривор ўсимликлар экстрактлари*” (0765) умумий мақоласининг атамалар ва таърифлар бўлимига қаралсин). Бунда, доривор ўсимликни экстракциясидан сўнг, барча эритувчи тўлиқ олиб ташланади ва доривор ўсимлик хом ашёсидан ажралган фақат қуруқ ўсимлик моддаси қолади, яъни хақиқий (маҳаллий) экстракт. Аммо, бу ажратиб олинган қуруқ модда кўпинча технологик жихатдан мос экстракт бўлиши учун айрим ҳолларда қўшимчаларни талаб этади (ишлов бериш воситаси сифатида инерт қўшимчалар). Маълум доривор ўсимлик хом ашёсидан турли ишлаб чиқарувчилар томонидан тайёрланган бундай экстрактлар турли хил эритувчилар ва ишлов бериш усуллари ёрдамида ишлаб чиқарилган бўлиши ва экстракция қилиб олинган қуруқ модда миқдорида нисбатан турлича миқдорда тўлдирувчи моддалар сақлаши мумкин. Бундай экстрактларни таққослаш имконини яратиш учун хақиқий (маҳаллий) экстракт асосида доривор экстракт нисбати (*DER*) декларацияси киритилган. Шундай қилиб, тўлдирувчиларсиз олиниши мумкин бўлган экстрактлар учун *DER* ва *DER<sub>ҳақиқий</sub>* бир хил, лекин тўлдирувчилар керак бўлган экстрактлар учун *DER* ва *DER<sub>ҳақиқий</sub>* турлича қийматга эга бўлади. Кейинчалик, ушбу концепцияни, экстрактларнинг ажралмас таркибий қисми сифатида мавжуд бўлган эритувчилар, баъзи ҳолларда бошқа моддалар сақловчи юмшоқ экстрактлар ва суюқ экстрактлар препаратларига қўллаш зарур деб топилади. Бундай экстрактлар учун ажратиб олинган қуруқ модданинг *DER<sub>ҳақиқий</sub>* га асосланган концепцияси бекор қилинади ва экстракт бутунлай (эритувчилар, технологик қўшимчалар ва бошқалар билан бирга) хақиқий (маҳаллий) экстракт ҳисобланади. Мос равишда, ушбу экстрактлар учун *DER* ва *DER<sub>ҳақиқий</sub>* бир хил кўрсаткичга эга.

## Экстрактлар таснифи ва ишлаб чиқариш

Таркибий қисмларнинг фармакологик/терапевтик аҳамиятини баҳолаш вақтидаги мавжуд бўлган маълумотлар	Экстракт тури	Экстракт концепцияси		Экстрактни мувофиқлаштириш
		Микдорий параметрлари		
		Таҳлил қилинадиган таркибий қисмлар	Тайёр махсулот таркибига қўшилган ҳақиқий (махаллий) экстракт микдори	
Маълум терапевтик фаолликка эга бўлган таркибий қисмлар	Стандартлаштирилган	Маълум терапевтик фаолликка эга бўлган таркибий қисмлар <i>Доимий</i>	<i>Ўзгарувчан</i>	1) Инерт қўшимчалар (куруқ экстрактлар) ёки эритувчилар (суюқ экстракт препаратлари ёки юмшоқ экстрактлар) қўшимчалар билан 2) Партияларни аралаштириш оркали
Терапевтик фаолликни таъминловчи умумқабул қилинган таркибий қисмлар	Микдорий	Фаол маркерлар <i>Оралиқ</i>	<i>Доимий</i>	Партияларни аралаштириш оркали
Фармакологик ёки терапевтик фаолликка эга бўлишдан қатъий назар, фақат аналитик мақсадлар учун қўлланиладиган таркибий қисмлар	Бошқалар	Аналитик маркер <i>Ўзгарувчан</i>	<i>Доимий</i>	Йўқ

**Микдорий аниқлаш учун таркибий қисмлар.**

Давлат фармакопеяси мақолалари одатда, сифатни назорат қилиш мақсадида микдорий аниқлашни ўз ичига олади. Микдорий аниқланадиган таркибий қисмларни танлаш, қўллаш мумкин бўлган ҳолларда, тартибга солиш жараёни билан боғлиқ ва қуйидаги мезонларга асосланади:

- агар маълум терапевтик фаолликка эга бўлган таркибий қисмлар мавжуд бўлса, уларни микдорий аниқлаш учун танланади.

*Маълум терапевтик фаолликка эга бўлган таркибий қисмлар* доривор ўсимлик хом ашёси, ўсимлик дори воситаси ёки доривор ўсимлик препаратининг терапевтик фаоллигига муҳим ҳисса қўшадиган, кимёвий табиати аниқ бўлган модда ёки моддалар йиғиндисидан иборатдир.

- Маълум терапевтик фаолликка эга бўлган таркибий қисмлар бўлмаганда, микдорий аниқлаш учун маркер моддалар танлаб олинади.

*Фаол маркерлар* – экстрактнинг терапевтик фаоллигида иштирок этувчи таркибий қисмлар ёки таркибий қисмлар гуруҳидир.

*Аналитик маркерлар* – ҳар қандай фармакологик ёки терапевтик фаолликка эга бўлиши мумкинлигидан қатъий назар, фақат микдорий аниқлаш мақсадлари учун қўлланиладиган таркибий қисмлар ёки таркибий қисмлар гуруҳидир.

**“Бошқа” экстрактларда аналитик маркерларнинг ишлатилиши.**

Микдорий аниқлаш усули алоҳида мақолада тасвирланади:

- одатда доривор ўсимлик хом ашёсини микдорий аниқлашда қўлланиладиган усулга мослаштирган ҳолда олинади;
- танланган аналитик маркер таркибини аниқлаш учун мос ҳисобланади;
- сифатни назорати қилиш мақсадида, мақолаларда келтирилган алоҳида экстрактларда маркер таркибини аниқлаш учун умумий таҳлилий платформа бўлиб хизмат қилади;
- усул экстракт турғунлигини аниқлашда ҳам яроқли бўлиши мумкин;

- тайёр дори воситаси таркибидаги экстракт микдорни аниқлаш учун таҳлил усулларини танлашда асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Микдорий аниқлаш усулидан фойдаланишда аналитик маркернинг минимал микдори:

- рухсат этилган ва рўйхатдан ўтган дори воситаларида қўлланилган экстрактларни микдорий аниқлаш усулларини қўллаб белгиланади;
- якуний экстракт асосида берилади (агар мавжуд бўлса, хақиқий (махаллий) экстракт тўлдирувчи моддалари билан);
- ва шунинг учун:

- тасдиқланганидан кейин, мақолаларни тузишда ажратмаларда аниқланган минимал қийматини ёки фойдаланувчилар, ишлаб чиқарувчилар ёки миллий ҳокимият органларининг оммавий сўров натижалари изоҳларидан сўнг ўзгартирилган қийматни ифодалайди;
- тегишли доривор ўсимлик хом ашёси мақоласида келтирилган минимал қиймати билан боғлиқ;
- экстракция жараёнида ушбу маълум бир маркернинг ажралиб чиқиш оралигини, шунингдек ишлаб чиқариш жараёнида бу маркернинг турғунлигини акс эттиради;
- технологик заруратга кўра қўшилган ёрдамчи моддаларнинг микдорида боғлиқ.

Мақола кенг доирадаги экстрактларни қамраб олиши мумкинлиги сабабли, аналитик маркер учун белгиланган (Фармакопеяда берилган бошқа минимал кўрсаткичларга нисбатан) минимал қиймат алоҳида сифат мезони сифатида қабул қилинмайди. Шу билан бирга, у доривор ўсимлик мақоласига мутаносиб равишда унинг хом ашёсидан экстракт ишлаб чиқаришда қўйилиши мумкин бўлган минимал қийматлари ҳақида тасаввур беради.

Юқорида келтирилган маълумотларга асосланган ҳолда, ваколатли органлар ишлаб чиқарувчилардан уларнинг экстрактлари учун алоҳида ишлаб чиқариш жараёни ва қўшилган ёрдамчи моддаларга қараб, минимал қиймат тўғрисидаги маълумотлар бўйича мурожаат қилишлари мумкин.



## 5.24. КИМЁВИЙ ВИЗУАЛЛАШТИРИШ

5.24. Кимёвий визуаллаштириш.....	1835	3. Кимёвий визуаллаштириш жараёни	
1. Қўллаш доираси.....	1835	элементлари.....	1839
2. Кимёвий визуаллаштиришнинг аспекти			
.....	1835		



## 5.24. КИМЁВИЙ ВИЗУАЛЛАШТИРИШ

Ушбу бўлимда келтирилган қўйидаги атама(лар) изоҳда келтирилган таъриф бўйича талқин этилиши лозим.

**Вейвлет-филтрация** – “вейвлет” атамаси (wavelet) инглиз тилидан таржимаси “кичик (қисқа) тўлқин” деган маънони англатади. Вейвлетлар – бу маълум вақт ва частотада маҳаллий бўлган шакллар ва унда барча функциялар битта асосий (ҳосил чиқарувчи)дан унинг силжиши ва вақт ўқи бўйлаб чўзилиши орқали олинган математик функциялар оилаларининг умумий номи.

### ҚИСҚАРТМАЛАР

CIS	–	Кимёвий визуализация тизими.
RGB	–	Кизил, яшил ва кўк ранг.
HS	–	Гиперспектрал.
HSI	–	Гиперспектрал визуализация.
2D	–	Икки ўлчамли.
OCT	–	Оптик когерент томография.
MRI	–	Магнит резонанси.
SNV	–	Стандарт нормал таксимот.
MSC	–	Нур тарқалишини мультипликатив коррекцияси.

### 1. ҚЎЛЛАШ ДОИРАСИ

Кимёвий визуаллаштириш (CI) биринчи навбатда унинг юзасидан олинган маълумотлардан фойдаланиб, намунани кимёвий ва физик жиҳатларини тавсифловчи маълумотлар таҳлил усули ва фазовий-руҳсат этилган детекторлашни ўзида мужассамлаштирувчи технологияни ўзида сақлайди. Кимёвий визуаллаштириш, айниқса, қаттиқ, ярим қаттиқ ва суюқ намуналарнинг хусусиятларини ва таркибий қисмларини (фаол фармацевтик ингредиент ва ёрдамчи моддалар) идентификация қилишни ҳисобга олган ҳолда, уларнинг ўлчамлари ва доменларининг тарқалиши, полиморфизми ҳамда заррачаларнинг морфологиясини таҳлил қилиш учун мос келади. Шундай қилиб, визуализация фаол фармацевтик ингредиентлар, оралик маҳсулотлар, ёрдамчи моддалар, қадоқланмаган маҳсулотлар ёки қаттиқ дори шакллари, биологик намуналар, қадоқлаш материаллари ва тиббий буюмларнинг чинлиги, сифати ва миқдорини баҳолашда қўллаш мумкин. Визуаллаштириш намунанинг бир хиллигини, ундаги физик камчиликларнинг (ядрогаги ёки қобикдаги ёриқлар), ёт моддалар ёки контаминациялар мавжудлигини аниқлашда қўлланилади. Бу шунингдек, жараёни тушуниш ва камчиликларнинг келиб чиқиш сабабларини аниқлаш имкониятини беради. Бундан ташқари, дори воситасининг қалбакилаштирилганлигини аниқлаш ва баҳолаш имконини ҳам беради.

Ушбу умумий бўлимда асосий эътибор, тебранма спектроскопия (Инфракизил спектроскопия) ёрдамида бажарилган сирт таҳлилига, масалан, ўртача инфракизил диапазондаги спектроскопия, яқин диапазондаги инфракизил спектроскопия, Раман спектроскопиясига асосланган кимёвий визуаллаштириш тизимига (CIS) қаратилган.

Шу билан бирга, бу усул тасвир орқали таҳлил қилинадиган бошқа усулларга ҳам тааллуқлидир.

Ушбу усулда тасвирдан сифат ва миқдорий фойдаланишда кимёвий визуаллаштириш тизимининг самарадорлигини баҳолаш учун аниқ тавсиялар берилади. Агар кимёвий визуаллаштириш илмий тадқиқот мақсадларида қўлланилса, инфракизил абсорбцион спектrophотометрия (2.2.24) учун ишчи тавсифлар; яқин инфракизил спектроскопияга (2.2.40) ва Раман спектроскопиясига (2.2.48) талаблар илова қилинмайди. Бунинг ўрнига хавфни баҳолашга асосланган алоҳида мезонлар ўрнатилган бўлиши керак.

## 2. КИМЁВИЙ ВИЗУАЛЛАШТИРИШНИНГ АСПЕКТЛАРИ

### 2-1. ТАЪРИФ

Фармацевтик намуналарнинг кимёвий визуаллаштирилиши, намуна сиртига фазовий равишда тақсимланган бир неча тўлқин узунлигидаги ёритиш ҳолатида бўлган жавоблар тўпламидан иборат усулни ифодалайди. Ушбу сирт (пиксел) жойлашуви учун тўлқин узунлиги жавоблари тўплами, тушувчи тўлқин узунлиги билан боғлиқ. Тўлқин узунлигининг ҳамма дивазонида  $x$  ва  $y$  ўрни кетма-кет ўзгарганда ва ҳар бир ерда олинган жавоблар тўпланганда намуна сиртининг кенг тасвири шаклланади.

Визуаллаштириш тизими асосан намуна сиртидаги фазовий маълумот олиш имкониятини беради. Намуна юзасига тарқалган бир неча доменлар материалларидан иборат намунанинг кимёвий, морфологик тавсифлари ёки белгилари қўшилиб тасвир ҳосил қилади. Танлаб олинган ҳар бир нуқта (пиксел) жуда катта маълумот сақлайди ва ёзилган сигнал намунанинг кимёвий ва физик хусусиятларини, шунингдек, ингредиентнинг чинлиги, концентрацияси, кристаллилиги, йўналиш аниқлиги, шунингдек, домен ва заррача ўлчамини акс эттиради.

### 2.2. ТАСВИРГА ОЛИШ РЕЖИМЛАРИ

Кимёвий тасвирлар кенг полосали, мультиспектрал, гиперспектрал режимларда олиниши мумкин. Кенг полосали режимларга мисол қилиб, учта ўзгарувчан ранглар: кизил, яшил ва кўк (RGB) учун турли тўлқин узунликларнинг нисбий аҳамиятини солиштиришда фойдаланиладиган филтрлари бор камера мисол бўлади. Кўп спектрли визуаллаштириш, бир текис тарқалмайдиган, турли частота диапазонларида турли детекторларнинг комбинацияларидан фарқ қилмайдиган, танлаб олинган спектрал диапазонларни ўз ичига олади.

Гиперспектрал визуаллаштириш (ГС-визуаллаштириш, (HSI)) ҳар бир пиксел учун спектрнинг тўлиқ тўпламини ёзадиган икки ўлчамли (2D) визуаллаштириш техникасидир. Амалда гиперспектрал визуаллаштириш (HSI) намунанинг ҳар бир ўлчанган қисми учун чуқурликнинг охири кесимини 2D проекциясида намуналарнинг айрим нуқталарининг спектроскопик таҳлилин кенгайтиради. Гиперспектрал датчиклар классик спектроскопияда битта ўлчамда олинган ўртача спектрлардан кўпгина турдош каналлар ёрдамида айрим белгиларни аниқлашда фойдаланилади. Тасвирлар, аъъанавий олинган спектрларга ўхшаш спектрал сифат билан олиниши мумкин.

Бу катта ҳажмдаги маълумотлар ва мураккаб ҳисоблашлар ҳисобига ўлчаш вақтининг узайишига олиб келади. Спектрларнинг сифати, айрим ҳолларда тасвирнинг ўтиш тезлиги ошиши ҳисобига пасаяди. Танлов

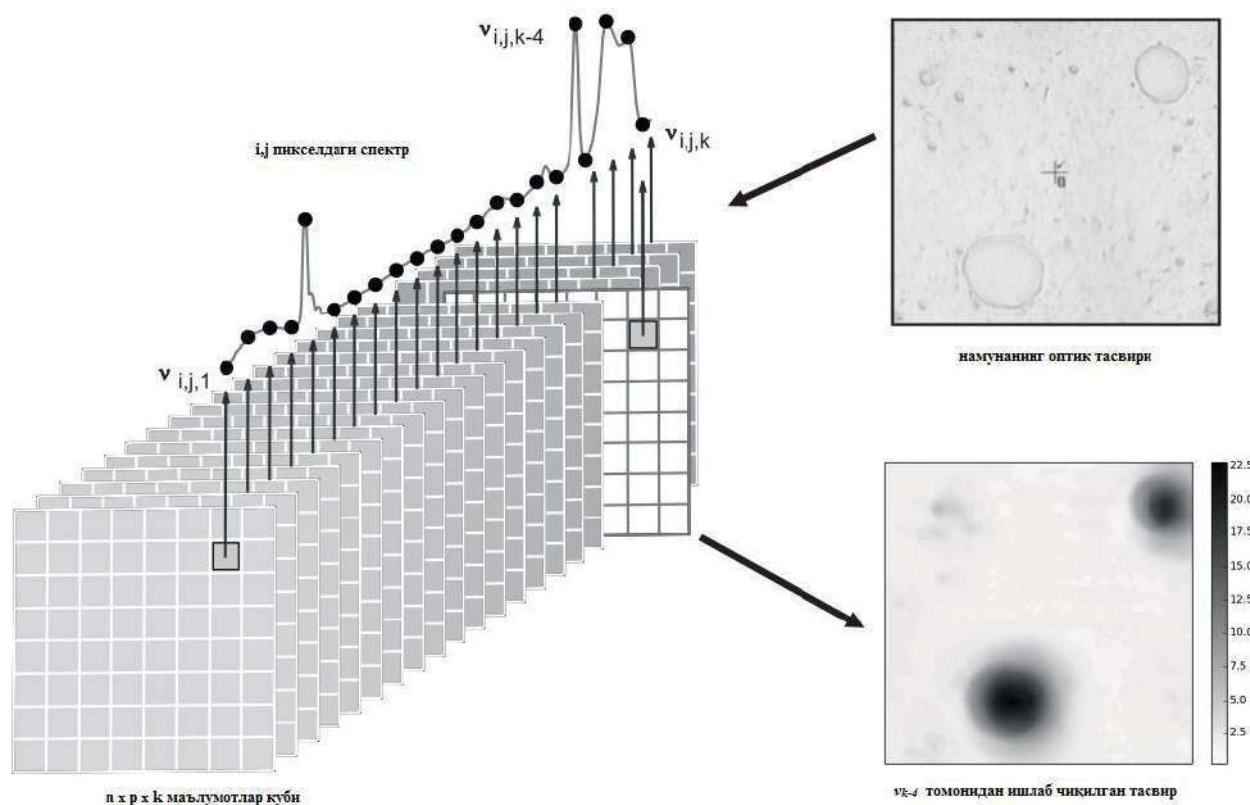
доменлари, фақатгина визуал кўрик натижасида индентификация қилиш имконияти бўлмаган алоҳида пикселлар кўрсаткичларга жойлашган мураккаб спектрал структураларни ўз ичига олиши мумкин. Бундай кўп ўлчашлар натижаларидан таҳлилий маълумотни олиш учун тасвирни тегишлича таҳлил қилиш керак. Гиперспектрал тасвирларни таҳлил қилиш, унинг натижалари бўйича хулоса қилиш учун ҳисоблашда турли усуллардан фойдаланиш керак.

### 2-3. МАЪЛУМОТЛАР КУБИ

Гиперспектрал визуаллаштиришда ҳар бир пиксел битта спектр билан боғланади. Ўлчовлар намуна сиртининг ҳар икки томонига тақсимланади. Ҳар бир ўлчашда,

спектрал ўлчашлар нуқталари сонига мос вектор – устун билан уйғунлашади. Натижалар уч ўлчамли блокка йиғилган бўлиб, куб ёки гиперкуб, деб аталади. Маълумотлар кубини бу  $x$ - $y$  координатлари пикселидан ва тегишли жавоблар серияси (масалан, ютилиш ёки ўтказиш) ёки сканерланган спектр сигнал интенсивлиги бўйича натижалар тўпламидир (5.24-1-расмга қаралсин).

Текширилаётган йўналишда кимёвий ва физик маълумотларни тўплайдиган классик спектроскопиядан фарқли ўлароқ, визуаллаштириш намунанинг спектрал ва фазовий тавсифини ўз ичига қамраб олади. Тасвир пикселларининг спектрал ва фазовий таҳлили итератив (такрорий) ёки ихтиёрий равишда бирлашган бўлиши мумкин.



5.24.-1-расм. – Намуналарнинг  $n \times r$  пикселларида  $k$  тўлқин сонлари спектрларини ёзиб олиш натижасида олинган  $n \times r \times k$  маълумотлар кубига мисол; кулранг тасвир тўлқин сони  $v_{k-4}$  бўлганда олинган.

### 2.4. ЮҚОРИ ЎЛЧАМЛИ КИМЁВИЙ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Уч ўлчамли тасвирнинг фазовий рухсат этилганлигини  $x$ - $y$  визуаллаштиришни тўлдирувчи учинчи йўналиш ( $z$ ) бўйлаб фазовий рухсат этилганликни кенгайтириш сифатида тушуниш мумкин. Бу таҳлилнинг чуқурлигига нисбатан намунанинг чуқурлигини кўпроқ ўз ичига олган тасвирлар тўпламини жойлаштириш жараёнидир. Бу, масалан, микротом ёрдамида юзани босқичма-босқич кесиш, тегишли усулда тайёрланган қаттиқ намуналар тасвирини кетма-кет йиғиш орқали билвосита (инвазив, парчалаш жараёни) олиш мумкин. Шу билан бирга, тўғридан-тўғри (ноинвазив, парчаланмайдиган жараён) фазовий ечимдаги спектроскопиядан фойдаланиб қаттиқ моддаларни 3D визуаллаштириш  $x$ - $y$ - $z$  қилиш имкониятини беради. Буларга, хроматография усулларининг оптик когерент томографияси (ОСТ), тера-

герц диапазони (THz)/узоқ инфрақизил спектроскопия (FIR) ва вақт давомийлигидаги THz спектроскопия, конфокал Раман спектроскопияси ва бошқалар, масалан, рентген томографияси ёки ядро-магнит резонанси (MRI) қиради. Хуллас, 4D ва юқори ўлчамдаги визуаллаштириш, бир вақтнинг ўзида хариталашнинг фазовий ( $x$ ,  $y$  ва  $z$ ) ва спектрал ечимини билдиради. Юқори ўлчамли визуаллаштириш бу умумий бўлимнинг фаолият соҳасига кирмасада, даставвал шу каби тавсиялар қўлланиши мумкин.

### 2-5. ҚЎЛЛАНИЛИШИ

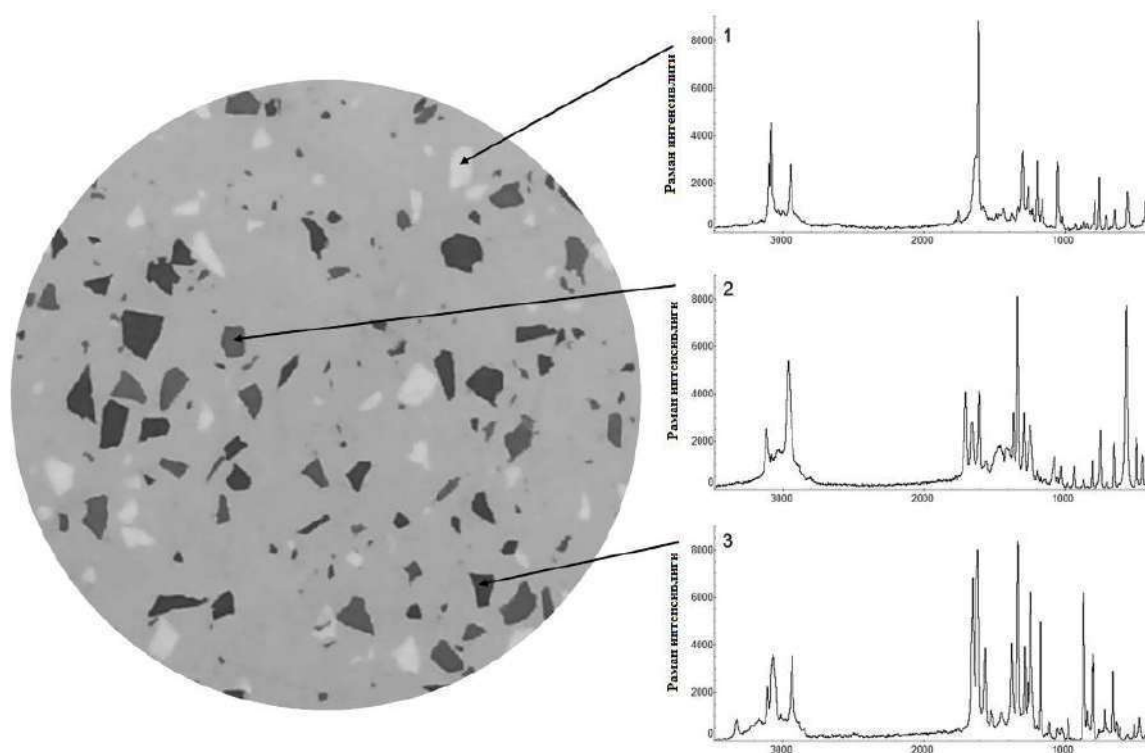
Намуна юзаси белгилари тақсимланишининг визуал кўриниши намуналар орасида тезкор ва парчаламасдан солиштиришни осонлаштирадиган классик таҳлил усулларини тўлдиради. Намуналарнинг катта ва кичик юзаларни таҳлил қилишда СИ қўлланилиши мумкин.

Визуаллаштириш, таркибий ва морфологик хусусиятлари бир ҳолатдан иккинчи ҳолатга ўзгариши билан ўзига хос хусусиятга эга бўлади. Шундай қилиб, ушбу услуб кимёвий таркиб ва физик морфологияси жиҳатидан турлича бўлган намуналарни тадқиқ этишда мос келади. Визуаллаштириш танлаб олинган таркибий қисмлар ва белгиларни, яъни намунанинг турли қисмлардаги кўринишларининг тарқалишини қайд этади. Масалан, визуаллаштириш маҳсулотнинг ишлашига бевосита таъсир кўрсатадиган белгиларнинг жойлашувини намоён қилиши мумкин. Улар таркибий қисм тегишли миқёсда бир текис тарқалганлигини кўрсатиши мумкин. Шунинг учун, фазовий рухсат этилганликнинг талабларидан келиб чиқиб СИ усулини қўллаш ўта муҳим.

Кимёвий визуаллаштиришнинг асосий қўллаш доираси каттик ҳолатдаги жисмларнинг кимёвий ёки физик хоссаларини, контаминацияни аниқлашга, контрафакт маҳсулот билан курашишга ҳамда кимёвий идентификация қилишга қаратилган. Масалан, кимёвий визуаллаштириш ёрдамида таблетка копламаларнинг қалинлигини ва копламанинг бир текислигини ўлчаш, шунингдек, таркибий қисмларнинг тасвирланишини, деформация чуқурлигини ва адгезия кучини аниқлаш каби юза хусусиятлари тавсифини кўриб чиқиш мумкин. Бундан ташқари, заррача ўлчамини, агрегация ва

морфологиясини ўлчаш, юзадаги ғадир-будирликларни аниқлаш ва синган ёки ёт заррачаларни топиш мумкин. Заррачалар таҳлилинини суюқликларда ҳам ўтказиш мумкин.

Турли полиморф шаклларнинг фазовий тарқалишини, шунингдек, полиморф ўзгаришларни ва кўп фазали материалларни (масалан, каттик дисперсли) СИ усулида таҳлил қилиш мумкин. Нано ва микрокристаллик материалларини таснифлаш, стрессли шароитларда ва вақт давомида структуравий ўзгаришларни назорат қилиш ва кристаллардаги нуқсонларни, масалан, майдалаш ва микронизация жараёнида юзага келган натижаларни баҳолаш учун амалга оширилиши мумкин. Кимёвий визуаллаштиришга асосланган намуналарнинг кимёвий тавсифи, ўзига хос спектрал белгилар асосида (5.24.-2-расмга қаралсин) аралашмадаги алоҳида таркибий қисмларни идентификация қилиш, тарқалишини тавсифлаш ва кўпайишини аниқлашга асосланган. Ушбу таҳлил юзадаги молекуляр ва элементар атом заррачаларни аниқлашда ҳам қўлланилиши мумкин. Фаол моддаларнинг эриш ва чиқарилишининг кинетикаси ва механизмини моделлаштириш мумкин ва яна бир мисол сифатида, каттик/эритма интерфейси ва қуйма эритма орасидаги дори концентрацияси градиентини аниқлаш мумкин.



1. Ацетильсалицил кислота

2. Кофеин

3. Парацетамол

5.24.-2-расм. — Раман визуаллаштириш ёрдамида ингредиентларга тавсиф бериш учун мисол.

## 2-6. КИМЁВИЙ ВИЗУАЛЛАШТИРИШ ТИЗИМИ

Аниқ визуаллаштириш ускунасини ёки услубини танлаш аниқ мўлжалланган таҳлилий дастурга боғлиқ. Кимёвий визуаллаштириш тизими намунанинг тури, кўпайиши ва ўлчамлари, намунани тайёрлаш ҳамда тақдим этишга ҳамда ўлчалар сонига, вақтига, таҳлил натижаларининг алгоритмига, дастур таъминотига, фазовий ва спектрал имконият ва бошқаларга боғлиқ.

Кўп сонли усуллар гиперспектрал визуаллаштириш яратишга имкон беради. Тебранма спектроскопияга асосланган усулларнинг қисқача таърифи, уларни қўллаш имкониятлари ва имкон чегаралари қуйида келтирилган.

### Ўртача-инфрақизил спектроскопия (MIR)

Материалнинг ички молекуляр тебранишларини ўрганишга мўлжалланган ўртача инфрақизил спектроскопия ёруғлик билан намуна ўртасидаги муносабатга асосланган. Одатда электромагнит спектри диапазони  $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$  ( $2,5\text{--}25\text{ мкм}$ ) кўрсаткични ўз ичига олади. Ўртача кимёвий визуаллаштириш бошқа ингредиентлар билан аралашган кимёвий моддаларни тавсифлашда ишлатилиши мумкин. Ўлчалар кўпинча намуна нур синдириш кўрсаткичи юқорироқ бўлган, ИҚ-шаффоф кристаллар билан алоқада бўлганда тўлиқ аттенуирланган (кучсизлантирилган) акс эттирувчи (ATR) микроскопия усули ёрдамида олиб борилади. Ортиқча намликка эга бўлган намуналарни ўлчаш, сув тўлқинларидаги шовқин туфайли қийин кечиши мумкин.

### Яқин-инфрақизил (NIR) спектроскопия.

Яқин инфрақизил спектроскопияда C-H, N-H, O-H ва S-H юқори тон ҳосил бўлган молекуляр тебранишларни, шунингдек, фундаментал ўртача инфрақизил тебранишларнинг бирикмалари аниқланади. Электромагнит спектрининг диапазони одатда,  $12500\text{--}4000\text{ см}^{-1}$  ( $0,8\text{--}2,5\text{ мкм}$ ) атрофида бўлади. Ўлчов алоқасиз бўлиб, тарқоқ акс эттириш усулида бўлади ва физик ва кимёвий маълумотларни етказиб беради.

### Узоқ инфрақизил (FIR) ва терагерц (THz) спектроскопия

Узоқ инфрақизил диапазонда, одатда электромагнит нурларининг тарқалиши  $400\text{ см}^{-1}$  дан тахминан  $10\text{ см}^{-1}$  гача ( $25\text{--}1000\text{ мкм}$ ) бўлади. Бу спектрга молекулаларо ва панжарасимон тебраниш усулида қоплаш имкониятини беради. Усулнинг водород боғларини олиш қаттиқ жисм шакллари аниқлаш ва тавсифлаш имконини беради, масалан, полиморф шакллар ва кристалланиш даражаси. Нурланиш кўпгина нур ўтказмайдиган материаллардан ўтиши мумкин, аммо, металл ва сув каби нур ўтказадиган материаллардан ўтмайди ва намунанинг ичига чуқур кириб боради.

### Раман спектроскопияси

Раман спектроскопияси аввалдан интенсив монохроматик ёруғлик манбалари томонидан нурланган (одатда лазер нурлари билан) ёруғлик қатламида намуна таъсирида ҳосил бўладиган частотанинг ўзгаришини аниқлайди. Роман спектрларида кимёвий моддаларни аниқлаш имконини берадиган кўплаб ингичка тасмалар мавжуд. Натижада, Раман визуаллаштириш намунадаги кимёвий моддалар (шу жумладан, полиморфизм) ҳақида маълумот беради. Сув, ҳаво ва шиша Раман нурни кучсиз тарқатганлиги сабабли сув намуналари таҳлилин очиқ атмосфера шароитларида ёки оғзи зич ёпилган флаконларда ўтказилиши мумкин. Аммо ўлчанган сигнал флуоресценция сабабли нотўғри натижа бериши мумкин.

## 2.7. ҚАБУЛ ҚИЛИШ РЕЖИМЛАРИ

Визуаллаштиришни яратиш учун фазовий секвенирлаш ёки тўлқин узунлигини секвенирлаш усулларини қўллаш талаб қилинади. Маълумотлар кубини ёзиш учун 3 та режимдан фойдаланилади: нуктали хариталаш, чизиқли хариталаш ва глобал визуаллаштириш. Нуктали хариталаш (нуктални сканерлаш) энг оддий тасвирлаш бўлиб, одатда тўғри тўртбурчак тўри намунасига ўхшайди. Спектр тўрнинг ҳар бир нуктасида ёзилиб, танлов босқичи қўшни нукталарга ўтади. Сканерлаш ўқининг икки фазовий томонидан компьютер билан бошқарилади. Чизиқли хариталашда (чизиқли сканерлаш) намуна чизиқ бўйлаб ёритилади, тасвир сигнали эса детекторда битта фазовий ўқ бўйлаб тарқалади. Намуна охири оқибат тўлиқ визуаллаштиришга эришилмагунча, ўз ёнидаги қаторни эгаллаш учун, бошқа фазовий ўқ томонга ўтиб боради. Бу ерда тажриба қурилмасининг тезлиги ва мослашувчанлиги, аниқ вақт давомида СИ узлуксиз қўллаш имконини беради. Глобал визуаллаштириш (фокал юзада (текисликда) сканерлаш) намунанинг ҳамма нукталари бир вақтда матрица детекторида кўринганда бажарилади. Буни бажариш ҳар тўлқин узунлиги учун филтрлар ёрдамида ёки филтрларнинг ўрнини ўзгартириш орқали амалга оширилиши мумкин.

## 2-8. РУХСАТ БЕРУВЧИ ИМКОНИЯТ

Пикселларнинг сони намуна юзасида ва намуна юзаси яқинида юз берадиган кимёвий ва физикавий хусусиятларга боғлиқ. Визуаллаштиришнинг самарадорлиги тўғридан-тўғри у эришадиган фазовий ва спектрал имкониятларга боғлиқ. Чизиқли линия тасвирлаш тизимлари фазовий қаршиликларга жуда сезгир бўлганлиги сабабли, спектрал имконият фокал юзалар олишда ўта муҳимдир.

Визуаллаштириш услубига қараб спектрал имконият лазернинг тўлқин узунлигига, панжарага, детектор ва спектрометрнинг фокус оралиғига боғлиқ. Спектрал имконият намуналарнинг кимёвий хусусиятларни юзага чиқаришга таъсир этади, чунки у тасвирларда керак бўладиган микдорий ва сифат таҳлили масалан чинлигининг аниқлигини таъминлайди.

Фазовий имконият фарқ қилиши мумкин бўлган кетма-кет икки нукта оралиғидаги энг қисқа масофадир. У тасвирларни қайта ишлов берилишига таъсир этади, чунки маълумот худди имконсиздек кўринади. Масалан, кизиқтираётган таркибий қисмлар имконияти тизим томонидан эришилган фазовий имкониятга тўғри келиши керак. Олинган фазовий имконият қурилмасининг хусусиятларига боғлиқ, шу сабабли чекланган бўлиши мумкин, масалан, лазер доғи ўлчами, дифракцион чегаралар, детектор ўлчами, кўпайиши, сонли аппаратура ва бошқалар. Аниқ СИ тизими ёрдамида олинган фазовий имкониятларга, шунингдек, намуна юзаси бўйича нурланиш диффузияси таъсир қилади. Намуна юзаси остидаги нурни тарқалиши олинган тасвирларнинг хато қилиб кўрсатиши ва фазовий имкониятларни чегаралаши мумкин.

## 2-9. НАМУНА СИРТНИНГ РЕПЕРЗЕНТАТИВЛИГИ

Қурилмани созланишига қараб, намуна юзасининг топологияси тасвирнинг сифатига таъсир қилиши мумкин. Тадқиқ этилаётган намуна юзаси аниқлаш назарда тутилаётган мақсадга мос бўлиши керак. Шунга қараб намунанинг бир хиллиги таъсирини баҳолаш мумкин. Масалан, акс тасвир хусусиятига асосланган лойиҳалаштиришда, кириб боришни чегараланганлиги ва фазо-

вий имконияти сабабли намунада фақат морфология-нинг ҳақиқий имконияти ёки заррачалар ўлчами қўлами аникланади. Шундай қилиб, бутун намунанинг бир хил, бир текис эмаслиги сабабли тасвирларнинг таҳлили тўғри бўлмаслиги мумкин.

Ушбу чекланишни бартараф этиш йўлларида бири, барча намунага баҳо беришни яхшилаш йўлларида бири, намунадаги кўндаланг кесимларни ўлчашдир. Яна бир бошқа йўли эса, муқобил оптик конструкциядан фойдаланишдир. Бунда кириб бориш чуқурлиги оширилиши мумкин. Масалан, юзага яқин жойдан маълумот тўплаш учун конфокал ёки фазовий рухсат берилган тенглаштирилган ўлчовлардан фойдаланиш, томография ёки барча асосий маълумотни йўллаш учун ўлчашдан фойдаланиш мумкин.

### 3. КИМЁВИЙ ВИЗУАЛЛАШТИРИШ ЖАРАЁНИ ЭЛЕМЕНТЛАРИ

Тасвирларга ишлов бериш давомийлиги куйидаги бир неча босқичлардан иборат бўлиши мумкин:

- намунани тайёрлаш;
- асосий тайёргарликлар;
- қурилманинг таркибий қисмларини ва тизимнинг ишлашини назорат қилиш;
- қурилмани калибрлаш ва тизимнинг яроқчилигини текшириш;
- ўлчаш, тасвирларга ишлов бериш, дисплейда кўрсатиш ва сақлаш;
- тасвирлар таҳлили ва сон натижаларини ҳисоблаш;

#### 3-1. НАМУНА

##### 3-1.1. Намунани тайёрлаш (асосий тайёргарлик).

Намуна визуаллаштириш услубига мувофиқ тайёрланади. Намуналарни “*жойида*” (*In situ*) ўлчаш намунани тайёрламасдан олиб борилади. Бошқа томондан Раман нуруни тарқатиш учун қурилмада алоқасиз фокуслаш амалга оширилади, етарли даражада текис сирт бўлиши учун намунанинг юзаси аввалдан тайёрланган бўлиши кераклигини аниглади. Агар назорат ўлчаш қурилмалари топографик ўзгаришларни тўғрилай олмаса, намуна юзаси механик усул билан модификация қилиниши мумкин, масалан, таблетканинг букилган юзасини текислаш йўли билан. Хариталаш жараёнида фокуслаш автоматик қайта фокуслаш ёрдамида тўғрилаш, юзаси унча катта бўлмаган айрим нотекисликларни тўғрилаш имконини беради. ATR-IR визуаллаштиришда оптика ва намуна ўртасида алоқа бўлиши кераклиги сабабли, намуна юзасини тайёрлаш этиборга олиниши керак.

##### 3-1-2. Намуна тақдими

Тегишли намунавий тақдимот ускунани сошлаш билан белгиланади. Аниқ сошлаш аниқ намунага ва таҳлилий топшириққа мослаштирилган бўлиши керак. Намуна мумкин қадар оптимал қўринадиган тарзда жойлаштирилиши керак. Сошлаш имкон қадар ойнадаги акси таъсир қилмайдиган қилиб оптималлаштирилиши керак. Намуналар (нурлар) ўртасидаги, намуна ва детектор ўртасидаги масофа ва бурчаклар сошлаш талабларига жавоб бериши керак.

#### 3-2. ҚУРИЛМА ИШЛАШНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШ

Нотўғри талқин қилмаслик ёки артефактларга йўл қўйилмаслик учун муҳим ҳисобланган қурилманинг самарадорлигини ва тасвирларни таҳлил усулларига баҳолаш ўтказилади. Параметрлар спектрал ва фазовий таркибий қисмларни ўз ичига олади. Қурилмадан унинг

ишлаб чиқарувчиси томонидан белгиланган йўриқномага мувофиқ фойдаланилиши керак.

Қурилманинг ишга яроқчилиги вақти-вақти билан самарадорлигини аттестациядан ўтказиш, шунингдек, тизимнинг ишга яроқчилигини текшириш синовидан иборат. Интерваллар қурилмани ишлатиш ва қўллашга боғлиқ. Тизимнинг яроқчилиги синовлари ўлчашдан олдин СИ тизими мўлжалланган дастур учун тўғри ишлашини текшириш учун ўтказилади.

Ишлаш даражаси ва тизимнинг яроқчилигини синашда фойдаланилиши лозим бўлган параметрлар ва қабул қилиш мезонлари асосли бўлиши ва СИ техникасига ва таҳлил мақсадига боғлиқ бўлиши керак. Тасдиқланиши мумкин бўлган параметрлар куйида тавсифланган.

##### 3-2-1. СИ таркибий қисмларини сошлаш.

СИ қурилмаси куйидаги қисмлардан иборат бўлади: Нур тарқатиш манбалари, оптик қурилма, намуна туткичи, детектор ва дастурий таъминот.

Тизим ва унинг алоҳида таркибий қисмлари қутилаётган талабларга жавоб бериши керак.

##### 3-2-1-1. Манбалар, оптика ва детекторлар.

Нур тарқатиш манбасининг тезлиги қурилма назоратининг бир қисми сифатида текширилади. Хусусан, калибрлаш тартиби ёки намуна ўлчовларининг янги сериясини бошлашдан олдин манбанинг нур тарқатиш тезлиги текширилиши керак. Қурилманинг оптик йўли, конфокаллиги, тўлқин узунлигининг аниқлиги ва исталган  $x-y$  (пиксел) нуктадаги нур ўтказувчанлик спецификацияларга мос бўлиши керак.

Оптикаларни текис жойлаштириш, намуналар ва детекторлар, масофалар, бурчаклар ва қутбланишни ўлчаш талабларига жавоб беради. Бу тўғрилашлар температурага қараб ўзгариши мумкин. Хусусан, намуна ёритиш ёки дахлдор томонлар имкон қадар гомоген ва тақдорланувчан бўлиши керак.

Лабораториядаги нурларнинг тарқалиши, фон, шовқинлар, ёмон пикселлар, космик нурлар ва флуоресцент чироқлар каби зарарли ёки ноқулай таъсирларни, шунингдек салбий эффектларни, масалан намунанинг флуоресценциясини назорат қилиш керак. Тарқалган ёруғлик, фонтом линиялари ва фонтом тасвирлари намуна юзасидаги мукамал бўлмаган элементларнинг акси натижасида пайдо бўлиши мумкин. Улар зарарли бўлган нурларни ташкил қилганлиги сабабли, алоҳида назоратга олиниши керак.

##### 3-2-1-2. Қўп тўлқинли ва қўп спектрли тизимлар.

Қўп тўлқинли тизимлар танлаб олинган, яхши сигнал/шовқин хоссасига эга бўлган тўлқин узунлиги шкаласига мос тўлқин узунлигидаги стандарт намуналар чўққиларидан фойдаланган ҳолда синовдан ўтказилиши керак. Қўп спектрли тизимлар қўлланилган сигналнинг барча манбалари учун текширилади.

##### 3-2-1-3. Хариталаш

Тасвирлар биттадан ортиқ қурилма орқали жойлаштирилса,  $x-y$  шкалалари бўйича текширилган бўлиши керак.

##### 3-2-1-4. Катталаштириш

СИ томонидан турлича катталаштиришларга рухсат этилган ҳолатда оптик ёки электрон катталаштириш даражаси мувофиқлаштирилган бўлиши керак. Агар катталаштириш тегишли хусусиятларни белгилаш учун етарли бўлмаса, тасвир қиймати пасайиши мумкин. Агарда катталаштириш талаб қилинганидан ортиқ бўлса, қўриш майдони камайиши мумкин.

### 3-2-2. Калибрлаш

Калибрлашдан асосий мақсад шуки, қайд қилинган сигнални таҳлил қилиш, талқин қилиш ёки стандарт маълумотлар билан таққослаш учун мос бўлган маълумотларга айлантиришдир.

Визуаллаштириш тизимларининг асосий қурилмаларини калибрлаш иккала тўлқин узунлиги ва интенсивлигида  $x$  ва  $y$ -ўқларини калибрлашдан иборат.

#### 3-2-2-1 Спектрал ўқ

Тўлқин сонининг оптимал аниқлиги критик бўлиб, стандарт спектрометр билан бир хил даражада бўлишига эришилиши керак. Спектрал ўқни калибрлашда, намуна юзасининг акс этган ҳар бир пиксели учун тўлқин узунлиги ва интенсивлик кўрсаткичларини белгиланади. Бу муносабатни аниқлаш учун яхши тавсифланган нур манбалари ёки стандарт материаллардан фойдаланиш мумкин. Калибрлаш етказиб берувчи ёки учинчи томондан тақдим этилган стандартлаштирилган ва сертификатлаштирилган/тартибга келтирилган ички ёки ташқи стандартлардан ёрдамида амалга оширилиши керак. Технология ва атроф муҳит шароитлари ҳам критик нукта бўлиб ҳисобланади.

#### 3-2-2-2. Фазовий ўқлар.

Фазовий ўқни калибрлаш CIS нинг ҳақиқий кўриш майдонига ва танлаб олинган юзага, пикселларнинг жойлашган юзасига таъсир кўрсатади. Калибрлаш, оптика томонидан юзага келган фазовий ўқдаги деформацияни тўғирлайди. Масалан, пикселнинг жойлашуви ҳолати, спектрал имкониятнинг марказдан детектор чегарасига бўлган ўзгариши билан боғлиқ ҳолда кечиши мумкин. Бундан ташқари, кўшни пикселлар таъсирида сигналларнинг ўзгариши кузатилиши мумкин. Иккала хатоликлар ҳам пиксел спектрларининг ташқи кўринишини ўзгартириши ва кўрсаткичларнинг аниқлигини пасайтириши мумкин. Мўлжал юзасидаги расмда, детектор юзасида акс этган пикселларни жойлашган ҳолатини аниқлаш имкони бўлмаса, илова қилиш учун махсус сино мақсадларини ишлаб чиқиш ёки мавжудларидан фойдаланиш мумкин. Фазовий имконият икки ҳолатда ҳам  $x$  ва  $y$  йўналишида чегараланган, масалан, тасвир ўлчами ва ҳаракатланадиган стол қадами ўлчами ёки конвейер тасмаси.

#### 3-2-2-3. Усул

Тасвирлардаги кузатилаётган белгиларнинг ўзаро боғлиқлик хусусиятлари тўғрисидаги маълумотларни етказиш учун тегишли маълумотларни қайта ишлаш ва моделлаштириш талаб қилинади. Таҳлилий мақсадлар билан боғлиқ бўлган калибрлаш, масалан, намунанинг ўзига ҳослигини ёки морфологик хусусиятларини аниқлаш ва баҳолашни талаб қилади.

### 3-3. ТАСВИРЛАРГА ИШЛОВ БЕРИШ

Тасвирларга ишлов бериш, тасвирни намоиш қилиш ва кейинги хусусиятларига баҳо беришни англатади. Визуаллаштириш учун тасвирларни яхшилашга қаратилган ҳаракатлар талаб қилинади, масалан, нур ёркинлигини ва кескин ўзгаришини бошқариш, шовқин, тасвир четлари ва чегаралари кескинлигини камайтириш, мақсадга мувофиқ бўлмаган белгиларни олиб ташлаш ва бошқалар. Бу тадбирлар тасвир белгиларини аниқлаш, ушбу белгиларни фонддан ажрата олиш имкониятини беради.

Кимёвий тасвирлар одатда сифат ёки миқдорий мақсадлар учун кимёвий моделлаштириш орқали амалга оширилади (5.21. Аналитик маълумотларни қайта

ишлашга асосланган хеометрик усуллар умумий бўлимига қаралсин).

#### 3-3-1. Спектрал танлов

Намунанинг кескин ўзгариши, намуна сиртдаги таркибий қисмларнинг ўзига хос сигналларига асосланади ва чўққининг интенсивлиги, чўққининг жойлашув ҳолати, асосий линияларни ўзгариши (нур тарқата олишидаги фарқлар) ёки кўп ўлчамли таҳлил усули билан олинган натижа қийматлари каби спектроскопик маълумотлар асосида ҳисобланади.

#### 3-3-2. Тасвирга дастлабки ишлов бериш

Визуаллаштириш тўплами кўрсаткичлари учун таҳлил усули, одатда бир нуктали спектроскопия билан бир хил босқичда бошланади. Тасвирга дастлабки ишлов беришда, агар таҳлил фақат физик таъсирларга (масалан, нурнинг тарқалишидаги фарқлар асосий четга чиқишлар, деб қаралса) асосланган бўлса, кимёвий ва физик таъсирларни ажратиш учун қўлланилади. Тўпланган натижаларга, одатда, шовқин ёки ускуналарнинг хатоликлари таъсир қилади. Шу сабабли, дастлабки ишлов бериш тасвирнинг сифатини яхшилаш учун қўлланилади.

Детектор конфигурациясига кўра, турли номақбул ўзгарувчан манбаларни, масалан, космик нурларнинг тасмалари ёки чўққиларини олиб ташлаш зарурияти туғилиши мумкин. Спектрни ишлов беришдан олдинги кенг тарқалган жараёнлар: дастлабки тузатиш, дериват ҳосилалар, текислаш, вейвлет-фильтрация (кичик тўлқин филтри), стандарт нормал тақсимот (SNV), нур тарқалишининг мультипликатив коррекцияси (MSC), нормаллаштириш, Фурье-трансформацияси ва кесими. Дастлабки ишлов бериш акс ҳолатларни чақирмаслигига ишонч ҳосил қилиниши керак.

#### 3-4. ТАСВИРЛАР ТАҲЛИЛИ

Намуна тасвирдаги пикселларнинг жойлашуви, намунанинг физик ва кимёвий хусусиятларини ёки хусусиятларнинг тарқалиш харитасини англатади. Таҳлил мақсадига қараб, маълумотлар спектрал хусусиятларни, фазовий хусусиятларни ва уларнинг комбинациялари бўйича ўрганилиши мумкин. Маълумотлар кубӣ анъанавий спектроскопия (масалан, чўққилар баландлиги ёки майдонлар нисбатларини таҳлил қилиш орқали) тасвирларни қайта ишлаш, кўп ўлчамли маълумотларни таҳлил қилиш ва бошқалар орқали тўғридан-тўғри амалга оширилиши мумкин.

#### 3-4-1. Визуал тадқиқотлар

Визуал тадқиқотларни бошлаш ва баҳо беришдан олдин, фойдаланувчи экрандаги тасвирни батафсил кўриб чиқиши керак. Тасвирлар намуна сиртдаги доменларнинг мавжудлиги, жойлашуви ва тарқалиши, ўлчами ва шакли, таркибий қисмларнинг идентификацияси ва бошқалар бўйича таҳлил қилиниши мумкин. Тасвирларга ишлов беришнинг стандарт усуллари морфологик филтрлаш ва заррачалар статистикаси каби гетероген намуналар таҳлилида қўлланилиши мумкин.

Кимёвий тасвир учун ҳам спектрал, ҳам фазовий таҳлил, шунингдек, кимёвий таҳлил босқичлари бир хил аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Спектрал ва фазовий таҳлил кўпинча итератив хусусиятга эга. Амалда, қўлланиладиган усуллар спектрал ёки фазовий маълумотга боғлиқ бўлади. Мақсад: маълумотларнинг катта-кичиклигини камайтириш ва тасвир ҳақида иложи борича кўпроқ хусусиятларни ажратиш олишдир.

Асосий компонентлар таҳлили (PCA) каби назорат қилинмайдиган кўп ўлчамли таҳлил усули тасвир



белгиларини аниқланишидан олдин унда мавжуд бўлган маълумотни тавсифлаш учун қўлланилиши мумкин бўлади. Тасвирнинг дастлабки сегментацияси, PCA тасвирга кейинчалик ишлов беришда ва томонларни кизиқтирадиган худудларни идентификация қилишни осонлаштиришда қўлланилиши мумкин. Агар аралашма ингредиентлари аниқ ва стандарт ўлчашлар имкониятини берса, тегишли натижалар спектрал қатламларни гипер кубда назорат қилинадиган регрессия усули билан бир қанча кимёвий ва физик қатламларга, масалан, энг кам квадратлар, кўп ўлчамли эгри чизиқларга асосланган ўзгарувчан пикселлар сонининг энг кам квадратлари (MCR-ALS), мустақил таркибий қисм таҳлили (ICA) ва қисман энг кичик квадратлар регрессияси усуллари орқали камайитириш имкониятини беради.

### 3-4-2. Белгиларни ажратиш

Намунани кимёвий ёки морфологик белгиларни ажратиш ўлчамларни камайитиришнинг синалган усуллари ўз ичига олади. У кейинчалик тасвирга қайта ишлов беришни таҳлил қилиш учун муҳим бўлган хусусиятларга ажратади. Масалан, танлаб олинган белги шу модданинг миқдори ёки каттик жисмининг бир-бирига таъсири бўлиши мумкин. Агар намуна спектрал хусусиятлари яхши ажратилган таркибий қисмлардан иборат бўлса, мавжуд натижаларнинг бир қисмидан фойдаланиб, битта белги битта тўлқинга асосланган тўғридан-тўғри ажратиш усулига ўтиш мумкин. Аммо кўпгина ҳолатларда спектрларнинг бири бирининг устига тушиши сезиларли бўлса, бир ўлчамли усулдан фойдаланиш етарли ҳисобланмайди. Тасвирдан белгиларни ажратиб олиш, спектрал маълумотнинг кўпроқ қисмини қўшиш ва кластерлаш, таснифлаш, PLS дискриминант таҳлили (PLS-DA), чизикли дискриминант таҳлили (LDA) ва бошқалардан фойдаланиб, спектрал маълумотларнинг катта қисмини қиритиш ва кўп ўлчамли ёндашувни қўллаш орқали яхшиланиши мумкин.

### 3-4-3. Ингредиентларни миқдорий аниқлаш

Ингредиентлар вариациясини регрессия усули орқали ўлчашнинг бир неча усуллари мавжуд. Миқдорий модел ўртача спектрлар ёки намуна юзасидаги қизиқиш майдонларини гуруҳлаштириш орқали ҳисобланиши мумкин. Мавжуд ингредиент таҳлилий усулга қараб ўзгарганида, маълум ҳажм концентрациясидан фойдаланиш мумкин. Бунда битта тўлқин узунлигида чўкки интеграциясини қўллаб ёки муқобил хеометрик усуллардан фойдаланиб амалга оширилиши мумкин.

Алоҳида пиксел спектрлари аралашиб кетган ҳолларда хеометрик асбоблар одатда натижаларни кўп ўлчамли маълумотлар таҳлили, бир нуктали спектроскопиядаги маълумотлар таҳлили стратегиялари каби қўлланиши мумкин.

Масалан компонентларнинг нисбий миқдорини, бошланғич нукта сифатида тоза компонентлар спектридан фойдаланиб аниқлаш мумкин. Архивни ташкил этиш учун фойдаланилган стандарт спектрлар тоза компо-

нентларнинг алоҳида намуналаридан йиғилади. Ушбу спектрлар спектрометр ёрдамида тасвирсиз ёки тоза компонентларнинг алоҳида тасвири сифатида ўлчаниши мумкин. Пикселларнинг катта миқдори орқали олинган тоза компонентлар спектрларидаги турли вариациялар қўшимча статистик барқарорликни таъминлайди. Натижаларнинг ягона тўпламини яратиш учун стандарт спектрлари ва номаълум намуна спектрлари бир вақтнинг ўзида битта кўриш майдонида ўлчаниши мумкин. Агар тоза компонентнинг стандарт спектри намунаси изоляция қилинган қисмидан бевосита олиш мумкин бўлса, калибрлаш учун қўшимча стандарт спектрларни олишга ҳожат қолмайди. Кўп факторли модел тегишли тасвирни ташқи стандарт спектрлар ёрдамида ёки намунани изоляция қилинган қисмидан олинган спектрга асосида ишлаб чиқилган бўлиши мумкин.

Бир вақтнинг ўзида ёки алоҳида олинган тоза таркибий қисмларнинг спектрлари ёрдамида ушбу таҳлил учун репрезентатив эканлигини масалан, регрессия қолдиқлари ёрдамида текшириб кўриш мумкин.

### 3-4-4. Тасвир белгиларининг фазовий таҳлили.

Тасвирларнинг фазовий таҳлили, доменлар шакллари-нинг тарқалиши, доменларнинг жойлашуви ва ўлчамлари ҳисобга олинган ҳолда амалга оширилиши мумкин. Доменларнинг шакли ва тарқалишининг таҳлили турли ҳисоблаш усуллари ва алгоритмларга асосланади.

Тасвирлар ҳар пикселда аналитларнинг мавжудлиги ёки қисмларини ифодалаган ранглар мавжудлигини ёки уларнинг нисбатини тасдиқлаш учун, намуна натижаларни ранглар тўпламига айлантириб ёки монохром ёки ранг олди ранглар шкаласи интенсивлиги кўрсаткичларини белгилайди. Муқобил ҳолатда, бир неча аналитларнинг тарқалишини рангли тасвирга бирлаштириш мумкин. Кейинчалик таҳлилни давом эттириб, бунда пикселларни санаш, намуна сиртининг тегишли соҳаларида тасвирнинг бўлиниш жараёнида кимёвий келиб чиқиши ёки сегменти бир хил заррачалар тарқалишини баҳолашни амалга ошириш мумкин.

### 3-4-5. Ўлчовлар

Тасвирлардан, юза майдони, ўлчам, периметр, томонлар нисбати ва думалоқлигини ўлчашда фойдаланиш мумкин.

### 3-4-6. Статистика

Кейинчалик тасвирни таҳлил қилишни осонлаштириш учун пиксел статистикаси амалга оширилиши мумкин. Четланишлар таҳлили, дисперсион таҳлил ва домен ўлчами учун диаграмма кўлами, доменларни тарқалиши ва бир-бири орасидаги масофани аниқлаш сингари таҳлил усуллари қўллаш тасвидаги ўзгарувчанликни баҳолаш имконини беради. Бу усуллар тасвирдаги доменлар ва тасвирларни соддалаштирилган таҳлили ўртасидаги қисқа муносабатлар тавсифини билдиради. Хусусиятларни баҳолаш ҳам ушбу кўрсаткичлардан олиниши мумкин.



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**АГЕНТСТВО ПО РАЗВИТИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
ОТРАСЛИ**

**ГУП «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ И СТАНДАРТИЗАЦИИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И  
МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ»**

**ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
ФАРМАКОПЕЯ  
РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**на узбекском и русском языках**

**Первое издание**

**Том I, часть 2**

**г. Ташкент**

**2021**



**ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
ФАРМАКОПЕЯ  
РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**издание на русском языке**

**Первое издание**

**Том I, часть 2**

## КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ



### **АГЕНТСТВО ПО РАЗВИТИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ**

**Адрес:** 100084, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Ч.Айтматов, 1А.

**Телефон:** +998 71 203-81-81.

**Веб-сайт:** <http://uzpharmagency.uz/>

**E-mail:** [farmagentlik@minzdrav.uz](mailto:farmagentlik@minzdrav.uz)

### **ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»**

**Адрес:** 100002, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Озод, проезд К.Умарова, 16.

**Телефон:** +998 71 242-48-93, +998 71 249-47-93.

**Веб-сайт:** <https://uzpharm-control.uz/>

**E-mail:** [farmkomitet@minzdrav.uz](mailto:farmkomitet@minzdrav.uz)

**Примечание:** Вы можете обратиться в секретариат редакционной коллегии Государственной фармакопеи Республики Узбекистан по любым вопросам и предложениям. Контактные данные для обратной связи с секретариатом:

**Адрес:** 100084, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Ч.Айтматов, 1А.

**Телефон:** +998 71 2038181; +998 97 3336974;

**E-mail:** [pharmacopoeia@uzpharmagency.uz](mailto:pharmacopoeia@uzpharmagency.uz);

**телеграм:** @TahririyatKengashi.

© Государственная Фармакопея Республики Узбекистан не может быть воспроизведён, тиражирован и распространён в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>IV. ГЛАВА</b>	1849
<b>4. Реактивы</b>	1849
<b>4.1. Реактивы, эталонные растворы, буферные растворы</b>	1851
4.1.1. Реактивы	1853
4.1.2. Эталонные растворы для испытаний на предельное содержание	1853
4.1.3. Буферные растворы	2011
<b>4.2. Титрованные растворы</b>	2018
4.2.1. Исходные стандартные вещества для титрованных растворов	2029
4.2.2. Титрованные растворы	2029
<b>V. ГЛАВА</b>	2037
<b>5. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ</b>	2037
<b>5.1. Общие тексты по микробиологии</b>	2039
5.1.1. Методы получения стерильных продуктов	2041
5.1.2. Биологические индикаторы и смежные микробные препараты, используемые в производстве стерильных изделий	2045
5.1.3. Эффективность антимикробных консервантов	2050
5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных препаратов и веществ для фармацевтического применения	2051
5.1.5. Применение $F_0$ концепции при стерилизации водных растворов паровым методом	2053
5.1.6. Альтернативные методы контроля микробиологической чистоты	2053
5.1.7. Вирусная безопасность	2066
5.1.8. Микробиологическая чистота лекарственных препаратов из растительного сырья для приема внутрь и экстракты, используемые для их приготовления	2066
5.1.9. Руководство по проведению испытания на стерильность	2067
5.1.10. Руководство по проведению испытания на бактериальные эндотоксины	2068
5.1.11. Определение бактерицидной, фунгицидной или противогрибковой активности антисептических лекарственных средств	2073
<b>5.2. Общие тексты по биологическим препаратам</b>	2077
5.2.1. Общие термины, используемые в фармакопейных статьях на биологические препараты	2079
5.2.2. Стаи кур, свободные от специфической патогенной микрофлоры, используемые для производства и контроля качества вакцин	2080
5.2.3. Клетки-продуценты для производства вакцин для медицинского применения	2083
5.2.8. Снижение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении медицинских лекарственных средств	2088
5.2.11. Белки-носители для производства конъюгированных полисахаридных вакцин для человека	2105
5.2.12. Сырье биологического происхождения для производства лекарственных препаратов для клеточной и генной терапии	2106
5.2.14. Замена <i>in vivo</i> метода (ов) на <i>in vitro</i> метод (ов) для контроля качества вакцин	2110
<b>5.3. Статистический анализ результатов биологических испытаний и количественных определений</b>	2115

5.4. Остаточные органические растворители	2153
5.5. Алкоголеметрические таблицы	2167
5.6. Определение биологической активности интерферонов	2333
5.7. Таблица физических характеристик радионуклидов, упоминаемых в фармакопее	2339
5.9. Полиморфизм	2347
5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения	2351
5.11. Раздел «Описание» в фармакопейных статьях	2359
5.12. Стандартные образцы	2363
5.14. Лекарственные средства для генной терапии для медицинского применения	2371
5.15. Функционально-обусловленные характеристики вспомогательных веществ	2391
5.16. Кристалличность	2397
5.17. Рекомендации по проведению испытаний дозированных лекарственных средств	2401
5.17.1. Рекомендации по проведению испытания «растворение»	2403
5.19. Экстемпоральное изготовление радиофармацевтических препаратов	2407
5.20. Элементные примеси	2415
5.21. Хемометрические методы, основанные на обработке аналитических данных	2419
5.22. Названия лекарственного растительного сырья, использующего в традиционной китайской медицине	2445
5.23. Фармакопейные статьи на экстракты лекарственных растений (информационный раздел)	2451
5.24. Химическая визуализация	2455



## **IV. ГЛАВА**

---

### **4. РЕАКТИВЫ**

---



## 4. РЕАКТИВЫ

4. Реактивы .....	1851	4.1.3. Буферные растворы .....	2018
4.1. Реактивы, эталонные растворы, буферные растворы .....	1853	4.2. Титрованные растворы .....	2029
4.1.1. Реактивы .....	1853	4.2.1. Исходные стандартные вещества для титрованных растворов.....	2029
4.1.2. Эталонные растворы для испытаний на предельное содержание .....	2011	4.2.2. Титрованные растворы .....	2029



## 4. РЕАКТИВЫ

Дополнительная информация о реактивах, которые могут быть полностью идентифицированы по торговым маркам или редких реактивах может быть получена из Базы данных Knowledge на интернет сайте EDQM.

Данная информация приводится для облегчения получения таких реактивов и не означает, что указанные в Базе данных производители реактивов специально рекомендованы или аттестованы Комиссией Европейской Фармакопеи или Советом Европы. Таким образом, допустимо использовать реактивы других производителей при условии их соответствия стандартам.

03/2021:40100

### 4.1. РЕАКТИВЫ, ЭТАЛОННЫЕ РАСТВОРЫ, БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ

В тех случаях, когда название вещества или раствора сопровождается буквой R и выделено *курсивом*, это означает, что реактив включен в данный список. Спецификации, указанные для данных реактивов, не гарантируют их качество при использовании в медицинских целях.

В описании каждого реактива имеется семизначный код, выделенный *курсивом* (например, 1002501). При последующих пересмотрах перечня этот номер остаётся неизменным для каждого реактива и используется Секретариатом Фармакопеи для его идентификации. Этот номер может использоваться пользователями Фармакопеи, например, для учета и складирования реактивов. В описании реактива может быть также указан регистрационный номер Химической Реферативной Службы «Chemical Abstract Service» (CAS), имеющий характерный формат, например, 9002-93-1.

Некоторые из реактивов, включенных в перечень, являются токсичными и при работе с ними необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности. Водные растворы реактивов готовят с использованием *воды R*.

Если раствор реактива описывают выражением типа «кислота хлороводородная (10 г/л HCl)», раствор готовят путем соответствующего разведения *водой R* более концентрированного раствора реактива, приведенного в этом же разделе. Растворы реактивов, используемые для испытаний на предельное содержание бария, кальция и сульфатов, готовят с использованием *воды дистиллированной R*. Если растворитель не указан, то подразумевают водный раствор. Реактивы и растворы реактивов должны храниться в плотно закупоренной таре. Её маркировка должна соответствовать национальному законодательству и международным соглашениям.

Хранят в полиэтиленовых контейнерах вместимостью около 250 мл при температуре от 0 °C до -20 °C.

#### 4.1.1. РЕАКТИВЫ

Следующие определения применимы к терминам, используемым в этом разделе, так как они могут иметь разные значения в других разделах и публикациях.

**Бромелайн** – протеолитический фермент, имеющийся у растений семейства бромелиевых, в частности ананаса.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** информацию о материалах на основе пластифицированного поливинилхлорида, используемых при производстве контейнеров для водных растворов для внутривенного введения см. в статье 3.1.14.

Пластиковые контейнеры, используемые для сбора, хранения, обработки, введения крови и ее компонентов, при необходимости может быть изготовлены из одного или нескольких полимеров с использованием добавок.

**Агароза для хроматографии [Agarose for chromatography]. 1001800.** [CAS: 9012-36-6].

Это встречаются в виде набухших гранулы диаметром 60-140 мкм и представляет собой 4-% суспензию в *воде R*.

Используют в гель-хроматографии для разделения белков с относительными молекулярными массами от  $6 \times 10^4$  до  $20 \times 10^6$  и полисахаридов с относительными молекулярными массами от  $3 \times 10^3$  до  $5 \times 10^6$ .

**Агароза для электрофореза [Agarose for electrophoresis]. 1002000.** [CAS: 9012-36-6].

Нейтральный линейный полисахарид, основной компонент которого получают из агара.

Белый или практически белый порошок. Практически нерастворима в холодной воде, очень мало растворима в горячей воде.

**Агароза поперечно-сшитая для хроматографии [Agarose for chromatography, cross-linked]. 1001900.** [CAS: 61970-08-9].

Получают из агарозы реакцией с 2,3-дибромпропанолом в сильнощелочной среде.

Это встречаются в виде набухших гранулы диаметром 60-140 мкм и представляет собой 4-% суспензию в *воде R*.

Используют в гель-хроматографии для разделения белков с относительными молекулярными массами от  $6 \times 10^4$  до  $20 \times 10^6$  и полисахаридов с относительными молекулярными массами от  $3 \times 10^3$  до  $5 \times 10^6$ .

**Агароза поперечно-сшитая для хроматографии R1 [Agarose for chromatography, cross-linked R1]. 1001901.** [CAS: 65099-79-8].

Получают из агарозы реакцией с 2,3-дибромпропанолом в сильнощелочной среде.

Это встречаются в виде набухших гранулы диаметром 60-140 мкм и представляет собой 4-% суспензию в *воде R*.

Используют в гель-хроматографии для разделения белков с относительными молекулярными массами от  $7 \times 10^4$  до  $40 \times 10^6$  и полисахаридов с относительными молекулярными массами от  $1 \times 10^3$  до  $2 \times 10^7$ .

**Агароза/поперечно-сшитый полиакриламид [Agarose/cross-linked polyacrylamide].** 1002200.

Агароза, захваченная из соединения поперечно-сшитого полиакриламида. Используют для разделения глобулярных белков с относительно небольшими молекулярными массами от  $2 \times 10^4$  до  $35 \times 10^4$ .

**Агароза-ДЭАЭ для ионообменной хроматографии [Agarose-DEAE for ion-exchange chromatography].** 1002100. [CAS: 57407-08-6].

Поперечно-сшитая агароза, с замещенными диэтиламиноэтильными группами, в виде шарообразных гранул.

**Агнузид [Agnuside].**  $C_{22}H_{26}O_{11}$ . (М.м. 466,4). 1162000. [CAS: 11027-63-7]. (1*RS*,4*aSR*,5*RS*,7*aRS*)-5-Гидрокси-7-[[4-гидроксibenзоил)окси]метил]-1,4*a*,5,7*a*-тетрагидроциклопента [с]пиран-1-ил β-D-глюкопиранозид.

Белые или практически белые кристаллы.

**Адамантан [Adamantane].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1181600. [CAS: 281-23-2]. Трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан.

Температура плавления: около 270 °С.

**Аденин [Adenine].** 1172800. [CAS: 73-24-5].

См. Аденин (0800).

**Аденозин [Adenosine].**  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ . (М.м. 267,2). 1001600. [CAS: 58-61-7]. 6-Амино-9-β-D-рибофуранозил-9*H*-пурин.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и 96 % спирте. Растворяется в разведённых растворах кислот.

Температура плавления: около 234 °С.

**Адипиновая кислота [Adipic acid].**  $C_6H_{10}O_4$  (М.м. 146,1). 1095600. [CAS: 124-04-9].

Призматические кристаллы. Легко растворима в метаноле, растворима в ацетоне, практически нерастворима в петролейном эфире.

Температура плавления: около 152 °С.

**Адреналин [Adrenaline].**  $C_9H_{13}NO_3$ . (М.м. 183,2). 1155000. [CAS: 51-43-4]. (1*R*)-1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанол. 4-[(1*R*)-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]бензен-1,2-диол.

Белый или практически белый порошок, постепенно приобретающий коричневый оттенок под действием света и воздуха, очень мало растворим в воде и 96 % спирте, нерастворим в ацетоне. Растворим в разбавленных растворах минеральных кислот и гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 215 °С.

**Адреналона гидрохлорид [Adrenalone hydrochloride].**  $C_9H_{12}ClNO_3$ . (М.м. 217,7). 1155100. [CAS: 62-13-5]. 1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанона гидрохлорид. 3',4'-дигидрокси-2-(метиламино)ацетофенона гидрохлорид.

Бледно-желтые кристаллы, легко растворимые в воде, растворимые в 96 % спирте.

Температура плавления: около 244 °С.

**Азиатикозид [Asiaticoside].**  $C_{48}H_{78}O_{19}$ . (М.м. 959). 1123500. [CAS: 16830-15-2]. О-6-Дезокси-α-L-маннопи-

ранозил-(1→4)-О-β-D-глюкопи-ранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозил-2*a*, 3*β*, 23-тригидрокси-4*a*-урс-12-ен-28-оат.

Белый или практически белый порошок, гигроскопичный, растворим в метаноле, мало растворим в безводном спирте, практически нерастворим в ацетонитриле.

Температура плавления: около 232 °С, с разложением.

Содержание воды (2.5.12): не более 6 %.

Азиатикозид, используемый для высокоэффективной жидкостной хроматографии, должен выдерживать дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей Сентелла (1498).

Содержание: не менее 97,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

Хранение: в защищенном от влаги месте.

**Азометин Н [Azomethine H].**  $C_{17}H_{12}NNaO_8S_2$ . (М.м. 445,4). 1008700. [CAS: 5941-07-1]. Натрия 4-гидрокси-5-(2-гидроксibenзилиденамино)-2,7-нафталинди-сульфонат кислый.

**Азометина Н раствор [Azomethine H solution].** 1008701.

0,45 г азометина Н R и 1 г кислоты аскорбиновой R растворяют в воде R при слабом нагревании и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

**Азот [Nitrogen].**  $N_2$ . (М.м. 28,01). 1059300. [CAS: 7727-37-9].

Азот промытый и высушенный.

**Азот R1 [Nitrogen R1].**  $N_2$ . (М.м. 28,01). 1059400. [CAS: 7727-37-9].

Содержание: не менее 99,999 % (об/об).

Углерода монооксид: не более 5 ppm.

Кислород: не более 5 ppm.

**Азот для хроматографии [Nitrogen for chromatography].**  $N_2$ . (М.м. 28,01). 1059500. [CAS: 7727-37-9].

Содержание: не менее 99,95 % (об/об).

**Азот, не содержащий кислорода [Nitrogen, oxygen-free].** 1059600.

Азот R очищают от кислорода пропусканием через пирогаллола раствор, щелочной R.

**Азота (I) оксид [Nitrous oxide].**  $N_2O$ . (М.м. 44,01). 1108500.

Содержание: не менее 99,99 % (об/об).

Азота монооксид: не более 1 ppm.

Углерода монооксид: не более 1 ppm.

**Азота диоксид [Nitrogen dioxide].**  $NO_2$ . (М.м. 46,01). 1179600. [CAS: 10102-44-0].

Содержание: не менее 98,0 % (об/об).

**Азота монооксид [Nitrogen monoxide].**  $NO$ . (М.м. 30,01). 1108300.

Содержание: не менее 98,0 % (об/об).

**Азотная газовая смесь [Nitrogen gas mixture].** 1136900.

Азот R, содержащий 1 % (об/об) каждого из следующих газов: углерода диоксид R2, углерода монооксид R1 и кислород R1.

**Азотная кислота [Nitric acid].**  $\text{HNO}_3$ . (М.м. 63,0). 1058400. [CAS: 7697-37-2].

Содержание: не менее 63,0 % (м/м) и не более 70,0 % (м/м).

Прозрачная, бесцветная или практически бесцветная жидкость, смешивается с водой.

$d_{20}^{20}$ : от 1,384 до 1,416.

Раствор 10 г/л является сильной кислотой и даёт реакцию на нитраты (2.3.1).

Внешний вид (2.2.1). Азотная кислота должна быть прозрачной.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска азотной кислоты должна быть не интенсивнее эталона  $Y_6$ .

Хлориды (2.4.4). Не более 0,5 ppm.

К 5 г азотной кислоты прибавляют 10 мл воды R и 0,3 мл серебра нитрата раствора R2, выдерживают в течение 2 мин в защищённом от света месте. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием смеси 13 мл воды R, 0,5 мл азотной кислоты R, 0,5 мл хлорида эталонного раствора (5 ppm Cl) R и 0,3 мл серебра нитрата раствора R2.

Сульфаты (2.4.13). Не более 2 ppm.

К 10 г азотной кислоты прибавляют 0,2 г натрия карбоната R и выпаривают досуха; остаток растворяют в 15 мл воды дистиллированной R. Полученный раствор должен выдерживать испытание на сульфаты. Эталон готовят с использованием 2 мл сульфата эталонного раствора (10 ppm  $\text{SO}_4$ ) R и 13 мл воды дистиллированной R.

Мышьак (2.4.2, метод A). Не более 0,02 ppm.

К 50 г азотной кислоты прибавляют 0,5 мл серной кислоты R и осторожно нагревают до появления белых паров. К остатку прибавляют 1 мл раствора 100 г/л гидроксилана гидрохлорида R и доводят водой R до объёма 2 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на мышьяк. Эталон готовят с использованием 1,0 мл мышьяка эталонного раствора (1 ppm As) R.

Железо (2.4.9). Не более 1 ppm.

Осадок, полученный при испытании на сульфатную золу, растворяют в 1 мл хлороводородной кислоты разведенной R и доводят объём раствора водой R до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят водой R до объёма 10 мл. Полученный раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод A). Не более 2 ppm.

10 мл раствора, приготовленного для испытания на железо, доводят водой R до объёма 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием свинца эталонного раствора (2 ppm Pb) R.

Сульфатная зола. Не более 0,001 %.

100 г азотной кислоты осторожно выпаривают досуха; остаток смачивают несколькими каплями серной кислоты R и нагревают до бледно-красного цвета.

Количественное определение. К 1,50 г азотной кислоты прибавляют около 50 мл воды R и титруют 1 M раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл метилового красного раствора R.

1 мл 1 M раствора натрия гидроксида соответствует 63,0 мг  $\text{HNO}_3$ .

Хранение: в защищённом от света месте.

**Азотная кислота разведенная R2 [Nitric acid, dilute R2].** 1058409.

30 г азотной кислоты R доводят водой R до объёма 100 мл.

**Азотная кислота, дымящая [Nitric acid, fuming].** 1058500. [CAS: 52583-42-3].

Прозрачная жидкость, слегка желтоватого цвета, дымящая на воздухе.

$d_{20}^{20}$ : около 1,5.

**Азотная кислота, не содержащая никеля [Nitric acid, nickel-free].** 1058408.

Соответствует требованиям к азотной кислоте R и должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Никель: не более 0,005 ppm.

**Азотная кислота, не содержащая свинца [Nitric acid, lead-free].** 1058403.

Соответствует требованиям к азотной кислоте R и должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Свинец: не более 0,1 ppm.

Атомно-абсорбционная спектроскопия (2.2.23, Метод II).

Испытуемый раствор. К 100 г азотной кислоты R прибавляют 0,1 г натрия карбоната безводного R, выпаривают досуха; остаток растворяют в воде R при слабом нагревании и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Источник излучения: лампа с полым кадмиевым катодом.

Длина волны: 283,3 нм или 217,0 нм.

Устройство для атомизации: воздушно-ацетиленовое пламя.

**Азотная кислота, не содержащая свинца и кадмия [Nitric acid, cadmium- and lead-free].** 1058401.

Соответствует требованиям к азотной кислоте R и должна выдерживать следующие дополнительные испытания.

Испытуемый раствор. К 100 г азотной кислоты R прибавляют 0,1 г натрия карбоната безводного R, выпаривают досуха; остаток растворяют в воде R при слабом нагревании и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Кадмий: не более 0,1 ppm.

Атомно-абсорбционная спектроскопия (2.2.23, Метод II).

Источник излучения: лампа с полым кадмиевым катодом.

Длина волны: 228,8 нм.

Устройство для атомизации: воздушно-ацетиленовое или воздушно-пропановое пламя.

Свинец: не более 0,1 ppm.

Атомно-абсорбционная спектроскопия (2.2.23, Метод II).

Источник излучения: лампа с полым кадмиевым катодом.

Длина волны: 283,3 нм или 217,0 нм.

Устройство для атомизации: воздушно-ацетиленовое пламя.

**Азотная кислота, не содержащая свинца разведенная [Nitric acid, lead-free, dilute]. 1058406.**

5 г азотной кислоты, не содержащей свинца, R1 доводят деионизированной дистиллированной водой R до объема 100 мл.

**Азотная кислота, не содержащая свинца R1 [Nitric acid, lead-free R1]. 1058405.**

Азотная кислота R, содержащая не более 1 мкг/кг свинца.

**Азотная кислота, не содержащая тяжелых металлов [Nitric acid, heavy metal-free]. 1058404.**

Соответствует требованиям предъявляемым к азотной кислоте R и не должна содержать тяжелые металлы в концентрациях, превышающих нижеуказанные:

As: 0,005 ppm.  
Cd: 0,005 ppm.  
Cu: 0,001 ppm.  
Fe: 0,02 ppm.  
Hg: 0,002 ppm.  
Ni: 0,005 ppm.  
Pb: 0,001 ppm.  
Zn: 0,01 ppm.

**Азотная кислота, разведенная [Nitric acid, dilute]. 1058402.**

Содержит около 125 г/л HNO<sub>3</sub> (М.м. 63,0).

20 г азотной кислоты R доводят водой R до объема 100 мл.

**Азотная кислота, разведенная R1 [Nitric acid, dilute R1]. 1058407.**

40 г азотной кислоты R доводят водой R до объема 100 мл.

**Азотная кислота, разведенная, не содержащая тяжелых металлов [Nitric acid, dilute, heavy metal-free]. 1058410.**

Соответствует требованиям предъявляемым к азотной кислоте разведенной R и не должна содержать тяжелые металлы в концентрациях, превышающих нижеуказанные:

As: 0,005 ppm.  
Cd: 0,005 ppm.  
Cu: 0,001 ppm.  
Fe: 0,02 ppm.  
Hg: 0,002 ppm.  
Ni: 0,005 ppm.  
Pb: 0,001 ppm.  
Zn: 0,01 ppm.

**Акриламид [Acrylamide]. C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NO. (М.м. 71,1). 1001500. [CAS: 79-06-1].** Пропенамид.

Бесцветные или белого цвета хлопья или кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в безводном спирте.

Температура плавления: около 84 °С.

**Акриламид-бисакриламида (29:1) 30 % раствор [30 per cent acrylamide/bisacrylamide (29:1) solution]. 1001501.**

290 г акриламида R и 10 г метиленбисакриламида R растворяют в 1 л воды R и фильтруют.

**Акриламид-бисакриламида (36,5:1) 30 % раствор [30 per cent acrylamide/bisacrylamide (36,5:1) solution]. 1001502.**

292 г акриламида R и 8 г метиленбисакриламида R растворяют в 1 л воды R и фильтруют

**Акриловая кислота [Acrylic acid]. C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.**

(М.м. 72,1). 1133700. [CAS: 79-10-7]. Проп-2-еновая кислота. Винилмуравьиная кислота.

Содержание: не менее 99 %.

Стабилизирована 0,02 % раствором монометилового эфира гидрохинона.

Едкая жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом. Легко полимеризуется в присутствии кислорода.

$d_{20}^{20}$ : около 1,05.

$n_D^{20}$ : около 1,421.

Температура кипения: около 141 °С.

Температура плавления: от 12 °С до 15 °С.

**Актеин [Actein]. C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>O<sub>11</sub>. (М.м. 677). 1181500. [CAS: 18642-44-9]. (23R,24R,25S,26S)-3β-(β-D-Ксилопиранозилокси)-16β,23:23,26:24,25-триэпокси-26-гидрокси-9,19-циклоланостан-12β-ил ацетат.**

**Актеозид [Acteoside]. C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>15</sub>. (М.м. 624,6). 1145100. [CAS: 61276-17-3]. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-этил-3-O-(6-дезоксид-α-L-маннопиранозил)-4-O-[(2E)-3-(3,4-дигидроксифенил)проп-2-еноил]-β-D-глюкопиранозид. Вербакозид.**

Слегка желтоватый порошок, легко растворим в воде и метаноле.

Температура плавления: около 140 °С, с разложением.

**Аланин [Alanine]. 1102900.**

См. Аланин (0752).

**β-Аланин [Alanine]. 1004500. [CAS: 107-95-9].**

См. 3-Аминопропионовая кислота R.

**Алдрин [Aldrin]. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>6</sub>. (М.м. 364,9). 1123100. [CAS: 309-00-2].**

Температура кипения: около 145 °С.

Температура плавления: около 104 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Ализарин S [Alizarin S]. C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>7</sub>S·H<sub>2</sub>O.**

(М.м. 360,3). 1002600. [CAS: 130-22-3].

Показатель Шульца № 1145.

Цветовой показатель № 58005.

Натрия 1,2-дигидроксиантрахинон-3-сульфонат моногидрат. Натрия 3,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат моногидрат.

Порошок оранжево-жёлтого цвета. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

**Ализарина S раствор [Alizarin S solution]. 1002601.**

Раствор 1 г/л Ализарина S R.

Испытание на чувствительность. Если ализарин используют для стандартизации 0,05 М раствора бария перхлората, реактив изменяет окраску от жёлтой до оранжево-красной при установлении титра 0,05 М раствора бария перхлората (4.2.2).

Изменение окраски: от жёлтой до фиолетовой в интервале pH 3,7-5,2.



**Аловудин [Alovudine].**  $C_{10}H_{13}FN_2O_4$ . (М.м. 244,2). 1185400. [CAS: 25526-93-6]. 1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-Фторо-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион. Фтордеокситимидин. 3'-Деокси-3'-фторотимидин.

*Содержание:* не менее 95 %.

Бесцветные кристаллы.

**Алоуритиновая кислота [Aleuritic acid].**  $C_{16}H_{32}O_5$ . (М.м. 304,4). 1095700. [CAS: 533-87-9]. (9*R*,10*S*)-9,10,16-Тригидроксигексадекановая кислота.

Порошок белого цвета, жирный на ощупь. Растворим в метаноле.

*Температура плавления:* около 101 °С.

**Алоэ эмодин [Aloe emodin].**  $C_{15}H_{10}O_5$ . (М.м. 270,2). 1188800. [CAS: 481-72-1]. 1,8-Дигидрокси-3-(гидроксиметил)антрацен-9,10-дион. 1,8-Дигидрокси-3-(гидроксиметил)антрахинон.

**Альбумин бычий [Albumin, bovine].** 1002300. [CAS: 9048-46-8].

Альбумин бычий сывороточный, содержит около 96 % белка.

Порошок от белого до слегка коричневатого цвета.

*Вода* (2.5.12). Не более 3,0 %. Определение проводят из навески 0,800 г альбумина бычьего.

**Альбумин бычий R1 [Albumin, bovine R1].** 1183500. [CAS: 9048-46-8].

Альбумин бычий сывороточный, содержит около 96 % белка.

Порошок от белого до слегка коричневатого цвета.

**Альбумин человека [Albumin, human].** 1133800.

Альбумин человека сывороточный, содержащий не менее 96 % альбумина.

**Альбумина человека раствор [Albumin solution, human].** 1002400. [CAS: 9048-46-8].

См. *Альбумина донорского раствор* (0255).

**Альбумина человека раствор R1 [Albumin solution, human R1].** 1002401

*Альбумина человека раствор R* разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида R* до концентрации белка 1 г/л. Доводят показатель pH раствора до 3,5-4,5 *уксусной кислотой ледяной R*.

**Альдегид дегидрогеназа [Aldehyde dehydrogenase].** 1103000.

Фермент, полученный из хлебопекарских дрожжей, окисляет ацетальдегид до уксусной кислоты в присутствии никотинамид-аденина динуклеотида, солей калия и тиолов при pH 8,0.

**Альдегид дегидрогеназы раствор [Aldehyde dehydrogenase solution].** 1103001.

Количество *альдегид дегидрогеназы R*, соответствующее 70 единицам, растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл. Раствор стабилен в течение 8 часов при температуре 4 °С.

**Алюминий [Aluminium].** Al. (А.м. 26,98). 1118200. [CAS: 7429-90-5].

Мягкий, ковкий металл белого с голубоватым оттенком цвета в виде брусков, листов, порошка, ленты или проволоки. На воздухе образуется оксидная плёнка, которая защищает металл от коррозии. Аналитической чистоты.

**Алюминия нитрат [Aluminium nitrate].**  $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ . (М.м. 375,1). 1002800. [CAS: 7784-27-2]. Алюминия нитрат наонагидрат.

Кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте, очень мало растворим в ацетоне.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Алюминия оксид безводный [Aluminium oxide, anhydrous].** 1002900. [CAS: 1344-28-1].

Алюминия оксид, состоящий из  $\gamma$ - $Al_2O_3$ , обезвоженный и активированный нагреванием.

*Размер частиц:* от 75 мкм до 150 мкм.

**Алюминия оксид для хроматографии [Aluminium oxide for chromatography, deactivated].** 1188900.

Алюминия оксид, деактивированный соответствующим образом, для использования при разделении и обнаружении следов полярных углеводов на колонках открытого типа с пористым слоем сорбента (porous layer open tubular (PLOT) design).

**Алюминия оксид нейтральный [Aluminium oxide, neutral].** 1118400.

См. *Алюминия оксид гидратированный* (0311).

**Алюминия оксид основной [Aluminium oxide, basic].** 1118300.

*Алюминия оксид безводный R* основной формы пригоден для хроматографических колонок.

*pH* (2.2.3). Измеряют pH суспензии, полученной встряхиванием 1 г с 10 мл *воды*, не содержащей углерода диоксида, *R* в течение 5 мин pH суспензии от 9 до 10.

**Алюминия хлорид [Aluminium chloride].**  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ . (М.м. 241,4). 1002700. [CAS: 7784-13-6].

Алюминия хлорид гексагидрат.

*Содержание:* не менее 98,0 %  $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ .

Кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого цвета, гигроскопичен. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Алюминия хлорида раствор [Aluminium chloride solution].** 1002701.

65,0 г *алюминия хлорида R* растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл. Прибавляют 0,5 г *угля активированного R*, перемешивают в течение 10 мин и фильтруют. К фильтрату при непрерывном перемешивании прибавляют достаточное количество раствора 10 г/л *натрия гидроксида R* (около 60 мл) до получения pH около 1,5.

**Алюминия хлорида реактив [Aluminium chloride reagent].** 1002702.

2,0 г *алюминия хлорида R* растворяют в 100 мл 5 % (об/об) раствора *уксусной кислоты ледяной R* в *метаноле R*.

**Алюминия-калия сульфат [Aluminium potassium sulphate].** 1003000. [CAS: 7784-24-9].  
См. *Квасцы* (0006).

**Америция-243 раствор известной концентрации [Americium-243 spiking solution].** 1167500.

Содержит 50 Бк/л  $^{243}\text{Am}$  и раствор с концентрацией 134 г/л лантана хлорида *гептагидрата R* в растворе *хлороводородной кислоты R* с концентрацией 103 г/л.

**Амидо-чёрного 10B раствор [Amido black 10B solution].** 1003101.

Раствор 5 г/л *амидо-чёрного 10B R* в смеси растворителей *уксусная кислота R* – *метанол R* (10:90).

**Амидо-чёрный 10B [Amido black 10B].**  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_9\text{S}_2$ . (М.м. 617). 1003100. [CAS: 1064-48-8].

Показатель Шульца № 299.

Цветовой показатель № 20470.

Динатрия 5-амино-4-гидрокси-6-[(4-нитрофенил)азо]-3-(фенилазо)-нафталин-2,7-дисульфат.

Порошок от темно-коричневого до чёрного цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

**$\alpha$ -Амилаза [ $\alpha$ -Amylase].** 1100800. 1,4- $\alpha$ -D-Глюкан-глюканагидролаза. (ЕС 3.2.1.1).

Белый или светло-коричневый порошок.

**$\alpha$ -Амилазы раствор [ $\alpha$ -Amylasesolution].** 1100801.

Раствор  *$\alpha$ -амилазы R* с активностью 800 ФАЕ/г.

**Аминоазобензол [Aminoazobenzene].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$ . (М.м. 197,2). 1003200. [CAS: 60-09-3].

Цветовой показатель № 11000.

4-(Фенилазо)анилин.

Игольчатые кристаллы коричневато-жёлтого с голубоватым оттенком цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 128 °С.

**N-(4-Аминобензоил)-L-глутаминовая кислота [N-(4-Aminobenzoil)-L-glutamic acid].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ . (М.м. 266,3). 1141700. [CAS: 4271-30-1]. АБГК. (2S)-2-[(4-Аминобензоил)амино]пентандиоевая кислота.

Белый или практически белый кристаллический порошок.

Температура плавления: около 175 °С, с разложением.

**4-Аминобензойная кислота [4-Aminobenzoic acid].**  $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$ . (М.м. 137,1). 1003300. [CAS: 150-13-0].

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Мало растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте, практически нерастворима в петролейном эфире.

Температура плавления: около 187 °С.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Прокаина гидрохлорид* (0050). На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Хранение: в защищённом от света месте.

**2-Аминобензойная кислота [2-Aminobenzoic acid].**  $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$ . (М.м. 137,1). 1003400. [CAS: 118-92-3]. Антрапиловая кислота.

Кристаллический порошок от белого до бледно-жёлтого цвета. Умеренно растворима в холодной воде, легко растворима в горячей воде, 96 % спирте и глицерине. Растворы в 96 % спирте и, в особенности, в глицерине имеют фиолетовую флуоресценцию.

Температура плавления: около 145 °С.

**3-Аминобензойная кислота [3-Aminobenzoic acid].**  $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$ . (М.м. 137,1). 1147400. [CAS: 99-05-8].

Белые или практически белые кристаллы. Водный раствор приобретает коричневый оттенок под действием воздуха.

Температура плавления: около 174 °С.

Хранение: в герметичной таре, в защищенном от свете месте.

**4-Аминобензойной кислоты раствор [4-Aminobenzoic acid solution].** 1003301.

1 г 4-аминобензойной кислоты *R* растворяют в смеси 18 мл безводной уксусной кислоты *R*, 20 мл воды *R* и 1 мл фосфорной кислоты *R*. Непосредственно перед использованием полученный раствор смешивают с ацетоном *R* в соотношении (2:3).

**Аминобутанол [Aminobutanol].**  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}$ .

(М.м. 89,1). 1003500. [CAS: 5856-63-3]. 2-Аминобутанол.

Маслянистая жидкость. Смешивается с водой, растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,94.

$n_D^{20}$ : около 1,453

Температура кипения: около 180 °С.

**4-Аминобутановая кислота [4-Aminobutanoic acid].**  $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$ . (М.м. 103,1). 1123200. [CAS: 56-12-2].  $\gamma$ -Аминомасляная кислота. ГАБК.

Листки (при кристаллизации из метанола или эфира), игольчатые кристаллы (при кристаллизации из воды и 96 % спирте). Легко растворима в воде, практически нерастворима или мало растворима в других растворителях.

Температура плавления: около 202 °С (снижается при быстром нагревании).

**6-Аминогексановая кислота [6-Aminohexanoic acid].**  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ . (М.м. 131,2). 1103100. [CAS: 60-32-2].

6-Аминокапроновая кислота.

Бесцветные кристаллы. Легко растворима в воде, умеренно растворима в метаноле, практически нерастворима в абсолютном спирте.

Температура плавления: около 205 °С.

**6-Аминопенициллановая кислота [6-Aminopenicillanic acid].**  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . (М.м. 216,3). 1162100.

[CAS: 551-16-6]. (2S,5R,6R)-6-Амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тио-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

Внешний вид: белый или практически белый порошок.

Температура плавления: около 205 °С, с разложением.

**Аминогидроксиантралин сульфоновой кислоты раствор [Aminohydroxynaphthalene sulphonic acid solution].** 1112401.

Смешивают 5,0 г натрия сульфита безводного *R*, 94,3 г натрия гидросульфита *R* и 0,7 г кислоты *аминогидроксиантралин сульфоновой R*. 1,5 г полученной сме-

си растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл. Приготавливают раствор ежедневно. Срок годности раствора 1 сут.

**Аминогидроксинафталинсульфоновая кислота** [Aminohydroxynaphthalene sulphonic acid].  $C_{10}H_9NO_4S$ . (М.м. 239,3). 1112400. [CAS: 116-63-2]. 4-Амино-3-гидроксинафталин-1-сульфоновая кислота.

Игольчатые кристаллы белого или серого цвета, под действием света приобретают розовый цвет, в особенности, когда влажные. Практически нерастворима в воде, 96 % спирте, растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов и горячих растворах натрия метабисульфита.

*Хранение:* в защищённом от света месте.

**Аминогиппуровая кислота** [Aminohippuric acid].  $C_9H_{10}N_2O_3$ . (М.м. 194,2). 1003700. [CAS: 61-78-9]. (4-Аминобензамидо)уксусная кислота.

Порошок белого или практически белого цвета. Умеренно растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 200 °С.

**Аминогиппуровой кислоты реактив** [Aminohippuric acid reagent]. 1003701.

3 г фталевой кислоты *R* и 0,3 г аминогиппуровой кислоты *R* растворяют в 96 % спирте *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

**Аминометил ализариндиуксусной кислоты раствор** [Aminomethyl alizarindiacetic acid solution]. 1003902.

0,192 г аминометил ализариндиуксусной кислоты *R* растворяют в 6 мл свежеприготовленного 1 *M* раствора натрия гидроксида, прибавляют 750 мл воды *R*, 25 мл буферного раствора кислоты янтарной pH 4,6 *R* и по каплям 0,5 *M* раствор хлороводородной кислоты до изменения окраски раствора от фиолетово-красной до жёлтой (pH от 4,5 до 5), затем прибавляют 100 мл ацетона *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000 мл.

**Аминометил ализариндиуксусной кислоты реактив** [Aminomethyl alizarindiacetic acid reagent]. 1003901.

Раствор *A*. 0,36 г церия (III) нитрата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор *B*. 0,7 г аминометилализариндиуксусной кислоты *R* суспендируют в 50 мл воды *R*, прибавляют до растворения около 0,25 мл аммиака раствора концентрированного *R*, затем прибавляют 0,25 мл уксусной кислоты ледяной *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100 мл.

Раствор *C*. 6 г натрия ацетата *R* растворяют в 50 мл воды *R*, прибавляют 11,5 мл уксусной кислоты ледяной *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100 мл.

К 33 мл ацетона *R* прибавляют 6,8 мл раствора *C*, 1,0 мл раствора *B*, 1,0 мл раствора *A* и доводят объём полученного раствора водой *R* до 50 мл.

*Испытание на чувствительность.* К 1,0 мл фторида эталонного раствора (10 ppm *F*) *R* прибавляют 19,0 мл воды *R* и 5,0 мл реактива аминометилализариндиуксусной кислоты. Через 20 мин должно появиться голубое окрашивание.

*Хранение:* использовать в течение 5 дней.

**Аминометилализариндиуксусная кислота** [Aminomethyl alizarindiacetic acid].  $C_{19}H_{15}NO_8 \cdot 2H_2O$ .

(М.м. 421,4). 1003900. [CAS: 3952-78-1]. 2,2'-[(3,4-дигидроксиантрахинон-3-ил)метиленинитрило]диуксусной кислоты дигидрат.

Слегка коричневатого-жёлтый или оранжево-коричневый мелкокристаллический порошок. Практически нерастворима в воде, растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов.

*Температура плавления:* около 185 °С.

*Потеря в массе при высушивании* (2.2.32): не более 10,0 %. Определение проводят из навески 1,000 г.

**4-Аминометилбензойная кислота** [4-Aminomethylbenzoic acid].  $C_8H_9NO_2$ . (М.м. 151,2). 1167800. [CAS: 56-91-7].

**Аминонитробензофенон** [Aminonitrobenzophenone].  $C_{13}H_{10}N_2O_3$ . (М.м. 242,2). 1004000. [CAS: 1775-95-7].

2-Амино-5-нитробензофенон.

Кристаллический порошок жёлтого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в тетрагидрофуране, мало растворим в метаноле.

*Температура плавления:* около 160 °С.

$A_{1\text{ см}}^{1\%}$ : от 690 до 720. Определение проводят при длине волны 233 нм, используя раствор 0,01 г/л в метаноле *R*.

**Аминопиразолон** [Aminopyrazolone].  $C_{11}H_{13}N_3O$ . (М.м. 203,2). 1004600. [CAS: 83-07-8]. 4-Амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолин-5-он.

Игольчатые кристаллы или порошок светло-жёлтого цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 108 °С.

**Аминопиразолон раствора** [Aminopyrazolone solution]. 1004601.

1 г/л раствора аминопиразолон *R* в буферном растворе pH 9,0 *R*

**Аминополиэфир** [Aminopolyether].  $C_{18}H_{36}N_2O_6$ . (М.м. 376,5) 1112500. [CAS: 23978-09-8]. 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабикло[8,8,8]гексакозан.

*Температура плавления:* от 70 °С до 73 °С.

**3-Аминопропанол** [3-Aminopropanol].  $C_3H_9NO$ . (М.м. 75,1). 1004400. [CAS: 156-87-6].

3-Аминопропан-1-ол. Пропаноламин.

Прозрачная, бесцветная, вязкая жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,99.

$n_D^{20}$ : около 1,461.

*Температура плавления:* около 11 °С.

**3-Аминопропионовая кислота** [3-Aminopropionic acid].  $C_3H_7NO_2$ . (М.м. 89,1). 1004500. [CAS: 107-95-9].

β-Аланин.

*Содержание:* не менее 99 %.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Легко растворима в воде, мало растворима 96 % спирте, практически нерастворима в ацетоне.

*Температура плавления:* около 200 °С с разложением.

**4-Аминосалициловая кислота** [4-Aminosalicylic acid].  $C_7H_7NO_3$ . (М.м. 153,1). 1183700. [CAS: 65-49-6].

4-Амино-2-гидроксибензойная кислота.

Белый или практически белый, крупный порошок, мало растворима в воде, растворима в 96 % спирте, в разведенной азотной кислоте и натрия гидроксиде. Под действием воздуха и света темнеет.

Температура плавления: от 135 до 145 °С.

Хранение: при температуре не выше 30 °С, в герметичном контейнере, в защищенном от света месте.

**3-Аминосалициловая кислота [3-Aminosalicylic acid].**  $C_7H_7NO_3$ . (М.м. 153,1). 1183600. [CAS: 570-23-0].

3-Амино-2-гидроксibenзойная кислота.

Температура плавления: около 240 °С.

Мало растворима в воде.

**2-Аминофенол [2-Aminophenol].**  $C_6H_7NO$ . (М.м. 109,1). 1147500. [CAS: 95-55-6].

Бледные желтовато-коричневые кристаллы, быстро приобретающие коричневый цвет, умеренно растворим в воде, растворимы в 96 % спирте.

Температура плавления: около 172 °С.

Хранение: в герметичной таре, в защищенном от света месте.

**3-Аминофенол [3-Aminophenol].**  $C_6H_7NO$ . (М.м. 109,1). 1147600. [CAS: 591-27-5].

Бледно желтовато-коричневые кристаллы, умеренно растворим в воде.

Температура плавления: около 122 °С.

**4-Аминофенол [4-Aminophenol].**  $C_6H_7NO$ . (М.м. 109,1). 1004300. [CAS: 123-30-8].

Содержание: не менее 95 %.

Кристаллический порошок белого цвета или слегка окрашенный, под действием воздуха и света приобретает окраску. Умеренно растворим в воде, растворим в безводном спирте.

Температура плавления: около 186 °С с разложением.

Хранение: в защищенном от света месте.

**4-Аминофолиевая кислота [4-Aminofolic acid].**  $C_{19}H_{20}N_8O_5$ . (М.м. 440,4). 1163700. [CAS: 54-62-6]. (2S)-2-[4-[[[(2,4-Диаминоптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]-амино]пентандиоевая кислота. N-[4-[[[(2,4-Диаминоптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]-L-глутаминовая кислота. Аминоптерин.

Желтоватый порошок.

Температура плавления: около 230 °С.

**Аминофеназон [Aminophenazone].**  $C_{13}H_{17}N_3O$ . (М.м. 231,3). 1133900. [CAS: 58-15-1].

4-(Диметиламино)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он.

Белый или практически белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 108 °С.

**Аминохлорбензофенон [Aminochlorobenzophenone].**  $C_{13}H_{10}ClNO$ . (М.м. 231,7). 1003600. [CAS: 719-59-5]. 2-Амино-5-хлорбензофенон.

Кристаллический порошок желтого цвета. Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 97 °С.

Содержание: не менее 95 %.

Хранение: в защищенном от света месте.

**β-Амирин [β-Amyrin].**  $C_{30}H_{50}O$ . (М.м. 426,7). 1141800. [CAS: 559-70-6]. Олеан-12-ен-3β-ол.

Белый или практически белый порошок.

Температура плавления: от 187 °С до 190 °С.

**Аммиака раствор [Ammonia].** 1004701.

Содержание: не менее 170 г/л и не более 180 г/л  $NH_3$  (М.м. 17,03).

67 г аммиака раствора концентрированного R доводят водой R до объема 100 мл.

$d_{20}^{20}$ : от 0,931 до 0,934.

Аммиака раствор R, используемый в испытании на предельное содержание железа, должен выдерживать следующее дополнительное требование: 5 мл аммиака раствора R выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 10 мл воды R, 2 мл раствора 200 г/л лимонной кислоты моногидрата R, 0,1 мл тиогликолевой кислоты R. Прибавляют аммиака раствор R до щелочной реакции, доводят объем полученного раствора водой R до 20 мл. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет.

Хранение: при температуре ниже 20 °С, защищая от атмосферного углерода диоксида.

**Аммиака раствор разведенный R1 [Ammonia, dilute R1].** 1004702.

Содержание: от 100 г/л до 104 г/л  $NH_3$  (М.м. 17,03).

41 г аммиака раствора концентрированного R доводят водой R до объема 100 мл.

**Аммиака раствор разведенный R2 [Ammonia, dilute R2].** 1004703.

Содержание: от 33 г/л до 35 г/л  $NH_3$  (М.м. 17,03).

14 г аммиака раствора концентрированного R доводят водой R до объема 100 мл.

**Аммиака раствор разведенный R3 [Ammonia, dilute R3].** 1004704.

Содержание: от 1,6 г/л до 1,8 г/л  $NH_3$  (М.м. 17,03).

0,7 г аммиака раствора концентрированного R доводят водой R до объема 100 мл.

**Аммиака раствор разведенный R4 [Ammonia, dilute R4].** 1004706.

Содержание: до 8,4 г/л до 8,6 г/л  $NH_3$  (М.м. 17,03).

3,5 г аммиака раствора концентрированного R доводят водой R до объема 100 мл.

**Аммиака раствор концентрированный [Ammonia, concentrated].** 1004700.

См. Концентрированный раствор аммиака (0877).

**Аммиака раствор, концентрированный R1 [Ammonia, concentrated R1].** 1004800.

Содержание: не менее 30,0 % (м/м)  $NH_3$  (М.м. 17,03).

Прозрачная, бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : менее 0,892.

Количественное определение. 50,0 мл 1 M раствора хлороводородной кислоты помещают в колбу с притертой пробкой, точно взвешивают. Прибавляют 2 мл аммиака раствора концентрированного R1 и снова взвешивают. Титруют 1 M раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5 мл метилового красного смешанного раствора R.

1 мл 1 М раствора хлороводородной кислоты соответствует 17,03 мг  $\text{NH}_3$ .

**Хранение:** при температуре не выше 20 °С, защищая от атмосферного углерода диоксида.

**Аммиака раствор, не содержащий свинца [Ammonia, lead-free]. 1004705.**

Соответствует требованиям к аммиака раствору разведенному R1 и должен выдерживать дополнительное испытание: к 20 мл раствора аммиака, не содержащего свинца, прибавляют 1 мл калия цианида раствора, не содержащего свинца R, доводят водой R до 50 мл и прибавляют 0,10 мл натрия сульфида раствора R. Раствор не должен приобретать окраску, более интенсивную чем раствор сравнения, приготовленный без использования натрия сульфида.

**Аммония ацетат [Ammonium acetate].  $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_2$ . (М.м. 77,1). 1004900. [CAS: 631-61-8].**

Бесцветные кристаллы, очень легко расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.

**Хранение:** в герметичной таре.

**Аммония ацетата раствор [Ammonium acetate solution]. 1004901.**

150 г аммония ацетата R растворяют в воде R, прибавляют 3 мл уксусной кислоты ледяной R и доводят объём раствора водой R до 1000 мл.

**Хранение:** использовать в течение 1 недели.

**Аммония ванадат [Ammonium vanadate].  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ . (М.м. 117,0). 1006800. [CAS: 7803-55-6].**

Аммония триоксованадат (V).

Кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого цвета. Мало растворим в воде, растворим в разведенном растворе аммиака R1.

**Аммония ванадата раствор [Ammonium vanadate solution]. 1006801.**

1,2 г аммония ванадата R растворяют в 95 мл воды R и доводят объём раствора серной кислотой R до 100 мл.

**Аммония гексафторогерманиат (IV) [Ammonium hexafluorogermanate (IV)].  $(\text{NH}_4)_2\text{GeF}_6$ . (М.м. 222,7). 1134000. [CAS: 16962-47-3].**

Белые или практически белые кристаллы, легко растворимые в воде.

**Аммония гидрокарбонат [Ammonium hydrogencarbonate].  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ . (М.м. 79,1). 1005500. [CAS: 1066-33-7].**

**Содержание:** не менее 99 %.

**Аммония дигидрофосфат [Ammonium dihydrogen phosphate].  $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ . (М.м. 115,0). 1005400. [CAS: 7722-76-1]. Аммония фосфат однозамещенный.**

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде.

**pH (2.2.3).** Около 4,2. Измеряют pH раствора 23 г/л.

**Аммония карбамат [Ammonium carbamate].  $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_2$ . (М.м. 78,1). 1168400. [CAS: 1111-78-0]. Аммониевая соль карбаминовой кислоты.**

**Аммония карбонат [Ammonium carbonate]. 1005200. [CAS: 506-87-6].**

Смесь аммония гидрокарбоната ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , М.м. 79,1) и аммония карбамата ( $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ , М.м. 78,1) в различных количественных соотношениях.

Полупрозрачная масса белого цвета. Медленно растворяется в кипящей воде. Аммония карбонат в свободном состоянии выделяет не менее 30 % (м/м)  $\text{NH}_3$  (М.м. 17,03).

**Количественное определение.** 2,00 г аммония карбоната растворяют в 25 мл воды R, медленно прибавляют 50,0 мл 1 М раствора хлороводородной кислоты и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл метилового оранжевого раствора R.

1 мл 1 М раствора хлороводородной кислоты соответствует 17,03 мг  $\text{NH}_3$ .

**Хранение:** при температуре не выше 20 °С.

**Аммония карбоната раствор [Ammonium carbonate solution]. 1005201.**

158 г/л раствора карбоната аммония R.

**Аммония карбоната раствор R1 [Ammonium carbonate solution R1]. 1005202.**

20 г аммония карбоната R1 растворяют в 20 мл аммиака разведенного раствора R1 и доводят объём раствора водой R до 100 мл.

**(1R)-(-)-Аммония 10-камфоросульфат [(1R)-(-)-Ammonium 10-camphorsulphonate].  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ . (М.м. 249,3). 1103200.**

**Содержит:** не менее 97,0 % (1R)-(-)-аммония 10-камфоросульфата.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-18^\circ \pm 2^\circ$ .

**Определение** проводят, используя раствор 50 г/л в воде R.

**Аммония молибдат [Ammonium molybdate].  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 1236). 1005700. [CAS: 12054-85-2].**

Бесцветные кристаллы или кристаллы от слегка желтоватого до зеленоватого цвета. Растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Аммония молибдата раствор [Ammonium molybdate solution]. 1005702.**

100 г/л раствор молибдата аммония R.

**Аммония молибдата раствор R2 [Ammonium molybdate solution R2]. 1005703.**

5,0 г аммония молибдата R растворяют при нагревании в 30 мл воды R, затем охлаждают и доводят pH до 7,0 аммиака раствором разведенным R2, объём полученного раствора доводят водой R до 50 мл.

**Аммония молибдата раствор R3 [Ammonium molybdate solution R3]. 1005704.**

**Раствор А.** 5 г аммония молибдата R растворяют при нагревании в 20 мл воды R.

**Раствор В.** Смешивают 150 мл 96 % спирта R со 150 мл воды R. При охлаждении прибавляют 100 мл серной кислоты R.

Непосредственно перед использованием к раствору А прибавляют раствор В в соотношении 20:80.

**Аммония молибдата раствор R4 [Ammonium molybdate solution R4]. 1005705.**

1,0 г *аммония молибдата R* растворяют в *воде R*, доводят тем же растворителем до объёма 40 мл, прибавляют 3 мл *хлороводородной кислоты R*, 5 мл *хлорной кислоты R* и доводят объём раствора *ацетоном R* до 100 мл.

*Хранение:* в защищённом от света месте; использовать в течение 1 месяца.

**Аммония молибдата раствор R5 [Ammonium molybdate solution R5]. 1005707.**

1,0 г *аммония молибдата R* растворяют в 40,0 мл 15 % раствора (*об/об*) *серной кислоты R*. Приготавливают раствор ежедневно.

**Аммония молибдата раствор R6 [Ammonium molybdate solution R6]. 1005709.**

К 40 мл *воды R* медленно прибавляют 10 мл *серной кислоты R*, смешивают и дают охладиться. Разводят *водой R* до 100 мл и перемешивают. Прибавляют 2,5 г *аммония молибдата R* и *церия сульфата R*, встряхивают в течение 15 мин до растворения.

**Аммония молибдата реактив [Ammonium molybdate reagent]. 1005701.**

Последовательно смешивают по 1 объёму раствора с концентрацией 25 г/л *аммония молибдата R*, раствора с концентрацией 100 г/л *кислоты аскорбиновой R* и раствора с концентрацией 294,5 г/л *серной кислоты R*, затем прибавляют 2 объёма *воды R*.

*Хранение:* использовать в течение 1 дня.

**Аммония молибдата реактив R1 [Ammonium molybdate reagent R1]. 1005706.**

Смешивают 10 мл раствора с концентрацией 60 г/л *динатрия арсената R*, 50 мл *раствора аммония молибдата R*, 90 мл *серной кислоты разведенной R* и доводят объём раствора *водой R* до 200 мл.

*Хранение:* во флаконах оранжевого стекла, при 37 °C в течение 24 ч.

**Аммония молибдата реактив R2 [Ammonium molybdate reagent R2]. 1005708.**

50 г *аммония молибдата R* растворяют в 600 мл *воды R*. К 250 мл холодной *воды R* прибавляют 150 мл *серной кислоты R* и охлаждают. Смешивают 2 раствора.

*Хранение:* использовать в течение 1 дня.

**Аммония нитрат [Ammonium nitrate].  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  (М.м. 80,0). 1005800. [CAS: 6484-52-2].**

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Аммония нитрат R1 [Ammonium nitrate R1]. 1005801.**

Должен выдерживать требования для *аммония нитрата R* и следующие дополнительные испытания.

**Кислотность (2.2.4).** Раствор должен иметь слабокислую реакцию.

**Хлориды (2.4.4).** Не более 0,01 % (100 ppm). Определение проводят из 0,50 г.

**Сульфаты (2.4.13).** Не более 0,015 % (150 ppm). Определение проводят из 1,0 г.

**Сульфатная зола (2.4.14).** Не более 0,05 %. Определение проводят из 1,0 г.

**Аммония оксалат [Ammonium oxalate].  $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 142,1). 1005900. [CAS: 6009-70-7].**

Бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

**Аммония оксалата раствор [Ammonium oxalate solution]. 1005901.**

40 г/л раствор *оксалата аммония R*.

**Аммония пирролидиндитиокарбамат [Ammonium pyrrolidinedithiocarbamate].  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ . (М.м. 164,3). 1006200. [CAS: 5108-96-3]. Аммония 1-пирролидинилдитиоформат.**

Кристаллический порошок от белого до светло-жёлтого цвета. Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

*Хранение:* в контейнере, содержащем небольшое количество аммония карбоната в плотном мешочке.

**Аммония рейнекат [Ammonium reineckate].  $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NCS})_4(\text{NH}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 354,4). 1006300. [CAS: 13573-16-5]. Аммония диаминтетраakis(изоцианато)хромат (III) моногидрат.**

Порошок или кристаллы красного цвета. Умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде и 96 % спирте.

**Аммония рейнеката раствор [Ammonium reineckate solution]. 1006301.**

10 г/л раствор *рейнеката аммония R*. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Аммония сульфамат [Ammonium sulphamate].  $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_4$ . (М.м. 114,1). 1006400. [CAS: 7773-06-0].**

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Температура плавления:** около 130 °C.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Аммония сульфат [Ammonium sulphate].  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ . (М.м. 132,1). 1006500. [CAS: 7783-20-2].**

Бесцветные кристаллы или гранулы белого или практически белого цвета. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и 96 % спирте.

**pH (2.2.3).** От 4,5 до 6,0. Измеряют pH раствора с концентрацией 50 г/л в *воде*, не содержащей углерода диоксида, *R*.

**Сульфатная зола (2.4.14):** Не более 0,1 %.

**Аммония сульфида раствор [Ammonium sulphide solution]. 1123300.**

120 мл *аммиака раствора разведенного R* насыщают *сероводородом R* и прибавляют 80 мл *аммиака раствора разведенного R1*. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Аммония тиоцианат [Ammonium thiocyanate].  $\text{NH}_4\text{SCN}$ . (М.м. 76,1). 1006700. [CAS: 1762-95-4].**

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Аммония тиоцианата раствор [Ammonium thiocyanate solution]. 1006701.**

76 г/л раствор *тиоцианата аммония R*.

**Аммония формиат [Ammonium formate].**  $\text{CH}_5\text{NO}_2$ . (М.м. 63,1). 1112600. [CAS: 540-69-2].

Расплывающиеся кристаллы или гранулы. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: от 119 °С до 121 °С.

Хранение: в герметичной таре.

**Аммония фосфат [Ammonium phosphate].**  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ . (М.м. 132,1). 1006100. [CAS: 7783-28-0]. Диаммония гидрофосфат.

Кристаллы или гранулы белого цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

$\text{pH}$  (2.2.3): около 8 для 200 г/мл раствора.

Хранение: в герметичной таре.

**Аммония хлорид [Ammonium chloride].** 1005300.

См. Аммония хлорид (0007).

**Аммония хлорида раствор [Ammonium chloride solution].** 1005301.

107 г/л раствора хлорида аммония  $R$ .

**Аммония церия (IV) нитрат [Ammonium and cerium nitrate].**  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ . (М.м. 548,2). 1005000. [CAS: 16774-21-3].

Кристаллический порошок оранжево-жёлтого цвета или прозрачные кристаллы оранжевого цвета. Растворим в воде.

**Аммония церия (IV) сульфат [Ammonium and cerium sulphate].**  $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 633). 1005100. [CAS: 10378-47-9].

Кристаллический порошок или кристаллы оранжево-жёлтого цвета. Медленно растворим в воде.

**Аммонияперсульфат [Ammonium persulphate].**  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ . (М.м. 228,2). 1006000. [CAS: 7727-54-0].

Кристаллический порошок или гранулы белого цвета. Легко растворим в воде.

**Аммонияцитрат [Ammonium citrate].**  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$ . (М.м. 226,2). 1103300. [CAS: 3012-65-5]. Диаммония гидрoцитрат.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

$\text{pH}$  (2.2.3): около 4,3 для 22,6 г/л раствора.

**Амоксициллин тригидрат [Amoxicillin trihydrate].**  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 419,4). 1103400.

См. Амоксициллина тригидрат (0260).

**Андрографолид [Andrographolide].**  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ . (М.м. 350,4). 1198100. [CAS: 5508-58-7]. (3 $E$ ,4 $S$ )-3-[2-[(1 $R$ ,4 $aS$ ,5 $R$ ,6 $R$ ,8 $aS$ )-6-Гидрокси-5-(гидроксиметил)-5,8а-диметил-2-метилена декагидронафталин-1-ил]этилиден]-4-гидроксидигидрофуран-2(3 $H$ )-он.

**Анетол [Anethole].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ . (М.м. 148,2). 1006900. [CAS: 4180-23-8]. 1-Метокси-4-(пропен-1-ил)бензол.

Кристаллическая масса белого или практически белого цвета при температуре от 20 °С до 21 °С, при температуре выше 23 °С жидкость. Практически нерастворим в

воде, легко растворим в безводном спирте, этилацетате и петролейном эфире.

$n_D^{25}$ : около 1,56.

Температура кипения: около 230 °С.

Анетол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Аниса масло (0804).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 99,0 % транс-анетола (время удерживания около 41 мин), рассчитанное методом внутренней нормализации.

**$n$ -Анизидин [ $p$ -Anisidine].**  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$ . (М.м. 123,2). 1103500. [CAS: 104-94-9]. 4-Метоксианилин.

Кристаллы белого цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в безводном спирте.

Содержание: не менее 97,0 %.

Вызывает раздражение кожи; сенсибилизатор.

Хранение: в защищённом от света месте при температуре от 0 °С до 4 °С.

Вследствие окисления при хранении  $n$ -анизидин темнеет. Окисленный  $n$ -анизидин может быть восстановлен и обесцвечен следующим образом: 20 г  $n$ -анизидина  $R$  растворяют в 500 мл воды  $R$  при температуре 75 °С, прибавляют 1 г натрия сульфита  $R$  и 10 г угля активированного  $R$ , перемешивают в течение 5 мин и фильтруют. Полученный фильтрат охлаждают и отстаивают при температуре около 0 °С не менее 4 ч, затем фильтруют, полученные кристаллы промывают небольшим количеством воды  $R$ , охлажденной до температуры 0 °С и сушат в вакууме над фосфора (V) оксидом  $R$ .

**Анилин [Aniline].**  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$ . (М.м. 93,1). 1007100. [CAS: 62-53-3]. Бензоламин.

Маслообразная, прозрачная, бесцветная или желтоватого цвета жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом и эфиром.

$d_{20}^{20}$ : около 1,02.

Температура кипения: от 183 °С до 186 °С.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Анилин гидрохлорид [Aniline hydrochloride].**  $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}$ . (М.м. 129,6). 1147700. [CAS: 142-04-1]. Бензоламина гидрохлорид.

Кристаллы. Он темнеет под воздействием воздуха и света.

Температура плавления: около 198 °С.

Хранение: в защищенном от света месте.

Содержание: не менее 97,0 %.

**Анионообменная смола для хроматографии, сильно основная R2. [Anion-exchange resin for chromatography, strongly basic R2].** 1203000.

Непористая смола, агломерированная с латексом, функционализированным четвертичным амином 43 нм, сшитая этилвинилбензолом/дивинилбензолом.

**Анисового альдегида раствор [Anis aldehyde solution].** 1007301.

Последовательно смешивают 0,5 мл анисового альдегида  $R$ , 10 мл уксусной кислоты ледяной  $R$ , 85 мл метанола  $R$  и 5 мл серной кислоты  $R$ .

**Анисового альдегида раствор R1 [Anisaldehyde solution R1]. 1007302.**

10 мл анисового альдегида *R* смешивают с 90 мл 96 % спирта *R*, прибавляют 10 мл серной кислоты *R* и перемешивают.

**Анисовый альдегид [Anisaldehyde].**  $C_8H_8O_2$ . (М.м. 136,1). 1007300. [CAS: 123-11-5]. 4-Метоксибензальдегид.

Маслянистая жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

Температура кипения: около 248 °С.

Анисовый альдегид, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Аниса масло* (0804).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 99,0 % анисового альдегида, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Анисовый кетон [Anise ketone].**  $C_{10}H_{12}O_2$ . (М.м. 164,2). 1174700. [CAS: 122-84-9]. 1-(4-Метоксифенил)пропан-2-он.

**Антитромбин III [Antithrombin III]. 1007800. [CAS: 90170-80-2].**

Антитромбин III выделяют из плазмы крови человека хроматографически с использованием гепарин-агарозной колонки. Удельная активность должна быть не менее 6 МЕ/мг.

**Антитромбина III раствор R1 [Antithrombin III solution R1]. 1007801.**

Антитромбин III *R* обрабатывают, как указано производителем и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-натрия хлорида pH 7,4 *R* до активности 1 МЕ/мл.

**Антитромбина III раствор R2 [Antithrombin III solution R2]. 1007802.**

Антитромбин III *R* обрабатывают, как указано производителем и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-натрия хлорида pH 7,4 *R* до активности 0,5 МЕ/мл.

**Антитромбина III раствор R3 [Antithrombin III solution R3]. 1007803.**

Антитромбин III *R* обрабатывают, как указано производителем и разбавляют фосфатным буферным раствором pH 6,5 *R* до активности 0,3 МЕ/мл.

**Антитромбина III раствор R4 [Antithrombin III solution R4]. 1007804.**

Антитромбин III *R* обрабатывают, как указано производителем и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA pH 8,4 *R* до активности 0,1 МЕ/мл.

**Антитромбина III раствор R5 [Antithrombin III solution R5]. 1007805.**

Антитромбин III *R* обрабатывают, как указано производителем и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA pH 8,4 *R1* до активности 0,125 МЕ/мл.

**Антитромбина III раствор R6 [Antithrombin III solution R6]. 1007806.**

Антитромбин III *R* обрабатывают, как указано производителем, и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA pH 8,4 *R1* до активности 1,0 МЕ/мл.

**Антрацен [Anthracene].**  $C_{14}H_{10}$ . (М.м. 178,2). 1007400. [CAS: 120-12-7].

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в хлороформе.

Температура плавления: около 218 °С.

**Антрон [Anthrone].**  $C_{14}H_{10}O$ . (М.м. 194,2). 1007500. [CAS: 90-44-8]. 9(10H)-Антраценон.

Кристаллический порошок светло-жёлтого цвета.

Температура плавления: около 155 °С.

**Апигенин [Apigenin].**  $C_{15}H_{10}O_5$ . (М.м. 270,2). 1095800. [CAS: 520-36-5]. 4',5',7-Тригидроксифлавонон.

Порошок светло желтоватого цвета. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 310 °С с разложением.

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Ромашки римской цветки* (0380), используя 10 мкл раствора 0,25 г/л в метаноле *R*. На верхней трети хроматограммы должно обнаруживаться основное пятно с желтовато-зелёной флуоресценцией.

**Апигенин-7-глюкозид [Apigenin 7-glucoside].**

$C_{21}H_{20}O_{10}$ . (М.м. 432,4). 1095900. [CAS: 578-74-5].

Апигетрин. 7-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

Порошок светло желтоватого цвета. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: от 198 °С до 201 °С.

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *ромашки римской цветки* (0380), используя 10 мкл раствора 0,25 г/л в метаноле *R*. На средней трети хроматограммы должно обнаруживаться основное пятно с желтоватой флуоресценцией.

Апигенин-7-глюкозид, используемый для высокоэффективной жидкостной хроматографии, должен выдерживать дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *ромашки цветки* (0404).

Испытуемый раствор. Растворяют 10,0 мг в метаноле *R* и разбавляют до 100,0 мл тем же растворителем.

Содержание: не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Апротинин [Aprotinin]. 1007900. [CAS: 9087-70-1].**

См. *Апротинин* (0580).

**Арабиноза [Arabinose].**  $C_5H_{10}O_5$ . (М.м. 150,1). 1008000. [CAS: 87-72-9]. (3R,4S,5S)-Тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетрол. L-Арабинопираноза. L-(+)-Арабиноза.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Легко растворима в воде.



$[\alpha]_D^{20}$ : от +103° до +105°. Определение проводят, используя раствор 50 г/л в воде R, содержащей около 0,05 %  $\text{NH}_3$ .

**Арахидиловый спирт [Arachidyl alcohol]**.  $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}$ . (М.м. 298,5). 1156300. [CAS: 629-96-9]. 1-Эйкозанол.

Температура плавления: около 65 °С.

Содержание: не менее 96 %  $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}$ .

**Арбутин [Arbutin]**.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7$ . (М.м. 272,3). 1008100. [CAS: 497-76-7]. Арбутозид. 4-Гидроксифенил-β-D-глюкопиранозид.

Мелкие, блестящие игольчатые кристаллы белого цвета. Легко растворим в воде, очень легко растворим в горячей воде, растворим в 96 % спирте.

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей Листья толокнянки (1054), на хроматограмме должно быть только одно основное пятно.

**Аргинин [Arginine]**. 1103600. [CAS: 74-79-3].

См. Аргинин (0860).

**Аргон [Argon]**. Ar. (А.м. 39,95). 1008200. [CAS: 7440-37-1].

Содержание: не менее 99,995 % (об/об). Ar.

Углерода монооксид (2.5.25. Метод I): не более 0,6 ppm (об/об), на титрование должно требоваться не более 0,05 мл 0,002 М раствора натрия тиосульфата после прохождения 10 л аргона R при скорости потока 4 л/ч.

**Аргон R1 [Argon R1]**. Ar. (А.м. 39,95). 1176000. [CAS: 7440-37-1].

Содержание: не менее 99,99990 % (об/об).

**Аргон для хроматографии [Argon for chromatography]**. Ar. (А.м. 39,95). 1166200. [CAS: 7440-37-1].

Содержание: не менее 99,95 % (об/об).

**Аромадендрен [Aromadendrene]**.  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ .

(М.м. 204,4). 1139100. [CAS: 489-39-4].

(1R,2S,4R,8R,11R)-3,3,11-Триметил-7-метилентрицикло-[6.3.0.0.2<sup>4</sup>]ундекан.

Прозрачная, практически бесцветная жидкость.

$d_4^{20}$ : около 0,911.

$n_D^{20}$ : около 1,497.

$[\alpha]_D^{20}$ : около +12°.

Температура кипения: около 263 °С.

Аромадендрен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Масло чайного дерева (1837).

Содержание: не менее 92,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Арсеназо III [Arsenazo III]**.  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{As}_2\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ . (М.м. 776). 1198200. [CAS: 1668-00-4]. 3,6-Бис[(2-арсонофенил)диазенил]-4,5-дигидрок-синафталин-2,7-дисульфоновая кислота.

Коричневый порошок.

**Аскорбиновая кислота [Ascorbic acid]**. 1008400. [CAS: 50-81-7].

См. Аскорбиновая кислота (0253).

**Аскорбиновой кислоты раствор [Ascorbic acid solution]**. 1008401.

50 мг кислоты аскорбиновой R растворяют в 0,5 мл воды R и доводят объем раствора диметилформамидом R до 50 мл.

**Аспарагин [Asparagine]**.  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ . (М.м. 132,12). 1200000. [CAS: 70-47-3].

**Аспарагиновая кислота [Aspartic acid]**. 1134100. [CAS: 56-84-8].

См. Аспарагиновая кислота (0797).

**D-аспарагиновая кислота [D-Aspartic acid]**.  $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$ . (М.м. 133,1). 1200100. [CAS: 1783-96-6].

**Астрагалозид IV [Astragaloside IV]**.  $\text{C}_{41}\text{H}_{68}\text{O}_{14}$ . (М.м. 785). 1178200. [CAS: 84687-43-4]. (20R,24S)-20,24-Эпокси-16β,25-дигидрокси-3β-(β-D-ксилопиранозилокси)-9,19-циклоланостан-6α-ил β-D-глюкопиранозид.

**Атропина сульфат [Atropine sulphate]**. 1159000. [CAS: 5908-99-6].

См. Атропина сульфат (0068).

**Аукубин [Aucubin]**.  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_9$ . (М.м. 346,3). 1145200. [CAS: 479-98-1]. [1S,4aR,5S,7aS]-5-Гидрокси-7-(гидроксиметил)-1,4a,5,7a-тетрагидроциклопента[с]пиран-1-ил β-D-глюкопиранозид.

Кристаллы, растворимые в воде, 96 % безводном спирте и метаноле, практически нерастворимые в петролейном эфире.

$[\alpha]_D^{20}$ : около -163.

Температура плавления: около 181 °С.

**Афлатоксин B1 [Aflatoxin B1]**.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_6$ . (М.м. 312,3). 1166000. [CAS: 1162-65-8]. (6aR,9aS)-4-Метокси-2,3,6a,9a-тетрагидроциклопента[с]фуру[3',2':4,5]-фуру[2,3-h][1]бензопиран-1,11-дион.

Белые или блёклый жёлтые кристаллы.

**Ацебутолола гидрохлорид [Acebutolol hydrochloride]**. 1148900. [CAS: 34381-68-5].

См. Ацебутолола гидрохлорид (0871).

**Ацеталь [Acetal]**.  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2$ . (М.м. 118,2). 1112300. [CAS: 105-57-7]. Ацетальдегида диэтилацеталь. 1,1-Диэтокситан.

Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,824.

$n_D^{20}$ : около 1,382.

Температура кипения: около 103 °С.

**Ацетальдегид [Acetaldehyde]**.  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ . (М.м. 44,1). 1000200. [CAS: 75-07-0]. Этаналь.

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,788.

$n_D^{20}$ : около 1,332.

Температура кипения: около 21 °С.

**Ацетальдегид аммиака тримера тригидрат [Acetaldehyde ammonia trimer trihydrate]**.  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

(М.м. 183,3). 1133500. [CAS: 58052-80-5]. 2,4,6-Триметилгексагидро-1,3,5-триазин тригидрат.

Содержание: не менее 95,0 %.

Бесцветные или белого или бледно-жёлтые кристаллы или порошки.

Температура плавления: от 95 °С до 97 °С.

Количественное определение. 0,900 г растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл и титруют 1 *M* раствором хлороводородной кислоты потенциометрически (2.2.20).

1 мл 1 *M* раствора хлороводородной кислоты соответствует 61,08 мг  $C_6H_5N_3 \cdot 3H_2O$ .

**Ацетат кальция [Calcium acetate].**  $C_4H_6CaO_4$ . (М.м. 158,2). 1191600. [CAS: 62-54-4]. Диацетат кальция. См. Ацетат кальция (2128).

**Ацетил хлорид [Acetyl chloride].**  $C_2H_3ClO$ . (М.м. 78,5). 1000800. [CAS: 75-36-5].

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость с резким запахом. Разлагается в воде и 96 % спирте, смешивается с этиленхлоридом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,10.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 49 °С до 53 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

**Ацетил-11-кето-β-босвелловая кислота [Acetyl-11-keto-β-boswellic acid].**  $C_{32}H_{48}O_5$ . (М.м. 512,7). 1167700. [CAS: 67416-61-9]. 3α-(Ацетилокси)-11-оксоурс-12-ен-24-оевая кислота. (4β)-3α-(Ацетилокси)-11-оксоурс-12-ен-23-оевая кислота.

Белый или практически белый порошок, нерастворимый в воде, растворимый в ацетоне, в безводном спирте или метаноле.

Температура плавления: от 271 °С до 274 °С.

Ацетил-11-кето-β-босвелловая кислота, используемая в высокоэффективной жидкостной хроматографии, должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей Индийский ладан (2310).

Содержание: не менее 90 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Ацетилацетамид [Acetylacetamide].**  $C_4H_7NO_2$ . (М.м. 101,1). 1102600. [CAS: 5977-14-0]. 3-Оксобутанамид.

Температура плавления: от 53 °С до 56 °С.

**Ацетилацетон [Acetylacetone].**  $C_5H_8O_2$ . (М.м. 100,1). 1000900. [CAS: 123-54-6]. 2,4-Пентандион.

Бесцветная или слегка желтоватого цвета, легко воспламеняющаяся жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с ацетоном, 96 % спиртом и уксусной кислотой ледяной.

$n_D^{20}$ : от 1,452 до 1,453.

Температура кипения: от 138 °С до 140 °С.

**Ацетилацетона реактив R1 [Acetylacetone reagent R1].** 1000901.

К 100 мл аммония ацетата раствора *R* прибавляют 0,2 мл ацетилацетона *R*.

**Ацетилацетона реактив R2 [Acetylacetone reagent R2].** 1000902.

0,2 мл ацетилацетона *R*, 3 мл уксусной кислоты ледяной *R* и 25 г аммония ацетата *R* растворяют в воде *R* и доводят до объёма 100 мл тем же растворителем.

**Ацетилен [Acetylene].** (М.м. 26,04). 1199800. [CAS: 74-86-2]. Этин.

Содержание: не менее 99,0 % (об/об).

**Ацетилтирозина этилового эфира 0,2 М раствор [Acetyltyrosine ethyl ester 0.2 M].** 1001201.

0,54 г ацетилтирозина этилового эфира *R* растворяют в 96 % спирте *R* и доводят объём раствором же растворителем до 10,0 мл.

**Ацетилтирозина этиловый эфир [Acetyltyrosine ethyl ester].**  $C_{13}H_{17}NO_4 \cdot H_2O$ . (М.м. 269,3). 1001200. [CAS: 36546-50-6]. *N*-Ацетил-*L*-тирозина этиловый эфир-моногидрат. Этил-(*S*)-2-ацетиамидо-3-(4-гидроксифенил)-пропионат моногидрат.

Кристаллический порошок белого цвета; пригоден для количественного определения химотрипсина.

$[\alpha]_D^{20}$ : от +21° до +25°.

Определение проводят, используя раствор с концентрацией 10 г/л в 96 % спирте *R*.

$A_{1\%}^{1\text{cm}}$ : от 60 до 68.

Определение проводят при длине волны 278 нм, в 96 % спирте *R*.

**Ацетилхолина хлорид [Acetylcholine chloride].**  $C_7H_{16}ClNO_2$ . (М.м. 181,7). 1001000. [CAS: 60-31-1].

Кристаллический порошок. Очень легко растворим в холодной воде и 96 % спирте, разлагается в горячей воде и растворах щелочей.

Хранение: при температуре – 20 °С.

**Ацетилэвгенол [Acetyleneugenol].**  $C_{12}H_{14}O_3$ . (М.м. 206,2). 1100700. [CAS: 93-28-7]. 2-Метокси-4-(2-пропенил)фенилацетат.

Маслянистая жидкость жёлтого цвета. Легко растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в воде.

$n_D^{20}$ : около 1,521.

Температура кипения: от 281 °С до 282 °С.

Ацетилэвгенол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Масло гвоздичное (1091).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Ацетоксивалериановая кислота [Acetoxyvaleric acid].**  $C_{17}H_{24}O_4$ . (М.м. 292,4). 1165800. [CAS: 81397-67-3]. (2*E*)-3-[(1*R*,4*S*,7*R*,7*aR*)-1-(Ацетилокси)-3,7-диметил-2,4,5,6,7,7*a*-гексагидро-1*H*-инден-4-ил]-2-метилпроп-2-еновая кислота.

Бесцветная или бледно-жёлтая маслянистая жидкость.

Оптическая плотность (2.2.25). Раствор в метаноле *R* имеет максимум поглощения при длине волны 216 нм.

**Ацетон [Acetone].** 1000600. [CAS: 67-64-1].  
См. *Ацетон* (0872).

**Ацетонитрил [Acetonitrile].**  $C_2H_3N$ . (М.м. 41,05).  
1000700. [CAS: 75-05-8]. Метилнитрид. Этаннитрил.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном и метанолом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,78.

$n_D^{20}$ : около 1,344.

Раствор 100 г/л ацетонитрила имеет нейтральную реакцию по лакмусовой бумаге.

*Температурные пределы перегонки* (2.2.11). От 80 °С до 82 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

*Ацетонитрил, используемый для спектрофотометрии*, должен выдерживать следующее дополнительное испытание:

*Оптическая плотность* (2.2.25): не более 0,01 от 255 нм до 420 нм, определяемых с использованием воды *R* в качестве компенсационной жидкости.

**Ацетонитрил R1 [Acetonitrile R1].** 1000702.

Должен выдерживать требования для *ацетонитрила R* и следующие дополнительные требования.

*Содержание*: не менее 99,9 %.

*Оптическая плотность* (2.2.25). Не более 0,10. Изменяют при длине волны 200 нм, используя в качестве компенсационной жидкости *воду R*.

**Ацетонитрил для хроматографии [Acetonitrile for chromatography].** 1000701.

См. *Ацетонитрил R*.

*Ацетонитрил, используемый в хроматографии*, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.

*Оптическая плотность* (2.2.25). Не более 0,01 при длине волны 240 нм и более, определяется с использованием воды *R* в качестве компенсационной жидкости.

*Содержание* (2.2.28): не менее 99,8 %.

***N*-Ацетил-ε-капролактam [N-Acetyl-ε-caprolactam].**  $C_8H_{13}NO_2$ . (М.м. 155,2). 1102700. [CAS: 1888-91-1]. *N*-Ацетилгексан-6-лактam.

Бесцветная жидкость. Смешивается с безводным спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,489.

$n_D^{20}$ : около 1,100.

*Температура кипения*: около 135 °С.

***N*-Ацетилглюкозамин [N-Acetylglucosamine].**  $C_8H_{15}NO_6$ . (М.м. 221,2). 1133600. [CAS: 7512-17-6]. 2-(Ацетиламино)-2-дезоксид-глюкопираноза.

*Температура плавления*: около 202 °С.

***N*-Ацетилнейраминовая кислота [N-Acetylneuraminic acid].**  $C_{11}H_{19}NO_9$ . (М.м. 309,3). 1001100. [CAS: 131-48-6]. О-Сиаловая кислота.

Игольчатые кристаллы белые или практически белого цвета. Растворима в воде и метаноле, мало растворима в 96 % спирте, практически нерастворима в ацетоне.

$[\alpha]_D^{20}$ : около – 36°. Определение проводят, используя раствор с концентрацией 10 г/л.

*Температура плавления*: около 186 °С с разложением.

***N*-Ацетилтриптофан [N-Acetyltryptophan].**  $C_{13}H_{14}N_2O_3$ . (М.м. 246,3). 1102800. [CAS: 1218-34-4]. 2-Ацетиламино-3-(индол-3-ил)пропионовая кислота.

Порошок белого или практически белого цвета или бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

*Температура плавления*: около 205 °С.

*Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии* (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Триптофан* (1272).

*Испытуемый раствор*. 10,0 мг растворяют в смеси растворителей *ацетонитрил R – вода R* (10:90) и доводят объем раствора той же смесью до 100,0 мл.

*Содержание*: не менее 99,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Баикалин [Baicalin].**  $C_{21}H_{18}O_{11}$ . (М.м. 446,4). 1179200. [CAS: 21967-41-9].

5,6-Дигидрокси-4-оксо-2-фенил-4*H*-1-бензопиран-7-ил-β-D-глюкопиранозидуроновая кислота.

**Барбалонин [Barbaloin].**  $C_{21}H_{22}O_9 \cdot H_2O$ . (М.м. 436,4). 1008800. [CAS: 1415-73-2]. Алоин. 1,8-Дигидрокси-3-гидроксиметил-10-β-D-глюкопиранозил-10*H*-антрацен-9-он.

Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы от желтого до темно-желтого цвета, под действием воздуха и света темнеет. Умеренно растворим в воде и 96 % спирте, растворим в ацетоне, растворах аммиака и гидроксидов щелочных металлов.

$A_{1\text{ см}}^{1\%}$ : около 192 - при длине волны 269 нм; около 226 - при длине волны 296,5 нм; около 259 - при длине волны 354 нм, определение проводят, используя в качестве растворителя *метанол R*, в пересчете на безводное вещество.

*Хроматография*. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Кора крушины* (0025); на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Барбитал [Barbital].**  $C_8H_{12}N_2O_3$ . (М.м. 184,2). 1008900. [CAS: 57-44-3].

См. *Барбитал* (0170).

**Барбитал-натрий [Barbital sodium].**  $C_8H_{11}N_2NaO_3$ . (М.м. 206,2). 1009000. [CAS: 144-02-5].

Натриевое производное 5,5-диэтил-1*H*,3*H*,5*H*-пиримидин-2,4,6-триона.

*Содержание*: не менее 98,0 %.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Барбитуровая кислота [Barbituric acid].**  $C_4H_4N_2O_3$  (М.м. 128,1). 1009100. [CAS: 67-52-7]. 1*H*,3*H*,5*H*-Пиримидин-2,4,6-трион.

Порошок белого или практически белого цвета. Мало растворима в воде, легко растворима в кипящей воде и разведенных кислотах.

*Температура плавления*: около 253 °С.

**Бария ацетат [Barium acetate].**  $C_4H_6BaO_4$ . (М.м. 255,4). 1162700. [CAS: 543-80-6]. Бария диацетат.

Белый или практически белый порошок, растворим в воде.

$d_{20}^{20}$ : 2,47.

**Бария гидроксид [Barium hydroxide].**  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 315,5). 1009400. [CAS: 12230-71-6].

Бария дигидроксид.

Бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

**Бария гидроксида раствор [Barium hydroxide solution].** 1009401.

47,3 г/л раствор гидроксида бария R.

**Бария карбонат [Barium carbonate].**  $\text{BaCO}_3$ . (М.м. 197,3). 1009200. [CAS: 513-77-9].

Порошок белого цвета или рассыпчатая масса. Практически нерастворим в воде.

**Бария нитрат [Barium nitrate].**  $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ . (М.м. 261,35). 1163800. [CAS: 10022-318].

Кристаллы или кристаллический порошок, легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте и ацетоне.

Температура плавления: около 590 °С.

**Бария сульфат [Barium sulphate].** 1009500.

См: Бария сульфат (0010).

**Бария хлорид [Barium chloride].**  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 244,3). 1009300. [CAS: 10326-27-9]. Бария дихлорид.

Бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Бария хлорида раствор R1 [Barium chloride solution R1].** 1009301.

61 г/л раствор хлорида бария R.

**Бария хлорида раствор R2 [Barium chloride solution R2].** 1009302.

36,5 г/л раствор хлорида бария R.

**Безводный глицин [Glycine anhydride].**  $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ . (М.м. 114,1). 1192200. [CAS: 106-57-0]. Пиперазин-2,5-дион (2,5-ДКП).

**Безводный коллоидный кремний [Anhydrous colloidal silica].** 1202000. [CAS: 7631-86-9].

См. Безводный коллоидный кремний (0434).

**Белый пчелиный воск [White beeswax].** 1196500.

См. Белый пчелиный воск (0069).

**Бензальацетон [Benzalacetone].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$ . (М.м. 146,2). 1168500. [CAS: 122-57-6]. (3E)-4-фенилбут-3-ен-2-он.

Белая или светло-жёлтая масса.

Содержание: не менее 98 %.

Температура кипения: около 261 °С.

Температура плавления: около 39 °С.

**Бензальдегид [Benzaldehyde].**  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$ . (М.м. 106,1). 1009600. [CAS: 100-52-7].

Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртовыми эфирами.

$d_{20}^{20}$ : около 1,05.

$n_D^{20}$ : около 1,545.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 177 °С до 180 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Бензидин [Benzidine].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ . (М.м. 184,2). 1145300. [CAS: 92-87-5]. Бифенил-4,4'-диамин.

Содержание: не менее 95 %.

Белый или слегка желтоватый или красноватый порошок, темнеющий под воздействием воздуха и света.

Температура плавления: около 120 °С.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Бензил [Benzil].**  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$ . (М.м. 210,2). 1117800. [CAS: 134-81-6]. Дифенилэтандион.

Кристаллический порошок жёлтоватого цвета. Нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте, этилацетате и толуоле.

Температура плавления: 95 °С.

**Бензилбензоат [Benzyl benzoate].** 1010800.

См. Бензилбензоат (0705).

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей Перуанский бальзам (0754): на хроматографическую пластинку наносят 20 мкл 0,3 % (об/об) бензилбензоата в этилацетате R, после нагревания на хроматограмме обнаруживается одно основное пятно со значением  $R_F$  около 0,8.

**Бензиловый спирт [Benzylalcohol].** 1010700.

См. Бензиловый спирт (0256).

**Бензиловый эфир [Benzyl ether].**  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$ . (М.м. 198,3). 1140900. [CAS: 103-50-4]. Дибензиловый эфир.

Прозрачная, бесцветная жидкость, практически нерастворим в воде, смешивается с ацетоном и безводным спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,043.

$n_D^{20}$ : около 1,562.

Температура кипения: около 296 °С, с разложением.

**Бензилпенициллина натриевая соль [Benzylpenicillin sodium].** 1011000.

См. Бензилпенициллина натриевая соль (0114).

**2-Бензилпиридин [2-Benzylpyridine].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$ . (М.м. 169,2). 1112900. [CAS: 101-82-6].

Содержание: не менее 98,0 %.

Жидкость жёлтого цвета.

Температура плавления: от 13 °С до 16 °С.

**2-Бензоилпиридин [2-Benzoylpyridine].**  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$ . (М.м. 183,2). 1134300. [CAS: 91-02-1]. Фенил(пиридин-2-ил)метанол.

Бесцветные кристаллы, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 43 °С.

**4-Бензилпиридин [4-Benzylpyridine].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$ . (М.м. 169,2). 1181200. [CAS: 2116-65-6].

Содержание: не менее 98,0 %.

Жидкость жёлтого цвета.

Температура плавления: от 72 °С до 78 °С.

**Бензилтриметил аммония хлорид [Benzyltrimethylammonium chloride].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClN}$ . (М.м. 185,7). 1155700. [CAS: 56-93-9]. N,N,N-Триметилфенилметиламинахлорид. N,N,N-Триметилбензометиламинахлорид.

Белый или практически белый порошок, растворим в воде.

Температура плавления: около 230 °С, с разложением.

**Бензилцианид [Benzyl cyanide].**  $C_8H_7N$ . (М.м. 117,2). 1171100. [CAS: 140-29-4]. Фенилацетонитрил.

Содержание: не менее 95 %.

Прозрачная, бесцветная или светло-желтая жидкость.  $n_D^{20}$ : около 1,523.

Температура кипения: около 233 °С.

**Бензилциннамат [Benzyl cinnamate].**  $C_{16}H_{14}O_2$ . (М.м. 238,3). 1010900. [CAS: 103-41-3]. Бензил-3-фенилпроп-2-еноат.

Бесцветные или желтоватого цвета кристаллы. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 39 °С.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Перуанский бальзам (0754)*: на хроматографическую пластинку наносят 20 мкл раствора бензилбензоата в этилацетате *R* с концентрацией 3 г/л, после нагревания на хроматограмме обнаруживается одно основное пятно со значением  $R_F$  около 0,6.

**Бензогидразид [Benzohydrazide].**  $C_7H_8N_2O$ . (М.м. 136,2). 1194400. [CAS: 613-94-5]. Бензоилдиазин.

**Бензоиларгинина этилового эфира гидрохлорид [Benzoylarginine ethyl ester hydrochloride].**  $C_{15}H_{23}ClN_4O_3$ . (М.м. 342,8). 1010500. [CAS: 2645-08-1]. *N*-Бензоил-L-аргинин этилового эфира гидрохлорид. Этил (*S*)-2-бензамидо-5-гуанидиновалерата гидрохлорид.

Белый или практически белый, кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде и безводном спирте.

$[\alpha]_D^{20}$ : от  $-15^\circ$  до  $-18^\circ$ . Определение проводят, используя раствор 10 г/л.

Температура плавления: около 129 °С.

$A_{1\text{ см}}^{1\%}$ : от 310 до 340. Определение проводят при длине волны 227 нм, используя раствор 0,01 г/л.

**Бензоилхлорид [Benzoylchloride].**  $C_7H_5ClO$ . (М.м. 140,6). 1010400. [CAS: 98-88-4].

Бесцветная, слезоточивая жидкость. Разлагается в воде и 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 1,21.

Температура кипения: около 197 °С.

***N*-Бензоил-L-пролил-L-фенилаланил-L-аргинин-4-нитроанилидацетат [N-Benzoyl-L-prolyl-L-phenylalanyl-L-arginine 4-nitroanilide acetate].**  $C_{35}H_{42}N_8O_8$ . (М.м. 703). 1010600.

**3-Бензоилпропионовая кислота [3-Benzoylpropionic acid].**  $C_{10}H_{10}O_3$ . (М.м. 178,2). 1171000. [CAS: 2051-95-8]. 4-Оксо-4-фенилбутановая кислота.

Температура плавления: около 118 °С.

**Бензоин [Benzoin].**  $C_{14}H_{12}O_2$ . (М.м. 212,3). 1010200. [CAS: 579-44-2]. 2-Гидрокси-1,2-дифенилэтанон.

Кристаллы слегка желтоватого цвета. Очень мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, растворим в горячем 96 % спирте.

Температура плавления: около 137 °С.

**Бензойная кислота [Benzoic acid].** 1010100. [CAS: 65-85-0].

См. Бензойная кислота (0066).

**Бензокаин [Benzocaine].**  $C_9H_{11}NO_2$ . (М.м. 165,2). 1123600. [CAS: 94-09-7].

См. Бензокаин (0011).

**Бензол [Benzene].**  $C_6H_6$ . (М.м. 78,1). 1009800. [CAS: 71-43-2].

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

Температура кипения: около 80 °С.

Если для приготовления эталонного раствора используется бензол, для безопасности чистый реагент может быть заменен имеющимся в продаже эталонным материалом, содержащим сертифицированное количество бензола.

**Бензол-1,2,4-триол [Benzene-1,2,4-triol].**  $C_6H_6O_3$ . (М.м. 126,1). 1177500. [CAS: 533-73-3]. Гидроксигидрохинон. Гидроксиквинол.

Легко растворим в воде, 96 % спирте и этилацетате.

Температура плавления: около 140 °С.

**Бензофенон [Benzophenone].**  $C_{13}H_{10}O$ . (М.м. 182,2). 1010300. [CAS: 119-61-9]. Дифенилметанон.

Призматические кристаллы. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 48 °С.

**1,4-Бензохинон [1,4-Benzoquinone].**  $C_6H_4O_2$ . (М.м. 108,1). 1118500. [CAS: 106-51-4]. Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

Содержание: не менее 98,0 %.

**Бензетония хлорид [Benzethonium chloride].**  $C_{27}H_{42}ClNO_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 466,1). 1009900. [CAS: 121-54-0]. Бензилдиметил[2-[2-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксипропан-2-ил]этил]-аммония хлорид моногидрат.

Мелкий порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Растворим в воде и 96 % спирте.

Температура плавления: около 163 °С.

Хранение: в защищенном от света месте.

**Берберина хлорид [Berberine chloride].**  $C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 407,8). 1153400. [CAS: 5956-60-5]. 9,10-Диметокси-5,6-дигидробензо[*g*]-1,3-бензодиоксо[5,6-*a*]хинолизидина хлорид.

Желтые кристаллы, мало растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

Температура плавления: от 204 °С до 206 °С.

Берберина хлорид, используемый в высокоэффективной жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *желтокорня корневища (1831)*.

Содержание: не менее 95 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Бергаптен [Bergapten].**  $C_{12}H_8O_4$ . (М.м. 216,2). 1103700. [CAS: 484-20-8]. 5-Метоксипсорален.

Бесцветные кристаллы. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в безводном спирте и мало растворим в уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления: около 188 °С.

**Бетулин [Betulin].**  $C_{30}H_{50}O_2$ . (М.м. 442,7). 1011100. [CAS: 473-98-3]. Луп-20(39)-ен-3β,28-диол.

Белый или практически белый кристаллический порошок.

Температура плавления: от 248 °С до 251 °С.

**Бибензил [Bibenzyl].**  $C_{14}H_{14}$ . (М.м. 182,3). 1011200. [CAS: 103-29-7]. 1,2-Дифенилэтан.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в метилхлориде, легко растворим в ацетоне, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: от 50 °С до 53 °С.

**(-)-α-Бисаболол [(-)-α-Bisabolol].**  $C_{15}H_{26}O$ . (М.м. 222,4). 1128800. [CAS: 23089-26-1]. (2S)-6-Метил-2-[(1S)-4-метилциклогекс-3-енил]гепт-5-ен-2-ол. Левоментол.

Бесцветная, вязкая жидкость со слабым характерным запахом, практически нерастворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, метаноле, толуоле, жирных и растительных маслах.

$d_{20}^{20}$ : от 0,925 до 0,935.

$n_D^{20}$ : от 1,492 до 1,500.

$[\alpha]_D^{20}$ : от - 54,5 до - 58,0. Определяют в растворе с концентрацией 50 г/л в 96 % спирте R.

**(-)-α-Бисаболол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.**

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Масло ромашки (1836).

**Испытуемый раствор.** Раствор с концентрацией 4 г/л в циклогексане R.

**Содержание:** не менее 95 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**N,O-бис(Триметилсилил)ацетамид [N,O-bis(Trimethylsilyl)acetamide].**  $C_8H_{21}NOSi_2$ . (М.м. 203,4). 1093600. [CAS: 10416-59-8].

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,83.

**N,O-бис(Триметилсилил)трифторацетамид [N,O-bis(Trimethylsilyl)trifluoroacetamide].**  $C_8H_{18}F_3NOSi_2$ . (М.м. 257,4). 1133200. [CAS: 25561-30-2]. BSTFA.

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,97.

$n_D^{20}$ : около 1,38.

Температура кипения<sub>12mm</sub>: около 40 °С.

**Бис(дифенилметил) эфир [Bis(diphenylmethyl) ether].**  $C_{26}H_{22}O$ . (М.м. 350,5). 1203100. [CAS: 574-42-5]. [Оксибис-(метантриил)]тетракисбензол. 1,1',1'',1'''-(Окси-метилидин)тетракисбензол.

**Бисбензимида [Bisbenzimidazole].**  $C_{25}H_{27}Cl_3N_6O \cdot 5H_2O$ . (М.м. 624). 1103800. [CAS: 23491-44-3]. 4-[5-[5-(4-Метил-

пиперазин-1-ил)бензимидазол-2-ил]бензимидазол-2-ил]-фенола тригидрохлорид пентагидрат.

**Бисбензимида исходный раствор [Bisbenzimidazole stock solution].** 1103801.

5 мг бисбензимида R растворяют в воде R и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Хранение: в темном месте.

**Бисбензимида рабочий раствор [Bisbenzimidazole working solution].** 1103802.

Непосредственно перед использованием 100 мкл бисбензимида исходного раствора R доводят фосфатным забуференным физиологическим раствором pH 7,4 R, до объёма 100 мл.

**Бис-трис пропан [Bis-tris propane].**  $C_{11}H_{26}N_2O_6$ . (М.м. 282,3). 1185500. [CAS: 64431-96-5]. 2,2'-(Пропан-1,3-диилдимино)бис[2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол].

Содержание: не менее 99,0 %.

**Биурет [Biuret].**  $C_2H_5N_3O_2$ . (М.м. 103,1). 1011600. [CAS: 108-19-0].

Кристаллы белого или практически белого цвета, гигроскопичны. Растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: от 188 °С до 190 °С с разложением.

Хранение: в герметичной таре.

**Биуретовый реактив [Biuret reagent].** 1011601.

1,5 г меди (II) сульфата R и 6,0 г калия-натрия тартрата R растворяют в 500 мл воды R, прибавляют 300 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида R, не содержащего карбонатов, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл и перемешивают.

**Бифенил [Biphenyl].**  $C_{12}H_{10}$ . (М.м. 154,2). 1168600. [CAS: 92-52-4].

Температура плавления: от 68 °С до 70 °С.

**Блокирующий раствор [Blocking solution].** 1122400. 10 % (об/об) раствор уксусной кислоты R.

**Болдин [Boldine].**  $C_{19}H_{21}NO_4$ . (М.м. 327,3). 1118800. [CAS: 476-70-0]. 1,10-Диметокси-6α-апорфин-2,9-диол.

Белый или практически белый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и в разбавленных растворах кислот.

$[\alpha]_D^{25}$ : около + 127. Определяют в растворе с концентрацией 1 г/л в безводном спирте R.

Температура плавления: около 163 °С

**Бора трифторид [Boron trifluoride].**  $BF_3$ . (М.м. 67,8). 1012100. [CAS: 7637-07-2].

Бесцветный газ.

**Бора трифторида раствор в метаноле [Boron trifluoride-methanol solution].** 1012101.

140 г/л раствор бора трифторида R в метаноле R.

**Бора трихлорид [Boron trichloride].**  $BCl_3$ . (М.м. 117,2). 1112000. [CAS: 10294-34-5].

Бесцветный газ. Бурно реагирует с водой. Используют в виде растворов в подходящих

растворителях (2-хлорэтанол, метилхлорид, гексан, гептан, метанол).

$n_D^{20}$ : около 1,420.

Температура кипения: около 12,6 °C.

Предупреждение: токсичен, вызывает коррозию.

**Бора трихлорида раствор в метаноле [Boron trichloride-methanol solution]. 1112001.**

Раствор 12 % (м/м) бора трихлорида R в метаноле R.

Хранение: в защищенном от света месте при температуре – 20 °C, желательнее в запаянных ампулах.

**Боратный раствор [Borate solution]. 1033601.**

9,55 г динария тетрабората R растворяют в серной кислоте R при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора до 1 л той же кислотой.

**Борная кислота [Boric acid]. 1011800.**

[CAS: 10043-35-3].

См. Борная кислота (0001).

**Борнеол [Borneol]. C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O. (М.м. 154,3). 1011900.** [CAS: 507-70-0]. эндо-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ол.

Бесцветные кристаллы. Легко сублимируется, практически нерастворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.

Температура плавления: около 208 °C.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G R. На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл раствора 1 г/л в толуоле R. Хроматографируют в хлороформе R. Когда от линии старта фронт растворителя пройдет 10 см, пластинку из камеры вынимают, сушат на воздухе и опрыскивают анисового альдегида раствором R, расходуя 10 мл на пластинку площадью 200 мм<sup>2</sup>, сушат при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 10 мин. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Борнил ацетат [Bornyl acetate]. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>.**

(М.м. 196,3). 1012000. [CAS: 5655-61-8]. эндо-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил ацетат.

Бесцветные кристаллы или бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 28 °C.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель G R. На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл раствора 2 г/л в толуоле R. Хроматографируют в хлороформе R. Когда фронт растворителя пройдет 10 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают анисового альдегида раствором R, расходуя 10 мл на пластинку площадью 200 мм<sup>2</sup>, сушат при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 10 мин. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Борной кислоты раствор насыщенный, охлажденный [Boric acid solution, saturated, cold]. 1011801.**

К 3 г борной кислоты R прибавляют 50 мл воды R и встряхивают в течение 10 мин. Раствор помещают в холодильник на 2 ч.

**Бриллиантовый синий [Brilliant blue]. 1012200.** [CAS: 6104-59-2].

См. Кислотный синий 83 R.

**Бром [Bromine]. Br<sub>2</sub>. (М.м. 159,8). 1012400.** [CAS: 7726-95-6].

Дымящаяся жидкость коричнево-красного цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.  $d_{20}^{20}$ : около 3,1.

**Брома раствор [Bromine solution]. 1012401.**

30 г брома R и 30 г калия бромида R растворяют в воде R и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

**5-Бром-2'-дезоксинуридин [5-Bromo-2'-deoxyuridine]. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 307,1). 1012500.** [CAS: 59-14-3].

5-Бром-1-(2-деокси-β-d-эритро-пентофуранозил)-1H,3H-пиримидин-2,4-дион.

Температура плавления: около 194 °C.

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей Йодоксинуридин (0669): наносят 5 мкл раствора 0,25 г/л; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Бромелайнов раствор [Bromelains solution]. 1012301.**

Раствор 10 г/л бромелайнов R в смеси растворителей раствор буферный фосфатный pH 5,5 R - раствор 9 г/л натрия хлорида R (1:9).

**Бромелайны [Bromelains]. 1012300.** [CAS: 37189-34-7].

Концентрат протеолитических ферментов, полученный из *Ananas comosus* Merr. Порошок матого-желтого цвета.

Активность: 1 г бромелайнов R должен высвобождать около 1,2 г аминного азота из раствора желатина R в течение 20 мин при температуре 45 °C и pH 4,5.

**Бромистоводородная кислота разведенная [Hydrobromic acid, dilute]. 1098701.**

5,0 мл бромистоводородной кислоты 30 % раствора R помещают во флаконы из темного стекла, укупоривают в атмосфере аргона R полиэтиленовыми пробками и хранят в защищенном от света месте. Непосредственно перед использованием прибавляют 5,0 мл уксусной кислоты ледяной R и перемешивают.

Хранение: в темном месте.

**Бромистоводородная кислота разведенная R1 [Hydrobromic acid, dilute R1]. 1118901.**

Содержит 7,9 г/л HBr.

16,81 г кислоты бромистоводородной 47 % раствора R растворяют в воде R и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

**Бромистоводородной кислоты 30 % раствор [Hydrobromic acid, 30 per cent]. 1098700.** [CAS: 10035-10-6].

30 % раствор бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте ледяной R.

Перед вскрытием содержимое осторожно дегазируют.

**Бромистоводородной кислоты 47 % раствор [Hydrobromic acid, 47 per cent]. 1118900.**

Раствор 47 % (м/м) кислоты бромистоводородной в воде R.

**Бромкрезолового зелёного и метилового красного раствор [Bromocresol green-methyl red solution].** 1012602.

0,15 г бромкрезолового зелёного R и 0,1 г метилового красного R растворяют в 180 мл безводном спирте R и доводят объём раствора водой R до 200 мл.

**Бромкрезолового зелёного раствор [Bromocresol green solution].** 1012601.

50 мг бромкрезолового зелёного R растворяют в 0,72 мл 0,1 M раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта R, доводят объём раствора водой R до 100 мл.

*Испытание на чувствительность.* К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R прибавляют 0,2 мл раствора бромкрезолового зелёного; появляется синее окрашивание, которое переходит в жёлтое при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 M раствора хлороводородной кислоты.

*Изменение окраски:* от жёлтой до синей в интервале pH 3,6-5,2.

**Бромкрезолового пурпурного раствор [Bromocresol purple solution].** 1012701.

50 мг бромкрезолового пурпурного R растворяют в 0,92 мл 0,1 M раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта R, доводят объём раствора водой R до 100 мл.

*Испытание на чувствительность.* К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R прибавляют 0,2 мл раствора бромкрезолового пурпурного и 0,05 мл 0,02 M раствора натрия гидроксида; появляется голубовато-фиолетовое окрашивание, которое переходит в жёлтое при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 M раствора хлороводородной кислоты.

*Изменение окраски:* от жёлтой до голубовато-фиолетовой в интервале pH 5,2-6,8.

**Бромкрезоловый зелёный [Bromocresol green].** C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 698). 1012600. [CAS: 76-60-8]. 3',3'',5',5''-Тетрабром-м-крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис[2,6-дибром-3-метилфенол]-S,S-диоксид.

Порошок коричневатого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Бромкрезоловый пурпурный [Bromocresol purple].** C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 540,2). 1012700. [CAS: 115-40-2]. 3',3''-Дибром-о-крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2-бром-6-метилфенол)-S,S-диоксид.

Порошок розоватого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Бромная вода [Bromine water].** 1012402.

3 мл брома R встряхивают со 100 мл воды R до насыщения.

*Хранение:* над избытком брома R в защищённом от света месте.

**Бромная вода R1 [Bromine water R1].** 1012403.

0,5 мл брома R встряхивают со 100 мл воды R.

*Хранение:* в защищённом от света месте; использовать в течение 1 недели.

**Бромометоксинафталин [Bromomethoxynaphthalene].** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrO. (М.м. 237,1). 1159100. [CAS: 5111-65-9]. 2-Бromo-6-метоксинафталин.

*Температура плавления:* около 109 °C.

**Бромфос [Bromophos].** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS. (М.м. 366,0). 1123700. [CAS: 2104-96-3].

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в изооктане).

**Бромфос-этил [Bromophos-ethyl].** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS. (М.м. 394,0). 1123800. [CAS: 4824-78-6].

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в изооктане).

**Бромтимолового синего раствор R1 [Bromothymol blue solution R1].** 1012901.

50 мг бромтимолового синего R растворяют в смеси 4 мл 0,02 M раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта R, доводят объём раствора водой R до 100 мл.

*Испытание на чувствительность.* К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R прибавляют 0,3 мл бромтимолового синего раствора R1; появляется жёлтое окрашивание, которое переходит в синее при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 M раствора натрия гидроксида.

*Изменение окраски:* от жёлтой до синей в интервале pH 5,8-7,4.

**Бромтимолового синего раствор R2 [Bromothymol blue solution R2].** 1012902.

10 г/л раствора бромтимолового синего R в диметилформамиде R.

**Бромтимолового синего раствор R3 [Bromothymol blue solution R3].** 1012903.

К 0,1 г бромтимолового синего R прибавляют 3,2 мл 0,05 M раствора натрия гидроксида и 5 мл спирта (90 %, об/об) R, нагревают до растворения, полученный раствор охлаждают и доводят спиртом (90 %, об/об) R до объёма 250 мл.

**Бромтимолового синего раствор R4 [Bromothymol blue solution R4].** 1012904.

100 мг бромтимолового синего R растворяют в смеси одинаковых объёмов 96 % спирта R и воды R и разбавляют до 100 мл той же самой смесью растворителей, при необходимости фильтруют.

**Бромтимоловый синий [Bromothymol blue].** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 624). 1012900. [CAS: 76-59-5]. 3',3''-Дибромтимолсульфонфталеин. 4,4'-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)-бис(2-бром-6-изопропил-3-метилфенол)-S,S-диоксид.

Порошок от красновато-розового до коричневатого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Бромфенолового синего раствор [Bromophenol blue solution].** 1012801.

0,1 г бромфенолового синего R растворяют в смеси 1,5 мл 0,1 M раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта R, доводят объём раствора водой R до 100 мл.



**Испытание на чувствительность.** К 20 мл воды, не содержащей углерода диоксида, *R* прибавляют 0,05 мл бромфенолового синего и 0,05 мл 0,1 *M* раствора хлороводородной кислоты, появляется жёлтое окрашивание, которое переходит в голубовато-фиолетовое при прибавлении не более 0,1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида.

**Изменение окраски:** от жёлтой до голубовато-фиолетовой в интервале pH 2,8-4,4.

**Бромфенолового синего раствор R1 [Bromophenol blue solution R1].** 1012802.

50 мг бромфенолового синего *R* растворяют при осторожном нагревании в 3,73 мл 0,02 *M* раствора натрия гидроксида и доводят водой *R* до объёма 100 мл.

**Бромфенолового синего раствор R2 [Bromophenol blue solution R2].** 1012803.

0,2 г бромфенолового синего *R* растворяют при нагревании в 3 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида и 10 мл 96 % спирта *R*, полученный раствор охлаждают и доводят 96 % спиртом *R* до объёма 100 мл.

**Бромфеноловый синий [Bromophenol blue].** C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 670). 1012800. [CAS: 115-39-9]. 3',3'',5',5''-Тетрабромфенолсульфонфталейн. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2,6-дибром-фенол) *S,S*-диоксид.

Порошок светлого оранжево-жёлтого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, легко растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Бруцин [Brucine].** C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 394,5). 1013100. [CAS: 357-57-3]. 2,3-Диметоксистрихнин-10-он. 2,3-Диметоксистрихнин.

Бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

**Температура плавления:** около 178 °С.

**БСП индикатора раствор [BRP indicator solution].** 1013000.

0,1 г бромтимолового синего *R*, 20 мг метилового красного *R* и 0,2 г фенолфталеина *R* растворяют в 96 % спирте *R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл и фильтруют.

**Бумага для хроматографии [Paper for chromatography].** 1150900.

Тонкая бумага из целлюлозы высокой чистоты с гладкой поверхностью и толщиной около 0,2 мм.

**Хроматографирование.** На 2 полоски бумаги для хроматографии *R* наносят отдельно 2-5 мкл испытуемого раствора (а) и испытуемого раствора (б) из испытуемых растворов для проверки бумаги для хроматографии *R*. Фронт растворителей (смесь метанол *R* – вода *R* 1:1) дают подняться на 3/4 высоты бумаги. Высушивают и определяют распределение радиоактивности с использованием подходящего детектора. Бумага считается непригодной, до тех пор пока хроматограмма, полученная с испытуемым раствором (а) не будет давать одно радиоактивное пятно со значением *R<sub>F</sub>* в диапазоне 0,8-1,0 и хроматограмма, полученная с испытуемым раствором (б) не будет давать одно радиоактивное пятно в точке его нанесения (значение *R<sub>F</sub>* в диапазоне 0,0-0,1).

***n*-Бутан [*n*-Butane].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 58,12). 1189100. [CAS: 106-97-8]. Бутан.

**Содержание:** не менее 99,0 % (об/об).

**Бутаналь [Butanal].** C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O. (М.м. 72,1). 1134400. [CAS: 123-72-8]. Бутиловый альдегид.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: 0,806.

*n*<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1,380.

**Температура кипения:** 75 °С.

**1,4-Бутандиол [Butane-1,4-diol].** HO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH. (М.м. 90,12). 1174800. [CAS: 110-63-4].

**Бутанол [Butanol].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 74,1). 1013200. [CAS: 71-36-3]. Бутан-1-ол.

Прозрачная, бесцветная жидкость, смешивается с 96 % спиртом.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: около 0,81.

**Температура кипения:** от 116 °С до 119 °С

**2-Бутанол R1 [2-Butanol R1].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 74,1). 1013301. [CAS: 78-92-2]. Бутан-2-ол. втор-бутиловый спирт.

**Содержание:** не менее 99,0 %

Прозрачная, бесцветная жидкость, растворим в воде, смешивается с 96 % спирте.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: около 0,81.

**Температурные пределы перегонки (2.2.11).** От 99 °С до 100 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Спирт изопропиловый (0970).

**Бутил парагидроксibenзоат [Butyl parahydroxybenzoate].** 1103900. [CAS: 94-26-8].

См. Бутил парагидроксibenзоат (0881).

**Бутил-4-гидроксibenзоат. [Butyl 4-hydroxybenzoate].** 1103900. [CAS: 94-26-8].

См. Бутил парагидроксibenзоат *R*.

**Бутиламин [Butylamine].** C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N. (М.м. 73,1). 1013600. [CAS: 109-73-9]. 1-Бутанамин.

Перегоняют и используют в течение 1 мес.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96 % спиртом.

*n*<sub>D</sub><sup>20</sup>: около 1,401.

**Температура кипения:** около 78 °С.

**Бутилацетат [Butyl acetate].** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 116,2). 1013400. [CAS: 123-86-4].

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: около 0,88.

*n*<sub>D</sub><sup>20</sup>: около 1,395.

**Температурные пределы перегонки (2.2.11).** От 123 °С до 126 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

**Бутилацетат R1 [Butyl acetate R1].** 1013401.

**Содержание:** не менее 99,5 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,883.

$n_D^{20}$ : около 1,395.

**Бутанол.** Не более 0,2 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.

**н-Бутилформиат.** Не более 0,1 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.

**н-Бутилпропионат.** Не более 0,1 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.

**Вода:** не более 0,1 %.

**Бутилборная кислота [Butylboronic acid].**  $C_4H_{11}BO_2$ . (М.м. 101,9). 1013700. [CAS: 4426-47-5].

**Содержание:** не менее 98 %.

**Температура плавления:** от 90 °С до 92 °С.

**Бутилгидрокситолуол [Butylhydroxytoluene].** 1013800. [CAS: 128-37-01].

См. Бутилгидрокситолуол (0581).

**Бутилированный гидрокситолуол [Butylated hydroxytoluene].** 1013800. [CAS: 128-37-0].

См. Бутилгидрокситолуол R.

**Бутилметакрилат [Butyl methacrylate].**  $C_8H_{14}O_2$ . (М.м. 142,2). 1145400. [CAS: 97-88-1].

**Бутил-2-метилпропеноат.** Прозрачный бесцветный раствор.

$d_{20}^{20}$ : около 0,894

$n_D^{20}$ : около 1,424.

**Температура кипения:** около 163 °С.

**2-Бутилоктанол[2-Butyloctanol].**  $C_{12}H_{26}O$ . (М.м. 186,3). 1206100. [CAS: 3913-02-8]. (2E)-2-Бутилоктан-1-ол.

**Бутиролактон [Butyrolactone].**  $C_4H_6O_2$ . (М.м. 86,1). 1104000. [CAS: 96-48-0]. Дигидро-2(3H)-фуранон.  $\gamma$ -Бутиролактон.

Маслянистая жидкость. Смешивается с водой, растворим в метаноле.

$n_D^{25}$ : около 1,435.

**Температура кипения:** около 204 °С.

**Буферный рабочий раствор для SDS-PAGE [SDS-PAGE running buffer].** 1114900.

151,4 г *трис(гидроксиметил)аминометана R*, 721,0 г *глицина R* и 50,0 г *натрия лаурилсульфата R* растворяют в *воде R* и доводят тем же растворителем до объема 5000 мл. Непосредственно перед использованием, разводят *водой R* в 10 раз и перемешивают. pH (2.2.3) полученного раствора должен быть от 8,1 до 8,8.

**Буферный раствор для приготовления образцов (концентрированный) для SDS-PAGE [SDS-PAGE sample buffer (concentrated)].** 1115000.

1,89 г *трис(гидроксиметил)аминометана R*, 5,0 г *натрия лаурилсульфата R*, 50 мг *бромфенолового синего R* и 25,0 мл *глицерина R* растворяют в 100 мл *воды R*. Доводят pH раствора до 6,8 *хлороводородной кислотой R* и доводят *водой R* до объема 125 мл.

**Буферный раствор для приготовления образцов в восстановительных условиях (концентрированный) для SDS-PAGE [SDS-PAGE sample buffer for reducing conditions (concentrated)].** 1122100.

3,78 г *трис(гидроксиметил)аминометана R*, 10,0 г *натрия додецилсульфата R*, 100 мг *бромфенолового синего R* и 50,0 мл *глицерина R* растворяют в 200 мл *воды R*. К полученному раствору прибавляют 25,0 мл 2-меркаптоэтанола *R*, доводят pH (2.2.3) раствора до 6,8 *хлороводородной кислотой R* и доводят *водой R* до объема 250,0 мл.

С другой стороны, в качестве восстанавливающего вещества вместо 2-меркаптоэтанола может быть использован дитиотреитол. В этом случае буферный раствор для приготовления образца готовят следующим образом: 3,78 г *трис(гидроксиметил)аминометана R*, 10,0 г *натрия додецилсульфата R*, 100 мг *бромфенолового синего R* и 50,0 мл *глицерина R* растворяют в 200 мл *воды R*. Доводят pH (2.2.3) раствора до 6,8 *хлороводородной кислотой R* и разводят *водой R* до объема 250,0 мл. Непосредственно перед использованием прибавляют *дитиотреитол R* до конечной концентрации 100 мМ.

**Бычьи мозги, высушенные ацетоном [Ox brain, acetone-dried].** 1061300.

Свежие бычьи мозги, предварительно очищенные от сосудистой и соединительной ткани, режут на маленькие кусочки. Помещают в *ацетон R* для предварительной дегидратации. Завершают дегидратацию путем растирания в ступке 30 г данного материала с последовательным добавлением порций *ацетона R* по 75 мл, до тех пор, пока после фильтрации не будет получен сухой порошок. Сушат при температуре 37 °С в течение 2 ч или до исчезновения запаха ацетона.

**Вазелин [Paraffin, white soft].** 1062100.

Полужидкая смесь углеводородов, полученная из нефти и обесцвеченная. Практически нерастворим в воде и 96 % спирте, растворим в *петролейном эфире R1*, раствор иногда обнаруживает слабую опалесценцию.

**Валенцен [Valencene].**  $C_{15}H_{24}$ . (М.м. 204,4). 1152100. [CAS: 4630-07-3]. 4 $\beta$ H,5 $\alpha$ -Эремофила-1(10),11-диен. (1R,7R,8aS)-1,8a-Диметил-7-(1-метилэтенил)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидронафталин.

Маслянистая, бесцветная или бледно-желтая жидкость, с характерным запахом, практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$d_4^{20}$ : около 0,918.

$n_D^{20}$ : около 1,508.

**Температура кипения:** около 123 °С.

*Валенцен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Масло сладкого апельсина (1811)*.

**Содержание:** не менее 80 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Валереновая кислота [Valerenic acid].**  $C_{15}H_{22}O_2$ . (М.м. 234,3). 1165700. [CAS: 3569-10-6].

(2E)-3-[(4S,7R,7aR)-3,7-Диметил-2,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-4-ил]-2-метилпроп-2-еновая кислота.

**Температура плавления:** от 134 °С до 138 °С.

**Валериановая кислота [Valeric acid].**  $C_5H_{10}O_2$ . (М.м. 102,1). 1095200. [CAS: 109-52-4].

Пентановая кислота.

Бесцветная жидкость. Растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,94.

$n_D^{20}$ : около 1,409.

Температура кипения: около 186 °С.

**Валин [Valine].** 1185300. [CAS: 72-18-4].

См. Валин (0796).

**Ванилин [Vanillin].** 1095300. [CAS: 121-33-5].

См. Ванилин (0747).

**Ванилина раствор в фосфорной кислоте [Vanillin solution, phosphoric].** 1095302.

1,0 г ванилина R растворяют в 25 мл 96 % спирта R, прибавляют 25 мл воды R и 35 мл фосфорной кислоты R.

**Ванилина реактив [Vanillin reagent].** 1095301.

К 100 мл раствора 10 г/л ванилина R в 96 % спирте R осторожно по каплям прибавляют 2 мл серной кислоты R.

Хранение: используют в течение 48 ч с момента приготовления.

**Ведололактон [Wedelolactone].** C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>.

(М.м. 314,3). 1187300. [CAS: 524-12-9]. 1,8,9-Тригидрокси-3-метокси-6H-бензофурано[3,2-c][1]бензопиран-6-он.

**Вератрол [Veratrole].** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 138,2). 1165400. [CAS: 91-16-7]. 1,2-Диметоксибензол.

$d_4^{20}$ : 1,085.

$n_D^{20}$ : 1,534.

Температура кипения: около 206 °С.

Температура плавления: около 22 °С.

**Вербенон [Verbenone].** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O. (М.м. 150,2). 1140500. [CAS: 1196-01-6]. (1S,5S)-4,6,6-Триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ен-2-он.

Масло с характерным запахом. Практически нерастворим в воде, смешивается с органическими растворителями.

$d_{20}^{20}$ : около 0,978.

$n_D^{18}$ : около 1,49.

$[\alpha]_D^{20}$ : около + 249,6.

Температура кипения: 227 °С до 228 °С.

Температура плавления: около 6,5 °С.

Вербенон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей масло розмариновое (1846).

Содержание: не менее 99 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Вещество Рейхштейна S [Reichstein's substance S].** C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 346,5). 1175400. [CAS: 152-58-9].

Содержание: не менее 95,0 %.

Температура плавления: около 208 °С.

**Винил хлорид [Vinyl chloride].** C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl. (М.м. 62,5). 1095400. [CAS: 75-01-4].

Бесцветный газ. Мало растворим в органических растворителях.

**Винилацетат [Vinyl acetate].** C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 86,10).

1111800. [CAS: 108-05-4]. Этинилацетат.

$d_{20}^{20}$ : около 0,930.

Температура кипения: около 72 °С.

**Виниловый полимер для хроматографии, аминокалькийный. [Vinyl polymer for chromatography, amino alkyl].** 1191500.

Сферические частицы (5 мкм) сополимера винилового спирта, химически модифицированного путём связывания аминокальких групп.

**Виниловый полимер для хроматографии, октадецилсилильный [Vinyl polymer for chromatography, octadecylsilyl].** 1121600.

Сферические частицы (5 мкм) сополимера винилового спирта, связанного октадецилсиланом.

Содержит 17 % углерода.

**Виниловый полимер для хроматографии, октадецильный [Vinyl polymer for chromatography, octadecyl].** 1155400.

Сферические частицы (5 мкм) сополимера винилового спирта, химически модифицированного путём связывания октадецильных групп с гидроксильными группами.

**1-Винилпирролидин-2-он [1-Vinylpyrrolidin-2-one].** C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO. (М.м. 111,1). 1111900. [CAS: 88-12-0]. 1-Этилпирролидин-2-он.

Содержание: не менее 99,0 %.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Вода (2.5.12): не более 0,1 %. Определение проводят из 2,5 г, используя в качестве растворителя смесь 50 мл, метанола безводного R и 10 мл бутиролактона R.

Количественное определение. Газовая хроматография (2.2.28) с использованием метода внутренней нормализации.

Колонка:

– материал: кварцевая капиллярная;

– размеры:  $l = 30$  м,  $\varnothing = 0,5$  мм;

– неподвижная фаза: макрогол 2000 R.

Газ-носитель: гелий для хроматографии R.

Температура:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 - 1	80
	1 - 12	80 → 190
	12 - 27	190
Испаритель		190

Детектирование: пламенно-ионизационный детектор.

Объём вводимой пробы: 0,3 мкл изучаемого вещества. Хроматографируют 0,3 мкл испытуемого вещества, регулируя скорость потока газа-носителя таким образом, чтобы время удерживания пика, соответствующего 1-винилпирролидин-2-ону, составляло около 17 мин.

**2-Винилпиридин [2-Vinylpyridine].** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N. (М.м. 105,1). 1102200. [CAS: 100-69-6].

Жидкость жёлтого цвета. Смешивается с водой.

$d_{20}^{20}$ : около 0,97.

$n_D^{20}$ : около 1,549.

**4-Винилпиридин [4-Vinylpyridine].**  $C_7H_7N$ . (М.м. 105,1). 1187200. [CAS: 100-43-6].

4-Этенилпиридин. Празрачная жидкость насыщено-желтовато-коричневого цвета.

Температура кипения: от 58 °С до 61 °С.

**Винная кислота [Tartaric acid].** 1087200. [CAS: 87-69-4].

См. Винная кислота (0460).

**Висмута нитрат основной [Bismuth subnitrate].**  $4BiNO_3(OH) \cdot BiO(OH)$ . (М.м. 1462). 1011500. [CAS: 1304-85-4].

Порошок белого или практически белые цвета. Практически нерастворим в воде.

**Висмута нитрат основной R1 [Bismuth subnitrate R1].** 1011501.

Содержание: не менее 71,5 % и не более 74,0 % висмута (Bi), и не менее 14,5 %, но не более 16,5 % нитрата, в пересчете на азота (V) оксид ( $N_2O_5$ ).

**Висмута нитрата основного раствор [Bismuth subnitrate solution].** 1011502.

5 г висмута нитрата основного R1 растворяют в смеси 8,4 мл азотной кислоты R и 50 мл воды R, доводят объём раствора водой R до 250 мл и фильтруют, если необходимо.

Кислотность. К 10 мл прибавляют 0,05 мл метилового оранжевого раствора R; окраска раствора должна измениться при прибавлении от 5,0 мл до 6,25 мл 1 М раствора натрия гидроксида.

**Висмута нитрата пентагидрат [Bismuth nitrate pentahydrate].**  $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ . (М.м. 485,1). 1165600. [CAS: 10035-06-0].

Температура плавления: около 30 °С.

**Витексин [Vitexin].**  $C_{21}H_{20}O_{10}$ . (М.м. 432,4). 1133300. [CAS: 3681-93-4]. Апигенин-8-глюкозид.

Желтый порошок.

Хранение: в герметичной таре, в защищенном от света месте.

**Вода [Water].** 1095500. [CAS: 7732-18-5].

См. Вода очищенная (0008).

**Вода R1 [Water R1].** 1095509.

Готовят из воды дистиллированной R методом многократной дистилляции. Удаляют углекислый газ при кипением не менее 15 мин перед использованием в колбе из плавленого кварца или боросиликатного стекла и охлаждают. Также может быть использован любой другой подходящий метод. При первом использовании желательно брать колбу для кипячения, уже использованную в испытании или наполненную водой R и автоклавированной при 121 °С в течение 1 ч. При испытании непосредственно перед использованием, вода R1 должна быть нейтральной по метилового красного раствору R, т. е. должна вызывать оранжево-красное (не фиолетово-красное или жёлтое) окрашивание, соответствующее значению pH  $5,5 \pm 0,1$  при добавлении 0,05 мл метилового красного раствора R к изучаемой воде.

Электропроводность: не более  $1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$  при определении при температуре 25 °С с помощью кондуктометра (См. вода очищенная (0008)).

**Вода дистиллированная [Water, distilled].** 1095504. Вода R, полученная путём перегонки.

**Вода дистиллированная деионизированная [Water, distilled, deionised].** 1095508.

Деионизированная вода R, приготовленная путем перегонки, имеющая сопротивление не менее 0,18 Мом·м, определяется при 25 °С.

**Вода для инъекций [Water for injections].** 1095505. См. Вода для инъекций (0169).

**Вода для хроматографии [Water for chromatography].** 1095503.

Деионизированная вода, имеющая сопротивление не менее 0,18 Мом·м, определении при температуре 25 °С, который был подготовлен путем дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса или любым другим подходящим способом, с использованием воды, что соответствует требованиям законодательства по воде, предназначенный для потребления человеком, а изложенные компетентным органом.

Его качество таково, что никакие существенные мешающие пики или потеря чувствительности не наблюдается при использовании в хроматографии. Изократическое элюирование с УФ-детектированием на малых длинах волн (т.е. менее 230 нм) с испарительными детекторами (например, детектор рассеяния света, детектор счетчика частиц, детектор заряженных аэрозолей) или детекторами массы, или градиентное элюирование, может потребовать использования воды с общим содержание органического углерода не более 5 ppm.

**Вода, высокоочищенная [Water, highly purified].** 1095510.

См. Вода, высокоочищенная (1927).

**Вода, не содержащая аммиака [Water, ammonium-free].** 1095501.

К 100 мл воды R прибавляют 0,1 мл серной кислоты R, перегоняют, используя прибор для определения Температурных пределов перегонки (2.2.11), отбрасывают первые 10 мл и собирают следующие 50 мл.

**Вода, не содержащая нитратов [Water, nitrate-free].** 1095506.

К 100 мл воды R прибавляют несколько миллиграммов калия перманганата R и бария гидроксида R; перегоняют, используя прибор для определения Температурных пределов перегонки (2.2.11), отбрасывают первые 10 мл и собирают следующие 50 мл.

**Вода, не содержащая углерода диоксида [Water, carbondioxide-free].** 1095502.

Воду R кипятят в течение нескольких минут и охлаждают, защищая при этом от атмосферного воздействия. Может использоваться деионизированная вода R, имеющая сопротивление не менее 0,18 Мом·м, определяется при 25 °С.

**Вода, не содержащая частицы ионов [Water, particle-free].** 1095507.

Воду *R* фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

**Водород для хроматографии [Hydrogen for chromatography].**  $H_2$ . (М.м. 2,016). 1043700. [CAS: 1333-74-0].

Содержание: не менее 99,95 % (об/об).

**Водорода перексида раствор концентрированный [Hydrogen peroxide solution, strong].** 1043900. [CAS: 7722-84-1].

См. Водорода пероксида раствор 30 % (0396).

**Водорода перексида раствор, разведенный [Hydrogen peroxide solution, dilute].** 1043800. [CAS: 7722-84-1].

См. Водорода пероксида раствор 3 % (0395).

**Воздух, не содержащий углеводородов [Air, hydrocarbon-free].** 1188700.

Соответствует требованиям для Воздуха медицинского (1238) со следующими дополнениями.

Углеводороды: не более 5 ppm (об/об), в пересчете на  $CH_4$ .

**Восстанавливающая смесь [Reducing mixture].** 1074700.

Для получения однородной смеси последовательно смешивают предварительно измельченные реактивы: 20 мг калия бромида *R*, 0,5 г гидразина сульфата *R* и 5 г натрия хлорида *R*.

**Гадолиния сульфат октагидрат [Gadolinium sulfate octahydrate].**  $Gd_2(SO_4)_3 \cdot 8H_2O$ . (М.м. 747). 1195300. [CAS: 13450-87-8].

Бесцветный, кристаллический порошок.

**Гадолиния хлорид гексагидрат [Gadolinium chloride hexahydrate].**  $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ . (М.м. 371,7). 1198400. [CAS: 13450-84-5].

Гадолиния (III) хлорид гексагидрат.

Содержание: не менее 99,9 %.

**Галактоза [Galactose].**  $C_6H_{12}O_6$ . (М.м. 180,2). 1039700. [CAS: 59-23-4]. D-(+)-Галактоза.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Легко растворима в воде.

$[\alpha]_D^{20}$ : от +79° до +81°.

Определение проводят, используя раствор с концентрацией 100 г/л в воде *R*, содержащей около 0,05 %  $NH_3$ .

**Галактуроновая кислота [Galacturonic acid].**  $C_6H_{10}O_7$ . (М.м. 194,1). 1196000. [CAS: 685-73-4]. D-(+)-галактуроновая кислота. (2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5-тетрагидроксис-6-оксогексановая кислота.

$[\alpha]_D^{20}$ : около +53°, определяется по 100 г/л раствора.

**1,6-Галактосилгалактоза [1,6-Galactosylgalactose].**  $C_{12}H_{22}O_{11}$ . (М.м. 342,3). 1195900. [CAS: 5077-31-6]. 6-O-β-D-галактопиранозил-D-галактопираноза.

Белый или практически белый порошок.

**Галлия ( $^{68}Ga$ ) хлорида раствор [Gallium ( $^{68}Ga$ ) chloride solution].**  $^{68}GaCl_3$ . (М.м. 174,3). 1182500.

Раствор, содержащий галлий-68 в форме галлия хлорида в хлороводородной кислоте разведенной *R*.

Содержание: от 90 % до 110 % от заявленного количества радиоактивности галлия-68 на дату и время, указанные на этикетке.

**Галловая кислота [Gallic acid].**  $C_7H_6O_5 \cdot H_2O$ . (М.м. 188,1). 1039800. [CAS: 5995-86-8]. 3,4,5-Тригидроксibenзойная кислота моногидрат.

Кристаллический порошок или длинные игольчатые кристаллы, бесцветные или слегка желтоватого цвета.

Растворима в воде, легко растворима в горячей воде, 96 % спирте и глицерине.

Галловая кислота теряет кристаллизационную воду при температуре 120 °С.

Температура плавления: около 260 °С с разложением.

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей Толокнянки листья (1054); на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Гамамелитанин [Haemoglobin].**  $C_{20}H_{20}O_{14}$ . (М.м. 484,4). 1192700. [CAS: 469-32-9]. (2R,3R,4R)-2-Формил-2,3,4-тригидроксипентан-1,5-диилбис(3,4,5-тригидроксibenзоат). 2-С-[(Галлоилокси)метил]-D-рибоза 5-галлат.

**Гарпагозид [Harpagoside].**  $C_{24}H_{30}O_{11}$ . (М.м. 494,5). 1098600.

Белый или практически белый кристаллический порошок, очень гигроскопичен. Растворим в воде и 96 % спирте.

Температура плавления: от 117 °С до 121 °С.

Хранение: в герметичной таре.

**Гастродин [Gastrodin].**  $C_{13}H_{18}O_7$ . (М.м. 286,3). 1203600. [CAS: 62499-27-8]. 4-(Гидроксиметил)фенил α-D-глюкопиранозид. (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(Гидроксиметил)-6-[4-(гидроксиметил)фенокси]оксан-3,4,5-триол.

**Гвайазулен [Guaiazulene].**  $C_{15}H_{18}$ . (М.м. 198,3). 1041500. [CAS: 489-84-9]. 1,4-Диметил-7-изопропилазулен.

Кристаллы тёмно-синего цвета или жидкость синего цвета. Очень мало растворим в воде, смешивается с жирными и эфирными маслами и вазелиновым маслом, умеренно растворим в 96 % спирте, растворим в растворе 500 г/л серной кислоты и 80 % (м/м) фосфорной кислоте с образованием бесцветного раствора.

Температура плавления: около 30 °С.

Хранение: в защищённом от света и воздуха месте.

**Гваяковая смола [Guaiacum resin].** 1041400.

Смола, полученная из сердцевины дерева *Guaiacum officinale* L. и *Guaiacum sanctum* L.

Твёрдые, гладкие фрагменты красновато-коричневого или зеленовато-коричневого цвета, блестят на изломе.

**Гваякол [Guaiacol].**  $C_7H_8O_2$ . (М.м. 124,1). 1148300. [CAS: 90-05-1]. 2-Метоксифенол. 1-Гидрокси-2-метоксибензол.

Кристаллическая масса или бесцветная или жёлтая жидкость, гигроскопичная, мало растворима в воде, легко растворима в метилхлориде и 96 % спирте.

Температура кипения: около 205 °С.

Температура плавления: около 28 °С.

**Гедеракозид С [Hederacoside C].** C<sub>59</sub>H<sub>96</sub>O<sub>26</sub>.

(М.м. 1221). 1158100. [CAS: 14216-03-6]. О-6-Дезокси-α-L-маннопиранозил-(1→4)-О-β-D-глюкопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозил (4R)-3β-[[2-О-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-α-L-арабино-пиранозил]окси]-23-гидроксиолеан-12-ен-28-оат.

Бесцветные кристаллы или белый или практически белый порошок.

Температура плавления: около 220 °С.

Гедеракозид С используемый в высокоэффективной жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание. Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей Листья плюща (2148).

Испытуемый раствор. Растворяют 5,0 мг гедеракозида С в 5 мл метанола R.

Содержание: не менее 95 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Гексаметрина бромид [Hexadimethrine bromide].** (C<sub>13</sub>H<sub>30</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>)<sub>n</sub>. 1042300. [CAS: 28728-55-4]. 1,5-Диметил-1,5-диазаундекамтилен полиметобромид. Поли(1,1,5,5-тетраметил-1,5-азония-ундекамтилен дибромид).

Аморфный порошок белый или практического белого цвета, гигроскопичен. Растворим в воде.

Хранение: в герметичной таре.

**2,2',2'',6,6',6''-Гекса(1,1-диметилэтил)-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)триметилен] трифенол [2,2',2'',6,6',6''-Hexa(1,1-dimethylethyl)-4,4',4''-[(2,4,6-trimethyl-1,3,5-benzenetriyl)trimethylene] triphenol].** C<sub>54</sub>H<sub>78</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 775). 1042100. 2,2',2'',6,6',6''-Гекса-трет-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензонитрил)-триметилен]трифенол.

Кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне, мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 244 °С.

**Гексакозан [Hexacosane].** C<sub>26</sub>H<sub>54</sub>. (М.м. 366,7). 1042200. [CAS: 630-01-3].

Бесцветные или белые или практически белого цвета хлопья.

Температура плавления: около 57 °С.

**Гексаметилдисилазан [Hexamethyldisilazane].** C<sub>6</sub>H<sub>19</sub>NSi<sub>2</sub>. (М.м. 161,4). 1042400. [CAS: 999-97-3].

Прозрачная, бесцветная жидкость.

d<sub>20</sub><sup>20</sup>: около 0,78.

n<sub>D</sub><sup>20</sup>: около 1,408.

Температура кипения: около 125 °С.

Хранение: в герметичной таре.

**Гексаметилентетрамин [Hexamethylenetetramine].** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. (М.м. 140,2). 1042500. [CAS: 100-97-0]. Гексамин. 1,3,5,7-Тетраазатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан.

Бесцветный кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде.

**Гексан [Hexane].** C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>. (М.м. 86,2). 1042600. [CAS: 110-54-3].

Бесцветная, легковоспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с безводным спиртом.

d<sub>20</sub><sup>20</sup>: от 0,659 до 0,663.

n<sub>D</sub><sup>20</sup>: от 1,375 до 1,376.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 67 °С до 69 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Гексан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,01 от 260 нм до 420 нм, определяемых с использованием воды R в качестве компенсационной жидкости.

**1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол [1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол].** C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O. (М.м. 168,0). 1136000. [CAS: 920-66-1].

Содержание: не менее 99,0 %, определяемой методом газовой хроматографии.

Бесцветная, прозрачная жидкость, смешивается с водой и безводным спиртом.

d<sub>20</sub><sup>20</sup>: около 1,596.

Температура кипения: около 59 °С.

**Гексахлорбензол [Hexachlorobenzene].** C<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub>. (М.м. 284,8). 1128200. [CAS: 118-74-1].

Температура кипения: около 332 °С.

Температура плавления: около 230 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**α-Гексахлорциклогексан [α-Hexachlorocyclohexane].** C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub>. (М.м. 290,8). 1128300. [CAS: 319-84-6].

Температура кипения: около 288 °С.

Температура плавления: около 158 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**β-Гексахлорциклогексан [β-Hexachlorocyclohexane].** C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub>. (М.м. 290,8). 1128400. [CAS: 319-85-7].

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**δ-Гексахлорциклогексан [δ-Hexachlorocyclohexane].** C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub>. (М.м. 290,8). 1128500. [CAS: 319-86-8].

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Гексиламин [Hexylamine].** C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N. (М.м. 101,2). 1042700. [CAS: 111-26-2]. Гексан-1-амин.

Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

d<sub>20</sub><sup>20</sup>: около 0,766.

n<sub>D</sub><sup>20</sup>: около 1,418.

Температура кипения: от 127 °С до 131 °С.

**Гелий для хроматографии [Helium for chromatography].** He. (А.м. 4,003). 1041800. [CAS: 7440-59-7].

Содержание: не менее 99,995 % (об/об) He.

**Гемоглобин [Haemoglobin].** 1041700. [CAS: 9008-02-0].

Азот: от 15 % до 16 %.

Железо: от 0,2 % до 0,3 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32): не более 2 %.

Сульфатная зола (2.4.14): не более 1,5 %.

**Гемоглобина раствор [Haemoglobin solution].** 1041701.

2 г гемоглобина R помещают в стакан вместимостью 250 мл, прибавляют 75 мл хлороводородной кислоты разведенной R2 и перемешивают до полного растворения. Доводят pH (2.2.3) 1 M раствором хлороводородной кислоты до  $1,6 \pm 0,1$ . Полученный раствор переносят в колбу вместимостью 100 мл с помощью раствора хлороводородной кислоты разведенной R2 и прибавляют 25 мг тиомерсала R.

Хранят при температуре  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ ; перед использованием снова доводят pH до 1,6.

Хранение: при температуре от  $2^\circ\text{C}$  до  $8^\circ\text{C}$ .

**Генипозид [Geniposide].**  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ . (М.м. 388,4). 1196800. [CAS: 24512-63-8]. Метил(1S,4aS,7aS)-1-( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-7-(гидроксиметил)-1,4a,5,7a-тетрагидроциклопента[с]пиран-4-карбоксилат.

**Гепарин [Heparin].** 1041900.

См. Гепарин натрий (0333).

**Гепариназа I [Heparinase I].** 1187600.

[CAS: 9025-39-2]. Гепаринлиаза (EC 4.2.2.7).

Фермент, полученный из *Flavobacterium heparinum*, который выполняет элиминативное расщепление полисахаридов, содержащих (1 $\rightarrow$ 4)-связанные D-глюкуроновые или L-идуроновые остатки и (1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -связанные 2-сульфоамино-2-деокси-6-сульфо-D-глюкозные остатки с образованием олигосахаридов с конечными 4-деокси- $\alpha$ -D-глюк-4-енуринозильными группами на невосстановленных концах.

**Гепариназа II [Heparinase II].** 1187700. [CAS: 149371-12-0].

Фермент, полученный из *Flavobacterium heparinum*, который деполимеризует сульфатированные полисахаридные цепочки, содержащие 1 $\rightarrow$ 4 связи между гексозаминами и остатками уроновых кислот (идуроновой и глюкуроновой кислот). Реакция ведет к получению олигосахаридных продуктов (в основном дисахариды), содержащих ненасыщенные уроновые кислоты.

**Гепариназа III [Heparinase III].** 1187800. [CAS: 37290-86 1]. Гепарин-сульфат лиаза (EC 4.2.2.8).

Фермент, полученный из *Flavobacterium heparinum*, который деполимеризует избирательно сульфатированные полисахаридные цепочки, содержащие 1 $\rightarrow$ 4 связи между гексозаминами и остатками глюкуроновой кислоты с образованием олигосахаридных продуктов (в основном дисахариды), содержащих ненасыщенные уроновые кислоты.

**Гептафторо-N-метил-N-(триметилсилил) бутанамид [Heptafluoro-N-methyl-N-(trimethylsilyl) butanamide].**  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_7\text{NOSi}$ . (М.м. 299,3). 1139500. [CAS: 53296-64-3]. 2,2,3,3,4,4,4-Гептафторо-N-метил-N-(триметилсилил) бутирамид.

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость.

$n_D^{20}$ : около 1,351.

Температура кипения: около  $148^\circ\text{C}$ .

**ГЕПЕС [HEPES].**  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . (М.м. 238,3). 1106800. [CAS: 7365-45-9]. 2-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-этансульфоновая кислота.

Белый или практически белый порошок.

Температура плавления: около  $236^\circ\text{C}$ , с разложением.

**Гептан [Heptane].**  $\text{C}_7\text{H}_{16}$ . (М.м. 100,2). 1042000. [CAS: 142-82-5].

Бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с безводным спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 0,683 до 0,686.

$n_D^{20}$ : от 1,387 до 1,388.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От  $97^\circ\text{C}$  до  $98^\circ\text{C}$ ; должно перегоняться не менее 95 %.

**Гептафторбутановая кислота [Heptafluorobutyric acid].**  $\text{C}_4\text{HF}_7\text{O}_2$ . (М.м. 214,0). 1162400. [CAS: 375-22-4]. HFBA.

Бесцветная, прозрачная жидкость. Вызывает коррозию.

$d_{20}^{20}$ : около 1,645.

$n_D^{20}$ : около 1,300.

Температура кипения: около  $120^\circ\text{C}$ .

Содержание: не менее 99,5 %.

**Гептахлор [Heptachlor].**  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_7$ . (М.м. 373,3). 1128000. [CAS: 76-44-8].

Температура кипения: около  $135^\circ\text{C}$ .

Температура плавления: около  $95^\circ\text{C}$ .

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклогексане).

**Гептахлор эпоксид [Heptachlor epoxide].**  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_7\text{O}$ . (М.м. 389,3). 1128100. [CAS: 1024-57-3].

Температура кипения: около  $200^\circ\text{C}$ .

Температура плавления: около  $160^\circ\text{C}$ .

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклогексане).

**Геранил ацетат [Geranyl acetate].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ . (М.м. 196,3). 1106500. [CAS: 105-87-3]. (E)-3,7-Диметил-окта-2,6-диен-1-ил ацетат.

Бесцветная или слегка желтая жидкость со слабым запахом розы или лаванды.

Геранил ацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Нероли масло (1175).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Гераниол [Geraniol].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ . (М.м. 154,2). 1135900. [CAS: 106-24-1]. (E)-3,7-Диметил-окта-2,6-диен-1-ол.

Маслянистая жидкость со слабым розовым запахом, практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

Гераниол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Цитронеллы масло* (1609).

**Содержание:** не менее 98,5 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Хранение:** в герметичной таре в защищенном от света месте.

**Гесперидин [Hesperidin].**  $C_{28}H_{34}O_{15}$ . (М.м. 611). 1139000. [CAS: 520-26-3]. (S)-7-[[6-O-(6-Дезокси- $\alpha$ -L-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозил]окси]-5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он.

Гигроскопичный порошок, мало растворим в воде и в метаноле.

**Температура плавления:** 258 °C до 262 °C.

**Гиалуронидазы разбавитель [Hyaluronidase diluent].** 1043300.

0,140 г желатина гидролизованного R растворяют при температуре 37 °C в 200 мл смеси равных объемов фосфатного буферного раствора pH 6,4 R и воды R.

**Хранение:** использовать в течение 2 часов.

**Гидразин [Hydrazine].**  $H_4N_2$ . (М.м. 32,05). 1136300. [CAS: 302-01-2]. Диазин.

Слабо-маслянистая жидкость, бесцветная, с сильным запахом аммиака, смешивается с водой. Водные растворы доступны в продаже.

$n_D^{20}$ : около 1,470.

**Температура кипения:** около 113 °C.

**Температура плавления:** около 1,5 °C.

**Предупреждение:** токсичен и вызывает коррозию.

**Гидразина сульфат [Hydrazine sulphate].**  $H_6N_2O_4S$ . (М.м. 130,1). 1043400. [CAS: 10034-93-2].

Бесцветные кристаллы. Умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде (50 °C) и легко растворим в кипящей воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Содержание:** не менее 99,0 %.

**Гидрастина гидрохлорид [Hydrastine hydrochloride].**  $C_{21}H_{22}ClNO_6$ . (М.м. 419,9). 1154000. [CAS: 5936-28-7]. (3S)-6,7-Диметокси-3-[(5R)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,3-диоксо-4,5-g]изохинолин-5-ил]изобензофуран-1(3H)-он гидрохлорид.

Белый или практически белый порошок, гигроскопичный, очень растворим в воде и в 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{17}$ : около + 127.

**Температура плавления:** около 116 °C.

Гидрастина гидрохлорид, используемый в высокоэффективной жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Желтокорня корневища* (1831).

**Содержание:** не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Гидрокортизона ацетат [Hydrocortisone acetate].** 1098800. [CAS: 50-03-3].

См. Гидрокортизона ацетат (0334).

**4'-Гидроксиацетофенон [4'-Hydroxyacetophenone].**  $C_8H_8O_2$ . (М.м. 136,2). 1196900. [CAS: 99-93-4]. 1-(4-гидроксифенил)этан-1-он.

**2-Гидроксибензоимидазол [2-Hydroxybenzimidazole].**  $C_7H_6N_2O$ . (М.м. 134,1). 1169600. [CAS: 615-16-7]. 1H-бензимидазол-2-ол.

**4-Гидроксибензоимидазол. [4-Hydroxybenzohydrazide].**  $C_7H_8N_2O_2$ . (М.м. 152,2). 1145900. [CAS: 5351-23-5]. n-Гидроксibenзогидразид.

**4-Гидроксибензойная кислота [4-Hydroxybenzoic acid].**  $C_7H_6O_3$ . (М.м. 138,1). 1106700. [CAS: 99-96-7].

Кристаллический порошок. Очень мало растворима в воде, очень легко растворима в 96 % спирте, растворима в ацетоне.

**Температура плавления:** от 214 °C до 215 °C.

**6-Гидроксидопа [6-Hydroxydopa].**  $C_9H_{11}NO_5$ . (М.м. 213,2). 1169800. [CAS: 21373-30-8]. (2R)-2-Амино-3-(2,4,5-тригидроксифенил) пропановая кислота. 2,5-Дигидрокси-DL-тирозин.

**Температура плавления:** около 257 °C.

**4-Гидроксизофталевая кислота [4-Hydroxyisophthalic acid].**  $C_8H_6O_5$ . (М.м. 182,1). 1106900. [CAS: 636-46-4]. 4-Гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота.

Игольчатые или в виде пластинок кристаллы. Очень мало растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

**Температура плавления:** около 314 °C с разложением.

**4-Гидроксикумарин [4-Hydroxycoumarin].**  $C_9H_6O_3$ . (М.м. 162,2). 1169700. [CAS: 1076-38-6]. 4-Гидрокси-2H-1-бензопиран-2-он.

Белый или практически белый порошок, легко растворим в метаноле.

**Содержание:** не менее 98,0 %.

**Гидроксиламина гидрохлорид [Hydroxylamine hydrochloride].**  $NH_4ClO$ . (М.м. 69,5). 1044300. [CAS: 5470-11-1].

Белый или практически белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

**Гидроксиламина гидрохлорида раствор R2 [Hydroxylamine hydrochloride solution R2].** 1044304.

2,5 г гидроксиламина гидрохлорида R растворяют в 4,5 мл горячей воды R, прибавляют 40 мл 96 % спирта R, 0,4 мл бромфенолового синего раствора R2 и достаточное количество 0,5 M раствора калия гидроксида спиртового до зеленовато-желтого окрашивания, доводят объем раствора 96 % спиртом R до 50,0 мл.

**Гидроксиламина раствор спиртовой [Hydroxylamine solution, alcoholic].** 1044301.

3,5 г гидроксиламина гидрохлорида R растворяют в 95 мл спирта (60 %, об/об) R, прибавляют 0,5 мл раствора 2 г/л метилового оранжевого R в спирте (60 %, об/об) R и достаточное количество 0,5 M раствора калия гидроксида в спирте (60 %, об/об) до получения четкого желтого окрашивания, доводят спиртом (60 %, об/об) R до объема 100 мл.



**Гидроксиламина раствор щелочной [Hydroxylamine solution, alkaline]. 1044302.**

Непосредственно перед использованием смешивают равные объёмы раствора 139 г/л гидроксиламина гидрохлорида *R* и раствора 150 г/л натрия гидроксида *R*.

**Гидроксиламина раствор щелочной R1 [Hydroxylamine solution, alkaline R1]. 1044303.**

*Раствор А.* 12,5 г гидроксиламина гидрохлорида *R* растворяют в метаноле *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

*Раствор В.* 12,5 г натрия гидроксида *R* растворяют в метаноле *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают равные объёмы растворов *A* и *B*.

**Гидроксиметилфурфураль [Hydroxymethylfurfural].**  $C_6H_6O_3$ . (М.м. 126,1). 1044400. [CAS: 67-47-0].

5-Гидроксиметилфурфураль.

Игольчатые кристаллы. Легко растворим в воде, ацетоне и 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 32 °С.

**Гидроксинафтолового синего натриевая соль [Hydroxynaphthol blue, sodium salt].**  $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{11}S_3$ . (М.м. 620). 1044500. [CAS: 63451-35-4].

Тринатрия 2,2'-дигидрокси-1,1'-азонафталин-3',4,6'-трисульфат.

**Гидроксипропил-β-циклодекстрин [Hydroxypropyl-β-cyclodextrin]. 1128600.** [CAS: 94035-02-6].

См. Гидроксипропилбетадекс (1804).

*pH* (2.2.3): от 5,0 до 7,5 для 20 г/л раствора.

**2-Гидроксипропилбетадекс для хроматографии [2-Hydroxypropylbetadex for chromatography]. 1146000.**

Бетациклодекстрин, модифицированный путем образования связей между (*R*) или (*RS*) группами пропиленоксида и гидроксильными группами.

**Гидроксихинолин [Hydroxyquinoline].**  $C_9H_7NO$ . (М.м. 145,2). 1044600. [CAS: 148-24-3].

8-Гидроксихинолин. Хинолин-8-ол.

Кристаллический порошок белого или желтоватого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, 96 % спирте и разведенных минеральных кислотах.

*Температура плавления:* около 75 °С.

*Сульфатная зола* (2.4.14): не более 0,05 %.

**12-Гидроксистеариновая кислота [12-Hydroxytearic acid].**  $C_{18}H_{36}O_3$ . (М.м. 300,5). 1099000.

[CAS: 106-14-9]. 12-Гидроксиоктадекановая кислота.

Порошок белого цвета.

*Температура плавления:* от 71 °С до 74 °С.

**5-Гидроксиурацил [5-Hydroxyuracil].**  $C_4H_4N_2O_3$ . (М.м. 128,1). 1044700. [CAS: 496-76-4]. Изобарбитуровая кислота. Пиримидин-2,4,5-триол.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета.

*Температура плавления:* около 310 °С с разложением.

*Хроматография.* Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Фторурацил* (0611); на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно с *R<sub>F</sub>* около 0,3.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Гидрохинон [Hydroquinone].**  $C_6H_6O_2$ . (М.м. 110,1). 1044100. [CAS: 123-31-9]. Бензол-1,4-диол.

Бесцветные или белого цвета, игольчатые, мелкие кристаллы, темнеющие под действием воздуха и света. Растворим в воде, 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 173 °С.

*Хранение:* в защищённом от света и воздуха месте.

**Гидрохинона раствор [Hydroquinone solution]. 1044101.**

0,5 г гидрохинона *R* растворяют в воде *R*, прибавляют 20 мкл серной кислоты *R* и разводят водой *R* до 50 мл.

**Гинзенозид Re [Ginsenoside Re].**  $C_{48}H_{82}O_{18}$ . (М.м. 947,2). 1157800. [CAS: 52286-59-6]. (3β,6α,12β)-20-(β-D-глюкопиранозилокси)-3,12-дигидроксидаммар-24-ен-6-ил 2-*O*-(6-дезоксид-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозид.

Бесцветное твердое вещество, растворим в воде, в 96 % спирте и в метаноле.

**Гинзенозид Rb1 [Ginsenoside Rb1].**  $C_{54}H_{92}O_{23} \cdot 3H_2O$ . (М.м. 1163). 1127500. [CAS: 41753-43-9]. (2*S*)-3β-ди-D-Глюкопиранозил-20-ди-D-глюкопиранозилпротопанаксодиол. (2*S*)-3β-[(2-*O*-β-D-Глюкопиранозил-β-D-глюкопиранозил)окси]-20-[(6-*O*-β-D-глюкопиранозил-β-D-глюкопиранозил)окси]-5α-даммар-24-ен-12β-ол. (2*S*)-3β-[(2-*O*-β-D-Глюкопиранозил-β-D-глюкопиранозил)окси]-20-[(6-*O*-β-D-глюкопиранозил-β-D-глюкопиранозил)окси]-4,4,8,14-тетраметил-18-нор-5α-холест-24-ен-12β-ол.

Бесцветное твердое вещество, растворим в воде, в безводном спирте и в метаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 11,3. Определение проводят в растворе с концентрацией 10 г/л в метаноле *R*.

*Температура плавления:* около 199 °С.

*Вода* (2.5.12): не более 6,8 %.

*Количественное определение.* Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Женьшеня корни* (1523).

*Испытуемый раствор.* Точно взвешенное количество гинзенозида *Rb1* (3,0 мг) растворяют в 10 мл метанола *R*.

*Содержание:* не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Гинзенозид Rf [Ginsenoside Rf].**  $C_{42}H_{72}O_{14} \cdot 2H_2O$ . (М.м. 837). 1127700. [52286-58-5]. (2*S*)-6-*O*-[β-D-Глюкопиранозил-(1→2)-β-D-глюкопиранозид]-даммар-24-ен-3β,6α,12β,20-тетрол.

Бесцветное твердое вещество, растворим в воде, в безводном спирте и в метаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 12,8. Определение проводят в растворе с концентрацией 10 г/л в метаноле *R*.

*Температура плавления:* около 198 °С.

**Гинзенозид Rg1 [Ginsenoside Rg1].**  $C_{42}H_{72}O_{14} \cdot 2H_2O$ . (М.м. 837). 1127600. [22427-39-0]. (2*S*)-6β-D-Глюкопиранозил-D-глюкопиранозилпротопанаксатриол. (2*S*)-6α,20-бис(β-D-Глюкопиранозилокси)-5α-даммар-24-ен-3β,12β-диол. (2*S*)-6α,20-бис(β-D-Глюкопиранозилокси)-4,4,8,14-тетраметил-18-нор-5α-холест-24-ен-3β,12β-диол.

Бесцветное твердое вещество, растворим в воде, в безводном спирте и в метаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 31,2. Определение проводят в растворе с концентрацией 10 г/л в метаноле *R*.

Температура плавления: от 188 °С до 191 °С.

Вода (2.5.12): не более 4,8 %.

**Количественное определение.** Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Женьшеня корня* (1523).

**Испытуемый раствор.** Точно взвешенное количество *гинсенозида Rg1* (3,0 мг) растворяют в 10 мл метанола *R*.

**Содержание:** не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Гинсенозид Rg2 [Ginsenoside Rg2].**  $C_{42}H_{72}O_{13}$ . (М.м. 785). 1182600. [CAS: 52286-74-5]. 3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,20-Тригироксидаммар-24-ен-6 $\alpha$ -ил-2-*O*-(6-деокси- $\alpha$ -L-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид.

**Гинсенозид Ro [Ginsenoside Ro].**  $C_{48}H_{76}O_{19}$ . (М.м. 957). 1205000. [CAS: 34367-04-9]. (3 $\beta$ )-28-( $\beta$ -D-Глюкопиранозилокси)-28-оксоолан-12-ен-3-ил 2-*O*- $\beta$ -D-глюкопиранозил- $\beta$ -D-глюкопиранозидуроновая кислота.

**Гиосциамин сульфат [Hyoscyamine sulphate].** 1044900. [CAS: 620-61-1].

См. Гиосциамин сульфат (0501).

**Гиосцина гидробромид [Hyoscine hydrobromide].** 1044800. [CAS: 6533-68-2].

См. Гиосцина гидробромид (0106).

**Гиперицин [Hypericin].**  $C_{30}H_{16}O_8$ . (М.м. 504,4). 1149800. [CAS: 548-04-9].

1,3,4,6,8,13-Гексагидрокси-10,11-диметил-фенантро[1,10,9,8-*opqra*]перилен-7,14-дион.

**Содержание:** не менее 85 %.

**Гиперозид [Hyperoside].**  $C_{21}H_{20}O_{12}$ . (М.м. 464,4). 1045000. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3- $\beta$ -D-галактопиранозилокси-5,7-дигидроксихромен-4-он.

Игольчатые кристаллы блёкло-жёлтого цвета. Растворим в метаноле.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Раствор в метаноле *R* имеет два максимума поглощения при длинах волн 257 нм и 359 нм.

**Гипоксантин [Hypoxanthine].**  $C_5H_4N_4O$ . (М.м. 136,1). 1045300. [CAS: 68-94-0]. 1*H*-Пурин-6-он.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде, растворим в разведенных кислотах и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов, разлагается, не плавясь, при температуре около 150 °С.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Меркаптопурин* (0096); на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Гипофосфита реактив [Hypophosphorous reagent].** 1045200.

10 г натрия гипофосфита *R* растворяют при слабом нагревании в 20 мл воды *R* и доводят объём раствора хлороводородной кислотой *R* до 100 мл, отстаивают и сливают или фильтруют через стекловату.

**Гистамина дигидрохлорид [Histamine dihydrochloride].** 1042800. [CAS: 56-92-8].

См. Гистамина дигидрохлорид (0143).

**Гистамина раствор [Histamine solution].** 1042901.

Раствор 9 г/л натрия хлорида *R*, содержащий 0,1 мкг/мл гистамина фосфата или гистамина дигидрохлорида в пересчете на гистамин-основание.

**Гистидин [Histidine].** 1187900. [CAS: 71-00-1].

(2*S*)-2-Амино-3-(1*H*-имидазол-4-ил)пропановая кислота.

**Гистидина гидрохлорид моногидрат [Histidine monohydrochloride].**  $C_6H_{10}ClN_3O_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 209,6). 1043000. [CAS: 123333-71-1]. (R*S*)-2-Амино-3-(имидазол-4-ил)пропионовой кислоты гидрохлорид моногидрат.

Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок. Растворим в воде.

**Температура плавления:** около 250 °С с разложением.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Гистамина дигидрохлорид* (0143); на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Гитоксин [Gitoxin].**  $C_{41}H_{64}O_{14}$ . (М.м. 781). 1040200. [CAS: 4562-36-1]. Гликозид *Digitalis purpurea* L. 3 $\beta$ -(*O*-2,6-Дидеокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,6-дидеокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-дидеокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозилокси)-14,16 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -кард-20(22)-енолид.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Практически нерастворим в воде и большинстве органических растворителей, растворим в пиридине.

$[\alpha]_D^{20}$ : от + 20° до + 24°. Определение проводят, используя раствор с концентрацией 5 г/л в смеси растворителей *хлороформ R* и *метанол R* (50:50).

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Наперстянки листья* (0117); на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Гликолевая кислота [Glycollic acid].**  $C_2H_4O_3$ .

(М.м. 76,0). 1040800. [CAS: 79-14-1]. 2-Гидроксиуксусная кислота.

Кристаллы. Растворима в воде, ацетоне, 96 % спирте и метаноле.

**Температура плавления:** около 80 °С.

**Глиоксаль гидроксианил [Glyoxalhydroxyanil].**  $C_{14}H_{12}N_2O_2$ . (М.м. 240,3). 1041000. [CAS: 1149-16-2]. Глиоксальбис(2-гидроксианил).

Кристаллы белые или практически белого цвета. Растворим в горячем 96 % спирте.

**Температура плавления:** около 200 °С.

**Глиоксалия раствор [Glyoxal solution].** 1098400. [CAS: 107-22-2].

Содержит около 40 % (м/м) глиоксалия.

**Количественное определение.** 1,000 г раствора глиоксалия помещают в колбу с притёртой стеклянной пробкой, прибавляют 20 мл раствора 70 г/л гидроксиламина гидрохлорида *R* и 50 мл воды *R*, выдерживают в течение 30 мин и титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида до перехода окраски от красной к зелёной, используя в

качестве индикатора 1 мл метилового красного смешанного раствора *R*. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 29,02 мг глиоксаля ( $C_2H_2O_2$ ).

**Глицерин (85 %) [Glycerol (85 per cent)].** 1040600.  
См. Глицерин (85 %) (0497).

**Глицерин (85 %) R1 [Glycerol (85 per cent) R1].** 1040601.

Соответствует требованиям, указанным в частной фармакопейной статье Глицерин 85 % (0497) и не должен содержать диэтиленгликоля при проведении испытания на примесь А и сопутствующие вещества как указано статье.

**Глицерин [Glycerol].** 1040500. [CAS: 56-81-5].  
См. Глицерин (0496).

**Глицерин R1 [Glycerol R1].** 1040501. Соответствует требованиям, указанным в частной фармакопейной статье Глицерин (0496), и не должен содержать диэтиленгликоля при проведении испытания на примесь А и сопутствующие вещества в указанной статье.

**Глицерин-1-деcanoат [Glycerol 1-decanoate].**  $C_{13}H_{26}O_4$ . (М.м. 246,3). 1169400. [CAS: 2277-23-8]. (2*RS*)-2,3-Дигидроксипропилдеcanoат.  $\alpha$ -Монокаприн. 1-Монодеcanoил-рацемат-глицерол.  
Содержание: около 99 %.

**Глицерин-1-октаноат [Glycerol 1-octanoate].**  $C_{11}H_{22}O_4$ . (М.м. 218,3). 1169500. [CAS: 502-54-5]. (2*RS*)-2,3-Дигидроксипропил-октаноат.  $\alpha$ -Монокаприлин. 1-Монооктаноил-рацемат-глицерол.  
Содержание: около 99 %.

**18 $\alpha$ -Глицирретовая кислота [18 $\alpha$ -Glycyrrhetic acid].**  $C_{30}H_{46}O_4$ . (М.м. 470,7). 1127900. [CAS: 1449-05-4]. (20 $\beta$ )-3 $\beta$ -Гидрокси-11-оксо-18 $\alpha$ -олеан-12-ен-29-овая кислота.

Белый или практически белый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в безводном спирте, умеренно растворим в метилен хлориде.

**Глицидол [Glycidol].**  $C_3H_6O_2$ . (М.м. 74,1). 1127800. [CAS: 556-52-5].

Слабо-вязкая жидкость, смешивается с водой.

$d_4^{20}$ : около 1,115.

$n_D^{20}$ : около 1,432.

**Глицин [Glycine].** 1040700. [CAS: 56-40-6].  
См. Глицин (0614).

**Глицирретовая кислота [Glycyrrhetic acid].**  $C_{30}H_{46}O_4$ . (М.м. 470,7). 1040900. [CAS: 471-53-4]. Глицирретиновая кислота. 12,13-Дидегидро-3 $\beta$ -гидрокси-11-оксоолеан-30-овая кислота.

Смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -глицирретовых кислот, в которой преобладает  $\beta$ -изомер.

Порошок от белого до желтовато-коричневатого цвета. Практически нерастворима в воде, растворима в безводном спирте и уксусной кислоте ледяной.

$[\alpha]_D^{20}$ : от + 145° до + 155°. Определение проводят, используя раствор с концентрацией 10,0 г/л в безводном спирте *R*.

**Хроматография.** Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF<sub>254</sub>*R*, суспензию которого готовят, используя раствор 0,25 % (об/об) фосфорной кислоты *R*. На хроматографическую пластинку наносят 5 мкл раствора 5 г/л глицирретовой кислоты в смеси равных объемов хлороформа *R* и метанола *R*. Хроматографируют в смеси растворителей метанол *R* – хлороформ *R* (5:95). Когда фронт растворителей пройдет 10 см, хроматограмму просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно обнаружиться темное пятно ( $R_F$  около 0,3), соответствующее  $\beta$ -глицирретовой кислоте, и меньшее пятно ( $R_F$  около 0,5), соответствующее  $\alpha$ -глицирретовой кислоте. Пластинку опрыскивают анисового альдегида раствором *R* и нагревают при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 10 мин. Оба пятна должны быть окрашены в синевато-фиолетовый цвет; между ними допускается наличие меньшего пятна синевато-фиолетового цвета.

**D-Глюкуроновая кислота [D-Glucuronic acid].**  $C_6H_{10}O_7$ . (М.м. 194,1). 1119700. [CAS: 6556-12-3].

Содержание: не менее 96,0 %, в пересчете на сухое вещество, высушенное под вакуумом (2.2.32).

Растворима в воде и 96 % спирте.

Обнаруживает мутаротацию:  $[\alpha]_D^{24} + 11,7^\circ \rightarrow + 36,3^\circ$ .

**Количественное определение.** 0,150 г растворяют при перемешивании в 50 мл метанола безводного *R* и титруют 0,1 *M* раствором тетрабутиламмония гидроксида потенциометрически (2.2.20), защищая раствор от воздействия углерода диоксида воздуха во время растворения и титрования.

1 мл 0,1 *M* раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 19,41 мг  $C_6H_{10}O_7$ .

**L-Глутатион, окисленный [L-Glutathione, oxidised].**  $C_{20}H_{32}N_6O_{12}S_2$ . (М.м. 612,6). 1158000. [CAS: 27025-41-8]. Бис(L- $\gamma$ -глутамил-L-цистеинилглицин)дисульфид.

**L-Глутамин [L-Glutamine].**  $C_5H_{10}N_2O_3$ . (М.м. 146,2). 1203700. [CAS: 56-85-9]. (S)-2,5-Диамино-5-оксопентановая кислота.

Белый кристаллический порошок.

Температура плавления: около 185 °C с разложением.

**Глутамил эндопептидаза для пептидного картирования [Glutamyl endopeptidase for peptide mapping].** 1173300. [CAS: 137010-42-5].

Эндопептидаза Glu-C высокой степени очистки из штамма *Staphylococcus aureus* V8 (EC 3,4.21,19).

**L- $\gamma$ -Глутамил-L-цистеин [L- $\gamma$ -Glutamyl-L-cysteine].**  $C_8H_{14}N_2O_5S$ . (М.м. 250,3). 1157900. [CAS: 636-58-8].

**Глутаминовая кислота [Glutamic acid].** 1040400. [CAS: 56-86-0].

См. Глутаминовая кислота (0750).

**Глутаровая кислота [Glutaric acid].**  $C_5H_8O_4$ . (М.м. 132,1). 1149700. [CAS: 110-94-1]. Пентандиовая кислота.

Белый или практически белый, кристаллический порошок.

**Глутаровый альдегид [Glutar aldehyde].**  $C_5H_8O_2$ . (М.м. 100,1). 1098300. [CAS: 111-30-8].

Маслянистая жидкость, растворим в воде.

$n_D^{25}$ : около 1,434.

Температура кипения: около 188 °С.

**Глюкоза [Glucose].** 1025700. [CAS: 50-99-7].

См. Глюкоза (0177).

**Глюкозамина гидрохлорид [Glucosamine hydrochloride].**  $C_6H_{14}ClNO_5$ . (М.м. 215,6). 1040300. [CAS: 66-84-2]. D-Глюкозамина гидрохлорид.

Кристаллы. Растворим в воде.

$[\alpha]_D^{20}$ : +100°, снижающееся до +47,5° через 30 минут.

Определение проводят, используя раствор с концентрацией 100 г/л в воде R.

**Гольмия (III) оксид [Holmium oxide].**  $Ho_2O_3$ .

(М.м. 377,9). 1043100. [CAS: 12055-62-8]. Дигольмия триоксид.

Порошок желтоватого цвета. Практически нерастворим в воде.

**Гольмия перхлората раствор [Holmium perchlorate solution].** 1043101.

Раствор 40 г/л гольмия (III) оксида R в растворе 141 г/л ( $HClO_4$ ) хлорной кислоты R.

**Гомоориентин [Homoorientin].**  $C_{21}H_{20}O_{11}$ .

(М.м. 448,4). 1189500. [CAS: 4261-42-1]. 2-(3,4-Дигидрокси-фенил)-6-β-D-глюкопиранозил-5,7-дигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он. Изоориентин. Лютеолин-6-C-глюкозид.

**DL-Гомоцистеин [DL-Homocysteine].**  $C_4H_9NO_2S$ . (М.м. 135,2). 1136100. [CAS: 454-29-5]. (2R)-2-Амино-4-сульфанилбутановая кислота.

Белый или практически белый, кристаллический порошок.

Температура плавления: около 232 °С.

**L-Гомоцистеина тиолактона гидрохлорид [L-Homocysteine thiolactone hydrochloride].**  $C_4H_8ClNOS$ .

(М.м. 153,6). 1136200. [CAS: 31828-68-9]. (3S)-3-Амино-дигидротиофен-2(3H)-он гидрохлорид.

Белый или практически белый, кристаллический порошок.

Температура плавления: около 202 °С.

**Гонадотропин хорионический [Gonadotrophin, chorionic].** 1041100. [CAS: 9002-61-3].

См. Хорионический гонадотропин (0498).

**Грамин [Gramine].**  $C_{11}H_{14}N_2$ . (М.м. 174,2). 1189400. [CAS: 87-52-5]. 1-(1H-Индол-3-ил)-N,N-диметилметанамин.

Хлопья. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте, мало растворим в ацетоне.

Температура плавления: от 132 °С до 134 °С.

**Гуанидина гидрохлорид [Guanidine hydrochloride].**  $CH_5N_3HCl$ . (М.м. 95,5). 1098500. [CAS: 50-01-1].

Кристаллический порошок. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

**Гуанин [Guanine].**  $C_5H_5N_5O$ . (М.м. 151,1). 1041600. [CAS: 73-40-5]. 2-Амино-1,7-дигидро-6H-пурин-6-он.

Аморфный порошок белый или практически белого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, растворим в растворах аммиака и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Гуммиарабик [Acacia].** 1000100.

См. Гуммиарабик (0307).

**Гуммиарабика раствор [Acacia solution].** 1000101.

100 г гуммиарабика R растворяют в 1000 мл воды R при перемешивании механической мешалкой в течение 2 ч. Центрифугируют с ускорением около 2000 g в течение 30 мин до получения прозрачного раствора.

Хранение: в полиэтиленовых контейнерах вместимостью около 250 мл при температуре от 0 °С до -20 °С.

**Даидзеин [Daidzein].**  $C_{15}H_{10}O_4$ . (М.м. 254,2). 1178400. [CAS: 486-66-8]. 7-Гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

**Даидзин [Daidzin].**  $C_{21}H_{20}O_9$ . (М.м. 416,4). 1178300. [CAS: 552-66-9]. Даидзеин-7-O-глюкозид. 7-(β-D-Глюкопиранозилокси)-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

**Дантрон [Dantron].**  $C_{14}H_8O_4$ . (М.м. 240,2). 1024500. [CAS: 117-10-2]. 1,8-Дигидроксиантрахинон. 1,8-дигидроксиантрацен-9,10-дион.

Кристаллический порошок оранжевого цвета, практически нерастворимый в воде, мало растворимый в 96 % спирте, растворимый в растворах щелочных гидроксидов.

Температура плавления: около 195 °С.

**o,p'-ДДД [o,p'-DDD].**  $C_{14}H_{10}Cl_4$ . (М.м. 320,0). 1125200. [CAS: 53-19-0]. 1-(2-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**o,p'-ДДЕ [o,p'-DDE].**  $C_{14}H_8Cl_4$ . (М.м. 318,0). 1125400. [CAS: 3424-82-6]. 1-(2-Хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтилен.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**o,p'-ДДТ [o,p'-DDT].**  $C_{14}H_9Cl_5$ . (М.м. 354,5). 1125600. [CAS: 789-02-6]. 1-(2-Хлорофенил)-1-(4-хлорофенил)-2,2,2-трихлорэтан.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**p,p'-ДДД [p,p'-DDD].**  $C_{14}H_{10}Cl_4$ . (М.м. 320,0). 1125300. [CAS: 72-54-8]. 1,1-Бис(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан.

Температура кипения: около 193 °С.

Температура плавления: около 109 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**p,p'-ДДЕ [p,p'-DDE].**  $C_{14}H_8Cl_4$ . (М.м. 318,0). 1125500. [CAS: 72-55-9]. 1,1-Бис(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан.

Температура кипения: от 316 °С до 317 °С.

Температура плавления: от 88 °С до 89 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

***n,n'*-ДДТ [*p,p'*-DDT]**.  $C_{14}H_9Cl_5$ . (М.м. 354,5). 1125700. [CAS: 50-29-3]. 1,1-Бис(4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан.

Температура кипения: около 260 °С.

Температура плавления: от 108 °С до 109 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Дегидрокостус лактона [Dehydrocostus lactone]**.  $C_{15}H_{18}O_2$ . (М.м. 230,3). 1194700. [CAS: 477-43-0]. (3a*S*,6a*R*,9a*R*,9b*S*)-3,6,9-Триметилендекагидроазулено [4,5-*b*]фуран-2(3*H*)-он.

**Дезметилмизонидазол [Desmethylnisonidazole]**.  $C_6H_9N_3O_4$ . (М.м. 187,2). 1185600. [CAS: 13551-92-3].

((2*RS*)-3-(2-Нитро-1*H*-имидазол-1-ил)пропан-1,2-диол.

Содержание: не менее 95 %.

Порошок желтого цвета.

**2'-Дезоксиуридин [2'-Deoxyuridine]**.  $C_9H_{12}N_2O_5$ . (М.м. 228,2). 1024800. [CAS: 951-78-0]. 1-(2-Дезокси-β-*D*-эритро-пентофуранозил)-1*H*,3*H*-пиримидин-2,4-дион.

Температура плавления: около 165 °С.

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей Йодоксиуридин (0669): наносят 5 мкл раствора 0,25 г/л; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**2-Дезокси-D-рибоза [2-Deoxy-D-ribose]**.  $C_5H_{10}O_4$ . (М.м. 134,1). 1163900. [CAS: 533-67-5]. Тиминоза. 2-Дезокси-D-эритро-пентоза.

**4-Дезоксипиридоксина гидрохлорид [4-Desoxy pyridoxine hydrochloride]**.  $C_8H_{12}NO_2Cl$ . (М.м. 189,6). 1175500. [CAS: 148-51-6]. 5-(Гидроксиметил)-2,4-диметилпиридин-3-ол.

**Дейтерированная уксусная кислота [Deuterated acetic acid]**.  $C_2^2H_4O_2$ . (М.м. 64,1). 1101100. [CAS: 1186-52-3]. Тетрадейтероуксусная кислота. Уксусная- $d_3$  кислота-*d*.

Степень дейтерирования: не менее 99,7 %.

$d_{20}^{20}$ : около 1,12.

$n_D^{20}$ : около 1,368.

Температура кипения: около 115 °С.

Температура плавления: около 16 °С.

**Дейтерированный ацетон [Deuterated acetone]**.  $C_3^2H_6O$ . (М.м. 64,1). 1024900. [CAS: 666-52-4]. Ацетон- $d_6$ . ( $^2H_6$ )-Ацетон.

Степень дейтерирования: не менее 99,5 %.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой, диметилформамидом, безводным спиртом и метанолом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,87.

$n_D^{20}$ : около 1,357.

Температура кипения: около 55 °С.

Вода и дейтерия оксид: не более 0,1 %.

**Дейтерированный ацетонитрил [Deuterated acetonitrile]**.  $C_2^2H_3N$ . (М.м. 44,1). 1173100. [CAS: 2206-26-0].

Степень дейтерирования: не менее 99,8 %.

Бесцветная, прозрачная жидкость, смешивается с водой, в ацетоном и с метанолом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,78.

$n_D^{20}$ : около 1,344.

**Дейтерированный диметилсульфоксид [Deuterated dimethyl sulphoxide]**.  $C_2^2H_6OS$ . (М.м. 84,2). 1025100. [CAS: 2206-27-1]. ( $^2H_6$ )-Диметилсульфоксид. Диметилсульфоксид- $d_6$ .

Степень дейтерирования: не менее 99,8 %.

Вязкая, практически бесцветная, сильно гигроскопичная жидкость. Растворим в воде, ацетоне, безводном спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 1,18.

Температура плавления: около 20 °С.

Вода и дейтерия оксид: не более 0,1 %.

Хранение: в герметичной таре.

**Дейтерированный метанол [Deuterated methanol]**.  $C^2H_4O$ . (М.м. 36,1). 1025200. [CAS: 811-98-3]. ( $^2H$ )-Метанол. Метанол-*d*.

Степень дейтерирования: не менее 99,8 %.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96 % спиртом и метилхлоридом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,888.

$n_D^{20}$ : около 1,326.

Температура кипения: 65,4 °С.

**Дейтерированный натрия триметилсилилпропионат [Deuterated sodium trimethylsilylpropionate]**.  $C_6H_9^2H_4NaO_2Si$ . (М.м. 172,3). 1179100. [CAS: 24493-21-8]. Натрия 3-(триметилсилил)(2,2,3,3- $^2H_4$ )пропионат. TSP- $d_4$ .

Степень дейтерирования: не менее 98 %.

Белый или практически белый порошок.

**Дейтерированный хлороформ [Deuterated chloroform]**.  $C^2HCl_3$ . (М.м. 120,4). 1025000. [CAS: 865-49-6]. ( $^2H$ )-Хлороформ. Хлороформ-*d*.

Степень дейтерирования: не менее 99,7 %.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с ацетоном, 96 % спиртом и эфиром. Может быть стабилизирован серебряной фольгой.

$d_{20}^{20}$ : около 1,51.

$n_D^{20}$ : около 1,445.

Температура кипения: около 60 °С.

Вода и дейтерия оксид: не более 0,05 %.

**Дейтерия оксид [Deuterium oxide]**.  $^2H_2O$ . (М.м. 20,03). 1025300. [CAS: 7789-20-0]. Вода дейтерированная.

Степень дейтерирования: не менее 99,7 %.

$d_{20}^{20}$ : около 1,11.

$n_D^{20}$ : около 1,328.

Температура кипения: около 101 °С.

**Дейтерия оксид R1 [Deuterium oxide R1]**.  $^2H_2O$ . (М.м. 20,03). 1025301. [CAS: 7789-20-0]. Вода дейтерированная.

Степень дейтерирования: не менее 99,95 %.

**Дейтерия хлорид [Deuterium chloride]**.  $^2HCl$ . (М.м. 37,47). 1178800. [CAS: 7698-05-7]. Дейтерированная хлороводородная кислота.

Газ.

Степень дейтерирования: не менее 99 %.

*Предостережение:* токсичен.

**Дейтерия хлорида раствор [Deuterium chloride solution]. 1178801.**

Смешивают 1 мл дейтерия хлорид *R* (38 % м/м) с 5 мл дейтерия оксида *R*.

**Декан [Decane].**  $C_{10}H_{22}$ . (М.м. 142,3). 1024600. [CAS: 124-18-5].

Бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде.

$n_D^{20}$ : около 1,411.

Температура кипения: около 174 °С.

**Деканаль [Decanal].**  $C_{10}H_{20}O$ . (М.м. 156,3). 1149200. [CAS: 112-31-2]. Дециловый альдегид.

Маслянистая, бесцветная жидкость, практически нерастворим в воде.

Деканаль, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Масло апельсина сладкого (1811).

*Содержание:* не менее 97 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Деканол [Decanol].**  $C_{10}H_{22}O$ . (М.м. 158,3). 1024700. [CAS: 112-30-1]. 1-Деканол.

Вязкая жидкость, затвердевающая при температуре 6 °С. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$n_D^{20}$ : около 1,436.

Температура кипения: около 230 °С.

**Декстран поперечно-сшитый для хроматографии R2 [Dextran for chromatography, cross-linked R2]. 1025500.**

Гранулы шарообразной формы, пригодны для разделения пептидов и белков с молекулярными массами от  $15 \times 10^2$  до  $30 \times 10^3$ . Сухие гранулы имеют диаметр от 20 мкм до 80 мкм.

**Декстран поперечно-сшитый для хроматографии R3 [Dextran for chromatography, cross-linked R3]. 1025600.**

Гранулы шарообразной формы пригодны для разделения пептидов и белков, с молекулярными массами от  $4 \times 10^3$  до  $15 \times 10^4$ . Сухие гранулы имеют диаметр от 40 мкм до 120 мкм.

**Декстран синий 2000 [Blue dextran 2000]. 1011700.** [CAS: 9049-32-5].

Готовят из декстрана со средней молекулярной массой  $2 \times 10^6$ , введением полициклического хромофора, окрашивающего вещество в синий цвет. Степень замещения 0,017. Высушивают при замораживании.

Быстро и полностью растворяется в воде *R* и водных солевых растворах.

*Оптическая плотность* (2.2.25). Раствор 1 г/л в фосфатном буферном растворе pH 7,0 *R* имеет максимум поглощения при длине волны 280 нм.

**Декстроза [Dextrose]. 1025700.** [CAS: 50-99-7].

См. Глюкоза *R*.

**Дельтаметрин [Deltamethrin].**  $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$ . (М.м. 505,2). 1125800. [CAS: 52918-63-5].

Температура кипения: около 300 °С.

Температура плавления: около 98 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Демеклоциклина гидрохлорид [Demeclocycline hydrochloride]. 1145600.**

См. Демеклоциклина гидрохлорид (0176).

**Деметилфлумазенил [Demethylflumazenil].**

$C_{14}H_{12}FN_3O_3$ . (М.м. 289,3). 1149300. [CAS: 79089-72-8].

Этил-8-фторо-6-оксо-5,6-дигидро-4H-имидазол[1,5-a][1,4]бензодиазепин-3-карбоксилат.

Бесцветные игольчатые кристаллы, растворим в диметилсульфоксиде и в горячем метаноле.

Температура плавления: около 288 °С.

**14-деокси-11,12-дидегидроандрографолид [14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide].**  $C_{20}H_{28}O_4$ . (М.м. 332,4). 1198300. [CAS: 42895-58-9]. 3-[(1E)-2-[(1R,4aS,5R,6R,8aR)-6-гидрокси-5-(гидроксиметил)-5,8а-диметил-2-метилендекагидро-нафталин-1-ил]этилен]фуран-2(5H)-он.

**Ди(2-этилгексил)фталат [Di(2-ethylhexyl)phthalate].**  $C_{24}H_{38}O_4$ . (М.м. 390,5). 1028100. Ди(2-этилгексил)бензол-1,2-дикарбоксилат.

Прозрачная, маслянистая жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в органических растворителях.

$n_D^{20}$ : около 0,98.

$n_D^{20}$ : около 1,486.

Вязкость (2.2.9): около 80 мПа·сек.

**Ди(октадецил)-3,3'-тиодипропионат [Diocetadecyl 3,3'-thiodipropionate].**  $C_{42}H_{82}O_4S$ . (М.м. 683). 1031900. [CAS: 693-36-7].

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в ацетоне, 96 % спирте и петролейном эфире.

Температура плавления: от 58 °С до 67 °С.

**Ди-*n*-октилфталат. [Di-*n*-octyl phthalate].**  $C_{24}H_{38}O_4$ . (М.м. 390,6). 1203500. [CAS: 117-84-0]. Диоктилбензол-1,2-дикарбоксилат.

Бесцветная вязкая жидкость, не растворимая в воде.

Плотность: около 0,98 г/мл (20 °С).

**Диазинон [Diazinon].**  $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$ . (М.м. 304,3). 1125900. [CAS: 333-41-5].

Температура кипения: около 306 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в изооктане).

**Диазобензолсульфоновой кислоты раствор R1 [Diazobenzenesulphonic acid solution R1]. 1026500.**

0,9 г сульфаниловой кислоты *R* растворяют в смеси 30 мл хлороводородной кислоты разведенной *R* и 70 мл воды *R*. К 3 мл полученного раствора прибавляют 3 мл раствора 50 г/л натрия нитрита *R*. Охлаждают в ледяной бане в течение 5 мин, затем прибавляют 12 мл раствора натрия нитрита, снова охлаждают и доводят водой *R*

до объёма 100 мл. Реактив помещают в ледяную баню. Готовят непосредственно перед использованием, выдерживая в ледяной бане в течение 15 минут.

**1,2-Диамино-4,5-метилendioксибензол дигидрохлорид** [1,2-Diamino-4,5-methylenedioxy-benzene dihydrochloride].  $C_7H_{10}Cl_2N_2O_2$ . (М.м. 225,1). 1020100. [CAS: 81864-15-5]. 2H-1,3-бензодиоксол-5,6-диамин дигидрохлорид.

Содержание: не менее 99 % (ВЭЖХ).

**Диаммония 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфонат)** [Diammonium 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonate)].  $C_{18}H_{24}N_6O_6S_4$ . (М.м. 548,7). 1153000. [CAS: 30931-67-0]. ABTS. Диаммония 2,2'-(диазанедилиден)бис[3-этил-2,3-дигидробензотиазол-6-сульфонат].

Хромогенный субстрат, пригодный для иммуноферментного твердофазного анализа.

Зелёные таблетки, легко растворим в воде.

pH (2.2.3): от 4,2 до 5,8 для раствора с концентрацией 0,1 г/л.

**3,3'-Диаминобензидина тетрагидрохлорид** [3,3'-Diaminobenzidine tetrahydrochloride].  $C_{12}H_{18}Cl_4N_4 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 396,1). 1098000. [CAS: 7411-49-6]. 3,3',4,4'-Дифенилтетрамин.

Порошок практически белого или слегка розового цвета. Растворим в воде.

Температура плавления: около 280 °С с разложением.

**Диатомовая земля** [Diatomaceous earth]. 1025900. [CAS: 91053-39-3].

Мелкий гранулированный порошок белого или практически белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически нерастворим в воде, 96 % спирте.

Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении  $\times 500$ .

**Диатомовая земля для газовой хроматографии** [Diatomaceous earth for gas chromatography]. 1026000.

Мелкий гранулированный порошок белого или практически белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически нерастворим в воде, 96 % спирте. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении  $\times 500$ . Очищают посредством обработки хлороводородной кислотой R и промыванием водой R.

Размер частиц: на сите № 180 должно оставаться не более 5 % и не более 10 % должно проходить через сито № 125.

**Диатомовая земля для газовой хроматографии R1** [Diatomaceous earth for gas chromatography R1]. 1026100.

Мелкий гранулированный порошок белого или практически белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически нерастворим в воде, 96 % спирте. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении  $\times 500$ . Очищают посредством обработки хлороводородной кислотой R и промыванием водой R.

Размер частиц. На сите № 250 должно оставаться не более 5 % и не более 10 % должно проходить через сито № 180.

**Диатомовая земля для газовой хроматографии R2** [Diatomaceous earth for gas chromatography R2]. 1026200.

Мелкий гранулированный порошок белого или практически белого цвета, с удельной площадью поверхности около 0,5 м<sup>2</sup>/г, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически нерастворим в воде, 96 % спирте. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении  $\times 500$ . Очищают посредством обработки хлороводородной кислотой R и промыванием водой R.

Размер частиц. На сите № 180 должно оставаться не более 5 %. Не более 10 % должно проходить через сито № 125.

**Диатомовая земля силанизированная для газовой хроматографии** [Diatomaceous earth for gas chromatography, silanised]. 1026300.

Диатомовая земля для газовой хроматографии R, силанизированная диметилдихлорсиланом или другими подходящими силанизирующими реагентами.

**Диатомовая земля силанизированная для газовой хроматографии R1** [Diatomaceous earth for gas chromatography, silanised R1]. 1026400.

Получают из измельченного красного огнеупорного кирпича и силанизируют диметилдихлорсиланом или другими подходящими силанизирующими реагентами. Очищают посредством обработки хлороводородной кислотой R и промыванием водой R.

**Дибромметан** [Dibromomethane].  $CH_2Br_2$ . (М.м. 173,8). 1195500. [CAS: 74-95-3].

Бесцветная жидкость, мало растворимая в воде.

Температура кипения: около 96 °С.

**Дибутиламин** [Dibutylamine].  $C_8H_{19}N$ . (М.м. 129,3). 1126000. [CAS: 111-92-2]. N-Бутилбутан-1-амин.

Бесцветная жидкость.

$n_D^{20}$ : около 1,417.

Температура кипения: около 159 °С.

**Дибутиламмония фосфат для образования ионных пар** [Dibutylammonium phosphate for ion-pairing]. 1168800.

Бесцветный раствор ди-н-бутиламина с концентрацией от 10 % до 15 % (об/об) и фосфорной кислоты с концентрацией от 12 % до 17 % (об/об) в воде, пригодный для ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Дибутиловый эфир** [Dibutyl ether].  $C_8H_{18}O$ . (М.м. 130,2). 1026700. [CAS: 142-96-1].

Бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с безводным спиртом и эфиром.

$d_{20}^{20}$ : около 0,77.

$n_D^{20}$ : около 1,399.

Не перегоняют, если дибутиловый эфир не выдерживает испытания на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл крахмала раствора с калия йодидом R помещают в цилиндр с притёртой стеклянной пробкой, вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, полностью заполняют испытуемым эфиром, закрывают

пробкой и перемешивают. Выдерживают в тёмном месте в течение 30 мин; не должно появляться окрашивание.

На этикетке указывают название и концентрацию любого добавленного стабилизатора.

**Дибутилфталат [Dibutyl phthalate].**  $C_{16}H_{22}O_4$ .

(М.м. 278,3). 1026800. [CAS: 84-74-2]. Дибутилбензол-1,2-дикарбоксилат.

Прозрачная, бесцветная или слабо окрашенная маслянистая жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с ацетоном, 96 % спиртом и эфиром.

$d_{20}^{20}$ : от 1,043 до 1,048.

$n_D^{20}$ : от 1,490 до 1,495.

**Диванадия (V) оксид [Divanadium pentoxide].**  $V_2O_5$ .

(М.м. 181,9). 1034000. [CAS: 1314-62-1]. Ванадиевый ангидрид.

Содержание: не менее 98,5 %.

Порошок от жёлто-коричневого до ржаво-коричневого цвета. Мало растворим в воде, растворим в концентрированных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием солей.

**Прозрачность.** 1 г ванадия (V) оксида нагревают с 10 мл *серной кислоты R* в течение 30 мин, охлаждают и доводят объём раствора той же кислотой до 10 мл. Раствор должен быть прозрачным (2.2.1).

**Чувствительность к водорода пероксиду.** 1,0 мл раствора, приготовленного для испытания на прозрачность, осторожно доводят *водой R* до объёма 50,0 мл (испытываемый раствор). К 0,5 мл испытываемого раствора прибавляют 0,1 мл раствора 0,1 г/л ( $H_2O_2$ ) *водорода пероксида раствора разведённого R*. Полученный раствор должен иметь чётко выраженную оранжевую окраску в сравнении с окраской контрольного раствора, приготовленного из 0,5 мл испытываемого раствора и 0,1 мл *воды R*. Оранжевое окрашивание испытываемого раствора должно перейти в оранжево-жёлтое после прибавления 0,4 мл раствора 0,1 г/л ( $H_2O_2$ ) *водорода пероксида раствора разведённого R*.

**Потеря в массе после прокаливания.** Не более 1,0 %.

Определение проводят в пробе массой 1,00 г при температуре  $(700 \pm 50)^\circ C$ .

**Количественное определение.** 0,200 г ванадия (V) оксида растворяют при нагревании в 20 мл раствора 70 % (м/м) *серной кислоты R*, прибавляют 100 мл *воды R* и 0,02 М раствора калия перманганата до красноватого окрашивания. Избыток калия перманганата обесцвечивают прибавлением раствора 30 г/л *натрия нитрита R*, затем прибавляют 5 г *мочевины R* и 80 мл раствора 70 % (м/м) *серной кислоты R*, охлаждают и немедленно титруют 0,1 М раствором железа сульфата до зеленовато-красного окрашивания, используя в качестве индикатора 0,1 мл *ферроина R*.

1 мл 0,1 М раствора железа сульфата соответствует 9,095 мг  $V_2O_5$ .

**Диванадия (V) оксида раствор в серной кислоте [Divanadium pentoxide solution in sulphuric acid].** 1034001.

0,2 г диванадия (V) оксида *R* растворяют в 4 мл *серной кислоты R* и доводят объём раствора *водой R* до 100 мл.

**Дигидрокапсаин [Dihydrocapsaicin].**  $C_{18}H_{29}NO_3$ . (М.м. 307,4). 1148100. [CAS: 19408-84-5]. *N*-[(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метил]-8-метилнонанамид.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, практически нерастворим в холодной воде, легко растворим в безводном спирте.

**10,11-Дигидрокарбамазепин [10,11-Dihydrocarbamazepine].**  $C_{15}H_{14}N_2O$ . (М.м. 238,3). 1028900.

[CAS: 3564-73-6]. 10,11-Дигидро-5*H*-дибензо[*b,f*]азепин-5-карбоксамид.

Температура плавления: от  $205^\circ C$  до  $210^\circ C$ .

**Дигидрокарвон [Dihydrocarvone].**  $C_{10}H_{16}O$ .

(М.м. 152,2). 1160900. [CAS: 7764-50-3]. *n*-Мент-8-ен-2-он. 2-Метил-5-(1-метилэтинил)циклогексанон.

**Дигидрокарвон, используемый в газовой хроматографии,** должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Газовая хроматография (2.2.28) в соответствии с испытанием на хроматографический профиль в частной фармакопейной статье *Масло тмина (1817)*.

Содержание рассчитывают методом внутренней нормализации:

- главный компонент (*транс*-дигидрокарвон): не менее 70 %;

- сумма *цис*- и *транс*-дигидрокарвона: не менее 98 %.

**2,5-Дигидроксибензойная кислота [2,5-Dihydroxybenzoic acid].**  $C_7H_6O_4$ . (М.м. 154,1). 1148200.

[CAS: 490-79-9]. Гентизиновая кислота.

Светло-жёлтые кристаллы.

Температура плавления: около  $200^\circ C$ .

**Дигидроксинафталин [Dihydroxynaphthalene].** 1029000. [CAS: 132-86-5].

См. 1,3-Дигидроксинафталин *R*.

**1,3-Дигидроксинафталин [1,3-Dihydroxynaphthalene].**  $C_{10}H_8O_2$ . (М.м. 160,2). 1029000. [CAS: 132-86-5]. Нафталин-1,3-диол.

Кристаллический порошок, обычно коричневатого фиолетового цвета. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

Температура плавления: около  $125^\circ C$ .

**2,7-Дигидроксинафталин [2,7-Dihydroxynaphthalene].**  $C_{10}H_8O_2$ . (М.м. 160,2). 1029100. [CAS: 582-17-2]. Нафталин-2,7-диол.

Игольчатые кристаллы. Растворим в воде и 96 % спирте.

Температура плавления: около  $190^\circ C$ .

**2,7-Дигидроксинафталина раствор [2,7-Dihydroxynaphthalene solution].** 1029101.

10 мг 2,7-дигидроксинафталина *R* растворяют в 100 мл *серной кислоты R* и выдерживают до обесцвечивания.

Хранение: использовать в течение 2 суток.

**5,7-Дигидрокси-4-метилкумарин [5,7-Dihydroxy-4-methylcoumarin].**  $C_{10}H_8O_4$ . (М.м. 192,2). 1149400.

[CAS: 2107-76-8]. 5,7-Дигидрокси-4-метил-2*H*-1-бензопиран-2-он.

Лёгкий желтоватый порошок, практически нерастворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.



Температура плавления: от 295 °С до 303 °С.

**Дигитоксин [Digitoxin]**. 1028800. [CAS: 71-63-6].  
См. Дигитоксин (0078).

**Дигитонин [Digitonin]**.  $C_{56}H_{92}O_{29}$ . (М.м. 1229). 1028700. [CAS: 11024-24-1]. 3β-[*O*-β-D-Глюкопиранозил-(1→3)-*O*-β-D-галактопиранозил-(1→2)-*O*-[β-D-ксилопиранозил-(1→3)]-*O*-β-D-галактопиранозил-(1→4)-*O*-β-D-галактопиранозилокси]-(25*R*)-5α-спиростан-2α,15β-диол.

Кристаллы. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в безводном спирте, мало растворим в 96 % спирте.

**Диглицин [Diglycine]**.  $C_4H_8N_2O_3$ . (М.м. 132,1). 1191700. [CAS: 556-50-3]. 2-[(2-Аминоацетил)амино]уксусная кислота. Глицилглицин.

**Дигоксин [Digoxin]**. 1203400.  
См. Дигоксин (0079).

**Дидодецил-3,3'-тиодипропионат [Didodecyl 3,3'-thiodipropionate]**.  $C_{30}H_{58}O_4S$ . (М.м. 514,8). 1027700. [CAS: 123-28-4].

Кристаллический порошок белого цвета. Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне и петролейном эфире, мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 39 °С.

**Дидокозагексаеноин [Didocosahehexaenoin]**.  $C_{47}H_{68}O_5$ . (М.м. 713,0). 1142700. [CAS: 88315-12-2]. Диглицерид докозагексаеновой кислоты (C22:6). Глицерина дидокозагексаеноат. (*all-Z*)-Докозагексаеновой кислоты диэфир с пропан-1,2,3-триолом.

**Диизобутилкетон [Di-isobutylketone]**.  $C_9H_{18}O$ . (М.м. 142,2). 1029200. [CAS: 108-83-8].

Прозрачная, бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.

$n_D^{20}$ : около 1,414.

Температура кипения: около 168 °С.

**Диизопропиловый эфир [Di-isopropyl ether]**.  $C_6H_{14}O$ . (М.м. 102,2). 1029300. [CAS: 108-20-3].

Прозрачная, бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом и эфиром.

$d_{20}^{20}$ : от 0,723 до 0,728.

Температура кипения: от 67 °С до 69 °С.

Не перегоняют, если диизопропиловый эфир не выдерживает испытания на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл крахмала раствора с калия йодидом *R* помещают в цилиндр с притёртой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, полностью заполняют испытуемым эфиром, закрывают пробкой и перемешивают. Выдерживают в тёмном месте в течение 30 мин. Не должно появляться окрашивание.

На этикетке указывают название и концентрацию любого добавленного стабилизатора.

Хранение: в защищённом от света месте.

***N,N'*-Диизопропилэтилендиамин [*N,N'*-Diisopropylethylenediamine]**.  $C_8H_{20}N_2$ . (М.м. 144,3). 1140600. [CAS: 4013-94-9]. *N,N'*-Бис(1-метилэтил)-1,2-этандин.

Бесцветная или жёлтоватая, вызывающая коррозию, легковоспламеняющаяся, гигроскопичная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,798.

$n_D^{20}$ : около 1,429.

Температура кипения: около 170 °С

***N,N*-Диизопропилэтиламин [*N,N*-Diisopropylethylamine]**.  $C_8H_{19}N$ . (М.м. 129,2). 1204600. [CAS: 7087-68-5]. *N*-этил-*N*-(пропан-2-ил)пропан-2-амин. *N*-этилдиизопропиламин.

Прозрачная, бесцветная или светло-жёлтая жидкость.

Температура кипения: 127 °С.

**5,7-Дийодхинолин-8-ол [5,7-Diiodoquinolin-8-ol]**.  $C_9H_5I_2NO$ . (М.м. 397,0). 1157100. [CAS: 83-73-8].

5,7-Дийодоксин.

Жёлтовато-коричневый порошок, умеренно растворим в ацетоне и в 96 % спирте.

Содержание: не менее 95,0 %  $C_9H_5I_2NO$ .

**Дикалия гидрофосфат [Dipotassium hydrogen phosphate]**.  $K_2HPO_4$ . (М.м. 174,2). 1033000. [CAS: 7758-11-4].

Кристаллический порошок белого цвета, гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Хранение: в герметичной таре.

**Дикалия гидрофосфата тригидрат [Dipotassium hydrogen phosphate trihydrate]**.  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ .

(М.м. 228,2). 1157600. [CAS: 16788-57-1].

Бесцветный или белый или практически белый порошок, или кристаллы, легко растворим в воде.

**Дикалия сульфат [Dipotassium sulfate]**.  $K_2SO_4$ . (М.м. 174,3). 1033100. [CAS: 7778-80-5].

Бесцветные кристаллы, растворим в воде.

**Дикарбоксидина гидрохлорид [Dicarboxidine hydrochloride]**.  $C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_6$ . (М.м. 461,3). 1026900.

[CAS: 56455-90-4]. Дигидрохлорид 4,4'-[(4,4'-диаминобифенил-3,3'-диил)диокси]дибутановая кислота.

**3,4-диметокси-*L*-фенилаланин [3,4-Dimethoxy-*L*-phenylalanine]**.  $C_{11}H_{15}NO_4$ . (М.м. 225,2). 1191800.

[CAS: 32161-30-1]. (2*S*)-2-амино-3-(3,4-диметоксифенил)пропановая кислота.

Содержание: не менее 95 %.

Белый или практически белый порошок.

**4,4'-Диметоксибензофенон [4,4'-Dimethoxybenzophenone]**.  $C_{15}H_{14}O_3$ . (М.м. 242,3). 1126300.

[CAS: 90-96-0]. Бис(4-Метоксифенил)метанон.

Белый или практически белый порошок, практически нерастворим в воде и мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 142 °С.

**Диметикон [Dimeticone]**. 1105400. [CAS: 9006-65-9].  
См. Диметикон (0138).

**Диметил-β-циклодекстрин [Dimethyl-β-cyclodextrin]**.  $C_{56}H_{98}O_{35}$ . (М.м. 1331). 1169100. [CAS: 51166-71-3].

Гептакис (2,6-ди-*O*-метил)цикломальтогептаноэ. Циклогептакис-(1→4)-(2,6-ди-*O*-метил-α-*D*-глюкопиранозил). 2<sup>A</sup>,2<sup>B</sup>,2<sup>C</sup>,2<sup>D</sup>,2<sup>E</sup>,2<sup>F</sup>,2<sup>G</sup>,6<sup>A</sup>,6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>D</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>,6<sup>G</sup>-Тетрадека-*O*-метил-β-циклодекстрин.

Белый или практически белый порошок.

**Диметиламин [Dimethylamine].**  $C_2H_7N$ . (М.м. 45,08). 1168900. [CAS: 124-40-3]. *N*-метилметанамин. Бесцветный, огнеопасный газ. Температура кипения: около 7 °С. Температура плавления: около - 92,2 °С.

**Диметиламина раствор [Dimethylamine solution].** 1168901. 400 г/л раствора диметиламина *R*. Бесцветный, прозрачный раствор. Плотность: около 0,89. Температура кипения: около 54 °С. Температура плавления: около - 37 °С.

**Диметиламинобензальдегид [Dimethylaminobenzaldehyde].**  $C_9H_{11}NO$ . (М.м. 149,2). 1029800. [CAS: 100-10-7]. 4-Диметиламинобензальдегид. Кристаллы белого или желтовато-белого цвета. Растворим в 96 % спирте и разведенных кислотах. Температура плавления: около 74 °С.

**Диметиламинобензальдегида раствор R1 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R1].** 1029801. 0,2 г диметиламинобензальдегида *R* растворяют в 20 мл 96 % спирта *R*, прибавляют 0,5 мл хлороводородной кислоты *R*, полученный раствор встряхивают с углем активированным *R* и фильтруют. Окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски йода раствора *R3*. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Диметиламинобензальдегида раствор R2 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R2].** 1029802. 0,2 г диметиламинобензальдегида *R* растворяют без нагревания в смеси 4,5 мл воды *R* и 5,5 мл хлороводородной кислоты *R*. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Диметиламинобензальдегида раствор R6 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R6].** 1029803. 0,125 г диметиламинобензальдегида *R* растворяют в охлажденной смеси 35 мл воды *R* и 65 мл серной кислоты *R*, прибавляют 0,1 мл раствора 50 г/л железа (III) хлорида *R*.

Перед использованием выдерживают 24 ч в защищенном от света месте.

**Хранение:** при хранении при комнатной температуре использовать в течение 1 недели; при хранении в холодильнике использовать в течение нескольких месяцев.

**Диметиламинобензальдегида раствор R7 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R7].** 1029804. 1,0 г диметиламинобензальдегида *R* растворяют в 50 мл хлороводородной кислоты *R* и прибавляют 50 мл 96 % спирта.

**Хранение:** в защищенном от света месте. Срок годности 1 мес.

**Диметиламинобензальдегида раствор R8 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R8].** 1029805. 0,25 г диметиламинобензальдегида *R* растворяют в смеси 5 г фосфорной кислоты *R*, 45 г воды *R* и 50 г уксусной кислоты безводной *R*.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Диметиламинобензальдегида раствор R9 [Dimethylaminobenzaldehyde solution R9].** 1029806. 1,0 г диметиламинобензальдегида *R* растворяют в 3,5 мл хлорной кислоты (600 г/л  $HClO_4$ ) и медленно добавляют 6,5 мл 2-пропанола *R*.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**4-Диметиламинокоричный альдегид [4-Dimethylaminocinnamaldehyde].**  $C_{11}H_{13}NO$ . (М.м. 175,2). 1029900. [CAS: 6203-18-5]. 3-(4-Диметил-аминофенил)проп-2-еналь.

Кристаллы или порошок от оранжевого до оранжево-коричневого цвета. Чувствителен к свету. Температура плавления: около 138 °С.

**4-Диметиламинокоричного альдегида раствор [4-Dimethylaminocinnamaldehyde solution].** 1029901. 2 г 4-диметиламинокоричного альдегида *R* растворяют в смеси 100 мл хлороводородной *R1* и 100 мл безводного спирта *R*.

Непосредственно перед использованием раствор разводят безводным спиртом *R* в 4 раза.

**Диметиламинонафталинсульфонил хлорид [Dimethylaminonaphthalenesulphonyl chloride].**  $C_{12}H_{12}ClNO_2S$ . (М.м. 269,8). 1030000. [CAS: 605-65-2]. 5-Диметиламино-1-нафталинсульфонил хлорид.

Кристаллический порошок желтого цвета. Мало растворим в воде, растворим в метаноле. Температура плавления: около 70 °С.

**2-(Диметиламино)тиоацетида гидрохлорид [2-(Dimethylamino)thioacetamide hydrochloride].**  $C_4H_{11}ClN_2S$ . (М.м. 154,7). 1181800. [CAS: 27366-72-9].

**3-Диметиламинофенол [3-Dimethylaminophenol].**  $C_8H_{11}NO$ . (М.м. 137,2). 1156500. [CAS: 99-07-0]. 3-(Диметиламино)фенол.

Серый порошок, мало растворим в воде. Температура плавления: около 80 °С.

**2-(Диметиламино)этилметакрилат [2-(Dimethylamino)ethyl methacrylate].**  $C_8H_{15}NO_2$ . (М.м. 157,2). 1147200. [CAS: 2867-47-2]. 2-(Диметиламино)этил 2-метилпропеноат.

$d_4^{20}$ : около 0,930. Температура кипения: около 187 °С.

**Диметиламиноэтанол [Dimethylaminoethanol].**  $C_4H_{11}NO$ . (М.м. 89,1). 1195600. [CAS: 108-01-0]. 2-(диметиламино)1-этанол.

Бесцветная или слегка желтая жидкость, смешивается с водой. Температура кипения: около 135 °С.

**Диметиланилин [Dimethylaniline].** 1030100. [CAS: 121-69-7].

См. *N,N*-Диметиланилин *R*.

***N,N*-Диметиланилин [Dimethylaniline].**  $C_8H_{11}N$ . (М.м. 121,2). 1030100. [CAS: 121-69-7].

Прозрачная, маслянистая жидкость. Свежеперегнанный - практически бесцветный, при хранении темнеет до красновато-коричневого цвета. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

$n_D^{20}$ : около 1,558.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 192 °C до 194 °C; должно перегоняться не менее 95 %.

**2,3-Диметиланилин [2,3-Dimethylaniline].**  $C_8H_{11}N$ . (М.м. 121,2). 1105300. [CAS: 87-59-2]. 2,3-Ксилидин.

Жидкость желтоватого цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : от 0,993 до 0,995.

$n_D^{20}$ : около 1,569.

Температура кипения: около 224 °C.

**2,6-Диметиланилин [2,6-Dimethylaniline].**  $C_8H_{11}N$ . (М.м. 121,2). 1030200. [CAS: 87-62-7]. 2,6-Ксилидин.

Бесцветная жидкость, умеренно растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,98.

**2,6-Диметиланилина гидрохлорид [2,6-Dimethylaniline hydrochloride].**  $C_8H_{12}ClN$ . (М.м. 157,6). 1169000. [CAS: 21436-98-6]. 2,6-Диметилбензоламида гидрохлорид. 2,6-Ксилидина гидрохлорид.

Содержание: не менее 98,0 %.

**Диметилацетамид [Dimethylacetamide].**  $C_4H_9NO$ . (М.м. 87,1). 1029700. [CAS: 127-19-5]. *N,N*-Диметилацетамид.

Содержание: не менее 99,5 %.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и большинством органических растворителей.

$d_{20}^{20}$ : около 0,94.

$n_D^{20}$ : около 1,437.

Температура кипения: около 165 °C.

**Диметилглиоксим [Dimethylglyoxime].**  $C_4H_8N_2O_2$ . (М.м. 116,1). 1030400. [CAS: 95-45-4]. 2,3-Бутандион-диоксим.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Практически нерастворим в холодной воде, очень мало растворим в кипящей воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 240 °C с разложением.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,05 %.

**Диметилдециламин [Dimethyldecylamine].**  $C_{12}H_{27}N$ . (М.м. 185,4). 1113500. [CAS: 1120-24-7]. *N,N*-Диметилдециламин.

Содержание: не менее 98,0 % (м/м).

Температура кипения: около 234 °C.

**Диметилкарбонат [Dimethylcarbonate].**  $C_3H_6O_3$ . (М.м. 90,1). 1119300. [CAS: 616-38-6]. Диметиловый эфир угольной кислоты.

Жидкость, нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_4^{17}$ : около 1,065.

$n_D^{20}$ : около 1,368.

Температура кипения: около 90 °C.

***N,N*-Диметилоктиламин [N,N-Dimethyloctylamine].**  $C_{10}H_{23}N$ . (М.м. 157,3). 1030500. [CAS: 7378-99-6]. Октилдиметиламин.

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,765.

$n_D^{20}$ : около 1,424.

Температура кипения: около 195 °C.

**Диметилпиперазин [Dimethylpiperazine].**  $C_6H_{14}N_2$ . (М.м. 114,2). 1030700. [CAS: 106-58-1]. 1,4-Диметилпиперазин.

Бесцветная жидкость, смешивается с водой и с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,85.

$n_D^{20}$ : около 1,446.

Температура кипения: около 131 °C.

**Диметилстеариламид [Dimethylstearamide].**  $C_{20}H_{41}NO$ . (М.м. 311,6). 1030800. *N,N*-Диметилстеариламид.

Твердая масса белого или практически белого цвета. Растворим в большинстве органических растворителей, включая ацетон.

Температура плавления: около 51 °C.

**Диметилстеариламид [Dimethylstearylamide].** 1030800.

См. Диметилстеариламид R.

**Диметилсульфоксид [Dimethyl sulphoxide].** (М.м. 78,1). 1029500. [CAS: 67-68-5].

См. Диметилсульфоксид (0763).

Диметилсульфоксид, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 1,00 при 262 нм, 0,46 при 270 нм, 0,16 при 290 нм, 0,01 при 340 нм и более длинных волнах, определяемых с использованием воды R в качестве компенсационной жидкости не более.

**Диметилсульфоксид R1 [Dimethyl sulphoxide R1].** 1029501.

Содержание: не менее 99,7 %. Определяют методом газовой хроматографии.

**Диметилсульфоксид R2. [Dimethyl sulfoxide R2].** 1029502.

Содержание: не менее 99,9 %, при определении методом газовой хроматографии.

Остаток после выпаривания: не более 0,0005 %.

Вода (2.5.32): не более 0,005 %.

**Диметилсульфон [Dimethyl sulphone].**  $C_2H_6O_2S$ . (М.м. 94,1). 1030900. [CAS: 67-71-0].

Белый и практически белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и 96 % спирте.

Температура плавления: от 108 °C до 110 °C.

***N,N*-Диметил-L-фенилаланин [N,N-Dimethyl-L-phenylalanine].**  $C_{11}H_{15}NO_2$ . (М.м. 193,2). 1164000. [CAS: 17469-89-5]. (2S)-2-(Диметиламино)-3-фенилпропановая кислота.

Температура плавления: около 226 °C.

**2,5-Диметилфенол [2,5-Dimethylphenol].**  $C_8H_{10}O$ . (М.м. 122,2). 1162300. [CAS: 95-87-4]. *m*-Ксиленол.

Белые или практически белые кристаллы.

**2,6-Диметилфенол [2,6-Dimethylphenol].**  $C_8H_{10}O$ . (М.м. 122,2). 1030600. [CAS: 576-26-1].

Бесцветные игольчатые кристаллы. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура кипения: около 203 °С.

Температура плавления: от 46 °С до 48 °С.

**3,4-Диметилфенол [3,4-Dimethylphenol].**  $C_8H_{10}O$ . (М.м. 122,2). 1098100. [CAS: 95-65-8].

Кристаллы белого или практически белого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура кипения: около 226 °С.

Температура плавления: от 25 °С до 27 °С.

**Диметилформамид [Dimethylformamide].**  $C_3H_7NO$ . (М.м. 73,1). 1030300. [CAS: 68-12-2].

Прозрачная, бесцветная, жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 0,949 до 0,952.

Температура кипения: около 153 °С.

Вода (2.5.12). Не более 0,1 %.

***N,N*-Диметилформамида диметилацеталь [*N,N*-Dimethylformamide dimethylacetal].**  $C_5H_{13}NO_2$ . (М.м. 119,2). 1140700. [CAS: 4637-24-5]. 1,1-Диметокситриметиламин.

Бесцветная, прозрачная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,896.

$n_D^{20}$ : около 1,396.

Температура кипения: около 103 °С.

**Диметилформамида диэтилацеталь [Dimethylformamide diethylacetal].**  $C_7H_{17}NO_2$ . (М.м. 147,2). 1113600. [CAS: 1188-33-6]. *N,N*-диметилформамида диэтилацеталь.

$n_D^{20}$ : около 1,40.

Температура кипения: от 128 °С до 130 °С.

**1,1-диметилэтилметилловый эфир R1 [1,1-Dimethylethyl methyl ether R1].**  $C_5H_{12}O$ . (М.м. 88,1). 1126400. [CAS: 1634-04-4]. 2-Метокси-2-метилпропана. *трет*-бутилметилловый эфир.

Содержание: не менее 99,5 %.

$d_{20}^{20}$ : около 0,741.

$n_D^{20}$ : около 1,369.

Температура кипения: около 55 °С.

**1,1-Диметилэтиламин [1,1-Dimethylethylamine].**  $C_4H_{11}N$ . (М.м. 73,1). 1100900. [CAS: 75-64-9]. 2-Амино-2-метилпропан. *трет*-Бутиламин.

Жидкость. Смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,694.

$n_D^{20}$ : около 1,378.

Температура кипения: около 46 °С.

**1,1-Диметилэтилметилловый эфир [1,1-Dimethylethyl methyl ether].**  $C_5H_{12}O$ . (М.м. 88,1). 1013900. [CAS: 1634-04-4]. 2-Метокси-2-метилпропан. *трет*-Бутил метилловый эфир.

Бесцветная, прозрачная, легковоспламеняющаяся жидкость.

$n_D^{20}$ : около 1,376.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,30 при 240 нм, 0,10 при 255 нм, 0,01 при 280 нм, определяемых с использованием воды R в качестве компенсационной жидкости.

**1,3-Диметил-2-имидазолидинон [1,3-Dimethyl-2-imidazolidinone].**  $C_5H_{10}N_2O$ . (М.м. 114,2). 1135400.

[CAS: 80-73-9]. *N,N'*-Диметилэтиленмочевина.

$n_D^{20}$ : около 1,4720.

Температура кипения: около 224 °С.

**2,4-Диметил-6-трет-бутилфенол [2,4-Dimethyl-6-tert-butylphenol].**  $C_{12}H_{18}O$ . (М.м. 178,3). 1126500. [CAS: 1879-09-0].

**Диметоксипропан [Dimethoxypropane].**  $C_3H_{12}O_2$ . (М.м. 104,1). 1105200. [CAS: 77-76-9]. 2,2-Диметоксипропан.

Бесцветная жидкость, разлагается под действием влажного воздуха или воды.

$d_{20}^{20}$ : около 0,847.

$n_D^{20}$ : около 1,378.

Температура кипения: около 83 °С.

**Димидия бромид [Dimidium bromide].**  $C_{20}H_{18}BrN_3$ . (М.м. 380,3). 1031100. [CAS: 518-67-2]. 3,8-Диамино-5-метил-6-фенилфенантридиния бромид.

Кристаллы тёмно-красного цвета. Мало растворим в воде при температуре 20 °С, умеренно растворим в воде при температуре 60 °С и 96 % спирте.

**Димидия бромида и сульфанового синего смешанный раствор [Dimidium bromide-sulphan blue mixed solution].** 1031101.

Отдельно растворяют 0,5 г димидия бромида R и 0,25 г сульфанового синего R в 30 мл горячей смеси растворителей безводный спирт R – вода R (1:9) и перемешивают. Оба раствора смешивают и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 250 мл. 20 мл полученного раствора смешивают с 20 мл раствора 14,0 % (об/об) серной кислоты R, предварительно разведенной примерно 250 мл воды R, доводят водой R до 500 мл.

Хранение: в защищенном от света месте.

**Динатрия арсенат [Disodium arsenate].**  $Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$ . (М.м. 312,0). 1102500.

[CAS: 10048-95-0]. Динатрия гидроарсенат гептагидрат.

Двухосновный арсенат натрия.

Кристаллы, выветривающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в глицерине, мало растворим в 96 % спирте. Водный раствор имеет щелочную реакцию по лакмусу.

$d_{20}^{20}$ : около 1,87.

Температура плавления: около 57 °С (при быстром нагревании).

**Динатрия бичинхонинат [Disodium bichinchoninate].**  $C_{20}H_{10}N_2Na_2O_4$ . (М.м. 388,3). 1126600. [CAS: 979-88-4].

Динатрий 2,2'-бихинолин-4-4'-дикарбоксилат.

**Динатрия гидрофосфат безводный [Disodiumhydrogenphosphate, anhydrous].**  $Na_2HPO_4$ . (М.м. 142,0). 1033400. [CAS: 7558-79-4].

**Динатрия гидрофосфат дигидрат [Disodium hydrogen phosphate dihydrate].** 1033500. [CAS: 10028-24-7].

См. Динатрия гидрофосфат дигидрат (0602).

**Динатрия гидрофосфат додекагидрат [Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate].** 1033300.

[CAS: 10039-32-4].

См. *Динатрия фосфат додекагидрат* (0118).

**Динатрия гидрофосфата раствор [Disodium hydrogen phosphate solution]. 1033301.**

Раствор 90 г/л *динатрия гидрофосфат додекагидрата R*.

**Динатрия гидроцитрат [Disodium hydrogen citrate].**  $C_6H_6Na_2O_7 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ . (М.м. 263,1). 1033200.

[CAS: 144-33-2]. Натрия цитрат кислый. Динатрия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат кислый сесквигидрат.

Порошок белого цвета. Растворим менее чем в 2 частях воды, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Динатрия тетраборат [Disodium tetraborate]. 1033600.** [CAS: 1303-96-4].

См. *Бура* (0013).

**Динитробензоилхлорид [Dinitrobenzoyl chloride].**  $C_7H_3ClN_2O_5$ . (М.м. 230,6). 1031400. [CAS: 99-33-2]. 3,5-Динитробензоилхлорид.

Полупрозрачный, желтый или зеленовато-желтый порошок или желтоватые кристаллы, растворим в ацетоне и в толуоле.

Температура плавления: около 68 °С.

Испытание на пригодность. К 1 мл безводного спирта *R* прибавляют 0,1 г *динитробензоил хлорида R* и 0,05 мл *разбавленной серной кислоты R* и кипятят в течение 30 мин с обратным холодильником. После выпаривания на водяной бане к остатку прибавляют 5 мл *гептана R* и нагревают до кипения. Фильтруют горячий раствор. Кристаллы, образовавшиеся при комнатной температуре, промывают небольшим количеством *гептана R* и сушат в эксикаторе. Температура плавления кристаллов (2.2.14) от 94 °С до 95 °С.

**Динитробензойная кислота [Dinitrobenzoic acid].**  $C_7H_4N_2O_6$ . (М.м. 212,1). 1031300. [CAS: 99-34-3]. 3,5-Динитробензойная кислота.

Кристаллы практически бесцветные. Мало растворима в воде, очень легко растворима в 96 % спирте.

Температура плавления: около 206 °С.

**Динитробензойной кислоты раствор [Dinitrobenzoic acid solution]. 1031301.**

Раствор 20 г/л *динитробензойной кислоты R* в 96 % спирте *R*.

**Динитробензол [Dinitrobenzene].**  $C_6H_4N_2O_4$ . (М.м. 168,1). 1031200. [CAS: 99-65-0]. 1,3-Динитробензол.

Кристаллический порошок или кристаллы желтоватого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 90 °С.

**Динитробензола раствор [Dinitrobenzene solution]. 1031201.**

Раствор 10 г/л *динитробензола R* в 96 % спирте *R*.

**Динитрофенилгидразин [Dinitrophenylhydrazine].**  $C_6H_6N_4O_4$ . (М.м. 198,1). 1031500. [CAS: 119-26-6]. 2,4-Динитрофенилгидразин.

Кристаллы красновато-оранжевого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 203 °С (метод мгновенного плавления).

**Динитрофенилгидразина сернокислый раствор [Dinitrophenylhydrazine-sulphuric acid solution]. 1031503.**

1,5 г *динитрофенилгидразина R* растворяют в 50 мл 20 % (об/об) раствора *серной кислоты R*. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Динитрофенилгидразина уксуснохлороводородный раствор [Dinitrophenylhydrazine-acetohydrochloric solution]. 1031501.**

0,2 г *динитрофенилгидразина R* растворяют в 20 мл *метанола R*, прибавляют 80 мл смеси равных объёмов *уксусной кислоты R* и *хлороводородной кислоты R1* и перемешивают. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Динитрофенилгидразина хлороводородный раствор [Dinitrophenylhydrazine-hydrochloric solution]. 1031502.**

0,50 г *динитрофенилгидразина R* растворяют при нагревании в *хлороводородной кислоте разведённой R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл, охлаждают и фильтруют. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Дионилфталат [Dinonyl phthalate].**  $C_{26}H_{42}O_4$ . (М.м. 418,6). 1031600. [CAS: 28553-12-0].

Бесцветная или светло-жёлтого цвета вязкая жидкость.

$d_{20}^{20}$ : от 0,97 до 0,98.

$n_D^{20}$ : от 1,482 до 1,489.

*Кислотность*. 5,0 г встряхивают с 25 мл *воды R* в течение 1 мин. После разделения слоев отделяют водный слой, прибавляют 0,1 мл *фенолфталеина раствора R*; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0,3 мл 0,1 М *раствора натрия гидроксида* (0,05 % в пересчёте на фталевую кислоту).

*Вода* (2.5.12): не более 0,1 %.

**Диоксан [Dioxan].**  $C_8H_8O_2$ . (М.м. 88,1). 1032000. [CAS: 123-91-1]. 1,4-Диоксан.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой и большинством органических растворителей.

$d_{20}^{20}$ : около 1,03.

Температура затвердевания (2.2.18). От 9 °С до 11 °С.

*Вода* (2.5.12): не более 0,5 %.

Не перегоняют, если диоксан не выдерживает испытания на пероксиды.

*Пероксиды*. 8 мл *крахмала раствора с калия йодидом R* помещают в цилиндр с притёртой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, заполняют полностью диоксаном и перемешивают. Выдерживают в тёмном месте в течение 30 минут. Не должно обнаруживаться окрашивания.

*Диоксан, используемый для жидкостной сцинтилляции*, должен быть соответствующей степени чистоты.

**Диоксана исходный раствор [Dioxan stock solution]. 1032001.**

1,00 г *диоксана R* растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл

полученного раствора доводят *водой R* до объёма 50,0 мл (1,0 мг/мл).

**Диоксана раствор [Dioxan solution]. 1032002.**

50,0 мл диоксана исходного раствора *R* доводят *водой R* до объёма 100,0 мл (0,5 мг/мл диоксана).

**Диоксана раствор R1 [Dioxan solution R1]. 1032003.**

10,0 мл диоксана раствора *R* доводят *водой R* до объёма 50,0 мл (0,1 мг/мл диоксана).

**Диоксана раствор R2 [Dioxan solution R2]. 1032004.**

2,0 мл диоксана раствора *R* доводят *водой R* до объёма 50,0 мл (0,02 мг/мл диоксана).

**Диоктадецил дисульфид [Diocetadecyl disulphide].**  $C_{36}H_{74}S_2$ . (М.м. 571,1). 1031700. [CAS: 2500-88-1].

Белый или практически белый порошок, практически нерастворим в воде.

Температура плавления: 53 °C до 58 °C.

**2,2'-Ди(октадецилокси)-5,5'-спироби(1,3,2-диоксафосфорин-ан) [2,2'-Di(octadecyloxy)-5,5'-spirobi(1,3,2-dioxaphosphorin-ane)].**  $C_{41}H_{82}O_6P_2$ . (М.м. 733). 1031800.

Твердое воскообразное вещество белого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в растворах гидрокарбонатов.

Температура плавления: от 40 °C до 70 °C.

**2,2'-Дипиридиламин [2,2'-Dipyridylamine].**  $C_{10}H_9N_3$ . (М.м. 171,2). 1157700. [CAS: 1202-34-2]. *N*-(Пиридин-2-ил)пиридин-2-амин.

Температура плавления: около 95 °C.

**Диталимфос [Ditalimphos].**  $C_{12}H_{14}NO_4PS$ . (М.м. 299,3). 1126700. [CAS: 5131-24-8]. *O,O*-Диэтил(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2*H*-изоиндол-2-ил)фосфонотионат.

Очень мало растворим в воде, в этилацетате и в безводном спирте.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца.

**Дитизон [Dithizone].**  $C_{13}H_{12}N_4S$ . (М.м. 256,3). 1033900. [CAS: 60-10-6]. 1,5-Дифенилтиокарбазон.

Порошок голубовато-чёрного или коричневатого-чёрного или чёрного цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Дитизон R1 [Dithizone R1].**  $C_{13}H_{12}N_4S$ . (М.м. 256,3). 1105500. [CAS: 60-10-6]. 1,5-Дифенилтиокарбазон.

Содержание: не менее 98,0 %.

Порошок синевато-чёрного или коричневатого-чёрного или чёрного цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Дитизона раствор [Dithizone solution]. 1033901.**

Раствор 0,5 г/л дитизона *R* в хлороформе *R*. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Дитизона раствор R2 [Dithizone solution R2].** 1033903.

40,0 мг дитизона *R* растворяют в хлороформе *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до

100,0 мл. 30,0 мл полученного раствора доводят хлороформом *R* до объёма 100,0 мл.

**Количественное определение.** Количество ртути (II) хлорида *R*, эквивалентное 0,1354 г  $HgCl_2$ , растворяют в смеси равных объёмов *серной кислоты разведенной R* и *воды R* и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объёмов *серной кислоты разведенной R* и *воды R* до объёма 100,0 мл (раствор содержит 20 ppm Hg). 1,0 мл полученного раствора помещают в длительную воронку, прибавляют 50 мл *серной кислоты разведенной R*, 140 мл *воды R* и 10 мл раствора 200 г/л гидроксиламина гидрохлорида *R*. Титруют приготовленным раствором дитизона; после каждого прибавления титранта смесь встряхивают 20 раз, к концу титрования смесь оставляют для разделения слоёв, затем отбрасывают хлороформный слой и продолжают титровать до голубовато-зелёного окрашивания. Количество ртути (Э) в мг, эквивалентное содержанию дитизона в 1 мл раствора, вычисляют из уравнения  $20/V$ , где  $V$  - объём раствора дитизона, израсходованный на титрование, в мл.

**Дитиол [Dithiol].**  $C_7H_8S_2$ . (М.м. 156,3). 1033800. [CAS: 496-74-2]. Толуол-3,4-дитиол. 4-Метилбензол-1,2-дитиол.

Кристаллы белого цвета, гигроскопичны. Растворим в метаноле и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 30 °C.

Хранение: в герметичной таре.

**Дитиола реактив [Dithiol reagent]. 1033801.**

К 1 г дитиола *R* прибавляют 2 мл *тиогликолевой кислоты R* и доводят раствором 20 г/л *натрия гидроксида R* до объёма 250 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**5,5'-Дитиобис(2-нитробензойная кислота) [5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)].**  $C_{14}H_8N_2O_8S_2$ . (М.м. 396,4). 1097300. [CAS: 69-78-3]. 3-Карбокси-4-нитрофенилди-сульфид. Реактив Эльмана. DTNB.

Порошок жёлтого цвета. Умеренно растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 242 °C.

**Дитиотреитол [Dithiothreitol].**  $C_4H_{10}O_2S_2$ .

(М.м. 154,2). 1098200. [CAS: 27565-41-9] *трео*-1,4-Димеркаптобутан-2,3-диол.

Игольчатые, слабо гигроскопичные кристаллы. Легко растворим в воде, ацетоне и безводном спирте.

Хранение: в герметичной таре.

**Дитиоэритриол [Dithioerythritol].**  $C_4H_{10}O_2S_2$ .

(М.м. 154,3). 1187500. [CAS: 6892-68-8]. (2*R*,3*S*)-1,4-Дисульфанилбутан-2,3-диол. DTE.

Температура плавления: около 83 °C.

**Дифениламин [Diphenylamine].**  $C_{12}H_{11}N$ .

(М.м. 169,2). 1032100. [CAS: 122-39-4].

Белые или практически белые кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 55 °C.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Дифениламина раствор [Diphenylamine solution].** 1032101.

Раствор 1 г/л дифениламин *R* в серной кислоте *R*.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Дифениламина раствор R1 [Diphenylamine solution R1].** 1032102.

Раствор 10 г/л дифениламин *R* в серной кислоте *R*.

Раствор должен быть бесцветным.

**Дифениламина раствор R2 [Diphenylamine solution R2].** 1032103.

1 г дифениламина *R* растворяют в 100 мл уксусной кислоты ледяной *R* и прибавляют 2,75 мл серной кислоты *R*. Раствор используют немедленно.

**Дифенилантрацен [Diphenylanthracene].** C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>. (М.м. 330,4). 1032200. [CAS: 1499-10-1]. 9,10-Дифенилантрацен.

Жёлтоватый или жёлтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде.

Температура плавления: около 248 °С.

**Дифенилбензидин [Diphenylbenzidine].** C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 336,4). 1032300. [CAS: 531-91-9]. *N,N'*-Дифенилбензидин. *N,N'*-Дифенилбифенил-4,4'-диамин.

Кристаллический порошок белого или слабо-серого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в ацетоне и 96 % спирте.

Температура плавления: около 248 °С.

**Нитраты.** 8 мг растворяют в охлаждённой смеси 5 мл воды *R* и 45 мл серной кислоты, не содержащей азота, *R*; полученный раствор должен быть бесцветным или слегка голубоватого цвета.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Дифенилборной кислоты аминоэтиловый эфир [Diphenylboric acid aminoethyl ester].** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BN<sub>2</sub>O. (М.м. 225,1). 1032400. [CAS: 524-95-8].

Белый или слегка желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 193 °С.

**1,2-Дифенилгидразин [1,2-Diphenylhydrazine].** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 184,3). 1140800. [CAS: 122-66-7]. Гидразобензол. 1,2-Дифенилдиазин.

Оранжевый порошок.

Температура плавления: около 125 °С.

**2,2-Дифенилглицин [2,2-Diphenylglycine].** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>. (М.м. 227,26). 1174300. [CAS: 3060-50-2]. Амино(дифенил)уксусная кислота.

**Дифенилкарбазид [Diphenylcarbazide].** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. (М.м. 242,3). 1032500. [CAS: 140-22-7]. 1,5-Дифенилкарбондигидразид.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета, постепенно розовеет на воздухе. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, 96 % спирте и уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления: около 170 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). не более 0,1 %.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Дифенилкарбазида раствор [Diphenylcarbazide solution].** 1032501.

0,2 г дифенилкарбазида *R* растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной *R* и доводят объём раствора безводным спиртом *R* до 100 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Дифенилкарбазон [Diphenylcarbazone].** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. (М.м. 240,3). 1032600. [CAS: 538-62-5]. 1,5-Дифенилкарбазон.

Кристаллический порошок оранжево-жёлтого цвета. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 157 °С с разложением.

**Дифенилкарбазон-ртутный реактив [Diphenylcarbazone mercuric reagent].** 1032601.

Раствор *A*. 0,1 г дифенилкарбазона *R* растворяют в безводном спирте *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор *B*. 1 г ртути (II) хлорида *R* растворяют в безводном спирте *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл.

Смешивают равные объёмы растворов *A* и *B*.

**Дифенилметанол [Diphenylmethanol].** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O. (М.м. 184,2). 1145700. [CAS: 91-01-0]. Бензгидрол.

Белый или практически белый, кристаллический порошок.

Температура плавления: около 66 °С.

**Дифенилоксазол [Diphenyloxazole].** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO. (М.м. 221,3). 1032700. [CAS: 92-71-7]. 2,5-Дифенилоксазол.

Белый или практически белый порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, умеренно растворим в диоксане и уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления: около 70 °С.

*A*<sub>1</sub><sup>1%</sup>: около 1260. Определение проводят при длине волны 305 нм, используя в качестве растворителя метанол *R*.

Дифенилоксазол, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

**Дифенилфенилен оксида полимер [Diphenylphenylene oxide polymer].** 1032800.

Полимер 2,6-дифенил-*n*-фениленоксида. Пористые гранулы шарообразной формы, белого или практически белого цвета; размер гранул указывают в испытаниях, в которых они используются.

**Дифлубензурон [Diflubenzuron].** C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 310,7). 1180000. [CAS: 35367-38-5]. 1-(4-Хлорофенил)-3-(2,6-дифторбензоил)мочевина.

Бесцветные или белые или практически белые кристаллы. Практически нерастворим в воде, легко растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим в ацетоне.

Температура плавления: от 230 °С до 232 °С.

**3,5-Дихлоранилин [3,5-Dichloroaniline].** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>N. (М.м. 162,0). 1177800. [CAS: 626-43-7]. 3,5-Дихлорфениламин.

Температура плавления: от 46 °С до 52 °С.

**Дихлорбензол [Dichlorobenzene].** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>.

(М.м. 147,0). 1027100. [CAS: 95-50-1]. 1,2-Дихлорбензол.

Бесцветная маслянистая жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в безводном спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 1,31.

Температура кипения: около 180 °С.

**2,4-Дихлорбензойная кислота (2,4-Dichlorobenzoic acid).**  $C_7H_4Cl_2O_2$ . (М.м. 191,0). 1185700. [CAS: 50-84-0].

Порошок бледно бежевого цвета.

Температура плавления: около 160 °С.

**5,7-Дихлорохинолин-8-ол [5,7-Dichloroquinolin-8-ol].**  $C_9H_5Cl_2NO$ . (М.м. 214,1). 1157000. [CAS: 773-76-2].

5,7-Дихлорооксин.

Желтый кристаллический порошок, растворим в ацетоне, мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 179 °С.

Содержание: не менее 95,0 %.

**(S)-3,5-Дихлоро-2,6-дигидрокси-N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]бензамида гидробромид [(S)-3,5-Dichloro-2,6-dihydroxy-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]benzamide hydrobromide].**  $C_{14}H_{19}BrCl_2N_2O_3$ . (М.м. 414,1). 1142600. [CAS: 113310-88-6].

Белый или практически белый, кристаллический порошок.

$[\alpha]_D^{22}$ : +11,4.

Определение проводят в безводном спирте R с концентрацией раствора 15,0 г/л.

Температура плавления: около 212 °С.

**Дихлоруксусная кислота [Dichloroacetic acid].**  $C_2H_2Cl_2O_2$ . (М.м. 128,9). 1027000. [CAS: 79-43-6].

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96 % спиртом и эфиром.

$d_{20}^{20}$ : около 1,566.

$n_D^{20}$ : около 1,466.

Температура кипения: около 193 °С.

**Дихлоруксусной кислоты раствор [Dichloroacetic acid solution].** 1027001.

67 мл дихлоруксусной кислоты R доводят водой R до 300 мл и нейтрализуют аммиака раствором R по лакмусовой бумаге синей R. Охлаждают, прибавляют 33 мл дихлоруксусной кислоты R и доводят водой R до 600 мл.

**Дихлорфенолиндифенола натриевая соль [Dichlorophenolindophenol, sodium salt].**  $C_{12}H_6Cl_2NNaO_2 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 326,1). 1027300. [CAS: 620-45-1]. Натрия 2,6-дихлор-N-(4-гидроксифенил)-1,4-бензохинонмоноимин дигидрат.

Порошок темно-зелёного цвета. Легко растворима в воде и безводном спирте. Водный раствор имеет темно-синюю окраску, которая при подкислении раствора переходит в розовую.

**Дихлорфенолиндифенола эталонный раствор [Dichlorophenolindophenol standard solution].** 1027301.

50,0 мг дихлорфенолиндифенола натриевой соли R растворяют в 100,0 мл воды R и фильтруют.

Количественное определение. 20,0 мг аскорбиновой кислоты R растворяют в 10 мл свежеприготовленного раствора 200 г/л метафосфорной кислоты R и доводят объём раствора водой R до 250,0 мл. 5,0 мл полученного раствора быстро титруют приготовленным раствором

дихлорфенолиндифенола из микробюретки с ценой деления 0,01 мл до розового окрашивания, не исчезающего в течение 10 сек, время титрования должно быть не более 2 мин. Раствор дихлорфенолиндифенола разводят водой R до получения раствора, 1 мл которого соответствует 0,1 мг аскорбиновой кислоты ( $C_6H_8O_6$ ).

Хранение: использовать в течение 3 дней.

Стандартизуют непосредственно перед использованием.

**2,6-Дихлорфенол [2,6-Dichlorophenol].**  $C_6H_4Cl_2O$ . (М.м. 163,0). 1177600. [CAS: 87-65-0].

Температура плавления: от 64 °С до 66 °С.

**Дихлорфлуоресцеин [Dichlorofluorescein].**  $C_{20}H_{10}Cl_2O_5$ . (М.м. 401,2). 1027200. [CAS: 76-54-0].

2,7-Дихлорфлуоресцеин. 2-(2,7-Дихлор-6-гидрокси-3-оксо-3H-ксантен-9-ил)бензойная кислота.

Порошок от желтовато-коричневого до жёлто-оранжевого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием раствора с желтовато-зелёной флуоресценцией.

**Дихлорфос [Dichlorvos].**  $C_4H_7Cl_2O_4P$ . (М.м. 221). 1101200. [CAS: 62-73-7]. 2,2-Дихлорвинилдиметилфосфат.

Жидкость от бесцветного до коричневатого-жёлтого цвета. Растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.

$n_D^{25}$ : около 1,452.

**Дихлорхинонхлоримид Dichloroquinonechlorimide].**  $C_8H_2Cl_3NO$ . (М.м. 210,4). 1027400. [CAS: 101-38-2].

2,6-Дихлор-N-хлор-1,4-бензохинона моноимин.

Бледно-жёлтый или зеленовато-желтый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 66 °С.

**2,3-Дихлоро-5,6-дицианобензохинон [2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone].**  $C_8Cl_2N_2O_2$ . (М.м. 227,0). 1153600. [CAS: 84-58-2]. 4,5-Дихлоро-3,6-диоксо-циклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитрил.

Желтые или оранжевые кристаллы, растворим в диоксане и в уксусной кислоте, мало растворим в метиленхлориде. Разлагается в воде.

Температура плавления: около 214 °С.

Хранение: при температуре от 2 °С до 8 °С.

**Дихлофентион [CAS: Dichlofenthion].**  $C_{10}H_{13}Cl_2O_3PS$ . (М.м. 315,2). 1126100. [CAS: 97-17-6].

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклогексане).

**Дициклогексил [Dicyclohexyl].**  $C_{12}H_{22}$ . (М.м. 166,3). 1153300. [CAS: 92-51-3]. Бициклогексил.

$d_{20}^{20}$ : около 0,864.

Температура кипения: около 227 °С.

Температура плавления: около 4 °С.

**Дициклогексиламин [Dicyclohexylamine].**  $C_{12}H_{23}N$ . (М.м. 181,3). 1027500. [CAS: 101-83-7]. N,N-Дициклогексиламин.



Бесцветная жидкость. Умеренно растворим в воде, смешивается с обычными органическими растворителями.

$n_D^{20}$ : около 1,484.

Температура кипения: около 256 °С.

Температура затвердевания (2.2.18). От 0 °С до 1 °С.

#### Дициклогексилмочевина [Dicyclohexylurea].

$C_{13}H_{24}N_2O$ . (М.м. 224,4). 1027600. [CAS: 2387-23-7].

1,3-Дициклогексилмочевина.

Белый или практически белый кристаллический порошок.

Температура плавления: около 232 °С.

**Диэдрин [Dieldrin].**  $C_{12}H_8Cl_6O$ . (М.м. 380,9). 1126200. [CAS: 60-57-1].

Температура кипения: около 385 °С.

Температура плавления: около 176 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

#### Диэтаноламин [Diethanolamine]. $C_4H_{11}NO_2$ .

(М.м. 105,1). 1027800. [CAS: 111-42-2]. 2,2'-Иминобис-этанол.

Прозрачная, вязкая жидкость слегка желтоватого цвета или кристаллы, расплывающиеся на воздухе, плавятся при температуре около 28 °С. Очень легко растворим в воде, в ацетоне и метаноле.

$d_{20}^{20}$ : около 1,09.

pH (2.2.3). От 10,0 до 11,5. Измеряют pH раствора 50 г/л.

Диэтаноламин, используемый в испытании на щелочную фосфатазу, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Этаноламин. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Раствор внутреннего стандарта. 1,00 г 3-аминопропанола R растворяют в ацетоне R и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Испытуемый раствор (а). 5,00 г субстанции растворяют в ацетоне R и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Испытуемый раствор (б). 5,00 г субстанции растворяют в ацетоне R, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Эталонные растворы. 0,50 г этаноламина R растворяют в ацетоне R и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл. К 0,5 мл, 1,0 мл и 2,0 мл полученного раствора прибавляют по 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем каждого раствора ацетоном R до 10,0 мл.

Колонка:

–  $l = 1$  м,  $\varnothing = 4$  мм;

– Наполнитель: дифенилфениленоксида полимер R (180-250 мкм).

Газ-носитель: азот для хроматографии R.

Скорость газа-носителя: 40 мл/мин.

Температура:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 → 3	125
	3 → 17,6	125 → 300
Испаритель		250
Детектор		280

Детектирование: пламенно-ионизационный детектор.

Объем пробы: 1,0 мкл.

Предел содержания этаноламина: не более 1,0 %.

**Диэтиламин [Diethylamine].**  $C_4H_{11}N$ . (М.м. 73,1). 1028000. [CAS: 109-89-7].

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Имеет сильнощелочную реакцию, смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,71.

Температура кипения: около 55 °С.

#### Диэтиламин R1 [Diethylamine R1]. $C_4H_{11}N$ .

(М.м. 73,1). 1028001. [CAS: 109-89-7]. N-Этилэтанамин.

Содержание: не менее 99,5 %.

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость, имеет сильнощелочную реакцию, смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,71.

Температура кипения: около 55 °С.

#### Диэтиламиноэтилдекстран [Diethylaminoethyl dextran]. 1028200.

Смола анионообменная в форме гидрохлорида.

Порошок, образующий с водой гель.

**N,N-Диэтиланилин [N,N-Diethylaniline].**  $C_{10}H_{15}N$ . (М.м. 149,2). 1028400. [CAS: 91-66-7].

$d_{20}^{20}$ : около 0,938.

Температура кипения: около 217 °С.

Температура плавления: около - 38 °С.

#### Диэтиленгликоль [Diethylene glycol]. $C_4H_{10}O_3$ .

(М.м. 106,1). 1028300. [CAS: 111-46-6]. 2,2'-Оксидиэтанол.

Содержание: не менее 99,5 % (м/м).

Прозрачная, бесцветная, гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,118.

$n_D^{20}$ : около 1,447.

Температура кипения: от 244 °С до 246 °С.

Хранение: в герметичной таре.

#### Диэтилсульфон [Diethyl sulfone]. $C_4H_{10}O_2S$ .

(М.м. 122,2). 1203300. [CAS: 597-35-3]. 1-(Этилсульфонил)этан. 1-(Этансульфонил)этан.

Содержание: не менее 97 %.

Кристаллический порошок.

Температура плавления: около 73 °С.

**Диэтилфенилендиамина сульфат [Diethylphenylenediamine sulphate].**  $C_{10}H_{18}N_2O_4S$ . (М.м. 262,3). 1028600. [CAS: 6283-63-2]. N,N'-Диэтили-*n*-фенилендиамина сульфат. N,N'-Диэтилбензол-1,4-диамина сульфат.

Порошок белого или слегка желтоватого цвета. Растворим в воде.

Температура плавления: около 185 °С с разложением.

Хранение: в защищенном от света месте.

#### Диэтилфенилендиамина сульфата раствор [Diethylphenylenediamine sulphate solution]. 1028601.

К 250 мл воды R прибавляют 2 мл серной кислоты R и 25 мл 0,02 М раствора натрия эдтата. В полученном растворе растворяют 1,1 г диэтилфенилендиамина суль-

фата *R* и доводят водой *R* до объёма 1000 мл. Используют только бесцветный раствор.

**Хранение:** в защищенном от света и тепла месте в течение 1 месяца.

***N,N*-Диэтилэтан-1,2-диамин** [*N,N*-Diethylethane-1,2-diamine].  $C_6H_{16}N_2$ . (М.м. 116,2). 1028500.

[CAS: 100-36-7]. *N,N*-Диэтилэтилендиамин.

**Содержание:** не менее 98 %.

Слегка маслянистая жидкость, бесцветная или слегка желтоватого цвета, с сильным запахом аммиака. Оказывает раздражающее действие на кожу, глаза и слизистые оболочки.

$d_{20}^{20}$ : 0,827.

**Температура кипения:** от 145 °С до 147 °С.

**Вода** (2.5.12): не более 1,0 %. Определение проводят в пробе массой 0,500 г.

**Диэтокситетрагидрофуран** [Diethoxytetrahydrofuran].  $C_8H_{16}O_3$ . (М.м. 160,2). 1027900. [CAS: 3320-90-9]. 2,5-Диэтокситетрагидрофуран. Смесь *цис* и *транс* изомеров.

Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и большинстве других органических растворителей.

$d_{20}^{20}$ : около 0,98.

$n_D^{20}$ : около 1,484.

**Додецилтриметиламмония бромид** [Dodecyltrimethylammonium bromide].  $C_{15}H_{34}BrN$ . (М.м. 308,4). 1135500. [CAS: 1119-94-4]. *N,N,N*-Триметилдодекан-1-аммония бромид.

Белые или практически белые кристаллы.

**Температура плавления:** около 246 °С.

**Докозагексаеновой кислоты метиловый эфир** [Docosahexaenoic acid methyl ester].  $C_{23}H_{44}O_2$ . (М.м. 342,5). 1142800. [CAS: 301-01-9]. ДГК метиловый эфир. Цервоновой кислоты метиловый эфир. (all-*Z*)-Докоза-4,7,10,13,16,19-гексеновой кислоты метиловый эфир.

**Содержание:** не менее 90,0 %, определяемое методом газовой хроматографии.

**Доксициклин** [Doxycycline]. 1145800.

См. Доксициклина гидрохлорид (0820).

**Докузат натрия** [Docusate sodium]. 1034100. [CAS: 577-11-7].

См. Докузат натрия (1418).

**Дотриаконтан** [Dotriacontane].  $C_{32}H_{66}$ . (М.м. 450,9). 1034200. [CAS: 544-85-4]. *n*-Дотриаконтан.

Пластины белого или практически белого цвета. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в гексане.

**Температура плавления:** около 69 °С.

**Примеси.** Не более 0,1 % примесей с тем же значением  $t_R$ , характерным для  $\alpha$ -токоферола ацетата; определение проводят методом газовой хроматографии, в соответствии с частной фармакопейной статьей  $\alpha$ -Токоферола ацетат (0439).

**Д-Дофа** [D-Dopa].  $C_9H_{11}NO_4$ . (М.м. 197,2). 1164100. [CAS: 5796-17-8]. (2*R*)-2-Амино-3-(3,4-дигидроксифе-

нил)пропановая кислота. 3-Гидрокси-D-тирозин. 3,4-Дигидрокси-D-фенилаланин.

$[\alpha]_D^{20}$ : от + 9,5° до + 11,5°. Определение проводят в растворе с концентрацией 10 г/л в 0,1 М хлороводородной кислоте.

**Температура плавления:** около 277 °С.

**Желатин** [Gelatin]. 1040000. [CAS: 9000-70-8].

См. Желатин (0330).

**Желатин гидролизированный** [Gelatin, hydrolysed]. 1040100.

50 г желатина *R* растворяют в 1000 мл воды *R*. Обрабатывают насыщенным паром в автоклаве при температуре 121 °С в течение 90 мин и высушить замораживанием.

**Железа (II) аммония сульфат** [Ferrous ammonium sulphate].  $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ . (М.м. 392,2). 1038200. [CAS: 7783-85-9]. Железа диаммония дисульфат гексатригидрат.

Кристаллы бледного голубовато-зеленоватого цвета или гранулы. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Хранение:** в защищённом от света месте.

**Железа (II) сульфат** [Ferrous sulphate]. 1038300. [CAS: 7782-63-0].

См. Железа (II) сульфат гептагидрат (0083).

**Железа (II) сульфата раствор R2** [Ferrous sulphate solution R2]. 1038301.

0,45 г железа (II) сульфата *R* растворяют в 50 мл 0,1 М раствора хлороводородной кислоты и доводят объём раствора водой, не содержащей углерода диоксида, *R* до 100 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Железа (III) аммония сульфат** [Ferric ammonium sulphate].  $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ . (М.м. 482,2). 1037700. [CAS: 7783-83-7]. Железа аммония дисульфат додекагидрат.

Кристаллы бледно-фиолетового цвета, выцветающие на воздухе. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Железа (III) аммония сульфата раствор R2** [Ferric ammonium sulphate solution R2]. 1037702.

Раствор 100 г/л железа (III) аммония сульфат *R*.

Перед использованием фильтруют, если необходимо.

**Железа (III) аммония сульфата раствор R5** [Ferric ammonium sulphate solution R5]. 1037704.

Встряхивают 30,0 г железа (III) аммония сульфата *R* с 40 мл азотной кислоты *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100 мл. Если раствор мутный, его центрифугируют или фильтруют.

**Хранение:** в защищённом от света месте.

**Железа (III) аммония сульфата раствор R6** [Ferric ammonium sulphate solution R6]. 1037705.

20 г железа (III) аммония сульфата *R* растворяют в 75 мл воды *R*, прибавляют 10 мл раствора 2,8 % (об/об) серной кислоты *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100 мл.

**Железа (III) нитрат [Ferric nitrate].**  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 404). 1106100. [CAS: 7782-61-8].

*Содержание:* не менее 99,0 % (м/м)  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ .

Кристаллы или кристаллическая масса светло-пурпурного цвета. Очень легко растворим в воде.

*Свободная кислота:* не более 0,3 % (в виде  $\text{HNO}_3$ ).

**Железа (III) салицилата раствор [Iron salicylate solution].** 1046700.

0,1 г *железа (III) аммония сульфата R* растворяют в смеси 2 мл *серной кислоты разведенной R* и 48 мл *воды R*, доводят объём раствора *водой R* до 100 мл. К полученному раствору прибавляют 50 мл раствора 11,5 г/л *натрия салицилата R*, 10 мл *уксусной кислоты разведенной R*, 80 мл раствора 136 г/л *натрия ацетата R* и доводят объём раствора *водой R* до 500 мл. Раствор должен быть свежее приготовлен.

*Хранение:* в герметичной таре, в защищенном от света месте.

**Железа (III) сульфат [Ferric sulphate].**  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ . 1037900. [CAS: 10028-22-5]. Железа (III) трисульфат водный.

Порошок желтовато-белого цвета, сильно гигроскопичен, разлагается на воздухе. Мало растворим в воде и 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре, в защищенном от света месте.

**Железа (III) сульфат пентагидрат [Ferric sulphate pentahydrate].**  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 489,9). 1153700. [CAS: 142906-29-4].

Белый или желтоватый порошок.

**Железа (III) сульфат раствор [Ferric sulfate solution].** 1037901.

50 г *сульфата железа R* растворяют в избытке *воды R*, добавляют 200 мл *серной кислоты R* и разбавляют до 1000 мл *водой R*.

**Железа (III) хлорид [Ferric chloride].**  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 270,3). 1037800. [CAS: 10025-77-1]. Железа трихлорид гексагидрат.

Кристаллическая масса желтовато-оранжевого или коричневатого цвета, расплывающаяся на воздухе. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте. Под действием света железа (III) хлорид и его растворы частично восстанавливаются.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Железа (III) хлорида и сульфаминовой кислоты реактив [Ferric chloride-sulphamic acid reagent].** 1037804.

Раствор содержит 10 г/л *железа (III) хлорида R* и 16 г/л *сульфаминовой кислоты R*.

**Железа (III) хлорида раствор R1 [Ferric chloride solution R1].** 1037801.

Раствор 105 г/л *железа (III) хлорида R*.

**Железа (III) хлорида раствор R2 [Ferric chloride solution R2].** 1037802.

Раствор 13 г/л *железа (III) хлорида R*.

**Железа (III) хлорида раствор R3 [Ferric chloride solution R3].** 1037803.

2,0 г *железа (III) хлорида R* растворяют в *безводном спирте R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**Железа (III) хлоридно-феррицианидно-арсенитный реактив [Ferric chloride-ferricyanide-arsenite reagent].** 1037805.

Непосредственно перед использованием 10 мл раствора смешайте 27 г/л *хлорида железа R* в *серной кислоты разведенной R*, 7 мл раствора *феррицианида калия R*, 3 мл *воды R* и 10 мл *раствора арсенита натрия R*.

**Железо [Iron].** Fe. (А.м. 55,85). 1046600. [CAS: 7439-89-6].

Порошок серого цвета или проволока. Растворимо в разведенных минеральных кислотах.

**Желудочный сок, искусственный [Gastric juice, artificial].** 1039900.

2,0 г *натрия хлорида R* и 3,2 г *пепсина порошка R* растворяют в *воде R*, прибавляют 80 мл 1 М *раствора хлороводородной кислоты* и доводят объём раствора *водой R* до 1000 мл.

**Жидкий сцинтилляционный коктейль [Liquid scintillation cocktail].** 1167300.

Доступный в продаже раствор для определения радиоактивности путем сцинтилляционных измерений. Он содержит один или несколько флуоресцентных агентов и в большинстве случаев один или несколько эмульгаторов в подходящем органическом растворителе или смеси органических растворителей.

**Жидкий сцинтилляционный коктейль R1 [Liquid scintillation cocktail R1].** 1176800.

К 1000 мл *диоксана R*, прибавляют 0,3 г *метилфенилоксазолбензола R*, 7 г *дифенилоксазола R* и 100 г *нафталина R*.

**Ибупрофен [Ibuprofen].** 1197000. [CAS: 15687-27-1]. См. *Ибупрофен* (0721).

**и-Бутан [i-Butane].**  $\text{C}_4\text{H}_{10}$ . (М.м. 58,12). 1189000. [CAS: 75-28-5]. Изобутан. 2-Метилпропан.

*Содержание:* не менее 99,0 % (об/об).

**Изатин [Isatin].**  $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$ . (М.м. 147,1). 1046800. [CAS: 91-56-5]. Индолин-2,3-дион.

Мелкие кристаллы желтовато-красного цвета. Мало растворим в воде, растворим в горячей воде, 96 % спирте, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием фиолетового окрашивания, переходящего при стоянии в жёлтое.

*Температура плавления:* около 200 °С с частичной сублимацией.

*Сульфатная зола* (2.4.14): не более 0,2 %.

**Изатиновый реактив [Isatin reagent].** 1046801.

6 мг *железа (III) сульфата R* растворяют в 8 мл *воды R*, прибавляют при перемешивании 50 мл *серной кислоты R*; к полученному раствору прибавляют 6 мг *изатина R* и перемешивают до растворения.

Раствор должен быть бледно-жёлтого, но не оранжевого или красного цвета.

**Изоамил бензоат [Isoamyl benzoate].**  $C_{12}H_{16}O_2$ .

(М.м. 192,3). 1164200. [CAS: 94-46-2]. Изопентилбензоат. 3-Метилбутилбензоат.

$n_D^{20}$ : около 1,494.

Температура кипения: около 261 °С.

Бесцветная или бледно-желтая жидкость.

**Изоамиловый спирт [Isoamyl alcohol].**  $C_5H_{12}O$ .

(М.м. 88,1). 1046900. [CAS: 123-51-3]. 3-Метилбутан-1-ол.

Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

Температура кипения: около 130 °С.

**Изоандростерон [Isoandrosterone].**  $C_{19}H_{30}O_2$ .

(М.м. 290,4). 1107100. [CAS: 481-29-8]. Эпиандростерон. 3β-Гидрокси-5α-андростан-17-он.

Белый или практически белый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в органических растворителях.

Температура плавления: от 172 °С до 174 °С.

$[\alpha]_D^{20}$ : +88°.

Определение проводят, используя раствор с концентрацией 20 г/л в метаноле R.

ΔА (2.2.41):  $14,24 \times 10^3$ . Определение проводят при длине волны 304 нм, используя раствор 1,25 г/л.

**N-Изобутилодекатетраенамид [N-Isobutyldodecatetraenamide].**  $C_{16}H_{25}NO$ . (М.м. 247,4). 1159500.

[CAS: 866602-52-0]. (2E,4E,8Z,10E)-N-2-(Метилпропил)-додека-2,4,8,10-тетраенамид.

Внешний вид: кристаллы белого цвета или от практически белого до бесцветного.

Температура плавления: около 70 °С.

**N-Изобутилодекатетраенамида раствор [N-Isobutyldodecatetraenamide solution].** 1159501.

Раствор N-Изобутилодекатетраенамида R в метаноле R с концентрацией около 10 мг/мл, приготовленный из точной навески.

**Изодрин [Isodrin].**  $C_{12}H_8Cl_6$ . (М.м. 364,9). 1128700. [CAS: 465-73-6]. 1,2,3,4,10,10-Гексахлор-1,4,4а,5,8,8а-гексагидро-endo,endo-1,4:5,8-диметанонафталин.

Практически нерастворим в воде, растворим в большинстве органических растворителях, таких как ацетон.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца.

**Изокверцитрин [Isoquercitrin].**  $C_{21}H_{20}O_{12}$ .

(М.м. 464,4). 1201600. [CAS: 482-35-9]. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-(β-D-глюкопиранозилокси)-5,7-дигидроксифенил-4H-1-бензопиран-4-он.

**Изокверцитрозид [Isoquercitroside].**  $C_{21}H_{20}O_{12}$ .

(М.м. 464,4). 1136500. [CAS: 21637-25-2]. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-(β-D-глюкофурано-зилокси)-5,7-дигидроксифенил-4H-1-бензопиран-4-он.

**Изолейцин [Isoleucine].** 1185000. [CAS: 73-32-5].

См. Изолейцин (0770).

**Изомальт [Isomalt].**  $C_{12}H_{24}O_{11}$ . (М.м. 344,3). 1164300. [CAS: 64519-82-0].

Смесь 6-O-α-D-глюкопиранозил-D-глюкитола и 1-O-α-D-глюкопиранозил-D-маннитола.

Белый или практически белый порошок или гранулы, легко растворим в воде.

**Изомальтитол [Isomaltitol].**  $C_{12}H_{24}O_{11}$ . (М.м. 344,3). 1161200. [CAS: 534-73-6]. 6-O-α-D-Глюкопиранозил-D-глюкитол.

Белый или практически белый порошок, легко растворим в воде.

**Изоментол [Isomenthol].**  $C_{10}H_{20}O$ . (М.м. 156,3). 1047000. [CAS: 23283-97-8].

(+)-Изоментол: (1S,2R,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексанол.

(±)-Изоментол: смесь равных частей (1S,2R,5R)- и (1R,2S,5S)-2-изопропил-5-метилциклогексанола.

Бесцветные кристаллы. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$ : (+)-Изоментол: около +24°. Определение проводят, используя раствор с концентрацией 100 г/л в 96 % спирте R.

Температура кипения: (+)-Изоментола: около 218 °С, (±)-Изоментола: около 218 °С.

Температура плавления: (+)-Изоментола: около 80 °С, (±)-Изоментола: около 53 °С.

**Изометилэвгенол [Isomethyleugenol].**  $C_{11}H_{14}O_2$ . (М.м. 178,2). 1181900. [CAS: 93-16-3]. 1,2-Диметокси-4-проп-1-енилбензол.

Изометилэвгенол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Найоли масло, цинеольный тип (2468).

Содержание: не менее 97,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**(+)-Изоментон [(+)-Isomenthone].**  $C_{10}H_{18}O$ .

(М.м. 154,2). 1047100. (1R)-цис-п-Ментан-3-он. (1R)-цис-2-Изопропил-5-метилциклогексанон.

Содержит различные количества ментона. Бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,904.

$n_D^{20}$ : около 1,453.

$[\alpha]_D^{20}$ : около +93,2°.

Изоментон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Газовая хроматография (2.2.28) в соответствии с частной фармакопейной статьей Мята перечной масло (0405).

Испытуемый раствор: испытуемое вещество.

Содержание: не менее 80,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Изоникотинамид [Isonicotinamide].**  $C_6H_6N_2O$ .

(М.м. 122,1). 1193000. [CAS: 1453-82-3]. 4-пиридинкарбоксамид. Пиридин-4-карбоксамид.

Белый или практически белый кристаллический порошок, растворимый в воде.

**Изоникотиновая кислота [Isonicotinic acid].**  $C_6H_5NO_2$ . (М.м. 123,1). 1202200. [CAS: 55-22-1]. Пиридин-4-карбоновая кислота.

Сливочно-белый порошок, мало растворимый в воде.  
Температура плавления: около 311 °С.

**Изопропиламин [Isopropylamine].**  $C_3H_9N$ . (М.м. 59,1). 1119800. [CAS: 75-31-0]. Пропан-2-амин.

Бесцветная, сильно летучая, легко воспламеняющаяся жидкость.

$n_D^{20}$ : около 1,374.

Температура кипения: от 32 °С до 34 °С.

**Изопропил йодид [Isopropyl iodide].**  $C_3H_7I$ . (М.м. 170,0). 1166600. [CAS: 75-30-9]. 2-Йодопропан.  
Содержание: не менее 99 %.

**Изопропил метансульфонат [Isopropyl methanesulfonate].**  $C_4H_{10}O_3S$ . (М.м. 138,2). 1179400. [CAS: 926-06-7]. 1-Метилэтилметансульфонат.

Прозрачная бесцветная жидкость.

Содержание: не менее 99,0 %.

Плотность: около 1,129 г/см<sup>3</sup> (20 °С).

$n_D^{20}$ : от 1,418 до 1,421.

Температура кипения: около 82 °С при 6 мм Нг.

**Изопропил мириститат [Isopropyl myristate].** 1047200. [CAS: 110-27-0].

См. Изопропилмиристит (0725).

**Изопропил толуенсульфонат [Isopropyl toluenesulfonate].**  $C_{10}H_{14}O_3S$ . (М.м. 214,3). 1191100. [CAS: 2307-69-9]. 1-Метилэтил-4-метилбензолсульфонат. Пропан-2-ил 4-метилбензолсульфонат. Изопропил тозилат.

Содержание: не менее 97,0 %.

Чистая жидкость.

Температура плавления: около 20 °С.

**4-Изопропилфенол [4-Isopropylphenol].**  $C_9H_{12}O$ . (М.м. 136,2). 1047300. [CAS: 99-89-8].

Содержание: не менее 98 %  $C_9H_{12}O$ .

Температура кипения: около 212 °С.

Температура плавления: от 59 °С до 61 °С.

**Изопулегол [Isopulegol].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1139600. [CAS: 89-79-2]. (–)-Изопулегол. (1R,2S,5R)-2-Изопропенил-5-метилциклогексанол.

$d_4^{20}$ : около 0,911.

$n_D^{20}$ : около 1,472.

Температура кипения: около 91 °С.

Изопулегол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мята масло (1838).

Содержание: не менее 99 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Изорамнетин-3-О-неогесперидозид [Isorhamnetin-3-O-neohesperidoside].**  $C_{28}H_{32}O_{16}$ . (М.м. 625). 1205100. [CAS: 55033-90-4]. 3-[6-Дезокси-α-L-маннопиранозил-(1→2)-β-D-глюкопиранозилокси]-5,7-дигидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

**Изоринхофиллин [Isorhynchophylline].**  $C_{22}H_{28}N_2O_4$ . (М.м. 384,5). 1197100. [CAS: 6859-01-4]. Метил (16E)-17-метокси-2-оксо-16,17-дидегидро-20α-кориноксан-16-карбоксилат. Метил (16E)-16-(метоксиметилиден)-2-оксо-20α-кориноксан-17-оат.

**Изосилибин [Isosilibinin].**  $C_{25}H_{22}O_{10}$ . (М.м. 482,4). 1149900. [CAS: 72581-71-6]. 3,5,7-Тригидрокси-2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-гидроксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил]хроман-4-он.

Порошок от белого до желтоватого цвета, практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и метаноле.

**Изоэвгенол [Isoeugenol].**  $C_{10}H_{12}O_2$ . (М.м. 164,2). 1206200. [CAS: 97-54-1]. 2-Метокси-4-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]фенол.

**Имидазол [Imidazole].**  $C_3H_4N_2$ . (М.м. 68,1). 1045400. [CAS: 288-32-4].

Белый или практически белый кристаллический порошок, растворим в воде и 96 % спирте.

Температура плавления: около 90 °С.

**Иминодибензил [Iminodibenzyl].**  $C_{14}H_{13}N$ . (М.м. 195,3). 1045500. [CAS: 494-19-9]. 10,11-Дигидродибенз[b,f]азепин.

Кристаллический порошок бледно-жёлтого цвета. Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне.

Температура плавления: около 106 °С.

**Иминодиуксусная кислота [Iminodiacetic acid].**  $C_4H_7NO_4$ . (М.м. 133,1). 1192300. [CAS: 142-73-4]. 2,2'-Иминодиуксусная кислота.

**Императорин [Imperatorin].**  $C_{16}H_{14}O_4$ . (М.м. 270,3). 1180200. [CAS: 482-44-0]. 9-[(3-Метилбут-2-енил)окси]-7H-фуран[3,2-g][1]бензопиран-7-он.

**2-Инданамина гидрохлорид [2-Indanamine hydrochloride].**  $C_9H_{12}ClN$ . (М.м. 169,7). 1175800. [CAS: 2338-18-3]. 2-Аминоиндана гидрохлорид. 2,3-Дигидро-1H-инден-2-амина гидрохлорид.

**Индиго [Indigo].**  $C_{16}H_{10}N_2O_2$ . (М.м. 262,3). 1192800. [CAS: 482-89-3]. Индиготин. 1,1',3,3'-тетрагидро-2-2'-би(индолиден)-3,3'-дион.

**Индигокармина раствор R1 [Indigo carmine solution R1].** 1045602.

4 г индигокармина R растворяют в воде R, прибавляя воду R отдельными порциями до объёма 900 мл, затем прибавляют 2 мл серной кислоты R и доводят объём раствора водой R до 1000 мл.

Количественное определение. 10,0 мл нитрата эталонного раствора (100 ppm  $NO_3$ ) R помещают в коническую колбу с широким горлом вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл воды R, 0,05 мл раствора индигокармина R1 и тотчас прибавляют за один раз, но осторожно 30 мл серной кислоты R. Полученный раствор немедленно титруют приготовленным индигокармина раствором R1 до стабильной синей окраски.

Количество миллилитров n, израсходованное на титрование, соответствует 1 мг  $NO_3$ .

**Индигокармин [Indigo carmine].**  $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$ . (М.м. 466,3). 1045600. [CAS: 860-22-0].

Показатель Шульца № 1309.

Цветовой показатель № 73015.

Динатрия 3,3'-диоксо-2,2'-бисиндолиден-5,5'-дисульфонат. Е 132.

Обычно содержит натрия хлорид.

Порошок от синего до фиолетово-синего цвета или гранулы синего цвета с медным блеском. Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте. Осаждается из водного раствора натрия хлоридом.

**Индигокармина раствор [Indigo carmine solution].** 1045601.

0,2 г индигокармина *R* растворяют в смеси 10 мл хлороводородной кислоты *R* и 990 мл раствора 200 г/л серной кислоты, не содержащей азота, *R*.

Раствор должен выдерживать следующее испытание: 10 мл полученного раствора прибавляют к раствору 1,0 мг калия нитрата *R* в 10 мл воды *R*, немедленно прибавляют 20 мл серной кислоты, не содержащей азота, *R* и нагревают до кипения. Синее окрашивание раствора должно исчезнуть в течение 1 мин.

**pH Индикаторная полоска [pH indicator strip].** 1178900.

Бумажная полоска или пластмассовая полоска, содержащая множество бумажных отрезков, пропитанных различными красителями, позволяющая визуальное определение pH в заданном диапазоне путем сравнения с основной шкалой.

**Индирубин [Indirubin].**  $C_{16}H_{10}N_2O_2$ . (М.м. 262,3). 1192900. [CAS: 479-41-4]. 1,1',2',3'-тетрагидро-2,3'-би(индолиден)-2',3'-дион.

**Индометацин [Indometacin].** 1101500. [CAS: 53-86-1].

См. Индометацин (0092).

**Инозин [Inosine].**  $C_{10}H_{12}N_4O_5$ . (М.м. 268,2). 1169900. [CAS: 58-63-9]. 9-β-D-Рибофуранозилгипоксантин. 9-β-D-Рибофуранозил-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он.

Температура плавления: от 222 °С до 226 °С.

**мио-Инозитол [myo-Inositol].** 1161100.

См. мио-Инозитол (1805).

**Ирисфлорентин [Irisfloreintin].**  $C_{20}H_{18}O_8$ . (М.м. 386,4). 1186300. [CAS: 41743-73-1]. 9-Метокси-(3,4,5-триметоксифенил)-8H-1,3-диоксо-4,5-г[1]бензопиран-8-он.

**Испытуемые растворы для проверки бумаги для хроматографии [Paper chromatography performance test solutions].** 1150800.

Испытуемый раствор (А). Натрия пертехнат ( $^{99m}Tc$ ) (делящийся) (0124) или натрия пертехнат ( $^{99m}Tc$ ) (неделяющийся) (0283).

Испытуемый раствор (В). В закрытом флаконе смешивают 100 мкл раствора олова (II) хлорида *R* с концентрацией 5 г/л в 0,05 М хлороводородной кислоте и натрия пертехнат ( $^{99m}Tc$ ) (делящийся) (0124) или натрия пертехнат ( $^{99m}Tc$ ) (неделяющийся) (0283) с

активностью от 100 МБк до 200 МБк в объеме не более 2 мл.

**Йод [Iodine].** 1045800. [CAS: 7553-56-2].

См. Йод (0031).

**2-Йодбензойная кислота [2-Iodobenzoic acid].**  $C_7H_5IO_2$ . (М.м. 248,0). 1046100. [CAS: 88-67-5].

Кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета. Мало растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

Температура плавления: около 160 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя целлюлозу для хроматографии  $F_{254}$  *R*. На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл раствора кислоты 2-йодбензойной, приготовленного растворением 40 мг в 4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и разведением водой *R* до объема 10 мл. Хроматографируют, используя в качестве подвижной фазы верхний слой, полученный при встряхивании смеси растворителей вода *R* – уксусная кислота ледяная *R* – толуол *R* (20:40:40). Когда фронт растворителей пройдет 12 см, пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**3-Йодбензилммония хлорид [3-Iodobenzylammonium chloride].**  $C_7H_9ClIN$ . (М.м. 269,5). 1168000. [CAS: 3718-88-5]. 1-(3-Йодфенил)метанамина гидрохлорид. 1-(3-Йодфенил)метанамина хлорид. *m*-Йодобензиламина гидрохлорид.

Белые или практически белые кристаллы.

Температура плавления: от 188 °С до 190 °С.

**2-Йодгиппуровая кислота [2-Iodohippuric acid].**  $C_9H_8INO_3 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 341,1). 1046200. [CAS: 147-58-0]. 2-(2-Йодбензамидо)уксусная кислота.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Умеренно растворима в воде.

Температура плавления: около 170 °С.

Вода (2.5.12): от 9 % до 13 %. Определение проводят из 1,000 г.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя целлюлозу для хроматографии  $F_{254}$  *R*. На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл раствора 2-йодгиппуровой кислоты, приготовленного растворением 40 мг в 4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и разведением водой *R* до объема 10 мл. Хроматографируют, используя в качестве подвижной фазы верхний слой, полученный при встряхивании смеси растворителей вода *R* – уксусная кислота ледяная *R* – толуол *R* (20:40:40). Когда фронт растворителей пройдет 12 см, пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Йод крахмальная бумага [Starch iodide paper].** 1085106.

Полоски фильтровальной бумаги помещают в 100 мл крахмала раствора с калия йодидом *R*. Избыток жидкости удаляют. Сушат в защищенном от света месте.

Испытание на чувствительность. Смешивают 0,05 мл 0,1 М раствора натрия нитрата с 4 мл хлороводородной кислоты *R* и разводят до 100 мл водой *R*.

Одну каплю раствора наносят на йодкрахмальную бумагу, должно появиться синее пятно.

**Йода (V) оксид перекристаллизованный [Iodine pentoxide, recrystallised].**  $I_2O_5$ . (М.м. 333,8). 1046000. [CAS: 12029-98-0]. Дийод пентоксид. Йодный ангидрид.

*Содержание:* не менее 99,5 %.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета или гранулы от белого до серовато-белого цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде с образованием  $HI O_3$ .

*Стабильность при нагревании.* 2 г, предварительно выдержанные при температуре 200 °С в течение 1 ч, растворяют в 50 мл воды R; раствор должен быть бесцветным.

*Количественное определение.* 0,100 г йода (V) оксида перекристаллизованного растворяют в 50 мл воды R, прибавляют 3 г калия йодида R и 10 мл хлороводородной кислоты разведенной R. Титруют высвободившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл крахмала раствора R.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,782 мг  $I_2O_5$ .

*Хранение:* в герметичной таре, в защищенном от света месте.

**Йода бромида раствор [Iodine bromide solution].** 1045901.

20 г йода бромида R растворяют в уксусной кислоте ледяной R и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Йода раствор R1 [Iodine solution R1].** 1045801.

К 10,0 мл 0,05 М раствора йода прибавляют 0,6 г калия йодида R и доводят объем раствора водой R до 100,0 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Йода раствор R2 [Iodine solution R2].** 1045802.

К 10,0 мл 0,05 М раствора йода прибавляют 0,6 г калия йодида R и доводят объем раствора водой R до 1000,0 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Йода раствор R3 [Iodine solution R3].** 1045803.

2,0 мл йода раствора R1 доводят водой R до объема 100,0 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Йода раствор R4 [Iodine solution R4].** 1045806.

14 г йода R растворяют в 100 мл раствора 400 г/л калия йодида R, прибавляют 1 мл хлороводородной кислоты разведенной R и доводят объем раствора водой R до 1000 мл.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Йода раствор R5 [Iodine solution R5].** 1045807.

12,7 г йода R и 20 г калия йодида R растворяют в воде R и доводят объем раствора водой R до 1000,0 мл (0,05 М раствор).

**Йода раствор в хлороформе [Iodine solution, chloroformic].** 1045805.

Раствор 5 г/л йода R в хлороформе R.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Йода раствор спиртовой [Iodine solution, alcoholic].** 1045804.

Раствор 10 г/л йода R в 96 % спирте R.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Йода хлорид [Iodine chloride].**  $ICl$ . (М.м. 162,4). 1143000. [CAS: 7790-99-9].

Кристаллы черного цвета. Растворяется в воде, уксусной кислоте и 96 % спирте.

*Температура кипения:* около 97,4 °С.

**Йода хлорида раствор [Iodine chloride solution].** 1143001.

1,4 г йода хлорида R растворяют в уксусной кислоте ледяной R и доводят объем раствора этой же кислотой до 100 мл.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Йода-123 и рутения-106 раствор известной концентрации [Iodine-123 and ruthenium-106 spiking solution].** 1166700.

Раствор готовят непосредственно перед использованием. 3,5 мл раствора рутения-106 с активностью 18,5 кБк/мл в виде рутения трихлорида в смеси одинаковых объемов уксусной кислоты ледяной R и воды R смешивают с 200 мкл йода раствора-123 с активностью 75 кБк/мл в виде раствора натрия йодида в воде R.

**Йодабромид [Iodine bromide].**  $IBr$ . (М.м. 206,8). 1045900. [CAS: 7789-33-5].

Кристаллы от голубовато-черного до коричневатого черного цвета. Легко растворим в воде, 96 % спирте и уксусной кислоте ледяной.

*Температура кипения:* около 116 °С.

*Температура плавления:* около 40 °С.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Йодатно-крахмальная бумага [Starch iodate paper].** 1085101.

Полоски фильтровальной бумаги погружают в 100 мл крахмала раствора, не содержащего йодидов, R, содержащего 0,1 г калия йодата R. Сушат в защищенном от света месте.

*Хранят* в защищенном от света месте.

**Йодацетамид [Iodoacetamide].**  $C_2H_4INO$ .

(М.м. 185,0). 1186200. [CAS: 144-48-9]. 2-Йодацетамид.

Слегка желтый кристаллический порошок. Растворим в воде.

*Температура плавления:* около 92 °С.

**Йодистоводородная кислота [Hydriodic acid].**  $HI$ . (М.м. 127,9). 1098900. [CAS: 10034-85-2].

Йодистоводородную кислоту перегоняют над красным фосфором, пропуская во время перегонки углерода диоксид R или азот R. Используют бесцветную или практически бесцветную, кипящую при постоянной температуре смесь (от 55 % до 58 %  $HI$ ), перегоняющуюся при температуре от 126 °С до 127 °С.

Кислоту помещают в небольшие флаконы из стекла коричневого цвета, предварительно продутые углерода диоксидом R или азотом R, со стеклянными пробками, герметизируют парафином.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Йодная кислота [Periodic acid].**  $\text{H}_5\text{IO}_6$ . (М.м. 227,9). 1108900. [CAS: 10450-60-9].

Кристаллы. Легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

Температура плавления: около 122 °С.

**Йодной и уксусной кислоты раствор [Periodic acetic acid solution].** 1063000.

0,446 г натрия периодата *R* растворяют в 2,5 мл раствора 25 % (об/об) серной кислоты *R* и доводят объём раствора уксусной кислотой ледяной *R* до 100,0 мл.

**Йодплатиновый реактив [Iodoplatinate reagent].** 1046300.

К 3 мл раствора 100 г/л хлорплатиновой кислоты *R* прибавляют 97 мл воды *R* и 100 мл раствора 60 г/л калия йодида *R*.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Йодплатиновый реактив R1 [Iodoplatinate reagent R1].** 1172200.

Смешивают 2,5 мл раствора хлорплатиновой кислоты *R* с концентрацией 50 г/л, 22,5 мл раствора калия йодида *R* с концентрацией 100 г/л и 50 мл воды *R*.

Хранение: в защищённом от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

**Йодсернистый реактив [Iodosulphurous reagent].** 1046400.

Устройство для приготовления реактива, состоящее из круглодонной колбы вместимостью от 3000 мл до 4000 мл с тремя входными отверстиями для мешалки, термометра и трубки, заполненной осушителем, в процессе подготовки должно быть закрытым и сухим. В колбу помещают 700 мл пиридина безводного *R* и 700 мл этиленгликоля монометилового эфира *R*, прибавляют при постоянном перемешивании 220 г мелкоизмельченного йода *R*, предварительно высушенного над фосфора (V) оксидом *R*. Перемешивание продолжают до полного растворения йода (около 30 мин), затем охлаждают колбу до температуры – 10 °С и быстро прибавляют при постоянном перемешивании 190 г серы диоксида *R*. Температура реакционной смеси не должна превышать 30 °С. Охлаждают.

**Количественное определение.** Около 20 мл метанола безводного *R* помещают в сосуд для титрования и титруют приготовленным йодсернистым реактивом (2.5.12, определение воды). Прибавляют точно взвешенное достаточное количество воды *R* и повторяют определение воды. Вычисляют количество воды, в миллиграммах, соответствующее 1 мл йодсернистого реактива.

1 мл йодсернистого реактива соответствует как минимум 3,5 мг воды.

Должны быть приняты меры предосторожности для предотвращения воздействия на растворы атмосферной влаги. Стандартизируют непосредственно перед использованием.

Хранение: в сухой таре.

**Йодуксусная кислота [Iodoacetic acid].**  $\text{C}_2\text{H}_3\text{IO}_2$ . (М.м. 185,9). 1107000. [CAS: 64-69-7].

Бесцветные или белого или практически белого цвета кристаллы. Растворима в воде и 96 % спирте.

Температура плавления: от 82 °С до 83 °С.

**5-Йодурацил [5-Iodouracil].**  $\text{C}_4\text{H}_3\text{IN}_2\text{O}_2$ . (М.м. 238,0). 1046500. [CAS: 696-07-1]. 5-Йод-1*H*,3*H*-пиримидин-2,4-дион.

Температура плавления: около 276 °С с разложением.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей Йодооксиуридин (0669), на хроматографическую пластинку наносят 5 мкл раствора 0,25 г/л; на полученной хроматограмме должно быть только одно основное пятно.

**Йодэтан [Iodoethane].**  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ . (М.м. 156,0). 1099100. [CAS: 75-03-6].

Содержание: не менее 99 %.

Жидкость от бесцветного до слегка желтоватого цвета, под действием воздуха и света темнеет. Смешивается с 96 % спиртом и большинством органических растворителей.

$d_{20}^{20}$ : около 1,95.

$n_D^{20}$ : около 1,513.

Температура кипения: около 72 °С.

Хранение: в герметичном таре, защищенном от света.

**Кадмий [Cadmium].**  $\text{Cd}$ . (А.м. 112,4). 1014100. [CAS: 10108-64-2].

Блестящий металл серебристо-белого цвета. Практически нерастворим в воде, легко растворим в азотной кислоте и горячей хлороводородной кислоте.

**Кадмия нитрата тетрагидрат [Cadmium nitrate tetrahydrate].**  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 308,5). 1174900. [CAS: 10022-68-1].

Гигроскопичные ромбические кристаллы, очень легко растворим в воде, растворим в ацетоне и в 96 % спирте.

Температура плавления: около 59,5 °С.

**Казеин [Casein].** 1016600. [CAS: 9000-71-9].

Смесь родственных фосфопротеинов, полученных из молока.

Аморфный порошок или гранулы белого цвета. Очень мало растворим в воде и неполярных органических растворителях, растворим в кислоте хлороводородной концентрированной с образованием бледно-фиолетового раствора. Образует соли с кислотами и основаниями. Изoeлектрическая точка казеина находится при pH около 4,7. Щелочные растворы имеют левое вращение плоскости поляризации.

**Калия 4-сульфобензоат [Potassium 4-sulfobenzoate].**  $\text{C}_7\text{H}_5\text{KO}_5\text{S}$ . (М.м. 240,3). 1190000. [CAS: 5399-63-3].

4-Сульфобензойная кислота. Калия 4-карбоксибензол-сульфонат.

Белый кристаллический порошок.

**Калия ацетат [Potassium acetate].** 1175900. [CAS: 127-08-2].

См. Калия ацетат (1139).

**Калия бикарбонат [Potassium bicarbonate].** 1069900. [CAS: 298-14-6].

См. Калия гидрокарбонат *R*.

**Калия бикарбоната раствор насыщенный, метанольный [Potassium bicarbonate solution, saturated methanolic].** 1069901.



См. *Калия гидрокарбоната раствор насыщенный, метанольный R*.

**Калия бромат [Potassium bromate].**  $\text{KBrO}_3$ . (М.м. 167,0). 1068700. [CAS: 7758-01-2].

Кристаллы или гранулированный порошок белого или практически белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Калия бромид [Potassium bromide].** 1068800. [CAS: 7758-02-3].

См. *Калия бромид (0184)*.

*Калия бромид, используемый в инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии (2.2.24), должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

ИК-спектр диска калия бромида, толщиной 2 мм, предварительно высушенного при температуре 250 °С в течение 1 ч, должен иметь практически ровную базовую линию в интервале длин волн от 4000  $\text{см}^{-1}$  до 620  $\text{см}^{-1}$ . Не должен иметь максимумов с поглощением более 0,02 над базовой линией, за исключением максимумов для воды при длинах волн 3440  $\text{см}^{-1}$  и 1630  $\text{см}^{-1}$ .

**Калия гидрокарбонат [Potassium hydrogen carbonate].**  $\text{KHCO}_3$ . (М.м. 100,1). 1069900. [CAS: 298-14-6]. Калия бикарбонат.

Прозрачные, бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Калия гидрокарбоната раствор насыщенный, метанольный [Potassium hydrogen carbonate solution, saturated methanolic].** 1069901.

0,1 г *калия гидрокарбоната R* растворяют в 0,4 мл *воды R* при нагревании на водяной бане, прибавляют 25 мл *метанола R* и перемешивают круговыми движениями, продолжая нагревание до растворения. Готовят непосредственно перед использованием.

**Калия гидроксид [Potassiumhydroxide].** 1070300. [CAS: 1310-58-3].

См. *Калия гидроксид (0840)*.

**Калия гидроксида 0,5 М раствор спиртовой (10 %, об/об) [Potassium hydroxide in alcohol (10 per cent V/V), 0,5 M].** 1070302.

28 г *калия гидроксида R* растворяют в 100 мл 96 % *спирта R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000 мл.

**Калия гидроксида 2 М раствор спиртовой [Potassium hydroxide, alcoholic, 2 M].** 1070301.

12 г *калия гидроксида R* растворяют в 10 мл *воды R* и доводят объем раствора 96 % *спиртом R* по 100 мл.

**Калия гидроксида раствор спиртовой [Potassium hydroxide solution, alcoholic].** 1070303.

3 г *калия гидроксида R* растворяют в 5 мл *воды R* и доводят объем раствора 96 % *спиртом*, не содержащим альдегидов, *R* до 100 мл. Декантируют прозрачный раствор. Раствор должен быть практически бесцветным.

**Калия гидроксида раствор спиртовой R1 [Potassium hydroxide solution, alcoholic R1].** 1070304.

6,6 г *калия гидроксида R* растворяют в 50 мл *воды R* и доводят объем раствора *безводным спиртом R* до 1000 мл.

**Калия гидросульфат [Potassium hydrogen sulphate].**  $\text{KHSO}_4$ . (М.м. 136,2). 1070100. [CAS: 7646-93-7].

Прозрачные, бесцветные, гигроскопичные кристаллы. Легко растворим в воде с образованием сильнокислого раствора.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Калия гидротартрат [Potassium hydrogentartrate].**  $\text{C}_4\text{H}_5\text{KO}_6$ . (М.м. 188,2). 1070200. [CAS: 868-14-1]. Калия гидро (2*R*,3*R*)-2,3-ди-гидроксипутан-1,4-диоат.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета или бесцветные, слегка матовые кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

**Калия гидрофталат [Potassium hydrogen phthalate].**  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$ . (М.м. 204,2). 1070000. [CAS: 877-24-7]. Калия гидробензол-1,2-дикарбоксилат.

Кристаллы белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Калия гидрофталата 0,2 М раствор [Potassium hydrogen phthalate, 0,2 M].** 1070001.

Раствор *калия гидрофталата R* содержит 40,84 г, в пересчете на  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$ , в 1000,0 мл.

**Калия дигидрофосфат [Potassium dihydrogen phosphate].** 1069600. [CAS: 7778-77-0].

См. *Калия дигидрофосфат (0920)*.

**Калия дигидрофосфата 0,2 М раствор [Potassium dihydrogen phosphate, 0,2 M].** 1069601.

Раствор *калия дигидрофосфата R* содержит 27,22 г, в пересчете на  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , в 1000,0 мл.

**Калия дихромат [Potassium dichromate].**  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ . (М.м. 294,2). 1069500. [CAS: 7778-50-9]. Дикалия дихромат.

Калия дихромат, используемый для калибровки спектрофотометров (2.2.25), должен содержать не менее 99,9 %  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , в пересчете на сухое вещество, высушенное при температуре 130 °С.

Кристаллы оранжево-красного цвета. Растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

*Количественное определение.* 1,000 г *калия дихромата* растворяют в *воде R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 250,0 мл. 50,0 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 500 мл прибавляют свежеприготовленный раствор, состоящий из 4 г *калия йодида R*, 2 г *натрия гидрокарбоната R* и 6 мл *хлороводородной кислоты R* в 100 мл *воды R*. Колбу закрывают пробкой, выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин и титруют 0,1 М *раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора 1 мл *крахмала раствора*, не содержащего йодидов, *R*.

1 мл 0,1 М *раствора натрия тиосульфата* соответствует 4,903 мг  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ .

**Калия дихромата раствор [Potassium dichromate solution].** 1069501.

Раствор 106 г/л *калия дихромата R*.

**Калия дихромата раствор R1 [Potassium dichromate solution R1].** 1069502.

Раствор 5 г/л *калия дихромата R*.

**Калия йодат [Potassium iodate].**  $\text{KIO}_3$ . (М.м. 214,0). 1070400. [CAS: 7758-05-6].

Белый или практически белый, кристаллический порошок. Растворим в воде.

**Калия йодвисмутата раствор [Potassium iodobismuthate solution].** 1070600.

К 0,85 г висмута нитрата основного *R* прибавляют 40 мл воды *R*, 10 мл уксусной кислоты ледяной *R* и 20 мл раствора 400 г/л калия йодида *R*.

**Калия йодвисмутата раствор R1 [Potassium iodobismuthate solution R1].** 1070601.

100 г винной кислоты *R* растворяют в 400 мл воды *R*, прибавляют 8,5 г висмута нитрата основного *R*, встряхивают в течение 1 ч, прибавляют 200 мл раствора 400 г/л калия йодида *R* и энергично встряхивают. Выдерживают 24 ч и фильтруют.

*Хранение:* в защищённом от света месте.

**Калия йодвисмутата раствор R2 [Potassium iodobismuthate solution R2].** 1070602.

*Исходный раствор.* Суспендируют 1,7 г висмута нитрата основного *R* и 20 г винной кислоты *R* в 40 мл воды *R*. К суспензии прибавляют 40 мл раствора 400 г/л калия йодида *R*, встряхивают в течение 1 ч и фильтруют. Срок годности раствора несколько дней, при хранении во флаконах коричневого стекла.

*Раствор для опрыскивания.* Непосредственно перед использованием смешивают 5 мл исходного раствора с 15 мл воды *R*.

**Калия йодвисмутата раствор R3 [Potassium iodobismuthate solution R3].** 1070604.

0,17 г висмута нитрата основного *R* растворяют в смеси, состоящей из 2 мл уксусной кислоты ледяной *R* и 18 мл воды *R*. Прибавляют 4 г калия йодида *R*, 1 г йода *R* и разбавляют серной кислотой разведенной *R* до 100 мл.

**Калия йодвисмутата раствор R4 [Potassium iodobismuthate solution R4].** 1070605.

1,7 г висмута нитрата основного *R* растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной *R*. Прибавляют 20 мл воды дистиллированной *R*, 100 мл раствора калия йодида *R* с концентрацией 400 г/л, 200 мл уксусной кислоты ледяной *R* и разбавляют водой *R* до 1000 мл. Смешивают полученный раствор с раствором бария хлорида *R* с концентрацией 200 г/л в соотношении 2:1.

**Калия йодвисмутата раствор R5 [Potassium iodobismuthate solution R5].** 1070606.

К 0,85 г висмута нитрата основного *R* прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной *R* и осторожно нагревают до полного растворения. Прибавляют 40 мл воды *R* и дают охладиться. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раствора калия йодида *R* с концентрацией 400 г/л, 20 мл уксусной кислоты ледяной *R* и 70 мл воды *R*.

**Калия йодвисмутата раствор разведенный [Potassium iodobismuthate solution, dilute].** 1070603.

100 г винной кислоты *R* растворяют в 500 мл воды *R* и прибавляют 50 мл калия йодовисмутата раствора *R1*.

*Хранение:* в защищённом от света месте.

**Калия йодид [Potassium iodide].** 1070500.

[CAS: 7681-11-0].

См. *Калия йодид (0186)*.

**Калия йодида йодированный раствор [Potassium iodide solution, iodinated].** 1070503.

2 г йода *R* и 4 г калия йодида *R* растворяют в 10 мл воды *R*, после полного растворения доводят объём раствора водой *R* до 100 мл.

**Калия йодида йодированный раствор R1 [Potassium iodide solution, iodinated R1].** 1070505.

500 мг йода *R* и 1,5 г калия йодида *R* растворяют в воде *R* и разбавляют до 25 мл тем же растворителем.

**Калия йодида насыщенный раствор [Potassium iodide solution, saturated].** 1070504.

Насыщенный раствор калия йодида *R* в воде, не содержащей углерода диоксида, *R*, должен содержать нерастворённые кристаллы.

0,5 мл насыщенного раствора калия йодида смешивают с 30 мл смеси хлороформ *R* - уксусная кислота *R* (2:3), прибавляют 0,1 мл крахмала раствора *R*; если появляется синее окрашивание, оно должно исчезнуть при добавлении 0,05 мл 0,1 *M* раствора натрия тиосульфата.

*Хранение:* в защищённом от света месте.

**Калия йодида раствор [Potassium iodide solution].** 1070502.

Раствор 166 г/л калия йодида *R*.

**Калия карбонат [Potassium carbonate].**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . (М.м. 138,2). 1068900. [CAS: 584-08-7]. Дикалия карбонат.

Гранулированный порошок белого или практически белого цвета; гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в безводном спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Калия нитрат [Potassium nitrate].**  $\text{KNO}_3$ . (М.м. 101,1). 1070700. 17757-79-1].

Бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде.

**Калия перйодат [Potassium periodate].**  $\text{KIO}_4$ . (М.м. 230,0). 1070800. [CAS: 7790-21-8].

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета или бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

**Калия перманганат [Potassium permanganate].** 1070900. [CAS: 7722-64-7].

См. *Калия перманганат (0121)*.

**Калия перманганата раствор [Potassium permanganate solution].** 1070902.

Раствор 30 г/л калия перманганата *R*.

**Калия перманганата раствор в фосфорной кислоте [Potassium permanganate and phosphoric acid solution].** 1070901.

3 г калия перманганата *R* растворяют в смеси 15 мл фосфорной кислоты *R* и 70 мл воды *R*, доводят объём раствора водой *R* до 100 мл.

**Калия перренат [Potassium perhenate].**  $\text{KReO}_4$ . (М.м. 289,3). 1071000. [CAS: 10466-65-6].

Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, метаноле и пропиленгликоле.

**Калия персульфат [Potassium persulphate].**  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ . (М.м. 270,3). 1071100. [CAS: 7727-21-1]. Дикалия пероксидисульфат.

Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте. Водные растворы разлагаются при комнатной температуре, быстрее - при нагревании.

**Калия пироантимонат [Potassium pyroantimonate].**  $\text{KSb}(\text{OH})_6$ . (М.м. 262,9). 1071300. [CAS: 12208-13-8].

Калия гексагидроксоантимониат.

Кристаллы или кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Умеренно растворим в воде.

**Калия пироантимоната раствор [Potassium pyroantimonate solution].** 1071301.

2 г *калия пироантимоната R* растворяют в 95 мл горячей *воды R*, быстро охлаждают, прибавляют раствор, содержащий 2,5 г *калия гидроксида R* в 50 мл *воды R*, и 1 мл *натрия гидроксида раствора разведенного R*. Выдерживают в течение 24 ч, фильтруют и доводят *водой R* до объема 150 мл.

**Калия пироантимоната раствор R1 [Potassium pyroantimonate solution R1].** 1071302.

2 г *калия пироантимоната R* растворяют в 100 мл горячей *воды R*. Кипятят в течение примерно 5 мин, быстро охлаждают и добавляют 10 мл раствора *калия гидроксида R* с концентрацией 150 г/л. Выдерживают в течение 24 часов и фильтруют.

**Калия плюмбита раствор [Potassium plumbite solution].** 1071200.

1,7 г *свинца (II) ацетата R*, 3,4 г *калия цитрата R* и 50 г *калия гидроксида R* растворяют в *воде R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

**Калия сульфат [Potassium sulfate].** 1033100. [CAS: 7778-80-5].

См. Дикалия сульфат *R*.

**Калия тартрат [Potassium tartrate].**  $\text{C}_4\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_6 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 235,3). 1071400. [CAS: 921-53-9]. Дикалия (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксипутан-1,4-дикарбоксилат гемигидрат.

Гранулированный порошок или кристаллы белого или практически белого цвета. Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

**Калия тетраиодмеркурата раствор [Potassium tetraiodomercurate solution].** 1071500.

1,35 г *ртути (II) хлорида R* растворяют в 50 мл *воды R*, прибавляют 5 г *калия йодида R* и доводят объем раствора *водой R* до 100 мл.

**Калия тетраиодмеркурата щелочной раствор [Potassium tetraiodomercurate solution, alkaline].** 1071600.

11 г *калия йодида R* и 15 г *ртути (II) йодида R* растворяют в *воде R*, доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Непосредственно перед использованием полученный раствор смешивают с раствором 250 г/л *натрия гидроксида R* (1:1).

**Калия тетраоксалат [Potassium tetroxalate].**  $\text{C}_4\text{H}_3\text{KO}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 254,2). 1071700. [CAS: 6100-20-5].

Белый или практически белый, кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, растворим в кипящей воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Калия тиоцианат [Potassium thiocyanate].**  $\text{KSCN}$ . (М.м. 97,2). 1071800. [CAS: 333-20-0].

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Калия тиоцианата раствор [Potassium thiocyanate solution].** 1071801.

Раствор 97 г/л *калия тиоцианата R*.

**Калия ферриперiodата раствор [Potassium ferriperiodate solution].** 1070801.

1 г *калия периодата R* растворяют в 5 мл свежеприготовленного раствора 120 г/л *калия гидроксида R*, прибавляют 20 мл *воды R* и 1,5 мл *железа (III) хлорида раствора R1*, доводят свежеприготовленным раствором 120 г/л *калия гидроксида R* до объема 50 мл.

**Калия феррицианид [Potassium ferricyanide].**  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ . (М.м. 329,3). 1069700. [CAS: 13746-66-2].

Калия гексацианоферрат (III).

Кристаллы красного цвета. Легко растворим в воде.

**Калия феррицианида раствор [Potassium ferricyanide solution].** 1069701.

Промывают 5 г *калия феррицианида R* небольшим количеством *воды R*, растворяют в *воде R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Калия ферроцианид [Potassium ferrocyanide].**  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 422,4). 1069800.

[CAS: 14459-95-1]. Калия гексацианоферрат (II).

Прозрачные кристаллы желтого цвета. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Калия ферроцианида раствор [Potassium ferrocyanide solution].** 1069801.

Раствор 53 г/л *калия ферроцианида R*.

**Калия фосфата тригидрат [Tripotassium phosphate trihydrate].**  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 266,3). 1155300.

[CAS: 22763-03-7]. Трикалия фосфата тригидрат.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.

**Калия фторид [Potassium fluoride].**  $\text{KF}$ . (М.м. 58,1). 1137800. [CAS: 7789-23-3].

Бесцветные кристаллы или белый или практически белый кристаллический порошок, расплывающийся на воздухе, растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Калия хлорат [Potassium chlorate].**  $\text{KClO}_3$ .  
(М.м. 122,6). 1069000. [CAS: 3811-04-9].

Порошок или гранулы или кристаллы белого или практически белого цвета. Растворим в воде.

**Калия хлорид [Potassium chloride].** 1069100.  
[CAS: 7447-40-7].

См. *Калия хлорид* (0185).

*Калия хлорид, используемый для инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии (2.2.24), должен выдерживать следующее дополнительное требование.*

ИК-спектр диска калия бромида, толщиной 2 мм, предварительно высушенного при температуре 250 °С в течение 1 ч, должен иметь практически ровную базовую линию в интервале длин волн от 4000  $\text{см}^{-1}$  до 620  $\text{см}^{-1}$ . Не должен иметь максимумов с поглощением более 0,02 над базовой линией, за исключением максимумов для воды при длинах волн 3440  $\text{см}^{-1}$  и 1630  $\text{см}^{-1}$ .

**Калия хлорида 0,1 М раствор [Potassium chloride, 0,1 M].** 1069101.

Раствор *калия хлорида R* содержит 7,46 г  $\text{KCl}$ , в пересчете на  $\text{KCl}$ , в 1000,0 мл.

**Калия хромат [Potassium chromate].**  $\text{K}_2\text{CrO}_4$ .  
(М.м. 194,2). 1069200. [CAS: 7789-00-6]. Дикалия хромат.  
Кристаллы жёлтого цвета. Легко растворим в воде.

**Калия хромата раствор [Potassium chromate solution].** 1069201.

Раствор 50 г/л *калия хромата R*.

**Калия цианид [Potassium cyanide].**  $\text{KCN}$ .  
(М.м. 65,1). 1069400. [CAS: 151-50-8].

Кристаллический порошок или масса или гранулы белого или практически белого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Калия цианида раствор [Potassium cyanide solution].** 1069401.

Раствор 100 г/л *калия цианида R*.

**Калия цианида раствор, не содержащий свинца [Potassium cyanide solution, lead-free].** 1069402.

10 г *калия цианида R* растворяют в 90 мл *воды R*, прибавляют 2 мл *водорода пероксида раствора концентрированного R*, разбавленного (1:5). Раствор отстаивают 24 ч, затем разводят *водой R* до 100 мл и фильтруют.

Раствор должен выполнять требования следующего испытания. К 10 мл раствора прибавляют 10 мл *воды R* и 10 мл *раствора сероводорода R*. После добавления 5 мл *хлороводородной кислоты разведенной R* не должно появляться окрашивания.

**Калия цитрат [Potassium citrate].** 1069300.  
[CAS: 6100-05-6].

См. *Калия цитрат* (0400).

**Калия-натрия тартрат [Sodium potassium tartrate].**  $\text{C}_4\text{H}_4\text{KNaO}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 282,2). 1083500.  
[CAS: 6381-59-5].

Бесцветные призматические кристаллы. Очень легко растворим в воде.

**Кальконкарбоновая кислота [Calconecarboxylic acid].**  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ . (М.м. 492,5). 1015300.

[CAS: 3737-95-9]. 2-Гидрокси-1-(2-гидрокси-4-сульфо-1-нафтилазо) нафталин-3-карбоновая кислота.

Порошок коричневатого-чёрного цвета. Мало растворима в воде, очень мало растворима в ацетоне и 96 % спирте, умеренно растворима в разведенных растворах натрия гидроксида.

**Кальконкарбоновой кислоты индикаторная смесь [Calconecarboxylic acid triturate].** 1015301.

Смешивают 1 часть *кальконкарбоновой кислоты R* с 99 частями *натрия хлорида R*.

*Испытание на чувствительность.* 50 мг индикаторной смеси *кальконкарбоновой кислоты* растворяют в смеси 2 мл *натрия гидроксида раствора концентрированного R* и 100 мл *воды R*; появляется голубое окрашивание, которое переходит в фиолетовое при прибавлении 1 мл раствора 10 г/л *магния сульфата R* и 0,1 мл раствора 1,5 г/л *кальция хлорида R*; при прибавлении 0,15 мл 0,01 М *раствора натрия эдета* вновь появляется чисто синего окрашивание.

**Кальция гидроксид [Calcium hydroxide].**  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ .  
(М.м. 74,1). 1015000. [CAS: 1305-62-0]. Кальция дигидроксид.

Порошок белого цвета. Практически полностью растворим в 600 частях воды.

**Кальция гидроксида раствор [Calcium hydroxide solution].** 1015001.

Свежеприготовленный насыщенный раствор

**Кальция карбонат [Calcium carbonate].**  $\text{CaCO}_3$ .  
(М.м. 100,1). 1014500. [CAS: 471-34-1].

См. *Кальция карбонат* (0014).

**Кальция карбонат R1 [Calcium carbonate R1].** 1014501.

Должен выдерживать требования для *кальция карбоната R* и следующее дополнительное испытание.

*Хлориды* (2.4.4). Не более 50 ppm.

**Кальция лактат пентагидрат [Calcium lactate pentahydrate].** 1015100. [CAS: 41372-22-9].

См. *Кальция лактат пентагидрат* (0468).

**Кальция сульфат [Calcium sulphate].**  $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ .  
(М.м. 145,1). 1015200. [CAS: 10034-76-1]. Кальция сульфат гемигидрат.

Порошок белого цвета. Растворим примерно в 1500 частях воды, практически нерастворим в 96 % спирте. При смешивании с водой, масса которой равна половине массы кальция сульфата, порошок быстро затвердевает, превращаясь в твердую пористую массу.

**Кальция сульфата раствор [Calcium sulphate solution].** 1015201.

5 г *кальция сульфата R* взбалтывают со 100 мл *воды R* в течение 1 ч и фильтруют.

**Кальция фосфат одноосновный моногидрат [Calcium phosphate monobasic monohydrate].**  $\text{CaH}_4\text{O}_8\text{P}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .  
(М.м. 252,1). 1157200. [CAS: 10031-30-8]. Кальция тетрагидробисфосфоната моногидрат. Кальциевой соли фосфорной кислоты (2:1) моногидрат.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, растворим в воде.

**Кальция хлорид [Calcium chloride]. 1014600.**  
[CAS: 10035-04-8].  
См. Кальция хлорид (0015).

**Кальция хлорид R1 [Calcium chloride R1].**  
 $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 183,1). 1014700. Кальция хлорид тетрагидрат.  
Железо: не более 0,05 ppm.

**Кальция хлорид безводный [Calcium chloride, anhydrous].**  $\text{CaCl}_2$ . (М.м. 111,0). 1014800.  
[CAS: 10043-52-4].

*Содержание:* не менее 98,0 %  $\text{CaCl}_2$ , в пересчете на сухое вещество.

Гранулы белого или практически белого цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метаноле.

*Потеря в массе при высушивании* (2.2.32). Не более 5,0 %. Определение проводят в сушильном шкафу при температуре 200 °С.

*Хранение:* в герметичной таре, защищая от воздействия влаги.

**Кальция хлорида 0,01 М раствор [Calcium chloride solution 0,01 M]. 1014602.**

0,147 г кальция хлорида *R* растворяют в воде *R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**Кальция хлорида 0,02 М раствор [Calcium chloride solution 0,02 M]. 1014603.**

2,94 г кальция хлорида *R* растворяют в 900 мл воды *R*, устанавливают рН раствора в пределах от 6,0 до 6,2 и доводят объем раствора водой *R* до 1000,0 мл.

*Хранение:* при температуре от 2 °С до 8 °С.

**Кальция хлорида 0,025 М раствор [Calcium chloride solution 0,025 M]. 1014604.**

0,368 г кальция хлорида *R* растворяют в воде *R* и доводят объем раствора 100,0 мл тем же растворителем.

**Кальция хлорида раствор [Calcium chloride solution]. 1014601.**

73,5 г/л раствора кальция хлорида *R*.

**Камедь бобов рожкового дерева [Carob bean gum]. 1104500.**

Измельченный эндосперм фруктовых косточек *Ceradonia siliqua* L. Taub.

Порошок белого цвета, содержащий от 70 % до 80 % растворимой в воде смолы, состоящей в основном из галактоманногликона.

**Камфен [Camphene].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ . (М.м. 136,2). 1139200.  
[CAS: 79-92-5]. 2,2-Диметил-3-метиленинбицикло[2.2.1]-гептан.

*Камфен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Масло розмариновое (1846).

*Содержание:* не менее 90 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Камфора [Camphor]. 1113000.** [CAS: 76-22-2].

См. Камфора рацемическая (0655).

*Камфора, используемая в газовой хроматографии, должна выдерживать следующее дополнительное испытание.*

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Масло лавандовое (1338).

*Испытуемый раствор.* Раствор изучаемого вещества в гексане *R* с концентрацией 10 г/л.

*Содержание:* не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**(1S)-(+)-10-Камфорсульфоновая кислота [(1S)-(+)-10-Camphorsulphonic acid].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ . (М.м. 232,3). 1104100. [CAS: 3144-16-9]. (1S,4R)-(+)-2-Оксо-10-борнен-сульфоновая кислота. [(1S)-7,7-Диметил-2-оксобицикло[2.2.1]-гептан-1-ил]метансульфоновая кислота. Кислота Рейхлера.

*Содержание:* не менее 99,0 % (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты.

Кристаллы в виде призм. Гигроскопична, растворима в воде.

*Температура плавления:* около 194 °С с разложением.

$[\alpha]_D^{20}$ : +20 ± 1. Определение проводят, используя раствор с концентрацией 43 г/л в воде *R*.

$\Delta A$  (2.2.41):  $10,2 \times 10^3$ . Определение проводят при длине волны 290,5 нм, используя раствор 1,0 г/л.

**Каолин легкий [Kaolin, light]. 1047400.**  
[CAS: 1332-58-7].

Очищенный природный алюмосиликат гидратированный. Содержит подходящий диспергатор. Легкий порошок белого цвета, не содержащий твердых спекшихся частиц, маслянистый на ощупь. Практически нерастворим в воде и минеральных кислотах.

*Крупные частицы.* Не более 0,5 %.

5,0 г каолина помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой длиной около 160 мм и диаметром 35 мм, прибавляют 60 мл раствора 10 г/л натрия пирофосфата *R*, энергично встряхивают и отстаивают в течение 5 мин. С помощью пипетки отбирают 50 мл жидкости на уровне около 5 см ниже поверхности и отбрасывают. К оставшейся жидкости прибавляют 50 мл воды *R*, встряхивают, отстаивают в течение 5 мин и удаляют 50 мл, как описано выше. Эту операцию повторяют до тех пор, пока не будет удалено в общей сложности 400 мл. Переносят оставшуюся суспензию в чашку для выпаривания, выпаривают на водяной бане досуха и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса остатка должна быть не более 25 мг.

*Мелкие частицы.* 5,0 г каолина диспергируют в 250 мл воды *R* при энергичном встряхивании в течение 2 мин и тотчас выливают в стеклянный цилиндр диаметром 50 мм. С помощью пипетки отбирают 20 мл, помещают в фарфоровую чашку, выпаривают на водяной бане досуха и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С. Остаток суспензии отстаивают при температуре 20 °С в течение 4 ч и с помощью пипетки удаляют 20 мл на уровне точно 5 см ниже поверхности, не взмучивая осадок. Остаток помещают в фарфоровую чашку, выпаривают досуха и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса второго остатка должна быть не менее 70 % от массы первого остатка.

**β-Кариофиллен [β-Caryophyllene].** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>.  
(М.м. 204,4). 1101000. [CAS: 87-44-5]. (E)-(1R,9S)-4,11,11-Триметил-8-метилени-бицикло[7.2.0]ундец-4-ен.

Маслянистая жидкость, практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

*β-Кариофиллен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Гвоздики цветков масло* (1091).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 90,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Каприловая кислота [Caprylic acid].** C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>.  
(М.м. 144,2). 1142200. [CAS: 124-07-2]. Октановая кислота.

Слегка желтая, маслянистая жидкость.

$d_4^{20}$ : около 0,910.

$n_D^{20}$ : около 1,428.

**Температура кипения:** около 239,7 °С.

**Температура плавления:** около 16,7 °С.

*Каприловая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Пальмы сереноа плоды* (1848).

**Содержание:** не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Каприловый спирт [Capric alcohol].** 1024700.

См. Деканол R.

**Каприновая кислота [Capric acid].** C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>.  
(М.м. 172,3). 1142000. [CAS: 334-48-5]. Декановая кислота.

Кристаллическое твердое вещество, очень мало растворима в воде, растворима в безводном спирте.

**Температура кипения:** около 270 °С.

**Температура плавления:** около 31,4 °С.

*Каприновая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Пальмы сереноа плоды* (1848).

**Содержание:** не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**ε-Капролактан [ε-Caprolactam].** C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO.  
(М.м. 113,2). 1104200. [CAS: 105-60-2]. Гексан-6-лактан.

Гигроскопичные чешуйки. Легко растворим в воде, в безводном спирте и в метаноле.

**Температура плавления:** около 70 °С.

$d_4^{20}$ : около 0,904.

$n_D^{20}$ : около 1,453.

$[\alpha]_D^{20}$ : около + 93,2°.

*Изоментон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Мяты перечной масло* (0405).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 80,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Капроновая кислота [Caproic acid].** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>.  
(М.м. 116,2). 1142100. [CAS: 142-62-1].

Гексановая кислота.

Маслянистая жидкость, умеренно растворима в воде.

$d_{20}^{20}$ : около 0,926.

$n_D^{20}$ : около 1,417.

**Температура кипения:** около 205 °С.

*Капроновая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Пальмы сереноа плоды* (1848).

**Содержание:** не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Капсаицин [Capsaicin].** C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>. (М.м. 305,4). 1147900. [CAS: 404-86-4]. (E)-N-[(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метил]-8-метилнон-6-енамид.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, легко растворим в безводном спирте.

**Температура плавления:** около 65 °С.

*Капсаицин, используемый в количественном анализе на Перец стручковый (1859), должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Перец стручковый* (1859).

**Содержание:** не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Кар-3-ен [Car-3-ene].** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>. (М.м. 136,2). 1124000. [CAS: 498-15-7]. 3,7,7-Триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ен. 4,7,7-Триметил-3-норкарен.

Жидкость с острым запахом, мало растворим в воде, растворим в органических растворителях.

$d_{20}^{20}$ : около 0,864.

$n_D^{20}$ : от 1,473 до 1,474.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 15 до + 17.

**Температура кипения:** от 170 °С до 172 °С.

*Кар-3-ен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Мускатника душистого масло* (1552).

**Содержание:** не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Карбазол [Carbazole].** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N. (М.м. 167,2). 1015400. [CAS: 86-74-8]. Дибензопиррол.

Кристаллы. Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, мало растворим в безводном спирте.

**Температура плавления:** около 245 °С.

**Карбомер [Carbomer].** 1015500. [CAS: 9007-20-9].

Поперечно-сшитый полимер акриловой кислоты, после высушивания при температуре 80 °С в течение 1 ч содержит большое количество карбоксильных групп ( $\text{CO}_2\text{H}$ , от 56 % до 68 %). Средняя молекулярная масса около  $3 \times 10^6$ .

$pH$  (2.2.3). около 3 для 10 г/л суспензии.

**Карбофенотион [Carbophenothion].**  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClO}_2\text{PS}_3$ . (М.м. 342,9). 1016200. [CAS: 786-19-6]. *O,O*-Диэтил-*S*-[[4-хлорфенил]тио]метил]-фосфордитоат.

Жидкость желтоватого цвета. Практически нерастворим в воде, смешивается с органическими растворителями.

$d_4^{25}$ : около 1,27.

Для частной фармакопейной статьи *Ланолин* (0134), может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в изооктане).

**Карвакрол [Carvacrol].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ . (М.м. 150,2). 10164001. [CAS: 499-75-2]. 5-Изопропил-2-метилфенол.

Жидкость коричневатого цвета. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,975.

$n_D^{20}$ : около 1,523.

Температура кипения: около 237 °С.

Карвакрол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Мяты перечной масло* (0405).

**Испытуемый раствор.** Растворяют 0,1 г примерно в 10 мл *аcetона R*.

**Содержание:** не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Карвеол [Carveol].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ . (М.м. 152,2). 1160400. [CAS: 99-48-9]. *n*-Мента-1(6),8-диен-2-ол. 2-Метил-5-(1-метилэтенил)циклогекс-2-енол.

Вещество содержит переменное количество *транс*- и *цис*-карвеола.

Карвеол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Газовая хроматография (2.2.28) в соответствии с испытанием на хроматографический профиль в частной фармакопейной статье *Тмина масло* (1817).

**Содержание:** не менее 97 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Карвон [Carvone].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ . (М.м. 150,2). 1016500. [CAS: 2244-16-8]. (+)-*n*-Мента-6,8-диен-2-он. (5*S*)-2-Метил-5-(1-метилэтенил)циклогекс-2-енон.

Жидкость, практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,965.

$n_D^{20}$ : около 1,500.

$[\alpha]_D^{20}$ : около +61°.

Температура кипения: около 230 °С.

Карвон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Мяты перечной масло* (0405), используя испытуемое вещество в качестве испытуемого раствора.

**Содержание:** не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Карвон R1 [Carvone R1].** 1016501. [CAS: 2244-16-8].

Соответствует требованиям к *карвону R* при выполнении следующего дополнительного испытания.

**Количественное определение.** Газовая хроматография (2.2.28) в соответствии с испытанием на хиральную чистоту в частной фармакопейной статье *Тмина масло* (1817).

**Содержание:** не менее 98 %.

**(-)-Карвон [(-)-Carvone].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ . (М.м. 150,2). 1160500. [CAS: 6485-40-1]. (-)-*n*-Мента-6,8-диен-2-он. (5*R*)-2-Метил-5-(1-метилэтенил)циклогекс-2-енон.

Жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,965.

$n_D^{20}$ : около 1,4988.

$[\alpha]_D^{20}$ : около -62.

Температура кипения: около 230 °С.

**Количественное определение.** Газовая хроматография (2.2.28) в соответствии с испытанием на хиральную чистоту в частной фармакопейной статье *Тмина масло* (1817).

**Содержание:** не менее 99 %.

**Кариофиллена оксид [Caryophyllene oxide].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ . (М.м. 220,4). 1149000. [CAS: 1139-30-6].

(-)-β-Кариофиллена эпоксид. (1*R*,4*R*,6*R*,10*S*)-4,12,12-Триметил-9-метил-5-октатрицикло[8.2.0.0<sup>4,6</sup>]додекан.

Бесцветные, мелкие, сбитые в комки кристаллы.

Температура плавления: 62 °С до 63 °С.

Кариофиллена оксид, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Терпентинное масло, вид сосны приморской* (1627).

**Содержание:** не менее 99,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Карминовая кислота [Carminic acid].**  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_{13}$ . (М.м. 492,4). 1156700. [CAS: 1260-17-9]. 7-α-D-Глюкопиранозид-3,5,6,8-тетрагидрокси-1-метил-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбоновая кислота.

Темно-красный порошок. Очень мало растворим в воде, растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в 96 % спирте.

**Кастидин [Casticin].**  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_8$ . (М.м. 374,3). 1162200. [CAS: 479-91-4]. 5-Гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксибензил)-3,6,7-триметокси-4*H*-1-бензопиран-4-он.

Желтые кристаллы.

**Каталпол [Catalpol].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ . (М.м. 362,3). 1142300. [CAS: 2415-24-9]. (1*aS*,1*bS*,2*S*,5*aR*,6*S*,6*aS*)-6-Гидрокси-1*a*-(гидроксиметил)-1*a*,1*b*,2,5*a*,6,6*a*-гексагидрооксирено[4,5]циклопента[1,2-*c*]пиран-2-ил β-D-глюкопиранозид.

Температура плавления: от 203 °С до 205 °С.

**Катехин [Catechin].**  $C_{15}H_{14}O_6 \cdot H_2O$ . (М.м. 290,3, для безводного вещества). 1119000. [CAS: 154-23-4]. (+)-(2R,3S)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,4-дигидро-2H-хромен-3,5,7-триол. Катехол. Цианиданол. Цианидол.

**Катионит слабоосновный [Weak cationic resin].** 1096000.

Смола полиметакриловая, слабокислая, содержащая карбоксильные группы в протонированной форме.

Размер частиц: от 75 мкм до 160 мкм.

Используемые пределы pH: от 5 до 14.

Максимальная температура использования: 120 °C.

**Кверцетин дигидрат [Quercetin dihydrate].**  $C_{15}H_{10}O_7 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 338,2). 1138100. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-4H-1-бензопиран-4-он.

Желтые кристаллы или желтоватый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и в метаноле.

Вода (2.5.12): не более 12,0 %. Определение проводят из 1,00 г.

Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Листья гинкго* (1828).

Содержание: не менее 90 % (в пересчете на безводное вещество) рассчитанное методом внутренней нормализации.

Хранение: в защищенном от света месте.

**Кверцитрин [Quercitrin].**  $C_{21}H_{20}O_{11}$ . (М.м. 448,4). 1138200. [CAS: 522-12-3]. Кверцетин 3-L-рамнопиранозид. 3-[(6-Дезокси-α-L-маннопиранозил)окси]-2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он. Кверцитрозид.

Желтые кристаллы, практически нерастворим в холодной воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: от 176 °C до 179 °C.

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Золотарника трава* (1892): на хроматограмму наносят 20 мкл раствора, после распыления на хроматограмме проявляется желтово-коричневое флюоресцирующее пятно со значением  $R_F$  около 0,6.

Хранение: от 2 °C до 8 °C.

**Квиллайевые сапонины очищенные [Quillaja saponins, purified].** 1184500.

Смесь родственных сапонинов, полученных из коры *Quillaja saponaria* Molina s.l.

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Квиллайи кора* (1843): наносят 5 мкл раствора; обрабатывают 10 % (об/об) раствором *серной кислоты R* в *метаноле R*, нагревают при температуре 120 °C в течение 5 мин и исследуют при дневном свете; на хроматограмме должны обнаруживаться 3 основные зоны в верхней части средней трети пластинки.

**3-Квинуклидиол [3-Quinuclidinol].**  $C_7H_{13}NO$ . (М.м. 127,2). 1193800. [CAS: 1619-34-7]. (3R)-1-Азабицикло[2.2.2]октан-3-ол.

Содержание: не менее 99 %.

Светло-желтый порошок.

**Кемпферол [Kaempferol].**  $C_{15}H_{10}O_6$ . (М.м. 286,2). 1197200. [CAS: 520-18-3]. 3,5,7-Тригидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

**11-Кето-β-босвелловая кислота [11-Keto-β-boswellic acid].**  $C_{30}H_{46}O_4$ . (М.м. 470,7). 1167600. [CAS: 17019-92-0]. 3α-Гидрокси-11-оксоурс-12-ен-24-овая кислота. (4β)-3α-Гидрокси-11-оксоурс-12-ен-23-овая кислота.

Белый или практически белый порошок, нерастворим в воде, растворим в ацетоне, в безводном спирте и метаноле.

Температура плавления: от 195 °C до 197 °C.

11-Кето-β-босвелловая кислота, используемая в высокоэффективной жидкостной хроматографии, должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Ладан индийский* (2310).

Содержание: не менее 90 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Кизельгур G [Kieselguhr G].** 1047600.

Состоит из кизельгура, обработанного хлороводородной кислотой и кальцинированного прибавлением около 15 % кальция сульфата гемигидрата.

Мелкий порошок серовато-белого цвета; при растирании с водой серый цвет становится более выраженным. Средний размер частиц от 10 мкм до 40 мкм.

Кальция сульфат. Определение проводят методом, указанным для *силикагеля GR*.

pH (2.2.3). От 7 до 8. Измеряют pH суспензии, полученной встряхиванием 1 г с 10 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R в течение 5 мин.

Хроматографическая разделяющая способность. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27). Пластинки готовят, взвесь кизельгура G с раствором 2,7 г/л натрия ацетата R. На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл раствора, содержащего по 0,1 г/л лактозы, сахарозы, глюкозы и фруктозы в пиридине R. Хроматографируют в системе растворителей вода R — 2-пропанол R — этил ацетат R (12:23:65). Время прохождения фронта растворителей на расстояние 14 см около 40 мин. Пластинку сушат на воздухе, опрыскивают анисового альдегида раствором R, расходуя около 10 мл, и нагревают при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 5 мин. На хроматограмме должны обнаруживаться четыре четких, хорошо разделённых без «хвостов», пятен.

**Кизельгур для хроматографии [Kieselguhr for chromatography].** 1047500.

Легкий порошок белого или желтовато-белого цвета. Практически нерастворим в воде, разведенных кислотах и органических растворителях.

Скорость фильтрации. Используют хроматографическую колонку размером 0,25 м и 10 мм с пластинкой из пористого стекла (100) и двумя отметками на высоте 0,10 м и 0,20 м на пластинке. Колонку заполняют испытуемым веществом до первой отметки, а до второй отметки заполняют водой R. Когда первые капли начинают вытекать из колонки, снова заполняют до второй отметки водой R и измеряют время вытекания из колонки первых 5 мл воды. Скорость потока должна быть не менее 1 мл/мин.



**Цветность (2.2.2, метод I).** Элюат, полученный при испытании на скорость фильтрации, должен быть бесцветным.

**Кислотность или щелочность.** К 1,00 г прибавляют 10 мл воды R, энергично взбалтывают и выдерживают в течение 5 мин. Суспензию фильтруют через фильтр, предварительно промытый горячей водой R до нейтральной реакции в промывной воде. К 2,0 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл метилового красного раствора R; раствор должен иметь жёлтое окрашивание. К 2,0 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл фенолфталеина раствора R1; допускается слабо розовое окрашивание раствора.

**Водорастворимые вещества.** 10,0 г помещают в хроматографическую колонку размером 0,25 м × 10 мм, элюируют водой R, собирая первые 20 мл элюата, выпаривают досуха, остаток сушат при температуре от 100 °C до 105 °C. Масса остатка должна быть не более 10 мг.

**Железо (2.4.9).** Не более 0,02 % (200 ppm).

К 0,50 г прибавляют 10 мл смеси равных объёмов хлороводородной кислоты R1 и воды R, энергично встряхивают, выдерживают в течение 5 минут и фильтруют. 1,0 мл фильтрата должен выдерживать испытание на железо.

**Потеря в массе после прокаливании.** Не более 0,5 %. Во время прокаливании (600 °C) вещество не должно иметь коричневую или чёрную окраску.

**Кислород [Oxygen].** O<sub>2</sub>. (М.м. 32,00). 1108800.

**Содержание:** не менее 99,99 % (об/об).

**Азот и аргон:** не более 100 ppm.

**Углерода диоксид:** не более 10 ppm.

**Углерода монооксид:** не более 5 ppm.

**Кислород R1 [Oxygen R1].** O<sub>2</sub>. (М.м. 32,00). 1137600.

**Содержание:** не менее 99,99 % (об/об).

**Кислотного синего 92 раствор [Acid blue 92 solution].** 1001401.

0,5 г кислотного синего 92 R растворяют в смеси 10 мл уксусной кислоты ледяной R, 45 мл 96 % спирта R и 45 мл воды R.

**Кислотного синего 93 раствор [Acid blue 93 solution].** 1134201.

0,2 г кислотного синего 93 R растворяют в воде R и доводят водой до 100 мл.

**Кислотного хромчёрного 11 индикаторная смесь [Mordant black 11 triturate].** 1056801.

1 г кислотного хромчёрного 11 R смешивают с 99 г натрия хлорида R.

**Испытание на чувствительность.** 50 мг индикаторной смеси растворяют в 100 мл воды R; появляется коричневатое-фиолетовое окрашивание, которое должно перейти в синее при добавлении 0,3 мл аммиака разведённого раствора R1. При последующем добавлении 0,1 мл раствора 10 г/л магния сульфата R окраска должна измениться на фиолетовую.

**Хранение:** в герметичной таре, в защищённом от света месте.

**Кислотного хромчёрного 11 индикаторная смесь R1 [Mordant black 11 triturate R1].** 1056802.

Смешивают 1,0 г кислотного хромчёрного 11 R, 0,4 г метилового оранжевого R и 100 г натрия хлорида R.

**Кислотный синий 83 [Acid blue 83].** C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 826). 1012200. [CAS: 6104-59-2].

Цветовой показатель № 42660.

Бриллиантовый синий. Кумасси бриллиантовый синий R 250.

Коричневый порошок, нерастворим в холодной воде, мало растворим в кипящей воде и безводном спирте, растворим в серной кислоте, ледяной уксусной кислоте и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Кислотный синий 90 [Acid blue 90].** C<sub>47</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 854). 1001300. [CAS: 6104-58-1].

Цветовой показатель № 42655.

Натрий 4-[[4-[(4-этоксифенил)амино]фенил][4-(этил)(3-сульфонатобензил)амино]фенил]метил]циклогекса-2,5-диен-1-илиден](этил)-(3-сульфонатобензил)-аммоний.

Порошок тёмно-коричневого цвета с фиолетовым блеском и с вкрапленными частицами, имеющими металлический блеск. Растворим в воде и безводном спирте.

$A_{1\text{ см}}^{1\%}$ : более 500, в пересчёте на сухое вещество. Определение проводят при длине волны 577 нм, используя раствор 0,01 г/л в буферном растворе pH 7,0.

**Потеря в массе при высушивании (2.2.32).** Не более 5,0 %. 0,500 г сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °C до 105 °C.

**Кислотный синий 92 [Acid blue 92].** C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub>. (М.м. 696). 1001400. [CAS: 3861-73-2].

Цветовой показатель № 13390.

Кумасси синий. Аназолен-натрий. Тринатрия 8-гидроксид-4'-(фениламино)азонафталин-3,5',6-трисульфат.

Кристаллы тёмно-синего цвета. Мало растворим в 96 % спирте, растворим в воде, в ацетоне и моноэтиловом эфире этиленгликоля.

**Кислотный синий 93 [Acid blue 93].** C<sub>37</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub>. (М.м. 800). 1134200. [CAS: 28983-56-4].

Цветовой показатель № 42780.

Метилловый синий. Пурье синий.

Смесь трифенилрозанилина ди- и трисульфата и трифенилпарарозанилина.

Тёмно-синий порошок.

**Изменение окраски:** от pH 9,4 до pH 14,0.

**Кислотный хром чёрный 11 [Mordant black 11].** C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S. (М.м. 461,4). 1056800. [CAS: 1787-61-7].

Показатель Шульца № 241.

Цветовой показатель № 14645.

Натрия 2-гидроксид-1-[(1-гидроксиафт-2-ил)азо]-6-нитронафталин-4-сульфонат. Эриохром чёрный.

Порошок коричневатого-чёрного цвета. Растворим в воде и 96 % спирте.

**Хранение:** в герметичной таре, в защищённом от света месте.

**Клобетазола пропионат [Clobetasol propionate].** C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClFO<sub>5</sub>. (М.м. 467,0). 1097700. [CAS: 25122-46-7].

21-Хлор-9-фтор-11β,17-дигидроксид-16β-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион-17-пропионат.

Кристаллический порошок белого цвета. Нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и ацетоне.

$[\alpha]_D^{20}$ : около +104° (в диоксане).  
Температура плавления: около 196 °С.

**Кобальта нитрат [Cobalt nitrate].**  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 291,0). 1021700. [CAS: 10026-22-9].

Мелкие кристаллы гранатово-красного цвета. Очень легко растворим в воде.

**Кобальта хлорид [Cobalt chloride].**  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 237,9). 1021600. [CAS: 7791-13-1].

Кристаллический порошок красного цвета или кристаллы насыщенно-красного цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

**Кодеин [Codeine].** 1021800. [CAS: 6059-47-8].  
См. Кодеин (0076).

**Кодеина фосфат [Codeine phosphate].** 1021900. [CAS: 52-28-8].

См. Кодеина фосфат гемигидрат (0074).

**Колонка для газовой хроматографии концентрическая [GC concentric column].** 1135100.

Доступная в продаже система, состоящая из двух концентрически расположенных трубок. Внешняя трубка наполнена молекулярными ситами, внутренняя наполнена пористой полимерной смесью. Главное предназначение колонки - разделение газов.

**Конго красного бумага [Congo red paper].** 1022002.

Полоски фильтровальной бумаги погружают на несколько мин в конго красным раствора R. Высушивают.

**Конго красного раствор [Congo red solution].** 1022001.

0,1 г конго красного R растворяют в смеси 20 мл 96 % спирта R и воды R и доводят объём раствора водой R до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида R прибавляют 0,2 мл раствора конго красного и 0,3 мл 0,1 M раствора натрия гидроксида; появляется синее окрашивание, которое переходит в розовое при прибавлении не более 0,3 мл 0,1 M раствора натрия гидроксида.

Изменение окраски: от синей до розовой в интервале pH 3,0-5,0.

**Конго красный [Congo red].**  $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}_2$ . (М.м. 697). 1022000. [CAS: 573-58-0].

Показатель Шульца № 360.

Цветовой показатель № 22120.

Динатрия (бифенил-4,4'-диил-бис-2,2'-азо)бис(1-аминонафталин-4-сульфонат).

Порошок коричневатого-красного цвета. Растворим в воде.

**Коридалин [Corydaline].**  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ . (М.м. 369,4). 1204400. [CAS: 518-69-4]. (13S,13aR)-5,8,13,13a-Тетрагидро-2,3,9,10-тетраметокси-13-метил-6H-дibenzo[a,g]-хинолизин.

**Коричный альдегид [Cinnamic aldehyde].**  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$ . (М.м. 132,2). 1020700. [CAS: 104-55-2]. 3-Фенилпропеналь.

Маслянистая жидкость от желтоватого до зелёновато-жёлтого цвета. Мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.

$n_D^{20}$ : около 1,620.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Кортизон [Cortisone].**  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ . (М.м. 360,4). 1175000. [CAS: 53-06-5].

Содержание: не менее 95,0 %.

Температура плавления: от 223 °С до 228 °С.

**Кортизона ацетат [Cortisone acetate].** 1097800. [CAS: 50-04-4].

См. Кортизона ацетат (0321).

**Костунолид [Costunolide].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ . (М.м. 232,3). 1194600. [CAS: 553-21-9]. (3aS,6E,10E,11aR)-6,10-Диметил-3-метил-3a,4,5,8,9,11a-гексагидроциклодека[b]фуран-2(3H)-он.

**Кофеин [Caffeine].**  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ . (М.м. 194,2). 1014400. [CAS: 58-08-2].

См. Кофеин (0267).

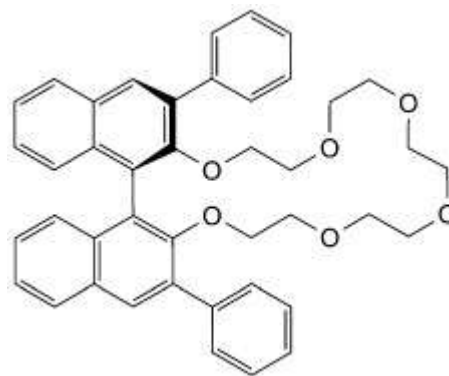
**Кофеиновая кислота [Caffeic acid].**  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ . (М.м. 180,2). 1014300. [CAS: 331-39-5]. (E)-3-(3,4-Дигидроксифенил)пропионовая кислота.

Кристаллы или пластинки белого или практически белого цвета. Легко растворима в горячей воде и 96 % спирте, умеренно растворима в холодной воде.

Оптическая плотность (2.2.25). Свежеприготовленный раствор с pH 7,6 имеет два максимума поглощения при длинах волн 288 нм и 313 нм.

**Краун-эфирный силикагель для хирального разделения [Crown-ether silica gel for chiral separation].** 1192400.

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии, покрытый следующим хиральным краун-эфиром:



(R<sub>a</sub>)-6,23-Дифенил-8,9,11,12,14,15,17,18,20,21-декагидродинафто[2,1-q:1',2'-s][1,4,7,10,13,16] гексаоксациклоикозин.

**Крахмал растворимый [Starch, soluble].** 1085100. [CAS: 9005-84-9].

Белый или практически белый порошок.

**Крахмала раствор [Starch solution].** 1085103.

1,0 г крахмала растворимого R растирают в порошок с 5 мл воды R, полученную смесь медленно при постоян-

ном перемешивании вливают в 100 мл кипящей воды *R*, содержащей 10 мг ртути (II) йодида *R*.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** можно использовать имеющиеся в продаже реагенты; включая растворы без ртути или содержащие альтернативные консерванты.

При использовании реактива каждый раз проводят испытание на чувствительность.

**Испытание на чувствительность.** Смесь, состоящая из 1 мл крахмала раствора, 20 мл воды *R*, около 50 мг калия йодида *R* и 0,05 мл йода раствора *R1*, должна иметь синее окрашивание.

#### Крахмала раствор R1 [Starch solution R1]. 1085105.

1 г крахмала растворимого *R* смешивают с небольшим количеством холодной воды *R*. Полученную смесь прибавляют к 200 мл кипящей воды *R*, прибавляют 250 мг кислоты салициловой *R*, кипятят в течение 3 мин и немедленно охлаждают.

Срок годности от 2 до 3 недель при хранении раствора при температуре от 4 °С до 10 °С. Свежий раствор крахмала готовят в том случае, когда в точке эквивалентности переход окраски от синей к бесцветной не резкий.

**Испытание на чувствительность.** К 2 мл крахмала раствора *R1* прибавляют 20 мл воды *R*, около 50 мг калия йодида *R* и 0,05 мл йода раствора *R1*; полученный раствор должен иметь синее окрашивание.

#### Крахмала раствор R2 [Starch solution R2]. 1085107.

1 г крахмала растворимого *R* смешивают с 5 мл воды *R*, полученную смесь медленно при постоянном перемешивании вливают в 100 мл кипящей воды *R*. Готовят непосредственно перед использованием.

**Испытание на чувствительность.** К 1 мл крахмала раствора *R1* прибавляют 20 мл воды *R*, около 50 мг калия йодида *R* и 0,05 мл йода раствора *R1*; полученный раствор должен иметь синее окрашивание.

#### Крахмала раствор с калия йодидом [Potassium iodide and starch solution]. 1070501.

0,75 г калия йодида *R* растворяют в 100 мл воды *R*, нагревают до кипения и прибавляют при перемешивании раствор 0,5 г крахмала растворимого *R* в 35 мл воды *R*. Кипятят в течение 2 мин и охлаждают.

**Испытание на чувствительность.** Смесь, состоящая из 15 мл крахмала раствора с калия йодидом, 0,05 мл уксусной кислоты ледяной *R* и 0,3 мл йода раствора *R2*, должна иметь синее окрашивание.

#### Крахмала раствор, не содержащий йодидов [Starch solution, iodide-free]. 1085104.

Готовят раствор как указано для крахмала раствора *R*, но без ртути (II) йодида. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

#### Крезол [Cresol]. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O. (М.м. 108,1). 1022700. [CAS: 95-48-7]. *o*-Крезол. 2-Метилфенол.

Кристаллы или переохлажденная жидкость, темнеющая на свету и воздухе. Смешивается с безводным спиртом и эфиром, растворим примерно в 50 частях воды и растворах гидроксидов щелочных металлов.

$d_{20}^{20}$ : около 1,05.

$n_D^{20}$ : от 1,540 до 1,550.

Температура кипения: около 190 °С.

Температура затвердевания (2.2.18).

Не менее 30,5 °С.

**Остаток после выпаривания.** Не более 0,1 % (м/м). Выпаривают на водяной бане и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

**Хранение:** в защищенном от кислорода, света и влаги месте.

Перед использованием перегоняют.

**м-Крезол [*m*-Cresol]. 1177100. [CAS: 108-39-4].**  
См. Метакрезол (2077).

#### м-Крезолового пурпурового раствор [*m*-Cresol purple solution]. 1121701.

0,1 г м-крезолового пурпурового *R* растворяют в 13 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора водой *R* до 100 мл и перемешивают.

**Изменение окраски:** от красной до желтой в интервале pH 1,2-2,8.

От желтой до фиолетовой в интервале pH 7,4-9,0.

#### м-Крезоловый пурпуровый [*m*-Cresol purple]. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 382,44). 1121700. [CAS: 2303-01-7].

м-Крезолсульфонфталеин.

Кристаллический порошок оливково-зеленого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте, уксусной кислоте ледяной и метаноле.

#### п-Крезол [*p*-Cresol]. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O. (М.м. 108,1). 1153100. [CAS: 106-44-5]. 4-Метилфенол.

Бесцветные или белые или практически белые кристаллы или кристаллическая масса.

$d_{20}^{20}$ : около 1,02.

Температура кипения: около 202 °С.

#### м-Ксилол [*m*-Xylene]. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 106,2). 1117700. [CAS: 108-38-3]. 1,3-Диметилбензол.

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,884.

$n_D^{20}$ : около 1,497.

Температура кипения: около 139 °С.

Температура плавления: около - 47 °С.

#### Крезолового красного раствор [Cresol red solution]. 1022801.

0,1 г крезолового красного *R* растворяют в смеси 2,65 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта *R*, доводят объем раствора водой *R* до 100 мл.

**Испытание на чувствительность.** К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида *R* прибавляют 0,1 мл раствора крезолового красного и 0,15 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида; появляется пурпурно-красное окрашивание, которое должно перейти в желтое при прибавлении не более 0,15 мл 0,02 М раствора хлороводородной кислоты.

**Изменение окраски:** от желтой до красной в интервале pH 7,0-8,6.

#### Крезоловый красный [Cresol red]. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 382,4). 1022800. [CAS: 1733-12-6]. Крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3*H*-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис-(2-метилфенол)*S,S*-диоксид.

Кристаллический порошок красновато-коричневого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Кремневольфрамовая кислота [Silicotungstic acid].**  $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ . 1078000. [CAS: 11130-20-4].

Кристаллы белого или желтовато-белого цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворима в воде и 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Кремний органический полимер для хроматографии, аморфный, октадецилсилильный, эндкепированный [Organosilica polymer for chromatography, amorphous, octadecylsilyl, end-capped].** 1164900.

Синтетические сферические гибридные частицы, состоящие как из неорганических (кремний), так и из органических (органические силоксаны) компонентов. химически модифицированные на поверхности путем присоединения октадецилсилильных групп. Для минимизации каких-либо взаимодействий с соединениями основного характера, его тщательно эндкепируют для закрытия большинства оставшихся силанольных групп.

**Кремний органический полимер совместим со 100-процентными водными подвижными фазами, октадецилсилильный, твердым ядром, эндкепированный. [Organosilica polymer compatible with 100 per cent aqueous mobile phases, octadecylsilyl, solid core, end-capped].** 1201700.

Силикагель со сферическими частицами кремнезема, содержащий твёрдое непористое ядро из кремнезема, окружённое тонким наружным кремнийорганическим полимерным покрытием с октадецилсилильными группами, подходит для использования с высоководными подвижными фазами, включая 100 % водные фазы. Для минимизации каких-либо взаимодействий с соединениями основного характера, его тщательно эндкепируют для закрытия большинства оставшихся силанольных групп.

**Кремний органический полимер, аморфный, октадецилсилильный [Organosilica polymer, amorphous, octadecylsilyl].** 1144200.

Синтетические сферические гибридные частицы, состоящие как из неорганических (кремний), так и из органических (органические силоксаны) компонентов, химически модифицированные на поверхности путем присоединения трифункциональных октадецилсилильных групп.

**Кремний органический полимер, аморфный, полярно-встроенный октадецилсилильный, эндкепированный [Organosilica polymer, amorphous, polar-embedded octadecylsilyl, end-capped].** 1150600.

Синтетические сферические гибридные частицы, состоящие как из неорганических (кремний), так и из органических (органические силоксаны) компонентов, химически модифицированные на поверхности путем присоединения полярно-встроенных октадецилсилильных групп. Для минимизации каких-либо взаимодействий с соединениями основного характера, его тщательно эндкепируют для закрытия большинства оставшихся силанольных групп.

**Кремний органический полимер, аморфный, пропи-2-фенилсилильный, эндкепированный [Organosilica polymer, amorphous, propyl-2-phenylsilyl, end-capped].** 1178100.

Синтетические сферические гибридные частицы, состоящие как из неорганических (кремний), так и из органических (органические силоксаны) компонентов, химически модифицированные на поверхности путем присоединения пропи-2-фенилсилильных групп. Для минимизации каких-либо взаимодействий с соединениями основного характера, его тщательно эндкепируют для закрытия большинства оставшихся силанольных групп.

**Кремний органический полимер, многослойный, октадецилсилильный, эндкепированный [Organosilica polymer, multi-layered, octadecylsilyl, end-capped].** 1202500.

Синтетические сферические гибридные частицы, многослойный, состоящие как из неорганических (кремний), так и из органических (органические силоксаны) компонентов, химически модифицированные на поверхности путем присоединения октадецилсилильных групп. Для минимизации каких-либо взаимодействий с соединениями основного характера, его тщательно эндкепируют для закрытия большинства оставшихся силанольных групп.

**Кристаллический фиолетовый [Crystal violet].**

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$ . (М.м. 408,0). 1022900. [CAS: 548-62-9].

Показатель Шульца № 78.

Цветовой показатель № 42555.

Гексаметилпарарозанилина хлорид.

Кристаллы или порошок темно-зелёного цвета. Растворим в воде и 96 % спирте.

**Кристаллического фиолетового раствор [Crystal violet solution].** 1022901.

0,5 г кристаллического фиолетового R растворяют в уксусной кислоте безводной R и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

*Испытание на чувствительность.* К 50 мл уксусной кислоты безводной R прибавляют 0,1 мл раствора кристаллического фиолетового; появляется голубовато-пурпурное окрашивание, которое переходит в голубовато-зелёное после прибавления 0,1 мл 0,1 M раствора хлорной кислоты.

**Ксантгидрол [Xanthidrol].**  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$ . (М.м. 198,2). 1096100. [CAS: 90-46-0]. 9-Ксантенол.

*Содержание:* не менее 90,0 %.

Порошок или мелкие игольчатые кристаллы от белого до бледно-жёлтого цвета. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и уксусной кислоте ледяной.

Доступен также в виде раствора, содержащего от 90 г/л до 110 г/л ксантгидрола в метаноле R.

*Температура плавления:* около 123 °С.

*Количественное определение.* 0,300 г ксантгидрола помещают в колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 3 мл метанола R или используют 3,0 мл раствора. Прибавляют 50 мл уксусной кислоты ледяной R и по каплям при встряхивании 25 мл раствора 20 г/л мочевины R. Отстаивают 12 ч, затем фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.2). Осадок на фильтре промывают 20 мл 96 % спирта R, сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С и взвешивают.

1 г осадка соответствует 0,9429 г ксантгидрола.

**Хранение:** в защищённом от света месте. Если используют метанольный раствор, то хранят в небольших запаянных ампулах и при необходимости перед использованием фильтруют.

**Ксантгидрол R1 [Xanthidrol R1]. 1096101.**

Соответствует требованиям для *ксантгидрола R* и должен выдерживать следующее дополнительное требование.

**Содержание:** не менее 98,0 %  $C_{13}H_{10}O_2$ .

**Ксантгидрола раствор [Xanthidrol solution]. 1096102.**

К 100 мл уксусной кислоты безводной *R* прибавляют 0,1 мл раствора 100 г/л *ксантгидрола R* и *метаноле R*, 1 мл *хлороводородной кислоты R* и выдерживают 24 ч.

***о*-Ксилол [*o*-Xylene].**  $C_8H_{10}$ . (М.м. 106,2). 1100600. [CAS: 95-47-6]. 1,2-Диметилбензол.

Прозрачная, бесцветная, легковоспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,881.

$n_D^{20}$ : около 1,505.

**Температура кипения:** около 144 °С.

**Температура плавления:** около - 25 °С.

**Ксиленолового оранжевого индикаторная смесь [Xylenol orange triturate]. 1096301.**

Растирают в порошок 1 часть *ксиленолового оранжевого R* с 99 частями *калия нитрата R*.

**Испытание на чувствительность.** К 50 мл *воды R* прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной *R*, 50 мг индикаторной смеси *ксиленолового оранжевого* и 0,05 мл *свинца (II) нитрата раствора R*. Прибавляют *гексаметилентетрамин R* до тех пор, пока окраска раствора не изменится от жёлтой до фиолетово-красной; после прибавления 0,1 мл 0,1 М *раствора натрия эдтата* окраска раствора должна измениться на жёлтую.

**Ксиленолового оранжевого раствор [Xylenol orange solution]. 1096302.**

50,8 мг *ксиленолового оранжевого R* растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**Ксиленоловый оранжевый [Xylenol orange].**  $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$ . (М.м. 761). 1096300. [CAS: 3618-43-7]. Тетранатрий 3,3'-(3*H*-2,1-бензоксатиол-3-илиден)бис[(6-гидрокси-5-метил-3,1-фенилен)метилениминобисацетат] $S,S$ -диоксид.

Кристаллический порошок красновато-коричневатого цвета. Растворим в воде.

**Ксилит [Xylitol].**  $C_5H_{12}O_5$ . (М.м. 152,1). 1190700. [CAS: 87-99-0].

Белый или практически белый кристаллический порошок или кристаллы.

**Содержание:** не менее 96,0 %.

**Ксилоза [Xylose]. 1096400.** [CAS: 58-86-6].

См. *Ксилоза* (1278).

**Ксилол [Xylene].**  $C_8H_{10}$ . (М.м. 106,2). 1096200. [CAS: 1330-20-7].

Смесь изомеров. Прозрачная, бесцветная, легко-воспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,867.

$n_D^{20}$ : около 1,497.

**Температура кипения:** около 138 °С.

**Кукурузное масло [Maize oil]. 1050400.**

См. *Кукурузное масло рафинированное* (1342).

**Кумарин [Coumarin].**  $C_9H_6O_2$ . (М.м. 146,1). 1124900. [CAS: 91-64-5]. 2*H*-Хромен-2-он. 2*H*-1-Бензопиран-2-он.

Бесцветный, кристаллический порошок или ромбические или прямоугольные кристаллы, очень легко растворим в кипящей воде, растворим в 96 % спирте. Растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Температура плавления:** 68 °С до 70 °С.

*Кумарин, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Кассии масло* (1496).

**Содержание:** не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

***о*-Кумаровая кислота [*o*-Coumaric acid].**  $C_9H_8O_3$ . (М.м. 164,2). 1157400. [CAS: 614-60-8]. (Е)-2-Гидроксикоричная кислота. (2*E*)-3-(2-Гидроксифенил)проп-2-еновая кислота.

Белый или практически белый порошок.

**Температура плавления:** около 217 °С.

**Кумасси красящий раствор [Coomassie staining solution]. 1012201.**

Раствор 1,25 г/л *кислотного синего 83 R* в смеси растворителей *уксусная кислота ледяная R* – *метанол R* – *вода R* (1:4:5). Фильтруют.

**Кумасси красящий раствор R1 [Coomassie staining solution R1]. 1173000.**

0,275 г *кислотного синего 83 R* растворяют в 200 мл *метанола R*. Растирают кристаллы до завершения растворения (около 2 ч). Прибавляют 750 мл *воды R* и 50 мл *уксусной кислоты ледяной R*. Растирают всю ночь (в течение по крайней мере 16 ч), фильтруют.

**Кумасси синего раствор [Coomassie blue solution]. 1001401.**

См. *Кислотного синего 92 раствор R*.

**Кумасси синий [Coomassie blue]. 1001400.** [CAS: 3861-73-2].

См. *Кислотный синий 92 R*.

**Кумафос [Coomaphos].**  $C_{14}H_{16}ClO_3PS$ . (М.м. 362,8). 1124800. [CAS: 56-72-4].

**Температура плавления:** от 91 °С до 92 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в изооктане).

**Куркумин [Curcumin].**  $C_{21}H_{20}O_6$ . (М.м. 368,4). 1023500. [CAS: 458-37-7]. 1,7-Бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)гепта-1,6-диен-3,5-дион.

Кристаллический порошок оранжево-коричневого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления: около 183 °С.

#### Куркуминоиды [Curcuminoids]. 1183900.

Смесь из куркумина ( $C_{21}H_{20}O_6$ ; М.м. 368,4), деметоксикуркумина ( $C_{20}H_{18}O_5$ ; М.м. 338,4) и бис-деметоксикуркумина ( $C_{19}H_{16}O_4$ ; М.м. 308,3).

**Лавандулил ацетат [Lavandulyl acetate].**  $C_{12}H_{20}O_2$ . (М.м. 196,3). 1114200. [CAS: 25905-14-0]. 2-Изопропенил-5-метилгекс-4-ен-1-ил ацетат.

Бесцветная жидкость с характерным запахом.

Лавандулилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Масло лавандовое (1338).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 93,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Лавандулол [Lavandulol].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1114100. [CAS: 498-16-8]. (R)-5-метил-2-(1-метилэтенил)-4-гексен-1-ол.

Маслянистая жидкость с характерным запахом.

Лавандулол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Масло лавандовое (1338).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 90,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

#### Лакмус [Litmus]. 1049300. [CAS: 1393-92-6].

Показатель Шульца № 1386.

Фрагменты синее индиго цвета, полученные из различных видов *Rocella*, *Lecanora* или других лишайников. Растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Изменение окраски:** от красной до синей в интервале pH 5-8.

#### Лакмусовая бумага красная [Litmus paper, red]. 1049302.

К синею экстракту лакмуса прибавляют по каплям хлороводородную кислоту разведенную R до перехода синей окраски в красную. Полоски фильтровальной бумаги пропитывают полученным раствором и сушат.

**Испытание на чувствительность.** Полоску фильтровальной бумаги размером 10 × 60 мм погружают в смесь 10 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и 90 мл воды R. При встряхивании бумага должна приобрести синее окрашивание в течение 45 сек.

#### Лакмусовая бумага синяя [Litmus paper, blue]. 1049301.

10 частей грубоизмельченного лакмуса R кипятят со 100 частями 96 % спирта R в течение 1 ч. Спирт декантируют, к остатку прибавляют смесь из 45 частей 96 % спирта R и 55 частей воды R. Через 2 суток прозрачную

жидкость декантируют, пропитывают полоски фильтровальной бумаги и сушат.

**Испытание на чувствительность.** Полоску фильтровальной бумаги размером 10 × 60 мм погружают в смесь 10 мл 0,02 М раствора хлороводородной кислоты и 90 мл воды R. При встряхивании бумага должна приобрести красное окрашивание в течение 45 сек.

#### Лактобионовая кислота [Lactobionic acid]. $C_{12}H_{22}O_{12}$ . (М.м. 358,3). 1101600. [CAS: 96-82-2].

Белый или практически белый, кристаллический порошок. Легко растворима в воде, практически нерастворима в 96 % спирте.

Температура плавления: около 115 °С.

#### β-Лактоза [β-Lactose]. $C_{12}H_{22}O_{11}$ . (М.м. 342,3). 1150100. [CAS: 5965-66-2].

β-D-Лактоза.

Белый или слегка желтоватый порошок.

**Содержание:** не менее 99 %.

α-D-лактоза: не более 35 %.

**Количественное определение.** Газовая хроматография (2.2.28) с использованием метода внутренней нормализации.

**Колонка:**

– размеры:  $l = 30$  м,  $\varnothing = 0,25$  мм;

– неподвижная фаза: поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксан R (толщина слоя 1 мкм).

**Газ-носитель:** гелий для хроматографии R.

**Температура:**

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 – 32,5	20 → 280
Испаритель		250
Детектор		250

**Детектирование:** пламенно-ионизационный детектор.

**Ввод пробы:** дериватизованный надлежащим способом образец.

#### α-Лактозы моногидрат [α-Lactose monohydrate]. $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ . (М.м. 360,3). 1150000. [CAS: 5989-81-1].

α-D-Лактозы моногидрат.

Белый или практически белый порошок.

**Содержание:** не менее 97 %.

β-D-лактоза: менее 3 %.

**Количественное определение.** Газовая хроматография (2.2.28) с использованием метода внутренней нормализации.

**Колонка:**

– размеры:  $l = 30$  м,  $\varnothing = 0,25$  мм.

– неподвижная фаза: поли(диметил)силоксан R (толщина слоя 1 мкм).

**Газ-носитель:** гелий для хроматографии R.

**Температура:**

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 – 12,5	230 → 280
Инжектор		250
Детектор		280

**Детектирование:** пламенно-ионизационный детектор.

**Ввод пробы:** дериватизованный надлежащим способом образец.

**Лактулоза [Lactulose].** 1189600. [CAS: 4618-18-2].  
См. Лактулоза (1230).

**Ланатозид С [Lanatoside C].**  $C_{49}H_{76}O_{20}$ . (М.м. 985). 1163300. [CAS: 17575-22-3].  $3\beta$ -[( $\beta$ -D-Глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-3-*O*-ацетил-2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибо-гексопиранозил)-окси]-12 $\beta$ ,14-дигидрокси-5 $\beta$ -кард-20(22)-енолид.

**Внешний вид:** длинные плоские призматические кристаллы, получаемые после перекристаллизации из 96 % спирта.

**Растворимость:** легко растворим в пиридине и диоксане.

**Лантана (III) нитрата раствор [Lanthanum nitrate solution].** 1048001.

Раствор 50 г/л лантана (III) нитрата R.

**Лантана (III) оксид [Lanthanum trioxide].**  $La_2O_3$ . (М.м. 325,8). 1114000. [CAS: 1312-81-8]. Лантана триоксид.

Аморфный порошок практически белого цвета. Практически нерастворим в воде R, растворим в разведенных минеральных кислотах, поглощает углерода диоксид из воздуха.

**Кальция:** не более 5 ppm.

**Лантана (III) хлорид гептагидрат [Lanthanum chloride heptahydrate].**  $LaCl_3 \cdot 7H_2O$ . (М.м. 371,4). 1167200.

Белый или практически белый порошок или бесцветные кристаллы, легко растворим в воде.

**Лантана (III) хлорида раствор [Lanthanum chloride solution].** 1114001.

К 58,65 г лантана (III) оксида R медленно прибавляют 100 мл хлороводородной кислоты R, нагревают до кипения, охлаждают и доводят объем раствора водой R до 1000,0 мл.

**Лантана(III) нитрат [Lanthanum nitrate].**  $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ . (М.м. 433,0). 1048000. [CAS: 10277-43-7]. Лантана тринитрат гексагидрат.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде.

**Хранение:** в герметичной таре.

**Лауриловый спирт [Lauryl alcohol].**  $C_{12}H_{26}O$ . (М.м. 186,3). 1119900. [CAS: 112-53-8]. Додекан-1-ол.

$d_{20}^{20}$ : около 0,820.

**Температура плавления:** от 24 °C до 27 °C.

**Содержание:** не менее 98,0 %, определяется методом газовой хроматографии.

**Лауриновая кислота [Lauric acid].**  $C_{12}H_{24}O_2$ . (М.м. 200,3). 1143100. [CAS: 143-07-7]. Додекановая кислота.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

**Температура плавления:** около 44 °C.

Лауриновая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Пальмы сереноа плоды (1848).

**Содержание:** не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Леводона [Levodopa].** 1170000. [CAS: 59-92-7].  
См. Леводона (0038).

**Лейокарпозид [Leiocarposide].**  $C_{27}H_{34}O_{16}$ . (М.м. 614,5). 1150200. [CAS: 71953-77-0]. 2-( $\beta$ -D-Глюкопиранозилокси)бензил-3-( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-6-гидрокси-2-метоксибензоат. 2-[[[3-( $\beta$ -D-Глюкопиранозилокси)-6-гидрокси-2-метоксибензоил]окси]метил]фенил- $\beta$ -D-глюкопиранозид.

Белый или практически белый порошок, растворим в воде, легко растворим в метаноле, мало растворим в 96 % спирте.

**Температура плавления:** от 190 °C до 193 °C.

**Лейцин [Leucine].** 1048500. [CAS: 61-90-5].  
См. Лейцин (0771).

**(Z)-Лигустилид [(Z)-Ligustilide].**  $C_{12}H_{14}O_2$ . (М.м. 190,2). 1180300. [CAS: 81944-09-4]. (3Z)-3-Бутилиден-1,3,4,5-тетрагидроизобензофуран-1-он.

**Лизилэндопептидаза [Lysyl endopeptidase].** 1188000. [CAS: 78642-25-8].

*Achromobacter* эндопептидаза I. Лизил специфическая протеиназа (EC 3.4.21.50).

Принадлежит к семейству серин-эндопептидаз. Изначально выделена из *Achromobacter lyticus*. Ферменты с подобной специфичностью производятся *Lysobacter enzymogenes* (эндопептидаза Lys-C) и *Pseudomonas aeruginosa* (Ps-1). Фермент расщепляет карбокситерминальные пептидные связи лизиновых остатков и S-аминоэтилцистеиновых остатков с высокой степенью специфичности. 1 амидазная единица (U) представляет собой количество фермента, которое позволит получить 1 микромоль *n*-нитроанилина из *N*-бензоил-DL-лизин-*n*-нитроанилина за 1 минуту при температуре 30 °C и значений pH 9,5.

**Лимонен [Limonene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1048600. [CAS: 5989-27-5]. D-Лимонен. (+)-*n*-Мента-1,8-диен. (R)-4-Изопропенил-1-метилциклогекс-1-ен.

Бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,84.

$n_D^{20}$ : от 1,471 до 1,474.

$[\alpha]_D^{20}$ : около + 124°.

**Температура кипения:** от 175 °C до 177 °C.

Лимонен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мята перечной масло (0405), используя испытуемое вещество в качестве испытуемого раствора.

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 99,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Лимонная кислота безводная** [Citric acid, anhydrous]. 1021200. [CAS: 77-92-9].

См. Лимонная кислота безводная (0455).

**Лимонная кислота моногидрат** [Citric acid monohydrate]. 1021000. [CAS: 5949-29-1].

См. Лимонной кислоты моногидрат (0456).

При использовании в испытании на железо кислота лимонная должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

0,5 г лимонной кислоты моногидрата растворяют в 10 мл воды R, прибавляют 0,1 мл тиогликолевой кислоты R, перемешивают, прибавляют раствор аммиака R до щелочной реакции и доводят объем полученного раствора водой R до 20 мл. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет.

**Лимонное масло** [Lemon oil]. 1101700.

См. масло лимона (0620).

**Линалил ацетат** [Linalyl acetate].  $C_{12}H_{20}O_2$ .

(М.м. 196,3). 1107200. [CAS: 115-95-7]. (RS)-1,5-Диметил-1-винилгекс-4-енил ацетат.

Бесцветная или слегка желтая жидкость с сильным запахом бергамота и лаванды.

$d_{25}^{25}$ : от 0,895 до 0,912.

$n_D^{20}$ : от 1,448 до 1,451.

Температура кипения: около 215 °C.

Линалилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Нероли масло* (1175).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Линалол** [Linalol].  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1048700. [CAS: 78-70-6]. (RS)-3,7-Диметилгекс-1,6-диен-3-ол.

Смесь двух стереоизомеров (ликареола и кориандрола).

Жидкость. Практически нерастворим в воде.

$d_{20}^{20}$ : около 0,860.

$n_D^{20}$ : около 1,462.

Температура кипения: около 200 °C.

Линалол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Аниса масло* (0804).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Линдан** [Lindane].  $C_6H_6Cl_6$ . (М.м. 290,8). 1128900. [CAS: 58-89-9].  $\gamma$ -Гексахлороциклогексан.

Для частной фармакопейной статьи *Ланолин* (0134), может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклогексане).

**Линзидомина гидрохлорид** [Linsidomine hydrochloride].  $C_6H_{11}ClN_4O_2$ . (М.м. 206,6). 1171200.

[CAS: 16142-27-1]. 3-(Морфолин-4-ил)сиднонимина гидрохлорид. 3-(Морфолин-4-ил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминида гидрохлорид.

Белый или практически белый порошок.

**Линолевая кислота** [Linoleic acid].  $C_{18}H_{32}O_2$ .

(М.м. 280,5). 1143200. [CAS: 60-33-3]. (9Z,12Z)-Октадека-9,12-диеновая кислота.

Бесцветная, маслянистая жидкость.

$d_4^{20}$ : около 0,903.

$n_D^{20}$ : около 1,470.

Линолевая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в *Пальмы сереноа* плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Пальмы сереноа* плоды (1848).

Содержание: не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Линолеиловый спирт** [Linoleyl alcohol].  $C_{18}H_{34}O$ .

(М.м. 266,5). 1155900. [CAS: 506-43-4]. (9Z,12Z)-Остадека-9,12-диен-1-ол.

Относительная плотность: 0,830.

Содержание: не менее 85 %.

**Линолениловый спирт** [Linolenyl alcohol].  $C_{18}H_{32}O$ .

(М.м. 264,4). 1156200. [CAS: 24149-05-1]. (9Z,12Z,15Z)-Остадека-9,12,15-триен-1-ол.  $\alpha$ -Линолениловый спирт.

Содержание: не менее 96 %.

**Линоленовая кислота** [Linolenic acid].  $C_{18}H_{30}O_2$ .

(М.м. 278,4). 1143300. [CAS: 463-40-1]. (9Z,12Z,15Z)-Октадека-9,12,15-триеновая кислота.  $\alpha$ -Линоленовая кислота.

Бесцветная жидкость, практически нерастворима в воде, растворима в органических растворителях.

$d_4^{20}$ : около 0,915.

$n_D^{20}$ : около 1,480.

Линоленовая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в *Пальмы сереноа* плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Пальмы сереноа* плоды (1848).

Содержание: не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Литий** [Lithium]. Li. (А.м. 6,94). 1048800. [CAS: 7439-93-2].

Мягкий металл, на свежем срезе серебристо-серого цвета, при контакте с воздухом быстро становится тусклым. Бурно реагирует с водой с образованием водорода и раствора лития гидроксида; растворим в метаноле с образованием водорода и раствора лития метоксида; практически нерастворим в петролейном эфире.

Хранение: под петролевым эфиром или жидким парафином.

**Лития гидроксид** [Lithium hydroxide].  $LiOH \cdot H_2O$ .

(М.м. 41,96). 1049100. [CAS: 1310-66-3]. Лития гидроксид моногидрат.

Гранулированный порошок белого или практически белого цвета. Является сильной щелочью, быстро



поглощает воду и углерода диоксид, растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Лития карбонат [Lithium carbonate].**  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . (М.м. 73,9). 1048900. [CAS: 554-13-2]. Дилития карбонат.

Легкий порошок белого или практически белого цвета. Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте. Насыщенный раствор при температуре 20 °C содержит около 13 г/л  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ .

**Лития метаборат безводный [Lithium metaborate, anhydrous].**  $\text{LiBO}_2$ . (М.м. 49,75). 1120000. [CAS: 13453-69-5].

**Лития сульфат [Lithium sulphate].**  $\text{Li}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 128,0). 1049200. [CAS: 10102-25-7]. Дилития сульфат моногидрат.

Бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Лития трифторметансульфонат [Lithium trifluoromethanesulphonate].**  $\text{CF}_3\text{LiO}_3\text{S}$ . (М.м. 156,0). 1173400. [CAS: 33454-82-9].

**Лития хлорид [Lithium chloride].**  $\text{LiCl}$ . (М.м. 42,39). 1049000. [CAS: 7447-41-8].

Кристаллический порошок или гранулы или кубические кристаллы; расплывается на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и 96 % спирте. Водные растворы имеют нейтральную или слабощелочную реакцию.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Логанин [Loganin].**  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ . (М.м. 390,4). 1136700. [CAS: 18524-94-2]. Метил (1S,4aS,6S,7R,7aS)-1-(β-D-глюкопиранозилокси)-6-гидрокси-7-метил-1,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[с]пиран-4-карбоксилат.

*Температура плавления:* от 220 °C до 221 °C.

**Лонгифолен [Longifolene].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ . (М.м. 204,4). 1150300. [CAS: 475-20-7]. (1S,3aR,4S,8aS)-4,8,8-Триметил-9-метилендекагидро-1,4-метаноазулен.

Маслянистая, бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_4^{18}$ : 0,9319.

$n_D^{20}$ : 1,5050.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 42,7.

*Температура кипения:* от 254 °C до 256 °C.

Лонгифолен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Терпентинное масло, вид сосны приморской (1627).

*Содержание:* не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Люмифлавин [Lumiflavine].**  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ . (М.м. 256,3). 1141000. [CAS: 1088-56-8]. 7,8,10-Триметилбензо[g]птеридин-2,4(3H,10H)-дион.

Порошок желтого цвета или кристаллы оранжевого цвета. Очень мало растворим в воде, легко растворим в метиленхлориде.

**Лютеолин [Luteolin].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$ . (М.м. 286,2). 1198500. [CAS: 491-70-3]. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-5,7-дигидроксигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он.

**Лютеолин-7-глюкозид [Luteolin-7-glucoside].**  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$ . (М.м. 448,4). 1163400. [CAS: 5373-11-5]. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-7-(β-D-глюкопиранозил-окси)-5-гидроксигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он.

Желтый порошок.

*Оптическая плотность* (2.2.25). Раствор в метаноле R дает максимальное поглощение при длинах волн 255 нм, 267 нм и 350 нм.

*Температура плавления:* около 247 °C.

**Лютеция (III) хлорид гексагидрат [Lutetium chloride hexahydrate].**  $\text{LuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 389,4). 1199600. [CAS: 15230-79-2].

Белый или желтый кристаллический порошок, легко растворимый в воде.

**Магний [Magnesium].** Mg. (А.м. 24,30). 1049500. [CAS: 7439-95-4].

Лента, стружка, или проволока серебристо-белого цвета, или порошок серого цвета.

**Магния ацетат [Magnesium acetate].**  $\text{C}_4\text{H}_6\text{MgO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 214,5). 1049600. [CAS: 16674-78-5]. Магния диацетат тетрагидрат.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Магния нитрат [Magnesium nitrate].**  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 256,4). 1049800. [CAS: 13446-18-9]. Магния нитрат гексагидрат.

Бесцветные, прозрачные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Магния нитрата раствор [Magnesium nitrate solution].** 1049801.

17,3 г магния нитрата R растворяют при осторожном нагревании в 5 мл воды R, прибавляют 80 мл 96 % спирта R, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**Магния оксид [Magnesium oxide].** 1049900. [CAS: 1309-48-4].

См. Магния оксид лёгкий (0040).

**Магния оксид R1 [Magnesium oxide R1].** 1049901.

Должен соответствовать требованиям для магния оксида R со следующими изменениями.

*Мышьяк* (2.4.2, метод A). Не более 2 ppm.

0,5 г магния оксида растворяют в смеси 5 мл воды R и 5 мл хлороводородной кислоты R1.

*Тяжёлые металлы* (2.4.8). Не более 10 ppm.

0,75 г магния оксида растворяют в смеси 3 мл воды R и 7 мл хлороводородной кислоты R1, прибавляют 0,05 мл фенолфталеина раствора R и аммиака раствора концентрированного R до розового окрашивания. Избыток аммиака нейтрализуют уксусной кислотой ледяной R, прибавляют 0,5 мл избытка кислоты, доводят водой R до объема 15 мл и фильтруют, если необходимо. 12 мл раствора должны выдерживать испытание на тяжёлые

металлы. Раствор сравнения готовят с использованием 5 мл *свинца эталонного раствора* (1 ppm Pb) R и 5 мл *воды R*.

**Железо** (2.4.9). Не более 50 ppm.

0,2 г магния оксида растворяют в 6 мл *хлороводородной кислоты разведенной R* и доводят объем раствора *водой R* до 10 мл.

**Магния оксид, тяжелый** [Magnesium oxide, heavy]. 1050000. [CAS: 1309-48-4].

См. *Тяжелый магния оксид* (0041).

**Магния силикат для анализа на остаточные пестициды** [Magnesium silicate for pesticide residue analysis]. 1129100. [CAS: 1343-88-0].

Магния силикат для хроматографии (60-100 меш).

**Магния сульфат** [Magnesium sulphate]. 1050200. [CAS: 10034-99-8].

См. *Магния сульфат гептагидрат* (0044).

**Магния хлорид** [Magnesium chloride]. 1049700. [CAS: 7791-18-6].

См. *Магния хлорид гексагидрат* (0402).

**Магнолин** [Magnolin].  $C_{23}H_{28}O_7$ . (М.м. 416,5). 1200300. [CAS: 31008-18-1]. (3*S*,3*aR*,6*S*,6*aR*)-3-(3,4-диметоксифенил)-6-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,3*a*,4,6,6*a*-гексагидрофуро[3,4-*c*]фуран.

**Магнолол** [Magnolol].  $C_{18}H_{18}O_2$ . (М.м. 266,3). 1182800. [CAS: 528-43-8]. 5,5'-Ди(проп-2-енил)бифенил-2,2'-диол. 5,5'-Диаллил-2,2'-дигидроксифенил. 5,5'-Ди-2-пропенил-[1,1'-бифенил]-2,2'-диол.

**Макрогол 1000** [Macrogol 1000]. 1067300. [CAS: 25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 1000.

См. *Макроголы* (1444).

**Макрогол 1500** [Macrogol 1500]. 1067400. [CAS: 25322 68-3]. Полиэтиленгликоль 1500.

См. *Макроголы* (1444).

**Макрогол 20 000** [Macrogol 20 000]. 1067600. Полиэтиленгликоль 20 000.

См. *Макроголы* (1444).

**Макрогол 20 000 2-нитротерефталат** [Macrogol 20 000 2-nitroterephthalate]. 1067601. Полиэтиленгликоль 20 000 2-нитротерефталат.

*Макрогол 20000 R* модифицированный обработкой 2-нитротерефталевой кислотой.

Твёрдая воскообразная масса белого или практически белого цвета. Растворим в ацетоне.

**Макрогол 200** [Macrogol 200]. 1099200. [CAS: 25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 200.

Прозрачная, бесцветная или практически бесцветная, вязкая жидкость. Очень легко растворим в ацетоне и безводном спирте, практически нерастворим в жирных маслах.

$d_{20}^{20}$ : около 1,127.

$n_D^{20}$ : около 1,450.

**Макрогол 200 R1** [Macrogol 200 R1]. 1099201.

500 мл *макрогола 200 R* помещают в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, отгоняют летучие вещества при температуре 60 °С в течение 6 ч, используя ротационный испаритель и вакуум от 1,5 кПа до 2,5 кПа.

**Макрогол 23 лауриловый эфир** [Macrogol 23 lauryl ether]. 1129000.

См. *Макрогол 23 лауриловый эфир* (1124). Номинальное количество этиленоксидных групп связанных с лауриловым спиртом равно 23.

**Макрогол 300** [Macrogol 300]. 1067100. [CAS: 25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 300.

См. *Макроголы* (1444).

**Макрогол 400** [Macrogol 400]. 1067200. [CAS: 25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 400.

См. *Макроголы* (1444).

**Макрогол 600** [Macrogol 600]. 1189700. [CAS: 25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 600.

См. *Макроголы* (1444).

**Макрогол 4000** [Macrogol 4000]. 1198000. [CAS: 25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 4000.

См. *Макроголы* (1444).

**Макрогол 6000** [Macrogol 6000]. 1189800. [CAS: 25322 68-3].

Полиэтиленгликоль 6000.

Белое или практически белое твёрдое вещество воскообразного или парафиноподобного внешнего вида. Очень легко растворим в воде и метилхлориде, практически нерастворим в 96 % спирте, жирных маслах и минеральных маслах.

**Макрогол цетостеариловый эфир** [Macrogol cetostearyl ether]. 1196100.

См. *Макрогол цетостеариловый эфир* (1123).

**Малатион** [Malathion].  $C_{10}H_{19}O_6PS_2$ . (М.м. 330,3). 1129200. [CAS: 121-75-5].

*Температура кипения*: около 156 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в изооктане).

**Малахитового зелёного раствор** [Malachite green solution]. 1050501.

Раствор 5 г/л *малахитового зеленого R* в *уксусной кислоте безводной R*.

**Малахитовый зелёный** [Malachite green].  $C_{23}H_{25}ClN_2$ . (М.м. 364,9). 1050500. [CAS: 123333-61-9].

Показатель Шульца № 754.

Цветовой показатель № 42000.

[4-[[4-(Диметиламино)фенил]фенилметил]-циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диметиламмония хлорид.

Кристаллы зелёного цвета с металлическим блеском. Очень легко растворим в воде с образованием раствора голубовато-зеленого цвета, растворим в 96 % спирте и метаноле.

*Оптическая плотность* (2.2.25). Раствор 0,01 г/л в 96 % *спирте R* имеет максимум поглощения при длине волны 617 нм.

**Малениновая кислота** [Maleic acid]. 1050600.

[CAS: 110-16-7].

См. Малеиновая кислота (0365).

**Малеинового ангидрида раствор [Maleic anhydride solution]. 1050701.**

5 г *малеинового ангидрида R* растворяют в *толуоле R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Срок годности 1 мес; раствор фильтруют в случае помутнения.

**Малеиновый ангидрид [Maleic anhydride].**  $C_4H_2O_3$ . (М.м. 98,1). 1050700. [CAS: 108-31-6]. Бутендионовый ангидрид, 2,5-Фурандион.

Кристаллы белого или практически цвета. Растворим в воде с образованием малеиновой кислоты, очень легко растворим в ацетоне и этилацетате, легко растворим в толуоле, растворим в 96 % спирте с образованием сложного эфира, очень мало растворим в петролейном эфире.

Температура плавления: около 52 °С.

Любой остаток, нерастворимый в толуоле, не должен превышать 5 % (малеиновая кислота).

**Мальтитол [Maltitol]. 1136800.** [CAS: 585-88-6].

См. Мальтитол (1235).

**Мальтозный моногидрат [Maltose monohydrate].**  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ . (М.м. 360,3). 1193100. [CAS: 6363-53-7]. Моногидрат 4-*O*- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-D-глюкопиранозы.

**Мальтол [Maltol].**  $C_6H_6O_3$ . (М.м. 126,1). 1202300. [CAS: 118-71-8]. 3-Гидрокси-2-метил-4*H*-пиран-4-он.

Белый или практически белый кристаллический порошок, растворимый в горячей воде.

Температура плавления: от 161 °С до 162 °С.

**Мальтотриоза [Maltotriose].**  $C_{18}H_{32}O_{16}$ . (М.м. 504,4). 1176300. [CAS: 1109-28-0].  $\alpha$ -D-Глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкоза.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.

Температура плавления: около 134 °С.

**Маннитол [Mannitol]. 1051000.** [CAS: 69-65-8].

См. Маннитол (0559).

**Манноза [Mannose].**  $C_6H_{12}O_6$ . (М.м. 180,2). 1051100. [CAS: 3458-28-4]. D-(+)-Манноза.

Кристаллический или мелкокристаллический порошок белого или практически белого цвета. Очень легко растворима в воде, мало растворима в безводном спирте.

$[\alpha]_D^{20}$ : от +13,7° до +14,7°. Определение проводят, используя раствор 200 г/л в *воде R*, содержащей около 0,05 %  $NH_3$ .

Температура плавления: около 132 °С с разложением.

**Марганца (II) сульфат [Manganese sulphate].**  $MnSO_4 \cdot H_2O$ . (М.м. 169,0). 1050900. [CAS: 10034-96-5]. Марганца сульфат моногидрат.

Кристаллический порошок или кристаллы бледно розового цвета. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

Потеря в массе при прокаливании. От 10,0 % до 12,0 %. Определение проводят из 1,000 г при температуре (500  $\pm$  50) °С.

**Маррубин [Marrubiin].**  $C_{20}H_{28}O_4$ . (М.м. 332,4). 1158300. [CAS: 465-92-9]. (2*aS*,5*aS*,6*R*,7*R*,8*aR*,8*bR*)-6-[2-(Фуран-3-ил)этил]-6-гидрокси-2*a*,5*a*,7-триметилдекагидро-2*H*-нафто[1,8-*bc*]фуран-2-он.

Бесцветный, мелкокристаллический порошок.

Маррубин, используемый в высокоэффективной жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей Шандри обыкновенной травы (1835).

Содержание: не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Масло подсолнечное [Sunflower oil]. 1086900.**

См. Подсолнечное масло рафинированное (1371).

**Масляная кислота [Butyric acid].**  $C_4H_8O_2$ .

(М.м. 88,1). 1014000. [CAS: 107-92-6]. Бутановая кислота.

Содержание: не менее 99,0 %.

Маслянистая жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,96.

$n_D^{20}$ : около 1,398.

Температура кипения: около 163 °С

**Меди (II) ацетат [Copper acetate].**  $C_4H_6CuO_4 \cdot H_2O$ . (М.м. 199,7). 1022200. [CAS: 6046-93-1].

Кристаллы или порошок голубовато-зелёного цвета. Легко растворим в кипящей воде, растворим в воде и 96 % спирте, мало растворим в глицерине (85 %).

**Меди (II) нитрат [Copper nitrate].**  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ . (М.м. 241,6). 1022400. [CAS: 10031-43-3]. Меди динитрат тригидрат.

Кристаллы тёмно синего цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, водный раствор имеет сильно кислую реакцию, легко растворим в 96 % спирте и азотной кислоте разведенной.

Хранение: в герметичной таре.

**Меди (II) сульфата раствор [Copper sulphate solution]. 1022501.**

Раствор 125 г/л пентагидрат сульфата меди (II) *R*.

**Меди (II) тетрааммиаката аммиачный раствор [Copper tetrammine, ammoniacal solution of]. 1022600.**

34,5 г *меди (II) сульфата пентагидрата R* растворяют в 100 мл *воды R*, прибавляют при перемешивании по каплям *аммиака раствор концентрированный R* до растворения образовавшегося осадка. Поддерживая температуру ниже 20 °С, при непрерывном встряхивании прибавляют по каплям 30 мл *натрия гидроксида раствора концентрированного R*. Фильтруют через стеклянный фильтр (40) (2.1.2), промывают *водой R* до получения прозрачного фильтрата. Встряхивают с 200 мл *аммиака раствора концентрированного R* и фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.2), затем повторно фильтруют, чтобы уменьшить осадок до минимума.

**Меди (II) хлорид [Cupric chloride].**  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 170,5). 1023000. [CAS: 10125-13-0]. Меди хлорид дигидрат.

Порошок или кристаллы зеленовато-голубого цвета, распыляющиеся на воздухе, выветриваются в сухом воздухе. Легко растворим в воде, 96 % спирте и метаноле, умеренно растворим в ацетоне.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Меди (II) эдетата раствор [Copper edetate solution]. 1022300.**

К 2 мл раствора 20 г/л меди (II) ацетата R прибавляют 2 мл 0,1 М раствора натрия эдетата и доводят объём раствора водой R до 50 мл.

**Медно-тартратный раствор [Cupri-tartaric solution]. 1023300.**

*Раствор А.* 34,6 г меди (II) сульфата пентагидрата R растворяют в воде R, доводят объём раствора тем же растворителем до 500 мл.

*Раствор В.* 173 г калия-натрия тартрата R и 50 г натрия гидроксида R растворяют в 400 мл воды R. Нагревают до кипения, охлаждают, доводят объём полученного раствора водой, не содержащей углерода диоксида, R до 500 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают равные объёмы растворов А и В.

**Медно-тартратный раствор R2 [Cupri-tartaric solution R2]. 1023302.**

Смешивают 1 мл раствора, содержащего 5 г/л меди (II) сульфата R и 10 г/л калия тартрата R, с 50 мл натрия карбоната раствора R1.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Медно-тартратный раствор R3 [Cupri-tartaric solution R3]. 1023303.**

Готовят раствор, содержащий 10 г/л меди (II) сульфата R и раствора 20 г/л натрия тартрата R. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл натрия карбоната раствора R2.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Медно-тартратный раствор R4 [Cupri-tartaric solution R4]. 1023304.**

*Раствор А.* Раствор 150 г/л меди (II) сульфата пентагидрата R.

*Раствор В.* 2,5 г натрия карбоната безводного R, 2,5 г калия-натрия тартрата R, 2,0 г натрия гидрокарбоната R и 20,0 г натрия сульфата безводного R растворяют в воде R, доводят объём полученного раствора тем же растворителем до 100 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают растворы А и В в соотношении 1:25.

**Медно-цитратный раствор [Cupri-citric solution]. 1023100.**

25 г меди (II) сульфата R, 50 г лимонной кислоты моногидрата R и 144 г натрия карбоната безводного R растворяют в воде R и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл.

**Медно-цитратный раствор R1 [Cupri-citric solution R1]. 1023200.**

25 г меди (II) сульфата пентагидрата R, 50 г лимонной кислоты моногидрата R и 144 г натрия карбоната безводного R растворяют в воде R и доводят

объём раствора тем же растворителем до 1000 мл (испытываемый раствор).

Раствор корректируют так, чтобы он выдерживал следующие требования:

а) К 25,0 мл испытываемого раствора прибавляют 3 г калия йодида R, затем осторожно небольшими порциями прибавляют 25 мл раствора 25 % (м/м) серной кислоты R и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,5 мл крахмала раствора R, который прибавляют в конце титрования.

На титрование должно быть израсходовано от 24,5 мл до 25,5 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата.

б) 10,0 мл испытываемого раствора доводят водой R до объёма 100,0 мл и перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора хлороводородной кислоты, нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают, доводят водой R до начального объёма и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл фенолфталеина раствора R1. На титрование должно быть израсходовано от 5,7 мл до 6,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

с) 10,0 мл испытываемого раствора доводят водой R до объёма 100,0 мл и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,1 мл фенолфталеина раствора R1. На титрование должно быть израсходовано от 6,0 мл до 7,5 мл 0,1 М раствора хлороводородной кислоты.

**Медроновая кислота [Medronic acid]. 1193200. [CAS: 1984-15-2].**

См. Медроновая кислота для радиофармацевтических препаратов (2350).

**Медь [Copper]. Cu. (А.м. 63,55). 1022100. [CAS: 7440-50-8].**

Фольга очищенная, стружка, проволока или металлический порошок электролитической чистоты.

**Мезитила оксид [Mesityl oxide]. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 98,1). 1120100. [CAS: 141-79-7].**

Бесцветная маслянистая жидкость. Растворим в 30 частях воды, смешивается с большинством органических растворителей.

$d_{20}^{20}$ : около 0,858.

Температура кипения: от 129 °С до 130 °С.

**Меклозина дигидрохлорид [Meclozine dihydrochloride]. 1051200. [CAS: 1104-22-9].**

См. Меклозина дигидрохлорид (0622).

**Меламин [Melamine]. C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>. (М.м. 126,1). 1051300. [CAS: 108-78-1].**

1,3,5-Триазин-2,4,6-триамин. Аморфный порошок белого или практически белого цвета. Очень мало растворим в воде и 96 % спирте.

**Менадион [Menadione]. 1051400. [CAS: 58-27-5].**

См. Менадион (0507).

**Ментилацетат [Menthyl acetate]. C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 198,3). 1051800. [CAS: 2623-23-6].**

(1R,2S,5R)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил ацетат. Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,92.

$n_D^{20}$ : около 1,447.

Температура кипения: около 228 °С.

Ментилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мята перечной масло (0405).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 97,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Ментол [Menthol].** 1051600. [CAS: 2216-51-5].

См. Левоментол (0619) и Ментол рацемический (0623).

Ментол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28) в соответствии с анализом на сопутствующие вещества в частной фармакопейной статье Ментол рацемический (0623).

Содержание: не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Ментон [Menthone].** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O. (М.м. 154,2). 1051700. [CAS: 14073-97-3]. (2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексанон. (–)-транс-п-Ментан-3-он.

Содержит различные количества изоментона.

Бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,897.

$n_D^{20}$ : около 1,450.

Ментон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мята перечной масло (0405).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 90,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Ментофуран [Menthofuran].** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O. (М.м. 150,2). 1051500. [CAS: 17957-94-7]. 3,9-Эпокси-п-мента-3,8-диен. 3,6-Диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран.

Жидкость слегка синеватого цвета. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$d_{15}^{20}$ : около 0,965.

$n_D^{20}$ : около 1,480.

$[\alpha]_D^{20}$ : около + 93°.

Температура кипения: 196 °С.

Ментофуран, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мята перечной масло (0405).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 97,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Меркаптопурин [Mercaptopurine].** 1051900. [CAS: 6112-76-1].

См. Меркаптопурин (0096).

**Метакриловая кислота [Methacrylic acid].** C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 86,1). 1101800. [CAS: 79-41-4]. 2-Метилпроп-2-еновая кислота.

Бесцветная жидкость.

$n_D^{20}$ : около 1,431.

Температура кипения: около 160 °С.

Температура плавления: около 16 °С.

**2-Меркаптобензимидазол [2-Mercaptobenzimidazole].** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S. (М.м. 150,2). 1170100. [CAS: 583-39-1]. 1H-бензимидазол-2-тиол.

Температура плавления: около 302 °С.

**2-Меркаптоэтанол [2-Mercaptoethanol].** C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS. (М.м. 78,1). 1099300. [CAS: 60-24-2].

Жидкость, смешивается с водой.

$d_{20}^{20}$ : около 1,116.

Температура кипения: около 157 °С.

**Метан [Methane].** CH<sub>4</sub>. (М.м. 16). 1166300. [CAS: 74-82-8].

Содержание: не менее 99,0 % (об/об).

**Метан R1 [Methane R1].** CH<sub>4</sub>. (М.м. 16). 1176400. [CAS: 74-82-8].

Содержание: не менее 99,995 % (об/об).

**Метанилового жёлтого раствор [Metanil yellow solution].** 1052901.

Раствор 1 г/л метанила жёлтого R в метаноле R.

Испытание на чувствительность. К 50 мл уксусной кислоты безводной R прибавляют 0,1 мл раствора метанилового жёлтого; появляется розовато-красное окрашивание, которое должно перейти в фиолетовое при добавлении 0,05 мл 0,1 M раствора хлорной кислоты.

Изменение окраски: от красной до оранжево-жёлтой в интервале pH 1,2-2,3.

**Метаниловый жёлтый [Metanil yellow].** C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S. (М.м. 375,4). 1052900. [CAS: 587-98-4].

Показатель Шульца № 169.

Цветовой показатель № 13065.

Натрия 3-[4-(фениламино)фенилазо]бензолсульфонат. Порошок коричневатого жёлтого цвета. Растворим в воде и 96 % спирте.

**Метанол [Methanol].** CH<sub>4</sub>O. (М.м. 32,04). 1053200. [CAS: 67-56-1].

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 0,791 до 0,793.

Температура кипения: от 64 °С до 65 °С.

**Метанол R1 [Methanol R1].** 1053201.

Должен выдерживать требования для метанола R и следующее дополнительное испытание.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,70 при 210 нм, 0,30 при 220 нм, 0,13 при 230 нм, 0,02 при 250 нм, 0,01 при 260 нм и более длинных длинах волн, определяемых с использованием воды R в качестве компенсационной жидкости.

**Метанол R2 [Methanol R2].** 1053202.

Должен выдерживать требования для метанола R и следующее дополнительное испытание.

Содержание: не менее 99,8 %.

**Оптическая плотность** (2.2.25): Не более 0,17. Измеряют при длине волны 225 нм, используя в качестве компенсационной жидкости *воду R*.

**Метанол безводный** [Methanol, anhydrous]. 1053400. [CAS: 67-56-1].

1000 мл *метанола R* обрабатывают 5 г *магния R*. Если необходимо, инициируют реакцию, прибавляя 0,1 мл *ртути (II) хлорида раствора R*. После прекращения выделения газа жидкость перегоняют, отгон собирают в сухой контейнери защищают от влаги.

**Вода** (2.5.12). Не более 0,3 г/л.

**Метанол подкисленный** [Methanol, hydrochloric]. 1053203.

1,0 мл *хлороводородной кислоты R1* доводят *метанолом R* до объема 100,0 мл.

**Метанол, не содержащий альдегидов** [Methanol, aldehyde-free]. 1053300.

25 г *йода R* растворяют в 1 л *метанола R*, полученный раствор прибавляют при постоянном помешивании к 400 мл 1 М *раствора натрия гидроксида*, затем прибавляют 150 мл *воды R* и оставляют на 16 ч. Фильтруют и кипятят с обратным холодильником до исчезновения запаха йодоформа. Раствор перегоняют фракционной перегонкой.

**Содержание:** не более 0,001 % альдегидов и кетонов.

**Метансульфонил хлорид** [Methanesulfonyl chloride].  $\text{CH}_3\text{ClO}_2\text{S}$ . (М.м. 114,6). 1181300. [CAS: 124-63-0].

Прозрачная, бесцветная или слегка желтая жидкость.

**Содержание:** не менее 99,0 %.

**Плотность:** 1,48 г/см<sup>3</sup>.

$n_D^{20}$ : около 1,452.

**Температура кипения:** около 161 °С.

**Метансульфоновая кислота** [Methanesulphonic acid].  $\text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$ . (М.м. 96,1). 1053100. [CAS: 75-75-2].

Прозрачная, бесцветная жидкость, затвердевающая при температуре около 20 °С. Смешивается с водой, мало растворима в толуоле, практически нерастворима в гексане.

$d_{20}^{20}$ : около 1,48.

$n_D^{20}$ : около 1,430.

**Метафосфорная кислота** [Metaphosphoric acid].  $(\text{HPO}_3)_x$ . 1053000. [CAS: 37267-86-0].

Стекловидные комочки или палочки, содержащие определенное количество натрия метафосфата. Гигроскопична, очень легко растворима в воде.

**Нитраты.** 1,0 г кипятят с 10 мл *воды R*, охлаждают, прибавляют 1 мл *индигокармина раствора R*, 10 мл *серной кислоты, не содержащей азота, R* и нагревают до кипения. Синяя окраска не должна полностью исчезнуть.

**Восстанавливающие вещества.** Не более 0,01 %, в пересчете на  $\text{H}_3\text{PO}_3$ .

35,0 г растворяют в 50 мл *воды R*, прибавляют 5 мл *раствора* 200 г/л *серной кислоты R*, 50 мг *калия бромиды R* и 5,0 мл 0,02 М *раствора калия бромата* и нагревают на водяной бане в течение 30 мин; охлаждают, прибавляют 0,5 г *калия йодида R* и титруют выделившийся йод 0,1 М *раствором натрия тиосульфата*, используя в качестве индикатора 1 мл *крахмала раствора R*. Проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М *раствора калия бромата* соответствует 4,10 мг  $\text{H}_3\text{PO}_3$ .

**Хранение:** в герметичной таре.

**Метил арахидат** [Methyl arachidate].  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2$ . (М.м. 326,6). 1053900. [CAS: 1120-28-1]. Метилэйкозаноат.

**Содержание:** не менее 98,0 %, определение проводят методом газовой хроматографии (2.4.22).

Кристаллическая масса белая или желтого цвета. Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.

**Температура плавления:** около 46 °С.

**Метил ацетат** [Methyl acetate].  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$ . (М.м. 74,1). 1053700. [CAS: 79-20-9].

Прозрачная, бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,933.

$n_D^{20}$ : около 1,361.

**Температура кипения:** от 56 °С до 58 °С.

**Метил бензоат** [Methyl benzoate].  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$ . (М.м. 136,2). 1164500. [CAS: 93-58-3]. Бензойная кислота, метиловый эфир.

Бесцветная жидкость.

$d_4^{20}$ : 1,088.

**Температура кипения:** около 200 °С.

**Метил бензолсульфонат** [Methyl benzenesulfonate].  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ . (М.м. 172,2). 1159800. [CAS: 80-18-2].

**Содержание:** не менее 98,0 %.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

**Температура кипения:** около 148 °С.

**Метил деканоат** [Methyl decanoate].  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$ . (М.м. 186,3). 1054000. [CAS: 110-42-9].

**Содержание:** не менее 99,0 %.

Прозрачная, бесцветная или желтого цвета жидкость. Растворим в петролейном эфире.

$d_{20}^{20}$ : от 0,871 до 0,876.

$n_D^{20}$ : от 1,425 до 1,426.

**Посторонние примеси.** Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), хроматографируя равные объемы каждого из следующих растворов веществ:

(А) раствор 0,02 г/л метилдеканоата в *углерода дисульфиде R*, (В) раствор 2 г/л метилдеканоата в *углерода дисульфиде R*, (С) *углерода дисульфид R*. Хроматографируют в условиях испытания на бутилгидрокситолуол, указанных в статье *Ланолин* (0134). На хроматограмме раствора (В) сумма площадей всех пиков, кроме основного пика и пика растворителя, должна быть меньше чем площади основного пика на хроматограмме раствора (А).

**3-О-Метилдопамина гидрохлорид** [3-О-Methyl-dopamine hydrochloride].  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ . (М.м. 203,7). 1055600. [CAS: 1477-68-5]. 4-(2-Амино-этил)-2-метоксифенола гидрохлорид.

**Температура плавления:** от 213 °С до 215 °С.

**4-О-Метилдопамина гидрохлорид** [4-О-Methyl-dopamine hydrochloride].  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ . (М.м. 203,7). 1055700. [CAS: 645-33-0]. 5-(2-Аминоэтил)-2-метоксифенола гидрохлорид.

**Температура плавления:** от 207 °С до 208 °С.

**Метил капроат** [Methyl caproate].  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ .

(М.м. 130,2). 1120300. [CAS: 106-70-7]. Метилгексаноат.  
 $d_{20}^{20}$ : около 0,885.  
 $n_D^{20}$ : около 1,405.  
 Температура кипения: от 150 °С до 151 °С.

**Метил лигноцерат [Methyl lignocerate].**  $C_{25}H_{50}O_2$ .  
 (М.м. 382,7). 1120600. [CAS: 557-59-5]. Метилтетракозаноат.  
 Хлопья.  
 Температура плавления: около 58 °С.

**Метил метакрилат [Methyl methacrylate].**  $C_5H_8O_2$ .  
 (М.м. 100,1). 1054500. [CAS: 80-62-6]. Метил-2-метилпроп-2-еноат.  
 Бесцветная жидкость.  
 $n_D^{20}$ : около 1,414.  
 Температура кипения: около 100 °С.  
 Температура плавления: около - 48 °С.  
 Содержание: подходящий стабилизирующий реагент.

**Метил метансульфонат [Methyl methanesulfonate].**  $C_2H_6O_3S$ . (М.м. 110,1). 1179500. [CAS: 66-27-3].  
 Прозрачная, бесцветная или слегка желтая жидкость.  
 Содержание: не менее 99,0 %.  
 Плотность: около 1,3 г/см<sup>3</sup> (25 °С).  
 $n_D^{20}$ : около 1,414.  
 Температура кипения: около 202 °С.

**Метил миристал [Methyl myristate].**  $C_{15}H_{30}O_2$ .  
 (М.м. 242,4). 1054600. [CAS: 124-10-7]. Метилтетрадеканоеат.  
 Содержание: не менее 98,0 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.4.22).  
 Бесцветная или слегка желтого цвета жидкость.  
 Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.  
 $d_{20}^{20}$ : около 0,87.  
 $n_D^{20}$ : около 1,437.  
 Температура плавления: около 20 °С.

**Метил нервонат [Methyl nervonate].** 1144800.  
 [CAS: 2733-88-2].  
 См. Тетракоз-15-еновой кислоты метиловый эфир R.

**Метил тридеканоат [Methyl tridecanoate].**  $C_{14}H_{28}O_2$ .  
 (М.м. 228,4). 1121100. [CAS: 1731-88-0].  
 Бесцветная или слегка желтого цвета жидкость. Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.  
 $d_{20}^{20}$ : около 0,86.  
 $n_D^{20}$ : около 1,441.  
 Температура плавления: около 6 °С.

**Метил-2-метоксибензоат. [Methyl 2-methoxybenzoate].**  $C_9H_{10}O_3$ . (М.м. 166,2). 1206300. [CAS: 606-45-1].  
 Бесцветная жидкость.

**2-Метил-2-пропанол [2-Methyl-2-propanol].**  $C_4H_{10}O$ .  
 (М.м. 74,1). 1056500. [CAS: 75-65-0]. 1,1-Диметилэтиловый спирт. трет-Бутиловый спирт.

Прозрачная, бесцветная жидкость или кристаллическая масса. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

Температура затвердевания (2.2.18): около 25 °С.  
 Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 81 °С и 83 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

**Метил-3,4,5-триметоксибензоат [Methyl 3,4,5-trimethoxybenzoate].**  $C_{11}H_{14}O_5$ . (М.м. 226,23). 1177200. [CAS: 1916-07-0].

**Метил-4-аминобензоат [Methyl 4-aminobenzoate].**  $C_8H_9NO_2$ . (М.м. 151,2). 1175600. [CAS: 619-45-4].  
 Температура плавления: от 110 °С до 113 °С.

**Метил-4-ацетилбензоат [Methyl-4-acetylbenzoate].**  $C_{10}H_{10}O_3$ . (М.м. 178,2). 1154100. [CAS: 3609-53-8].  
 Температура плавления: около 94 °С.

**Метил-4-ацетилбензоата реактив [Methyl 4-acetylbenzoate reagent].** 1154101.

0,25 г метил-4-ацетилбензоата R растворяют в смеси 5 мл серной кислоты R и 85 мл охлажденного метанола R.

**Метил-4-гидроксибензоат [Methyl-4-hydroxybenzoate].** 1055000. [CAS: 99-76-3].  
 См. Метил парагидроксибензоат R.

**Метил-4-метоксибензоат [Methyl 4-methoxybenzoate].**  $C_9H_{10}O_3$ . (М.м. 166,2). 1206400. [CAS: 121-98-2].  
 Белый или практически белый порошок

**Метил-N-метилантранилат [Methyl N-methylantranilate].**  $C_9H_{11}NO_2$ . (М.м. 165,2). 1164600. [CAS: 85-91-6]. Метил-2-(метиламино)бензоат.

Бледножелтая жидкость.  
 $d_4^{20}$ : около 1,128.  
 $n_D^{20}$ : около 1,579.  
 Температура кипения: от 255 °С до 258 °С.  
 Метил-N-метилантранилат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мандарина масло (2355).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.  
 Содержание: не менее 97 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Метил-γ-линолеат [Methyl γ-linolenate].**  $C_{19}H_{32}O_2$ .  
 (М.м. 292,5). 1158400. [CAS: 16326-32-2]. Метил (6Z,9Z,12Z)-октадека-6,9,12-триеноат.

Содержание: не менее 99,0 %, определяемое методом газовой хроматографии.

**Метилакрилат [Methyl acrylate].**  $C_4H_6O_2$ . (М.м. 86,1). 1199200. [CAS: 96-33-3]. Метилпроп-2-еноат.  
 Прозрачная бесцветная жидкость.  
 Температура кипения: около 80 °С.

**Метилаль [Methylal].**  $C_3H_8O_2$ . (М.м. 76,1). 1173500. [CAS: 109-87-5]. Диметоксиметан. Диоксапентан. Формальдегида диметилацеталь. Метилендиметиловый эфир.

Прозрачная, бесцветная, летучая, легко воспламеняющаяся жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,860.  
 $n_D^{20}$ : около 1,354.  
 Температура кипения: около 41 °С.

Метилаль, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Содержание:** не менее 99,5 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.

**Метиламин гидрохлорид [Methylamine hydrochloride].**  $\text{CH}_6\text{ClN}$ . (М.м. 67,5). 1198600. [CAS: 593-51-1]. Метанамин гидрохлорид.

Белый или практически белый порошок.

**Содержание:** не менее 98,0 %.

**3-(Метиламино)-1-фенилпропан-1-ол [3-(Methylamino)-1-phenylpropan-1-ol].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$ . (М.м. 165,2). 1186400. [CAS: 42142-52-9].

Белый или практически белый порошок.

**Температура плавления:** от 59 °С до 64 °С.

**4-Метиламинофенола сульфат [4-Methylaminophenol sulphate].**  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ . (М.м. 344,4). 1053800. [CAS: 55-55-0].

Бесцветные кристаллы, очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Температура плавления:** около 260 °С.

**Метилантранилат [Methyl anthranilate].**  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ . (М.м. 151,2). 1107300. [CAS: 134-20-3].

Метил-2-аминобензоат.

Бесцветные кристаллы или жидкость от бесцветного до желтоватого цвета. Растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

**Температура плавления:** от 24 °С до 25 °С.

*Метилантранилат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Нероли масло* (1175).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Метилбегенат [Methylbehenate].**  $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_2$ . (М.м. 354,6). 1107500. [CAS: 929-77-1]. Метилдокозаноат.

**Температура плавления:** от 54 °С до 55 °С.

**Метилбензотиазолон гидразона гидрохлорид [Methylbenzothiazolone hydrazone hydrochloride].**  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 233,7). 1055300. [CAS: 38894-11-0]. 3-Метилбензотиазол-2(3H)-он гидразона гидрохлорид моногидрат.

Кристаллический порошок практически белого или желтоватого цвета.

**Температура плавления:** около 270 °С.

**Испытание на пригодность для определения альдегидов.** К 2 мл метанола, не содержащего альдегидов, *R* прибавляют 60 мкл раствора 1 г/л пропионового альдегида *R* в метаноле, не содержащем альдегидов, *R* и 5 мл раствора 4 г/л метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида, смешивают и оставляют на 30 мин. Готовят контрольный раствор, не содержащий пропионовый альдегид. К испытуемому и контрольному раствору прибавляют по 25,0 мл раствора 2 г/л железа (III) хлорида, доводят объем каждого раствора ацетоном *R* до 100,0 мл и перемешивают. Оптическая плотность (2.2.25) испытуемого раствора, измеренная при длине волны 660 нм с использованием в качестве компенсационной жидкости раствор сравнения, должна быть не менее 0,62.

**(R)-(+)-α-Метилбензилизоцианат [(R)-(+)-Methylbenzylisocyanate].**  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ . (М.м. 147,2). 1171400. [CAS: 33375-06-3]. (+)-(R)-α-Метилбензилизоцианат. (+)-[(1R)-1-Изоцианатозтил]бензол. (+)-(1R)-1-Фенилэтилизоцианат.

**Содержание:** не менее 99,0 %.

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 1,045.

$n_D^{20}$ : около 1,513.

**Температура кипения:** от 55 °С до 56 °С при 2,5 миллиметр ртутного столба.

**Энантиомерная чистота:** не менее 99,5.

**Хранение:** при температуре от 2 °С до 8 °С.

**(S)-(-)-α-Метилбензилизоцианат [(S)-(-)-Methylbenzyl isocyanate].**  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ . (М.м. 147,2). 1170200. [CAS: 14649-03-7]. (-)-(S)-α-Метилбензилизоцианат.

(-)-[(1S)-1-Изоцианатозтил]бензол. (-)-(1S)-1-Фенилэтилизоцианат.

**Содержание:** не менее 99,0 %.

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 1,045.

$n_D^{20}$ : около 1,514.

**Температура кипения:** от 55 °С до 56 °С при 2,5 миллиметр ртутного столба.

**Энантиомерная чистота:** не менее 99,5 %.

**Хранение:** при температуре от 2 °С до 8 °С.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** не использовать при обесцвечивании реактива.

**2-Метилбутан [2-Methylbutane].**  $\text{C}_5\text{H}_{12}$  (М.м. 72,2). 1099500. [CAS: 78-78-4]. Изопентан.

**Содержание:** не менее 99,5 %  $\text{C}_5\text{H}_{12}$ .

Бесцветная, легко легковоспламеняющаяся жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,621.

$n_D^{20}$ : около 1,354.

**Температура кипения:** около 29 °С.

**Вода** (2.5.12): не более 0,02 %.

**Остаток после выпаривания:** не более 0,0003 %.

**Оптическая плотность** (2.2.25): не более 0,30 при 210 нм, 0,07 при 220 нм, 0,01 при 240 нм и более длинных длинах волн, определяемых с использованием воды *R* в качестве компенсационной жидкости.

**Метилдофа, рацемическая [Methyldopa, racemic].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 238,2). 1175100.

Смесь равных объемов (2S)- и (2R)-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)-2-метилпропановых кислот.

**Метилен хлорид [Methylene chloride].**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (М.м. 84,9). 1055900. [CAS: 75-09-2]. Дихлорметан.

Бесцветная жидкость. Умеренно растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом и эфиром.

**Температура кипения:** от 39 °С до 42 °С.

*Метиленхлорид, используемый в флуориметрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Флуоресценция.** При облучении светом с длиной волны 365 нм оптическая плотность (2.2.21), измеренное при длине волны 460 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должно быть интенсивнее оптической плотности раствора, содержащего 0,002 ppm хинина *R* в 0,5 М растворе серной кислоты, измеренной в тех же условиях.

**Метиленбисакриламид [Methylenebisacrylamide].**  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ . (М.м. 154,2). 1056000. [CAS: 110-26-9].



*N,N'*-Метиленбиспропенамид.

Очень мелкий порошок белого или практически белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: 300 °С с разложением.

**Метиленовый синий** [Methylene blue].  $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot xH_2O$ . (М.м. 319,9, безводный). 1055800. [CAS: 122965-43-9].

Показатель Шульца № 1038.

Цветовой показатель № 52015.

3,7-Диметиламинофенотиазина-5 хлорид.

Существует в различных гидратированных формах и может содержать до 22 % воды.

Внешний вид: кристаллический порошок темно-зелёного или бронзового цвета.

Растворимость: легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

**Метиленовый синий раствор** [Methylene blue solution]. 1055801.

3 мг метилового синего *R*, 1,2 г серной кислоты *R* и 5,0 г безводного сульфата натрия *R* растворяют в 100 мл воды *R*.

**Метиленхлорид подкисленный** [Methylene chloride, acidified]. 1055901.

К 100 мл метилхлорида *R* прибавляют 10 мл хлороводородной кислоты *R*, встряхивают. После разделения слоев используют нижний слой.

**Метилизобутилкетон** [Methyl isobutyl ketone].  $C_6H_{12}O$ . (М.м. 100,2). 1054300. [CAS: 108-10-1]. 4-Метил-2-пентанон.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.

$d_{20}^{20}$ : около 0,80.

Температура кипения: около 115 °С.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). Перегоняют 100 мл. Интервал температуры перегонки не должен превышать 4,0 °С; должно перегоняться от 1 мл до 95 мл.

Остаток после выпаривания. Не более 0,01 %. Выпаривают на водяной бане, остаток сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

**Метилизобутилкетон R1** [Methyl isobutyl ketone R1]. 1054301.

50 мл свежеперегнанного метилизобутилкетона *R* встряхивают с 0,5 мл хлороводородной кислоты *R1* в течение 1 мин. После разделения слоев нижний слой отбрасывают. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Метилизобутилкетон R3** [Methyl isobutyl ketone R3]. 1054302.

Соответствует требованиям к Метилизобутилкетону *R* со следующим дополнительными пределами содержания:

*Cr*: не более 0,02 ppm.

*Cu*: не более 0,02 ppm.

*Pb*: не более 0,1 ppm.

*Ni*: не более 0,02 ppm.

*Sn*: не более 0,1 ppm.

**Метилизобутилкетон насыщенный водой** [Methyl isobutyl ketone, water-saturated]. 1054303.

Метилизобутилкетон *R* встряхивают с водой *R* перед использованием.

**2-Метилимидазол** [2-Methylimidazole].  $C_4H_6N_2$ . (М.м. 82,1). 1143400. [CAS: 693-98-1].

Белый или практически белый, кристаллический порошок.

Температура плавления: около 145 °С.

**2-Метилбут-2-ен** [2-Methylbut-2-ene].  $C_5H_{10}$ . (М.м. 70,1). 1055400. [CAS: 513-35-9].

Очень легко легковоспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

Температура кипения: от 37,5 °С до 38,5 °С.

**1-Метилимидазол** [1-Methylimidazole].  $C_4H_6N_2$ . (М.м. 82,1). 1139700. [CAS: 616-47-7]. 1-Метил-1*H*-имидазол.

Бесцветная или слегка жёлтоватая жидкость.

$n_D^{20}$ : около 1,495.

Температура кипения: 195 °С до 197 °С.

Хранение: в герметичной таре в защищенном от света месте.

**1-Метилимидазол R1** [1-Methylimidazole R1]. 1139701.

Соответствует требованиям 1-Метилимидазола *R* со следующим дополнительным требованием.

Содержание: не менее 95,0 %.

**Метилйод** [Methyl iodide].  $CH_3I$ . (М.м. 141,9). 1166400. [CAS: 74-88-4]. Йодметан.

Содержание: не менее 99,0 %.

**Метилкапрат** [Methyl caprate]. 1054000.

См. Метил деканоат *R*.

**Метилкаприлат** [Methyl caprylate].  $C_9H_{18}O_2$ . (М.м. 158,2). 1120400. [CAS: 111-11-5]. Метилоктаноат.

$d_{20}^{20}$ : около 0,876.

$n_D^{20}$ : около 1,417.

Температура кипения: от 193 °С до 194 °С.

**Метиллаурат** [Methyl laurate].  $C_{13}H_{26}O_2$ . (М.м. 214,4). 1054400. [CAS: 111-82-0]. Метилдодеканоат.

Содержание: не менее 98,0 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.4.22).

Бесцветная или желтого цвета жидкость. Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.

$d_{20}^{20}$ : около 0,87.

$n_D^{20}$ : около 1,431.

Температура плавления: около 5 °С.

**Метиллинолеат** [Methyl linoleate].  $C_{19}H_{34}O_2$ . (М.м. 294,5). 1120700. [CAS: 112-63-0]. Метил (9*Z*,12*Z*)-октадека-9,12-диеноат.

$d_{20}^{20}$ : около 0,888.

$n_D^{20}$ : около 1,466.

Температура кипения: от 207 °С до 208 °С.

**Метиллинолеат** [Methyl linolenate].  $C_{19}H_{32}O_2$ .

(М.м. 292,5). 1120800. [CAS: 301-00-8]. Метил (9Z,12Z,15Z)-октадека-9,12,15-триеноат. Метил  $\alpha$ -линолеат.

$d_{20}^{20}$ : около 0,901.

$n_D^{20}$ : около 1,471.

Температура кипения: около 207 °С.

**Метилмаргарат [Methyl margarate]**.  $C_{18}H_{36}O_2$ .

(М.м. 284,5). 1120900. [CAS: 1731-92-6]. Метилгептадеканат.

Белый или практически белый порошок.

Температура плавления: от 32 °С до 34 °С.

Метилмаргарат, используемый в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Пальмы сереноа плоды (1848).

Содержание: не менее 97 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Метилпальмитат [Methyl palmitate]**.  $C_{17}H_{34}O_2$ .

(М.м. 270,5). 1054900. [CAS: 112-39-0]. Метилгексадеканат.

Содержание: не менее 98,0 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.4.22).

Кристаллическая масса белого или желтого цвета.

Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.

Температура плавления: около 30 °С.

**Метилпальмитолеат [Methyl palmitoleate]**.

$C_{17}H_{32}O_2$ . (М.м. 268,4). 1121000. [CAS: 1120-25-8].

Метил-(9Z)-гексадек-9-еноат.

$d_{20}^{20}$ : около 0,876.

$n_D^{20}$ : около 1,451.

**Метилпарагидроксibenзоат [Methyl parahydroxybenzoate]**. 1055000. [CAS: 99-76-3].

См. Метил парагидроксibenзоат (0409).

**Метилпеларгонат [Methyl pelargonate]**.  $C_{10}H_{20}O_2$ .

(М.м. 172,3). 1143500. [CAS: 1731-84-6]. Метилнонаноат.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

$d_4^{20}$ : около 0,873.

$n_D^{20}$ : около 1,422.

Температура кипения: от 91 °С до 92 °С.

Метилпеларгонат, используемый в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Пальмы сереноа плоды (1848).

Содержание: не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**2-Метилпентан [2-Methylpentane]**.  $C_6H_{14}$ .

(М.м. 86,2). 1180400. [CAS: 107-83-5]. Изогексан.

$d_{20}^{20}$ : около 0,653.

Температура кипения: около 60,0 °С.

Бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость, практически нерастворим в воде, смешивается с безводным этанолом.

**3-Метилпентан-2-он [3-Methylpentan-2-one]**.

$C_6H_{12}O$ . (М.м. 100,2). 1141100. [CAS: 565-61-7].

Бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,815.

$n_D^{20}$ : около 1,400.

Температура кипения: около 118 °С.

**4-Метилпентан-2-ол [4-Methylpentan-2-ol]**.  $C_6H_{14}O$ .

(М.м. 102,2). 1114300. [CAS: 108-11-2].

Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость.

$d_4^{20}$ : около 0,802.

$n_D^{20}$ : около 1,411.

Температура кипения: около 132 °С.

**5-Метилпиридин-2(1H)-он [5-Methylpyridin-2(1H)-one]**.  $C_6H_7NO$ . (М.м. 109,1). 1193600. [CAS: 1003-68-5].

Белый или практически белый порошок, растворимый в безводном спирте и в метаноле.

Температура плавления: около 181 °С.

Хранение: при температуре от 2 °С до 8 °С.

**5-Метилпиридин-2-амин.[5-Methylpyridin-2-amine]**.  $C_6H_8N_2$ . (М.м. 108,1). 1193500. [CAS: 1603-41-4].

6-Амино-3-пиколина.

Белые или желтые кристаллы или кристаллический порошок.

Температура плавления: около 76 °С.

**N-Метилпирролидин [N-Methylpyrrolidine]**.

$C_5H_{11}N$ . (М.м. 85,2). 1164700. [CAS: 120-94-5].

Содержание: не менее 97,0 %.

Температура кипения: около 80 °С.

**N-Метилпирролидон [N-Methylpyrrolidone]**.

$C_5H_9NO$ . (М.м. 99,1). 1164800. [CAS: 872-50-4].

1-Метилпирролидин-2-он.

$d_{20}^{20}$ : около 1,028.

Температура кипения: около 202 °С.

Температура плавления: около - 24 °С.

**4-(4-Метилпиперидин-1-ил)пиридин [4-(4-Methylpiperidin-1-yl)pyridine]**.  $C_{11}H_{16}N_2$ . (М.м. 176,3). 1114400. [CAS: 80965-30-6].

Прозрачная жидкость.

$n_D^{20}$ : около 1,565.

**2-Метилпропанол [2-Methylpropanol]**.  $C_4H_{10}O$ .

(М.м. 74,1). 1056400. [CAS: 78-83-1]. Изобутиловый спирт. 2-Метилпропан-1-ол.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,80.

$n_D^{25}$ : от 1,397 до 1,399.

Температура кипения: около 107 °С.

Температурные пределы перегони (2.2.11). От 107 °С до 109 °С; должно перегоняться не менее 96 %.

**(15R)-15-Метилпростагландин F<sub>2a</sub> [(15R)-15-Methylprostaglandin F<sub>2a</sub>]**.  $C_{21}H_{36}O_5$ . (М.м. 368,5). 1159900. [CAS: 35864-81-4]. (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Дигидрокси-2-[(1E)-(3R)-3-гидрокси-3-метилокт-1-енил]циклопентил]гепт-5-еновая кислота.

Доступен в виде раствора с концентрацией 10 г/л в метилацетате R.

Хранение: при температуре ниже - 15 °С.

**Метил салицилат [Methyl salicylate]**. 1146200.

[CAS: 119-36-8].

См. Метил салицилат (0230).

**Метил стеарат [Methyl stearate].**  $C_{19}H_{38}O_2$ .

(М.м. 298,5). 1055200. [CAS: 112-61-8]. Метил октадеканоеат.

*Содержание:* не менее 98,0 %. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.4.22).

Кристаллическая масса белого или жёлтого цвета.

Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.

*Температура плавления:* около 38 °С.

**N-Метил-м-толуидин [N-Methyl-m-toluidine].**

$C_8H_{11}N$ . (М.м. 121,2). 1175200. [CAS: 696-44-6]. N,3-Диметиланилин. N,3-Диметилбензоамин. Метил-м-толиламин.

*Содержание:* не менее 97 %.

**Метил толуолсульфонат [Methyl toluenesulfonate].**

$C_8H_{10}O_3S$ . (М.м. 186,2). 1191200. [CAS: 80-48-8]. Метил 4-метилбензолсульфонат. Метил тозилат.

*Содержание:* не менее 97,0 %.

*Плотность:* около 1,234 г/мл (25 °С).

*Температура кипения:* около 292 °С.

*Температура плавления:* от 25 °С до 28 °С.

**Метил трикозаноат [Methyl tricosanoate].**  $C_{24}H_{48}O_2$ .

(М.м. 368,6). 1111500. [CAS: 2433-97-8]. Метилловый эфир трикозановой кислоты.

*Содержание:* не менее 99,0 %.

Белые или практически белые кристаллы. Практически нерастворим в воде, растворим в гексане.

*Температура плавления:* от 55 °С до 56 °С.

**N-Метилтриметилсилил-трифторацетамид**

**[N-Methyltrimethylsilyl-trifluoroacetamide].**

$C_6H_{12}F_3NOSi$ . (М.м. 199,3). 1129600. [CAS: 24589-78-4].

2,2,2-трифтор-N-метил-N-(триметилсилил)ацетамида.

$n_D^{20}$ : около 1,380.

*Температура кипения:* от 130 °С до 132 °С.

**Метил фенил оксазолил бензол [Methyl phenyl**

**oxazolyl benzene].**  $C_{26}H_{20}N_2O_2$ . (М.м. 392,5). 1056200.

[CAS: 3073-87-8]. 1,4-Бис[2-(4-метил-5-фенил)оксазолил]бензол.

Мелкий порошок зеленовато-жёлтого цвета с синей флуоресценцией или мелкие кристаллы. Растворим в 96 % спирте, умеренно растворим в ксилоле.

*Температура плавления:* около 233 °С.

Метилфениллоксазолилбензол, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

**1-Метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин**

**[1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine].**  $C_{12}H_{15}N$ .

(М.м. 173,3). 1137100. [CAS: 28289-54-5]. МРТР.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, мало растворим в воде.

*Температура плавления:* около 41 °С.

**Метил циннамат [Methyl cinnamate].**  $C_{10}H_{10}O_2$ .

(М.м. 162,2). 1099400. [CAS: 103-26-4].

Бесцветные кристаллы. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$n_D^{20}$ : около 1,56.

*Температура кипения:* около 260 °С.

*Температура плавления:* от 34 °С до 36 °С.

**Метил эйкозеноат [Methyl eicosenoate].**  $C_{21}H_{40}O_2$ .

(М.м. 310,5). 1120500. [CAS: 2390-09-2]. Метил (11Z)-эйкоз-11-еноат.

**Метилэрукат [Methyl erucate].**  $C_{23}H_{44}O_2$ .

(М.м. 352,6). 1146100. [CAS: 1120-34-9]. Метил (13Z)-докоз-13-еноат.

$d_{20}^{20}$ : около 0,871.

$n_D^{20}$ : около 1,456.

**Метил этил кетон [Methyl ethyl ketone].**  $C_4H_8O$ .

(М.м. 72,1). 1054100. [CAS: 78-93-3]. Этилметилкетон.

2-Бутанон.

Прозрачная, бесцветная, легковоспламеняющаяся жидкость. Очень легко растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,81.

*Температура кипения:* от 79 °С до 80 °С.

**3-O-Метилэстрон [3-O-Methylestrone].**  $C_{19}H_{24}O_2$ .

(М.м. 284,4). 1137000. [CAS: 1624-62-0]. 3-Метокси-1,3,5(10)-эстратриен-17-он.

Порошок от белого до желтовато-белого цвета.

$[a]_D^{20}$ : около + 157.

*Температура плавления:* около 173 °С.

**Метилового красного раствор [Methyl red solution].**

1055102.

50 мг метилового красного R растворяют в смеси 1,86 мл 0,1 M раствора натрия гидроксида и 50 мл 96 % спирта R, доводят объём раствора водой R до 100 мл.

*Испытание на чувствительность.* К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного и 0,05 мл 0,02 M раствора хлороводородной кислоты; появляется красное окрашивание, которое должно перейти в жёлтое при добавлении не более 0,1 мл 0,02 M раствора натрия гидроксида.

*Изменение окраски:* от красной до жёлтой в интервале pH 4,4-6,0.

**Метилового красного смешанный раствор [Methyl red mixed solution].** 1055101.

0,1 г метилового красного R и 50 мг метиленового синего R растворяют в 100 мл 96 % спирта R.

*Изменение окраски:* от красно-фиолетовой до зелёной в интервале pH 5,2-5,6.

**Метилового оранжевого раствор [Methyl orange solution].** 1054802.

0,1 г метилового оранжевого R растворяют в 80 мл воды R и доводят объём раствора 96 % спиртом R до 100 мл.

*Испытание на чувствительность.* К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R прибавляют 0,1 мл метилового оранжевого раствора; появляется жёлтое окрашивание, которое должно перейти в красное при добавлении не более 0,1 мл 0,1 M раствора хлороводородной кислоты.

*Изменение окраски:* от красной до жёлтой в интервале pH 3,0-4,4.

**Метилового оранжевого смешанный раствор [Methyl orange mixed solution].** 1054801.

20 мг метилового оранжевого R и 0,1 г бромкре-  
золового зелёного R растворяют в 1 мл 0,2 М раствора  
натрия гидроксида и доводят объём раствора водой R до  
100 мл.

Изменение окраски: от оранжевой до оливково-  
зелёной в интервале pH 3,0-4,4.

**Метиловый красный [Methyl red].**  $C_{15}H_{15}N_3O_2$ .  
(М.м. 269,3). 1055100. [CAS: 493-52-7].

Показатель Шульца № 250.

Цветовой показатель № 13020.

2-(4-Диметиламинофенилазо)бензойная кислота.

Порошок тёмно-красного цвета или кристаллы  
фиолетового цвета. Практически нерастворим в воде,  
растворим в 96 % спирте.

**Метиловый оранжевый [Methyl orange].**

$C_{14}H_{14}N_3NaO_3S$ . (М.м. 327,3). 1054800. [CAS: 547-58-0].

Показатель Шульца № 176.

Цветовой показатель № 13025.

Натрия 4'-(диметиламино)азобензол-4-сульфонат.

Кристаллический порошок оранжево-жёлтого цвета.  
Мало растворим в воде, практически нерастворим в 96 %  
спирте.

**Метилолеат [Methyl oleate].**  $C_{19}H_{36}O_2$ . (М.м. 296,4).  
1054700. [CAS: 112-62-9]. Метил-(9Z)-октадек-9-еноат.

Содержание: не менее 98,0 %. Определение проводят  
методом газовой хроматографии (2.4.22).

Бесцветная или слегка жёлтого цвета жидкость.  
Растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.

$d_{20}^{20}$ : около 0,88.

$n_D^{20}$ : около 1,452.

**Метилофиопогонанон А [Methylphiopogonano-  
ne A].**  $C_{19}H_{18}O_6$ . (М.м. 342,3). 1206500. [CAS: 74805-92-8].  
(3R)-3-[(1,3-Бензодиоксол-5-ил)метил]-2,3-дигидро-5,7-  
дигидроксид-6,8-диметил-4H-1-бензопиран-4-он.

**Метилпиперазин [Methylpiperazine].**  $C_5H_{12}N_2$ .

(М.м. 100,2). 1056300. [CAS: 74879-18-8]. 1-Метилпипе-  
разин.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96 %  
спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,90.

$n_D^{20}$ : около 1,466.

Температура кипения: около 138 °С.

**Метилпреднизолон [Methylprednisolone].**  $C_{22}H_{30}O_5$ .  
(М.м. 374,5). 1193400. [CAS: 83-43-2]. 11β,17,21-тригид-  
роксид-6α-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Белый или практически белый кристаллический  
порошок.

**Метилтимолового синего смесь [Methylthymol blue  
mixture].** 1158501.

Смесь метилтимолового синего R и калия нитрата R  
(1:100).

**Метилтимоловый синий [Methylthymol blue].**  
 $C_{37}H_{40}N_2Na_4O_{13}S$ . (М.м. 845). 1158500. [CAS: 1945-77-3].  
Тетранатрия 2,2',2'',2'''-[3H-2,1-бензоксатиол-3-илиден-  
бис[[6-гидрокси-2-метил-5-(1-метилэтил)-3,1-фенилен]-  
метиленнитрило]]тетраацетат-S,S-диоксид.

Дает синюю окраску с кальцием в щелочной среде.

**DL-Метионин [DL-Methionine].** 1129400.

[CAS: 59-51-8].

См. DL-Метионин (0624).

**L-Метионин [L-Methionine].** 1053500. [CAS: 63-68-3].

См. Метионин (1027).

**L-Метионин сульфоксид [L-Methionine sulfoxide].**  
 $C_5H_{11}NO_3S$ . (М.м. 165,2). 1193300. [CAS: 3226-65-1].

(2S)-2-Амино-4-[(RS)-метилсульфинил]бутановая кисло-  
та.

**Метилцеллюлоза 450 [Methylcellulose 450].** 1055500.  
[CAS: 9004-67-5].

См. Метилцеллюлоза (0345).

Номинальная вязкость: 450 мПа сек.

**Метилциклогексан [Methylcyclohexane].**  $C_7H_{14}$ .  
(М.м. 98,2). 1189900. [CAS: 108-87-2].

**Метилэвгенол [Methyleugenol].**  $C_{11}H_{14}O_2$ .

(М.м. 178,2). 1182000. [CAS: 93-15-2]. 1,2-Диметокси-4-  
проп-2-енилбензол.

Метилэвгенол, используемый в газовой хрома-  
тографии, должен выдерживать следующее дополни-  
тельное испытание.

Количественное определение. Проводят методом  
газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной  
фармакопейной статьей Найоли масло, цинеольный тип  
(2468).

Содержание: не менее 97,0 %, рассчитанное методом  
внутренней нормализации.

**(1RS)-1-(6-Метоксинафтал-2-ил)этанол [(1RS)-1-(6-  
Methoxynaphthalen-2-yl)ethanol].**  $C_{13}H_{14}O_2$ . (М.м. 202,3).  
1159600. [CAS: 77301-42-9]. 6-Метокси-α-метил-2-нафта-  
лилэтанол.

Белый или практически белый порошок.

Температура плавления: около 113 °С.

**6-Метокси-2-нафтоевая кислота [6-Methoxy-2-  
naphthoic acid].**  $C_{12}H_{10}O_3$ . (М.м. 202,2). 1184200.  
[CAS: 2471-70-7]. 6-Метоксинафталин-2-карбоновая кис-  
лота.

Белый или практически белый кристаллический  
порошок.

Температура плавления: от 201 °С до 206 °С.

**3-Метокси-L-тирозин [3-Methoxy-L-tyrosine].**

$C_{10}H_{13}NO_4$ . (М.м. 229,2). 1164400.

[CAS: 200630-46-2].

Порошок белого или желтого цвета.

**Метоксифенилуксусная кислота [Methoxyphenyla-  
cetic acid].**  $C_9H_{10}O_3$ . (М.м. 166,2). 1053600.

[CAS: 7021-09-2]. (RS)-2-Метокси-2-фенилуксусная кис-  
лота.

Кристаллический порошок белого цвета или кри-  
сталлы белого или практически белого цвета. Умеренно  
растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

Температура плавления: около 70 °С.

**Метоксифенилуксусной кислоты реактив [Metho-  
xyphenylacetic reagent].** 1053601.

2,7 г метоксифенилуксусной кислоты *R* растворяют в 6 мл тетраметиламмония гидроксида раствора *R* и прибавляют 20 мл безводного спирта *R*.

Хранение: в полиэтиленовой таре.

**Метоксиклор [Methoxychlor].**  $C_{16}H_{15}Cl_3O_2$ . (М.м. 345,7). 1129300. [CAS: 72-43-5]. 1,1-(2,2,2-Трихлорэтилиден)-бис(4-метоксибензол).

Практически нерастворим в воде, легко растворим в большинстве органических растворителей.

Температура кипения: около 346 °С.

Температура плавления: от 78 °С до 86 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в изооктане).

**(*RS*)-Метотрексат [(*RS*)-Methotrexate].** 1120200. [CAS: 60388-53-6]. (*RS*)-2-[4-[[[2,4-диаминоптеридин-6-ил)метил]метиламино]бензоиламино]пентандионовая кислота.

Содержание: не менее 96,0 %.

Температура плавления: около 195 °С.

**Миндальная кислота [Mandelic acid].**  $C_8H_8O_3$ . (М.м. 152,1). 1171300. [CAS: 90-64-2]. 2-Гидрокси-2-фенилуксусная кислота.

Белые кристаллические хлопья, растворима в воде.

Температура плавления: от 118 до 121 °С.

**Миноциклина гидрохлорид [Minocycline hydrochloride].** 1146300.

См. Миноциклина гидрохлорид (1030).

**Миозмин [Myosmine].**  $C_9H_{10}N_2$ . (М.м. 146,2). 1121200. [CAS: 532-12-7]. 3-(4,5-Дигидро-3Н-пиррол-2-ил)пирдин.

Бесцветные кристаллы.

Температура плавления: около 45 °С.

**Миристиловый спирт [Myristyl alcohol].**  $C_{14}H_{30}O$ . (М.м. 214,4). 1121300. 1-Тетрадеканол.

$d_{20}^{20}$ : около 0,823.

Температура плавления: от 38 °С до 40 °С.

**Миристиновая кислота [Myristic acid].**  $C_{14}H_{28}O_2$ . (М.м. 228,4). 1143700. [CAS: 544-63-8]. Тетрадекановая кислота.

Бесцветные или белые или практически белые хлопья.

Температура плавления: около 58,5 °С.

Миристиновая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Пальмы сереноа плоды (1848).

Содержание: не менее 97 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Миристицин [Myristicine].**  $C_{11}H_{12}O_3$ . (М.м. 192,2). 1099600. [CAS: 607-91-0]. 5-Аллил-1-метокси-2,3-метилендиоксибензол. 4-Метокси-6-(проп-2-енил)-1,3-бензодиоксол.

Бесцветная маслянистая жидкость. Практически нерастворим в воде, мало растворим в безводном спирте, с толуолом и ксилолом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,144.

$n_D^{20}$ : около 1,540.

Температура кипения: от 276 °С до 277 °С.

Температура плавления: около 173 °С.

Хроматография. Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей Аниса звездчатого плоды (1153); на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Миристицин, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мускатника душистого масла (1552).

Содержание: не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

Хранение: в защищенном от света месте.

**Миртиллин [Myrtillin].**  $C_{21}H_{21}ClO_{12}$ . (М.м. 500,8). 1172300. [CAS: 6906-38-3]. Дельфинидин-3-О-глюкозида хлорид.

**β-Мирцен [β-Myrcene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1114500. [CAS: 123-35-3]. 7-Метил-3-метиленокта-1,6-диен.

Маслянистая жидкость с приятным запахом. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, растворим в уксусной кислоте ледяной, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов.

$d_4^{20}$ : около 0,794.

$n_D^{20}$ : около 1,470.

β-Мирцен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мяты перечной масло (0405).

Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 90,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Молекулярное сито [Molecular sieve].** 1056600.

Молекулярное сито состоит из натрия алюмосиликата. Имеет вид шариков или порошка с размером пор 0,4 нм.

При повторном использовании рекомендуется молекулярное сито можно регенерировать в соответствии с инструкциями изготовителя.

**Молекулярное сито для хроматографии [Molecular sieve for chromatography].** 1129700.

Молекулярное сито состоит из натрия алюмосиликата. Размер пор указывается после названия реактива, в испытаниях, где используется сито. При необходимости также указывается размер частиц.

**Молибденованадиевый реактив [Molybdovanadic reagent].** 1056700.

В стакане вместимостью 150 мл смешивают растертые в порошок 4 г аммония молибдата *R* и 0,1 г аммония ванадата *R*, прибавляют 70 мл воды *R* и перемешивают стеклянной палочкой до растворения. Через несколько мин должен получиться прозрачный раствор, к которому прибавляют 20 мл азотной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 100 мл.

**Молочная кислота [Lactic acid].** 1047800. [CAS: 50-21-5].

См. Молочная кислота (0458).

**Молочной кислоты реактив [Lactic reagent].** 1047801.

Раствор А. К 60 мл молочной кислоты R прибавляют 45 мл раствора молочной кислоты R, насыщенного без нагревания Суданом красным G R и предварительно отфильтрованного. Молочная кислота насыщается медленно без нагревания, поэтому всегда необходим избыток красителя.

Раствор В. Готовят 10 мл насыщенного раствора анилина R и фильтруют.

Раствор С. 75 мг калия йодида R растворяют в воде R и доводят тем же растворителем до объема 70 мл. К полученному раствору прибавляют 10 мл 96 % спирта R и 0,1 г йода R, встряхивают.

Смешивают растворы А и В, прибавляют раствор С.

**Моногидрат лактозы [Lactose monohydrate].** 1047900. [CAS: 5989-81-1].

См. Моногидрат лактозы (0187).

**Монодокозагексаеинон [Monodocosahexaenoin].** C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 402,6). 1143600. [CAS: 124516-13-8]. Моноглицерид докозагексаеновой кислоты (C22:6). Глицерина монодокозагексаеиноат. (all-Z)-Докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновой кислоты моноэфир с пропан-1,2,3-триолом.

**Морфина гидрохлорид [Morphine hydrochloride].** 1056900.

См. Морфина гидрохлорид (0097).

**Морфолин [Morpholine].** C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO. (М.м. 87,1). 1057000. [CAS: 110-91-8]. Тетрагидро-1,4-оксазин.

Бесцветная, гигроскопичная, легковоспламеняющаяся жидкость. Растворим в воде и 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 1,01.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 126 °C до 130 °C; должно перегоняться не менее 95 %.

Хранение: в герметичной таре.

**2-[N-Морфолино]этансульфоновая кислота [2-[N-Morpholino]ethanesulfonic acid].** C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S. (М.м. 195,2). 1186500. [CAS: 4432-31-9]. 2-(Морфолин-4-ил)сульфоновая кислота. MES.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Растворима в воде.

Температура плавления: около 300 °C.

**Морфолин для хроматографии Morpholine for chromatography].** 1057001.

Соответствует требованиям к морфолину R со следующим дополнительным требованием.

Содержание: не менее 99,5 %.

**Мочевина [Urea].** 1095000. [CAS: 57-13-6].

См. Мочевина (0743).

**Муравьиная кислота безводная [Formic acid, anhydrous].** CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 46,03). 1039300. [CAS: 64-18-6].

Содержание: не менее 98,0 % (м/м).

Бесцветная жидкость. Вызывает коррозию, смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,22.

Количественное определение. 10 мл воды R помещают в коническую колбу, точно взвешивают, быстро прибавляют около 1 мл муравьиной кислоты безводной и снова взвешивают. Прибавляют 50 мл воды R и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5 мл фенолфталеина раствора R.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 46,03 мг CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Мурексид [Murexide].** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O. (М.м. 302,2). 1137200. 5,5'-Нитрилобис(пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона)моноаммониевая соль.

Коричневато-красный кристаллический порошок, умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде, практически нерастворим в 96 % спирте, растворим в растворах калия гидроксида или натрия гидроксида с образованием синего окрашивания.

**Мышьяка (III) оксид [Arsenious trioxide].** As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 197,8). 1008300. [CAS: 1327-53-3]. Мышьяковистый ангидрид. Димышьяка триоксид.

Кристаллический порошок или белая масса. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде.

**Нарингин [Naringin].** C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>14</sub>. (М.м. 580,5). 1137300. [CAS: 10236-47-2]. 7-[[2-O-(6-Дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси]-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-2,3-дигидро-4H-хромен-4-он.

Белый или практически белый кристаллический порошок, мало растворим в воде, растворим в метаноле и в диметилформамиде.

Температура плавления: около 171 °C.

Оптическая плотность (2.2.25). Нарингин растворяют в растворе 5 г/л диметилформамида R в метаноле R дает максимальное поглощение при длине волны 283 нм.

**Натрий [Sodium].** Na. (А.м. 22,99). 1078500. [CAS: 7440-23-5].

Металл, на свежем срезе имеет блестящую серебристо-серую поверхность. На воздухе быстро тускнеет и полностью окисляется до натрия оксида, который превращается в натрия карбонат. Бурно реагирует с водой с образованием водорода и натрия гидроксида; растворим в безводном метаноле с образованием водорода и натрия метоксида; практически нерастворим в петролейном эфире.

Хранение: в петролейном эфире или жидком парафине.

**Натрия 1-пропансульфонат [Sodium 1-propanesulfonate].** C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>Na. (М.м. 164,2). 1197600. [CAS: 304672-01-3]. Натрия пропан-1-сульфоната моногидрат.

Температура плавления: около 250 °C.

**Натрия 2-гидроксипропанат [Sodium 2-hydroxypropanoate].** C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub>. (М.м. 126,1). 1158800. [CAS: 19054-57-0]. Натрия (2R)-2-гидроксипропанат.

**Натрия азид [Sodium azide].** NaN<sub>3</sub>. (М.м. 65,0). 1078900. [CAS: 26628-22-8].

Белый или практически белый, кристаллический порошок или кристаллы, легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Натрия арсенит [Sodium arsenite].**  $\text{NaAsO}_2$ . (М.м. 129,9). 1165900. [CAS: 7784-46-5]. Натрия метаарсенит.

**Натрия арсенита раствор [Sodium arsenite solution].** 1165901.

5,0 г натрия арсенита R растворяют в 30 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Охлаждают до 0 °С и прибавляют при постоянном перемешивании 65 мл хлороводородной кислоты разведенной R.

**Натрия аскорбата раствор [Sodium ascorbate solution].** 1078800. [CAS: 134-03-2].

3,5 г аскорбиновой кислоты R растворяют в 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Натрия ацетат [Sodium acetate].** 1078600. [CAS: 6131-90-4].

См. Натрия ацетат тригидрат (0411).

**Натрия ацетат безводный [Sodium acetate, anhydrous].**  $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$ . (М.м. 82,0). 1078700. [CAS: 127-09-3].

Бесцветные кристаллы или гранулы. Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 2,0 %. Определение проводят в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

**Натрия бензолсульфонат [Sodium benzenesulfonate].**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{Na}$ . (М.м. 180,16). 1196600. [CAS: 515-42-4].

Белый кристаллический порошок. Растворим в воде.

**Натрия бикарбонат [Sodium bicarbonate].** 1081300. [CAS: 144-55-8].

См. Натрия гидрокарбонат R.

**Натрия бромид [Sodium bromide].** 1154300. [CAS: 7647-15-6].

См. Натрия бромид (0190).

**Натрия бутансульфонат [Sodium butane sulphonate].**  $\text{C}_4\text{H}_9\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 160,2). 1115600. [CAS: 2386-54-1].

Белый или практически белый, кристаллический порошок. Растворим в воде.

Температура плавления: более 300 °С.

**Натрия висмутат [Sodium bismuthate].**  $\text{NaBiO}_3$ . (М.м. 280,0). 1079000. [CAS: 12232-99-4].

Содержание: не менее 85,0 %.

Порошок желтого или желтовато-коричневого цвета. Медленно разлагается под действием влаги или высокой температуры, практически нерастворим в холодной воде.

Количественное определение. 0,200 г суспендируют в 10 мл раствора 200 г/л калия йодида R, прибавляют 20 мл серной кислоты разведенной R и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до оранжевого окрашивания, используя в качестве индикатора 1 мл крахмала раствора R.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 14,00 мг  $\text{NaBiO}_3$ .

**Натрия вольфрамат [Sodium tungstate].**  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 329,9). 1084700. [CAS: 10213-10-2]. Натрия вольфрамат дигидрат.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде с образованием прозрачного раствора, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Натрия гексансульфонат [Sodium hexanesulphonate].**  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 188,2). 1081200. [CAS: 2832-45-3].

Белый или практически белый порошок. Легко растворим в воде.

**Натрия гексансульфонат моногидрат [Sodium hexanesulphonate monohydrate].**  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 206,2). 1161500. [CAS: 207300-91-2].

Белый или практически белый порошок, растворим в воде.

**Натрия гексансульфонат моногидрат для ион-парной хроматографии [Sodium hexanesulfonate monohydrate for ion-pair chromatography].**  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 206,2). 1182300. [CAS: 207300-91-2].

Содержание: не менее 99,0 %.

**Натрия гептансульфонат [Sodium heptanesulphonate].**  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 202,3). 1081000. [CAS: 22767-50-6].

Кристаллическая масса белого или практически белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

**Натрия гептансульфонат моногидрат [Sodium heptanesulphonate monohydrate].**  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 220,3). 1081100.

Содержание: не менее 96 %, в пересчёте на безводное вещество.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Растворим в воде, очень мало растворим в безводном спирте.

Вода (2.5.12): не более 8 %. Определение проводят из 0,300 г.

Количественное определение. 0,150 г растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной R и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 20,22 мг  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NaO}_3\text{S}$ .

**Натрия гидрокарбонат [Sodium hydrogen carbonate].** 1081300. [CAS: 144-55-8].

См. Натрия гидрокарбонат (0195).

**Натрия гидрокарбоната раствор [Sodium hydrogen carbonate solution].** 1081301.

Раствор 42 г/л. натрия гидрокарбоната R.

**Натрия гидроксид [Sodium hydroxide].** 1081400. [CAS: 1310-73-2].

См. Натрия гидроксид (0677).

**Натрия гидроксида раствор [Sodium hydroxide solution].** 1081401.

20,0 г натрия гидроксида R растворяют в воде R и доводят объём раствора тем же растворителем до

100,0 мл. Концентрацию раствора определяют титрованием 1 М раствором хлороводородной кислоты, используя в качестве индикатора метилового оранжевого раствор R; если необходимо, раствор укрепляют или разбавляют до концентрации 200 г/л.

**Натрия гидроксида раствор концентрированный [Sodium hydroxide solution, strong]. 1081404.**

42 г натрия гидроксида R растворяют в воде R и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

**Натрия гидроксида раствор метанольный R1 [Sodium hydroxide solution, methanolic R1]. 1081405.**

200 мг натрия гидроксида R растворяют в воде R и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл, полученный раствор охлаждают и прибавляют 50 мл метанола R.

**4 М раствора Натрия гидроксида [4 M Sodium hydroxide]. 1081407.**

168 г натрия гидроксида R растворяют в воде, не содержащей диоксида углерода, R и доводят до объёма 1,0 л тем же растворителем.

**Натрия гидроксида раствор разведенный [Sodium hydroxide solution, dilute]. 1081402.**

8,5 г натрия гидроксида R растворяют в воде R и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

**Натрия гидроксида раствор, метанольный [Sodium hydroxide solution, methanolic]. 1081403.**

40 мг натрия гидроксида R растворяют в 50 мл воды R, полученный раствор охлаждают и прибавляют 50 мл метанола R.

**Натрия гидроксида раствор, не содержащий диоксида углерода [Sodium hydroxide solution, carbonate-free]. 1081406.**

Натрия гидроксида R растворяют в воде, не содержащей диоксида углерода, R до концентрации 500 г/мл и дают отстояться. Прозрачную жидкость декантируют, принимая меры предосторожности от воздействия диоксида углерода.

**Натрия гидросульфат [Sodium hydrogensulphate].  $\text{NaHSO}_4$ . (М.м. 120,1). 1131900. [CAS: 7681-38-1].** Натрия бисульфат.

Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде. Разлагается в 96 % спирте на натрия сульфат и свободную серную кислоту.

Температура плавления: около 315 °С.

**Натрия гипобромита раствор [Sodium hypobromite solution]. 1081500.**

20 мл натрия гидроксида раствора концентрированного R и 500 мл воды R смешивают на ледяной бане, прибавляют 5 мл брома раствора R и осторожно перемешивают до растворения.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Натрия гипофосфит [Sodium hypophosphite].  $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 106,0). 1081700. [CAS: 10039-56-2].** Натрия фосфинат моногидрат.

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен, легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Хранение: в герметичной таре.

**Натрия гипохлорита раствор концентрированный [Sodium hypochlorite solution, strong]. 1081600.**

Содержание: не менее 25 г/л и не более 30 г/л активного хлора.

Жидкость желтоватого цвета, имеет щелочную реакцию.

**Количественное определение.** В колбу с 50 мл воды R последовательно помещают 1 г калия йодида R и 12,5 мл уксусной кислоты разведенной R. 10,0 мл концентрированного раствора натрия гипохлорита доводят водой R до объёма 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора помещают в колбу с реактивами и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл крахмала раствора R.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,546 мг активного хлора.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Натрия гликохолат [Sodium glycocholate].**

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NNaO}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 523,6). 1155500.

[CAS: 207300-80-9]. Натрия [(3,7,12-тригидрокси-5-холан-24-оил)амино]ацетат дигидрат. N-[(3,5,7,12)-3,7,12-Тригидрокси-24-оксохолан-24-ил]глицина мононатриевой соли дигидрат.

Содержание: не менее 97 %  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NNaO}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

**Натрия глюкуронат [Sodium glucuronate].**

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NaO}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 234,1). 1080900. Натрия D-глюкуронат моногидрат.

$[\alpha]_D^{20}$ : около + 21,5°, определяется по 20 г/л раствора.

**Натрия дезоксирибонуклеат [Sodium deoxyribonucleate].** (Около 85 % имеет молекулярную массу  $2 \times 10^7$  или более). 1079900. [CAS: 73049-39-5].

Волокнистое вещество белого цвета; получают из тимуса телёнка.

**Испытание на пригодность.** 10 мг растворяют в имидазольном буферном растворе pH 6,5 R и доводят объём раствора тем же буферным раствором до 10,0 мл (раствор А). 2,0 мл раствора А доводят имидазольным буферным раствором pH 6,5 R до объёма 50,0 мл. Оптическая плотность (2.2.25) полученного раствора, измеренная при длине волны 260 нм, должна быть от 0,4 до 0,8.

К 0,5 мл раствора А прибавляют 0,5 мл имидазольного буферного раствора pH 6,5 R, 3 мл раствора 25 г/л ( $\text{HClO}_4$ ) хлорной кислоты, образуется осадок, который центрифугируют. Измеряют оптическую плотность надосадочной жидкости при длине волны 260 нм, используя в качестве компенсационной жидкости смесь, состоящую из 1 мл имидазольного буферного раствора pH 6,5 R и 3 мл раствора 25 г/л ( $\text{HClO}_4$ ) хлорной кислоты. Оптическая плотность должна быть не более 0,3.

В каждую из двух пробирок помещают по 0,5 мл раствора А и 0,5 мл раствора сравнения стрептодорназы, содержащего 10 МЕ/мл, в имидазольном буферном растворе pH 6,5 R. В одну пробирку тотчас прибавляют 3 мл раствора 25 г/л ( $\text{HClO}_4$ ) хлорной кислоты, образуется осадок, который центрифугируют и собирают надосадочную жидкость (а). Другую пробирку нагревают при температуре 37 °С в течение 15 мин, прибавляют



3 мл раствора 25 г/л ( $\text{HClO}_4$ ) хлорной кислоты, центрифугируют и собирают надосадочную жидкость (б). Измеряют оптическую плотность надосадочной жидкости (б) при длине волны 260 нм, используя в качестве раствора сравнения надосадочную жидкость (а). Оптическая плотность должна быть не менее 0,15.

**Натрия дезоксихолат [Sodium deoxycholate].**  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NaO}_4$ . (М.м. 414,6). 1131800. [CAS: 302-95-4]. Натрия 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан-24-оат.

**Натрия декансульфонат [Sodium decane-sulphonate].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 244,3). 1079800. [CAS: 13419-61-9].

Кристаллический порошок или хлопья белого или практически белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

**Натрия децилсульфат [Sodium decyl sulphate].**  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NaO}_4\text{S}$ . (М.м. 260,3). 1138600. [CAS: 142-87-0].

Содержание: не менее 95,0 %.

Белый или практически белый порошок. Легко растворим в воде.

**Натрия дигидрофосфат [Sodium dihydrogen phosphate].** 1080100. [CAS: 13472-35-0].

См. Натрия дигидрофосфат дигидрат (0194).

**Натрия дигидрофосфат безводный [Sodium dihydrogen phosphate, anhydrous].**  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . (М.м. 120,0). 1080200. [CAS: 7558-80-7].

Белый или практически белый порошок, гигроскопичен.

Хранение: в герметичной таре.

**Натрия дигидрофосфат моногидрат [Sodium dihydrogen phosphate monohydrate].**  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 138,0). 1080300. [CAS: 10049-21-5].

Белые или практически белые, слегка расплывающиеся кристаллы или гранулы. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

Хранение: в герметичной таре.

**Натрия диоктилсульфосукцинат [Sodium dioctyl sulfosuccinate].**  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NaO}_7\text{S}$ . (М.м. 444,6). 1170800. [CAS: 577-11-7]. Натрия 1,4-бис[(2-этилгексил)окси]-1,4-диоксобутан-2-сульфонат. 1,4-Бис(2-этилгексил)сульфобутандиеноата натрия соль.

Белое или практически белое, твердое воскообразное вещество.

**Натрия дитионит [Sodium dithionite].**  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . (М.м. 174,1). 1080400. [CAS: 7775-14-6].

Кристаллический порошок белого или серовато-белого цвета; на воздухе окисляется. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Хранение: в герметичной таре.

**Натрия диэтилдитиокарбамат [Sodium diethyldithiocarbamate].**  $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{NNaS}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 225,3). 1080000. [CAS: 20624-25-3].

Бесцветные или белого или практически белого цвета кристаллы. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте. Водный раствор бесцветный.

**Натрия додецилсульфат [Sodium dodecyl sulphate].** 1080500. [CAS: 151-21-3].

См. Натрия лаурилсульфат (0098).

Содержание: не менее 99,0 %.

**Натрия йодид [Sodium iodide].** 1081800. [CAS: 7681-82-5].

См. Натрия йодид (0196).

**Натрия карбонат [Sodium carbonate].** 1079200. [CAS: 6132-02-1].

См. Натрия карбонат декагидрат (0191).

**Натрия карбонат безводный [Sodium carbonate, anhydrous].**  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . (М.м. 106,0). 1079300. [CAS: 497-19-8]. Динатрия карбонат.

Белый или практически белый порошок, гигроскопичен. Легко растворим в воде.

Потеря в массе при высушивании при температуре около 300 °С должна быть не более 1 %.

Хранение: в герметичной таре.

**Натрия карбоната моногидрат [Sodium carbonate monohydrate].** 1131700. [CAS: 5968-11-6].

См. Натрия карбоната моногидрат (0192).

**Натрия карбоната раствор [Sodium carbonate solution].** 1079301.

Раствор 106 г/л натрия карбоната безводного R.

**Натрия карбоната раствор R1 [Sodium carbonate solution R1].** 1079302.

Раствор 20 г/л натрия карбоната безводного R в 0,1 M растворе натрия гидроксида.

**Натрия карбоната раствор R2 [Sodium carbonate solution R2].** 1079303.

Раствор 40 г/л натрия карбоната безводного R в 0,2 M растворе натрия гидроксида.

**Натрия кобальтинитрит [Sodium cobaltinitrite].**  $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ . (М.м. 403,9). 1079700. [CAS: 13600-98-1].

Тринатрия гексанитрокобальтат (III).

Порошок оранжево-жёлтого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Натрия кобальтинитрита раствор [Sodium cobaltinitrite solution].** 1079701.

Раствор 100 г/л натрия кобальтинитрита R.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Натрия лаурилсульфат [Sodium lauryl sulfate].** 1081900. [CAS: 151-21-3].

См. Натрия лаурилсульфат R.

**Натрия лаурилсульфат [Sodium lauril sulfate].** 1081900. [CAS: 151-21-3].

См. Натрия лаурилсульфат (0098).

**Натрия лаурилсульфонат для хроматографии [Sodium laurylsulphonate for chromatography].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 272,4). 1132000. [CAS: 2386-53-0].

Белый или практически белый порошок или кристаллы, легко растворим в воде.

Оптическая плотность  $A_{1\text{ см}}^{5\%}$  (2.2.25), определяемое в воде *R*: около 0,05 при 210 нм; около 0,03 при 220 нм; около 0,02 при 230 нм; около 0,02 при 500 нм.

**Натрия метабисульфит [Sodium metabisulphite].** 1082000. [CAS: 7681-57-4].

См. *Натрия метабисульфит* (0849).

**Натрия метансульфонат [Sodium methanesulphonate].**  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{Na}$ . (М.м. 118,1). 1082100. [CAS: 2386-57-4].

Белый или практически белый, кристаллический порошок, гигроскопичен.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Натрия молибдат [Sodium molybdate].**  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 242,0). 1082200. [CAS: 10102-40-6]. Динатрия молибдат дигидрат.

Белый или практически белый, кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде.

**Натрия нафтохинонсульфонат [Sodium naphthaquinonesulfonate].**  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{NaO}_5\text{S}$ . (М.м. 260,2). 1082300. [CAS: 521-24-4]. Натрия 1,2-нафтохинон-4-сульфонат.

Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок, легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Натрия нитрат [Sodium nitrate].**  $\text{NaNO}_3$  (М.м. 85,0). 1082400. [CAS: 7631-99-4].

Порошок или гранулы белого или практически белого цвета или бесцветные, прозрачные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Натрия нитрит [Sodium nitrite].**  $\text{NaNO}_2$ . (М.м. 69,0). 1082500. [CAS: 7632-00-0].

*Содержание:* не менее 97,0 %.

Гранулированный порошок белого или практически белого цвета или кристаллический порошок слегка желтоватого цвета. Легко растворим в воде.

*Количественное определение.* 0,100 г натрия нитрита растворяют в 50 мл воды *R*. Прибавляют 50 мл 0,02 *M* раствора калия перманганата и 15 мл серной кислоты разведенной *R*, затем прибавляют 3 г калия йодида *R*. Титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя 1,0 мл крахмала раствора *R* в качестве индикатора, который прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,02 *M* раствора калия перманганата соответствует 3,450 мг  $\text{NaNO}_2$ .

**Натрия нитрита раствор [Sodium nitrite solution].** 1082501.

Раствор 100 г/л натрия нитрита *R*.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Натрия нитропруссид [Sodium nitroprusside].**  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 298,0). 1082600. [CAS: 13755-38-9]. Натрия пентацианонитрозилферрат (III) дигидрат.

Порошок или кристаллы красновато-коричневого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Натрия оксалат [Sodium oxalate].**  $\text{C}_2\text{Na}_2\text{O}_4$ . (М.м. 134,0). 1082900. [CAS: 62-76-0].

Белый или практически белый, кристаллический порошок. Растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Натрия оксидронат [Sodium oxidronate].**  $\text{CH}_4\text{Na}_2\text{O}_7\text{P}_2$  (М.м. 236,0). 1194000. [CAS: 14255-61-9].

Натрия гидроксиметилендифосфонат.

Белый или практически белый порошок или бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

**Натрия октансульфонат [Sodium octanesulphonate].**  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 216,3). 1082700. [CAS: 5324-84-5].

*Содержание:* не менее 98,0 %.

Кристаллический порошок или хлопья белого или практически белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

*Оптическая плотность* (2.2.25). Оптическая плотность раствора 54 г/л при длине волны 200 нм должна быть не более 0,10, а при длине волны 250 нм - не более 0,01.

**Натрия октансульфонат моногидрат [Sodium octanesulphonate monohydrate].**  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 234,3). 1176700. [CAS: 207596-29-0].

Белый или практически белый порошок.

**Натрия октилсульфат [Sodium octylsulphate].**  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_4\text{S}$ . (М.м. 232,3). 1082800. [CAS: 142-31-4].

Кристаллический порошок или хлопья белого или практически белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

**Натрия пентансульфонат [Sodium pentanesulphonate].**  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S}$ . (М.м. 174,2). 1083000. [CAS: 22767-49-3].

Твёрдое кристаллическое вещество белого или практически белого цвета. Растворим в воде.

**Натрия пентансульфонат моногидрат [Sodium pentanesulphonate monohydrate].**  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 192,2). 1132100. [CAS: 207605-40-1].

Твёрдое кристаллическое вещество белого или практически белого цвета. Растворим в воде.

**Натрия пентансульфонат моногидрат R1 [Sodium pentanesulphonate monohydrate R1].**  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 192,2). 1172500. [CAS: 207605-40-1].

*Содержание:* не менее 99 %  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

**Натрия периодат [Sodium periodate].**  $\text{NaIO}_4$ . (М.м. 213,9). 1083200. [CAS: 7790-28-5]. Натрия мета-периодат.

*Содержание:* не менее 99,0 %.

Белый или практически белый, кристаллический порошок или кристаллы. Растворим в воде и минеральных кислотах.

**Натрия периодата раствор [Sodium periodate solution].** 1083201.

1,07 г натрия периодата *R* растворяют в воде *R*, прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной *R* и

доводят объём раствора *водой R* до 100,0 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

**Натрия перхлорат [Sodium perchlorate].**  $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 140,5). 1083100. [CAS: 7791-07-3].

*Содержание:* не менее 99,0 %  $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Кристаллы белого или практически белого цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Натрия пикрата щелочной раствор [Sodium picrate solution, alkaline].** 1083300.

Смешивают 20 мл *раствора пикриновой кислоты R* и 10 мл раствора 50 г/л *натрия гидроксида R*, доводят объём раствора *водой R* до 100 мл.

*Хранение:* используют в течение 2 суток с момента приготовления.

**Натрия пирофосфат [Sodium pyrophosphate].**  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 446,1). 1083600. [CAS: 13472-36-1]. Тетранатрия дифосфат декагидрат.

Бесцветные, слегка выветривающиеся кристаллы. Легко растворим в воде.

**Натрия пируват [Sodium pyruvate].**  $\text{C}_3\text{H}_3\text{NaO}_3$ .

(М.м. 110,0). 1204300. [CAS: 113-24-6]. Натриевая соль 2-оксопропановой кислоты.

Белый или блёкло-жёлтый порошок, растворимый в воде (100 мг/мл).

*Температура плавления:* более 300 °С.

**Натрия родизонат [Sodium rhodizonate].**  $\text{C}_6\text{Na}_2\text{O}_6$ . (М.м. 214,0). 1122300. [CAS: 523-21-7]. [(3,4,5,6-тетраоксоциклогекс-1-ен-1,2-илен)диокси]динатрий.

Кристаллы фиолетового цвета. Растворим в воде с образованием оранжево-жёлтого раствора.

Растворы нестабильны, их готовят в день использования.

**Натрия салицилат [Sodium salicylate].** 1083700. [CAS: 54-21-7].

См. *Натрия салицилат* (0413).

**Натрия сахаринат [Saccharin sodium].** 1131400. [CAS: 128-44-9].

См. *Натрия сахаринат* (0787).

**Натрия стеарил фумарат [Sodium stearyl fumarate].**  $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NaO}_4$ . 1195100. [CAS: 4070-80-8].

См. *Натрия стеарил фумарат* (1567).

**Натрия сульфат безводный [Sodium sulphate, anhydrous].** 1083800. [CAS: 7757-82-6].

Воспламеняется от 600 °С до 700 °С безводного сульфата натрия соответствующем требованиям, указанным в частной фармакопейной статье *безводный натрия сульфат* (0099).

*Потеря в массе при высушивании* (2.2.32). Не более 0,5 %. Определение проводят при температуре 130 °С.

**Натрия сульфат безводный R1 [Sodium sulfate, anhydrous R1].** 1083801.

Соответствует требованиям, указанным для *натрия сульфата безводного R* со следующими нормами содержания.

Cl: 20 ppm.

Pb: 10 ppm.

As: 3 ppm.

Ca: 50 ppm.

Fe: 10 ppm.

Mg: 10 ppm.

**Натрия сульфат декагидрат [Sodium sulfate decahydrate].**  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 322,2). 1132300. [CAS: 7727-73-3].

См. *Натрия сульфат декагидрат* (0100).

**Натрия сульфид [Sodium sulphide].**  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 240,2). 1083900. [CAS: 1313-84-4].

Динатрия сульфид нонагидрат. Бесцветные, быстро желтеющие кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Натрия сульфида раствор [Sodium sulphide solution].** 1083901.

12 г *натрия сульфида R* растворяют при нагревании в 45 мл смеси растворителей *вода R* – *глицерин* (85 %) *R* (10:29), затем охлаждают и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100 мл. Раствор должен быть бесцветным.

**Натрия сульфида раствор R1 [Sodium sulfide solution R1].** 1083902.

Готовят одним из следующих методов:

– 5 г *натрия сульфида R* растворяют в смеси, состоящей из 10 мл *воды R* и 30 мл *глицерина R*.

– 5 г *натрия гидроксида R* растворяют в смеси, состоящей из 30 мл *воды R* и 90 мл *глицерина R*. Делят раствор на две одинаковые части. Одну из частей насыщают *сероводородом R* при охлаждении, затем смешивают две части.

*Хранение:* в заполненной таре, в защищенном от света места, хранят в течение 3 месяцев с момента приготовления.

**Натрия сульфит безводный [Sodium sulfite, anhydrous].** 1084100. [CAS: 7757-83-7].

См. *Натрия сульфит* (0775).

**Натрия сульфит гептагидрат [Sodium sulphite heptahydrate].** 1084200. [CAS: 10102-15-5].

См. *Натрия сульфит гептагидрат* (0776).

**Натрия тартрат [Sodium tartrate].**  $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 230,1). 1084200. [CAS: 6106-24-7]. Динатрия (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксипутандиоат дигидрат.

Кристаллы или гранулы белого или практически белого цвета. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Натрия тауродезоксихолат [Sodium taurodeoxycholate].**  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NNaO}_6\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 539,7). 1155600. [CAS: 110026-03-4]. Натрия 2-[(3,12-дигидрокси-5-холан-24-оил)амино]этансульфоната моногидрат. 2-[[[(3,5,12)-3,12-Дигидрокси-24-оксохолан-24-ил]амино]этансульфоновой кислоты моноватриевая соль моногидрат.

*Содержание:* не менее 94 %  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NNaO}_6\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

**Натрия тетрагидроборат [Sodium tetrahydroborate].**  $\text{NaBH}_4$ . (М.м. 37,8). 1146900. [CAS: 16940-66-2].

Натрия борогидрид. Бесцветные, гигроскопичные кристаллы, легко растворим в воде, растворим в безводном спирте, разлагается при высоких температурах или в присутствии кислот или некоторых солей металлов с образованием буре и водорода.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Натрия тетрагидробората раствор восстанавливающий [Sodium tetrahydroborate reducing solution].** 1146901.

Около 100 мл *воды R* вносят в мерную колбу на 500 мл с магнитной мешалкой. 5,0 г гранул *натрия гидроксида R* и 2,5 г *натрия тетрагидробората R*. Перемешивают до завершения растворения, разводят до 500,0 мл *водой R* и снова перемешивают. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Натрия тетрафенилборат [Sodium tetraphenylborate].**  $\text{NaB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$ . (М.м. 342,2). 1084400. [CAS: 143-66-8].

Объёмный порошок белого или слегка желтоватого цвета. Легко растворим в воде и ацетоне.

**Натрия тетрафенилбората раствор [Sodium tetraphenylborate solution].** 1084401.

Раствор 10 г/л *натрия тетрафенилбората R*.

*Хранение:* используют в течение 1 недели с момента приготовления.

**Натрия тиогликолят [Sodium thioglycollate].**  $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2\text{S}$ . (М.м. 114,1). 1084500. [CAS: 367-51-1]. Натрия меркаптоацетат.

Гранулированный порошок или кристаллы белого или практически белого цвета. Гигроскопичен, легко растворим в воде и метаноле, мало растворим в 96 % спирте.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Натрия тиосульфат [Sodium thiosulphate].** 1084600. [CAS: 10102-17-7].

См. *Натрия тиосульфат (0414)*.

**Натрия тиосульфат безводный [Sodium thiosulfate, anhydrous].**  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . (М.м. 158,1). 1180700. [CAS: 7772-98-7].

Динатрия тиосульфат.

*Содержание:* не менее 98,0 %.

**Натрия флуоресцеинат [Sodium fluoresceinate].**  $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Na}_2\text{O}_5$ . (М.м. 376,3). 1080700. [CAS: 518-47-8].

Показатель Шульца № 880.

Цветовой показатель № 45350.

Флуоресцеин натрия. Динатрия 2-(3-оксо-6-оксидо-3Н-ксантен-9-ил)бензоат.

Порошок оранжево-красного цвета. Легко растворим в воде. Водные растворы имеют интенсивную желтовато-зелёную флуоресценцию.

**Натрия формиат [Sodium formate].**  $\text{CHNaO}_2$ . (М.м. 68,0). 1122200. [CAS: 141-53-7]. Натрия метаноат.

Белый или практически белый кристаллический порошок или расплывающиеся гранулы. Растворим в воде и глицерине, мало растворим в 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 253 °С.

**Натрия фосфат додекагидрат [Trisodium phosphate dodecahydrate].**  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 380,1). 1094300. [CAS: 10101-89-0].

Тринатрия фосфат додекагидрат. Бесцветные или белого или практически белого цвета кристаллы. Легко растворим в воде.

**Натрия фосфита пентагидрат [Sodium phosphite pentahydrate].**  $\text{Na}_2\text{HPO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 216,0). 1132200. [CAS: 13517-23-2].

Белый или практически белый, кристаллический порошок, гигроскопичный, легко растворим в воде.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Натрия фторид [Sodium fluoride].** 1080800. [CAS: 7681-49-4].

См. *Натрия фторид (0514)*.

**Натрия хлорид [Sodium chloride].** 1079500. [CAS: 7647-14-5].

См. *Натрия хлорид (0193)*.

**Натрия хлорида насыщенный раствор [Sodium chloride solution, saturated].** 1079503.

1 часть *натрия хлорида R* смешивают с 2 частями *воды R*, периодически встряхивают и отстаивают. Перед использованием раствор декантируют и при необходимости фильтруют.

**Натрия хлорида раствор [Sodium chloride solution].** 1079502.

Раствор 20 % (м/м) *натрия хлорида R*.

**Натрия цетостеарилсульфат [Sodium cetostearyl sulphate].** 1079400.

См. *Натрия цетостеарилсульфат (0847)*.

**Натрия цитрат [Sodium citrate].** 1079600. [CAS: 6132-04-3].

См. *Натрия цитрат (0412)*.

**Натрия эдетат [Sodium edetate].** 1080600. [CAS: 6381-92-6].

См. *Динатрия эдетат (0232)*.

**Натригидросульфит [Sodium hydrogensulphite].**  $\text{NaHSO}_3$ . (М.м. 104,1). 1115700. [CAS: 7631-90-5].

Белый или практически белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

На воздухе частично теряет серы диоксид и постепенно окисляется до сульфата.

**Натрия-кальция эдетат [Sodium calcium edetate].** 1174000. [CAS: 62-33-9].

См. *Натрия-кальция эдетат (0231)*.

**Нафталин [Naphthalene].**  $\text{C}_{10}\text{H}_8$ . (М.м. 128,2). 1057100. [CAS: 91-20-3].

Белые или практически белые кристаллы. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 80 °С.

*Нафталин, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.*

**2,3-Нафталиндиамин [2,3-Naphthalenediamine].**

$C_{10}H_{10}N_2$ . (М.м. 158,2). 1199700. [CAS: 771-97-1]. Нафталин-2,3-диамина. 2,3-диаминонафталин.

Коричневато-желтый кристаллический порошок, мало растворим в 96 % спирте, практически не растворим в ацетоне.

Температура плавления: от 195 °C до 198 °C.

**Нафтарсон [Naphtharson].**

$C_{16}H_{11}AsN_2Na_2O_{10}S_2$ . (М.м. 576,3). 1121400. [CAS: 3688-92-4]. Торин. Динатрия 4-[(2-арсонофенил)азо]-3-гидрокси-нафталин-2,7-дисульфонат.

Порошок красного цвета. Растворим в воде.

**Нафтарсона раствор [Naphtharson solution]. 1121401.**

Раствор 0,58 г/л нафтарсона R.

Испытание на чувствительность. К 50 мл 96 % спирта R прибавляют 20 мл воды R, 1 мл серной кислоты разведенной R и 1 мл нафтарсона раствора. Титруют 0,025 M раствором бария перхлората до перехода окраски от оранжево-желтой до оранжево-розовой.

Хранение: в защищенном от света месте. Срок хранения 1 неделя.

**Нафтарсона раствор R1 [Naphtharson solution R1]. 1121402.**

1 г/л раствора в деионизированной дистиллированной воде R.

Испытание на чувствительность. К 50 мл 96 % спирт R добавляют 20 мл воды R, 1 мл разбавленной серной кислоты R1 и 1 мл нафтарсона раствора R1. Титруют 0,025 M перхлоратом бария; цвет меняется от оранжево-желтого до оранжево-розового.

Хранение: в защищенном от света месте; использовать в течение 1 недели.

**Нафтиламин [Naphthylamine].**

$C_{10}H_9N$ . (М.м. 143,2). 1057700. [CAS: 134-32-7]. 1-Нафтиламин.

Белый или практически белый кристаллический порошок, под действием света и воздуха розовеет. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 51 °C.

Хранение: в защищенном от света месте.

**1-Нафтилуксусная кислота [1-Naphthylaceticacid].**

$C_{12}H_{10}O_2$ . (М.м. 186,2). 1148400. [CAS: 86-87-3]. (Нафталин-1-ил)уксусная кислота.

Белый или желтый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне.

Температура плавления: около 135 °C.

**Нафтилэтилендиамина дигидрохлорид [Naphthylethylenediamine dihydrochloride].**

$C_{12}H_{16}Cl_2N_2$ . (М.м. 259,2). 1057800. [CAS: 1465-25-4].

N-(1-Нафтил)этилендиамина дигидрохлорид.

Может содержать кристаллизационный метанол.

Порошок белого или желтовато-белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Нафтилэтилендиамина дигидрохлорида раствор [Naphthylethylenediamine dihydrochloride solution]. 1057801.**

0,1 г нафтилэтилендиамина дигидрохлорида R растворяют в воде R и доводят объем раствора этим же растворителем до 100 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**$\alpha$ -Нафтол [ $\alpha$ -Naphthol].**

$C_{10}H_8O$ . (М.м. 144,2). 1057300. [CAS: 90-15-3]. 1-Нафтол.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета или бесцветные или белого или практически белого цвета кристаллы, темнеющие под действием света. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 95 °C.

Хранение: в защищенном от света месте.

**$\alpha$ -Нафтола раствор [ $\alpha$ -Naphtholsolution]. 1057301.**

0,10 г  $\alpha$ -нафтола R растворяют в 3 мл раствора 150 г/л натрия гидроксида R и доводят объем раствора водой R до 100 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**$\beta$ -Нафтол [ $\beta$ -Naphthol].**

$C_{10}H_8O$ . (М.м. 144,2). 1057400. [CAS: 135-19-3]. 2-Нафтол.

Пластины или кристаллы белого или слегка розового цвета. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 122 °C.

Хранение: в защищенном от света месте.

**$\beta$ -Нафтола раствор [ $\beta$ -Naphtholsolution]. 1057401.**

5 г свежеперекристаллизованного  $\beta$ -нафтола R растворяют в 40 мл натрия гидроксида раствора разведенного R и доводят объем раствора водой R до 100 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**$\beta$ -Нафтола раствор R1 [ $\beta$ -Naphthol solution R1]. 1057402.**

3,0 мг  $\beta$ -нафтола R растворяют в 50 мл серной кислоты R и доводят объем раствора той же кислотой до 100,0 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

**Нафтолбензеин [Naphtholbenzein].**

$C_{27}H_{18}O_2$ . (М.м. 374,4). 1057600. [CAS: 145-50-6].  $\alpha$ -Нафтолбензеин. 4-[(4-Гидрокси-1-нафтил)(фенил)метилен]нафталин-1(4H)-он.

Коричневато-красный порошок или блестящие коричневатые кристаллы, практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и уксусной кислоте ледяной.

**Нафтолбензеина раствор [Naphtholbenzein solution]. 1057601.**

Раствор 2 г/л нафтолбензеина R в уксусной кислоте безводной R.

Испытание на чувствительность. К 50 мл уксусной кислоты ледяной R прибавляют 0,25 мл раствора нафтолбензеина; появляется коричневатое окрашивание, которое должно перейти в зеленое при добавлении не более 0,05 мл 0,1 M раствора хлорной кислоты.

**Нафтоловый желтый [Naphthol yellow].**  $C_{10}H_5N_2NaO_5$ . (М.м. 256,2). 1136600. 2,4-Динитро-1-нафтола натриевая соль.

Оранжево-желтый порошок или кристаллы, легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Нафтоловый желтый S [Naphthol yellow S].**  $C_{10}H_4N_2Na_2O_8S$ . (М.м. 358,2). 1143800. [CAS: 846-70-8].

Цветовой показатель №. 10316.

8-Гидрокси-5,7-динитро-2-нафталинсульфоновой кислоты динатриевая соль. Динатрия 5,7-динитро-8-оксидонафталин-2-сульфонат.

Желтые или оранжево-желтые порошок, легко растворим в воде.

**Неогесперидин [Neohesperidin].**  $C_{28}H_{34}O_{15}$ . (М.м. 610,6). 1182200. [CAS: 13241-33-3]. Гесперетин-7-неогесперидозид. (2S)-7-[[2-О-(6-Деокси- $\alpha$ -L-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозил]окси]-5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он.

**Нерилацетат [Neryl acetate].**  $C_{12}H_{20}O_2$ . (М.м. 196,3). 1108000. [CAS: 141-12-8]. (Z)-3,7-Диметилдекта-2,6-диен-1-ацетат.

Бесцветная, маслянистая жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,907.

$n_D^{20}$ : около 1,460.

Температура кипения<sub>25</sub>: 134 °C.

Нерилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Нероли масло* (1175).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 93,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Никель-алюминиевый сплав [Nickel-aluminium alloy].** 1058100.

**Содержание:** от 48 % до 52 % алюминия

(Al; А.м. 26,98) и от 48 % до 52 % никеля (Ni; А.м. 58,70).

Перед использованием измельчают до мелкого порошка (180) (2.9.12).

Практически нерастворим в воде, растворим в минеральных кислотах.

**Никель-алюминиевый сплав, не содержащий галогенов [Nickel-aluminium alloy (halogen-free)].** 1118100.

Содержит от 48 % до 52 % алюминия (Al; А.м. 26,98) и от 48 % до 52 % никеля (Ni; А.м. 58,70).

Мелкий порошок серого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в минеральных кислотах с образованием солей.

**Хлориды.** Не более 0,001 % (10 ppm).

0,400 г растворяют в 40 мл азотной кислоты R, раствор упаривают практически досуха. Остаток растворяют в воде R и доводят объем раствора тем же растворителем до 20,0 мл. Раствор разливают поровну в две пробирки. В каждую пробирку прибавляют по 1,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и через 15 мин фильтруют. К полученному фильтрату одной пробирки прибавляют 0,2 мл раствора (с содержанием хлорид-иона 10 мкг/мл) натрия хлорида (раствор сравнения). Через 5 мин сравнивают опалесценцию испытуемого раствора

(смесь второй половины аликвоты с 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата) с раствором сравнения. Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию раствора сравнения.

**Никеля нитрат гексагидрат [Nickel nitrate hexahydrate].**  $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ . (М.м. 290,8). 1175300. [CAS: 13478-00-7].

**Никеля сульфат [Nickel sulphate].**  $NiSO_4 \cdot 7H_2O$ . (М.м. 280,9). 1058000. [CAS: 10101-98-1]. Никеля сульфат гептагидрат.

Кристаллический порошок или кристаллы зеленого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Никеля хлорид [Nickel chloride].**  $NiCl_2$ . (М.м. 129,6). 1057900. [CAS: 7718-54-9]. Никеля хлорид безводный.

Кристаллический порошок желтого цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте. Сублимируется в отсутствие воздуха и легко абсорбирует аммиак. Водный раствор имеет кислую реакцию.

**Никотинамид-аденина динуклеотид [Nicotinamide-adenine dinucleotide].**  $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$ . (М.м. 663). 1108100. [CAS: 53-84-9].

$NAD^+$ .

Белый или практически белый порошок, сильно гигроскопичен. Легко растворим в воде.

**Никотинамид-аденина динуклеотида раствор [Nicotinamide-adenine dinucleotide solution].** 1108101.

40 мг никотинамид-аденина динуклеотида R растворяют в воде R и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Никотиновая кислота [Nicotinic acid].** 1158600. [CAS: 59-67-6].

См. Никотиновая кислота (0459).

**Никотиноил гидразид [Nicotinoyl hydrazide].**  $C_6H_7N_3O$ . (М.м. 137,1). 1202400. [CAS: 553-53-7].

Пиридин-3-карбогидразид.

Белый или практически белый порошок или кристаллический порошок, растворимый в воде.

Температура плавления: около 160 °C.

**Нильский голубой А [Nile blue A].**  $C_{20}H_{21}N_3O_5S$ . (М.м. 415,5). 1058200. [CAS: 3625-57-8].

Показатель Шульца № 1029.

Цветовой показатель № 51180.

2-Амино-9-(диэтиламино)бензо[а]феноксазинилий кислый сульфат.

Кристаллический порошок зеленого цвета с бронзовым блеском. Умеренно растворим в 96 % спирте, уксусной кислоте ледяной и пиридине.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Раствор 0,005 г/л в спирте (50 %, об/об) R имеет максимум поглощения при длине волны 640 нм.

**Нильского голубого А раствор [Nile blue A solution].** 1058201.

Раствор 10 г/л *Нильский голубой А R* в уксусной кислоте безводной *R*.

**Испытание на чувствительность.** К 50 мл уксусной кислоты безводной *R* прибавляют 0,25 мл раствора Нильского голубого *A*; появляется голубое окрашивание, которое переходит в сине-зелёное при добавлении не более 0,1 мл 0,1 *M* раствора хлорной кислоты.

**Изменение окраски:** от синей до красной в интервале pH 9,0-13,0.

**Нингидрин [Ninhydrin].**  $C_9H_4O_3 \cdot H_2O$ . (М.м. 178,1). 1058300. [CAS: 485-47-2]. 1,2,3-Индантрион моногидрат.

Кристаллический порошок белого или слегка жёлтого цвета. Растворим в воде и 96 % спирте.

**Хранение:** в защищенном от света месте.

**Нингидрина и олова (II) хлорида реактив [Ninhydrin and stannous chloride reagent].** 1058301.

0,2 г нингидрина *R* растворяют в 4 мл горячей воды *R*, прибавляют 5 мл раствора 1,6 г/л олова (II) хлорида *R*, оставляют на 30 мин, фильтруют и хранят при температуре от 2 °C до 8 °C.

Непосредственно перед использованием к 2,5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл воды *R* и 45 мл 2-пропанола *R*.

**Нингидрина раствор [Ninhydrin solution].** 1058303.

Раствор 2 г/л нингидрина *R* в смеси растворителей уксусная кислота разведенная *R* – бутанол *R* (5:95 об/об).

**Нингидрина раствор R1 [Ninhydrin solution R1].** 1058304.

1,0 г нингидрина *R* растворяют в 50 мл 96 % спирта *R* и прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной *R*.

**Нингидрина раствор R2 [Ninhydrin solution R2].** 1058305.

3 г нингидрина *R* растворяют в 100 мл раствора 45,5 г/л натрия метабисульфита *R*.

**Нингидрина раствор R3 [Ninhydrin solution R3].** 1058306.

Раствор 4 г/л нингидрина *R* в смеси растворителей уксусная кислота безводная *R* – бутанол *R* (5:95 об/об).

**Нингидрина раствор R4 [Ninhydrin solution R4].** 1058307.

Раствор 3 г/л нингидрина *R* в смеси растворителей уксусная кислота ледяная *R* – 2-пропанол *R* (5:95 об/об).

**Нитразепам [Nitrazepam].** 1143900. [CAS: 146-22-5]. См. Нитразепам (0415).

**Нитрилотиуксусная кислота [Nitrilotriacetic acid].**  $C_6H_9NO_6$ . (М.м. 191,1). 1137400. [CAS: 139-13-9].

Белый или практически белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде и в большинстве органических растворителей.

**Температура плавления:** около 240 °C, с разложением.

**Нитроанилин [Nitroaniline].**  $C_6H_6N_2O_2$ . (М.м. 138,1). 1058600. [CAS: 100-01-6]. 4-Нитроанилин.

Кристаллический порошок ярко-жёлтого цвета. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей

воде, растворим в 96 % спирте, образует водорастворимые соли с сильными минеральными кислотами.

**Температура плавления:** около 147 °C.

**Нитробензальдегид [Nitrobenzaldehyde].**  $C_7H_5NO_3$ . (М.м. 151,1). 1058700. [CAS: 552-89-6]. 2-Нитробензальдегид.

Игольчатые кристаллы желтого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, сублимируется паром.

**Температура плавления:** около 42 °C.

**Нитробензальдегида раствор [Nitrobenzaldehyde solution].** 1058702.

0,12 г порошка нитробензальдегида *R* прибавляют к 10 мл натрия гидроксида раствора разведенного *R*, встряхивают в течение 10 мин и фильтруют. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Нитробензальдегидная бумага [Nitrobenzaldehyde paper].** 1058701.

0,2 г нитробензальдегида *R* растворяют в 10 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида *R*. Срок годности раствора 1 ч. В полученный раствор погружают нижнюю половину полоски из медленно фильтрующей бумаги длиной 10 см и шириной 0,8-1 см. Избыток реактива удаляют, промокая полоску между двумя листами фильтровальной бумаги. Используют в течение нескольких минут после приготовления.

**4-Нитробензальдегид [4-Nitrobenzaldehyde].**  $C_7H_5NO_3$ . (М.м. 151,1). 1198700. [CAS: 555-16-8].

**4-Нитробензойная кислота [4-Nitrobenzoic acid].**  $C_7H_5NO_4$ . (М.м. 167,1). 1144000. [CAS: 62-23-7].

Желтые кристаллы.

**Температура плавления:** около 240 °C.

**Нитробензоил хлорид [Nitrobenzoyl chloride].**  $C_7H_4ClNO_3$ . (М.м. 185,6). 1058900. [CAS: 122-04-3].

4-Нитробензоилхлорид.

Кристаллы или кристаллическая масса жёлтого цвета, расплывающаяся на воздухе. Растворим в растворе натрия гидроксида с образованием желтовато-оранжевого окрашивания.

**Температура плавления:** около 72 °C.

**Нитробензил хлорид [Nitrobenzyl chloride].**  $C_7H_7ClNO_2$ . (М.м. 171,6). 1059000. [CAS: 100-14-1].

4-Нитробензилхлорид.

Кристаллы бледно-жёлтого цвета. Вызывает слезотечение. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте.

**4-(4-Нитробензил)пиридин [4-(4-Nitrobenzyl)pyridine].**  $C_{12}H_{10}N_2O_2$ . (М.м. 214,2). 1101900. [CAS: 1083-48-3].

Порошок жёлтого цвета.

**Температура плавления:** около 70 °C.

**Нитробензол [Nitrobenzene].**  $C_6H_5NO_2$ . (М.м. 123,1). 1058800. [CAS: 98-95-3].

Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

**Температура кипения:** около 211 °C.

**Динитробензол.** К 0,1 мл нитробензола прибавляют 5 мл ацетона *R*, 5 мл воды *R* и 5 мл натрия гидроксида раствора концентрированного *R* и встряхивают; после разделения слоёв верхний слой должен быть практически бесцветным.

**Нитрозодипропиламин [Nitrosodipropylamine].**  $C_6H_{14}N_2O$ . (М.м. 130,2). 1099900. [CAS: 621-64-7]. Дипропилнитрозамин.

Жидкость. Растворим в безводном спирте и концентрированных кислотах.

$d_{20}^{20}$ : около 0,915.

Температура кипения: около 78 °С.

Степень чистоты подходит для определения хемилюминесценции.

**Нитрозодипропиламина раствор [Nitrosodipropylamine solution].** 1099901.

Вводят 78,62 г безводного спирта *R*, прокалывая инъекционной иглой пробку сосуда, содержащего нитрозодипропиламин *R*, разбавляют безводным спиртом *R* в соотношении 1:100 и помещают по 0,5 мл в контейнеры с обжатыми крышками.

Хранение: в защищённом от света месте при температуре 5 °С.

**N-Нитрозодиизопропаноламин [N-Nitrosodiisopropanolamine].**  $C_6H_{14}N_2O_3$ . (М.м. 162,2). 1176500. [CAS: 53609-64-6]. 1,1'-(Нитрозоимино)биспропан-2-ол.

Температура кипения: от 122 °С до 124 °С.

**N-Нитрозодиэтанолламин [N-Nitrosodiethanolamine].**  $C_6H_{16}N_2O_3$ . (М.м. 134,1). 1129800. [CAS: 1116-54-7]. 2,2'-(Нитрозоимино)диэтанол.

Желтая жидкость, смешивается с безводным спиртом.  $n_D^{20}$ : около 1,485.

Температура кипения: около 125 °С.

**Нитрометан [Nitromethane].**  $CH_3NO_2$ . (М.м. 61,0). 1059700. [CAS: 75-52-5].

Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.

Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 1,132 до 1,134.

$n_D^{20}$ : от 1,381 до 1,383.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 100 °С до 103 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

**Нитромолибденованадиевый реактив [Nitro-molybdovanadic reagent].** 1060100.

Раствор А. 10 г аммония молибдата *R* растворяют в воде *R*, прибавляют 1 мл аммиака раствора *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100 мл.

Раствор В. 2,5 г аммония ванадата *R* растворяют горячей воде *R*, прибавляют 14 мл азотной кислоты *R* и доводят объём раствора водой *R* до 500 мл.

К 96 мл азотной кислоты *R* прибавляют 100 мл раствора А и 100 мл раствора В и доводят объём раствора водой *R* до 500 мл.

**3-Нитросалициловая кислота [3-Nitrosalicylic acid].**  $C_7H_5NO_5$ . (М.м. 183,1). 1184300. [CAS: 85-38-1]. 2-Гидроксис-3-нитробензойная кислота.

Кристаллы желтоватого цвета. Мало растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

Температура плавления: от 142 °С до 147 °С.

**Нитротетразолиевый синий [Nitrotetrazolium blue].**  $C_{40}H_{30}Cl_2N_{10}O_6$ . (М.м. 818). 1060000. [CAS: 298-83-9]. 3,3'-(3,3'-Диметокси-4,4'-дифенилен)ди[2-(4-нитрофенил)-5-фенил-2H-тетразолия]дихлорид. *n*-Нитро-тетразолиевый синий.

Кристаллы. Растворим в метаноле с образованием прозрачного раствора жёлтого цвета.

Температура плавления: около 189 °С с разложением.

**4-Нитрофенол [4-Nitrophenol].**  $C_6H_5NO_3$ . (М.м. 139,1). [CAS: 100-02-7]. *p*-Нитрофенол.

Содержание: не менее 95 %.

Бесцветный или слабо-желтый порошок, умеренно растворим в воде и в метане.

Температура плавления: около 114 °С.

**Нитрофурантоин [Nitrofurantoin].** 1099700. [CAS: 67-20-9].

См. Нитрофурантоин (0101).

**Нитроэтан [Nitroethane].**  $C_2H_5NO_2$ . (М.м. 75,1). 1059200. [CAS: 79-24-3].

Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.

Температура кипения: около 114 °С.

**Нонивамид [Nonivamide].**  $C_{17}H_{27}NO_3$ . (М.м. 293,4). 1148500. [CAS: 2444-46-4]. *N*-[(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метил]нонанамид.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, практически нерастворим в холодной воде, легко растворим в безводном спирте.

Нонивамид, используемый в испытании на нонивамид в частной фармакопейной статье Перец стручковый (1859) должен выдерживать следующее дополнительное требование.

Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей Перец стручковый (1859).

Содержание: не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Нониламин [Nonylamine].**  $C_9H_{21}N$ . (М.м. 143,3). 1139800. [CAS: 112-20-9]. 1-Аминононан.

Бесцветная, прозрачная жидкость. Вызывает коррозию.

$d_4^{20}$ : около 0,788.

$n_D^{20}$ : около 1,433.

**Нордазепам [Nordazepam].**  $C_{15}H_{11}ClN_2O$ . (М.м. 270,7). 1060200. [CAS: 1088-11-5]. 7-Хлор-2,3-дигидро-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-2-он.

Кристаллический порошок белого или бледно-жёлтого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 216 °С.

**DL-Норлейцин [DL-Norleucine].**  $C_6H_{13}NO_2$ . (М.м. 131,2). 1060300. [CAS: 616-06-8]. (RS)-2-Аминогексановая кислота.

Блестящие кристаллы. Умеренно растворим в воде и 96 % спирте, растворим в кислотах.

**Носкапина гидрохлорид [Noscapine hydrochloride].** 1060500. [CAS: 912-60-7].

См. Носкапина гидрохлорид (0515).



**Обесцвечивающий раствор [Destaining solution].** 1012202.

Смесь растворителей уксусная кислота ледяная *R* – метанол *R* – вода *R* (1:4:5).

**Оксазепам [Oxazepam].** 1144300. [CAS: 604-75-1]. См. *Оксазепам* (0778).

**2,2'-Оксибис(*N,N*-диметилэтиламин) [2,2'-Oxybis(*N,N*-dimethylethylamine)].**  $C_8H_{20}N_2O$ . (М.м. 160,3). 1141200. [CAS: 3033-62-3]. Бис(2-Диметиламиноэтиловый) эфир.

Бесцветная жидкость. Вызывает коррозию.

$d_{20}^{20}$ : около 0,85.

$n_D^{20}$ : около 1,430.

**Окситетрациклина гидрохлорид [Oxytetracycline hydrochloride].** 1146500.

См. *Окситетрациклина гидрохлорид* (0198).

**3-Октанон [3-Octanone].**  $C_8H_{16}O$ . (М.м. 128,2). 1114600. [CAS: 106-68-3]. Октан-3-он. Этилпентилкетон.

Бесцветная жидкость с характерным запахом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,822.

$n_D^{20}$ : около 1,415.

Температура кипения: около 167 °С.

3-Октанон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Лаванды масло* (1338).

*Испытуемый раствор.* Испытуемое вещество.

*Содержание:* не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Октадецил [3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси-фенил]пропионат] [Octadecyl [3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-propionate]].**  $C_{35}H_{62}O_3$ . (М.м. 530,9). 1060600. [CAS: 2082-79-3]. Октадецил-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) пропионат.

Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в ацетоне и гексане, мало растворим в метаноле.

Температура плавления: от 49 °С до 55 °С.

**Октан [Octane].**  $C_8H_{18}$ . (М.м. 114,2). 1166500. [CAS: 111-65-9]. *n*-Октан.

*Содержание:* не менее 99 %.

**Октаналь [Octanal].**  $C_8H_{16}O$ . (М.м. 128,2). 1150400. [CAS: 124-13-0]. Октиловый альдегид.

Маслянистая, бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде.

Октаналь, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Апельсина сладкого масло* (1811).

*Содержание:* не менее 99 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Октанол [Octanol].**  $C_8H_{18}O$ . (М.м. 130,2). 1060700. [CAS: 111-87-5]. 1-Октанол. Каприловый спирт.

Бесцветная жидкость. Нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,828.

Температура кипения: около 195 °С.

**Октиламин [Octylamine].**  $C_8H_{19}N$ . (М.м. 129,2). 1150500. [CAS: 111-86-4]. Октан-1-амин.

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,782.

Температура кипения: от 175 °С до 179 °С.

**Октоксинол 10 [Octoxinol 10].**  $C_{34}H_{62}O_{11}$  (средняя). (М.м. 647). 1060800. [CAS: 9002-93-1].  $\alpha$ -[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенил]- $\omega$ -гидроксиполи-(оксипропилен).

Прозрачная, вязкая жидкость бледно-желтого цвета. Смешивается с водой, ацетоном и 96 % спиртом, растворим в толуоле.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Октреотидаацетат [Octreotide acetate].**

$C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2 \times C_2H_4O_2$ . 1182900. [CAS: 79517-01-4].

(Пептид без ацетата: М.м. 1019. [CAS: 83150-76-9]).

Д-Фенилаланил-*L*-цистеинил-*L*-фенилаланил-*D*-триптофил-*L*-лизил-*L*-треонил-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил]-*L*-цистеинамид цикло (2 $\rightarrow$ 7)-дисульфид ацетат. Содержит различное количество уксусной кислоты.

*Внешний вид:* белый или практически белый порошок.

*Растворимость:* легко растворим в воде и уксусной кислоте.

*Содержание:* не менее 96,0 %.

**Олеамид [Oleamide].**  $C_{18}H_{35}NO$ . (М.м. 281,5). 1060900. (9*Z*)-Октадек-9-еноамид.

Порошок или гранулы от белого до желтоватого цвета. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в метилхлориде, растворим в безводном спирте.

Температура плавления: около 80 °С.

**Олеаноловая кислота [Oleanolic acid].**  $C_{30}H_{48}O_3$ .

(М.м. 456,7). 1183000. [CAS: 508-02-1]. Астрантиагенин С. 3 $\beta$ -Гидроксioлеан-12-ен-28-овая кислота.

**Олеиловый спирт [Oleyl alcohol].**  $C_{18}H_{36}O$ .

(М.м. 268,5). 1156000. [CAS: 143-28-2]. (9*Z*)-октадец-9-ен-1-ол.

Температура кипения: около 207 °С.

$n_D^{20}$ : 1,460.

Содержание: не менее 85 %.

**Олеиновая кислота [Oleic acid].**  $C_{18}H_{34}O_2$ .

(М.м. 282,5). 1144100. [CAS: 112-80-1]. (9*Z*)-Октадец-9-еновая кислота.

Прозрачная, бесцветная жидкость, практически нерастворим в воде.

$d_4^{20}$ : около 0,891.

$n_D^{20}$ : около 1,459.

Температура плавления: 13 °С до 14 °С.

Олеиновая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот *Пальмы сереноа* плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Пальмы сереноа плоды (1848)*.

**Содержание:** не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Олеуропен [Oleuropein].**  $C_{25}H_{32}O_{13}$ . (М.м. 540,5). 1152900. [CAS: 32619-42-4]. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-этил[(2*S*,3*E*,4*S*)-3-этилиден-2-(β-D-глюкопиранозилокси)-5-(метоксикарбонил)-3,4-дигидро-2*H*-пиран-4-ил]ацетат.

Порошок, растворим в метаноле.

**Олеуропен, используемый в анализе на Оливы листья (1878), должен выдерживать следующее дополнительное испытание.**

**Количественное определение.** Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Оливы листья (1878)*.

**Содержание:** не менее 80 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Оливковое масло [Olive oil].** 1061000. [CAS: 8001-25-0].

См. *Оливковое масло нерафинированное (0518)*.

**Олова (II) хлорид [Stannous chloride].**  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 225,6). 1085000. [CAS: 10025-69-1]. Олова дихлорид дигидрат.

**Содержание:** не менее 97,0 %  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ .

Бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, уксусной кислоте ледяной, хлороводородной кислоте разведенной и концентрированной.

**Количественное определение.** 0,500 г помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, растворяют в 15 мл хлороводородной кислоты *R*, прибавляют 10 мл воды *R* и 5 мл хлороформа *R*. Быстро титруют 0,05 *M* раствором калия йодата до обесцвечивания хлороформного слоя.

1 мл 0,05 *M* раствора калия йодата соответствует 22,56 мг  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ .

**Олова (II) хлорида раствор [Stannous chloride solution].** 1085001.

20 г олова *R* нагревают с 85 мл хлороводородной кислоты *R* до прекращения выделения водорода, охлаждают.

**Хранение:** раствор над избытком олова *R*, защищая от воздуха.

**Олова (II) хлорида раствор R1 [Stannous chloride solution R1].** 1085002.

Непосредственно перед использованием олова (II) хлорида раствор *R* разводят хлороводородной кислотой разведенной *R* (1:10).

**Олова (II) хлорида раствор R2 [Stannous chloride solution R2].** 1085003.

К 8 г олова (II) хлорида *R* прибавляют 100 мл раствора 20 % (об/об) хлороводородной кислоты *R*, встряхивают до растворения, если необходимо, нагревают на водяной бане при температуре 50 °C и пропускают азот *R* в течение 15 мин.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Олово [Tin].** Sn. (А.м. 118,7). 1090800. [CAS: 7440-31-5].

Гранулы серебристо-белого цвета. Растворимо в хлороводородной кислоте с выделением водорода.

**Мышьяк (2.4.2, метод А).** Не более 0,001 % (10 ppm). Определение проводят из 0,1 г.

**Олово испытываемого набора, полуколичественный [Tin test kit, semi-quantitative].** 1194100.

Доступный в продаже набор реагентов, состоящий из оловянных тест-полосок и смеси реагентов для определения олова в водных растворах, в диапазоне 10-200 мкг/мл.

**Орцин [Orcinol].**  $C_7H_8O_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 142,2). 1108700. [CAS: 6153-39-5]. 5-Метилбензол-1,3-диол моногидрат.

Кристаллический порошок, чувствителен к свету.

**Температура кипения:** около 290 °C.

**Температура плавления:** от 58 °C от 61 °C.

**Остол [Osthole].**  $C_{15}H_{16}O_3$ . (М.м. 244,3). 1180500. [CAS: 484-12-8]. 7-Метокси-8-(3-метилбут-2-енил)-2*H*-1-бензопиран-2-он. 7-Метокси-8-изопентенилкумарин.

**Охратоксина А раствор [Ochratoxin A solution].** 1175700.

Раствор (2*S*)-2-([[(3*R*)-5-хлор-8-гидрокси-3-метил-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-2-бензопиран-7-ил]карбонил]амино)-3-фенилпропановая кислота (Охратоксин А) с концентрацией 50 мкг/мл в смеси уксусная кислота *R* – бензол *R* (1:99).

**Паеонифлорин [Paeoniflorin].**  $C_{23}H_{28}O_{11}$ . (М.м. 480,5). 1197300. [CAS: 23180-57-6]. [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-3-(β-D-глюкопиранозилокси)6-гидрокси-8-метил-9,10-диоксатетрацикло[4.3.1.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>]декан-2-ил]метилбензоат.

**Паеонол [Paeonol].**  $C_9H_{10}O_3$ . (М.м. 166,2). 1197400. [CAS: 552-41-0]. 1-(2-Гидрокси-4-метоксифенил)этан-1-он. 2'-Гидрокси-4'-метоксиацетофенон.

**Палладий [Palladium].** Pd. (А.м. 106,4). 1114700. [CAS: 7440-05-3].

Металл серовато-белого цвета. Растворим в хлороводородной кислоте.

**Палладия хлорид [Palladium chloride].**  $PdCl_2$ . (М.м. 177,3). 1061500. [CAS: 7647-10-1].

Кристаллы красного цвета.

**Температура плавления:** от 678 °C до 680 °C.

**Палладия хлорида раствор [Palladium chloride solution].** 1061501.

1 г палладия хлорида *R* растворяют в 10 мл тёплой хлороводородной кислоты *R*, полученный раствор доводят смесью равных объёмов хлороводородной кислоты разведенной *R* и воды *R* до объёма 250 мл. Непосредственно перед использованием раствор разбавляют двумя объёмами воды *R*.

**Пальматин [Palmatine].**  $C_{21}H_{22}NO_4^+$ . (М.м. 352,4). 1198800. [CAS: 3486-67-7]. 2,3,9,10-Тетраметокси-5,6-дигидро-7*λ*<sup>5</sup>-изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-7-илий. 7,8,13,13а-Тетрадегидро-2,3,9,10-тетраметоксибербинум.

**Пальмитиловый спирт [Palmityl alcohol].**  $C_{16}H_{34}O$ . (М.м. 242,4). 1156100. [CAS: 36653-82-4]. Цетиловый спирт. 1-Гексадеканол.

Температура плавления: около 48 °С.

Содержание: не менее 96 %.

**Пальмитиновая кислота [Palmitic acid].**  $C_{16}H_{32}O_2$ . (М.м. 256,4). 1061600. [CAS: 57-10-3]. Гексадекановая кислота.

Кристаллические чешуйки белого или практически цвета. Практически нерастворима в воде, легко растворима в горячем 96 % спирте.

Температура плавления: около 63 °С.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Хлорамфеникола пальмитат (0473)*; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

*Пальмитиновая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Пальмы сереноа плоды (1848)*.

**Содержание:** не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Пальмитолеиновая кислота [Palmitoleic acid].**  $C_{16}H_{30}O_2$ . (М.м. 254,4). 1144400. [CAS: 373-49-9]. (9Z)-Гексадец-9-еновая кислота.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Температура кипения: около 162 °С.

*Пальмитолеиновая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Пальмы сереноа плоды (1848)*.

**Содержание:** не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Панкреатина порошок [Pancreas powder].** 1061700.

См. *Панкреатина порошок (0350)*.

**Папаверина гидрохлорид [Papaverine hydrochloride].** 1061800. [CAS: 61-25-6].

См. *Папаверина гидрохлорид (0102)*.

**Папанин [Papain].** 1150700. [CAS: 9001-73-4].

Протеолитический фермент, получаемый из млечного сока зеленых плодов и листьев *Carica papaya* L.

**Паральдегид [Paraldehyde].** 1151000. [CAS: 123-63-7].

См. *Паральдегид (0351)*.

**Парарозанилина гидрохлорид [Pararosaniline hydrochloride].**  $C_{19}H_{18}ClN_3$ . (М.м. 323,8). 1062200. [CAS: 569-61-9].

Показатель Шульца № 779.

Цветовой показатель № 42500.

4-[Бис(4-аминофенил)метил]циклогекса-2,5-диенимина хлорид.

Кристаллический порошок голубовато-красного цвета. Мало растворим в воде, растворим в спирте. Растворы в воде и спирте имеют насыщенную красную окраску, растворы в серной кислоте и хлороводородной кислоте имеют желтую окраску.

Температура плавления: около 270 °С с разложением.

**Парарозанилина обесцвеченный раствор [Decolourised pararosaniline solution].** 1062201.

0,1 г *парарозанилина гидрохлорида R* помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 60 мл *воды R* и раствора 1,0 г *натрия сульфита безводного R*, или раствора 2,0 г *натрия сульфита R*, или раствора 0,75 г *натрия метабисульфита R* в 10 мл *воды R*, затем медленно при перемешивании прибавляют 6 мл *хлороводородной кислоты разведенной R*, закрывают колбу пробкой и продолжают перемешивание до растворения, объем полученного раствора доводят *водой R* до 100 мл. Раствору дают отстояться 12 ч после приготовления.

**Хранение:** в защищенном от света месте.

**Парафин жидкий [Paraffin, liquid].** 1062000. [CAS: 8042-47-5].

См. *Парафин жидкий (0239)*.

**Парацетамол [Paracetamol].** 1061900. [CAS: 103-90-2].

См. *Парацетамол (0049)*.

**Парацетамол, не содержащий 4-аминофенол [Paracetamol, 4-aminophenol-free].** 1061901.

*Парацетамол R* перекристаллизовывают из *воды R* и сушат в вакууме при температуре 70 °С; процедуру повторяют до тех пор, пока парацетамол не будет выдерживать следующее испытание: 5 г высушенного парацетамола растворяют в смеси равных объемов *метанола R* и *воды R* и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл. Прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора, содержащего 10 г/л *натрия нитропруссиды R* и 10 г/л *натрия карбоната безводного R*, перемешивают и выдерживают в течение 30 мин в защищенном от света месте. Не должно появляться синее или зеленое окрашивание.

**Партенолид [Parthenolide].**  $C_{15}H_{20}O_3$ . (М.м. 248,3). 1129900. [CAS: 20554-84-1]. (4E)-(1aR,7aS,10aS,10bS)-1a,5-Диметил-8-метилена-2,3,6,7,7a,8,10a,10b-октагидро-оксирено[9,10]циклодека[1,2-b]фуран-9(1aH)-он. (E)-(5S,6S)-4,5-Эпоксигермакра-1(10),11(13)-диено-12(6)-лактон.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, очень легко растворим в метилхлориде, растворим в метаноле.

$[\alpha]_D^{22}$ : - 71,4. Определение проводят в растворе с концентрацией 2,2 г/л в *метилхлориде R*.

Температура плавления: от 115 °С до 116 °С.

**Оптическая плотность (2.2.25).** Раствор с концентрацией 0,01 г/мл в 96 % *спирте R* имеет максимум поглощения при длине волны 214 нм.

**Количественное определение.** Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Пиретрум девичий (1516)*, с той же концентрацией, как и в растворе сравнения.

**Содержание:** не менее 90 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Пенициллиназы раствор [Penicillinase solution]. 1062300.**

10 г казеина гидролизата, 2,72 г калия дигидрофосфата *R* и 5,88 г натрия цитрата *R* растворяют в 200 мл воды *R*, доводят pH до 7,2 раствором 200 г/л натрия гидроксида *R* и доводят водой *R* до объема 1000 мл. 0,41 г магния сульфата *R* растворяют в 5 мл воды *R*, прибавляют 1 мл раствора 1,6 г/л железа (II) аммония сульфата *R* и доводят объем раствора водой *R* до 10 мл.

Стерилизуют оба раствора нагреванием в автоклаве, охлаждают, смешивают, распределяют тонкими слоями в конических колбах и культивируют с *Bacillus cereus* (NCTC 9946). Выдерживают колбы при температуре от 18 °C до 37 °C до явных признаков роста, а затем выдерживают при температуре от 35 °C до 37 °C в течение 16 ч, постоянно встряхивая для обеспечения максимальной аэрации. Центрифугируют, надосадочную жидкость стерилизуют методом мембранной фильтрации. 1,0 мл раствора пенициллиназы содержит не менее 0,4 микрокатал (что соответствует гидролизу не менее 500 мг бензилпенициллина до бензилпеницилиновой кислоты в час) при температуре 30 °C и pH 7, при условии, что концентрация бензилпенициллина не опускается ниже уровня, необходимого для ферментного насыщения. Константа Михаэлиса для пенициллиназы по бензилпенициллину в растворе пенициллиназы составляет около 12 мкг/мл.

**Стерильность (2.6.1).** Должен выдерживать испытание на стерильность.

**Хранение:** при температуре от 0 °C до 2 °C и используют в течение 2-3 сут. Лиофилизированный препарат хранят в запаянных ампулах в течение нескольких месяцев.

**Пентагидрат сульфата меди (II) [Copper sulfate, pentahydrate]. CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O. (М.м. 249,7). 1022500. [CAS: 7758-99-8].**

Синий порошок или насыщенно-голубые кристаллы. Медленно выветривается на воздухе, очень легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Пентан [Pentane]. C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>. (М.м. 72,2). 1062500. [CAS: 109-66-0].**

Прозрачная, бесцветная, легковоспламеняющаяся жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с ацетоном и безводным спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,63.

$n_D^{20}$ : около 1,359.

**Температура кипения:** около 36 °C.

Пентан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Оптическая плотность (2.2.25):** не более 0,70 при 200 нм, 0,30 при 210 нм, 0,07 при 220 нм, 0,03 при 230 нм, 0,01 при 240 нм определяемых с использованием воды *R* в качестве компенсационной жидкости.

**1,2-Пентандиол [1,2-Pentanediol]. C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 104,2). 1155800. [CAS: 5343-92-0]. (2*RS*)-Пентан-1,2-диол.**

$d_4^{20}$ : около 0,971.

$n_D^{20}$ : около 1,439.

**Температура кипения:** около 201 °C.

**Пентанол [Pentanol]. C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O. (М.м. 88,1). 1062600. [CAS: 71-41-0]. 1-Пентанол.**

Бесцветная жидкость. Умеренно растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$n_D^{20}$ : около 1,410.

**Температура кипения:** около 137 °C.

**3-Пентанон [3-Pentanone]. C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 86,13). 1173600. [CAS: 96-22-0]. Пентан-3-он. Диэтилкетон.**

**Пентафторпропановая кислота [Pentafluoropropanoic acid]. C<sub>3</sub>HF<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 164,0). 1151100. [CAS: 422-64-0].**

Прозрачная, бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 1,561.

$n_D^{20}$ : около 1,284.

**Температура кипения:** около 97 °C.

**Пентафторпропионовый ангидрид [Pentafluoropropionic anhydride]. C<sub>6</sub>F<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 310,0). 1177300. [CAS: 356-42-3]. Пентафторпропановой кислоты ангидрид.**

**Пентаэритритилтетракис[3-(3,5-ди(1,1-диметил-этил)-4-гидроксифенил)пропионат] [Pentaerythrityl tetrakis[3-(3,5-di(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl)propionate]]. C<sub>73</sub>H<sub>108</sub>O<sub>12</sub>. (М.м. 1178). 1062400. [CAS: 6683-19-8]. Пентаэритритилтетракис[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат]. 2,2'-бис(Гидроксиметил)пропан-1,3-диолтетракис[3-[3,5-ди(1,1-диметил-этил)-4-гидроксифенил]]пропионат.**

Кристаллический порошок белый или слегка желтого цвета. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в ацетоне, растворим в метаноле, мало растворим в гексане.

**Температура плавления:** от 110 °C до 125 °C.

$\alpha$ -форма: от 120 °C до 125 °C.

$\beta$ -форма: от 110 °C до 115 °C.

**Пентетовая кислота [Pentetic acid]. C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>. (М.м. 393,3). 1183100. [CAS: 67-43-6]. [[(Карбоксиметил)-имино]бис(этиленнитрило)]тетрауксусная кислота.**

Белый или практически белый порошок. мало растворим в воде.

**Температура плавления:** от 219 °C до 220 °C, с разложением.

**Пепсина порошок Pepsin powder]. 1062800. [CAS: 9001-75-6].**

См. Пепсина порошок (0682).

**Пептид N-гликозидаза F [Peptide N-glycosidase F]. 186600. [CAS: 83534-39-8]. Пептид-N<sup>4</sup>-(N-ацетил- $\beta$ -глюкозаминил)аспарагин амидаза (EC 3.5.1.52). PNGase F.**

**Перилен [Perylene]. C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>. (М.м. 252,3). 1130100. [CAS: 198-55-0]. Дибенз[de,kl]антрацен.**

Оранжевый порошок.

**Температура плавления:** около 279 °C.

**Перметрин [Permethrin]. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 391,3). 1130000. [CAS: 52645-53-1].**

**Температура плавления:** от 34 °C до 35 °C.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклогексане).

**Песок [Sand]. 1075800.**

Крупинки кремния диоксида белого или слегка сероватого цвета с размером частиц от 150 мкм до 300 мкм.

**Петролейный эфир [Petroleum, light]. 1063100. [CAS: 8032-32-4].**

Петролейный эфир от 50 °C до 70 °C.

Прозрачная, бесцветная, легковоспламеняющаяся жидкость, не флуоресцирует. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 0,661 до 0,664.

Температурные пределы перегонки. (2.2.11): от 50 °C до 70 °C.

**Петролейный эфир R1 [Petroleum, light R1]. 1063101.**

Петролейный эфир от 40 °C до 60 °C.

Должен выдерживать требования для *петролейного эфира R* со следующими изменениями:

$d_{20}^{20}$ : от 0,630 до 0,656.

Температурные пределы перегонки (2.2.11): от 40 °C до 60 °C. Не должен мутнеть при температуре 0 °C.

**Петролейный эфир R2 [Petroleum, light R2]. 1063102.**

Петролейный эфир от 30 °C до 40 °C.

Должен выдерживать требования для *петролейного эфира R* со следующими изменениями:

$d_{20}^{20}$ : от 0,620 до 0,630.

Температурные пределы перегонки (2.2.11): От 30 °C до 40 °C. Не должен мутнеть при температуре 0 °C.

**Петролейный эфир R3 [Petroleum, light R3]. 1063103.**

Петролейный эфир от 100 °C до 120 °C.

Должен выдерживать требования для *петролейного эфира R* со следующими изменениями:

$d_{20}^{20}$ : около 0,72.

Температурные пределы перегонки (2.2.11): от 100 °C до 120 °C.

Вода (2.5.12): не более 0,03 %.

**Петролейный эфир R4 [Petroleum, light R4]. 1063104.**

Петролейный эфир от 80 °C до 100 °C.

Должен выдерживать требования для *петролейного эфира R* со следующими изменениями:

$d_{20}^{20}$ : около 0,70.

Температурные пределы перегонки (2.2.11): от 80 °C до 100 °C.

**Пикриновая кислота [Picric acid]. C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. (М.м. 229,1). 1065800. [CAS: 88-89-1]. 2,4,6-Тринитро-фенол.**

Призмы или пластинки жёлтого цвета. Растворима в воде и 96 % спирте.

Хранение: при смачивании водой *R*.

**Пикриновой кислоты раствор [Picric acid solution]. 1065801.**

Раствор 10 г/л пикриновой кислоты *R*.

**Пикриновой кислоты раствор R1 [Picric acid solution R1]. 1065802.**

К 100 мл насыщенного раствора пикриновой кислоты *R* прибавляют 0,25 мл натрия гидроксида раствора концентрированного *R*.

**Пикротин [Picrotin]. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>. (М.м. 310,3). 1188100. [CAS: 21416-53-5]. (1*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*R*,12*S*,13*R*,14*S*)-1-Гидрокси-14-(2-гидроксипропан-2-ил)-13-метил-4,7,10-триоксапентацикло[6.4.1.1.<sup>9,12</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>5,13</sup>]тетрадекан-6,11-дион.**

Белый или бесцветный кристаллический порошок или кристаллы. Растворим в кипящей воде и 96 % спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

Температура плавления: от 248 °C до 250 °C.

**Пикротоксин [Picrotoxinin]. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>. (М.м. 292,2). 1188200. [CAS: 17617-45-7].**

(1*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*R*,12*S*,13*R*,14*R*)-1-Гидрокси-13-метил-14-(проп-1-ен-2-ил)-4,7,10-триоксапентацикло[6.4.1.1.<sup>9,12</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>5,13</sup>]тетрадекан-6,11-дион.

Белый или бесцветный кристаллический порошок или кристаллы. Растворим в метиленхлориде, 96 % спирте и щелочных растворах.

Температура плавления: от 207 °C до 210 °C.

**α-Пинен [α-Pinene]. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>. (М.м. 136,2). 1130800. [CAS: 7785-70-8]. (1*R*,5*R*)-2,6,6-Триметилбицикло[3.1.1]-гепт-2-ен.**

Жидкость, несмешивающаяся с водой.

$d_{20}^{20}$ : около 0,859.

$n_D^{20}$ : около 1,466.

Температура кипения: от 154 °C до 156 °C.

α-Пинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Нероли масло* (1175).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 99,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**β-Пинен [β-Pinene]. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>. (М.м. 136,2). 1109000. [CAS: 127-91-3]. 6,6-Диметил-2-метиленибицикло[3.1.1]-гептан.**

Бесцветная, маслянистая жидкость с запахом, напоминающим скипидар. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

β-Пинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Нероли масло* (1175).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 95,0 %.

**Пиперазина гидрат [Piperazine hydrate]. 1065900. [CAS: 142-63-2].**

См. Пиперазина гидрат (0425).

**1,4-Пиперазиндиэтансульфоновая кислота [1,4-Piperazinediethanesulfonic acid]. C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 302,4). 1186700. [CAS: 5625-37-6]. Пиперазин-1,4-бис(2-этансульфоновая кислота). 2,2'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(этансульфоновая кислота). Пиперазин-*N,N'*-бис(2-этансульфоновая кислота). PIPES.**

Содержание: не менее 99 %.

Белый кристаллический порошок.

**Пиперидин [Piperidine].**  $C_5H_{11}N$ . (М.м. 85,2). 1066000. [CAS: 110-89-4]. Гексагидропиридин.

Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость, имеет щелочную реакцию. Смешивается с водой, 96 % спиртом и петролейным эфиром.

Температура кипения: около 106 °С.

**Пиперин [Piperine].**  $C_{17}H_{19}NO_3$ . (М.м. 285,3). 1183200. [CAS: 94-62-2]. (2E,4E)-1-(Пиперидин-1-ил)-5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)пента-2,4-диен-1-он. 1-Пипероил-пиперидин. 1-[(2E,4E)-5-(3,4-Метилendioксифенил)-1-оксо-2,4-пентадиенил]пиперидин.

**Пиперитон [Piperitone].**  $C_{10}H_{16}O$ . (М.м. 152,2). 1151200. [CAS: 89-81-6]. 6-Изопропил-3-метил-циклогекс-2-ен-1-он.

**Пиразин-2-карбонитрил [Pyrazine-2-carbonitrile].**  $C_5H_3N_3$ . (М.м. 105,1). 1183300. [CAS: 19847-12-2]. 2-Цианопиразин.

Внешний вид: прозрачная бледно-желтая жидкость.

Содержание: не менее 99 %.

**Пиридилазонафтол [Pyridylazonaphthol].**  $C_{15}H_{11}N_3O$ . (М.м. 249,3). 1073500. [CAS: 85-85-8]. 1-(2-Пиридилазо)-2-нафтол.

Порошок кирпично-красного цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте, метаноле и горячих разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 138 °С.

**Пиридилазонафтола раствор [Pyridylazonaphthol solution].** 1073501.

Раствор 1 г/л пиридилазонафтола R в безводном спирте R.

Испытание на чувствительность. К 50 мл воды R прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 4,4 R, 0,10 мл 0,02 M раствора натрия эдетата и 0,25 мл раствора пиридилазонафтола; после прибавления 0,15 мл раствора 5 г/л меди (II) сульфата пентагидрата R окраска должна измениться от светло-желтой к фиолетовой.

**4-(2-Пиридилазо)резорцина моноватриевая соль [4-(2-Pyridylazo)resorcinol monosodium salt].**  $C_{11}H_8N_3NaO_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 255,2). 1131500. [CAS: 16593-81-0].

Оранжевый кристаллический порошок.

**Пиридин [Pyridine].**  $C_5H_5N$ . (М.м. 79,1). 1073200. [CAS: 110-86-1].

Прозрачная, бесцветная, гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

Температура кипения: около 115 °С.

Хранение: в герметичной таре.

**Пиридин безводный [Pyridine, anhydrous].** 1073300. [CAS: 110-86-1].

Пиридин R сушат над натрия карбонатом безводным R, фильтруют и перегоняют.

Вода (2.5.12): не более 0,01 % (м/м).

**Пиридин-2-амин [Pyridin-2-amine].**  $C_5H_6N_2$ .

(М.м. 94,1). 1073400. [CAS: 504-29-0]. 2-Аминопиридин.

Крупные кристаллы. Растворим в воде, 96 % спирте.

Температура кипения: около 210 °С.

Температура плавления: около 58 °С.

**Пиридин-4-карбонитрил [Pyridine-4-carbonitrile].**  $C_6H_4N_2$ . (М.м. 104,1). 1190300. [CAS: 100-48-1]. 4-Цианопиридин.

Белый или практически белый кристаллический порошок.

Температура кипения: от 194 °С до 196 °С.

Температура плавления: от 76 °С до 79 °С.

**Пиридина гидробромида пербромид [Pyridinium hydrobromide perbromide].**  $C_5H_6Br_3N$ . (М.м. 319,8). 1166100. [CAS: 39416-48-3]. Пиридинатрибромид(1-).

Красные кристаллы.

**Пиримифос-этил [Pirimiphos-ethyl].**  $C_{13}H_{24}N_3O_3PS$ . (М.м. 333,4). 1130300. [CAS: 23505-41-1].

Температура плавления: от 15 °С до 18 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Пировиноградная кислота [Pyruvic acid].**  $C_3H_4O_3$ . (М.м. 88,1). 1109300. [CAS: 127-17-3]. 2-Оксопропановая кислота.

Жидкость желтоватого цвета. Смешивается с водой и безводным спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,267.

$n_D^{20}$ : около 1,413.

Температура кипения: около 165 °С.

**Пирогаллол [Pyrogallol].**  $C_6H_6O_3$ . (М.м. 126,1). 1073700. [CAS: 87-66-1]. Бензол-1,2,3-триол.

Белые или практически белые кристаллы, под действием воздуха и света коричневеют. Очень легко растворим в воде, 96 % спирте, мало растворим в углерода дисульфиде. Под действием воздуха водные растворы, а ещё быстрее щелочные растворы, приобретают коричневую окраску вследствие поглощения кислорода.

Температура плавления: около 131 °С.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Пирогаллола раствор, щелочной [Pyrogallol solution, alkaline].** 1073701.

0,5 г пирогаллола R растворяют в 2 мл воды, не содержащей углерода диоксида R. 12 г калия гидроксида R растворяют в 8 мл воды, не содержащей углерода диоксида R.

Непосредственно перед использованием смешивают оба раствора.

**Пирокатехин [Pyrocatechol].**  $C_6H_6O_2$ . (М.м. 110,1). 1073600. [CAS: 120-80-9]. Бензол-1,2-диол.

Бесцветные или слегка-жёлтого цвета кристаллы. Растворим в воде, ацетоне, 96 % спирте.

Температура плавления: около 102 °С.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Пирролидин [Pyrrolidine].**  $C_4H_9N$ . (М.м. 71,1). 1165000. [CAS: 123-75-1].

Содержание: не менее 99 %.

Температура кипения: от 87 °С до 88 °С.

**2-Пирролидон [2-Pyrrolidone].**  $C_4H_7NO$ . (М.м. 85,1). 1138000. [CAS: 616-45-5]. Пирролидин-2-он.

Жидкость при температуре выше 25 °С, смешивается с водой, с безводным спиртом и этилацетатом.

$d_4^{25}$ : 1,116.

Вода (2.5.12): не более 0,2 %. Определение проводят из 2,00 г.

**Количественное определение.** Газовая хроматография (2.2.28) с использованием метода внутренней нормализации.

**Испытуемый раствор.** 0,1 г растворяют в метаноле *R* и разбавляют до 10,0 мл тем же растворителем.

**Колонка:**

– материал: стекло;

– размеры:  $l = 30$  м;  $\varnothing = 0,53$  мм;

– неподвижная фаза: макрогол 20000 *R* (1,0 мкм).

Газ-носитель: гелий для хроматографии *R*.

**Скорость потока:** подбирается таким образом, чтобы время удерживания 2-пирролидона составляло около 10 мин.

**Деление потока:** 1:20.

**Температура:**

	Время (мин)	Температура(°С)
Колонка	0 - 1	80
	1 - 12	80 → 190
	12 - 32	190
Испаритель		200

**Детектирование:** пламенно-ионизационный детектор.

**Объём вводимой пробы:** 1 мкл испытуемого раствора.

**Содержание:** не менее 98,0 %.

**Пиццин [Picein].**  $C_{14}H_{18}O_7$ . (М.м. 298,3). 1130700. [CAS: 530-14-3]. 1-[4-(β-D-Глюкопиранозилокси)фенил]-этанон. *n*-(Ацетилфенил)-β-D-глюкопиранозид.

**Температура плавления:** от 194 °С до 195 °С.

**Плазма с пониженным содержанием тромбоцитов [Plasma, platelet-poor].** 1066100.

45 мл человеческой крови отбирают пластмассовым шприцем вместимостью 50 мл, содержащим 5 мл стерильного раствора 38 г/л натрия цитрата *R*, и немедленно центрифугируют с ускорением 1500 *g* при температуре 4 °С в течение 30 мин. Отбирают с помощью пластмассового шприца верхние 2/3 всплывшего слоя плазмы и немедленно центрифугируют с ускорением 3500 *g* при температуре 4 °С в течение 30 мин. Отбирают верхние 2/3 слоя жидкости и быстро замораживают ее в необходимом количестве пластмассовых пробирок при температуре - 40 °С. Используют пластмассовое оборудование или оборудование, обработанное силиконом.

**Плазма, дефицитная по фактору VII [Factor VII-deficient plasma].** 1185900.

Плазма, дефицитная по фактору свертывания VII.

**Плазминоген человеческий [Plasminogen, human].** 1109100. [CAS: 9001-91-6].

Вещество, присутствующее в крови, которое может быть активировано до пламина, фермента, осуществляющего лизис фибрина в сгустках крови.

**Плазмы субстрат [Plasma substrate].** 1066200.

Плазму отделяют от человеческой или бычьей крови, собирают в раствор 38 г/л натрия цитрата *R*, объём

которого составляет 1/9 объёма плазмы или в раствор, содержащий 20 г/л динатрия гидроцитрата *R* и 25 г/л глюкозы *R*, объём которого составляет 2/7 объёма плазмы. В первом случае субстрат готовят в день сбора крови; во втором случае субстрат готовят в течение 2 дней со дня сбора крови.

**Хранение:** при температуре - 20 °С.

**Плазмы субстрат R1 [Plasma substrate R1].** 1066201.

Для взятия и обработки крови используют водоотталкивающее оборудование (изготовленное из подходящих пластмасс или стекла, обработанного силиконом).

Соответствующий объём крови отбирают у каждой из пяти и более овец. Достаточным объёмом является отбор 285 мл крови в 15 мл раствора антикоагулянта, также может быть собран меньший объём. Кровь берут у живого животного или во время убоя, используя иглу, присоединенную к подходящей канюле с длиной, достаточной для достижения дна сосуда для сбора. Первые несколько миллилитров отбрасывают и собирают только свободно текущую кровь. Кровь собирают в достаточное количество раствора антикоагулянта, содержащего 8,7 г натрия цитрата *R* и 4 мг аprotинина *R* в 100 мл воды *R*. Соотношение крови и раствора антикоагулянта должно быть 19:1. Во время сбора и сразу после него кровь слегка перемешивают, не допуская вспенивания. По окончании сбора, сосуд закрывают и охлаждают до температуры от 10 °С до 15 °С. После охлаждения содержимое всех колб объединяют за исключением тех, в которых наблюдается явный гемолиз или образование сгустков, и хранят собранную кровь при температуре от 10 °С до 15 °С.

Как можно скорее, в течение 4 ч после сбора, объединенную кровь центрифугируют с ускорением от 1000 *g* до 2000 *g* при температуре от 10 °С до 15 °С в течение 30 мин. Отделяют надосадочную жидкость и центрифугируют с ускорением 5 000 *g* в течение 30 мин. (Если необходимо, для получения прозрачной плазмы можно центрифугировать с большим ускорением, например, с ускорением 20 000 *g* в течение 30 мин, но фильтрация при этом недопустима). Отделяют надосадочную жидкость, немедленно тщательно перемешивают и помещают субстрат плазмы в небольшие контейнеры с пробками, порциями, достаточными для проведения полного количественного определения гепарина (например, от 10 мл до 30 мл). Сразу же, быстро охлаждают до температуры ниже - 70 °С (например, погружая контейнеры в жидкий азот) и хранят при температуре не выше - 30 °С.

Перед использованием необходимую порцию плазмы размораживают на водяной бане при температуре 37 °С, осторожно перемешивая до полного размораживания. Размороженную плазму содержат при температуре от 10 °С до 20 °С и немедленно используют.

Если необходимо, размороженный субстрат плазмы слегка центрифугируют, но не фильтруют.

**Плазмы субстрат R2 [Plasma substrate R2].** 1066202.

Готовят из человеческой крови, содержащей менее 1 % обычного количества фактора IX. Собирают кровь в раствор 38 г/л натрия цитрата *R*, объём которого составляет 1/9 объёма плазмы.

**Хранение:** в небольших количествах в пластиковых пробирках при температуре – 30 °С или ниже.

**Плазмы субстрат R3 [Plasma substrate R3]. 1066203.**

Готовят из человеческой крови, содержащей менее 1 % обычного количества фактора IX. Собирают кровь в раствор 38 г/л натрия цитрата R, объём которого составляет 1/9 объёма плазмы.

**Хранение:** в небольших количествах в пластиковых пробирках при температуре – 30 °С или ниже.

**Плазмы субстрат с недостаточным содержанием фактора V [Plasma substrate deficient in factor V]. 1066300.**

Предпрактически используют плазму, полученную от донора с врождённой недостаточностью, или готовят ее следующим образом: отделяют плазму от человеческой крови, собранной в раствор 13,4 г/л натрия оксалата R, объём которого составляет 1/10 объёма крови. Культивируют при температуре 37 °С от 24 ч до 36 ч. Время свёртывания, определенное по методу, описанному для фактора V свёртывания крови раствора R, должно быть от 70 сек до 100 сек. Если время свёртывания меньше 70 с, то культивируют снова от 12 ч до 24 ч.

**Хранение:** в небольших количествах при температуре – 20 °С или ниже.

**Плутоний-242 раствор известной концентрации [Plutonium-242 spiking solution]. 1167400.**

Содержит <sup>242</sup>Pu с активностью 50 Бк/л и 134 г/л раствор лантана хлорида гептагидрата R в растворе азотной кислоты R с концентрацией 284 г/л.

**Повидон [Povidone]. 1068500. [CAS: 9003-39-8]. См. Повидон (0685).**

**Поли(диметил)(75)(дифенил)(25)силоксан [Poly(dimethyl)(75)(diphenyl)(25)siloxane]. 1171500.**

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

**Содержание:** 75 % метильных групп и 25 % фенильных групп.

**Поли(диметил)(85)(дифенил)(15)силоксан [Poly(dimethyl)(85)(diphenyl)(15)siloxane]. 1154700. PS086.**

Неподвижная фаза для газовой хроматографии. Содержит 85 % метильных групп и 15 % фенильных групп.

**Поли(диметил)(дифенил)(дивинил)силоксан [Poly(dimethyl)(diphenyl)(divinyl)siloxane]. 1100000. SE54.**

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 94 % метильных групп, 5 % фенильных групп и 1 % винильных групп.

**Поли(диметил)(дифенил)силоксан [Poly(dimethyl)(diphenyl)siloxane]. 1066900. DB-5, SE52.**

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 95 % метильных групп и 5 % фенильных групп.

**Поли(диметил)(дифенил)силоксан, деактивированный по отношению к основаниям [Poly(dimethyl)(diphenyl)siloxane, base-deactivated]. 1176600.**

Неподвижная фаза для газовой хроматографии, деактивированная по отношению к основаниям, разработанная специально для определения аминов.

**Содержание:** 95 % метильных групп и 5 % фенильных групп.

**Поли(диметил)силоксан [Poly(dimethyl)siloxane]. 1066800.**

Каучук силиконовый (метилированный). Органосиликоновый полимер, имеющий вид полужидкой бесцветной смолы.

Истинная вязкость, определенная как указано ниже, должна быть около 115 мл/г<sup>-1</sup>. 1,5 г, 1 г и 0,3 г поли(диметил)силоксана взвешивают с точностью до 0,1 мг в мерных колбах вместимостью 100 мл, прибавляют от 40 мл до 50 мл толуола R, встряхивают до растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Определяют вязкость (2.2.9) каждого раствора и вязкость толуола R в тех же условиях. Концентрацию каждого раствора уменьшают вдвое, разбавляя толуолом R, и определяют вязкость полученных растворов.

*c* - концентрация, г/100 мл;

*t<sub>1</sub>* - время истечения испытуемого раствора;

*t<sub>2</sub>* - время истечения толуола;

*η<sub>1</sub>* - вязкость испытуемого раствора, в мПа·сек;

*η<sub>2</sub>* - вязкость толуола, в мПа·сек;

*d<sub>1</sub>* - относительная плотность испытуемого раствора;

*d<sub>2</sub>* - относительная плотность толуола.

Для получения значений относительной плотности используют следующие данные:

Концентрация (г/100 мл)	Относительная плотность ( <i>d<sub>1</sub></i> )
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
3,30-3,75	1,005
3,75-4,50	1,006

Удельную вязкость (*η<sub>sp</sub>*) определяют по данную уравнению:

$$\eta_{sp} = \frac{\eta_1 - \eta_2}{\eta_2} = \frac{t_1 d_1}{t_2 d_2} - 1$$

и приведенную вязкость:

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c}$$

Истинную вязкость (*η*) получают экстраполяцией предыдущего уравнения до *c* = 0. Для этого строят кривую *η<sub>sp</sub>/c* или *log η<sub>sp</sub>/c* как функцию *c*. Экстраполяцией до *c* = 0 получают *η*. Истинную вязкость выражают в мл/г, поэтому полученное значение должно быть умножено на 100.

Инфракрасный спектр поглощения (2.2.24), полученный нанесением вещества, при необходимости диспергированного в нескольких каплях углерода тетрахло-рида R, на диск натрия хлорида, не должен иметь



поглощения при длине волны  $3053\text{ см}^{-1}$ , соответствующего винильным группам.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32): Не более 2,0 %. Определение проводят из 1,000 г, сушат в вакууме при температуре  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин. Не более 0,8 %. Определение проводят из 2,000 г, сушат при температуре  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч.

**Поли(цианопропил)(7)(фенил)(7)(метил)(86)силоксан** [Poly(cyanopropyl)(7)(phenyl)(7)(methyl)(86)siloxane]. 1109200.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии. Полисилоксан, замещённый на 7 % цианопропильными группами, на 7 % фенильными группами и на 86 % диметильными группами.

**Поли(цианопропил)(фенилметил)силоксан** [Poly(cyanopropyl)(phenylmethyl)siloxane]. 1066600.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 90 % цианопропильных групп и 10 % фенилметильных групп.

**Поли(цианопропил)силоксан** [Poly(cyanopropyl)siloxane]. 1066700.

Полисилоксан, замещённый на 100 % цианопропильными группами.

**Поли(цианопропилфенил)(14)(метил)(86)силоксан** [Poly(cyanopropylphenyl)(14)(methyl)(86)siloxane]. 1173700.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 14 % цианопропилфенильных групп и 86 % метильных групп.

**Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан** [Poly[(cyanopropyl)(methyl)][(phenyl)(methyl)]siloxane]. 1066500.

Содержит 25 % цианопропильных групп, 25 % фенильных групп и 50 % метильных групп. (Средняя молекулярная масса - 8000).

Очень вязкая жидкость (вязкость около  $9000\text{ мПа}\cdot\text{сек}$ )

$d_{25}^{25}$ : около 1,10.

$n_D^{25}$ : около 1,502.

**Поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксан** [Poly[(cyanopropyl)(phenyl)][dimethyl]siloxane]. 1114800.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 6 % цианопропилфенильных групп и 94 % диметильных групп.

**Поли[(цианопропил)метилфенилметил]силоксан** [Poly[(cyanopropyl)methylphenylmethyl]siloxane]. 1066500.

См. Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан R.

**Поли[метил(94)фенил(5)винил(1)]силоксан** [Poly[methyl(94)phenyl(5)vinyl(1)]siloxane]. 1068100.

См. Поли(диметил)(дифенил)(дивинил)силоксан R.

**Поли[метил(95)фенил(5)]силоксан** [Poly[methyl(95)phenyl(5)]siloxane]. 1068000.

См. Поли(диметил)(дифенил)силоксан R.

**Поли[метил(трифторпропилметил)силоксан]** [Poly[methyl(trifluoropropylmethyl)siloxane]]. 1171600.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 50 % трифторпропилметильных групп и 50 % метильных групп.

**Поливинилового спирта с привитым полиамином сополимер** [Polyamine grafted poly(vinyl alcohol) copolymer]. 1188300.

Гранулы сополимера шарообразной формы из поливинилового спирта с ковалентно связанным полиамидом. Размер гранул указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

**Полидатин** [Polydatin].  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8$ . (М.м. 390,4). 1197500. [CAS: 65914-17-2]. 3-Гидрокси-5-[2-(4-гидроксибензил)-1-ен-1-ил] фенил  $\beta$ -D-глюкопиранозид. Ресвератрол-3- $\beta$ -моно-D-глюкозид.

**Полиметакрилатный гель** [Polymethacrylate gel]. 1181100.

Неподвижная фаза на основе метакрилата для эксклюзионной хроматографии водорастворимых образцов.

**Полиметакрилатный гель, гидроксिलированный** [Polymethacrylate gel, hydroxylated]. 1151300.

Неподвижная фаза для эксклюзионной хроматографии. Гель из гидроксिलированной полиметакриловой кислоты.

**Полиметилфенилсилоксан** [Polymethylphenylsiloxane]. 1067900.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 50 % метильных групп и 50 % фенильных групп. (Средняя молекулярная масса 4000).

Очень вязкая жидкость (вязкость около  $1300\text{ мПа}\cdot\text{сек}$ ).

$d_{25}^{25}$ : около 1,09.

$n_D^{25}$ : около 1,540.

**Полиоксипропилированное касторовое масло** [Polyoxyethylated castor oil]. 1068200.

Жидкость светло-жёлтого цвета, становится прозрачной при температуре около  $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Полиорганосилоксан для кислород содержащих соединений** [Polyorganosiloxane for oxygen-containing compounds]. 1200600.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Комбинация подходящих полиорганосилоксанов с высоким сродством к кислородсодержащим соединениям.

**Полисорбат 20** [Polysorbate 20]. 1068300. [CAS: 9005-64-5].

См. Полисорбат 20 (0426).

**Полисорбат 65** [Polysorbate 65]. 1196200. [CAS: 9005-71-4].

**Полисорбат 80** [Polysorbate 80]. 1068400. [CAS: 9005-65-6].

См. Полисорбат 80 (0428).

**Полистирол 900-1000** [Polystyrene 900-1000]. 1112200. [CAS: 9003-53-6].

Органический стандарт, используемый для калибровки в газовой хроматографии.

$M_w$ : около 950.

$M_w/M_n$ : 1,10

**Полиэтиленгликоль, деактивированный по отношению к основаниям [Polyethyleneglycol, base-deactivated]. 1170300.**

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Поперечно-сшитый, деактивированный по отношению к основаниям полиэтиленгликоль, предназначенный в первую очередь для анализа аминов.

**Полиэтиленгликоль, деактивированный по отношению к полярным веществам [Polyethyleneglycol, polar-deactivated]. 1179000.**

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

**Полиэтиленгликоля адипинат [Polyethyleneglycol adipate].  $(C_8H_{12}O_4)_n$ . (М.м. (172,2)<sub>n</sub>). 1067700.**

Воскообразная масса белого или практически белого цвета. Практически нерастворим в воде.

Температура плавления: около 43 °С.

**Полиэтиленгликоля сукцинат [Polyethyleneglycol succinate].  $(C_6H_8O_4)_n$ . (М.м. (144,1)<sub>n</sub>). 1067800.**

Белый или практически белый, кристаллический порошок, практически нерастворим в воде.

Температура плавления: около 102 °С.

**Полиэфирный гидроксированный гель для хроматографии [Polyether hydroxylated gel for chromatography]. 1067000.**

Гель с небольшим размером частиц, имеющий гидрофильную поверхность к гидроксильным группам. Имеет предел эксклюзии по декстрану с молекулярной массой от  $2 \times 10^5$  до  $2,5 \times 10^6$ .

**Полоксамер 188 [Poloxamer 188]. 1186800.**

См. Полоксамеры (1464).

**Прокаина гидрохлорид [Procaine hydrochloride]. 1109400.**

См. Прокаина гидрохлорид (0050).

**D-Пролил-L-фенилаланил-L-аргинин-4-нитроанилида дигидрохлорид [D-Prolyl-L-phenylalanyl-L-arginine 4-nitroanilide dihydrochloride].  $C_{26}H_{36}Cl_2N_8O_5$ . (М.м. 612). 1072800.**

**Пролин [Proline]. 1152200. [CAS: 147-85-3].**

См. Пролин (0785).

**Пропан [Propane].  $C_3H_8$ . (М.м. 44,10). 1190100. [CAS: 74-98-6].**

Содержание: не менее 99,0 % (об/об).

**Пропан-1,3-диол [Propane-1,3-diol].  $C_3H_8O_2$ . (М.м. 76,1). 1185100. [CAS: 504-63-2]. 1,3-Дигидроксипропан.**

Бесцветная вязкая жидкость.

Температура кипения: около 214 °С.

Температура плавления: около - 27 °С.

**Пропанол [Propanol].  $C_3H_8O$ . (М.м. 60,1). 1072000. [CAS: 71-23-8]. 1-Пропанол.**

Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 0,802 до 0,806.

Температура кипения: около 97,2 °С.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 96 °С до 99 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

**Пропанол R1 [Propanol R1]. 1184400.**

[CAS: 71-23-8].

См. Пропанол (2036).

**2-Пропанол [2-Propanol].  $C_3H_8O$ . (М.м. 60,1). 1072100. [CAS: 67-63-0].**

Изопропиловый спирт. Прозрачная, бесцветная, легковоспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,785.

Температура кипения: от 81 °С до 83 °С.

**2-Пропанол R1 [2-Propanol R1]. 1072101.**

Должен соответствовать требованиям для 2-пропанола R и следующие дополнительные требования:

$n_D^{20}$ : около 1,378.

Вода (2.5.12). Не более 0,05 %. Определение проводят из 10 г.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,60 при 210 нм, 0,26 при 220 нм, 0,13 при 230 нм, 0,02 при 250 нм, 0,01 при 260 нм, определяемых с использованием воды R в качестве компенсационной жидкости.

**2-Пропанол R2 [2-Propanol R2]. 1184900.**

[CAS: 67-63-0].

См. Изопропиловый спирт (0970).

**Пропетамфос [Propetamphos].  $C_{10}H_{20}NO_4PS$ . (М.м. 281,3). 1130900. [CAS: 31218-83-4].**

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Пропидия йодид [Propidium iodide].  $C_{27}H_{34}I_2N_4$ . (М.м. 668,4). 1154200. [CAS: 25535-16-4]. 3,8-Диамино-5-[3(диэтилметиламмоний)пропил]-6-фенилфенантридина дийодид.**

Темно-красное твердое вещество.

**Пропил парагидроксibenзоат [Propyl parahydroxybenzoate]. 1072700. [CAS: 94-13-3].**

См. Пропил парагидроксibenзоат (0431).

**Пропилацетат [Propyl acetate].  $C_5H_{10}O_2$ . (М.м. 102,1). 1072600.**

$d_{20}^{20}$ : около 0,888.

Температура кипения: около 102 °С.

Температура плавления: около - 95 °С.

**Пропиленгликоль [Propylene glycol]. 1072900. [CAS: 57-55-6].**

См. Пропиленгликоль (0430).

**Пропиленоксид [Propylene oxide].  $C_3H_6O$ . (М.м. 58,1). 1121800. [CAS: 75-56-9].**

Бесцветная жидкость. Смешивается с 96 % спиртом.

**Пропионовая кислота [Propionic acid].  $C_3H_6O_2$ . (М.м. 74,1). 1072400. [CAS: 79-09-4].**

Маслянистая жидкость. Растворима в 96 % спирте, смешивается с водой.

$d_{20}^{20}$ : около 0,993.

$n_D^{20}$ : около 1,387.

Температура кипения: около 141 °С.

Температура плавления: около - 21 °С.

**Пропионового ангидрида реактив [Propionic anhydride reagent]. 1072501.**

1 г толуол сульфоновой кислоты *R* растворяют в 30 мл уксусной кислоты ледяной *R* и прибавляют 5 мл пропионового ангидрида *R*. Дают отстояться по крайней мере 15 мин после приготовления.

Хранение: используют в течение 1 суток.

**Пропионовый альдегид [Propion aldehyde]. C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O. (М.м. 58,1). 1072300. [CAS: 123-38-6].**

Пропаналь.

Жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,81.

$n_D^{20}$ : около 1,365.

Температура кипения: около 49 °С.

Температура плавления: около - 81 °С.

**Пропионовый ангидрид [Propionic anhydride]. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 130,1). 1072500. [CAS: 123-62-6].**

Прозрачная, бесцветная жидкость. Растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 1,01.

Температура кипения: около 167 °С.

**Протамина сульфат [Protamine sulphate]. 1073000. [CAS: 53597-25-4 (сальмин) 9007-31-2 (клупейн)].**

См. Протамина сульфат (0569).

**Протеаза *Staphylococcus aureus* штамм V8. Тип XVII-B [CAS: *Staphylococcus aureus* strain V8 protease, type XVII-B]. 1115800. [CAS: 66676-43-5].**

Микробиологический внеклеточный протеолитический фермент. Лиофилизированный порошок содержит в 1 мг раствора от 500 единиц до 1000 единиц.

**Протопина гидрохлорид [Protopine hydrochloride]. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>5</sub>. (М.м. 389,8). 1163500. [CAS: 6164-47-2].**

5-Метил-4,6,7,14-тетрагидробис [1,3]бензодиоксола [4,5-с:5',6'-g]азецин-13(5*H*)-она гидрохлорид.

**Прочный красный В, соль [Fast red B salt]. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 467,4). 1037500. [CAS: 49735-71-9].**

Показатель Шульца № 155.

Цветовой показатель № 37125.

2-Метокси-4-нитробензолдиазония кислый нафталин-1,5-дисульфат.

Порошок оранжево-жёлтого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Хранение: в герметичной таре, в защищённом от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

**Прочный синий В, солённый раствор [Fast blue B salt solution]. 1037401.**

140 мг прочный синий В, соль *R* растворяют в 10 мл воды *R* и смешивают с 50 мл метиленхлорида *R* и 140 мл метанола *R*.

Хранение: в защищённом от света месте при температуре 4 °С; использовать в течение 1 недели.

**Прочный синий В, соль [FastblueB salt].**

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 339,2). 1037400. [CAS: 84633-94-3].

Показатель Шульца № 490.

Цветовой показатель № 37235.

3,3'-Диметокси(бифенил)-4,4'-бисдиазония дихлорид.

Порошок темно-зелёного цвета. Растворим в воде. Стабилизирован цинка хлоридом.

Хранение: в герметичной таре при температуре от 2 °С до 8 °С.

**Проявляющий раствор [Developer solution]. 1122500.**

2,5 мл раствора лимонной кислоты моногидрата *R* с концентрацией 20 г/л и 0,27 мл формальдегида *R* разбавляют в воде *R* и доводят объём до 500,0 мл тем же растворителем.

**Птероевая кислота [Pteric acid]. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 312,3). 1144600. [CAS: 119-24-4]. 4-[[[(2-Амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]амино]бензойная кислота.**

Кристаллы. Растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Пулегон [Pulegone]. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O. (М.м. 152,2). 1073100. [CAS: 89-82-7]. (R)-2-Изопропилиден-5-метилциклогексанон. (+)-*n*-Мент-4-ен-3-он.**

Бесцветная, маслянистая жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается 96 % спиртом.

$d_{15}^{20}$ : около 0,936.

$n_D^{20}$ : от 1,485 до 1,489.

Температура кипения: от 222 °С до 224 °С.

Пулегон, используемый в газовой хроматографии, должен выдержать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мята перечной масло (0405).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Пуллулаза [Pullulanase]. 1190200.**

[CAS: 9075-68-7].

Пуллулан-6-глюконогидролаза, полученная из *Klebsiella pneumoniae*.

Содержание: не менее 30 единиц/мг протенна.

Одна единица представляет собой ферментативную активность, необходимую для получения 1,0 мкмоль мальтотриозы из пуллулана в минуту при значении рН 5,0 при температуре 30 °С.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПУЛЛУЛАЗНОЙ АКТИВНОСТИ**

Субстрат. 0,250 г пуллулана растворяют в 20,0 мл воды *R*, прибавляя пуллулан в воду.

Буферный раствор А. Раствор 21 г/л лимонной кислоты моногидрата *R*, доведенный до рН 5,0 с помощью раствора 27 г/л диатрия гидрофосфата додекагидрата *R*.

Буферный раствор В. Готовят раствор 136 г/л натрия ацетата *R* и доводят до рН 6,0 кислотой уксусной разведенной *R*. 1 мл полученного раствора доводят до объема 100 мл водой *R*.

**Реактив Сомоджи.** К 28 г *динатрия гидрофосфата безводного R* и 40 г *натрия-калия тартрата R* прибавляют около 700 мл *воды R*. Прибавляют 100 мл раствора 42 г/л *натрия гидроксида R* и перемешивают. Прибавляют 80 мл раствора 100 г/л *меди сульфата пентагидрата R* и нагревают до полного растворения. Прибавляют 180 г *натрия сульфата безводного R* и доводят объем раствора до 1 л *водой R*. Оставляют при комнатной температуре на 1 или 2 суток до осаждения всех нерастворенных частиц. Раствор фильтруют, фильтрат хранят во флаконе из темного стекла с пришлифованной стеклянной пробкой.

**Реактив Нельсона.** 50 г *аммония молибдата R* растворяют в 900 мл *воды R*, прибавляют 42 г *серной кислоты R* и перемешивают. 6 г *динатрия арсената R* растворяют в 50 мл *воды R*. Полученный раствор прибавляют в первый раствор оставляют во флаконе из коричневого стекла с пришлифованной стеклянной пробкой при температуре 37 °C на 1 или 2 суток.

**Стандартный раствор глюкозы.** Глюкозу *R* сушат при давлении не выше 6 кПа и температуре 60 °C в течение 5 ч и рассчитывают содержание воды. 10,00 г сухой глюкозы переносят в мерную колбу, растворяют в *воде R*, доводят до объема 1,0 л тем же растворителем и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу и доводят до объема 1,0 л *водой R*. 1 мл полученного раствора содержит 100 мкг глюкозы.

**Пуллуланиновый разбавитель.** Пуллуланизу *R* разводят буферным раствором В до получения раствора с ферментативной активностью около 0,2 единиц/мл. Диапазон измерений 0,1-0,4 единиц/мл. Записывают фактор разведения (*D*). Полученный разбавитель используют, как разведенный раствор фермента.

**Процедура.** 4,0 мл субстрата переносят в пробирку и прибавляют 0,5 мл буферного раствора А, перемешивают и инкубируют при температуре 30 °C. Прибавляют 0,5 мл пуллуланинового разбавителя и тщательно перемешивают. Через 30 секунд переносят 1,0 мл полученного раствора в пробирку, маркированную “испытуемый раствор пуллулана 1”, прибавляют 2,0 мл реактива Сомоджи и перемешивают. Через 30,5 минут переносят 1,0 мл смеси из субстрата и пуллуланинового разбавителя во вторую пробирку, маркированную “испытуемый раствор пуллулана 2”, прибавляют 2,0 мл реактива Сомоджи и перемешивают. В третьей пробирке, маркированной “холостой раствор”, смешивают 2,0 мл реактива Сомоджи и 1,0 мл *воды R*. В четвертой пробирке, маркированной “стандартный раствор глюкозы”, смешивают 2,0 мл реактива Сомоджи и 1,0 мл стандартного раствора глюкозы и прибавляют 1,0 мл *воды R*. Инкубируют четвертую пробирку в кипящей водяной бане ровно 10 мин. Извлекают пробирку и охлаждают в струе проточной воды. Прибавляют 2,0 мл реактива Нельсона, хорошо перемешивают и оставляют на не менее 15 мин. В каждую из 4 пробирок прибавляют по 5,0 мл *воды R* и тщательно перемешивают. Определяют оптическую плотность при длине волны 520 нм холостого раствора ( $A_{blank}$ ), стандартного раствора глюкозы ( $A_{Std}$ ), испытуемого раствора пуллулана 1 ( $A_0$ ) и испытуемого раствора пуллулана 2 ( $A_{30}$ ), используя *воду R* в качестве раствора сравнения. Одна единица представляет собой ферментативную активность, необходимую для получения 1 мкмоль мальтоотриозы (измеренную как глюкоза) из пуллулана в минуту. Рассчитывают пуллуланиновую активность (*P*, единиц/мл) по формуле:

$$\left[ \frac{A_{30} - A_0}{A_{Std} - A_{blank}} \right] \times 0,185 \times D$$

ОПРЕДЕЛЕНИЕ	СОДЕРЖАНИЯ	БЕЛКА
(ИЗМЕРЕННОЕ	КАК	СОДЕРЖАНИЕ
АЛЬБУМИНОИДА)	ДЛЯ	РАСЧЕТА
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ		

**Реактив А.** Готовят раствор с известным содержанием *натрия гидроксида R* (около 4 г/л) и *натрия кароната безводного R* (около 21 г/л).

**Реактив В.** 0,5 г *меди сульфата пентагидрата R* и 1,0 г *натрия цитрата R* помещают в мерную колбу, растворяют, доводят *водой R* до объема 100,0 мл и перемешивают.

**Раствор Лоури.** Смешивают 50 объемов реактива А и 1 объем реактива В.

**Разведенный фенольный реактив Фолина-Чикальтеу** (для количественного определения альбуминоида). Готовят двукратное разведение коммерчески доступного 2 Н фенольного реактива Фолина-Чикальтеу или готовят раствор, делая соответствующие разведения *фосфорномолибденово-вольфрамового реактива R*.

**Стандартный исходный раствор бычьего альбумина.** 50,0 мг *бычьего альбумина R* помещают в мерную колбу, растворяют, доводят *водой R* до объема 500,0 мл и перемешивают. Полученный раствор содержит 100 мкг/мл *бычьего альбумина*.

**Стандартный раствор.** Готовят 5 стандартных растворов, разводя соответствующим образом стандартный исходный раствор *бычьего альбумина R*, до получения равномерно распределенных концентраций между 5 мкг/мл и 100 мкг/мл *бычьего альбумина*.

**Испытуемый раствор.** Пуллуланизу *R* разводят буферным раствором В до получения раствора с концентрацией 60-70 мкг/мл альбуминоида. В качестве разбавителя можно использовать *воду*. Записывают фактор разведения (*D*<sub>r</sub>).

**Методика.** В отдельные пробирки вносят по 0,3 мл каждого стандартного раствора, испытуемого раствора и *воды R*. В каждую пробирку прибавляют по 3,0 мл раствора Лоури и перемешивают. Инкубируют при комнатной температуре в течение 10 мин. В каждую пробирку прибавляют по 0,3 мл разведенного фенольного реактива Фолина-Чикальтеу, немедленно перемешивают и оставляют при комнатной температуре на 60 мин. Определяют оптическую плотность стандартных растворов и испытуемого раствора при длине волны в максимуме поглощения (около 750 нм) с использованием *воды R* в качестве раствора сравнения.

**Расчеты.** Зависимость между оптической плотностью и содержанием протеина не линейная. Однако, если диапазон концентраций на градуировочном графике достаточно узкий, линейность будет соблюдаться. Используя метод линейной регрессии, строят график зависимости оптической плотности стандартного раствора от концентраций протеина (*бычьего альбумина*) в мкг/мл. По построенному градуировочному графику определяют концентрацию протеина (содержание альбуминоида) в испытуемом растворе ( $C_{albuminoid}$ , мкг/мл). Рассчитывают концентрацию альбуминоида (мг/мл) в пуллуланизе *R* по уравнению:

$$C_{\text{protein}} = (C_{\text{albuminoid}} \times D_f / 1000)$$

Расчитывают специфическую активность пуллулаказы по формуле:

$$P / C_{\text{protein}}$$

$P$  - пуллулазная активность, единиц/мл.

**Путресцин [Putrescine].**  $C_4H_{12}N_2$ . (М.м. 88,15). 1137900. [CAS: 110-60-1]. 1,4-Бутадиамин. Тетраметилендиамин.

Бесцветная маслянистая жидкость. Очень легко растворим в воде. Имеет сильный запах пиперидина.

Температура кипения: около 159 °С.

Температура плавления: около 23 °С.

**Пуэрарин [Puerarin].**  $C_{21}H_{20}O_9$ . (М.м. 416,4). 1180600. [CAS: 3681-99-0]. 7,4'-Дигидрокси-8-С-глюкозилизо-галопрон. 8-β-D-Глюкопиранозил-7-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бенопиран-4-он.

**Раклоприда тартрат [Raclopride tartrate].**  $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_9$ . (М.м. 497,3). 1144700. [CAS: 98185-20-7]. Раклоприда L-тартрат.

Белое или практически белое твердое вещество, чувствительно к свету, растворим в воде.

$[\alpha]_D^{25}$ : + 0,3.

Определение проводят в растворе с концентрацией 3 г/л.

Температура плавления: около 141 °С.

**Ралтегравир калия [Raltegravir potassium].**  $C_{20}H_{20}FKN_6O_5$ . 1202600. [CAS: 871038-72-1].

См. Ралтегравир калия (2887).

**Рамноза [Rhamnose].**  $C_6H_{12}O_5 \cdot H_2O$ . (М.м. 182,2). 1074900. [CAS: 6155-35-7]. (2R,3R,4R,5R,6S)-6-Метилтетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетрол моногидрат. 6-Деокси-α-L-маннопираноза моногидрат. α-L-Рамнопираноза моногидрат. L-(+)-Рамноза моногидрат.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.

$[\alpha]_D^{20}$ : от +7,8° до +8,3°.

Определение проводят, используя раствор 50 г/л в воде R содержащей около 0,05 %  $NH_3$ .

**Рапонтицин [Rhaponticin].**  $C_{21}H_{24}O_9$ . (М.м. 420,4). 1075000. [CAS: 155-58-8]. 3-Гидрокси-5-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этинил]фенил-β-D-глюкопиранозид.

Кристаллический порошок желтовато-серого цвета. Растворим в 96 % спирте и метаноле.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Корень ревеня* (0291); на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Рапсовое масло [Rapeseed oil].** 1074600.

См. Рапсовое масло рафинированное (1369).

**Раствор для определения пригодности ТСХ пластинок [TLC performance test solution].** 1116600.

Смешивают по 1,0 мл раствора 0,5 г/л Судана красного G R в толуоле R, свежеприготовленного раствора 0,5 г/л метилового оранжевого R в безводном

спирте R, раствора 0,5 г/л бромкрезолового зеленого R в ацетоне R, раствора 0,25 г/л метилового красного R в ацетоне R и доводят объем полученного раствора ацетоном R до 10,0 мл.

**Раствор сульфата меди R1 [Copper sulfate solution R1].** 1199001.

К 600 мл воды R медленно добавляют 80 мл фосфорной кислоты R. Растворяют при перемешивании 100 г безводного сульфата меди R и разбавляют до 1 л воды R.

**Раствор электролита для определения микроколичеств воды [Electrolyte reagent for the microdetermination of water].** 1113700.

Доступный в продаже безводный реактив или комбинация безводных реактивов для колориметрического титрования воды, состоящий из органических оснований, серы диоксида и йода, растворенного в подходящем растворителе.

**Рафиноза пентагидрат [Raffinose pentahydrate].**  $C_{18}H_{32}O_{16} \cdot 5H_2O$ . (М.м. 594,5). 1201800.

[CAS: 17629-30-0]. β-D-Фруктофуранозил α-D-галактопиранозил-(1→6)-α-D-глюкопиранозид пентагидрат.

Содержание: не менее 98,0 %.

Кристаллический порошок.

Температура плавления: около 80 °С.

**Резорцин [Resorcinol].** 1074800. [CAS: 108-46-3].

См. Резорцин (0290).

**Резорцина реактив [Resorcinol reagent].** 1074801.

К 80 мл хлороводородной кислоты R прибавляют 10 мл раствора 20 г/л резорцина R, 0,25 мл раствора 25 г/л меди (II) сульфата R и доводят водой R до объема 100,0 мл.

Используют через 4 ч после приготовления.

Хранение: при температуре от 2 °С до 8 °С.

Срок годности 1 неделя.

**Рейн [Rhein].**  $C_{15}H_8O_6$ . (М.м. 284,2). 1197700. [CAS: 478-43-3]. 4,5-Дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбоновая кислота. 1,8-Дигидрокси-3-карбоксиянтрахинон.

**Ресвератрол [Resveratrol].**  $C_{14}H_{12}O_3$ . (М.м. 228,2). 1186900. [CAS: 501-36-0]. 3,4',5-Стилбен триол. 5-[(E)-2-(4-Гидроксифенил)этинил]бензол-1,3-диол.

**Рибоза [Ribose].**  $C_5H_{10}O_5$ . (М.м. 150,1). 1109600. [CAS: 50-69-1]. D-Рибоза.

Растворима в воде, мало растворима в 96 % спирте.

Температура плавления: от 88 °С до 92 °С.

**Ринхофиллин [Rhynchophylline].**  $C_{22}H_{28}N_2O_4$ . (М.м. 384,5). 1197800. [CAS: 76-66-4]. Метил (16E)-17-метокси-2-оксо-16,17-дидегидро-7β,20α-кориноксан-16-карбоксилат. Метил (16E)-16-(метоксиметилиден)-2-оксо-7β,20α-кориноксан-17-оат.

**Рицинолеиновая кислота [Ricinoleic acid].**  $C_{18}H_{34}O_3$ . (М.м. 298,5). 1100100. [CAS: 141-22-0]. (9Z,12R)-12-гидроксиоктадец-9-еновая кислота. 12-Гидроксиолеиновая кислота.

Вязкая жидкость от жёлтого до желтовато-коричневого цвета. Содержит смесь жирных кислот, полученных гидролизом масла касторового. Практически нерастворима в воде, очень легко растворима в безводном спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,942.

$n_D^{20}$ : около 1,472.

Температура плавления: около 285 °С с разложением.

**Родамин 6 G [Rhodamine 6 G].**  $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$ . (М.м. 479,0). 1153300. [CAS: 989-38-8].

Цветовой показатель №. 45160.

9-[2-(Этоксикарбонил)фенил]-3,6-бис(этиламино)-2,7-диметилксантинилия хлорид.

Коричневато-красный порошок.

**Родамин В [Rhodamine B].**  $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$ . (М.м. 479,0). 1075100. [CAS: 81-88-9].

Показатель Шульца № 864.

Цветовой показатель № 45170.

[9-(2-Карбоксифенил)-6-(диэтиламино)-3Н-ксантен-3-илиден]диэтиламмония хлорид.

Кристаллы зелёного цвета или порошок красновато-фиолетового цвета. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.

**Розмариновая кислота [Rosmarinic acid].**  $C_{18}H_{16}O_8$ . (М.м. 360,3). 1138300. [CAS: 20283-92-5].

Температура плавления: от 170 °С до 174 °С.

**Ртуть (II) ацетат [Mercuric acetate].**  $C_4H_6HgO_4$ . (М.м. 318,7). 1052000. [CAS: 1600-27-7]. Ртуть диацетат.

Белые или практически белые кристаллы. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

**Ртуть (II) ацетата раствор [Mercuric acetate solution].** 1052001.

3,19 г ртути (II) ацетата R растворяют в уксусной кислоте безводной R, доводят объём раствора той же кислотой до 100 мл. Если необходимо, полученный раствор нейтрализуют 0,1 М раствором хлорной кислоты, используя в качестве индикатора 0,05 мл кристаллического фиолетового раствора R.

**Ртуть (II) йодид [Mercuric iodide].**  $HgI_2$ . (М.м. 454,4). 1052300. [CAS: 7774-29-0]. Ртуть дийодид.

Плотный кристаллический порошок алого цвета. Мало растворим в воде, умеренно растворим в ацетоне, 96 % спирте, растворим в избытке калия йодида раствора R.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Ртуть (II) нитрат [Mercuric nitrate].**  $Hg(NO_3)_2 \cdot H_2O$ . (М.м. 342,6). 1052400. [CAS: 7783-34-8]. Ртуть динитрат моногидрат.

Бесцветные или слегка окрашенные кристаллы. Гигроскопичен, растворим в воде в присутствии небольшого количества азотной кислоты.

Хранение: в герметичной таре, в защищённом от света месте.

**Ртуть (II) оксид [Mercuric oxide].**  $HgO$ . (М.м. 216,6). 1052500. [CAS: 21908-53-2]. Ртуть оксид жёлтый. Ртуть оксид.

Порошок от жёлтого до оранжево-жёлтого цвета. Практически нерастворим в воде и 96 % спирте.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Ртуть (II) сульфата раствор [Mercuric sulphate solution].** 1052600. [CAS: 7783-35-9].

1 г ртути (II) оксида R растворяют в смеси 20 мл воды R и 4 мл серной кислоты R.

**Ртуть (II) тиоцианат [Mercuric thiocyanate].**  $Hg(SCN)_2$ . (М.м. 316,7). 1052700. [CAS: 592-85-8]. Ртуть ди(тиоцианат).

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, растворим в растворах натрия хлорида.

**Ртуть (II) тиоцианата раствор [Mercuric thiocyanate solution].** 1052701.

0,3 г ртути (II) тиоцианата R растворяют в безводном спирте R и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Хранение: использовать в течение 1 недели.

**Ртуть (II) хлорид [Mercuric chloride].** 1052200. [CAS: 7487-94-7].

См. Ртуть (II) хлорид (0120).

**Ртуть (II) хлорида раствор [Mercuric chloride solution].** 1052201.

Раствор 54 г/л ртути (II) хлорида R.

**Рутекарпин [Rutecarpine].**  $C_{18}H_{13}N_3O$ . (М.м. 287,3). 1199500. [CAS: 84-26-4]. 8,13-Дигидроиндоло[2',3':3,4]-пиридо[2,1-b]хиназолин-5(7H)-он.

**Рутений красный [Ruthenium red].**  $[(NH_3)_5RuORu(NH_3)_4ORu(NH_3)_5]Cl_6 \cdot 4H_2O$ . (М.м. 858). 1075200. [CAS: 11103-72-3].

Порошок коричневато-красного цвета. Растворим в воде.

**Рутения красного раствор [Ruthenium red solution].** 1075201.

Раствор 0,8 г/л рутения красного R в растворе свинца (II) ацетата R.

**Рутин [Rutin].** 1075300. [CAS: 250249-75-3].

См. Рутозида тригидрат R.

**Рутозида тригидрат [Rutoside trihydrate].** 1075300. [CAS: 250249-75-3].

См. Рутозида тригидрат (1795).

**Сабинен [Sabinene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1109700. [CAS: 3387-41-5]. Туй-4(10)-ен. 4-Метил-1-изопропил-бицикло[3.1.0]гексан.

Бесцветная маслянистая жидкость.

Сабинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Нероли масло* (1175).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Сайкосапонин D [Saikosaponin D].**  $C_{42}H_{68}O_{13}$ . (М.м. 781). 1201200. [CAS: 20874-52-6]. 13,28-Эпокси-16 $\alpha$ ,23-дигидрокси-4 $\alpha$ -олеан-11-ен-3 $\beta$ -ил 6-дезоксиглюкопиранозил- $\beta$ -D-галактопиранозид.

**Сайкосапонин A [Saikosaponin A].**  $C_{42}H_{68}O_{13}$ . (М.м. 781). 1201900. [CAS: 20736-09-8]. 13,28-Эпокси-16 $\beta$ ,23-дигидрокси-4 $\alpha$ -олеан-11-ен-3 $\beta$ -ил 6-дезоксиглюкопиранозил- $\beta$ -D-галактопиранозид.

**Салициловая кислота [Salicylic acid].** 1075600. [CAS: 69-72-7].

См. Салициловая кислота (0366).

**Салициловогоальдегида азин [Salicylaldehyde azine].**  $C_{14}H_{12}N_2O_2$ . (М.м. 240,3). 1075500. [CAS: 959-36-4]. 2,2'-Азинодиметилдифенол.

0,30 г гидразина сульфата *R* растворяют в 5 мл воды *R*, прибавляют 1 мл уксусной кислоты ледяной *R* и 2 мл свежеприготовленного 20 % (об/об) раствора салицилового альдегида *R* в 2-пропанол *R*. Перемешивают, выдерживают до образования желтого осадка, затем встряхивают с двумя порциями, по 15 мл каждая, метилхлорида *R*. Объединенные органические извлечения, высушенные над натрия сульфатом безводным *R*, декантируют или фильтруют и выпаривают досуха. Осадок перекристаллизовывают при охлаждении из смеси растворителей метанол *R* – толуол *R* (40:60). Кристаллы сушат в вакууме.

Температура плавления: около 213 °С.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей Повидон (0685); в испытании на гидразин; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Салициловый альдегид [Salicylaldehyde].**  $C_7H_6O_2$ . (М.м. 122,1). 1075400. [CAS: 90-02-8]. 2-Гидроксibenзальдегид.

Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 1,167.

$n_D^{20}$ : около 1,574.

Температура кипения: около 196 °С.

Температура плавления: около - 7 °С.

**Салицин [Salicin].**  $C_{13}H_{18}O_7$ . (М.м. 286,3). 1131300. [CAS: 138-52-3]. 2-(Гидроксиметил)фенил- $\beta$ -D-глюкопиранозид. Саликозид.

$[\alpha]_D^{20}$ : - 62,5  $\pm$  2.

Температура плавления: 199 °С до 201 °С.

**Количественное определение.** Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей Ивы кора (1583), с той же концентрацией, как в растворе сравнения.

**Содержание:** не менее 99,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Сальвианоловая кислота B [Salvianolic acid B].**  $C_{36}H_{30}O_{16}$ . (М.м. 719). 1184600. [CAS: 121521-90-2]. (2R)-2-[[[(2E)-3-[(2S,3S)-3-[[[(1R)-1-Карбокси-2-(3,4-дигидроксифенил)этоксикарбонил]-2-(3,4-дигидроксифенил)-7-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-4-ил]проп-2-еноил]-окси]-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановая кислота.

**Сарафлоксацина гидрохлорид [Sarafloxacin hydrochloride].**  $C_{20}H_{18}ClF_2N_3O_3$ . (М.м. 421,8). 1181400.

[CAS: 91296-87-6]. 6-Фтор-1-(4-фторфенил)-4-оксо-7-пиперазин-1-ил-1,4-дигидроквинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид.

**Сафрол [Safrole].**  $C_{10}H_{10}O_2$ . (М.м. 162,2). 1131200. [CAS: 94-59-7]. 5-(Проп-2-енил)-1,3-бензодиоксол. 4-Аллил-1,2-(метилendioкси)бензол.

Бесцветная или слегка желтая, маслянистая жидкость, с запахом сассафраса, практически нерастворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте, смешивается с гексаном.

$d_{20}^{20}$ : от 1,095 до 1,096.

$n_D^{20}$ : от 1,537 до 1,538.

Температура кипения: от 232 °С до 234 °С.

Температура затвердевания: около 11 °С.

Сафрол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Корицы цейлонской коры масло (1501).

**Содержание:** не менее 96,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Сахароза [Sucrose].** 1085700. [CAS: 57-50-1].

См. Сахароза (0204).

**Свертиамарин [Swertiamarin].**  $C_{16}H_{22}O_{10}$ . (М.м. 374,3). 1163600. [CAS: 17388-39-5]. Свертиамарозид. (4R,5R,6S)-5-Этенил-6-( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-4а-гидрокси-4,4а,5,6-тетрагидро-1H,3H-пирано[3,4-с]пиран-1-он.

**Свинца (II) ацетат [Lead acetate].**  $C_4H_6O_4Pb \cdot 3H_2O$ . (М.м. 379,3). 1048100. [CAS: 6080-56-4]. Свинца ди-ацетат.

Бесцветные кристаллы, выветривающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

**Свинца (II) ацетата раствор [Lead acetate solution].** 1048103.

Раствор 95 г/л ацетата свинца *R* в воде, не содержащей углерода диоксида, *R*.

**Свинца (II) нитрат [Lead nitrate].**  $Pb(NO_3)_2$ . (М.м. 331,2). 1048300. [CAS: 10099-74-8]. Свинца динитрат.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде.

**Свинца (II) нитрата раствор [Lead nitrate solution].** 1048301.

Раствор 33 г/л свинца (II) нитрата *R*.

**Свинца (II) субацетата раствор [Lead subacetate solution].** 1048400. [CAS: 1335-32-6].

Свинца ацетата основного раствор.

Содержит не менее 16,7 % (м/м) и не более 17,4 % (м/м)  $Pb$  (А.м. 207,2) в виде соединения соответствующего примерно формуле  $C_8H_{14}O_{10}Pb_3$ .

40,0 г свинца (II) ацетата *R* растворяют в 90 мл воды, не содержащей углерода диоксида, *R*. Доводят pH

раствора до 7,5 натрия гидроксида раствором концентрированным *R*, центрифугируют и используют прозрачный, бесцветный раствор над осадком.

При хранении, в хорошо закрытом контейнере, раствор должен быть прозрачным.

**Свинца (IV) оксид [Lead dioxide].**  $PbO_2$ . (М.м. 239,2). 1048200. [CAS: 1309-60-0].

Порошок тёмно-коричневого цвета, выделяющий кислород при нагревании. Практически нерастворим в воде, растворим в хлороводородной кислоте с выделением хлора, растворим в азотной кислоте разведенной в присутствии пероксида водорода, щавелевой кислоты или других восстанавливающих реагентов, растворим в горячих концентрированных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Свинцово-ацетатная бумага [Lead acetate paper].** 1048102.

Фильтровальную бумагу, плотность которой около 80 г/м<sup>2</sup>, погружают в смесь уксусная кислота разведенная *R* - свинца (II) ацетата раствор *R* (1:10), затем её вынимают, сушат и нарезают на полоски размером 15 мм × 40 мм.

**Свинцово-ацетатная вата [Lead acetate cotton].** 1048101.

Гигроскопичную вату погружают в смесь растворителей уксусная кислота разведенная *R* - свинца (II) ацетата раствор *R* (1:10). Не отжимая ваты, удаляют избыток жидкости, помещают её на несколько слоев фильтровальной бумаги и сушат на воздухе.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Селен [Selenium].** Se. (А.м. 79,0). 1075900. [CAS: 7782-49-2].

Коричнево-красный или черный порошок или гранулы, практически нерастворим в воде и 96 % спирте, растворим в азотной кислоте.

*Температура плавления:* около 220 °С.

**Селенистая кислота [Selenious acid].**  $H_2SeO_3$ . (М.м. 129,0). 1100200. [CAS: 7783-00-8].

Кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Сеннозид В [CAS: Sennoside B].**  $C_{42}H_{38}O_{20}$ . (М.м. 863). 1190400. [CAS: 128-57-4]. (9*R*,9'*S*)-5,5'-Бис(β-D-глюкопиранозилокси)-4,4'-дигидрокси-10,10'-диоксо-9,9',10,10'-тетрагидро-9,9'-биантрацен-2,2'-дикарбоновая кислота.

Бледно-желтые кристаллы. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте, растворим в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

*Температура плавления:* от 180 °С до 186 °С.

**Сера [Sulphur].** 1110800. [CAS: 7704-34-9].

См. Сера для наружного применения (0953).

**Серебра диэтилдитиокарбамат [Silver diethyldithiocarbamate].**  $C_5H_{10}AgNS_2$ . (М.м. 256,1). 1110400. [CAS: 1470-61-7]. Серебро диэтилкарбамодитиоат.

Бледно-желтый или серовато-желтый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в пиридине.

Его готовят следующим образом. 1,7 г серебра нитрата *R* растворяют в 100 мл воды *R*. Отдельно растворяют 2,3 г натрия диэтилдитиокарбамата *R* в 100 мл воды *R*. Оба раствора охлаждают до 10 °С, смешивают и при дальнейшем перемешивании собирают желтый осадок на стеклянном фильтре (16) (2.1.2) и промывают 200 мл холодной воды *R*. Осадок сушат под вакуумом в течение 2-3 ч.

**Серебра диэтилдитиокарбамата раствор [Silver diethyldithiocarbamate solution].** 1110401.

Готовят раствора непосредственно перед использованием.

0,100 г серебра диэтилдитиокарбамата *R* растворяют в пиридине *R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

*Испытание на пригодность.* Раствор должен быть прозрачным (2.2.1).

Оптическая плотность (2.2.25) раствора составляет не более 0,15 при 450 нм, не более 0,01 при 510 нм и более 0,005 при 538 нм.

Готовят раствора непосредственно перед использованием.

**Серебра нитрат [Silver nitrate].** 1078300.

[CAS: 7761-88-8].

См. Серебра нитрат (0009).

**Серебра нитрата аммиачный раствор [Silver nitrate solution, ammoniacal].** 1078303.

2,5 г серебра нитрата *R* растворяют в 80 мл воды *R*, по каплям прибавляют аммиака раствор разведенный *R1* до растворения осадка и доводят объем раствора водой *R* до 100 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Серебра нитрата раствор R1 [Silver nitrate solution R1].** 1078301.

Раствор 42,5 г/л серебра нитрата *R*.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Серебра нитрата раствор R2 [Silver nitrate solution R2].** 1078302.

Раствор 17 г/л серебра нитрата *R*.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Серебра нитрата раствор в пиридине [Silver nitrate solution in pyridine].** 1078304.

Раствор 85 г/л серебра нитрата *R* в пиридине *R*.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Серебра нитрата реактив [Silver nitrate reagent].** 1078305.

К смеси 3 мл аммиака раствора концентрированного *R* и 40 мл 1 М раствора натрия гидроксида прибавляют по каплям при перемешивании 8 мл раствора 200 г/л серебра нитрата *R* и доводят объем раствора водой *R* до 200 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Серебра оксид [Silver oxide].**  $Ag_2O$ . (М.м. 231,7). 1078400. [CAS: 20667-12-3].

Дисеребра оксид.



Порошок коричневатого-чёрного цвета. Практически нерастворим в воде и 96 % спирте, легко растворим в разведенной азотной кислоте и растворах аммиака.

*Хранение:* в защищённом от света месте.

**Серебра сульфат [Silver sulfate].**  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$ . (М.м. 311,8). 1201000. [CAS: 10294-26-5].

*Содержание:* не менее 99,0 %.

Белый или светло-серый порошок, мало растворим в воде.

*Температура плавления:* около 652 °С.

*Хранение:* в защищённом от света месте.

**Серебряно-марганцевая бумага [Silver manganese paper].** 1078200.

Полоски фильтровальной бумаги погружают в раствор, содержащий 8,5 г/л марганца сульфата R и 8,5 г/л серебра нитрата R. Полоски держат в растворе в течение нескольких минут и сушат над фосфора (V) оксидом R, в месте, защищенном от паров кислот и щелочей.

**Серин [Serine].** 1076000. [CAS: 56-45-1].

См. Серин (0788).

**Серная кислота [Sulphuric acid].**  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . (М.м. 98,1). 1086800. [CAS: 7664-93-9].

*Содержание:* не менее 95,0 % (м/м) и не более 97,0 % (м/м).

Бесцветная, едкая, маслянистой консистенции, очень гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом с интенсивным выделением тепла.

$d_{20}^{20}$ : от 1,834 до 1,837.

Раствор 10 г/л является сильной кислотой и даёт реакцию на сульфаты (2.3.1).

*Внешний вид* (2.2.1). Серная кислота должна быть прозрачной.

*Цветность* (2.2.2, метод II). Серная кислота должна быть бесцветной.

*Окисляющиеся вещества.* Осторожно при охлаждении 20 г серной кислоты прибавляют к 40 мл воды R, прибавляют 0,5 мл 0,002 M раствора калия перманганата; фиолетовая окраска должна сохраняться не менее 5 мин.

*Хлориды.* Не более 0,5 ppm.

Осторожно при охлаждении 10 г серной кислоты прибавляют к 10 мл воды R, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до 20 мл. Прибавляют 0,5 мл серебра нитрата раствора R2 и выдерживают в течение 2 минут в защищённом от света месте. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Эталон готовят с использованием 1 мл хлорида эталонного раствора (5 ppm Cl) R, 19 мл воды R и 0,5 мл серебра нитрата раствора R2.

*Нитраты:* не более 0,5 ppm.

Осторожно при охлаждении 50 г или 27,2 мл серной кислоты прибавляют к 15 мл воды R, затем прибавляют 0,2 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л бруцина R в уксусной кислоте ледяной R. Через 5 минут окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталонного раствора, приготовленного аналогично испытуемому с использованием 12,5 мл воды R, 50 г серной кислоты, не содержащей азота R, 2,5 мл нитрата эталонного раствора (10 ppm  $\text{NO}_3$ ) R и 0,2 мл раствора 50 г/л бруцина R в уксусной кислоте ледяной R.

*Аммоний:* не более 2 ppm.

Осторожно при охлаждении 2,5 г серной кислоты прибавляют к воде R, доводят объём раствора тем же растворителем до 20 мл, охлаждают и по каплям прибавляют 10 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида R и 1 мл калия тетраiodомеркурата щелочного раствора R; окраска раствора должна быть не интенсивнее окраски эталонного раствора, приготовленного с использованием 5 мл аммония эталонного раствора (1 ppm  $\text{NH}_4$ ) R, 15 мл воды R, 10 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида R и 1 мл калия тетраiodомеркурата щелочного раствора R.

*Мышьяк* (2.4.2, метод A): не более 0,02 ppm.

Осторожно при охлаждении к 50 г серной кислоты прибавляют 3 мл азотной кислоты R, осторожно упаривают до объёма 10 мл, охлаждают, к полученному остатку прибавляют 20 мл воды R и упаривают до объёма 5 мл. Раствор должен выдерживать испытание на мышьяк. Эталон готовят с использованием 1,0 мл мышьяка эталонного раствора (1 ppm As) R.

*Тяжёлые металлы* (2.4.8, метод A): не более 2 ppm.

10 мл раствора, приготовленного для испытания на железо, доводят водой R до объёма 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжёлые металлы. Эталон готовят с использованием свинца эталонного раствора (2 ppm Pb) R.

*Железо* (2.4.9): не более 1 ppm.

Зольный остаток, полученный при определении остатка после прокаливании, растворяют при слабом нагревании в 1 мл хлороводородной кислоты разведенной R и доводят объём раствора водой R до 50,0 мл. 5 мл полученного раствора доводят водой R до объёма 10 мл. Раствор должен выдерживать испытание на железо.

*Остаток после прокаливании.* Не более 0,001 %. Определение проводят из 100 г серной кислоты, путём осторожного выпаривания в небольшом тигле над открытым пламенем и нагревания остатка до красного каления.

*Количественное определение.* В колбу с притёртой стеклянной пробкой помещают 30 мл воды R, точно взвешивают, прибавляют 0,8 мл серной кислоты, охлаждают и снова взвешивают. Титруют 1 M раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл метилового красного раствора R.

1 мл 1 M раствора натрия гидроксида соответствует 49,04 мг  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

*Хранение:* в таре с притёртой стеклянной пробкой, изготовленной из стекла или другого инертного материала.

**Серная кислота R1 [Sulfuric acid R1].**  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

(М.м. 98,1). 1190900. [CAS: 7664-93-9].

*Содержание:* 75 % (об/об).

**Серная кислота разведённая [Sulphuric acid, dilute].** 1086804.

Содержит 98 г/л  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . 5,5 мл серной кислоты R прибавляют к 60 мл воды R, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

*Количественное определение.* В колбу с притёртой стеклянной пробкой помещают 30 мл воды R, прибавляют 10,0 мл серной кислоты разведённой и титруют 1 M раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл метилового красного раствора R.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 49,04 мг  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

**5 М раствора Серной кислоты [Sulfuric acid 5 M].** 1086809.

28 мл серной кислоты R разводят до 100 мл водой R.

**Серная кислота, не содержащая азота [Sulphuric acid, nitrogen-free].** 1086806.

Соответствует требованиям для серной кислоты R и должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Нитраты.** К 5 мл воды R осторожно прибавляют 45 мл серной кислоты, охлаждают до температуры 40 °C и прибавляют 8 мг дифенилбензидина R, полученный раствор должен быть бледно-розового или слегка бледно-голубого цвета.

**Серная кислота, не содержащая тяжелых металлов [Sulfuric acid, heavy metal-free].** 1086807.

Соответствует требованиям для серной кислоты R с содержанием тяжелых металлов не превышающим нижеуказанные пределы.

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.

**Серная кислота, не содержащая азота R1 [Sulphuric acid, nitrogen-free R1].** 1086808.

Соответствует требованиям для серной кислоты, не содержащей азота, R.

Содержание: от 95,0 % (м/м) до 95,5 % (м/м).

**Серная кислота, разбавленная R1 [Sulfuric acid, dilute R1].** 1086810.

Содержит 4,9 г/л  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Приготавливается из серной кислоты R.

**Серной кислоты 0,25 М раствор спиртовой [Sulphuric acid, alcoholic, 0,25 M].** 1086802.

10 мл серной кислоты 2,5 М раствора спиртового R разводят до 100 мл безводным спиртом R. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Серной кислоты 2,5 М раствор спиртовой [Sulphuric acid, alcoholic, 2,5 M].** 1086801.

Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 14 мл серной кислоты R прибавляют к 60 мл безводного спирта R, охлаждают и доводят объем раствора безводным спиртом R до 100 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Серной кислоты раствор спиртовой [Sulphuric acid, alcoholic solution of].** 1086803.

Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 20 мл серной кислоты R прибавляют к 60 мл 96 % спирта R, охлаждают и доводят объем раствора 96 % спиртом R до 100 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Сероводород [Hydrogen sulphide].**  $\text{H}_2\text{S}$ . (М.м. 34,08). 1044000. [CAS: 7783-06-4].

Газ, мало растворим в воде.

**Сероводород R1 [Hydrogen sulphide R1].**  $\text{H}_2\text{S}$ . (М.м. 34,08). 1106600.

Содержание: не менее 99,7 % (об/об).

**Сероводорода раствор [Hydrogen sulphide solution].** 1136400.

Свеже приготовленный раствор сероводорода R в воде R. Насыщенный раствор содержит от 0,4 % до 0,5 %  $\text{H}_2\text{S}$  при температуре 20 °C.

**Серы диоксид [Sulphur dioxide].**  $\text{SO}_2$ . (М.м. 64,1). 1086700. [CAS: 7446-09-5]. Сернистый ангидрид.

Бесцветный газ. При сжатии превращается в бесцветную жидкость.

**Серы диоксид R1 [Sulphur dioxide R1].**  $\text{SO}_2$ . (М.м. 64,1). 1110900. [CAS: 7446-09-5].

Содержание: не менее 99,9 % (об/об).

**Сиаловая кислота [Sialic acid].** 1001100. [CAS: 131-48-6].

См. N-ацетилнейраминовая кислота R.

**Силибинин [Silibinin].**  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ . (М.м. 482,4). 1151400. [CAS: 22888-70-6]. Силибин. (2R,3R)-3,5,7-Тригидрокси-2-[(2R,3R)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил]-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он.

Белый или желтоватый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и в метаноле.

Силибинин, используемый в анализе на Расторопиши пятнистой плоды (1860) должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей Расторопиши пятнистой плоды (1860).

**Испытуемый раствор.** 5,0 мг силибинина, высушенного под вакуумом, растворяют в метаноле R и доводят объем раствора до 50,0 мл тем же растворителем.

Содержание силибинина А и силибинина В: не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Силидианин [Silidianin].**  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ . (М.м. 482,4). 1151600. [CAS: 29782-68-1]. (3R,3aR,6R,7aR,8R)-7a-Гидрокси-8-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4-[(2R,3R)-3,5,7-тригидрокси-4-оксохроман-2-ил]-2,3,3a,7a-тетрагидро-3,6-метано-1-бензофуран-7(6aH)-он.

Белый или желтоватый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и в метаноле.

**Силикагель (амилозное производное) хирального разделения [Silica gel for chiral separation, amylose derivative of].** 1171700.

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии покрытый замещенной амилозой.

**Силикагель (белковое производное) для хирального разделения [Silica gel for chiral separation, protein derivative of].** 1196300.

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии, состоящий из сферических частиц, покрытых производным белка.

**Силикагель (целлюлозное производное) для хирального разделения [Silica gel for chiral separations, cellulose derivative of]. 1110300.**

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии покрытый замещенной целлюлозой.

**Силикагель 4-диметиламинобензилкарбамидсильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, 4-dimethylaminobenzylcarbamidesilyl]. 1204000.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной 4-диметиламинобензилкарбамидсильными группами.

**Силикагель 4-нитрофенилкарбамидсильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, 4-nitrophenylcarbamidesilyl]. 1185200.**

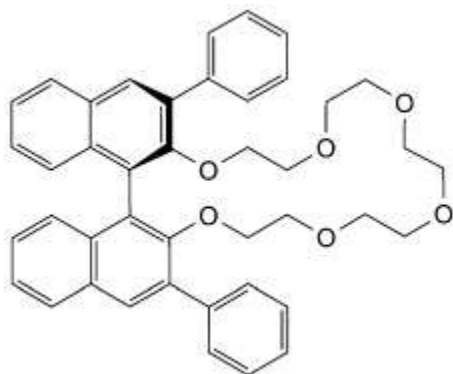
Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной 4-нитрофенилкарбамидсильными группами.

**Силикагель AD для хирального разделения [Silica gel AD for chiral separations]. 1171700.**

См. Производное амилозы из силикагеля для хирального разделения R.

**Силикагель CR+ для хирального разделения [Silica gel CR+ for chiral separations]. 1192400.**

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии (5 мкм), покрытый следующим хиральным краун-эфиром:



(R<sub>a</sub>)-6,23-дифенил-8,9,11,12,14,15,17,18,20,21-декагидроринафто[2,1-*q*:1',2'-*s*][1,4,7,10,13,16]гексаоксациклокозин.

**Силикагель G [Silica gel G]. 1076300.**  
[CAS: 112926-00-8].

Содержит около 13 % кальция сульфата гемигидрата. Размер частиц около 15 мкм.

**Кальция сульфат.** 0,25 г помещают в колбу с притёртой стеклянной пробкой, прибавляют 3 мл *хлороводородной кислоты разведённой R* и 100 мл *воды R*, энергично взбалтывают в течение 30 мин, фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.2) и промывают остаток. Фильтрат и промывные воды объединяют и проводят определение содержания кальция методом комплексометрии (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдтата соответствует 14,51 мг CaSO<sub>4</sub>·<sup>1</sup>/<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O.

**pH (2.2.3).** Около 7. Измеряют pH суспензии, полученной взбалтыванием 1 г с 10 мл *воды, не содержащей углерода диоксида R*, в течение 5 мин.

**Силикагель GF<sub>254</sub>. [Silica gel GF<sub>254</sub>]. 1076400.**  
[CAS: 112926-00-8].

Содержит около 13 % кальция сульфата гемигидрата и около 1,5 % флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную оптическую плотность при длине волны 254 нм. Размером частиц около 15 мкм.

**Кальция сульфат.** Определение проводят методом, указанным для силикагеля G R.

**pH (2.2.3).** Должен выдерживать требования для силикагеля G R.

**Флуоресценция.** Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF<sub>254</sub> R. На хроматографическую пластинку наносят в десять точек последовательно возрастающие объёмы от 1 мкл до 10 мкл раствора 1 г/л *бензойной кислоты R* в смеси растворителей *муравьиная кислота безводная R* — 2-пропанол R (10:90). Хроматографируют в той же смеси растворителей. Когда фронт растворителей пройдёт около 10 см, пластинку сушат и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На верхней трети хроматограммы на флуоресцирующем фоне должны обнаруживаться тёмные пятна бензойной кислоты, начиная от 2 мкг и более.

**Силикагель HF<sub>254</sub>, силанизированный [Silica gel HF<sub>254</sub>, silanised]. 1076800.**

Содержит около 1,5 % флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм.

**Приготовление тонкого слоя.** 30 г энергично встряхивают с 60 мл смеси растворителей *метанол R* — *вода R* (1:2) в течение 2 мин. Тщательно очищенные пластинки покрывают слоем толщиной 0,25 мм, используя устройство для нанесения. Пластинки с покрытием сушат на воздухе, затем нагревают при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 30 мин.

**Хроматографическая разделяющая способность.** В коническую колбу вместимостью 250 мл помещают по 0,1 г *метиллаурата R*, *метилмиристата R*, *метилпальмитата R* и *метилстеарата R*, прибавляют 40 мл *калия гидроксида раствора спиртового R* и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Охлаждают, переносят раствор в делительную воронку с помощью 100 мл *воды R*, подкисляют (pH от 2 до 3) *хлороводородной кислотой разведённой R* и встряхивают с тремя порциями *хлороформа R* по 10 мл каждая. Объединённые хлороформные извлечения сушат над *натрия сульфатом безводным R*, фильтруют и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 50 мл *хлороформа R*. Проводят определение методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя силикагель HF<sub>254</sub>, силанизированный. На хроматографическую пластинку наносят в три точки по 10 мкл хлороформного раствора и хроматографируют в системе растворителей *уксусная кислота ледяная R* — *вода R* — *диоксин R* (10:25:65). Когда фронт растворителей пройдёт 14 см, пластинку сушат при температуре 120 °C в течение 30 мин, охлаждают, опрыскивают раствором 35 г/л *фосфорномолибденовой кисло-*

ты R в 2-пропанол R и нагревают при температуре 150 °C до появления пятен. Пластику обрабатывая парами аммиака до получения белого фона. На хроматограммах должны обнаруживаться четыре чётко разделённых хорошо выраженных пятна.

**Силикагель OJ для хирального разделения [Silica gel OJ for chiral separations]. 1179800.**

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии, состоящий из сферических частиц, покрытых целлюлозы трис(4-метилбензоатом).

**Силикагель α1-кислота-гликопротеиновый для хирального разделения [α1-Acid-glycoprotein silica gel for chiral chromatography]. 1148700.**

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии, состоящий из сферических частиц, покрытых α1-кислотой гликопротеина.

**Силикагель π-акцепторный/π-донорный для хирального разделения [Silica gel π-acceptor/π-donor for chiral separations]. 1160100.**

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии, состоящий из сферических частиц, которые ковалентно связаны с 1-(3,5-динитробензамидо)-1,2,3,4-тетрагидрофенантроном, проявляющий как π-электроноакцепторные, так и π-электронодонорные свойства.

**Силикагель амидоалкилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, amidoalkylsilyl]. 1205400.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной амидоалкилсилильными группами.

**Силикагель амидогексадецилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, amidohe-xadecylsilyl]. 1170400.**

Тонкоизмельченный силикагель с небольшим размером частиц, поверхность которых химически модифицирована путем присоединения аминогексадецилсилильных групп.

**Силикагель амидогексадецилсилильный для хроматографии эндкепированный [Silica gel for chromatography, amidohe-xadecylsilyl, end-capped]. 1201100.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной амидогексадецилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель аминопропилметилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, aminopropylmethylsilyl]. 1102400.**

Силикагель с небольшим размером частиц и поверхностью, химически модифицированной аминопропилметилсилильными группами.

**Силикагель аминопропилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, aminopropylsilyl]. 1077000.**

Силикагель с небольшим размером частиц и поверхностью, химически модифицированной аминопропилсилильными группами.

**Силикагель аминопропилсилильный для хроматографии R1 [Silica gel for chromatography, aminopropylsilyl R1]. 1077001.**

Силикагель с размером частиц около 55 мкм и поверхностью, химически модифицированной аминопропилсилильными группами.

**Силикагель безводный [Silica gel, anhydrous]. 1076100. [CAS: 112926-00-8].**

Аморфная кремневая кислота, частично обезвоженная и полимеризованная, поглощающая при температуре 20 °C около 30 % воды относительно своей массы. Практически нерастворим в воде, частично растворим в растворах натрия гидроксида. Он содержит подходящий индикатор для определения состояния влажности, для которого изменение цвета от гидратированной до безводной формы указано на этикетке.

**Силикагель бутилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, butylsilyl]. 1076200.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной бутилсилильными группами.

**Силикагель бутилсилильный для хроматографии, эндкепированный [Silica gel for chromatography, butylsilyl, end-capped]. 1170500.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной бутилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель BC для хиральной хроматографии [Silica gel BC for chiral chromatography]. 1161300.**

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии (5 мкм), покрытый β-циклодекстрином. Селективность силикагеля может быть повышена, если проводят дериватизацию циклодекстрина с помощью пропиленоксида.

**Силикагель гексадециламидосилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, hexadecylamidylsilyl]. 1162500.**

Тонкоизмельченный силикагель с размером частиц 5 мкм и поверхностью, химически модифицированной гексадецилкарбоксамидопропилдиметилсилильными группами.

**Силикагель гексадециламидосилильный для хроматографии, эндкепированный [Silica gel for chromatography, hexadecylamidylsilyl, end-capped]. 1172400.**

Тонкоизмельченный силикагель с размером частиц 5 мкм и поверхностью, химически модифицированной гексадецилкарбоксамидопропилдиметилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель гексилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, hexylsilyl]. 1077100.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной гексилсилильными группами.

**Силикагель гексилсилильный для хроматографии, эндкепированный** [Silica gel for chromatography, hexylsilyl, end-capped]. 1174400.

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной гексилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель гидрофильный для хроматографии** [Silica gel for chromatography, hydrophilic]. 1077200.

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью которого модифицирована с целью придания гидрофильных свойств.

**Силикагель диизобутилоктадецисилильный для хроматографии** [Silica gel for chromatography, diisobutyloctadecylsilyl]. 1140000.

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной диизобутилоктадецисилильными группами.

**Силикагель диизопропилцианосилильный для хроматографии** [Silica gel for chromatography, diisopropylcyanosilyl]. 1168100.

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной диизопропилцианосилильными группами.

**Силикагель диметилоктадецисилильный для хроматографии** [Silica gel for chromatography, dimethyloctadecylsilyl]. 1115100.

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной диметилоктадецисилильными группами.

Удельная площадь поверхности: 300 м<sup>2</sup>/г.

**Силикагель диольный для хроматографии** [Silica gel for chromatography, diol]. 1110000.

Сферические частицы кремния диоксида с привитыми дигидроксипропильными группами. Размер пор 10 нм.

**Силикагель для октадецисилильный, поперечно-сшитый, эндкепированный** [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, cross-linked, end-capped]. 1204200.

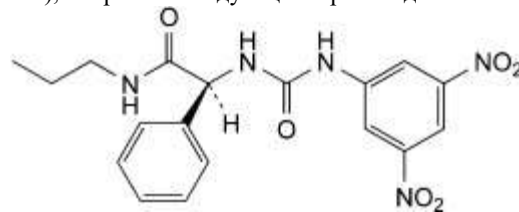
Силикагель сверхчистый, тонкоизмельченный с поверхностью, химически модифицированной поперечно-сшитый и октадецисилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хирального разделения, связанный с ванкомицином** [Silica gel for chiral separation, vancomycin-bonded]. 1205300.

Высокоочищенный силикагель, химически модифицированный связыванием ванкомицина через многочисленные ковалентные связи.

**Силикагель для хиральной хроматографии, карбамидовый тип** [Silica gel for chiral chromatography, urea type]. 1181000.

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии (5 мкм), покрытый следующим производным:



**Силикагель для хроматографии (гибридный материал), октадецисилильный, с этиленовым мостиком, заряженная поверхность, эндкепированный** [Silica gel for chromatography (hybrid material), octadecylsilyl, ethylene-bridged, charged surface, end-capped]. 1202800.

Синтетические, сферические, гибридные частицы с этиленовым мостиком с заряженной поверхностью, содержащие как неорганические (кремний), так и органические (органические силоксаные) компоненты, с поверхностью, химически модифицированной октадецисилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хроматографии (гибридный материал), фенилгексилсилильный с этиленовым мостиком, заряженная поверхность, эндкепированный** [Silica gel for chromatography (hybrid material), phenylhexylsilyl, ethylene-bridged, charged surface, end-capped]. 1204100.

Синтетические, сферические, гибридные частицы с этиленовым мостиком с заряженной поверхностью, содержащие как неорганические (кремний), так и органические (органические силоксаные) компоненты, с поверхностью, химически модифицированной фенилгексилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хроматографии (гибридный материал), фенилсилильный, с этиленовым мостиком, эндкепированный** [Silica gel for chromatography (hybrid material), phenylsilyl, ethylene-bridged, end-capped]. 1200700.

Синтетические, сферические, гибридные частицы с этиленовым мостиком, содержащие как неорганические (кремний), так и органические (органические силоксаные) компоненты, с поверхностью, химически модифицированной фенилсилильными группами. Для минимизации каких-либо взаимодействий с соединениями основного характера, его тщательно эндкепируют для закрытия большинства оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хроматографии (гибридный материал), октадецисилильный с этиленовым мостиком, эндкепированный** [Silica gel for chromatography (hybrid material), octadecylsilyl, ethylene-bridged, end-capped]. 1190500.

Синтетические, сферические, гибридные частицы с этиленовым мостиком, содержащие как неорганические (кремний), так и органические (органические силокса-

ные) компоненты, с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Для минимизации каких-либо взаимодействий с соединениями основного характера, его тщательно эндкепируют для закрытия большинства оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хроматографии [Silica gel for chromatography]. 1076900.**

Тонкоизмельченный силикагель.

**Силикагель для хроматографии октадецилсилильный, твердым ядром [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, solid core]. 1205600.**

Силикагель с сферическими частицами кремнезема, содержащий непористое ядро из твердого кремнезема, окруженное тонким наружным пористым кремнеземным покрытием с октадецилсилильными группами.

**Силикагель для хроматографии октадецилсилильный, твердым ядром, эндкепированный [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, solid core, end-capped]. 1193900.**

Силикагель с сферическими частицами кремнезема, содержащий непористое ядро из твердого кремнезема, окруженное тонким наружным пористым кремнеземным покрытием с октадецилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хроматографии фенилгексилсилильный, твердым ядром, эндкепированный [Silica gel for chromatography, phenylhexylsilyl, solid core, end-capped]. 1198900.**

Силикагель с сферическими частицами кремнезема, содержащий непористое ядро из твердого кремнезема, окруженное тонким наружным пористым кремнеземным покрытием с фенилгексилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хроматографии, алкил-связанный для использования подвижных фаз с большим содержанием воды [Silica gel for chromatography, alkyl-bonded for use with highly aqueous mobile phases]. 1160200.**

Тонкоизмельченный силикагель с присоединенными алкильными группами, пригодный для использования подвижных фаз с большим содержанием воды.

**Силикагель для хроматографии, алкил-связанный для использования подвижных фаз с большим содержанием воды, эндкепированный [Silica gel for chromatography, alkyl-bonded for use with highly aqueous mobile phases, end-capped]. 1176900.**

Тонкоизмельченный силикагель с присоединенными алкильными группами, пригодный для использования подвижных фаз с большим содержанием воды. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хроматографии, алкилсилильный, твердым ядром, эндкепированный [Silica gel for chromatography, alkylsilyl, solid core, end-capped]. 1194300.**

Силикагель с сферическими частицами кремнезема, содержащий непористое ядро из твердого кремнезема, окруженное тонким наружным пористым кремнеземным покрытием с алкилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хроматографии, октадецилсилильный, для разделения полициклических ароматических углеводородов [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, for separation of polycyclic aromatic hydrocarbons]. 1202900.**

Силикагель сверхчистый, тонкоизмельченный с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. предназначенный для анализа полициклических ароматических углеводородов.

**Силикагель для хроматографии, октадецилсилильный, полярный, эндкепированный [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, polar end-capped]. 1154500.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для хроматографии, полярно-встроенный октадецилсилильный, инкапсулированный [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, polar-embedded, encapsulated]. 1206600.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной полярно-встроенный, октадецилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно инкапсулируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель для эксклюзионной хроматографии [Silica gel for size-exclusion chromatography]. 1077900.**

Тонкоизмельченный силикагель с размером частиц 10 мкм и очень гидрофильной поверхностью. Средний диаметр пор около 30 нм. Он совместим с водными растворами с pH от 2 до 8 и органическими растворителями. Пригоден для разделения протеинов с молекулярными массами от  $1 \times 10^3$  до  $3 \times 10^5$ .

**Силикагель додекасилильный для хроматографии, эндкепированный [Silica gel for chromatography, dodecylsilyl, end-capped]. 1179700.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной додецилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель H [Silica gel H]. 1076500.**  
[CAS: 112926-00-8].

Размер частиц около 15 мкм.

*pH* (2.2.3). Должен соответствовать требованиям для силикагеля *G R*.

**Силикагель Н силанизированный [Silica gel H, silanised]. 1076600.**

*Приготовление тонкого слоя.* См. силикагель *HF<sub>254</sub>* силанизированный *R*.

*Хроматографическая разделяющая способность.* Должен выдерживать испытание для силикагеля *HF<sub>254</sub>* силанизированного *R*.

**Силикагель нитрильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, nitrile]. 1077300.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной цианопропилсилильными группами.

**Силикагель нитрильный для хроматографии R1 [Silica gel for chromatography, nitrile R1]. 1077400.**

Тонкоизмельченный силикагель, состоящий из пористых сферических частиц, с химически связанными нитрильными группами.

**Силикагель нитрильный для хроматографии R2 [Silica gel for chromatography, nitrile R2]. 1119500.**

Силикагель сверхчистый с поверхностью, химически модифицированной цианопропилсилильными группами. Содержит менее 20 ppm металлов.

**Силикагель нитрильный для хроматографии, эндкепированный [Silica gel for chromatography, nitrile, end-capped]. 1174500.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной цианопропилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель OD для хирального разделения [Silica gel OD for chiral separations]. 1110300.**

См. *Производное целлюлозы из силикагеля для хирального разделения R*.

**Силикагель оксипропионитрилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, oxypionitrilsilyl]. 1184700.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной оксипропионитрилсилильными группами.

**Силикагель октадеканоламинопропилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecanoylamino propylsilyl]. 1115200.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной аминопропилсилильными группами, которые ацелированы октадеканоильными группами.

**Силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии R1 [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, end-capped R1]. 1115401.**

Силикагель сверхчистый, тонкоизмельченный с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Чтобы минимизировать

какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октадецилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl]. 1077500.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами.

**Силикагель октадецилсилильный для хроматографии R1 [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl R1]. 1110100.**

Силикагель сверхчистый, тонкоизмельченный с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Содержание металлов должно быть менее 20 ppm.

**Силикагель октадецилсилильный для хроматографии R2 [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl R2]. 1115300.**

Силикагель сверхчистый, тонкоизмельченный и поверхностью (размером пор 15 нм), химически модифицированной октадецилсилильными группами (содержание углерода 20 %), предназначенный для анализа полициклических ароматических углеводородов.

**Силикагель октадецилсилильный монолитный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, monolithic]. 1154500.**

Монолитные стержни высокопористого (более 80 %) кремния диоксида, не содержащего металлов с бимодальной пористой структурой и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Для минимизации каких-либо взаимодействий с соединениями основного характера, его тщательно эндкепируют для закрытия большинства оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, base-deactivated]. 1077600.**

Тонкоизмельченный силикагель, перед введением октадецилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков для сведения к минимуму взаимодействия с основными компонентами.

**Силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии R1 [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, end-capped, base-deactivated R1]. 1162600.**

Тонкоизмельченный силикагель. Перед введением октадецилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков. Для дальнейшего сведения к минимуму какого-либо взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, end-capped, base-deactivated]. 1108600.**

Тонкоизмельченный силикагель с размером пор около 10 нм, содержит около 16 % углерода, перед введением октадецилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков. Для дальнейшего сведения к минимуму какого-либо взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октадецилсилильный, с введенными полярными группами, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, with polar incorporated groups, end-capped]. 1165100.**

Тонкоизмельченный силикагель. Частицы состоят из кремния диоксида с поверхностью, химически модифицированной цепочками полярных групп и концевыми октадецильными группами. Кроме этого, материал наполнителя эндкепируют.

**Силикагель октадецилсилильный, с введенными полярными группами, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, with embedded polar groups, end-capped]. 1177900.**

Тонкоизмельченный силикагель. Частицы состоят из кремния диоксида с поверхностью, химически модифицированной цепочками с введенными полярными группами. Кроме этого, материал наполнителя эндкепируют.

**Силикагель октадецилсилильный, с высокой плотностью связей, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, extra-dense bonded, end-capped]. 1188500.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами, привитых с высокой плотностью связей. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октадецилсилильный, совместимый со 100 % водными подвижными фазами, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography compatible with 100 per cent aqueous mobile phases, octadecylsilyl, end-capped]. 1188400.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами, пригодный для использования подвижных фаз с большим содержанием воды, в том числе со 100 % водными фазами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октадецилсилильный, совместимый со 100 % водными подвижными фазами для хроматографии. [Silica gel for chromatography compatible with 100 per cent aqueous mobile phases, octadecylsilyl]. 1203900.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами, пригодный для использования подвижных фаз с большим содержанием воды, в том числе со 100 % водными фазами.

**Силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, end-capped]. 1115400.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октадецилфенилсилильный для хроматографии, эндкепированный [Silica gel for chromatography, octadecylphenylsilyl, end-capped]. 1199300.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октадецилфенилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octylsilyl]. 1077700.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами.

**Силикагель октилсилильный для хроматографии R1 [Silica gel for chromatography, octylsilyl R1]. 1077701.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октилсилильными и метильными группами (фаза с двойной связью).

**Силикагель октилсилильный для хроматографии R2 [Silica gel for chromatography, octylsilyl R2]. 1077702.**

Силикагель сверхчистый, тонкоизмельченный с размером пор 10 нм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами (содержит 19 % углерода). Содержит менее 20 ppm металлов.

**Силикагель октилсилильный для хроматографии R3 [Silica gel for chromatography, octylsilyl R3]. 1155200.**

Силикагель сверхчистый, тонкоизмельченный с поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами и стерически защищенный разветвленными углеводородами у силанов.

**Силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octylsilyl, end-capped]. 1119600.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.



**Силикагель октисилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octylsilyl, end-capped, base-deactivated]. 1148800.**

Тонкоизмельченный силикагель. Перед введением октисилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков. Для дальнейшего сведения к минимуму какого-либо взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октисилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии [Silica gel for chromatography, octylsilyl, base-deactivated]. 1131600.**

Тонкоизмельченный силикагель. Перед введением октисилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков, чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера.

**Силикагель октисилильный, с высокой плотностью связей, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octylsilyl, extra-dense bonded, end-capped]. 1200900.**

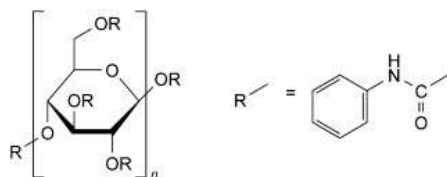
Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октисилильными группами, привитых с высокой плотностью связей. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель октисилильный, сведенными полярными группами, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octylsilyl, with polar incorporated groups, end-capped]. 1152600.**

Тонкоизмельченный силикагель. Частицы состоят из кремния диоксида с поверхностью, химически модифицированной цепочками полярных групп и концевыми октисилильными группами. Кроме этого, материал наполнителя эндкепирован.

**Силикагель ОС для хирального разделения [Silica gel OC for chiral separations]. 1146800.**

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии (5 мкм), покрытый следующим производным:



**Силикагель пальмитамидпропилсилильный, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, palmitamidopropylsilyl, end-capped]. 1161900.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной пальмитамидпропилсилильными группами и эндкепированной ацетамидпропильными группами.

**Силикагель пропилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, propylsilyl]. 1170700.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной пропилсилильными группами.

**Силикагель пропоксibenзолный, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, propoxybenzene, end-capped]. 1174600.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной пропоксibenзолными группами.

**Силикагель РДП для хирального разделения. [Silica gel AGP for chiral chromatography]. 1148700.**

См. *α1-Кислота-гликопротеин силикагель для хирального разделения R.*

**Силикагель с покрытием L-пеницилламин для хирального разделения [L-Penicillamine coated silica gel for chiral separations]. 1200500.**

Тонкоизмельченный силикагель для хроматографии, покрытый L-пеницилламином.

**Силикагель сильный анионообменный для хроматографии [Silica gel for chromatography, strong-anion-exchange]. 1077800.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной группами четвертичного аммония.

*pH*: используемые пределы от 2 до 8.

**Силикагель сильный катионообменный для хроматографии [Silica gel for chromatography, strong cation-exchange]. 1161400.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной сульфокислотными группами.

**Силикагель триметилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, trimethylsilyl]. 1115500.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной триметилсилильными группами.

**Силикагель фенилгексилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, phenylhexylsilyl]. 1153900.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной фенилгексилсилильными группами.

**Силикагель фенилгексилсилильный эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, phenylhexylsilyl, end-capped]. 1170600.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной фенилгексилсилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель фенилсилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, phenylsilyl]. 1110200.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной фенильными группами.

**Силикагель фенилсилильный для хроматографии R1 [Silica gel for chromatography, phenylsilyl R1]. 1075700.**

Тонкоизмельченный силикагель с размером частиц 5 мкм и поверхностью, химически модифицированной фенильными группами.

Кремния диоксид сфероидальный: 8 нм.

Удельная площадь поверхности: 180 м<sup>2</sup>/г.

Содержание углерода: 5,5 %.

**Силикагель фенилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии. [Silica gel for chromatography, phenylsilyl, end-capped, base-deactivated]. 1197900.**

Тонкоизмельченный силикагель. Перед введением фенилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель фенилсилильный, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, phenylsilyl, end-capped]. 1154900.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной фенильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель цианопропилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, cyanopropylsilyl, end-capped, base-deactivated]. 1194200.**

Тонкоизмельченный силикагель. Перед введением октилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель цианосилильный для хроматографии [Silica gel for chromatography, cyanosilyl]. 1109900.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной цианосилильными группами.

**Силикагель цианосилильный для хроматографии, эндкепированный [Silica gel for chromatography, cyanosilyl, end-capped]. 1195000.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной цианосилильными группами. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно

эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель, модифицированный амилазой, для хроматографии [Silica gel for chromatography, amylose derivative of]. 1109800.**

Тонкоизмельченный силикагель с размером частиц 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной амилазой.

**Силикагель, октадецилсилильный, с расширенным диапазоном pH, эндкепированный для хроматографии [Silica gel for chromatography, octadecylsilyl, with extended pH range, end-capped]. 1196700.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами устойчивых к основаниям до pH 11. Чтобы минимизировать какие-либо взаимодействия с соединениями основного характера, его осторожно эндкепируют с целью закрыть большинство оставшихся силанольных групп.

**Силикагель, покрытый человеческий альбумином для хирального разделения [Silica gel for chiral separation, human albumin coated]. 1138500.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной человеческий альбумином.

**Силикагель, покрытый человеческий альбумином для хроматографии. [Silica gel for chromatography, human albumin coated]. 1138500.**

Тонкоизмельченный силикагель с поверхностью, химически модифицированной человеческий альбумином.

**Силикагель HF<sub>254</sub> [Silica gel HF<sub>254</sub>]. 1076700.**

Содержит около 1,5 % флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм. Размер частиц около 15 мкм.

pH (2.2.3). Должен выдерживать требование для силикагеля G R.

Флуоресценция. Должен выдерживать требование для силикагеля GF<sub>254</sub> R.

**Силикагель для хроматографии (гибридный материал), полярно-встроенный октадецилсилильный, с этиленовым мостиком, эндкепированный [Silica gel for chromatography (hybrid material), polar-embedded, octadecylsilyl, ethylene-bridged, end-capped]. 1200800.**

Синтетические сферические гибридные частицы, состоящие как из неорганических (кремний), так и из органических (органические силоксаны) компонентов, химически модифицированные на поверхности путем присоединения полярно-встроенных октадецилсилильных групп. Для минимизации каких-либо взаимодействий с соединениями основного характера, его тщательно эндкепируют для закрытия большинства оставшихся силанольных групп.

**Силикрестин [Silicristin]. C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>. (М.м. 482,4). 1151500. [CAS: 33889-69-9]. (2R,3R)-3,5,7-Тригидрокси-2-[(2R,3S)-7-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-гидроксиметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]хроман-4-он.**

Белый или желтоватый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и в метаноле.

**Синенсетин [Sinensetin].**  $C_{20}H_{20}O_7$ . (М.м. 372). 1110500. [CAS: 2306-27-6]. 3',4',5,6,7-Пентаметоксифла-  
вон.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 177 °С.

Оптическая плотность (2.2.25). Раствор в метано-  
ле *R* дает три максимума поглощения при длинах волн 243 нм, 268 нм и 330 нм.

Количественное определение. Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей Чай яванский (1129).

Содержание: не менее 95 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Синоменин [Sinomenine].**  $C_{19}H_{23}NO_4$ . (М.м. 329,4). 1183400. [CAS: 115-53-7]. 7,8-Дидегидро-4-гидрокси-3,7-  
диметокси-17-метил-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -морфинан-6-он.  
Куколин.

**Сиrolимус [Sirolimus].**  $C_{51}H_{79}NO_{13}$ . (М.м. 914). 1205700. [CAS: 53123-88-9]. Рапамицин.

Температура плавления: от 183 °С до 185 °С.

**Ситостанол [Sitostanol].**  $C_{29}H_{52}O$ . (М.м. 416,7). 1140100. [CAS: 19466-47-8]. Дигидро- $\beta$ -ситостерол.

Содержание: не менее 95,0 %.

**$\beta$ -Ситостерол [ $\beta$ -Sitosterol].**  $C_{29}H_{50}O$ . (М.м. 414,7). 1140200. [CAS: 83-46-5]. Стилгаст-5-ен-3 $\beta$ -ол. 22,23-Ди-  
гидростилгастерол.

Белый или практически белый порошок, практически нерастворим в воде, умеренно растворим в тетрагидрофуране.

Содержание: не менее 75,0 % (м/м) (сухое вещество).

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Фитостерол (1911).

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого вещества растворяют в тетрагидрофуране *R* и доводят объем раствора до 10,0 мл тем же растворителем. 100 мкл раствора переносят в подходящий флакон и выпаривают досуха в токе азота *R*. К сухому остатку прибавляют 100 мкл свежеприготовленной смеси, состоящей из 50 мкл 1-метилимидазола *R* и 1,0 мл гептафторо-*N*-метил-*N*-(триметилсилил)бутанамида *R*. Флакон плотно закрывают и нагревают при температуре 100 °С в течение 15 мин, затем дают охладиться.

Объем вводимой пробы. 1 мкл испытуемого раствора.

**Сквалан [Squalane].**  $C_{30}H_{62}$ . (М.м. 422,8). 1084900. [CAS: 111-01-3]. 2,6,10,15,19,23-Гексаметилтетракозан.

Бесцветная маслянистая жидкость. Легко растворим в жирных маслах, мало растворим в ацетоне, 96 % спирте, искусной кислоте ледяной и метаноле.

$d_{20}^{20}$ : от 0,811 до 0,813.

$n_{20}^{20}$ : от 1,451 до 1,453.

**Склареол [Sclareol].**  $C_{20}H_{36}O_2$ . (М.м. 308,5). 1139900. [CAS: 515-03-7]. (1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-1-[(3*R*)-3-Гидрокси-3-

метилпент-4-енил]-2,5,5,8а-тетраметилдекагидронафта-  
лин-2-ол.

Бесцветные кристаллы.

$[\alpha]_D^{20}$ : 6,7. Определение в растворе безводного спирта.

Температура кипения<sub>19 мм</sub>: от 218 °С до 220 °С.

Температура плавления: от 96 °С до 98 °С.

Склареол, используемый в испытании на хроматографический профиль в частной фармакопейной статье Шалфея мускатного масло (1850) должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Шалфея мускатного масло (1850).

Содержание: не менее 97 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Скополетин [Scopoletin].**  $C_{10}H_8O_4$ . (М.м. 192,2). 1158700. [CAS: 92-61-5]. 7-Гидрокси-6-метокси-2*H*-1-  
бензопиран-2-он. 7-Гидрокси-6-метоксикумарин.

Слабо-бежевые, мелкодисперсные кристаллы.

Температура плавления: от 202 °С до 208 °С.

**Смола анионообменная [Anion-exchange resin].** 1007200.

Смола в хлоридной форме, содержащая четвертичные аммониевые группы  $[CH_2N^+(CH_3)_3]$ , присоединенные к полимерной решетке, состоящей из полистирола поперечно-сшитого 2 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул, размер которых должен быть указан в част-  
ных статьях.

Смолу промывают на стеклянном фильтре (40) (2.1.2) 1 *M* раствором натрия гидроксида до отрицательной реакции на хлориды в промывном растворе, затем промывают водой *R* до получения нейтральной реакции в промывной воде. Суспендируют в свежеприготовленной воде, не содержащей аммиака, *R* и защищают от атмосферного углерода диоксида.

**Смола анионообменная R1 [Anion-exchange resin R1].** 1123400.

Смола, содержащая четвертичные аммониевые груп-  
пы  $[CH_2N^+(CH_3)_3]$ , присоединена к решетке, состоящей из метакрилата.

**Смола анионообменная R2 [Anion-exchange resin R2].** 1141900.

Конъюгат из гомогенных гидрофильных полиэфир-  
ных частиц размером 10 мкм и четвертичной аммониевой соли, обеспечивающий матрицу, подходящую для анио-  
нообменной хроматографии белков.

**Смола анионообменная R3 [Anion-exchange resin R3].** 1180900.

Смола с четвертичными аммониевыми группами, присоединенными к решётке из этилвинилбензола сшитого с 55 % дивинилбензола.

**Смола анионообменная, сильно основная [Anion exchange resin, strongly basic].** 1026600.

Гелеобразная смола в ОН-форме, содержащая четвер-  
тичные аммониевые группы  $[CH_2N^+(CH_3)_3]$ , тип 1], при-  
соединенные к полимерной решетке, состоящей из по-  
листирола поперечно-сшитого 8 % дивинилбензола.

Прозрачные гранулы коричневого цвета.

*Размер частиц:* от 0,2 мм до 1,0 мм.

*Содержание влаги:* около 50 %.

*Полная обменная ёмкость:* не менее 1,2 мэкв/мл.

**Смола анионообменная, сильно основная для хроматографии [Anion exchange resin for chromatography, strongly basic]. 1112700.**

Смола с четвертичными аммониевыми группами, присоединёнными к решётке латекса поперечно-сшитого дивинилбензолом.

**Смола анионообменная, сильно основная для хроматографии R1 [Anion-exchange resin for chromatography, strongly basic R1]. 1187400.**

Непористая смола наполненная 100 нм частицами латекса с функциональными группами алкил-четвертичного аммония.

**Смола анионообменная, слабоосновная [Anion exchange resin, weak]. 1146700.**

Смола с диэтиламиноэтильными группами, присоединёнными к решетке, состоящей из полиметилметакрилата.

**Смола для обращенно фазной ионообменной хроматографии [Resin for reversed-phase ion chromatography]. 1131100.**

Нейтральная, крупнопористая, смола с высоко специфичной неполярной поверхностью, состоящая из полимерной решетки из полистирола, поперечно-сшитого с дивинилбензолом.

**Смола для селективной экстракции стронция [Strontium selective extraction resin]. 1167100.**

Доступная в продаже смола, приготовленная путем погружения суспензии 4,4'(5')-ди-*трет*-бутилциклогексана-18-краун-6 (краун-эфир) в октанол, на инертном хроматографическом носителе. Плотность данной смолы приблизительно составляет 0,35 г/мл.

**Смола для хроматографии гидрофобного взаимодействия [Resin for hydrophobic interaction chromatography]. 1202700.**

Непористая смола, состоящая из сферических частиц полиметакрилата, связанных с бутильными группами.

*Используемые пределы pH:* от 2 до 12.

**Смола для эксклюзионной хроматографии [Ion-exclusion resin for chromatography]. 1131000.**

Смола с группами сульфоновой кислоты, присоединёнными к решетке, состоящей из полистирола, поперечно-сшитого с дивинилбензолом.

**Смола ионообменная сильно кислотная [Ion-exchange resin, strongly acidic]. 1085400.**

Смола в протонированной форме с группами кислоты сульфоновой, присоединёнными к решетке, состоящей из полистирола, поперечно-сшитого с 8 % дивинилбензолом. Выпускают в виде гранул шарообразной формы; если нет других указаний, размер частиц составляет от 0,3 мм до 1,2 мм.

*Ёмкость.* От 4,5 ммоль/г до 5 ммоль/г, при содержании воды от 50 % до 60 %.

*Приготовление колонки.* Если нет других указаний, используют трубку с вплавленным внутрь диском из пористого стекла, длиной 400 мм, внутренним диаметром

20 мм и высотой заполнения около 200 мм. Смолу предварительно смешивают с *водой R*, полученную взвесь вводят в трубку, не допуская образования пузырьков воздуха между частицами. Во время работы жидкость не должна опускаться ниже поверхности смолы. Если смола в протонированной форме, промывают *водой R* до тех пор, пока для нейтрализации 50 мл потребуется не более 0,05 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл метилового оранжевого раствора *R*.

Если смола в натриевой форме или нуждается в регенерации, через колонку медленно пропускают около 100 мл смеси равных объёмов *хлороводородной кислоты R1* и *воды R*, а затем промывают *водой R*, как описано выше.

**Смола ионообменная сильнокислотная [Strongly acidic ion-exchange resin]. 1085400.**

См. Смола ионообменная, сильнокислотная *R*.

**Смола катионообменная [Cation exchange resin]. 1016700.**

Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединёнными к решетке полимера, состоящего из полистирола поперечносшитого 8 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул, размер которых указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

**Смола катионообменная R2. [Cation-exchange resin R2]. 1195400.**

Смола, содержащая сильно кислотные группы пропиленсульфоновой кислоты.

**Смола катионообменная сильнокислотная [Cation-exchange resin, strong]. 1156800.**

Сильнокислотная катионообменная смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединёнными к решетке полимера, состоящего из полистирола поперечно-сшитого с дивинилбензолом.

**Смола катионообменная слабокислотная [Cation-exchange resin, weak]. 1203200.**

Слабая катионообменная смола в протонированной форме с карбоксилатными функциональными группами, присоединёнными к полимерной решетке, состоящей из полистирола, сшитого дивинилбензолом.

**Смола катионообменная R1 [Cation-exchange resin R1]. 1121900.**

Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединёнными к решетке полимера, состоящего из полистирола поперечносшитого 4 % дивинилбензола. Выпускают в виде гранул, размер которых указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

**Смола катионообменная, сильнокислотная (кальциевая форма) [Cation exchange resin (calcium form), strong]. 1104600.**

Смола в кальциевой форме с группами сульфоновой кислоты, присоединёнными к решетке полимера, состоящего из полистирола поперечносшитого с 8 % дивинилбензолом. Размер частиц указывают после названия реактива в испытаниях, в которых смола используется.

**Смола катионообменная, сильнокислотная (натриевая форма) [Cation-exchange resin (sodium form), strong]. 1176100.**

Смола в форме натриевой соли с группами сульфоновой кислоты, при соединёнными к решетке полимера состоящего из полистирола, поперечносшитого с дивинилбензолом. Размер частиц смолы указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

**Смола, слабый катионит [Resin, weak cationic]. 1096000.**

См. Слабый катионит смола R.

**Соевое масло, рафинированное [Soya-beanoil, refined]. 1201500.**

См. Соевое масло, рафинированное (1473).

**Соевыйлецитин [Soya bean lecithin]. 1196400.**  
[CAS: 8030-76-0].

**Сорбитол [Sorbitol]. 1084800.** [CAS: 50-70-4].

См. Сорбитол (0435).

**Спирт этиловый (X процентов, об/об). [Alcohol (x per cent V/V)]. 1002502.**

См. Спирт (X процентов, об/об) R.

**Спирт этиловый, не содержащий альдегидов. [Alcohol, aldehyde-free]. 1002501.**

1200 мл 96 % спирта этилового R смешивают с 5 мл раствора 400 г/л серебра нитрата R и 10 мл охлажденного раствора 500 г/л калия гидроксида R, встряхивают, отстаивают в течение нескольких дней и фильтруют. Фильтрат перегоняют непосредственно перед использованием.

**Спирт, безводный [Ethanol, anhydrous]. 1034800.**  
[CAS: 64-17-5].

См. Спирт безводный (1318).

**Спирт. [Alcohol]. C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O (М.м. 46,07). 1002500.**  
[CAS: 64-17-5].

См. 96 % спирт R.

**Ставудин [Stavudine]. 1187000.** [CAS: 3056-17-5].

См. Ставудин (2130).

**Стандартный раствор для определения микроколичеств воды [Standard solution for the micro determination of water]. 1147300.**

Доступный в продаже раствор для колориметрического титрования воды, содержащий сертифицированное количество воды в подходящем растворителе.

**Станолон [Stanolone]. C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 290,4). 1154400.** [CAS: 521-18-6]. 17β-Гидрокси-5α-андростан-3-он.

Белый или практически белый порошок.

Температура плавления: около 180 °С.

**Стеариновая кислота [Stearic acid]. C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>.**  
(М.м. 284,5). 1085200. [CAS: 57-11-4].

Октадекановая кислота.

Порошок или хлопья белого или практически белого цвета. Маслянистая на ощупь, практически нерастворима в воде, растворима в горячем 96 % спирте.

Температура плавления: около 70 °С.

**Стеариновая кислота, используемая в количественном определении общего содержания жирных кислот в Пальмы сереноа плодах (1848), должна выдерживать следующее дополнительное испытание.**

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Плоды пальмы сереноа (1848)*.

**Содержание:** не менее 98 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Стеариновый спирт [Stearyl alcohol]. C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>O.**

(М.м. 270,5). 1156400. [CAS: 112-92-5]. 1-Октадеканол.

Температура плавления: около 60 °С.

Содержание: не менее 95 %.

**Стигмастерол [Stigmasterol]. C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O. (М.м. 412,7). 1141400.** [CAS: 83-48-7]. (22E)-Стигма-5,22-диен-3β-ол. (22E)-24-Этилхолеста-5,22-диен-3β-ол.

Белый или практически белый порошок, нерастворим в воде.

Температура плавления: около 170 °С.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: около – 51, определяют в растворе в хлороформе R с концентрацией 20 г/л.

**Стирен [Styrene]. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>. (М.м. 104,2). 1151700.**  
[CAS: 100-42-5]. Этилбензол.

Температура кипения: около 145 °С.

Бесцветная, маслянистая жидкость, очень мало растворим в воде.

**Стирол-дивинилбензола сополимер [Styrene-divinylbenzene copolymer]. 1085500.**

Твёрдые, пористые гранулы из поперечно-сшитого полимера. Существуют различные марки с разными размерами гранул. Размер гранул указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

**Стрептомицина сульфат [Streptomycin sulphate]. 1085300.** [CAS: 3810-74-0].

См. Стрептомицина сульфат (0053).

**Стрихнин [Strychnine]. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 334,4). 1190600.** [CAS: 57-24-9]. (4aR,4bR,5aS,8aR,13aS,15aS)-2,4a,4b,5a,7,8,13a, 15,15a-Декагидро-4,6-метано-6H-индоло[3,2,1-ij] оксепино[2,3,4-де]пирроло[2,3-h]хинолин-14-он. Стрихниндин-10-он.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде.

Температура плавления: около 285 °С.

**Стронция карбонат [Strontium carbonate]. SrCO<sub>3</sub>.**  
(М.м. 147,6). 1122700. [CAS: 1633-05-2].

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета.

Содержание: не менее 99,5 %.

**Стронция хлорид гексагидрат [Strontium chloride hexahydrate]. SrCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. (М.м. 266,6). 1167000.**  
[CAS: 10025-70-4].

Белые или практически белые кристаллы, очень легко растворим в воде.

Температура плавления: около 115 °С (потеря кристаллизационной воды) и 872 °С.

**Стронция-85 раствор известной концентрации [Strontium-85 spiking solution]. 1166800.**

Стандартный раствор стронция-85 *R* разводят до радиоактивности приблизительно 10 кБк/мл, затем смешивают с 0,27 г/л раствором стронция хлорида гексагидрата *R* в растворе хлороводородной кислоты *R* с концентрацией 1,03 г/л.

**Стронция-85 раствор стандартный [Strontium-85 standard solution]. 1166900.**

Раствор стронция-85 в форме  $\text{Sr}^{2+}$  ионов в 51,5 г/л растворе хлороводородной кислоты *R*.

**Судан красный G [Sudanred G].  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . (М.м. 278,3). 1085800.**

Показатель Шульца № 149.

Цветовой показатель № 12150.

Растворимый Красный 1.1-[(2-Метоксифенил)азо]-нафталин-2-ол.

Порошок красновато-коричневого цвета. Практически нерастворим в воде.

**Хроматография.** Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель G R*. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 0,1 г/л в метиленхлориде *R* и хроматографируют в том же растворителе. Длина пробега фронта растворителя около 10 см. На полученной хроматограмме должно обнаружиться только одно основное пятно.

**Судан оранжевый [Sudan orange].  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ . (М.м. 248,3). 1110700. [CAS: 842-07-9].**

Цветовой показатель №. 12055.

1-(Фенилазо)нафталин-2-ол. Судан 1.

Оранжево-красный порошок, практически нерастворим в воде, растворим в метиленхлориде.

Температура плавления: около 131 °С.

**Сульфаминовая кислота [Sulphamic acid].  $\text{H}_3\text{NO}_3\text{S}$ . (М.м. 97,1) 1085900. [CAS: 5329-14-6].**

Кристаллический порошок или кристаллы белого или практически белого цвета. Легко растворима в воде, умеренно растворима в ацетоне, 96 % спирте и метаноле.

Температура плавления: около 205 °С с разложением.

**Сульфаниламид [Sulfanilamide].  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . (М.м. 172,2). 1086100. [CAS: 63-74-1]. 4-Аминобензолсульфонамид.**

Белый или практически белый порошок. Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, ацетоне, разбавленных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов, умеренно растворим в 96 % спирте и петролейном эфире.

Температура плавления: около 165 °С.

**Сульфаниловая кислота [Sulphanilic acid].  $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$ . (М.м. 173,2) 1086200. [CAS: 121-57-3]. 4-Аминобензолсульфоновая кислота.**

Бесцветные кристаллы. Умеренно растворима в воде, практически нерастворима в 96 % спирте.

**Сульфаниловой кислоты раствор [Sulphanilic acid solution]. 1086203.**

0,33 г сульфаниловой кислоты *R*, при необходимости, осторожно нагревая, растворяют в 75 мл воды *R* и доводят объем раствора уксусной кислотой ледяной *R* до 100 мл.

**Сульфаниловой кислоты раствор R1 [Sulphanilic acid solution R1]. 1086201.**

0,5 г сульфаниловой кислоты *R* растворяют в смеси, состоящей из 75 мл уксусной кислоты разведенной *R* и 75 мл воды *R*.

**Сульфаниловой кислоты раствор диазотированный [Sulphanilic acid solution, diazotised]. 1086202.**

0,9 г сульфаниловой кислоты *R* растворяют при нагревании в 9 мл хлороводородной кислоты *R* и доводят объем раствора до объема 100 мл водой *R*. 10 мл полученного раствора охлаждают в ледяной воде прибавляют 10 мл охлажденного льдом раствором натрия нитрита *R* с концентрацией 45 г/л. Отстаивают при температуре 0 °С в течение 15 мин (раствор стабилен в течение 3 дней при хранении при данной температуре) и перед использованием немедленно прибавляют 20 мл раствора с концентрацией 100 г/л натрия карбоната *R*.

**Сульфановый синий [Sulphan blue].  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}_2$ . (М.м. 566,6). 1086000. [CAS: 129-17-9].**

Показатель Шульца № 769.

Цветовой показатель № 42045.

Дисульфин синий. Кислотный синий 1. Синий VS. Натрия [[4-(диэтиламино)фенил](2,4-дисульфonato-фенил)метил]циклогекса-2,5-диен-1-илиден] диэтиламоний.

Порошок фиолетового цвета. Растворим в воде. Разведенные растворы имеют синюю окраску, которая переходит в желтую при добавлении хлороводородной кислоты концентрированной.

**Сульфат меди, безводный [Copper sulfate, anhydrous].  $\text{CuSO}_4$ . (М.м. 159,6). 1199000. [CAS: 7758-98-7].**

Зеленовато-серый порошок, гигроскопичный, легко растворимый в воде, мало растворимый в метаноле и практически нерастворим в 96 % спирте.

**Сульфатиазол [Sulfathiazole].  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ . (М.м. 255,3). 1086300. [CAS: 72-14-0]. 4-Амино-*N*-(тиазол-2-ил)бензолсульфонамид.**

Порошок или кристаллы белого или желтоватого цвета. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, мало растворим в 96 % спирте. Растворяется в разведенных минеральных кислотах, растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

Температура плавления: около 200 °С.

**Сульфомолибденовый реактив R2 [Sulphomolybdic reagent R2]. 1086400.**

Около 50 мг аммония молибдата *R* растворяют в 10 мл серной кислоты *R*.

**Сульфомолибденовый реактив R3 [Sulphomolybdic reagent R3]. 1086500.**

2,5 г аммония молибдата *R* растворяют при нагревании в 20 мл воды *R*. 28 мл серной кислоты *R* разводят водой *R* до объема 50 мл, затем охлаждают. Оба раствора смешивают и доводят объем раствора водой *R* до 100 мл.

*Хранение:* в полиэтиленовом контейнере.

**Сульфосалициловая кислота [Sulphosalicylic acid].**  $C_7H_6O_6S \cdot 2H_2O$ . (М.м. 254,2). 1086600. [CAS: 5965-83-3]. 2-Гидрокси-5-сульфобензойная кислота.

Кристаллический порошок или кристаллы белого или практически белого цвета. Очень легко растворима в воде и 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 109 °С.

**Сурьмы (III) хлорид [Antimony trichloride].**  $SbCl_3$ . (М.м. 228,1). 1007700. [CAS: 10025-91-9]. Сурьмы трихлорид.

Бесцветные кристаллы или прозрачная кристаллическая масса. Гигроскопичен, легко растворим в безводном спирте. Сурьмы хлорид гидролизуетс водой.

*Хранение:* в герметичной таре, защищают от влаги.

**Сурьмы (III) хлорида раствор [Antimony trichloride solution].** 1007701.

30 г сурьмы (III) хлорида R быстро промывают двумя порциями, по 15 мл каждая, хлороформа, не содержащего этанола, R; отбрасывают промывные растворы и тотчас промытые кристаллы растворяют при слабом нагревании в 100 мл хлороформа, не содержащего этанола, R.

*Хранение:* раствор над несколькими граммами натрия сульфата безводного R.

**Сурьмы-калия тартрат [Antimony potassium tartrate].**  $C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$ . (М.м. 668). 1007600. [CAS: 28300-74-5]. Дикалия ди[тартрато(4-) $O^1, O^2, O^3, O^4$ ]-бис[антимониат(III)]гемигидрат.

Гранулированный порошок белого или практически белого цвета или прозрачные бесцветные кристаллы. Растворим в воде и глицерине, легко растворим в кипящей воде, практически нерастворим в 96 % спирте. Водный раствор имеет слабокислую реакцию.

**Суспензия эритроцитов кролика [Rabbit erythrocyte suspension].** 1074500.

1,6 % (об/об) суспензию эритроцитов кролика готовят следующим образом: из 15 мл свежесобранной крови кролика удаляют фибрин, встряхивая со стеклянными шариками, затем центрифугируют с ускорением 2000 g в течение 10 мин и промывают эритроциты тремя порциями, по 30 мл каждая, раствора 9 г/л натрия хлорида R. 1,6 мл суспензии эритроцитов доводят смесью растворителей фосфатный буферный раствор pH 7,2 R - раствор 9 г/л натрия хлорида R (1:9) до объема 100 мл.

**Сфингомиелин из яичного желтка [Sphingomyelin from egg yolk].** 1199100. [CAS: 85187-10-6]. (2R,3S,4E)-2-(Ациламино)-3-гидроксиоктадец-4-ен-1-ил 2-(триметилазанинил)этилфосфат.

**Схизандрин [Schisandrin].**  $C_{24}H_{32}O_7$ . (М.м. 432,5). 1173800. [CAS: 7432-28-2]. Схизандрол А. Вувейзук А. (6S,7S,12aR<sub>a</sub>)-5,6,7,8-Тетрагидро-1,2,3,10,11,12-гексаметокси-6,7-диметилдибензо[а,с]циклооктан-6-ол.

Белый или практически белый, кристаллический порошок.

Схизандрин, используемый в анализе в частной фармакопейной статье Лимонника плоды (2428) должен выдерживать следующее дополнительное требование.

*Количественное определение.* Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей Лимонника плоды (2428).

*Содержание:* не менее 95 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

*Хранение:* в герметичной таре, при – 20 °С или ниже.

**γ-Схизандрин [γ-Schisandrin].**  $C_{23}H_{28}O_6$ . (М.м. 400,5). 1173900. [CAS: 61281-37-6]. Схизандрин В. Вувейзису В. рац-(6R,7S,13aR<sub>a</sub>)-1,2,3,13-Тетраметокси-6,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидробензо[3,4]циклоокта[1,2-f][1,3]бензодиоксол.

Белый или практически белый, кристаллический порошок.

*Хранение:* в герметичной таре, при температуре – 20 °С или ниже.

**Тагатоza [Tagatose].**  $C_6H_{12}O_6$ . (М.м. 180,16). 1111000. [CAS: 87-81-0]. D-ликсо-Гексулоза.

Белый или практически белый порошок.

$[\alpha]_D^{20}$ : – 2,3°.

Определение проводят, используя раствор 21,9 г/л.

*Температура плавления:* от 134 °С до 135 °С.

**Таксифолин [Taxifolin].**  $C_{15}H_{12}O_7$ . (М.м. 304,3). 1151800. [CAS: 480-18-2]. (2R,3R)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он.

Белый или практически белый порошок, мало растворим в безводном спирте.

*Оптическая плотность* (2.2.25). Раствор в безводном спирте R дает максимум поглощения при длине волны 290 нм.

**Таллия сульфат [Thallos sulphate].**  $Tl_2SO_4$ . (М.м. 504,8). 1089100. [CAS: 7446-18-6]. Диталлия сульфат.

Ромбовидные призмы белого или практически белого цвета. Мало растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Тальк [Talc].** 1087000. [CAS: 14807-96-6].

См. Тальк (0438).

**Таниновая кислота [Tannic acid].** 1087100. [CAS: 1401-55-4].

Блестящие чешуйки или аморфный порошок от желтоватого до светло-коричневого цвета. Очень легко растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте, растворима в ацетоне.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Таншинон II<sub>A</sub> [Tanshinone II<sub>A</sub>].**  $C_{19}H_{18}O_3$ . (М.м. 294,3). 1184800. [CAS: 568-72-9]. 1,6,6-Триметил-6,7,8,9-тетрагидрофенантро[1,2-b]фуран-10,11-дион.

**Тебанин [Thebaine].**  $C_{19}H_{21}NO_3$ . (М.м. 311,4). 1089200. [CAS: 115-37-7]. (5R,9R,13S)-4,5-Эпокси-3,6-диметокси-9a-метилморфино-6,8-диен.

Белый или бледно-желтый, кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, растворим в горячем безводном спирте и толуоле.

*Температура плавления:* около 193 °С.

*Хроматография* (2.2.27). Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с идентификацией В в

частной фармакопейной статье *Опиум-сырец* (0777): на хроматограмму наносят 20 мкл раствора с концентрацией 0,5 г/л, проявляется оранжево-красное или красное основное пятно со значением  $R_F$  около 0,5.

**Текназен [Tecnazene].**  $C_6HCl_4NO_2$ . (М.м. 260,9). 1132400. [CAS: 117-18-0].

Температура кипения: около 304 °С.

Температура плавления: от 99 °С до 100 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Теобромин [Theobromine].** 1138800. [CAS: 83-67-0]. См. Теобромин (0298).

**Теофиллин [Theophylline].** 1089300. [CAS: 58-55-9]. См. Теофиллин (0299).

**$\alpha$ -Терпинен [ $\alpha$ -Terpinene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1140300. [CAS: 99-86-5]. 1-Изопропил-4-метилциклогекса-1,3-диен.

Прозрачная, практически бесцветная жидкость.

$d_4^{20}$ : около 0,837.

$n_D^{20}$ : около 1,478.

Температура кипения: около 174 °С.

$\alpha$ -Терпинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Чайного дерева масло* (1837).

**Содержание:** не менее 90 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**$\alpha$ -Терпинеол [ $\alpha$ -Terpineol].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1087300. [CAS: 98-55-5]. (RS)-2-(4-Метилциклогекс-3-енил)-2-пропанол.

Бесцветные кристаллы, практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,935.

$n_D^{20}$ : около 1,483.

$[\alpha]_D^{20}$ : около 92,5.

Температура плавления: около 35 °С.

Может содержать от 1 до 3 %  $\beta$ -терпинеола.

$\alpha$ -Терпинеол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Аниса масло* (0804).

**Испытуемый раствор:** раствор с концентрацией 100 г/л в гексане R.

**Содержание:** не менее 97,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**$\gamma$ -Терпинен [ $\gamma$ -Terpinene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1115900. [CAS: 99-85-4]. 1-Изопропил-4-метилциклогекса-1,4-диен.

Маслянистая жидкость.

$\gamma$ -Терпинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Мяты перечной масло* (0405).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 93,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Терпинен-4-ол [Terpinen-4-ol].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,2). 1116000. [CAS: 562-74-3]. 4-Метил-1-(1-метилэтил)циклогекс-3-ен-1-ол. *n*-Мент-1-ен-4-ол.

Бесцветная маслянистая жидкость.

Терпинен-4-ол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Лаванды масло* (1338).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 90,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Терпинолен [Terpinolene].**  $C_{10}H_{16}$ . (М.м. 136,2). 1140400. [CAS: 586-62-9]. *n*-Мента-1,4(8)-диен. 4-Изопропилиден-1-метилциклогексен.

Прозрачная, практически бесцветная жидкость.

$d_4^{20}$ : около 0,863.

$n_D^{20}$ : около 1,488.

Температура кипения: около 184 °С.

Терпинолен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Чайного дерева масло* (1837).

**Содержание:** не менее 90 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Тестостерон [Testosterone].** 1116100. [CAS: 58-22-0]. См. Тестостерон (1373).

**Тестостерона пропионат [Testosterone propionate].** 1087400. [CAS: 57-85-2]. См. Тестостерона пропионат (0297).

**Тест-полоска для определения алюминия [Aluminium tests strip].** 1199900.

Доступные в продаже тест-полоска для определения алюминия в водных растворителях на уровне ниже 5 ppm.

**Тест-полоски для определения пероксидов [Peroxide tests strips].** 1147800.

Доступные в продаже тест-полоски с надлежащей шкалой в интервале содержания пероксидов от 0 ppm до 25 ppm.

**1,2,3,4-Тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -D-глюкопираноза [1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose].**  $C_{14}H_{20}O_{10}$ . (М.м. 348,3). 1172600. [CAS: 13100-46-4].

Белый или практически белый порошок, растворим в воде при осторожном нагревании.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 11. Определение проводят в растворе с концентрацией 6 г/л в хлороформе R.

Температура плавления: от 126 °С до 128 °С.

**1,3,4,6-Тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -D-маннопираноза [1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranose].**  $C_{14}H_{20}O_{10}$ . (М.м. 348,3). 1174100. [CAS: 18968-05-3].

Бесцветный или белый порошок или кристаллы.

Температура плавления: от 160 °С до 161 °С.



$[\alpha]_D^{20}$ : – 68, определением проводят в растворе с концентрацией 7 г/л в метиленхлориде R.

**1,1,3,3-Тетраметилбутиламин** [1,1,3,3-Tetramethylamine].  $C_8H_{19}N$ . (М.м. 129,3). 1141500.

[CAS: 107-45-9]. 2-Амино-2,4,4-триметилпентан.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,805.

$n_D^{20}$ : около 1,424.

Температура кипения: около 140 °С.

**Тетрабутиламмония бромид** [Tetrabutylammonium bromide].  $C_{16}H_{36}BrN$ . (М.м. 322,4). 1087500.

[CAS: 1643-19-2].

Белые или практически белые кристаллы.

Температура плавления: от 102 °С до 104 °С.

**Тетрабутиламмония гидроксид** [Tetrabutyl ammonium hydroxide].  $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$ . (М.м. 800). 1087800.

[CAS: 147741-30-8].

Содержание: не менее 98,0 %  $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$ .

Кристаллы белого или практически белого цвета. Растворим в воде.

Количественное определение. 1,000 г растворяют в 100 мл воды R и тотчас титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты потенциометрически (2.2.20). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлороводородной кислоты соответствует 80,0 мг  $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$ .

**Тетрабутиламмония гидроксида раствор (104 г/л)** [Tetrabutyl ammonium hydroxide solution (104 g/l)]. 1087801.

Раствор, содержащий 104 г/л  $C_{16}H_{37}NO$  (М.м. 259,5). приготовленный разведением реактива соответствующей степени чистоты.

**Тетрабутиламмония гидросульфат** [Tetrabutylammonium hydrogen sulphate].  $C_{16}H_{37}NO_4S$ . (М.м. 339,5). 1087700. [CAS: 32503-27-8].

Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде и метаноле.

Температура плавления: от 169 °С до 173 °С.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,05. Измеряют оптическую плотность раствора 50 г/л в области длин волн от 240 нм до 300 нм.

**Тетрабутиламмония гидросульфат R1** [Tetrabutylammonium hydrogen sulphate R1]. 1087701.

Соответствует требованиям для Тетрабутиламмония гидросульфата R и должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,02. Измеряют оптическую плотность раствора 50 г/л в области длин волн от 215 нм до 300 нм.

**Тетрабутиламмония дигидрофосфата раствор** [Tetrabutylammonium dihydrogen phosphate solution]. 1087601.

1,0 М раствора тетрабутиламмония дигидрофосфата R. Раствор доступен в продаже.

**Тетрабутиламмония йодид** [Tetrabutylammonium iodide].  $C_{16}H_{36}IN$ . (М.м. 369,4). 1087900. [CAS: 311-28-4].

Содержание: не менее 98,0 %.

Белый или слегка окрашенный кристаллический порошок или кристаллы. Растворим в 96 % спирте.

Сульфатная зола (2.4.14): не более 0,02 %.

Количественное определение. 1,200 г растворяют в 30 мл воды R, прибавляют 50,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и 5 мл азотной кислоты разведённой R. Титруют избыток серебра нитрата 0,1 М раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 2 мл железа (III) аммония сульфата раствора R2.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствуют 36,94 мг  $C_{16}H_{36}IN$ .

**Тетрабутиламмониягидроксида раствор(400 г/л)** [Tetrabutylammonium hydroxide solution (400 g/l)]. 1087802.

Раствор, содержащий 400 г/л  $C_{16}H_{37}NO$  (М.м. 259,5). приготовленный разведением реактива соответствующей степени чистоты.

**Тетрабутиламмониядигидрофосфат** [Tetrabutylammonium dihydrogen phosphate].  $C_{16}H_{38}NO_4P$ . (М.м. 339,5). 1087600. [CAS: 5574-97-0].

Белый или практически белый порошок, гигроскопичен.

pH (2.2.3). Около 7,5. Измеряют показатель pH раствора 170 г/л.

Оптическая плотность (2.2.25): Около 0,10. Измеряют оптическую плотность раствора 170 г/л при длине волны 210 нм.

Хранение: в герметичной таре.

**Тетрагексиламмония бромид** [Tetrahexyl ammonium bromide].  $C_{24}H_{52}BrN$ . (М.м. 434,6). 1152500.

[CAS: 4328-13-6]. N,N,N-Тригексилгексан-1-аммония бромид.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, гигроскопичный.

Температура плавления: около 100 °С.

**Тетрагептиламмония бромид** [Tetraheptylammonium bromide].  $C_{28}H_{60}BrN$ . (М.м. 490,7). 1088400.

[CAS: 4368-51-8].

Белый или слегка окрашенный кристаллический порошок или кристаллы.

Температура плавления: от 89 °С до 91 °С.

**Тетрагептиламмония гидросульфат** [Tetraheptylammonium hydrogen sulphate].  $C_{24}H_{53}NO_4S$ .

(М.м. 451,8). 1116300. [CAS: 32503-34-7].

N,N,N-Тригексилгексан-1-аммония гидросульфат.

Белые или практически белые кристаллы.

Температура плавления: от 100 °С до 102 °С.

**Тетрагидропалматин** [Tetrahydropalmatine].  $C_{21}H_{25}NO_4$ . (М.м. 355,4). 1205900. [CAS: 2934-97-6].

(13aRS)-5,8,13,13a-тетрагидро-2,3,9,10-тетраметокси-6H-дibenзо[a,g]хинолизин.

**Тетрагидрофуран** [Tetrahydrofuran].  $C_4H_8O$ .

(М.м. 72,1). 1088500. [CAS: 109-99-9]. Тетраметиленоксид.

Прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,89.

Не перегоняют, если тетрагидрофуран не выдерживает испытание на пероксиды.

**Пероксиды.** 8 мл крахмала раствора с калия йодидом *R* помещают в цилиндр с притёртой пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, заполняют полностью тетрагидрофураном, затем перемешивают и выдерживают в тёмном месте в течение 30 мин. Не должно наблюдаться окрашивания.

Тетрагидрофуран, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Оптическая плотность** (2.2.25): не более 0,70 при 255 нм, 0,10 при 270 нм, 0,01 при 310 нм определяемых с использованием воды *R* в качестве компенсационной жидкости.

**Тетрагидрофуран для хроматографии [Tetrahydrofuran for chromatography].** 1147100.

Соответствует требованиям для Тетрагидрофурана *R* и должен выдерживать следующие дополнительные испытания:

$d_4^{20}$ : 0,8892.

Температура кипения: около 66 °С.

Содержание: не менее 99,8 %  $C_4H_8O$ .

**Тетрадекан [Tetradecane].**  $C_{14}H_{30}$ . (М.м. 198,4). 1088200. [CAS: 629-59-4]. *n*-Тетрадекан.

Содержание: не менее 99,5 % (м/м).

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,76.

$n_D^{20}$ : около 1,429.

Температура кипения: около 252 °С.

Температура плавления: около - 5 °С.

**Тетрадециламмония бромид [Tetradecylammonium bromide].**  $C_{40}H_{84}BrN$ . (М.м. 659). 1088300. [CAS: 14937-42-9]. Тетраakis(децил)аммония бромид.

Белый или слегка окрашенный кристаллический порошок или кристаллы.

Температура плавления: от 88 °С до 89 °С.

**Тетразолиевый синий [Tetrazolium blue].**  $C_{40}H_{32}Cl_2N_8O_2$ . (М.м. 728). 1089000. [CAS: 1871-22-3]. 3,3'-(3,3'-Диметокси[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[2,5-дифенил-2*H*-тетразолий]дихлорид.

Кристаллы жёлтого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и метаноле, практически нерастворим в ацетоне.

Температура плавления: около 245 °С с разложением.

**Тетразолия бромид [Tetrazolium bromide].**  $C_{18}H_{16}BrN_5S$ . (М.м. 414,3). 1152700. [CAS: 298-93-1]. 3-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид. МТТ.

**Тетразолия соль [Tetrazolium salt].**  $C_{20}H_{17}N_5O_6S_2$ . (М.м. 487,5). 1174200. [CAS: 138169-43-4]. 5-(3-Карбоксиметоксифенил)-3-(4,5-диметилтиазолия-2-ил)-2-(4-сульфофенил)-2*H*-тетразолия, внутренняя соль. МТС.

**Тетракоз-15-еновой кислоты метиловый эфир [Tetracos-15-enoic acid methyl ester].**  $C_{25}H_{48}O_2$ . (М.м. 380,7). 1144800. [CAS: 2733-88-2].

15-Тетракозеновой кислоты метиловый эфир. Метил тетракоз-15-еноат. Нервоновой кислоты метиловый эфир.

Содержание: не менее 99,0 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.

Жидкость.

**$\alpha$ -Тетралон [ $\alpha$ -Tetralone].**  $C_{10}H_{10}O$ . (М.м. 146,2). 1171800. [CAS: 529-34-0]. 1-Оксотетралин. 3,4-Дигидро-нафтален-1(2*H*)-он.

Температура кипения: около 115 °С.

Температура плавления: около 5 °С.

**Тетраметиламмония бромид [Tetramethylammonium bromide].**  $C_4H_{12}BrN$ . (М.м. 154,1). 1156600. [CAS: 64-20-0]. *N,N,N*-Триметилметанамина бромид.

Белый или слегка желтые кристаллы, легко растворим в воде.

Температура плавления: около 285 °С, с разложением.

**Тетраметиламмония гидроксид [Tetramethylammonium hydroxide].**  $C_4H_{13}NO \cdot 5H_2O$ . (М.м. 181,2). 1122800. [CAS: 10424-65-4]. Тетраметиламмония гидроксид пентагидрат.

Квалификация – для ВЭЖХ.

**Тетраметиламмония гидроксида раствор [Tetramethylammonium hydroxide solution].** 1088600. [CAS: 75-59-2].

Содержание: не менее 10,0 % (м/м)  $C_4H_{13}NO$ . (М.м. 91,2).

Прозрачная, бесцветная или очень бледно-желтая жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

**Количественное определение.** К 1,000 г прибавляют 50 мл воды *R* и титруют 0,05 *M* раствором серной кислоты, используя в качестве индикатора 0,1 мл метилового красного раствора *R*.

1 мл 0,05 *M* раствора серной кислоты соответствует 9,12 мг  $C_4H_{13}NO$ .

**Тетраметиламмония гидроксида раствор разведенный [Tetramethylammonium hydroxidesolution, dilute].** 1088601.

10 мл тетраметиламмония гидроксида раствора *R* доводят 96 % спиртом, не содержащим альдегидов, *R* до объема 100 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Тетраметиламмония гидросульфат [Tetramethylammonium hydrogen sulphate].**  $C_4H_{13}NO_4S$ . (М.м. 171,2). 1116400. [CAS: 80526-82-5].

Гигроскопичный порошок.

Температура плавления: около 295 °С.

**Тетраметиламмония хлорид [Tetramethylammonium chlorid].**  $C_4H_{12}ClN$ . (М.м. 109,6). 1100400. [CAS: 75-57-0].

Бесцветные кристаллы. Растворим в воде и 96 % спирте.

Температура плавления: около 300 °С с разложением.

**Тетраметилбензидин [Tetramethylbenzidine].**  $C_{16}H_{20}N_2$ . (М.м. 240,3). 1132600. [CAS: 54827-17-7]. 3,3',5,5'-Тетраметилдифенил-4,4'-диамин.

Порошок, практически нерастворим в воде, очень легко растворим в метаноле.

Температура плавления: около 169 °С.

**Тетраметилдиаминодифенилметан [Tetramethyldiaminodiphenylmethane].**  $C_{17}H_{22}N_2$ . (М.м. 254,4). 1088700. [CAS: 101-61-1]. 4,4'-Метиленбис-(*N,N*-диметиланилин).

Кристаллы от белого до голубовато-белого цвета или листочки. Практически нерастворим в воде, мало растворим в 96 % спирте, растворим в минеральных кислотах.

Температура плавления: около 90 °С.

**Тетраметилдиаминодифенилметана реактив [Tetramethyldiaminodiphenylmethane reagent].** 1088701.

Раствор А. 2,5 г тетраметилдиаминодифенилметана *R* растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной *R* и прибавляют 50 мл воды *R*.

Раствор В. 5 г калия йодида *R* растворяют в 100 мл воды *R*.

Раствор С. 0,30 г нингидрина *R* растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной *R* и прибавляют 90 мл воды *R*.

Растворы А и В смешивают, к полученному раствору прибавляют 1,5 мл раствора С.

**Тетраметилсилан [Tetramethylsilane].**  $C_4H_{12}Si$ . (М.м. 88,2). 1088900. [CAS: 75-76-3]. TMS.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне и 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,64.

$n_D^{20}$ : около 1,358.

Температура кипения: около 26 °С.

Тетраметилсилан, используемый в спектроскопии ядерного магнитного резонанса, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

В спектре ЯМР примерно 10 % (об/об) раствора тетраметилсилана в дейтерированном хлороформе *R* интенсивность любого постороннего сигнала, за исключением тех, которые соответствуют вращению боковых связей и хлороформу, не должна превышать интенсивности боковых линий C-13, расположенных на расстоянии 59,1 Гц по обе стороны основного сигнала тетраметилсилана.

**Тетраметилэтилендиамин [Tetramethylethylenediamine].**  $C_6H_{16}N_2$ . (М.м. 116,2). 1088800. [CAS: 110-18-9]. *N,N,N',N'*-Тетраметилэтилендиамин.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,78.

$n_D^{20}$ : около 1,418.

Температура кипения: около 121 °С.

**Тетрандрин [Tetrandrine].**  $C_{38}H_{42}N_2O_6$ . (М.м. 623). 1178500. [CAS: 518-34-3].

**Тетрапропиламмония гидросульфат [Tetrapropylammonium hydrogen sulfate].**  $C_{12}H_{29}NO_4S$ .

(М.м. 283,4). 1191300. [CAS: 56211-70-2]. *N,N,N*-трипропилпропан-1-амино гидросульфат.

Белый или практически белый кристаллический, гигроскопичный порошок.

**Тетрапропиламмония хлорид [Tetrapropylammonium chloride].**  $C_{12}H_{28}ClN$ . (М.м. 221,8). 1151900. [CAS: 5810-42-4].

Белый или практически белый, кристаллический порошок, умеренно растворим в воде.

Температура плавления: около 241 °С.

**Тетрахлорвинфос [Tetrachlorvinphos].**  $C_{10}H_9Cl_4O_4P$ . (М.м. 366,0). 1132500. [CAS: 22248-79-9].

Температура плавления: около 95 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в изооктане).

**Тетрахлорэтан [Tetrachloroethane].**  $C_2H_2Cl_4$ . (М.м. 167,9). 1088000. [CAS: 79-34-5]. 1,1,2,2-Тетрахлорэтан.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,59.

$n_D^{20}$ : около 1,495.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 145 °С до 147 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

**Тетрациклина гидрохлорид [Tetracycline hydrochloride].** 1147000.

См. Тетрациклина гидрохлорид (0210).

**Тетраэтиламмония гидроксида раствор [Tetraethylammonium hydroxide solution].**  $C_8H_{21}NO$ .

(М.м. 147,3). 1100300. [CAS: 77-98-5].

Раствор 200 г/л.

Бесцветная жидкость, является сильной щелочью.

$d_{20}^{20}$ : около 1,01.

$n_D^{20}$ : около 1,372.

Степень чистоты - для ВЭЖХ.

**Тетраэтиламмония гидросульфат [Tetraethylammonium hydrogen sulphate].**  $C_8H_{21}NO_4S$ . (М.м. 227,3). 1116200. [CAS: 16873-13-5].

Гигроскопичный порошок.

Температура плавления: около 245 °С.

**Тетраэтиленпентамин [Tetraethylene pentamine].**  $C_8H_{23}N_5$ . (М.м. 189,3). 1102000. [CAS: 112-57-2]. 3,6,9-Тризаундекан-1,11-диамин.

Бесцветная жидкость. Растворим в ацетоне.

$n_D^{20}$ : около 1,506.

Хранение: в сухом и прохладном месте.

**Тиамазол [Thiamazole].**  $C_4H_6N_2S$ . (М.м. 114,2). 1089400. [CAS: 60-56-0]. Метимазол. 1-Метил-1*H*-имидазол-2-тиол.

Белый или практически белый, кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте и метиленхлориде.

Температура плавления: около 145 °С.

**2-(2-Тиенил)уксусная кислота [2-(2-Thienyl)acetic acid].**  $C_6H_6O_2S$ . (М.м. 142,1). 1089500. [CAS: 1918-77-0].

Порошок коричневого цвета.

Температура плавления: около 65 °С.

**Тимидин [Thymidine].**  $C_{10}H_{14}N_2O_5$ . (М.м. 242,2). 1158900. 1-(2-Дезокси-β-*D*-эритро-пентафуранозил)-5-метилпиримидина-2,4(1*H*,3*H*)-дион.

Игольчатые кристаллы. Растворим в воде, в горячем 96 % безводном спирте и в уксусной кислоте ледяной.

**Тимин [Thymine].**  $C_5H_6N_2O_2$ . (М.м. 126,1). 1090400. [CAS: 65-71-4]. 5-Метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион.

Короткие игольчатые кристаллы или пластинки. Мало растворим в холодной воде, растворим в горячей

воде, растворим в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Тимол [Thymol].** 1090500. [CAS: 89-83-8].

См. Тимол (0791).

*Тимол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Мяты перечной масло* (0405).

*Испытуемый раствор.* 0,1 г тимола растворяют примерно в 10 мл ацетона R.

*Содержание:* не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Тимолового синего раствор [Thymol blue solution].** 1090601.

0,1 г *тимолового синего R* растворяют в смеси 2,15 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта R, доводят объём раствора водой R до 100 мл.

*Испытание на чувствительность.* К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R прибавляют 0,1 мл раствора тимолового синего и 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида; появляется синее окрашивание, которое должно перейти в жёлтое при добавлении не более 0,15 мл 0,02 М раствора хлороводородной кислоты.

*Изменение окраски:* от красной до желтого в интервале pH 1,2-2,8 и от оливково-зелёной до синей в интервале pH 8,0-9,6.

**Тимоловый синий [Thymol blue].** C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>S. (М.м. 466,6). 1090600. [CAS: 76-61-9]. Тимолсульфонфталейн. 4,4'-(3H-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2-изопропил-5-метилфенол) S,S-диоксид.

Кристаллический порошок от коричневатого-зелёного до зеленоватого-синего цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Тимолфталейн [Thymolphthalein].** C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 430,5). 1090700. [CAS: 125-20-2]. 3,3-Бис(4-гидроксис-5-изопропил-2-метилфенил)-3H-изобензофуран-1-он.

Белый или желтовато-белый порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Тимолфталейна раствор [Thymolphthalein solution].** 1090701.

Раствор 1 г/л *тимолфталейна R* в 96 % спирте R.

*Испытание на чувствительность.* К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R прибавляют 0,2 мл раствора тимолфталейна, раствор бесцветный; при добавлении не более 0,05 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должно появиться синее окрашивание раствора.

*Изменение окраски:* от бесцветной до синей в интервале pH 9,3-10,5.

**Тиаоацетамид [Thioacetamide].** C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NS. (М.м. 75,1). 1089600. [CAS: 62-55-5].

Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 113 °С.

**Тиаоацетамид раствор [Thioacetamide solution].** 1089602.

Раствор 40 г/л *тиаоацетамид R*.

**Тиаоацетамид реактив [Thioacetamide reagent].** 1089601.

К 0,2 мл *тиаоацетамид раствора R* прибавляют 1 мл смеси 5 мл воды R, 15 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл глицерина (85 %) R, нагревают на водяной бане в течение 20 сек. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Тиобарбитуровая кислота [Thiobarbituric acid].** C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. (М.м. 144,2). 1111200. [CAS: 504-17-6]. 4,6-Дигидрокси-2-сульфанилпиримидин.

**Тиогликолевая кислота [Thioglycollic acid].** C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. (М.м. 92,1). 1089700. [CAS: 68-11-1]. 2-Меркаптоуксусная кислота.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, растворима в 96 % спирте.

**Тиодиэтиленгликоль [Thiodiethylene glycol].** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S. (М.м. 122,2). 1122900. [CAS: 111-48-8]. Ди(2-гидроксиэтил)сульфид.

Бесцветная или желтая, вязкая жидкость.

*Содержание:* не менее 99,0 %.

*d*<sub>20</sub><sup>20</sup>: около 1,18.

**Тиомалоновая кислота [Thiomalic acid].** C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. (М.м. 150,2). 1161600. [CAS: 70-49-5]. (2R)-2-Сульфанилбутандионовая кислота.

*Температура плавления:* от 150 °С до 152 °С.

**Тиомерсал [Thiomersal].** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>HgNaO<sub>2</sub>S. (М.м. 404,8). 1089800. [CAS: 54-64-8]. Натрия меркуртилат. Натрия 2-[(этилмеркурио)тио]бензоат.

Лёгкий кристаллический порошок желтовато-белого цвета. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

**Тиомочевина [Thiourea].** CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S. (М.м. 76,1). 1089900. [CAS: 62-56-6].

Кристаллический порошок или кристаллы белого или практически белого цвета. Растворима в воде и 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 178 °С.

**Тирамин [Tyramine].** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO. (М.м. 137,2). 1117600. [CAS: 51-67-2]. 4-(2-Аминоэтил)фенол.

Кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в горячем безводном спирте.

*Температура плавления:* от 164 °С до 165 °С.

**Тирозин [Tyrosine].** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. (М.м. 181,2). 1094800. [CAS: 60-18-4]. 2-Амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета, или бесцветные, или белые, или практически белые кристаллы. Мало растворим в воде. Практически нерастворим в ацетоне и безводном спирте. Растворим в хлороводородной кислоте разведенной и растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Титан [Titanium].** Ti. (А.м. 47,88). 1091000. [CAS: 7440-32-6].

*Содержание:* не менее 99 %.

Металлический порошок или тонкая проволока (диаметром не более 0,5 мм) или губка.

*Температура плавления:* около 1668 °С.

*Плотность:* около 4,507 г/см<sup>3</sup>.

**Титана (III) хлорид [Titanium trichloride].** TiCl<sub>3</sub>. (М.м. 154,3). 1091200. [CAS: 7705-07-9]. Титана трихлорид.

Кристаллы красновато-фиолетового цвета, расплывающиеся на воздухе. Растворим в воде и 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 440 °С.

*Хранение:* в герметичной таре.

**Титана (III) хлорида и серной кислоты реактив [Titanium trichloride-sulphuric acid reagent].** 1091202.

20 мл *титана (III) хлорида раствора R* осторожно смешивают с 13 мл *серной кислоты R*, прибавляют достаточное количество *водорода пероксида раствора концентрированного R* до получения жёлтого окрашивания, нагревают до начала выделения белых паров и охлаждают. Разводят *водой R*, повторяют выпаривание и прибавление *воды R* до получения бесцветного раствора, доводят объём раствора *водой R* до 100 мл.

**Титана (III) хлорида раствор [Titanium trichloride solution].** 1091201.

Раствор 150 г/л *титана трихлорид R* в хлороводородной кислоты (100 г/л HCl).

$d_{20}^{20}$ : около 1,19.

**Титана диоксид [Titanium dioxide].** 1117900. [CAS: 13463-67-7].

См. *Титана диоксид (0150)*.

**Титанового жёлтого бумага [Titan yellow paper].** 1090901.

Полоски фильтровальной бумаги погружают в *титанового жёлтого раствора R*, выдерживают несколько минут и сушат при комнатной температуре.

**Титанового жёлтого раствор [Titan yellow solution].** 1090902.

Раствор 0,5 г/л *титанового жёлтого R*.

*Испытание на чувствительность.* К 10 мл *воды R* прибавляют 0,1 мл раствора титанового жёлтого, 0,2 мл *магния эталонного раствора (10 ppm Mg) R* и 1,0 мл 1 М *раствора натрия гидроксида*. Полученный раствор сравнивают с эталонным раствором, приготовленным таким же образом, за исключением магния, должно наблюдаться отчетливое розовое окрашивание.

**Титановый жёлтый [Titan yellow].** C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>4</sub>. (М.м. 696). 1090900. [CAS: 1829-00-1].

Показатель Шульца № 280.

Цветовой показатель № 19540.

Тиазоловый жёлтый. Динатрия 2,2'-[(1-триазен-1,3-диил)ди-4,1-фенилен]бис-[6-метилбензотиазол-7-сульфонат].

Порошок желтовато-коричневого цвета. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

**Тифанеосид [Typhaneoside].** C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>20</sub>. (М.м. 771). 1206000. [CAS: 104472-68-6]. 3-[6-Деокси-α-L-маннопиранозил-(1→2)-[6-деокси-α-L-маннопиранозил-(1→6)]-

β-D-глюкопиранозилокси]-5,7-дигидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он.

**Тканевого фактора человека раствор [Human tissue factor solution].** 1186100.

Раствор, содержащий тканевой фактор человека (который может быть получен по технологии рекомбинантной ДНК), смешанный с фосфолипидами и кальциевыми буферами. Могут быть добавлены подходящие стабилизаторы.

**Тозиларгинина метилового эфира гидрохлорид [Tosylarginine methyl ester hydrochloride].** C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. (М.м. 378,9). 1092000. [CAS: 1784-03-8].

*N*-Тозил-L-аргинин метилового эфира гидрохлорид. Метил (S)-5-гуанидино-2-(4-метилбензолсульфонамидо) валерата гидрохлорид.

$[\alpha]_D^{20}$ : от -12° до -16°. Определение проводят, используя раствор 40 г/л.

*Температура плавления:* около 145 °С.

**Тозиларгинина метилового эфира гидрохлорида раствор [Tosylarginine methyl ester hydrochloride solution].** 1092001.

К 98,5 мг *тозиларгинина метилового эфира гидрохлорида R* прибавляют 5 мл *буферного раствора трис(гидроксиметил)аминометана pH 8,1 R*, встряхивают до растворения, прибавляют 2,5 мл *метилового красного смешанного раствора R* и доводят объём раствора *водой R* до 25,0 мл.

**Тозил-лизил-хлорметана гидрохлорид [Tosyl-lysyl-chloromethane hydrochloride].** C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. (М.м. 369,3). 1092100. [CAS: 4238-41-9].

*N*-Тозил-L-лизил-хлорметана гидрохлорид. (3S)-7-Амино-1-хлор-3-(4-метилбензолсульфонамидо)гептан-2-онгидрохлорид.

$[\alpha]_D^{20}$ : от -7° до -9°. Определение проводят, используя раствор 20 г/л.

*Температура плавления:* около 155 °С с разложением.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ : от 310 до 340. Определение проводят при длине волны 230 нм, используя в *воде R*.

**Тозилфенилаланилхлорметан [Tosylphenylalanyl-chloromethane].** C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>S. (М.м. 351,9). 1092200. [CAS: 402-71-1]. *N*-Тозил-L-фенилаланилхлорметан.

$[\alpha]_D^{20}$ : от -85° до -89°. Определение проводят, используя раствор 10 г/л в 96 % *спирте R*.

*Температура плавления:* около 105 °С.

$A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ : от 290 до 320. Определение проводят при длине волны 228,5 нм в 96 % *спирте R*.

**α-Токоферилацетат [α-Tocopheryl acetate].** 1152400. [CAS: 7695-91-2].

См. *all-rac-α-Токоферилацетат (0439)*.

**α-Токоферол [α-Tocopherol].** 1152300. [CAS: 10191-41-0].

См. *all-rac-α-Токоферол (0692)*.

**Токсафен [Toxaphene].** 1132800. [CAS: 8001-35-2].

Смесь полихлорированных производных.

*Температура плавления:* от 65 °С до 90 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в изооктане).

**о-Толидин [o-Tolidine].**  $C_{14}H_{16}N_2$ . (М.м. 212,3). 1123000. [CAS: 119-93-7]. 3,3'-Диметилбензидин.

Содержание: не менее 97,0 %.

Кристаллический порошок светло-коричневого цвета.

Температура плавления: около 130 °С.

**о-Толидина раствор [o-Tolidine solution].** 1123001.

0,16 г о-толидина R растворяют в 30,0 мл уксусной кислоты ледяной R, прибавляют 1,0 г калия йодида R и доводят объём раствора водой R до 500,0 мл.

**о-Толуидин [o-Toluidine].**  $C_7H_9N$ . (М.м. 107,2). 1091700. [CAS: 95-53-4]. 2-Метиланилин.

Жидкость бледно-жёлтого цвета, под действием воздуха и света становится красновато-коричневой. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и разведенных кислотах.

$d_{20}^{20}$ : около 1,01.

$n_D^{20}$ : около 1,569.

Температура кипения: около 200 °С.

Хранение: в герметичной таре, в защищённом от света месте.

**о-Толуидина гидрохлорид [o-Toluidine hydrochloride].**  $C_7H_{10}ClN$ . (М.м. 143,6). 1117300. [CAS: 636-21-5].

2-Метиланилина гидрохлорид. 2-Метилбензоламина гидрохлорид.

Содержание: не менее 98,0 %.

Температура плавления: от 215 °С до 217 °С.

**о-Толуолсульфонамид [o-Toluenesulphonamide].**  $C_7H_9NO_2S$ . (М.м. 171,2). 1091400. [CAS: 88-19-7].

2-Метилбензолсульфонамид.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 156 °С.

**п-Толуидин [p-Toluidine].**  $C_7H_9N$ . (М.м. 107,2). 1091800. [CAS: 106-49-0]. 4-Метиланилин.

Блестящие пластинки или хлопья. Мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне и 96 % спирте.

Температура плавления: около 44 °С.

**п-Толуолсульфонамид [p-Toluenesulfonamide].** 1091500. [CAS: 70-55-3]

См. Толуолсульфонамид R.

**Толуидиновый синий [Toluidine blue].**  $C_{15}H_{16}ClN_3S$ . (М.м. 305,8). 1091900. [CAS: 92-31-9].

Показатель Шульца № 1041.

Цветовой показатель № 52040.

Толуидиновый синий О. 3-Амино-7-диметиламино-2-метилфенотиазин-5-ия хлорид.

Порошок темно-зелёного цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Толуол [Toluene].**  $C_7H_8$ . (М.м. 92,1). 1091300. [CAS: 108-88-3]. Метилбензол.

Прозрачная, бесцветная, легковоспламеняющаяся жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 0,865 до 0,870.

Температура кипения: около 110 °С.

**Толуол, не содержащий серы [Toluene, sulphur free].** 1091301.

Должен выдерживать требования для толуола R и следующее дополнительное испытание.

Серосодержащие соединения. К 10 мл толуола прибавляют 1 мл безводного спирта R, 3 мл калия плюмбита раствора R и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Через 5 мин водный слой не должен потемнеть.

Вещества, родственные тиофену. 2 мл толуола встряхивают с 5 мл реактива изатина R в течение 5 мин и оставляют на 15 мин; в нижнем слое не должно наблюдаться синее окрашивание.

**Толуолсульфонамид [Toluenesulphonamide].**  $C_7H_9NO_2S$ . (М.м. 171,2). 1091500. [CAS: 70-55-3].

4-Метилбензолсульфонамид. п-Толуолсульфонамид.

Содержание: не менее 99,0 %.

Белый или практически белый кристаллический порошок, растворим в воде и в 96 % спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 136 °С.

**Толуолсульфонилмочевина [Toluenesulfonylurea].**  $C_8H_{10}N_2O_3S$ . (М.м. 214,2). 1177000. [CAS: 1694-06-0].

4-Метилбензолсульфонилмочевина. п-Толуолсульфонилмочевина. (4-Метилфенил)сульфонилмочевина.

Белый или практически белый кристаллический порошок.

Температура плавления: от 196 °С до 198 °С.

**Толуолсульфоновая кислота [Toluenesulphonic acid].**  $C_7H_8O_3S \cdot H_2O$ . (М.м. 190,2). 1091600. [CAS: 6192-52-5]. 4-Метилбензолсульфоновая кислота.

Содержание: не менее 87,0 %  $C_7H_8O_3S$ .

Кристаллический порошок или кристаллы белого или практически белого цвета. Легко растворима в воде, растворима 96 % спирте.

**Трагакант [Tragacanth].** 1092300. [CAS: 9000-65-1].

См. Трагакант (0532).

**транс-2-Метоксикоричный альдегид [trans-2-Methoxycinnamaldehyde].**  $C_{10}H_{10}O_2$ . (М.м. 162,2). 1129500. [CAS: 60125-24-8].

Температура плавления: 44 °С до 46 °С.

транс-2-Метоксикоричный альдегид, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Кассии масло (1496).

Содержание: не менее 96,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**транс-Коричная кислота [trans-Cinnamic acid].**  $C_9H_8O_2$ . (М.м. 148,2). 1159200. [CAS: 140-10-3]. транс-3-фенилакриловая кислота. (2E)-3-Фенилпроп-2-еновая кислота.

Бесцветные кристаллы, очень мало растворима в воде. Легко растворима в 96 % спирте.

Температура плавления: 133 °С.

**транс-Коричный альдегид [trans-Cinnamic aldehyde].**  $C_9H_8O$ . (М.м. 132,2). 1124600. [CAS: 14371-10-9]. (E)-3-Фенилпроп-2-еналь.

*транс-Коричный альдегид, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Масло кассии* (1496).

*Содержание:* не менее 99,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**транс-Неролидол [trans-Nerolidol].**  $C_{15}H_{26}O$ . (М.м. 222,4). 1107900. [CAS: 40716-66-3]. 3,7,11-Триметилдодека-1,6,10-триен-3-ол.

Жидкость слегка желтого цвета с легким запахом лилии или ландыша. Практически нерастворим в воде и глицерине, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,876.

$n_D^{20}$ : около 1,479.

Температура кипения<sub>12</sub>: от 145 °C до 146 °C.

*транс-Неролидол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Нероли масло* (1175).

*Испытуемый раствор.* Испытуемое вещество.

*Содержание:* не менее 90,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**транс-Терпин [trans-Terpin].**  $C_{10}H_{20}O_2$ . (М.м. 172,3). 1205800. [CAS: 565-50-4]. (1*r*,4*r*)-4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1-метилциклогексан-1-ол. *n*-ментан-1,8-диол.

Температура плавления: 116 °C.

**трет-Бутил метиловый эфир [tert-Butyl methyl ether].** 1013900. [CAS: 1634-04-4].

См. 1,1-Диметилэтил метиловый эфир *R*.

**трет-Бутиламин [tert-Butylamine].** 1100900. [CAS: 75-64-9].

См. 1,1-диметилэтиламин *R*.

**трет-Бутилгидроксипероксид [tert-Butylhydroperoxide].**  $C_4H_{10}O_2$ . (М.м. 90,1). 1118000. [CAS: 75-91-2]. 1,1-Диметилэтилгидроксипероксид.

Легковоспламеняющаяся жидкость. Растворим в органических растворителях.

$d_{20}^{20}$ : 0,898.

$n_D^{20}$ : 1,401.

Температура кипения: 35 °C.

**трет-Пентиловый спирт [tert-Pentyl alcohol].**  $C_5H_{12}O$ . (М.м. 88,1). 1062700. [CAS: 75-85-4]. *трет*-Амиловый спирт. 2-Метил-2-бутанол.

Летучая легковоспламеняющаяся жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, эфиром и глицерином.

$d_{20}^{20}$ : около 0,81.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 100 °C до 104 °C; должно перегоняться не менее 95 %.

Хранение: в защищенном от света месте.

**Треонин [Threonine].** 1090000. [CAS: 72-19-5].

См. Треонин (1049).

**Триамцинолона ацетонид [Triamcinolone acetone].** 1133100. [CAS: 76-25-5].

См. Триамцинолона ацетонид (0533).

**Триамцинолон [Triamcinolone].**  $C_{21}H_{27}FO_6$ . (М.м. 394,4). 1111300. [CAS: 124-94-7]. 9-Фтор-11β,16α,17,21-тетрагидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Кристаллический порошок.

Температура плавления: от 262 °C до 263 °C.

**Триацетин [Triacetin].**  $C_9H_{14}O_6$ . (М.м. 218,2). 1092400. [CAS: 102-76-1]. Пропан-1,2,3-триилтриацетат. Глицерин триацетат.

Практически прозрачная, бесцветная или желтоватого цвета жидкость. Растворим в воде, смешивается 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,16.

$n_D^{20}$ : около 1,43.

Температура кипения: около 260 °C.

**Трибромфенол [Tribromophenol].**  $C_6H_3Br_3O$ . (М.м. 330,8). 1165300. [CAS: 118-79-6]. 2,4,6-Трибромфенол.

**Трибутилфосфат [Tributyl phosphate].**  $C_{12}H_{27}O_4P$ . (М.м. 266,3). 1179900. [CAS: 126-73-8]. Трибутоксифосфина оксид. Трибутоксифосфана оксид.

Бесцветная жидкость, мало растворима в воде, растворим в обычных органических растворителях.

$d_{25}^{25}$ : около 0,976.

$n_D^{20}$ : около 1,422.

Температура кипения: около 289 °C, с разложением.

**Трибутилфосфин [Tributylphosphine].**  $C_{12}H_{27}P$ . (М.м. 202,3). 1187100. [CAS: 998-40-3].

Прозрачная бесцветная жидкость.

Температура кипения: около 240 °C.

Температура плавления: около - 60 °C.

**Трибутилцитрат [Tributylcitrate].**  $C_{18}H_{32}O_7$ . (М.м. 360,4). 1152800. [CAS: 77-94-1]. Трибутил-2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат.

$d_4^{20}$ : около 1,043.

$n_D^{20}$ : около 1,445.

**Триглицин [Triglycine].**  $C_6H_{11}N_3O_4$ . (М.м. 189,2). 1192600. [CAS: 556-33-2]. 2-[[2-[(2-Аминоацетил)амино]-ацетил]амино]уксусная кислота. Глицилглицилглицин.

**Тригонелина гидрохлорид [Trigonelline hydrochloride].**  $C_7H_8ClNO_2$ . (М.м. 173,6). 1117400.

[CAS: 6138-41-6]. 3-Карбокси-1-метилпиридиния хлорид. Никотиновой кислоты *N*-метилбетаина гидрохлорид.

Кристаллический порошок, очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: около 258 °C.

**Тридециловый спирт [Tridecyl alcohol].**  $C_{13}H_{28}O$ . (М.м. 200,4). 1192500. [CAS: 112-70-9]. Тридеканол.

**Тридокозагексаеноин [Tridocosahexaenoin].**  $C_{69}H_{98}O_6$ . (М.м. 1023,5). 1144900. [CAS: 124596-98-1]. Триглицерид докозагексаеновой кислоты (C22:6). Глицерина тридокозагексаеноат. Пропан-1,2,3-триола три-(*all-Z*)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеноат.

Реактив, производимый Nu-Chek Prep, Inc. считается пригодным.

**2,4,6-Тринитробензолсульфоновая кислота**  
[2,4,6-Trinitrobenzene sulphonic acid].  $C_6H_3N_3O_9S \cdot 3H_2O$ . (М.м. 347,2). 1117500. [CAS: 2508-19-2].

Белый или практически белый, кристаллический порошок, растворим в воде.

Температура плавления: 190 °С до 195 °С.

**Трикозан [Tricosane]**.  $C_{23}H_{48}$ . (М.м. 324,6). 1092800. [CAS: 638-67-5].

Кристаллы белого или практически белого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим и гексане.

Температура плавления: около 48 °С.

**1,2,4-Триметилбензол [1,2,4-Trimethylbenzene]**.  $C_9H_{12}$ . (М.м. 120,2). 1188600. [CAS: 95-63-6].

**Триметилолова хлорид [Trimethyltin chloride]**.  $C_3H_9ClSn$ . (М.м. 199,3). 1170900. [CAS: 1066-45-1]. Хлоротриметилстаннат.

**Триметилпентан [Trimethylpentane]**.  $C_8H_{18}$ . (М.м. 114,2). 1093400. [CAS: 540-84-1]. Изооктан. 2,2,4-Триметилпентан.

Бесцветная, легковоспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в безводном спирте.

$d_{20}^{20}$ : от 0,691 до 0,696.

$n_D^{20}$ : от 1,391 до 1,393.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 98 °С до 100 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Триметилпентан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,01 от 250 нм до 420 нм, определяемых с использованием воды R в качестве компенсационной жидкости.

**Триметилпентан R1 [Trimethylpentane R1]**. 1093401.

Должен выдерживать требования для триметилпентана R со следующим изменением.

Оптическая плотность (2.2.25). Не более 0,07. Определение проводят в области длин волн от 220 нм до 360 нм, используя в качестве раствора сравнения воду R.

**Триметилпентан для хроматографии [Trimethylpentane for chromatography]**. 1093402.

Соответствует требованиям для триметилпентана R и должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Остаток после выпаривания: не более 2 мг/л.

**N-Триметилсилилимидазол [N-Trimethylsilylimidazole]**.  $C_6H_{12}N_2Si$ . (М.м. 140,3). 1100500. [CAS: 18156-74-6]. 1-Триметилсилилимидазол.

Бесцветная, гигроскопичная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,96.

$n_D^{20}$ : около 1,48.

Хранение: в герметичной таре.

**Триметилсульфония гидроксид [Trimethylsulfonium hydroxide]**.  $C_3H_{10}OS$ . (М.м. 94,2). 1145000. [CAS: 17287-03-5].

$d_4^{20}$ : около 0,81.

**Триолеин [Triolein]**.  $C_{57}H_{104}O_6$ . (М.м. 885,4). 1168200. [CAS: 122-32-7]. Пропан-1,2,3-триола трис(9Z)-октадец-9-еноат]. sn-Глицерилтриолеат. Глицерола триолеат. Олеилтриглицерид.

Содержание: не менее 99,0 %.

**Трипсин [Trypsin]**. 1094500. [CAS: 9002-07-7].

Протеолитический фермент, полученный активацией трипсиногена, извлечённого из бычьей поджелудочной железы (*Bos taurus* L.).

Кристаллический или аморфный порошок белого или практически белого цвета. Умеренно растворим в воде.

**Трипсин для пептидного картирования [Trypsin for peptide mapping]**. 1094600. [CAS: 9002-07-7].

Трипсин высокой чистоты, обработанный с целью повышения химотрипсиновой активности.

**Триптофан [Tryptophan]**.  $C_{11}H_{12}N_2O_2$ . (М.м. 204,2). 1094700. [CAS: 73-22-3].

Кристаллический порошок от белого до желтовато-белого цвета или бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$ : около - 30°. Определение проводят, используя раствор 10 г/л.

**Трис(гидроксиметил)аминометан [Tris(hydroxymethyl)aminomethane]**. 1094200. [CAS: 77-86-1].

См. Трометамол (1053).

**Трис(гидроксиметил)аминометана раствор [Tris(hydroxymethyl)aminomethane solution]**. 1094201.

Раствор трис(гидроксиметил)аминометана R содержит эквивалент 24,22 г  $C_4H_{11}NO_3$ , в 1000,0 мл.

**Трис(гидроксиметил)аминометана раствор R1 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane solution R1]**. 1094202.

60,6 мг трис(гидроксиметил)аминометана R и 0,234 г натрия хлорида R растворяют в воде R и доводят до 100 мл тем же растворителем.

Хранение: при температуре от 2 °С до 8 °С; используют в течение 3 суток с момента приготовления.

**Трис[2,4-ди(1,1-диметилэтил)фенил] фосфит [Tris[2,4-di(1,1-dimethylethyl)phenyl] phosphite]**.

$C_{42}H_{63}O_3P$ . (М.м. 647). 1094100. [CAS: 31570-04-4].

Белый или практически белый порошок.

Температура плавления: от 182 °С до 186 °С.

**1,3,5-Трис[3,5-ди(1,1-диметилэтил)-4-гидроксibenзил]-2,4,6(1H,3H,5H)-трион [1,3,5-Tris[3,5-di(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxybenzyl]-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione]**.  $C_{48}H_{69}O_6N_3$ . (М.м. 784,1). 1094000. [CAS: 27676-62-6].

Белый или практически белый кристаллический порошок.

Температура плавления: от 218 °С до 222 °С.

**Трисцианоэтоксипропан [Triscyanoethoxypropane]**.  $C_{12}H_{17}N_3O$ . (М.м. 251,3). 1093900. 1,2,3-Трис(2-цианоэтокси)пропан.

Вязкая жидкость коричнево-жёлтого цвета. Растворим в метаноле. Используют в качестве неподвижной фазы в газовой хроматографии.

$d_{20}^{20}$ : около 1,11.



Вязкость (2.2.9): около 172 мПа·сек.

**Трифенилметанол [Triphenylmethanol].**  $C_{19}H_{16}O$ . (М.м. 260,3). 1093700. [CAS: 76-84-6]. Трифенилкарбиол.

Бесцветные кристаллы. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

**Трифенилтетразолия хлорид [Triphenyltetrazolium chloride].**  $C_{19}H_{15}ClN_4$ . (М.м. 334,8). 1093800. [CAS: 298-96-4]. 2,3,5-Трифенил-2H-тетразол-3-ия хлорид.

Порошок бледно-жёлтого или тускло-жёлтого цвета. Растворим в воде, ацетоне и 96 % спирте.

Температура плавления: около 240 °С с разложением.

Хранение: в защищённом от света месте.

**3-Трифторметиланилин [3-Trifluoromethylaniline].**  $C_7H_6F_3N$ . (М.м. 161,1). 1171900. [CAS: 98-16-8]. 3-(Трифторметил)анилин.  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Трифторо-*m*-толуидин. 3-(Трифторметил)бензоламин.

Бесцветная жидкость.

Плотность: 1,30 г/см<sup>3</sup> (20 °С).

**4-Трифторметилфенол [4-Trifluoromethylphenol].**  $C_7H_5F_3O$ . (М.м. 162,1). 1161700. [CAS: 402-45-9].

Белое или светло-жёлтое, кристаллическое твердое вещество или порошок.

Температура плавления: около 46 °С.

**Трифлумурон [Triflumuron].**  $C_{15}H_{10}ClF_3N_2O_3$ . (М.м. 358,7). 1180800. [CAS: 64628-44-0]. 1-(2-Хлорбензоил)-3-(4-трифлуморометоксифенил) мочевины.

Белый или практически белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, умеренно растворим в ацетоне и метилхлориде.

**Трифторуксусная кислота [Trifluoroacetic acid].**  $C_2HF_3O_2$ . (М.м. 114,0). 1093200. [CAS: 76-05-1].

Содержание: не менее 99 %.

Жидкость, смешивается с ацетоном, 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,53.

Температура кипения: около 72 °С.

Используют квалификацию, пригодную для определения последовательности аминокислотных остатков в белках.

Хранение: в герметичной таре.

**Трифторуксусный ангидрид [Trifluoroacetic anhydride].**  $C_4F_6O_3$ . (М.м. 210,0). 1093300. [CAS: 407-25-0].

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 1,5.

**1,1,1-Трихлорэтан [1,1,1-Trichloroethane].**  $C_2H_3Cl_3$ . (М.м. 133,4). 1092600. [CAS: 71-55-6]. Метилхлороформ.

Невоспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и метаноле.

$d_{20}^{20}$ : около 1,34.

$n_D^{20}$ : около 1,438.

Температура кипения: около 74 °С.

**Трихлортрифторэтан [Trichlorotrifluoroethane].**  $C_2Cl_3F_3$ . (М.м. 187,4). 1092700. [CAS: 76-13-1]. 1,1,2-Трихлор-1,2,2-трифторэтан.

Бесцветная, летучая жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с ацетоном.

$d_{20}^{20}$ : около 1,58.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 47 °С до 48 °С; должно перегоняться не менее 98 %.

**Трихлоруксусная кислота [Trichloroacetic acid].**  $C_2HCl_3O_2$ . (М.м. 163,4). 1092500. [CAS: 76-03-9].

Бесцветные кристаллы или кристаллическая масса. Очень легко расплывается на воздухе, очень легко растворима в воде и 96 % спирте.

Хранение: в герметичной таре.

**Трихлоруксусной кислоты раствор [Trichloroacetic acid solution].** 1092501.

40,0 г трихлоруксусной кислоты растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Концентрацию определяют титрованием 0,1 *M* раствором натрия гидроксида и при необходимости доводят до концентрации (40 ± 1) г/л.

**Трихлорэтилен [Trichloroethylene].**  $C_2HCl_3$ . (М.м. 131,4). 1102100. [CAS: 79-01-6].

Бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,46.

$n_D^{20}$ : около 1,477.

**Трицин [Tricine].**  $C_6H_{13}NO_5$ . (М.м. 179,2). 1138900. [CAS: 5704-04-1]. *N*-[2-Гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]глицин.

Используют реактив со степенью чистоты для электрофореза.

Температура плавления: около 183 °С.

**Триэтаноламин [Triethanolamine].** 1092900. [CAS: 102-71-6].

См. Троламин (1577).

**Триэтиламин R1 [Triethylamine R1].**  $C_6H_{15}N$ . (М.м. 101,2). 1093001. [CAS: 121-44-8]. *N,N*-Диэтилэтанамин.

Соответствует требованиям к триэтилмину *R* и должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Содержание: не менее 99,5 %, определяемое методом газовой хроматографии.

Вода: не более 0,1 %.

Используют свежеперегранным или из только что открытой тары.

**Триэтиламин R2 [Triethylamine R2].**  $C_6H_{15}N$ . (М.м. 101,2). 1093002. [CAS: 121-44-8]. *N,N*-Диэтилэтанамин.

Соответствует требованиям к триэтилмину *R* и должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Содержание: не менее 99,5 %, определяемое методом газовой хроматографии.

Вода: не более 0,2 %.

Подходит для градиентного элюирования в жидкостной хроматографии.

Используют свежеперегранным или из только что открытой тары.

**Триэтиламин [Triethylamine].**  $C_6H_{15}N$ . (М.м. 101,2). 1093000. [CAS: 121-44-8]. *N,N*-Диэтилэтанамин.

Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде при температуре ниже 18,7 °С, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,727.

$n_D^{20}$ : около 1,401.

Температура кипения: около 90 °С.

**Триэтилендиамин [Triethylenediamine].**  $C_6H_{12}N_2$ . (М.м. 112,2). 1093100. 1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан.

Кристаллы, очень гигроскопичны. Легко сублимируется при комнатной температуре. Легко растворяется в воде, ацетоне и безводном спирте.

Температура кипения: около 174 °С.

Температура плавления: около 158 °С.

Хранение: в герметичной таре.

**Триэтилфосфонформат [Triethyl phosphonoforate].**  $C_7H_{15}O_5P$ . (М.м. 210,2). 1132900. [CAS: 1474-78-8].

Этил (диэтоксифосфорил)формат.

Бесцветная жидкость.

Температура кипения<sub>12 мм</sub>: около 135 °С.

**Троксерутин [Troxeerutin].**  $C_{33}H_{42}O_{19}$ . (М.м. 743). 1160300. [CAS: 7085-55-4]. Тригидроксиэтилрутин. 3',4',7-Трис[*O*-(2-гидроксиэтил)]рутин. 2-[3,4-Бис(2-гидроксиэтокси)фенил]-3-[[6-*O*-(6-дезоксид- $\alpha$ -L-маннопиранозил)- $\beta$ -D-глюкопиранозил]окси]-5-гидрокси-7-(2-гидроксиэтокси)-4*H*-1-бензопиран-4-он.

Температура плавления: 168 °С до 176 °С.

**Тромбин бычий [Thrombin, bovine].** 1090200. [CAS: 9002-04-4].

Ферментный препарат, полученный из бычьей плазмы крови, превращающий фибриноген в фибрин.

Порошок желтовато-белого цвета.

Хранение: при температуре не выше 0 °С.

**Тромбин человеческий [Thrombin, human].** 1090100. [CAS: 9002-04-4].

Сухой тромбин человеческий. Ферментный препарат, превращающий фибриноген человеческий в фибрин. Получают из человеческой жидкой плазмы путём осаждения подходящими солями и органическими растворителями в условиях контроля pH, ионной силы и температуры.

Порошок желтовато-белого цвета. Легко растворим в растворе 9 г/л натрия хлорида с образованием мутного бледно-жёлтого окрашивания.

Хранение: в запаянной в атмосфере азота, стеклянной таре, при температуре не выше 25 °С.

**Тромбина человека раствор [Thrombin solution, human].** 1090101.

Тромбин человека *R* растворяют, как указано производителем и разводят буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-натрия хлорида pH 7,4 *R* до концентрации 5 МЕ/мл.

**Тромбина человека раствор R1 [Thrombin solution, human R1].** 1090102.

Тромбин человека *R* растворяют, как указано производителем, и разводят фосфатным буферным раствором pH 6,5 *R* до концентрации 2,5 МЕ/мл.

**Тромбина человека раствор R2 [Thrombin solution, human R2].** 1090103.

Тромбин человека *R* растворяют, как указано производителем и разводят буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA pH 8,4 *R1* до концентрации 5 МЕ/мл.

**Тромбопластин [Thromboplastin].** 1090300.

Препарат, состоящий из мембранного глипотротсина тканевого фактора и фосфолипида, выделенного либо из мозга (обычно кроликов) или человеческой плаценты произведенный с использованием технологий рекомбинантной ДНК с добавлением фосфолипидов. Препарат производится для рутинного анализа для измерения протромбинового времени и может содержать кальций.

**Трометамол [Trometamol].** 1094200. [CAS: 77-86-1].

См: Трис(гидроксиметил)аминометан *R*.

**Троповая кислота [Tropic acid].**  $C_9H_{10}O_3$ . (М.м. 166,17). 1172000. [CAS: 529-64-6]. (2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропановая кислота.

**ТСХ пластинка алюминия оксида G [TLC aluminium oxide G plate].** 1165200.

Металлический, стеклянный или пластиковый носитель, покрытый слоем алюминия оксида (размер частиц от 5 до 40 мкм), содержащий около 10 % кальция сульфата гемигидрата в качестве связующего вещества.

**ТСХ пластинка октадецил силикагелевая [TLC octadecylsilyl silica gel plate].** 1148600.

Металлический, стеклянный или пластиковый носитель, покрытый слоем октадецилсиликагеля. Пластины могут содержать органическое связующее вещество.

**ТСХ пластинка октадецил силикагелевая F<sub>254</sub> [TLC octadecylsilyl silica gel F<sub>254</sub> plate].** 1146600.

Металлический, стеклянный или пластиковый носитель, покрытый слоем октадецилсиликагеля. Содержит флюоресцентную метку с максимумом поглощения в УФ-области спектра при длине волны 254 нм.

**ТСХ пластинка со слоем силикагеля [TLC silica gel plate].** 1116700.

Подложка из стекла, металла или пластика, покрытая слоем силикагеля с подходящей толщиной и размером частиц (обычно от 2 мкм до 10 мкм для пластин с мелким размером частиц (высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВЭТСХ) и от 5 мкм до 40 мкм для обычных ТСХ пластин). При необходимости после названия сорбента указывают размер частиц в испытаниях, где он используется.

Сорбент может содержать связующее органическое вещество.

*Хроматографическая разделяющая способность.*

На пластинку наносят необходимый объём раствора для определения пригодности ТСХ пластинок *R* (10 мкл для обычной пластинки и от 1 мкл до 2 мкл для пластинки с мелким размером частиц). Хроматографируют в системе растворителей метанол *R* – толуол *R* (20:80). Когда фронт растворителей пройдет две трети длины пластинки, она считается пригодной, если на ней видны четыре чётко разделённых пятна: пятно бромкрезолового зелёного с  $R_F$  не более 0,15,

пятно метилового оранжевого с  $R$  в пределах от 0,1 до 0,25, пятно метилового красного с  $R_F$  в пределах от 0,35 до 0,55, пятно Судана красного G с  $R_F$  в пределах от 0,75 до 0,98.

**ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}$  [TLC silica gel  $F_{254}$  plate]. 1116800.**

Должна выдерживать требования для *ТСХ пластинки со слоем силикагеля  $R$*  со следующими изменениями. Содержит флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

**Гашение флуоресценции.** На пластинку наносят в пять точек последовательно возрастающие объёмы от 1 мкл до 10 мкл для обычной *ТСХ пластинки* и от 0,2 мкл до 2 мкл для *ВЭТСХ пластинки* раствора 1 г/л *бензойной кислоты  $R$*  в смеси растворителей *безводный спирт  $R$  – циклогексан  $R$*  (15:85). Хроматографируют в той же смеси растворителей. Когда фронт растворителя пройдет половину длины пластинки, её вынимают из камеры и сушат до испарения растворителей. Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На обычных *ТСХ пластинках* бензойная кислота должна обнаруживаться в виде тёмных пятен на флуоресцирующем фоне примерно на середине хроматограммы на нанесённых количествах 2 мкг и более. На *ВЭТСХ пластинках* бензойная кислота должна обнаруживаться в виде тёмных пятен на флуоресцирующем фоне примерно на середине хроматограммы для нанесённых количеств 0,2 мкг и более.

**ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $G$  [TLC silica gel  $G$  plate]. 1116900.**

Должна выдерживать требования для *ТСХ пластинки со слоем силикагеля  $R$*  со следующим изменением. Содержит кальция сульфат полугидрат в качестве связующего вещества.

**ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $GF_{254}$  [TLC silica gel  $GF_{254}$  plate]. 1117000.**

Должна выдерживать требования для *ТСХ пластинки со слоем силикагеля  $R$*  со следующими изменениями. Содержит кальция сульфат полугидрат в качестве связующего вещества и флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

**Гашение флуоресценции.** Должна выдерживать требования для *ТСХ пластинки со слоем силикагеля  $F_{254}$   $R$* .

**ТСХ пластинка со слоем силикагеля для испытания на аминополиэфиры [TLC silica gel plate for aminopolyether test]. 1117200.**

Погружают *ТСХ пластинку со слоем силикагеля  $R$*  в *йодплатиновый реактив  $R1$*  на 5-10 сек. Сушат при комнатной температуре в течение 12 ч, в защищенном от света месте.

**Хранение:** в защищённом от света месте в открытом контейнере; использовать в течение 30 суток после приготовления.

**ТСХ пластинка со слоем силикагеля для хирального разделения, октадецилсилильная [TLC silica gel plate for chiral separations, octadecylsilyl]. 1117700.**

Металлический, стеклянный или пластиковый носитель, покрытый слоем октадецилсиликагеля, пропитанный ионами  $Cu^{2+}$  и хирально чистым гидроксипропином.

Пластины могут содержать органическое связующее вещество.

**ТСХ пластинка со слоем силикагеля силинизированного [TLC silica gel, silanised plate]. 1117100.**

Подложка из стекла, металла или пластика, покрытая слоем силикагеля силинизированного с подходящей толщиной и размером частиц (обычно от 2 мкм до 10 мкм для пластин с мелким размером частиц, (высокоэффективная тонкослойная хроматография (*ВЭТСХ*)) и от 5 мкм до 40 мкм для обычных *ТСХ пластин*). Если необходимо, размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, где он используется.

Сорбент может содержать связующее органическое вещество.

**Хроматографическая разделяющая способность.** По 0,1 г *метиллаурата  $R$* , *метилмеристата  $R$* , *метилпальмитата  $R$*  и *метилстеарата  $R$*  помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 40 мл *калия гидроксида раствора спиртового  $R$*  и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Охлаждают, раствор помещают в делительную воронку с помощью 100 мл *воды  $R$* , подкисляют *разведённой хлороводородной кислотой  $R$*  до pH от 2 до 3 и встряхивают с тремя порциями, по 10 мл каждая, *метиленхлорида  $R$* . Объединённые метиленхлоридные извлечения сушат над *безводным натрием сульфатом  $R$* , фильтруют и выпаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в 50 мл *метиленхлорида  $R$*  (испытываемый раствор). Определение проводят методом *ТСХ* (2.2.27), используя *ТСХ пластинку со слоем силикагеля силинизированного  $R$* . На пластинку наносят в три точки необходимый объём испытуемого раствора (около 10 мкл для обычной *ТСХ пластинки* и от 1 мкл до 2 мкл для *ВЭТСХ пластинки* с мелким размером частиц). Хроматографируют в системе растворителей *уксусная кислота ледяная  $R$  – вода  $R$  – диоксан  $R$*  (10:25:65). Когда фронт растворителей пройдет две трети длины пластинки, её вынимают из камеры и сушат при температуре 120 °C в течение 30 мин. Пластинку охлаждают, опрыскивают раствором 35 г/л *фосфорномолибденовой кислоты  $R$*  в *2-пропанол  $R$*  и нагревают при температуре 150 °C до появления пятен. Затем пластинку обрабатывают парами аммиака до получения фона белого цвета. Пластинка считается пригодной, если на ней видны четыре чётко разделённых пятна.

**ТСХ пластинка со слоем силикагеля силинизированного  $F_{254}$  [TLC silica gel  $F_{254}$ , silanised plate]. 1117200.**

Должна выдерживать требования для *ТСХ пластинки со слоем силикагеля силинизированного  $R$*  со следующим изменением.

Содержит флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

**ТСХ пластинка целлюлозная [TLC cellulose plate]. 1119100.**

Металлический, стеклянный или пластиковый носитель, покрытый слоем целлюлозы.

**Туйон [Thujone].  $C_{10}H_{16}O$ . (М.м. 152,2). 1116500. [CAS: 546-80-5]. 4-Метил-1-(1-метилэтил)бицикло[3.1.0]гексан-3-он.**

Бесцветная или практически бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и многих других органических растворителях.

**Углеводороды с низким давлением паров (тип L) [Low-vapour-pressure hydrocarbons (type L)]. 1049400.**

Маслянистая масса. Растворимы в бензоле и толуоле.

**Углерод графитированный для хроматографии [Carbon for chromatography, graphitised]. 1015900.**

Углеродные цепочки с длиной цепи более  $C_9$ .

Размер частиц: от 400 мкм до 850 мкм.

Относительная плотность: 0,72.

Удельная площадь поверхности: 10 м<sup>2</sup>/г.

Не применяют при температуре выше 400 °С.

**Углерод графитированный для хроматографии R1 [Carbon for chromatography, graphitised R1]. 1153500.**

Пористые сферические частицы углерода, состоящие из плоских слоев гексагонально-расположенных атомов углерода.

Размер частиц: от 5 мкм до 7 мкм.

Пористость: 0,7 см<sup>3</sup>/г.

**Углерода диоксид [Carbon dioxide]. 1015600.**  
[CAS: 124-38-9].

См. Углерода диоксид (0375).

**Углерода диоксид R1 [Carbon dioxide R1]. CO<sub>2</sub>.**  
(М.м. 44,01). 1015700.

Содержание: не менее 99,995 % (об/об).

Углерода монооксид: не более 5 ppm.

Кислород: не более 25 ppm.

Азота оксид: не более 1 ppm.

**Углерода диоксид R2 [Carbon dioxide R2]. CO<sub>2</sub>.**  
(М.м. 44,01). 1134500. [CAS: 124-38-9].

Содержание: не менее 99 % (об/об).

**Углерода дисульфид [Carbon disulphide]. CS<sub>2</sub>.**  
(М.м. 76,1). 1015800. [CAS: 75-15-0].

Бесцветная или желтоватого цвета легко воспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с безводным спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,26.

Температура кипения: от 46 °С до 47 °С.

**Углерода монооксид [Carbon monoxide]. CO.**  
(М.м. 28,01). 1016000. [CAS: 630-08-0].

Содержание: не менее 99,97 % (об/об).

**Углерода монооксид R1 [Carbon monoxide R1]. CO.**  
(М.м. 28,01). 1134600. [CAS: 630-08-0].

Содержание: не менее 99 % (об/об).

**Углерода тетрахлорид [Carbon tetrachloride]. CCl<sub>4</sub>.**  
(М.м. 153,8). 1016100. [CAS: 56-23-5]. Тетрахлорметан.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 1,595 до 1,598.

Температура кипения: от 76 °С до 77 °С.

**Уголь активированный [Charcoal, activated].**  
1017800. [CAS: 64365-11-3].

См. Уголь активированный (0313).

**Уксусная кислота [Acetic acid]. 1000401.**

Содержание: не менее 290 г/л и не более 310 г/л C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (М.м. 60,1).

30 г уксусной кислоты ледяной R доводят водой R до объема 100 мл.

**Уксусная кислота безводная [Acetic acid, anhydrous]. C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.** (М.м. 60,1). 1000300. [CAS: 64-19-7].

Содержание: не менее 99,6 % (м/м) C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

Бесцветная жидкость или белые блестящие папоротникообразные кристаллы. Легко смешивается или легко растворяется в воде, 96 % спирте, глицерине (85 %) и большинстве жирных и эфирных маслах.

$d_{20}^{20}$ : от 1,052 до 1,053.

Температура кипения: от 117 °С до 119 °С.

Раствор 100 г/л является сильной кислотой (2.2.4).

Раствор 5 г/л уксусной кислоты, нейтрализованный раствором аммиака разведенным R2, даёт реакцию (b) на ацетаты (2.3.1).

Температура затвердевания (2.2.18). Не ниже 15,8 °С.

Вода (2.5.12). Не более 0,4 %. Если содержание воды превышает 0,4 %, прибавляют рассчитанное количество уксусного ангидрида R.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Уксусная кислота ледяная [Acetic acid, glacial].**  
C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 60,1). 1000400. [CAS: 64-19-7].

См. Уксусная кислота ледяная (0590).

**Уксусная кислота разведенная [Acetic acid, dilute].**  
1000402.

Содержание: не менее 115 г/л и не более 125 г/л C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (М.м. 60,1).

12 г уксусной кислоты ледяной R доводят водой R до объема 100 мл.

**Уксусная кислота, разбавленная R1 [Acetic acid, dilute R1]. 1000403.**

Содержание: не менее 57,5 г/л и не более 62,5 г/л (М.м. 60,1).

6 г уксусной кислоты ледяной R доводят водой R до объема 100 мл.

**Уксусного ангидрида – серной кислоты раствор [Acetic anhydride - sulphuric acid solution]. 1000502.**

Осторожно смешивают 5 мл уксусного ангидрида R и 5 мл серной кислоты R. Полученную смесь прибавляют при охлаждении по каплям к 50 мл безводного спирта R.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Уксусного ангидрида раствор R1 [Acetic anhydride solution R1]. 1000501.**

25,0 мл уксусного ангидрида R растворяют в безводном пиридине R доводят тем же растворителем до объема 100,0 мл.

Хранение: защищая от света и воздуха.

**Уксусный ангидрид [Acetic anhydride]. C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>.**  
(М.м. 102,1). 1000500. [CAS: 108-24-7].

Содержание: не менее 97,0 % (м/м) C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>.

Прозрачная бесцветная жидкость.

Температура кипения: от 136 °С до 142 °С.

Количественное определение. 2,00 г помещают в стеклянную колбу с притёртой пробкой, растворяют в

50,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч и титруют 1 М раствором хлороводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл фенолфталеина раствора R. Вычисляют количество миллилитров 1 М раствора натрия гидроксида, израсходованное на титрование 1 г ( $n_1$ ).

2,00 г помещают в стеклянную колбу с притёртой пробкой, растворяют в 20 мл циклогексана R, охлаждают на льду, затем прибавляют охлаждённую смесь 10 мл анилина R и 20 мл циклогексана R, кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, прибавляют 50,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, перемешивают и титруют 1 М раствором хлороводородной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл фенолфталеина раствора R. Вычисляют количество миллилитров 1 М раствора натрия гидроксида, израсходованное на титрование 1 г ( $n_2$ ).

Содержание  $C_4H_6O_3$ , в процентах, вычисляют по формуле:

$$10,2(n_1 - n_2)$$

**Умбеллиферон [Umbelliferone].**  $C_9H_6O_3$ .

(М.м. 162,1). 1137500. [CAS: 93-35-6]. 7-Гидроксикумарин. 7-Гидрокси-2H-1-бензопиран-2-он.

Игольчатые кристаллы при перекристаллизации из воды.

Температура плавления: от 225 °С до 228 °С.

**Ундекановая кислота [Undecanoic acid].**  $C_{11}H_{22}O_2$ .

(М.м. 186,29). 1195200. [CAS: 112-37-8]. Гендекановая кислота. Ундециловая кислота.

Температура плавления: около 30 °С.

Содержание: не менее 97,0 %  $C_{11}H_{22}O_2$ .

**Урацил [Uracil].**  $C_4H_4N_2O_2$ . (М.м. 112,1). 1161800.

[CAS: 66-22-8].

Содержание: не менее 95,0 %.

**Уридин [Uridine].**  $C_9H_{12}N_2O_6$ . (М.м. 244,2). 1095100.

[CAS: 58-96-8]. 1-β-D-Рибофуранозилурацил.

Белый или практически белый кристаллический порошок, растворим в воде.

Температура плавления: около 165 °С.

**Урсоловая кислота [Ursolic acid].**  $C_{30}H_{48}O_3$ .

(М.м. 456,7). 1141600. [CAS: 77-52-1]. 3β-Гидроксиурс-12-ен-28-овая кислота.

Белый или практически белый порошок, практически нерастворим в воде, умеренно растворим в метаноле, мало растворим в 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{25}$ : около 67,50. Определение проводят в растворе с концентрацией 10 г/л в растворе с калия гидроксида R с концентрацией 56,1 г/л в спирте R.

Температура плавления: от 285 °С до 288 °С.

**Фактор Ха бычьего раствора R1 [Factor Xa solution, bovine R1].** 1037302.

Восстанавливают в соответствии с указаниями производителя и разводят буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA pH 8,4 R до 1,4 нкат/мл.

**Фактор Ха бычьего раствора R2 [Factor Xa solution, bovine R2].** 1037303.

Восстанавливают в соответствии с указаниями производителя и разводят буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA pH 8,4 R1 до получения раствора, с оптической плотностью 0,65-1,25 при длине волны 405 нм, при проведении количественного определения, как указано в общей главе 2.7.5, используя метод конечной точки.

**Фактора V свертывания крови раствор [Coagulation factor V solution].** 1021400.

Раствор фактора V свертывания крови может быть приготовлен следующим способом, или любым другим способом, исключаяющим фактор VIII.

Готовят реактив фактора V из свежеексалатированной плазмы бычьей фракционированием при температуре 4 °С с насыщенным раствором аммония сульфата R, приготовленным при 4 °С. Отделяют фракцию, которая осаждается в интервале насыщения от 38 % до 50 % и содержит фактор V, без существенного загрязнения фактором VIII. Аммония сульфат удаляют диализом и разводят раствором 9 г/л натрия хлорида R до получения раствора, содержащего от 10 % до 20 % количества фактора V, присутствующего в обычной свежей плазме крови человека.

**Определение содержания фактора V.** Готовят два разведения препарата фактора V в имидазольном буферном растворе pH 7,3 R, содержащих один объём препарата соответственно в 10 и 20 объёмах буферного раствора. Каждый раствор испытывают следующим образом: смешивают 0,1 мл плазмы субстрата с недостаточным содержанием фактора V R, 0,1 мл испытуемого раствора, 0,1 мл тромбопластина R и 0,1 мл раствора 3,5 г/л кальция хлорида R и измеряют время свертывания крови, т. е. интервал между моментом прибавления раствора кальция хлорида и первым признаком образования фибрина, который можно наблюдать визуально или при помощи соответствующих приборов.

Таким же образом определяют время свертывания крови (два параллельных определения) четырех растворов обычной плазмы крови человека в имидазольном буферном растворе pH 7,3 R, содержащих соответственно 1 объём в десяти (эквивалентен 100 % фактора V), 1 объём в 50 (20 %), 1 объём в 100 (10 %) и 1 объём в 1000 (1 %). Используя двустороннюю логарифмическую бумагу, наносят среднее значение времени свертывания крови для каждого раствора плазмы человека от эквивалента процентного содержания фактора V, в процентах, и с помощью интерполяции определяют содержание фактора V, в процентах, для двух разбавленных растворов фактора V. Среднее значение двух результатов дает содержание фактора V, в процентах, в испытуемом растворе.

**Хранение:** в замороженном состоянии при температуре не выше - 20 °С.

**Фактора Ха бычьего раствора [Factor Xa solution, bovine].** 1037301.

Восстанавливают в соответствии с указаниями производителя и разводят буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана - натрия хлорида pH 7,4 R.

Изменение оптической плотности не должно превышать 0,20 в мин. Измерение проводят при длине волны 405 нм (2.2.25), используя в качестве компен-

сационной жидкости *буферный раствор трис(гидрокси-метил)аминометана - натрия хлорида pH 7,4 R*.

**Фактора Ха бычьего, коагуляция [Factor Xa, bovine, coagulation].** 1037300. [CAS: 9002-05-5].

Фермент, превращающий протромбин в тромбин. Частично очищенный препарат получают из жидкой бычьей плазмы крови, также он может быть приготовлен активацией зимогенного фактора X подходящим активатором, например, ядом гадюки Рассела.

*Хранение:* Лيوфилизированный препарат хранят при - 20 °С, замороженный раствор - при температуре ниже - 20 °С.

**Фаргезин [Fargesin].** C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>. (М.м. 370,4). 1200200. [CAS: 31008-19-2]. 5-[(3SR,3aRS,6RS,6aRS)-6-(3,4-диметоксифенил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидрофуро[3,4-с]фуран-3-ил]-1,3-бензодиоксол.

**(E,E)-Фарнезол [(E,E)-Farnesol].** C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O. (М.м. 222,4). 1161000. [CAS: 106-28-5]. *транс,транс-Фарнезол. (2E,6E)-3,7,11-Триметилдодека-2,6,10-триен-1-ол.*

**α-Фелландрен [α-Phellandrene].** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>. (М.м. 136,2). 1130400. [CAS: 4221-98-1]. (R)-5-Изопропил-2-метилциклогекса-1,3-диен. (-)-*n*-Мента-1,5-диен.

*n<sub>D</sub><sup>20</sup>:* около 1,471.

*Температура кипения:* от 171 °С до 174 °С.

*α-Фелландрен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

*Количественное определение.* Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Масло эвкалипта (0390)*.

*Испытуемый раствор.* Испытуемое вещество.

*Содержание:* 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Феназон [Phenazone].** 1063400. [CAS: 60-80-0].

См. Феназон (0421).

**Фенантрен [Phenanthrene].** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>. (М.м. 178,2). 1063200. [CAS: 85-01-8].

Белые или практически белые кристаллы. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 100 °С.

**Фенантролина гидрохлорид [Phenanthroline hydrochloride].** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. (М.м. 234,7). 1063300. [CAS: 3829-86-5]. 1,10-Фенантролина гидрохлорид моногидрат.

Белый или практически белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 215 °С с разложением.

**Фенвалерат [Fenvalerate].** C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>. (М.м. 419,9). 1127300. [CAS: 51630-58-1].

*Температура кипения:* около 300 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Фенилаланин [Phenylalanine].** 1064100.

[CAS: 63-91-2].

См. Фенилаланин (0782).

***p*-Фенилендиамина дигидрохлорид [p-Phenylenediamine dihydrochloride].** C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 181,1). 1064200. [CAS: 615-28-1]. 1,4-Диаминобензола дигидрохлорид.

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета или слегка окрашенные. На воздухе краснеет. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Фенилгидразин [Phenylhydrazine].** C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>.

(М.м. 108,1). 1190800. [CAS: 100-63-0].

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета, под действием воздуха приобретает желтую или темно-красную окраску. Плавится при комнатной температуре с образованием маслянистой жидкости. Смешивается с безводным спиртом, умеренно растворим в воде.

*Температура кипения:* около 244 °С, с разложением.

*Температура плавления:* около 20 °С.

**Фенилгидразина гидрохлорид [Phenylhydrazine hydrochloride].** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>. (М.м. 144,6). 1064500. [CAS: 59-88-1].

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета, под действием воздуха приобретает коричневую окраску. Растворим в воде и 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 245 °С с разложением.

*Хранение:* в защищенном от света месте.

**Фенилгидразина гидрохлорида раствор [Phenylhydrazine hydrochloride solution].** 1064501.

0,9 г фенилгидразина гидрохлорида R растворяют в 50 мл воды R, обесцвечивают углем активированным R и фильтруют. К фильтрату прибавляют 30 мл хлороводородной кислоты R и доводят объем раствора водой R до 250 мл.

**Фенилгидразина раствор в серной кислоте [Phenylhydrazine-sulphuric acid solution].** 1064502.

65 мг фенилгидразина гидрохлорида R, предварительно перекристаллизованного из спирта (85 %, об/об) R, растворяют в смеси растворителей вода R – серная кислота R (80:170) и доводят той же смесью растворителей до объема 100 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**α-Фенилглицин [α-Phenylglycine].** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

(М.м. 151,2). 1064300. [CAS: 2835-06-5]. (RS)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота.

**D-Фенилглицин [D-Phenylglycine].** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

(М.м. 151,2). 1144500. [CAS: 875-74-1]. (2R)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота.

*Содержание:* не менее 99 %.

Белый или практически белый, кристаллический порошок.

**Фенилизотиоцианат [Phenyl isothiocyanate].** C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NS. (М.м. 135,2). 1121500. [CAS: 103-72-0].

Жидкость. Нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

*d<sub>20</sub><sup>20</sup>:* около 1,13.

*n<sub>D</sub><sup>20</sup>:* около 1,65.

*Температура кипения:* около 221 °С.

*Температура плавления:* около - 21 °С.

Используют квалификацию, пригодную для определения последовательности аминокислотных остатков в белках.

**Фенилуксусная кислота [Phenylacetic acid].**  $C_8H_8O_2$ . (М.м. 136,2). 1160000. [CAS: 103-82-2].

Белый или практически белый порошок, растворим в воде.

Температура кипения: около 265 °С.

Температура плавления: около 75 °С.

**1-Фенилпиперазин [1-Phenylpiperazine].**  $C_{10}H_{14}N_2$ . (М.м. 162,2). 1130500. [CAS: 92-54-6].

Слабо-вязкая, желтая жидкость, не смешивается с водой.

$d_4^{20}$ : около 1,07.

$n_D^{20}$ : около 1,588.

**1-Фенилпропан-2-ол.[1-Phenylpropan-2-ol].**  $C_9H_{12}O$ . (М.м. 136,2). 1205200. [CAS: 698-87-3]. (2*RS*)-1-Фенилпропан-2-ол.

Температура плавления: от 65 °С до 67 °С

**1-Фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline].**  $C_{15}H_{15}N$ . (М.м. 209,3). 1193700. [CAS: 22990-19-8].

**2-Феноксанилин [2-Phenoxyaniline].**  $C_{12}H_{11}NO$ . (М.м. 185,2). 1165500. [CAS: 2688-84-8]. 2-Феноксibenзоламин. 2-Аминофенилфениловый эфир.

**Феноксиуксусная кислота [Phenoxyacetic acid].**  $C_8H_8O_3$ . (М.м. 152,1). 1063800. [CAS: 122-59-8]. 2-Феноксизтановая кислота.

Кристаллы практически белого цвета. Умеренно растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте и уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления: около 98 °С.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Феноксиметилпенициллин (0148)*; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Феноксизтанол [Phenoxyethanol].**  $C_8H_{10}O_2$ . (М.м. 138,2). 1064000. [CAS: 122-99-6]. 2-Феноксизтанол.

Прозрачная, бесцветная маслянистая жидкость. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 1,11.

$n_D^{20}$ : около 1,537.

Температура затвердевания (2.2.18): не менее 12 °С.

**Фенол [Phenol].** 1063500. [CAS: 108-95-2].

См. *Фенол (0631)*.

**Феноловый красный [Phenol red].** 1063600. [CAS: 143-74-8].

Ярко-красный или темно-красный, кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Фенолового красного раствор [Phenol red solution].** 1063601.

0,1 г фенолового красного R растворяют в смеси 2,82 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96 % спирта R, доводят объём раствора водой R до 100 мл.

**Испытание на чувствительность.** К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R прибавляют 0,1 мл раствора фенолового красного; появляется жёлтое окрашивание, которое должно перейти в красновато-фиолетовое при добавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

**Изменение окраски:** от жёлтой до красновато-фиолетовой в интервале pH 6,8-8,4.

**Фенолового красного раствор R2 [Phenol red solution R2].** 1063603.

Раствор А. 33 мг фенолового красного R растворяют в 1,5 мл натрия гидроксида раствора разведенного R и доводят объём раствора водой R до 100 мл.

Раствор В. 25 мг аммония сульфата R растворяют в 235 мл воды R, прибавляют 105 мл натрия гидроксида раствора разведенного R и 135 мл уксусной кислоты разведенной R.

Раствор В смешивают с 25 мл раствора А. При необходимости доводят pH раствора до 4,7.

**Фенолового красного раствор R3 [Phenol red solution R3].** 1063604.

Раствор А. 33 мг фенолового красного R растворяют в 1,5 мл натрия гидроксида раствора разведенного R и доводят объём раствора водой R до 50 мл.

Раствор В. 50 мг аммония сульфата R растворяют в 235 мл воды R; прибавляют 105 мл натрия гидроксида раствора разведенного R и 135 мл уксусной кислоты разведенной R.

Раствор В смешивают с 25 мл раствора А. Если необходимо, доводят pH раствора до 4,7.

**Фенолфталеин [Phenolphthalein].**  $C_{20}H_{14}O_4$ . (М.м. 318,3). 1063700. [CAS: 77-09-8]. 3,3-Бис(4-гидроксифенил)-3*H*-изобензофуран-1-он.

Порошок от белого до жёлтовато-белого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

**Фенолфталеина раствор [Phenolphthalein solution].** 1063702.

0,1 г фенолфталеина R растворяют в 80 мл 96 % спирта R и доводят объём раствора водой R до 100 мл.

**Испытание на чувствительность.** К 100 мл воды, не содержащей углерода диоксида, R прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора; при добавлении не более 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться от бесцветной до розовой.

**Изменение окраски:** от бесцветной до красного в интервале pH 8,2-10,0.

**Фенолфталеина раствор R1 [Phenolphthalein solution R1].** 1063703.

Раствор 10 г/л фенолфталеин R в 96 % спирте R.

**Фенолфталеиновая бумага [Phenolphthalein paper].** 1063704.

Полоски фильтровальной бумаги погружают на несколько минут в раствор фенолфталеина R, дают высохнуть.

**Фенхлорофос [Fenchlorphos].**  $C_8H_8Cl_3O_3PS$ . (М.м. 321,5). 1127200. [CAS: 299-84-3].

Температура плавления: около 35 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклогексане).

**Фенхон [Fenchone].**  $C_{10}H_{16}O$ . (М.м. 152,2). 1037600. [CAS: 7787-20-4]. (1R)-1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он.

Маслянистая жидкость. Смешивается с 96 % спиртом и эфиром, практически нерастворим в воде.

$n_D^{20}$ : около 1,46.

Температура кипения<sub>15мм</sub>: около 66 °С.

Фенхон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Фенхель горький* (0824).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Ферроин [Ferroin].** 1038100. [CAS: 14634-91-4].

0,7 г железа (II) сульфата R и 1,76 г фенантролина гидрохлорида R растворяют в 70 мл воды R и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

**Испытание на чувствительность.** К 50 мл серной кислоты разведенной R прибавляют 0,1 мл ферроина R. После прибавления 0,1 мл 0,1 М раствора аммония церия нитрата окраска раствора должна измениться от красной до голубой.

**Ферроцифен [Ferrocyphe].**  $C_{26}H_{16}FeN_6$ . (М.м. 468,3). 1038000. [CAS: 14768-11-7]. Дицианобис(1,10-фенантролин)железа (II).

Кристаллический порошок фиолетово-бронзового цвета. Практически нерастворим в воде и 96 % спирте.

**Хранение:** в сухом защищённом от света месте.

**Феруловая кислота [Ferulic acid].**  $C_{10}H_{10}O_4$ . (М.м. 194,2). 1149500. [CAS: 1135-24-6]. 4-Гидрокси-3-метоксициннаминовая кислота. 3-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)пропеновая кислота.

Слабо желтый порошок, легко растворим в метаноле.

**Температура плавления:** 172,9 °С до 173,9 °С.

Феруловая кислота, используемая в количественном определении элеутерозидов в статье *Элеутерококка корни* (1419), должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом высокоскоростной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Элеутерококк корни* (1419).

**Содержание:** не менее 99 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Фибрин конго красный [Fibrin Congo red].** 1038400.

Промытый фибрин нарезают на маленькие кусочки и оставляют на ночь в растворе 20 г/л конго красного R в спирте (90 %, об/об) R и фильтруют; фибрин промывают водой R и хранят под слоем эфира R.

**Фибрин синий [Fibrin blue].** 1101400.

1,5 г фибрина смешивают с 30 мл раствора 5 г/л индигокармина R в 1 % (об/об) растворе разведенной хлороводородной кислоты R, смесь нагревают до температуры 80 °С и выдерживают при этой температуре около 30 мин при перемешивании, охлаждают и

фильтруют. Осадок тщательно промывают, ресуспендируя в 1 % (об/об) раствор хлороводородной кислоты разведенной R и перемешивая около 30 мин и фильтруют. Осадок промывают три раза, сушат при температуре 50 °С и измельчают.

**Фибриноген [Fibrinogen].** 1038500.

[CAS: 9001-32-5].

См. Фибриноген человека, лиофилизированный (0024).

**Фиксирующий раствор [Fixing solution].** 1122600.

К 250 мл метанола R прибавляют 0,27 мл формальдегида R и доводят объём раствора водой R до 500,0 мл.

**Фиксирующий раствор для изоэлектрического фокусирования в полиакриламидном геле [Fixing solution for isoelectric focusing in polyacrylamide gel].** 1138700.

Раствор, содержащий 35 г сульфосалициловой кислоты R и 100 г трихлоруксусной кислоты R в 1 л воды R.

**Флороглюцид [Phloroglucide].**  $C_{12}H_{10}O_5$ . (М.м. 234,2). 1177400. [CAS: 491-45-2]. 2,3',4,5',6-Бифенилпентол.

Белый или практически белый порошок, гигроскопичный, чувствителен к воздействию света. Медленно обесцвечивается на свету.

**Флороглюцин [Phloroglucinol].**  $C_6H_6O_3 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 162,1). 1064600. [CAS: 6099-90-7]. Бензол-1,3,5-триол.

Кристаллы белого или желтоватого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

**Температура плавления:** около 223 °С (метод мгновенного плавления).

**Флороглюцина раствор [Phloroglucinol solution].** 1064601.

К 1 мл раствора 100 г/л флороглюцина R в 96 % спирте R прибавляют 9 мл хлороводородной кислоты R.

**Хранение:** в защищённом от света месте.

**Флумазенил [Flumazenil].** 1149600.

[CAS: 78755-81-4].

См. Флумазенил (1326).

**Флунитразепам [Flunitrazepam].** 1153800.

[CAS: 1622-62-4].

См. Флунитразепам (0717).

**Флуорен [Fluorene].**  $C_{13}H_{10}$ . (М.м. 166,2). 1127400. [CAS: 86-73-7]. Дифениленметан.

Белые или практически белые кристаллы, легко растворим в уксусной кислоте безводной, растворим в горячем 96 % безводном спирте.

**Температура плавления:** от 113 °С до 115 °С.

**Флуоресцеин [Fluorescein].**  $C_{20}H_{12}O_5$ . (М.м. 332,3). 1106300. [CAS: 2321-07-5]. 3',6'-Дигидроксиспиро[изобензофуран-1(3H),9'-[9H]ксантен]-3-он.

Порошок оранжево-красного цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в теплом 96 % спирте, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов. В растворе флуоресцеин дает зелёную флуоресценцию.



Температура плавления: около 315 °С.

**Флуоресцеин-конъюгированная сыворотка против бешенства [Fluorescein-conjugated rabies antiserum]. 1038700.**

Иммуноглобулиновая фракция с высоким уровнем антител против бешенства, приготовленная из сыворотки подходящих животных, иммунизированных инактивированным вирусом бешенства; иммуноглобулин сопряжен с флуоресцеин-изотиоцианатом.

**Флуоресциамин [Fluorescamine].**  $C_{17}H_{10}O_4$ . (М.м. 278,3). 1135800. [CAS: 38183-12-9]. 4-Фенилспиро[фуран-2(3H),1'(3'H)-изобензофуран]-3,3'-дион.

Температура плавления: от 154 °С до 155 °С.

**Флуфенаминовая кислота [Flufenamic acid].**  $C_{14}H_{10}F_3NO_2$ . (М.м. 281,2). 1106200. [CAS: 530-78-9]. 2-[[3-(Трифторметил)фенил]-амино]бензойная кислота.

Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы бледно-жёлтого цвета. Практически нерастворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

Температура плавления: от 132 °С до 135 °С.

**Фолиевая кислота [Folic acid]. 1039000.** [CAS: 75708-92-8].

См. Фолиевая кислота (0067).

**Формальдегид [Formaldehyde]. 1039100.** [CAS: 50-00-0].

См. Формальдегида раствор R.

**Формальдегид раствор R1 [Formaldehyde solution R1]. 1039102.**

Соответствует требованиям, указанным в частной фармакопейной статье *Формальдегидный раствор 35 % (0826)* со следующими изменениями.

Содержание: от 36,5 % до 38,0 % (м/м) формальдегида ( $CH_2O$ ; М.м. 30,03).

**Формальдегида раствор [Formaldehyde solution]. 1039101.**

См. Формальдегида раствор 35 % (0826).

**Формальдегида раствор в серной кислоте [Sulphuric acid-formaldehyde reagent]. 1086805.**

2 мл формальдегида раствора R смешивают со 100 мл серной кислоты R.

**Формамид [Formamide].**  $CH_3NO$ . (М.м. 45,0). 1039200. [CAS: 75-12-7].

Прозрачная, бесцветная, маслянистая, гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом. Гидролизуетс водой.

$d_{20}^{20}$ : около 1,134.

Температура кипения: около 210 °С.

Содержание: не менее 99,5 %.

Хранение: в герметичной таре.

**Формамид R1 [Formamide R1]. 1039202.**

Должен соответствовать требованиям для *формамида R* и выполнять следующее дополнительное испытание.

Вода (2.5.12): не более 0,1 %, определение проводят с равным объёмом метанола безводного R.

**Формамид обработанный [Formamide, treated]. 1039201.**

1,0 г сульфаминовой кислоты R диспергируют в 20,0 мл формамида R, содержащего 5 % (об/об) воды R.

**Фосалон [Phosalone].**  $C_{12}H_{15}ClNO_4PS_2$ . (М.м. 367,8). 1130200. [CAS: 2310-17-0].

Температура плавления: от 45 °С до 48 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в изооктане).

**Фосфора (V) оксид [Diphosphorus pentoxide].**  $P_2O_5$ . (М.м. 141,9). 1032900. [CAS: 1314-56-3]. Дифосфора пентоксид. Фосфорный ангидрид.

Аморфный порошок белого или практически белого цвета, распыляющийся на воздухе. С водой образует гидраты с выделением тепла.

Хранение: в герметичной таре.

**Фосфористая кислота [Phosphorous acid].**  $H_3PO_3$ . (М.м. 82,0). 1130600. [CAS: 13598-36-2].

Белая или практически белая, очень гигроскопичная и распыляющаяся на воздухе кристаллическая масса; медленно окисляется кислородом воздуха до  $H_3PO_4$ .

Неустойчивые ромбические кристаллы, растворима в воде, в 96 % спирте и в смеси эфир 96 % спирт (3:1).

$d_4^{21}$ : 1,651.

Температура плавления: около 73 °С.

**Фосфорная кислота [Phosphoric acid]. 1065100.** [CAS: 7664-38-2].

См. Концентрированная фосфорная кислота (0004).

**Фосфорная кислота разведенная [Phosphoric acid, dilute]. 1065101.**

См. Разведенная фосфорная кислота (0005).

**Фосфорная кислота разведенная R1 [Phosphoric acid, dilute R1]. 1065102.**

93 мл фосфорной кислоты разведенной R разводят водой R до 1000 мл.

**Фосфорновольфрамовой кислоты раствор [Phosphotungstic acid solution]. 1065200.**

К 10 г натрия вольфрамата R прибавляют 8 мл фосфорной кислоты R и 75 мл воды R, нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают и доводят объём раствора водой R до 100 мл.

**Фосфомолибденовая кислота [Phosphomolybdic acid].**  $12MoO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot xH_2O$ . 1064900. [CAS: 51429-74-4].

Мелкие кристаллы оранжево-жёлтого цвета. Легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

**Фосфомолибденово-вольфрамовый реактив [Phosphomolybdotungstic reagent]. 1065000.**

100 г натрия вольфрамата R и 25 г натрия молибдата R растворяют в 700 мл воды R, прибавляют 100 мл хлороводородной кислоты R и 50 мл фосфорной кислоты R. Смесь нагревают в стеклянной колбе с обратным холодильником в течение 10 ч, прибавляют 150 г лития сульфата R, 50 мл воды R и несколько капель брома R. Кипятят до удаления избытка брома (15 мин), охлаждают, доводят объём раствора водой R до 1000 мл и фильтруют. Реактив должен иметь жёлтую окраску. Реактив не пригоден для использования, если

приобретает зелёный оттенок, но может быть регенерирован путем кипячения с несколькими каплями брома *R*. Избыток брома обязательно удаляют кипячением.

*Хранение:* при температуре от 2 °С до 8 °С.

**Фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив разведенный [Phosphomolybdotungstic reagent, dilute]. 1065001.**

Смешивают фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив *R* с водой *R* (1:2).

**Фосфорномолибденовой кислоты раствор [Phosphomolybdic acid solution]. 1064901.**

4 г фосфорномолибденовой кислоты *R* растворяют в воде *R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 40 мл. Осторожно при охлаждении прибавляют 60 мл серной кислоты *R*. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Фруктоза [Fructose]. 1106400. [CAS: 57-48-7].**

См. Фруктоза (0188).

**Фталазин [Phthalazine]. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. (М.м. 130,1). 1065400. [CAS: 253-52-1].**

Кристаллы бледно-жёлтого цвета. Легко растворим в воде, растворим в безводном спирте, этилацетате и метаноле.

*Температура плавления:* от 89 °С до 92 °С.

**Фталевая кислота [Phthalic acid]. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 166,1). 1065600. [CAS: 88-99-3]. Бензол-1,2-дикарбоновая кислота.**

Белый или практически белый кристаллический порошок. Растворима в горячей воде и 96 % спирте.

**Фталевого альдегида реактив [Phthalaldehyde reagent]. 1065301.**

2,47 г борной кислоты *R* растворяют в 75 мл воды *R*, доводят pH до 10,4 раствором 450 г/л калия гидроксида *R* и доводят водой *R* до объёма 100 мл. 1,0 г фталевого альдегида *R* растворяют в 5 мл метанола *R*, прибавляют 95 мл приготовленного раствора борной кислоты и 2 мл тиогликолевой кислоты *R* и доводят pH до 10,4 раствором 450 г/л калия гидроксида *R*.

*Хранение:* в защищённом от света месте; используют в течение 3 суток.

**Фталевого ангидрида раствор [Phthalic anhydride solution]. 1065701.**

42 г фталевого ангидрида *R* растворяют в 300 мл пиридина безводного *R* выдерживают в течение 16 ч.

*Хранение:* в защищённом от света месте; используют в течение 7 суток.

**Фталевый альдегид [Phthalaldehyde]. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 134,1). 1065300. [CAS: 643-79-8]. Бензол-1,2-дикарбоксальдегид.**

Кристаллический порошок жёлтого цвета.

*Температура плавления:* около 55 °С.

*Хранение:* в защищённом от света месте, без доступа воздуха.

**Фталевый ангидрид [Phthalic anhydride]. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. (М.м. 148,1). 1065700. [CAS: 85-44-9]. Изобензофуран-1,3-дион.**

*Содержание:* не менее 99,0 %.

Хлопья белого или практически белого цвета.

*Температура плавления:* от 130 °С до 132 °С.

*Количественное определение.* 2,000 г растворяют в 100 мл воды *R*, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора фенолфталеина раствор *R*.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 74,05 мг C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

**Фталеиновый пурпурный [Phthalein purple]. C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>·xH<sub>2</sub>O. (М.м. 637, безводный). 1065500. [CAS: 2411-89-4]. Метилфталеин. 2,2',2'',2'''-[*o*-Крезолфталеин-3',3''-бис(метилени-нитрило)]тетрауксусная кислота. (1,3-Дигидро-3-оксо-изобензофуран-1-илиден)бис-[(6-гидроксид-5-метил-3,1-фенилен)бис(метиленимино)-диуксусная кислота].**

Порошок от желтовато-белого до коричневатого цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте. Реактив поступает в продажу в виде натриевой соли: порошок от желтовато-белого до розового цвета; растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

*Испытание на чувствительность.* 10 мг растворяют в 1 мл концентрированного аммиака раствора *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 95 мл воды *R*, 4 мл концентрированного аммиака раствора *R*, 50 мл 96 % спирта *R* и 0,1 мл 0,1 *M* раствора бария хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание, которое должно обесцветиться после прибавления 0,15 мл 0,1 *M* раствора натрия эдета.

**2-Фтор-2-дезоксид-D-глюкоза [2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose]. C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>5</sub>. (М.м. 182,2). 1113900. [CAS: 86783-82-6].**

Белый или практически белый кристаллический порошок.

*Температура плавления:* от 174 °С до 176 °С.

**2-Фтор-2-дезоксид-D-манноза [2-Fluoro-2-deoxy-D-mannose]. C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>5</sub>. (М.м. 182,1). 1172100. [CAS: 38440-79-8].**

Бесцветное полутвёрдое вещество.

**1-фтор-2,4-динитрофенил-5-L-аланинамида [1-Fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-L-alaninamide]. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. (М.м. 272,2). 1194900. [CAS: 95713-52-3].**

*N*<sup>α</sup>-(5-фтор-2,4-динитрофенил)-L-аланинамид. Реагент Марфея. FDAA.

Желтый или оранжевый порошок.

*Температура плавления:* около 228 °С.

*Энантиомерная чистота:* не менее 99,5 %.

**Фтординитробензол [Fluorodinitrobenzene]. C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 186,1). 1038800. [CAS: 70-34-8]. 1-Фтор-2,4-динитробензол.**

Кристаллы или жидкость бледно-жёлтого цвета. Растворим в пропиленгликоле.

*Температура плавления:* около 29 °С.

*Содержание:* не менее 99,0 %, определение проводят методом газовой хроматографии.

**(9-Фторенил)метил хлороформнат [(9-Fluorenyl)-methyl chloroformate].**  $C_{15}H_{11}ClO_2$ . (М.м. 258,7). 1180100. [CAS: 28920-43-6]. Фторен-9-ил метил хлорометаноат.  
Температура плавления: около 63 °С.

**1-Фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензол [1-Fluoro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene].**  $C_7H_3F_4NO_2$ . (М.м. 209,1). 1038900. [CAS: 367-86-2].  
Температура плавления: около 197 °С.

**DL-6-Фтордопыгидрохлорид [DL-6-Fluorodopa hydrochloride].**  $C_9H_{11}ClFNO_4$ . (М.м. 251,6). 1169200. (2R)-2-Амино-3-(2-фторо-4,5-дигидроксифенил)пропановой кислоты гидрохлорид. 2-Фторо-5-гидрокси-DL-тирозина гидрохлорид.  
Белый или практически белый порошок.

**Фтористоводородная кислота [Hydrofluoric acid].** HF. (М.м. 20,01). 1041600. [CAS: 7664-39-3].  
Содержание: не менее 40,0 % (м/м).  
Прозрачная, бесцветная жидкость.  
Остаток после прокаливании. Не более 0,05 % (м/м).  
Фтористоводородную кислоту выпаривают в платиновом тигле, остаток осторожно прокаливают до постоянной массы.

Количественное определение. В точно взвешенную колбу со стеклянной притёртой пробкой, содержащую 50,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, помещают 2 г фтороводородной кислоты и взвешивают. Титруют 0,5 М раствором серной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл фенолфталеина раствора R.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,01 мг HF.

Хранение: в полиэтиленовой таре.

**6-Фторлеводопы гидрохлорид [6-Fluorolevodopa hydrochloride].**  $C_9H_{11}ClFNO_4$ . (М.м. 251,6). 1169300. [CAS: 144334-59-8]. (2S)-2-Амино-3-(2-фторо-4,5-дигидроксифенил)пропановой кислоты гидрохлорид. 2-Фторо-5-гидрокси-L-тирозина гидрохлорид.

Бесцветное или практически бесцветное твердое вещество, растворимое в воде.

**Фторомизонидазол [Fluoromisonidazole].**  $C_6H_8FN_3O_3$ . (М.м. 189,1). 1186000. [CAS: 13551-89-8]. (2R)-1-Фторо-3-(2-нитро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ол. FMISO.

Содержание: не менее 95 %.

Кристаллы желтого цвета.

**Фторхолинхлорид [Fluorocholine chloride].**  $C_5H_{13}ClFNO$ . (М.м. 157,6). 1195700. [CAS: 459424-38-5]. Хлорид N-(Фторметил)-2-гидрокси-N,N-диметилэтан-1-амин.

Бесцветные, гигроскопичные кристаллы.

Температура плавления: около 184 °С.

**Фторэтил(2-гидроксиэтил)диметиламмоний хлорид [Fluoroethyl(2-hydroxyethyl)dimethylammonium chloride].**  $C_6H_{15}ClFNO$ . (М.м. 171,6). 1195800. [CAS: 479407-08-4]. Хлорид N-(2-фторэтил)-2-гидрокси-N,N-диметилэтан-1-амин.

Слегка желтый порошок.

**Фторэтил-D-тирозингидрохлорид [Fluoroethyl-D-tyrosine hydrochloride].**  $C_{11}H_{15}FNO_3Cl$ . (М.м. 263,7).

1192000. (2R)-2-Амино-3-[4-(2-фторэтокси)фенил]пропановая кислота гидрохлорид.

Содержание: не менее 95 %.

Бесцветные или практически бесцветные кристаллы.

**Фторэтил-L-тирозингидрохлорид [Fluoroethyl-L-tyrosine hydrochloride].**  $C_{11}H_{15}FNO_3Cl$ . (М.м. 263,7). 1192100. (2S)-2-Амино-3-[4-(2-фторэтокси)фенил]пропановая кислота гидрохлорид.

Содержание: не менее 95 %.

Бесцветные или практически бесцветные кристаллы.

**Фукоза [Fucose].**  $C_6H_{12}O_5$ . (М.м. 164,2). 1039500. [CAS: 6696-41-9]. 6-Деокси-L-галактоза.

Белый или практически белый порошок. Растворим в воде и 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$ : около - 76°. Определение проводят в растворе 90 г/л через 24 ч после приготовления.

Температура плавления: около 140 °С.

**Фуксин основной [Fuchsin, basic].** 1039400. [CAS: 632-99-5].

Смесь розанилина гидрохлорида ( $C_{20}H_{20}ClN_3$ ; М.м. 337,9; Цветовой показатель № 42510; показатель Шульца № 780) и пара-розанилина гидрохлорида ( $C_{19}H_{18}ClN_3$ ; М.м. 323,8; Цветовой показатель № 42500; показатель Шульца № 779).

При необходимости очищают следующим образом: 1 г фуксина основного растворяют в 250 мл разведенной хлороводородной кислоты R, выдерживают в течение 2 ч при комнатной температуре, фильтруют, полученный фильтрат нейтрализуют натрия гидроксида раствором разведенным R и прибавляют его избыток от 1 мл до 2 мл. Фильтруют через стеклянный фильтр (40) (2.1.2), осадок промывают водой R. Растворяют в 70 мл метанола R предварительно нагретого до кипения и прибавляют 300 мл воды R при температуре 80 °С. Охлаждают и фильтруют; кристаллы сушат в вакууме.

Кристаллы с зеленовато-бронзовым блеском, растворим в воде и 96 % спирте.

Хранение: в защищенном от света месте.

**Фуксина обесцвеченный раствор [Fuchsin solution, decolorised].** 1039401.

0,1 г основного фуксина R растворяют в 60 мл воды R, прибавляют раствор, содержащий 1 г безводного натрия сульфита R или 2 г натрия сульфита R в 10 мл воды R. Медленно, при постоянном перемешивании прибавляют 2 мл хлороводородной кислоты R, доводят объем раствора водой R до 100 мл. Выдерживают в защищенном от света месте не менее 12 ч, обесцвечивают активированным углем R и фильтруют. Если раствор мутнеет, его фильтруют перед использованием. Если при выдерживании раствора появляется фиолетовое окрашивание, его снова обесцвечивают активированным углем R.

Испытание на чувствительность. К 1,0 мл прибавляют 1,0 мл воды R и 0,1 мл 96 % спирта, не содержащего альдегидов, R. Прибавляют 0,2 мл раствора, содержащего 0,1 г/л формальдегида ( $CH_2O$ , М.м. 30,0). В течение 5 мин должно появиться бледно-розовое окрашивание раствора.

Хранение: в защищенном от света месте.

**Фуксина обесцвеченный раствор R1 [Fuchsin solution, decolorised R1].** 1039402.

К 1 г фуксина основного *R* прибавляют 100 мл воды *R* нагревают до температуры 50 °С и охлаждают, периодически перемешивая. Выдерживают в течение 48 ч, перемешивают и фильтруют. К 4 мл фильтрата прибавляют 6 мл хлороводородной кислоты *R*, перемешивают и доводят объём раствора водой *R* до 100 мл. Раствор используют не менее чем через 1 ч после приготовления.

**Фумаровая кислота [Fumaric acid].**  $C_4H_4O_4$ . (М.м. 116,1). 1153200. [CAS: 110-17-8]. (Е)-Бутендиоовая кислота.

Белый или практически белый кристаллы, мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте, мало растворим в ацетоне.

Температура плавления: около 300 °С.

**Фурфураль [Furfural].**  $C_5H_4O_2$ . (М.м. 96,1). 1039600. [CAS: 98-01-1]. 2-Фуральдегид. 2-Фуранкарбальдегид.

Прозрачная, маслянистая жидкость бесцветная или коричневатого-жёлтого цвета. Смешивается с 11 частями воды, смешивается с 96 % спиртом и эфиром,  $d_{20}^{20}$ : от 1,155 до 1,161.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 159 °С и 163 °С; должно перегоняться не менее 95 %.

Хранение: в темном месте.

**Хамазулен [Chamazulene].**  $C_{14}H_{16}$ . (М.м. 184,3). 1148000. [CAS: 529-05-5]. 7-Этил-1,4-диметилазулен.

Жидкость голубого цвета, очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте, смешивается с жирными и растительными маслами, а также жидким парафином, растворим с обесцвечиванием в фосфорной кислоте (85 % м/м) и серной кислоте (50 % об/об).

Внешний вид. 50 мг растворяют в 2,5 мл гексана *R*. Голубой раствор должен быть прозрачным в тонком слое, полученном при встряхивании пробирки.

Хамазулен, используемый для газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Ромашки масло (1836).

Испытуемый раствор: раствор в циклогексане *R* с концентрацией 4 г/л.

Содержание: не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Хедерагенин [Hederagenin].**  $C_{30}H_{48}O_4$ . (М.м. 472,7). 1184100. [CAS: 465-99-6]. Астрантиагенин Е. Каулосапогенин. 3β,23-Дигидрокси-4α-олеан-12-ен-28-овая кислота.

**α-Химотрипсин для пептидного картирования [α-Chymotrypsin for peptide mapping].** 1142400.

α-Химотрипсин высокой степени чистоты, способный подавлять триптическую активность.

**Хинальдинового красного раствор [Quinaldine red solution].** 1073801.

0,1 г хинальдинового красного *R* растворяют в метаноле *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл.

Изменение окраски: от бесцветной до красной в интервале рН 1,4-3,2.

**Хинальдиновый красный [Quinaldine red].**  $C_{21}H_{23}IN_2$ . (М.м. 430,3). 1073800. [CAS: 117-92-0]. 2-[2-[4-(Диметиламино)фенил]этиленил]-1-этилхинолина йодид.

Порошок тёмного синева-чёрного цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

**Хингидрон [Quinhydrone].**  $C_{12}H_{10}O_4$ . (М.м. 218,2). 1073900. [CAS: 106-34-3]. Эквимолекулярное соединение 1,4-бензохинона и гидрохинона.

Блестящие кристаллы или кристаллический порошок темно-зеленого цвета. Мало растворим в воде, умеренно растворим в горячей воде, растворим в 96 % спирте, растворе аммиака концентрированного.

Температура плавления: около 170 °С.

**Хинидин [Quinidine].**  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ . (М.м. 324,4). 1074000. [CAS: 56-54-2]. (S)-(6-Метоксихинол-4-ил)[(2R,4S,5R)-5-винилхиноклидин-2-ил]метанол.

Белые или практически белые кристаллы. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте, мало растворим в метаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ : около + 260°.

Определение проводят, используя раствор 10 г/л в безводном спирте *R*.

Температура плавления: около 172 °С.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Хинидина сульфат [Quinidine sulphate].** 1109500. [CAS: 6591-63-5].

См. Хинидина сульфат (0017).

**Хинин [Quinine].**  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ . (М.м. 324,4). 1074100. [CAS: 130-95-0]. (R)-(6-Метоксихинол-4-ил)[(2S,4S,5R)-5-винилхиноклидин-2-ил]метанол.

Микрораскристаллический порошок белого или практически белого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в кипящей воде, очень легко растворим в безводном спирте.

$[\alpha]_D^{20}$ : около - 167°.

Определение проводят, используя раствор 10 г/л в безводном спирте *R*.

Температура плавления: около 175 °С.

Хранение: в защищённом от света месте.

**Хинина гидрохлорид [Quinine hydrochloride].** 1074200. [CAS: 6119-47-7].

См. Хинина гидрохлорид (0018).

**Хинина сульфат [Quinine sulphate].** 1074300. [CAS: 6119-70-6].

См. Хинина сульфат (0019).

**Хлоралгидрат [Chloral hydrate].** 1017900. [CAS: 302-17-0].

См. Хлоралгидрат (0265).

**Хлоралгидрата раствор [Chloral hydrate solution].** 1017901.

Раствор 80 г в 20 мл воды *R*.

**Хлорамин [Chloramine].** 1018000. [CAS: 7080-50-4]. См. Тозилхлорамид натрия (0381).

**Хлорамина раствор [Chloramine solution].** 1018001. Раствора 20 г/л хлорамина *R*.

*Раствор готовят непосредственно перед использованием.*

**Хлорамина раствор R1 [Chloramine solution R1].** 1018002.

Раствор 0,1 г/л хлорамина R.

*Раствор готовят непосредственно перед использованием.*

**Хлорамина раствор R2 [Chloramine solution R2].** 1018003.

Раствор 0,2 г/л хлорамина R.

*Раствор готовят непосредственно перед использованием.*

**Хлоранилин [Chloroaniline].**  $C_6H_5ClN$ . (М.м. 127,6). 1018300. [CAS: 106-47-8]. 4-Хлоранилин.

Кристаллы, растворим в горячей воде, легко растворим в 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 71 °С.

**Хлорацетаниlid [Chloroacetanilide].**  $C_8H_8ClNO$ . (М.м. 169,6). 1018100. [CAS: 539-03-7]. 4'-Хлорацетаниlid.

*Содержание:* не менее 95 %.

Кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 178 °С.

**4-Хлорбензолсульфонамид [4-Chlorobenzenesulphonamide].**  $C_6H_4ClNO_2S$ . (М.м. 191,6). 1097400. [CAS: 98-64-6].

Белый или практически белый порошок.

*Температура плавления:* около 145 °С.

**Хлорбутанол [Chlorobutanol].** 1018400.

См. Хлорбутанол (0382).

**Хлордан [Chlordane].**  $C_{10}H_6Cl_8$ . (М.м. 409,8). 1124100. [CAS: 12789-03-6].

*Температура кипения:* около 175 °С.

*Температура плавления:* около 106 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в изооктане).

**2-Хлор-2-дезоксид-D-глюкоза [2-Chloro-2-deoxy-D-glucose].**  $C_6H_{11}ClO_5$ . (М.м. 198,6). 1134700. [CAS: 14685-79-1].

Белый или практически белый кристаллический, очень гигроскопичный порошок, растворим в воде и диметилсульфоксиде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Хлордиазепоксид [Chlordiazepoxide].** 1113200. [CAS: 58-25-3].

См. Хлордиазепоксид (0656).

**Хлорная кислота [Perchloric acid].**  $HClO_4$ . (М.м. 100,5). 1062900. [CAS: 7601-90-3].

*Содержание:* от 70,0 % (м/м) до 73,0 % (м/м).

Прозрачная, бесцветная жидкость, смешивается с водой.

$d_{20}^{20}$ : около 1,7.

*Количественное определение.* К 2,50 г прибавляют 50 мл воды R и титруют 1 M раствором натрия гидрок-

сида, используя 0,1 мл метилового красного раствора R в качестве индикатора.

1 мл 1 M раствора натрия гидроксида соответствует 100,5 мг  $HClO_4$ .

**2-Хлорникотиновая кислота [2-Chloronicotinic acid].**  $C_6H_4ClNO_2$ . (М.м. 157,6). 1157300.

[CAS: 2942-59-8]. 2-Хлорпиридин-3-карбоновая кислота.

Белый или практически белый порошок.

*Температура плавления:* около 177 °С.

*Содержание:* не менее 95 %.

**2-Хлоробензойная кислота [2-Chlorobenzoic acid].**  $C_7H_5ClO_2$ . (М.м. 156,6). 1139300. [CAS: 118-91-2].

Растворима в воде, мало растворима в безводном спирте.

*Температура кипения:* около 285 °С.

*Температура плавления:* около 140 °С.

**3-Хлоро-2-метиланилин [3-Chloro-2-methylaniline].**  $C_7H_8ClN$ . (М.м. 141,6). 1139400. [CAS: 87-60-5]. 6-Хлоро-2-толуидин.

Не смешивается с водой, мало растворим в безводном спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 1,171.

$n_D^{20}$ : около 1,587.

*Температура кипения:* около 115 °С.

*Температура плавления:* около 2 °С.

**2-Хлоро-4-нитроанилин [2-Chloro-4-nitroaniline].**  $C_6H_5ClN_2O_2$ . (М.м. 172,6). 1018800. [CAS: 121-87-9].

Кристаллический порошок жёлтого цвета. Легко растворим в метаноле.

*Температура плавления:* около 107 °С.

*Хранение:* в защищённом от света месте.

**2-Хлоро-5-нитробензойная кислота [2-Chloro-5-nitrobenzoic acid].**  $C_7H_4ClNO_4$ . (М.м. 201,6). 1183800. [CAS: 2516-96-3].

*Температура плавления:* от 165 °С до 168 °С.

**4-Хлорорезорцинол [4-Chlororesorcinol].**  $C_6H_5ClO_2$ . (М.м. 144,6). 1177700. [CAS: 95-88-5]. 4-Хлорбензол-1,3-диол. 1,3-Дигидрокси-4-хлорбензол.

*Температура плавления:* от 106 °С до 108 °С.

**2-Хлоро-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид [2-Chloro-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide].**  $C_{10}H_{12}ClNO$ . (М.м. 197,7). 1168700. [CAS: 1131-01-7].

**Хлорной кислоты раствор [Perchloric acid solution].** 1062901.

8,5 мл хлорной кислоты R разбавляют водой R до 100 мл.

**Хлороводородная кислота [Hydrochloric acid].** 1043500. [CAS: 7647-01-0].

См. Концентрированная кислота хлороводородная (0002).

**Хлороводородная кислота R1 [Hydrochloric acid R1].** 1043501. '

Содержит 250 г/л  $HCl$ .

70 г хлороводородной кислоты R доводят водой R до объёма 100 мл.

**Хлороводородная кислота бромированная [Hydrochloric acid, brominated]. 1043507.**

К 100 мл хлороводородной кислоты *R* прибавляют 1 мл брома раствора *R*.

**Хлороводородная кислота разведенная [Hydrochloric acid, dilute]. 1043503.**

Содержит 73 г/л HCl.

20 г хлороводородной кислоты *R* доводят водой *R* до объема 100 мл.

**Хлороводородная кислота разведенная R2 [Hydrochloric acid, dilute R2]. 1043505.**

30 мл 1 *M* раствора хлороводородной кислоты доводят водой *R* до объема 1000 мл; pH раствора  $1,6 \pm 0,1$ .

**Хлороводородная кислота разведенная R3 [Hydrochloric acid, dilute R3]. 1203800.**

Содержит 3,7 г/л HCl.

10,0 мл хлороводородной кислоты разведенной *R* доводят водой *R* до объема 200,0 мл.

**Хлороводородная кислота, не содержащая свинца [Hydrochloric acid, lead-free]. 1043508.**

Должна выдерживать требования для хлороводородной кислоты *R* и следующее дополнительное испытание.

*Свинец* (2.2.22, метод *I*). Не более 20 ppm, определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии.

*Испытуемый раствор.* 200 г хлороводородной кислоты помещают в кварцевый тигель, выпаривают практически досуха, к полученному остатку прибавляют 5 мл азотной кислоты, приготовленной дистилляцией азотной кислоты *R* при температуре ниже температуры кипения, и выпаривают досуха. К полученному остатку прибавляют 5 мл кислоты азотной, приготовленной дистилляцией азотной кислоты *R* при температуре ниже температуры кипения.

*Эталонные растворы.* Готовят растворы сравнения, используя свинца эталонный раствор (0,1 ppm Pb) *R*, разведенный азотной кислотой, приготовленной дистилляцией азотной кислоты *R* при температуре ниже температуры кипения.

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 220,35 нм.

**Хлороводородная кислота, не содержащая тяжелых металлов [Hydrochloric acid, heavy metal-free]. 1043510.**

Соответствует требованиям, предъявляемым к хлороводородной кислоте *R* и не должна содержать тяжелые металлы в концентрациях, превышающих нижеуказанные:

As: 0,005 ppm.  
Cd: 0,003 ppm.  
Cu: 0,003 ppm.  
Fe: 0,05 ppm.  
Hg: 0,005 ppm.  
Ni: 0,004 ppm.  
Pb: 0,001 ppm.  
Zn: 0,005 ppm.

**Хлороводородная кислота, разведенная R1 [Hydrochloric acid, dilute R1]. 1043504.**

Содержит 0,37 г/л HCl.

1,0 мл разведенной хлороводородной кислоты *R* доводят водой *R* до объема 200,0 мл.

**Хлороводородная кислота, разведенная, не содержащая тяжелых металлов [Hydrochloric acid, dilute, heavy metal-free]. 1043509.**

Соответствует требованиям, предъявляемым к разведенной хлороводородной кислоте *R* и не должна содержать тяжелые металлы в концентрациях, превышающих нижеуказанные:

As: 0,005 ppm.  
Cd: 0,003 ppm.  
Cu: 0,003 ppm.  
Fe: 0,05 ppm.  
Hg: 0,005 ppm.  
Ni: 0,004 ppm.  
Pb: 0,001 ppm.  
Zn: 0,005 ppm.

**Хлороводородной кислоты раствор метанольный [Hydrochloric acid, methanolic]. 1043511.**

4,0 мл хлороводородной кислоты *R* разводят до 1000,0 мл метанолом *R2*.

**Хлороводородной кислоты раствор спиртовой [Hydrochloric acid, ethanolic]. 1043506.**

5,0 мл 1 *M* раствора хлороводородной кислоты доводят 96 % спиртом *R* до объема 500,0 мл.

**Хлорогеновая кислота [Chlorogenic acid].** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>. (М.м. 354,3). 1104700. [CAS: 327-97-9]. (1*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[(3,4-Дигидроксициннамоил)окси]-1,4,5-тригидроксициклогексанкарбоновая кислота.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета или игольчатые кристаллы. Легко растворим в кипящей воде, ацетоне и спирте.

*Температура плавления:* около 208 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup>: около - 35,2°.

*Хроматография.* Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с определением подлинности *A* в частной фармакопейной статье *Белладонны листья экстракт сухой стандартизованный* (1294), на хроматограмме проявляется только одно основное пятно.

*Хлорогеновая кислота, используемая в высокоэффективной жидкостной хроматографии, должна выдерживать следующее дополнительное испытание.*

*Количественное определение.* Проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.2.29), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Артишока листья* (1866).

*Содержание:* не менее 97,0 %.

**Хлоропирифос-метил [Chlorpyrifos-methyl].** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>PS. (М.м. 322,5). 1124500. [CAS: 5598-13-0].

*Температура плавления:* 45 °C до 47 °C.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклогексане).

**Хлоротиазид [Chlorothiazide].** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 295,7). 1112100. [CAS: 58-94-6]. 1,1-диоксид 6-хлор-2*H*-1,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамида.

*Содержание:* не менее 98,0 %.

Белый или практически белый кристаллический порошок, очень мало растворимый в воде, умеренно растворимый в ацетоне, слабо растворимый в 96 % спирте.

Растворяется в разбавленных растворах щелочных гидроксидов.

**Хлороформ [Chloroform].**  $\text{CHCl}_3$ . (М.м. 119,4). 1018600. [CAS: 67-66-3]. Трихлорметан.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 1,475 до 1,481.

Температура кипения: около 60 °С.

Содержание этанола: от 0,4 % (м/м) до 1,0 % (м/м).

**Хлороформ подкисленный [Chloroform, acidified].** 1018601.

К 100 мл хлороформа R прибавляют 10 мл хлороводородной кислоты R, встряхивают, отстаивают и разделяют два слоя.

**Хлороформ, не содержащий этанола [Chloroform, ethanol-free].** 1018602.

200 мл хлороформа R промывают водой R, встряхивая с четырьмя порциями по 100 мл каждая. Сушат над 20 г безводного натрия сульфата R в течение 24 ч. Фильтрат перегоняют над 10 г натрия сульфата безводного R, отбрасывая первые 20 мл отгона. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**5-Хлорохинолин-8-ол [5-Chloroquinolin-8-ol].**

$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}$ . (М.м. 179,6). 1156900. [CAS: 130-16-5].

5-Хлорооксин.

Умеренно растворим в холодной разбавленной хлороводородной кислоте.

Температура плавления: около 123 °С.

Содержание: не менее 95,0 %.

**Хлорпирифос [Chlorpyrifos].**  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{PS}$ .

(М.м. 350,6). 1124400. [CAS: 2921-88-2].

Температура кипения: около 200 °С.

Температура плавления: 42 °С до 44 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклогексане).

**Хлорплатиновая кислота [Chloroplatinic acid].**

$\text{H}_2\text{Cl}_6\text{Pt} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 517,9). 1019000. [CAS: 18497-13-7].

Водорода гексахлорплатинат (IV) гексагидрат.

Содержание: не менее 37,0 % (м/м) платины (А.м. 195,1).

Кристаллы или кристаллическая масса коричневатокрасного цвета. Очень легко растворима в воде, растворима 96 % спирте.

Количественное определение. 0,200 г кислоты хлорплатиновой прокалывают при температуре  $(900 \pm 50)$  °С до постоянной массы и взвешивают остаток (платины).

Хранение: в защищенном от света месте.

**3-Хлорпропан-1,2-диол [3-Chloropropane-1,2-diol].**

$\text{C}_3\text{H}_7\text{ClO}_2$ . (М.м. 110,5). 1097600. [CAS: 96-24-2].

Бесцветная жидкость. Растворим в воде, 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 1,322.

$n_D^{20}$ : около 1,480.

Температура кипения: около 213 °С.

**5-Хлорсалициловая кислота [5-Chlorosalicylic acid].**  $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_3$ . (М.м. 172,6). 1019100. [CAS: 321-14-2].

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Растворима в метаноле.

Температура плавления: около 173 °С.

**Хлортетрациклина гидрохлорид [Chlortetracycline hydrochloride].** 1145500.

См. Хлортетрациклина гидрохлорид (0173).

**Хлортриметилсилан [Chlorotrimethylsilane].**

$\text{C}_3\text{H}_9\text{ClSi}$ . (М.м. 108,6). 1019300. [CAS: 75-77-4].

Прозрачная, бесцветная жидкость, дымящаяся на воздухе.

$d_{20}^{20}$ : около 0,86.

$n_D^{20}$ : около 1,388.

Температура кипения: около 57 °С.

**Хлорукусная кислота [Chloroacetic acid].**

$\text{C}_2\text{H}_3\text{ClO}_2$ . (М.м. 94,5). 1018200. [CAS: 79-11-8].

Бесцветные или белого цвета кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворима в воде, растворима в 96 % спирте.

Хранение: в герметичной таре.

**Хлорфенвинфос [Chlorfenvinphos].**  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{O}_4\text{P}$ .

(М.м. 359,6). 1124200. [CAS: 470-90-6].

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклооктане).

**Хлорфенол [Chlorophenol].**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClO}$ . (М.м. 128,6).

1018900. [CAS: 106-48-9]. 4-Хлорфенол.

Бесцветные или практически бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления: около 42 °С.

**2-[2-(4-Хлорфенил)ацетил]бензойная кислота**

**[2-[2-(4-Chlorophenyl)acetyl]benzoic acid].**  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ .

(М.м. 274,7). 1194500. [CAS: 53242-76-5].

**Хлорэтиламина гидрохлорид [Chloroethylamine hydrochloride].**

$\text{C}_2\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$ . (М.м. 116,0). 1124300.

[CAS: 870-24-6]. 2-Хлорэтиламина гидрохлорид.

Температура плавления: около 145 °С.

**(2-Хлорэтил)диэтиламина гидрохлорид**

**[(2-Chloroethyl)diethylamine hydrochloride].**  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$ .

(М.м. 172,1). 1018500. [CAS: 869-24-9].

Белый или практически белый, кристаллический порошок, очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в метилхлориде, практически нерастворим в гексане.

Температура плавления: около 211 °С.

**(5 $\alpha$ )-Холестан [(5 $\alpha$ )-Cholestane].**  $\text{C}_{27}\text{H}_{48}$ . (М.м. 372,7).

1167900. [CAS: 481-21-0].

Мало растворим в безводном спирте.

Температура плавления: около 81 °С.

**Холестерин [Cholesterol].** 1019400. [CAS: 57-88-5].

См. Холестерин (0993).

**2-Хлорэтанол [2-Chloroethanol].**  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ClO}$ .

(М.м. 80,5). 1097500. [CAS: 107-07-3].

Бесцветная жидкость. Растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 1,197.

$n_D^{20}$ : около 1,442.

Температура кипения: около 130 °С.

Температура плавления: около - 89 °С.

**2-Хлорэтанола раствор [2-Chloroethanol solution].** 1097501.

125 мг 2-хлорэтанола *R* растворяют в 2-пропаноле *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят 2-пропанолом *R* до объёма 50 мл.

**Холина хлорид [Choline chloride].**  $C_5H_{14}ClNO$ . (М.м. 139,6). 1019500. [CAS: 67-48-1]. (2-Гидроксиэтил)-триметиламмония хлорид.

Кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96 % спирте.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Суксаметония хлорид (0248)*, используя 5 мкл раствора 0,2 г/л в метаноле *R*; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Хранение:** в герметичной таре.

**Хондритиназа ABC [Chondroitinase ABC].** 1162900.

Пектинолиазоподобный фермент, выделяемый *Flavobacterium heparinum*. Доступен в ампулах, содержащих 5-10 единиц активности. Он расщепляет как глюкуронат-содержащие дисахариды, например, хондритина сульфат, так и идуронат-содержащие дисахариды, например дерматана сульфат.

**Хондритиназа AC [Chondroitinase AC].** 1163000.

Пектинолиазоподобный фермент, выделяемый *Flavobacterium heparinum*. Доступен в ампулах, содержащих 5-10 единиц активности. Он расщепляет только глюкуронат-содержащие дисахариды, например, хондритина сульфат.

**Хонокиол [Honokiol].**  $C_{18}H_{18}O_2$ . (М.м. 266,3). 1182700. [CAS: 35354-74-6]. 3',5'-Ди(проп-2-енил)бифенил-2,4'-диол. 3',5'-Диаллил-2,4'-дигидроксибифенил. 3',5'-Ди-2-пропенил-[CAS: 1,1'-бифенил]-2,4'-диол.

**Хризантемин [Chrysanthemin].**  $C_{21}H_{21}ClO_{11}$ . (М.м. 485,8). 1134800. [CAS: 7084-24-4]. Цианидин 3-О-глюкозида хлорид. Куроманина хлорид. 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3-(β-D-глюкопиранозил)окси-5,7-дигидроксид-1-бензопириллия хлорид.

Красновато-коричневый кристаллический порошок, растворим в воде и в 96 % спирте.

**Оптическая плотность** (2.2.25). Раствор с концентрацией 0,01 г/л в смеси 1 объёма хлороводородной кислоты *R* и 999 объёмов метанола *R* имеет максимум поглощения при длине волны 528 нм.

**Хрома (III) ацетилацетонат [Chromium (III) acetylacetonate].**  $C_{15}H_{21}CrO_6$ . (М.м. 349,3). 1172900. [CAS: 21679-31-2]. (OC-6-11)-Трис(2,4-пентадионатоксидокс)хром.

**Хрома (III) трихлоридгексагидрат [Chromium (III) trichloridehexahydrate].**  $[Cr(H_2O)_4Cl_2]Cl \cdot 2H_2O$ . (М.м. 266,5). 1104800. [CAS: 10060-12-5].

Кристаллический порошок тёмно-зелёного цвета, гигроскопичен.

**Хранение:** в сухом месте, защищая от действия окислителей.

**Хрома триоксид [Chromium trioxide].**  $CrO_3$ .

(М.м. 100,0). 1019900. [CAS: 1333-82-0].

Игольчатые кристаллы или гранулы тёмного коричневого-красного цвета, расплывающиеся на воздухе.

Очень легко растворим в воде.

**Хранение:** в герметичной таре.

**Хромазурол S [Chromazurol S].**  $C_{23}H_{13}Cl_2Na_3O_9S$ . (М.м. 605). 1019600. [CAS: 1667-99-8].

Показатель Шульца № 841.

Цветовой показатель № 43825.

Тринатрия 5-[(3-карбоксилато-5-метил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)(2,6-дихлор-3-сульфонатофенил)метил]-2-гидрокси-3-метилбензоат.

Порошок коричневого-чёрного цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

**Хрома-калия сульфат [Chromic potassium sulphate].**  $CrK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ . (М.м. 499,4). 1019800. [CAS: 7788-99-0]. Хромовые квасцы.

Крупные кристаллы от фиолетово-красного до чёрного цвета. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Хромогенный субстрат R1 [Chromogenic substrate R1].** 1020000.

*N*-α-бензилоксикарбонил-D-аргинил-L-глицил-L-аргинин-4-нитроанилида дигидрохлорид растворяют в воде *R* до получения 0,003 М раствора. Перед использованием разводят буферным раствором трис(гидрокси-метил)аминометана-EDTA pH 8,4 *R* до получения 0,0005 М раствора.

**Хромогенный субстрат R2 [Chromogenic substrate R2].** 1020100. '

D-фенилаланил-L-пипеколил-L-аргинин-4-нитроанилида дигидрохлорид растворяют в воде *R* до получения 0,003 М раствора. Перед использованием разводят буферным раствором трис(гидрокси-метил)аминометана-EDTA pH 8,4 *R* до получения 0,0005 М раствора.

**Хромогенный субстрат R3 [Chromogenic substrate R3].** 1149100.

D-валил-лейцил-лизил-4-нитроанилида дигидрохлорид растворяют в воде *R* до получения 0,003 М раствора.

**Хромогенный субстрат R4 [Chromogenic substrate R4].** 1163100. '

D-фенилаланил-L-пипеколил-L-аргинин-4-нитроанилида дигидрохлорид растворяют в воде *R* до получения 0,008 М раствора.

Перед использованием разводят 0,0025 М фосфатным буферным раствором *R*.

**Хромогенный субстрат R5 [Chromogenic substrate R5].** 1163200.

*N*-бензоил-L-изолейцил-L-глутамил-глицил-L-аргинин-4-нитроанилида дигидрохлорид растворяют в воде *R* до получения 0,003 М раствора.

**Хромотроп II В [Chromotropell B].**  $C_{16}H_9N_3Na_2O_{10}S_2$ . (М.м. 513,4). 1020200. [CAS: 548-80-1].

Показатель Шульца № 67.

Цветовой показатель № 16575.

Динатрия 4,5-дигидрокси-3-(4-нитрофенилазо)нафталин-2,7-дисульфат.



Порошок красновато-коричневого цвета. Растворим в воде с образованием желтовато-красного раствора, практически нерастворим в 96 % спирте.

**Хромотропа II В раствор [Chromotrope II В solution]. 1020201.**

Раствор 0,05 г/л *хромотропа II В R* в *серной кислоте R*.

**Хромотроповой кислоты натриевая соль [Chromotropic acid, sodium salt].**  $C_{10}H_6Na_2O_8S_2 \cdot 2H_2O$ . (М.м. 400,3). 1020300. [CAS: 5808-22-0].

Показатель Шульца № 1136.

Динатрия 1,8-дигидроксинафталин-3,6-дисульфат дигидрат.

Порошок желтовато-белого цвета. Растворима в воде, практически нерастворима в 96 % спирте.

**Хромотроповой кислоты натриевой соли раствор [Chromotropic acid, sodium salt solution]. 1020301.**

0,60 г *хромотроповой кислоты натриевой соли R* растворяют в 80 мл *воды R* и доводят объём раствора тем самым растворителем до 100 мл. Раствор используют в течении 24 ч.

**Хромотроповой кислоты-серной кислоты раствор [Chromotropic acid-sulphuric acid solution]. 1020302.**

5 мг *хромотроповой кислоты натриевой соли R* в 10 мл смеси, приготовленной из 9 мл *серной кислоты R* и 4 мл *воды R*.

**Цезия хлорид [Caesium chloride]. CsCl.** (М.м. 168,4). 1014200. [CAS: 7647-17-8].

Белый или практически белый порошок, очень легко растворим в воде, легко растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне.

**Целлюлоза для хроматографии [Cellulose for chromatography]. 1016800.** [CAS: 9004-34-6].

Мелкодисперсный белый или практически белый гомогенный порошок со средним размером частиц менее 30 мкм.

*Приготовление тонкого слоя.* 15 г целлюлозы для хроматографии суспендируют в 100 мл *воды R* и гомогенизируют в электрическом миксере в течение 60 сек. Аккуратно наносят на очищенные пластины слоем толщиной 0,1 мм, используя приспособление для разравнивания. Высушивают на воздухе.

**Целлюлоза для хроматографии R1 [Cellulose for chromatography R1]. 1016900.** Микрокристаллическая целлюлоза.

Мелкодисперсный белый или практически белый гомогенный порошок со средним размером частиц менее 30 мкм.

*Приготовление тонкого слоя.* 25 г целлюлозы для хроматографии суспендируют в 90 мл *воды R* и гомогенизируют в электрическом миксере в течение 60 сек. Аккуратно наносят на очищенные пластины слоем толщиной 0,1 мм, используя приспособление для разравнивания. Высушивают на воздухе.

**Целлюлоза для хроматографии F<sub>254</sub> [Cellulose for chromatography F<sub>254</sub>]. 1017000.** Микрокристаллическая целлюлоза. F<sub>254</sub>.

Мелкодисперсный белый или практически белый гомогенный порошок со средним размером частиц менее 30 мкм, содержащий флюоресцентную метку с длиной волны светоиспускания 254 нм.

*Приготовление тонкого слоя.* 25 г целлюлозы для хроматографии суспендируют в 100 мл *воды R* и гомогенизируют в электрическом миксере в течение 60 сек. Аккуратно наносят на очищенные пластины слоем толщиной 0,1 мм, используя приспособление для разравнивания. Высушивают на воздухе.

**Церия нитрат [Cerousnitrate].**  $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ . (М.м. 434,3). 1017400. [CAS: 10294-41-4]. Церия три-нитрат гексагидрат.

Кристаллический порошок от бесцветного до бледножёлтого цвета. Легко растворим в воде и 96 % спирте.

**Церия сульфат [Cerium sulphate].**  $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ . (М.м. 404,3). 1017300. [CAS: 10294-42-5].

Церия (IV) сульфат тетрагидрат. Церий серноокислый. *Внешний вид:* желтый или оранжево-желтый, кристаллический порошок или кристаллы.

*Растворимость:* очень мало растворим в воде, медленно растворим в разбавленных кислотах.

**Цетиловый спирт [Cetyl alcohol].**  $C_{16}H_{34}O$ . (М.м. 242,4). 1160600. [CAS: 36653-82-4]. Гексадекан-1-ол.

*Содержание:* не менее 95,0 %.

*Температура плавления:* около 48 °С.

**Цетилпиридина хлорид моногидрат [Cetylpyridinium chloride monohydrate].**  $C_{21}H_{38}ClN \cdot H_2O$ . (М.м. 358,0). 1162800. [CAS: 6004-24-6]. 1-Гексадецилпиридина хлорид моногидрат.

Белый или практически белый порошок, легко растворим в воде и в 96 % спирте.

*Температура плавления:* 80 °С до 83 °С.

**Цетилтриметиламмония бромид [Cetyltrimethylammonium bromide].**  $C_{19}H_{42}BrN$ . (М.м. 364,5). 1017700. [CAS: 57-09-0]. N-Гексадецил-N,N,N-триметиламмония бромид.

Белый или практически белый кристаллический порошок, растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

*Температура плавления:* около 240 °С.

**Цетостеариловый спирт [Cetostearyl alcohol]. 1017500.** [CAS: 67762-27-0].

См. *Цетостеариловый спирт (0720)*.

**Цетримид [Cetrimide]. 1017600.** [CAS: 8044-71-1].

См. *Цетримид (0378)*.

**Цианобромида раствор [Cyanogenbromide solution]. 1023700.** [CAS: 506-68-3].

К *бромной воде R* прибавляют по каплям при охлаждении 0,1 М *раствор аммония тиоцианата* до исчезновения жёлтой окраски. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Цианогуанидин [Cyanoguanidine].**  $C_2H_4N_4$ . (М.м. 84,1). 1023800. [CAS: 461-58-5]. Дициандиамида. 1-Цианогуанидин.

Кристаллический порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде и 96 % спирте, практически нерастворим в метиленхлориде.

Температура плавления: около 210 °С.

**Цианокобаламин [Cyanocobalamin]. 1023600.**  
[CAS: 68-19-9].

См. Цианокобаламин (0547).

**Цианоуксусная кислота [Cyanoacetic acid].**  
 $C_3H_3NO_2$ . (М.м. 85,1). 1097900. [CAS: 372-09-8].

Гигроскопичные кристаллы белого или жёлтовато-белого цвета. Растворима в воде.

Хранение: в герметичной таре.

**Циастерон [Cyasterone].**  $C_{29}H_{44}O_8$ . (М.м. 520,7). 1204500. [CAS: 17086-76-9]. (2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,22R,24S,24<sup>1</sup>R,25S)-24<sup>1</sup>,26-Эпокси-2,3,14,20,22-пентагидроксистигмат-7-ен-6,26-дион.

**Цигалотрин [Cyhalothrin].**  $C_{23}H_{19}ClF_3NO_3$ . (М.м. 449,9). 1125000. [CAS: 91465-08-6].

Температура кипения: от 187 °С до 190 °С.

Температура плавления: около 49 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**$\alpha$ -Циклодекстрин [ $\alpha$ -Cyclodextrin].**  $C_{36}H_{60}O_{30}$ . (М.м. 972). 1176200. [CAS: 10016-20-3]. Циклогексакис-(1 $\rightarrow$ 4)-( $\alpha$ -D-глюкопиранозил). Цикломальтогексоза. Альфадекс.

**$\beta$ -Циклодекстрин [ $\beta$ -Cyclodextrin]. 1184000.**  
[CAS: 7585-39-9].

См. Бетадекс (1070).

**$\beta$ -Циклодекстрин для хиральной хроматографии, модифицированный [ $\beta$ -Cyclodextrin for chiral chromatography, modified]. 1154600.**

30 % раствор 2,3-ди-*O*-этил-6-*O*-трет-бутилдиметилсилил- $\beta$ -циклодекстрина в поли(диметил)(85)(дифенил)-(15)силоксане R.

**$\beta$ -Циклодекстрин для хиральной хроматографии, модифицированный R1 [ $\beta$ -Cyclodextrin for chiral chromatography, modified R1]. 1160700.**

30 % раствор 2,3-ди-*O*-ацетил-6-*O*-трет-бутилсилил- $\beta$ -циклодекстрина в поли(диметил)(85)(дифенил)(15)силоксане R.

**Циклогексан [Cyclohexane].**  $C_6H_{12}$ . (М.м. 84,2). 1023900. [CAS: 110-82-7].

Прозрачная, бесцветная, легковоспламеняющаяся жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с органическими растворителями.

$d_{20}^{20}$ : около 0,78.

Температура кипения: около 80,5 °С.

Циклогексан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Оптическая плотность (2.2.25): не более 0,35 при 220 нм, 0,16 при 235 нм, 0,05 при 240 нм, 0,01 при 250 нм определяемых с использованием воды R в качестве компенсационной жидкости.

**Циклогексан R1 [Cyclohexane R1]. 1023901.**

Должен соответствовать требованиям для циклогексана R и выполнять следующее дополнительное испытание.

Флюоресценция, измеренная при длине волны 460 нм при облучении пучком света с длиной волны 365 нм, не должна быть интенсивнее флюоресценции раствора 0,002 ppm хинина R в разведенной серной кислоты R.

**Циклогексиламин [Cyclohexylamine].**  $C_6H_{13}N$ . (М.м. 99,2). 1024000. [CAS: 108-91-8].

Бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с наиболее распространёнными растворителями.

$n_D^{20}$ : около 1,460.

Температура кипения: от 134 °С до 135 °С.

**Циклогексиленидинитрилтетрауксусная кислота [Cyclohexylenedinitrilotetra-acetic acid].**  $C_{14}H_{22}N_2O_8 \cdot H_2O$ . (М.м. 364,4). 1024100. транс-Циклогексилен-1,2-динитрило-*N,N,N',N'*-тетрауксусная кислота.

Кристаллический порошок белого цвета.

Температура плавления: около 204 °С.

**Циклогексилметанол [Cyclohexylmethanol].**  $C_7H_{14}O$ . (М.м. 114,2). 1135200. [CAS: 100-49-2]. Циклогексилкарбинол.

Жидкость со слабым запахом камфоры, растворим в 96 % спирте.

$n_D^{25}$ : около 1,464.

Температура кипения: около 185 °С.

**3-Циклогексилпропионовая кислота [3-Cyclohexylpropionic acid].**  $C_9H_{16}O_2$ . (М.м. 156,2). 1119200. [CAS: 701-97-3].

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,998.

$n_D^{20}$ : около 1,4648.

Температура кипения: около 130 °С.

***p*-Цимен [*p*-Cymene].**  $C_{10}H_{14}$ . (М.м. 134,2). 1113400. [CAS: 99-87-6]. 1-Изопропил-4-метилбензол.

Бесцветная жидкость, практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,858.

$n_D^{20}$ : около 1,4895.

Температура кипения: от 175 °С до 178 °С.

*p*-Цимен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мята перечной масло (0405).

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание: не менее 96,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Цимифугин [Cimifugin].**  $C_{16}H_{18}O_6$ . (М.м. 306,3). 1181700. [CAS: 37921-38-3]. (2S)-7-(Гидроксиметил)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)-4-метокси-2,3-дигидро-5H-фуран[3,2-*g*][1]бензопиран-5-он.

**Цинарин [Cynarin].**  $C_{25}H_{24}O_{12}$ . (М.м. 516,4). 1159300. [CAS: 30964-13-7]. (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-1,3-Бис[[3-(3,4-дигидроксибензил)-1-оксо-2-пропенил]окси]-4,5-дигидроксициклогексанкарбоновая кислота.

Белая или практически белая аморфная масса, без запаха.

**Цинеол [Cineole].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,3). 1020600. [CAS: 470-82-6]. 1,8-Цинеол. Эвкалиптол. 1,8-Эпокси-*n*-ментан.

Бесцветная жидкость, практически нерастворим в воде. Смешивается с безводным спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 0,922 до 0,927.

$n_D^{20}$ : от 1,456 до 1,459.

Температура затвердевания (2.2.18). От 0 °С до 1 °С.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 174 °С до 177 °С.

**Фенол.** 1 г встряхивают с 20 мл воды *R*. После разделения слоев к 10 мл водного слоя прибавляют 0,1 мл железа (III) хлорида раствора *R1*. Раствор не должен окрашиваться в фиолетовый цвет.

**Терпентинное масло.** 1 г цинеола растворяют в 5 мл спирта (90 %, об/об) *R*, по каплям прибавляют свежеприготовленную бромную воду *R*. Для получения желтого окрашивания, не исчезающего в течение 30 мин, должно быть израсходовано не более 0,5 мл.

Остаток после выпаривания. Не более 0,05 %.

К 10,0 мл прибавляют 25 мл воды *R*, выпаривают на водяной бане, остаток сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С.

**Цинеол, используемый в газовой хроматографии,** должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей Мята перечной масло (0405).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**1,4-Цинеол [1,4-Cineole].**  $C_{10}H_{18}O$ . (М.м. 154,3). 1142500. [CAS: 470-67-7]. 1-метил-4-(1-метилэтил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан. 1-Изопропил-4-метил-7-оксабицикло[2.2.1]гептан.

Бесцветная жидкость.

$d_4^{20}$ : около 0,900.

$n_D^{20}$ : около 1,445.

Температура кипения: около 173 °С.

**Цинк [Zinc].** Zn. (А.м. 65,4). 1096500. [CAS: 7440-66-6].

**Содержание:** не менее 99,5 %.

Цилиндры, или гранулы или шарики серебристо-белого цвета, или стружка с синим блеском.

**Мышьак** (2.4.2, метод А): не более 0,2 ppm.

5,0 г цинка растворяют в смеси 15 мл хлороводородной кислоты *R* и 25 мл воды *R*; полученный раствор должен выдерживать испытание на мышьяк.

**Цинк, активированный [Zinc, activated].** 1096501.

Цинк в виде цилиндров или шариков помещают в коническую колбу, прибавляют достаточное количество 50 ppm раствора хлорплатиновой кислоты *R*, чтобы полностью покрыть металл, через 10 минут металл промывают водой, удаляют воду и немедленно сушат.

**Мышьак** (2.4.2, метод А). К 5 г цинка активированного прибавляют 15 мл хлороводородной кислоты *R*, 25 мл воды *R*, 0,1 мл олова (II) хлорида раствора *R* и 5 мл калия йодида раствора *R*, не должно наблюдаться окрашивания.

**Активность.** Требования испытания пригодности для мышьяка (2.4.2, метод А) выполнены.

**Цинка ацетат [Zinc acetate].**  $(C_2H_3O_2)_2Zn \cdot 2H_2O$ . (М.м. 219,5). 1102300. [CAS: 5970-45-6]. Цинка ацетат дигидрат.

Блестящие кристаллы белого или практически белого цвета, слегка выветривающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте. При температуре 100 °С теряет кристаллизационную воду.

$d_{20}^{20}$ : около 1,735.

Температура плавления: около 237 °С.

**Цинка ацетата раствор [Zinc acetate solution].** 1102301.

54,9 г цинка ацетата *R* растворяют при перемешивании в смеси 600 мл воды *R* и 150 мл уксусной кислоты ледяной *R*. При перемешивании прибавляют 150 мл концентрированного аммиака раствора *R*, охлаждают до комнатной температуры доводят pH до 6,4 аммиака раствором *R*, доводят объем раствора водой *R* до 1 л.

**Цинка йодида и крахмала раствор [Zinc iodide and starch solution].** 1096502.

К раствору 2 г цинка хлорида *R* в 10 мл воды *R* прибавляют 0,4 г крахмала растворимого *R* и нагревают до растворения крахмала. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 1,0 мл бесцветного раствора, содержащего 0,10 г цинка *R* в виде опилок и 0,2 г йода *R* в воде *R*, доводят объем раствора водой *R* до 100 мл, фильтруют.

**Хранение:** в защищенном от света месте.

**Испытание на чувствительность.** 0,05 мл натрия нитрита раствора *R* доводят водой *R* до объема 50 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл разведенной серной кислоты *R* и 0,05 мл приготовленного раствора цинка йодида и крахмала и смешивают, раствор окрашивается в синий цвет.

**Цинка оксид [Zinc oxide].** 1096700.

[CAS: 1314-13-2].

См. Цинка оксид (0252).

**Цинка порошок [Zinc powder].** Zn. (А.м. 65,4). 1096800. [CAS: 7440-66-6].

**Содержание:** не менее 90,0 %.

Очень мелкий порошок серого цвета. Растворим в разведенной хлороводородной кислоте *R*.

**Цинка сульфат [Zinc sulphate].** 1097000.

[CAS: 7446-20-0].

См. Цинка сульфат (0111).

**Цинка хлорид [Zinc chloride].** 1096600.

[CAS: 7646-85-7].

См. Цинка хлорид (0110).

**Цинка хлорида раствор в муравьиной кислоте [Zinc chloride-formic acid solution].** 1096601.

20 г цинка хлорида *R* растворяют в 80 г раствора 850 г/л безводной муравьиной кислоты *R*.

**Цинка хлорида раствор йодированный [Zinc chloride solution, iodinated].** 1096602.

20 г цинка хлорида *R* и 6,5 г калия йодида *R* растворяют в 10,5 мл воды *R*, прибавляют 0,5 г йода *R* и встряхивают в течение 15 мин. Если необходимо, фильтруют.

**Хранение:** в защищенном от света месте.

**Циннамамид [Cinnamamide].**  $C_9H_9NO$ . (М.м. 147,2). 1154800. [CAS: 621-79-4]. (E)-3-Фенилпроп-2-енамид.  
Белый или практически белый порошок.  
Температура плавления: около 149 °С.

**Циннамилацетат [Cinnamyl acetate].**  $C_{11}H_{12}O_2$ . (М.м. 176,2). 1124700. [CAS: 103-54-8]. 3-Фенилпроп-2-ен-1-ил ацетат.  
 $n_D^{20}$ : около 1,542.  
Температура кипения: около 262 °С.  
Циннамилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Кассии масло* (1496).

**Содержание:** не менее 99,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Цинхонидин [Cinchonidine].**  $C_{19}H_{22}N_2O$ . (М.м. 294,4). 1020400. [CAS: 485-71-2]. (R)-(Хинол-4-ил)[(2S,4S,5R)-5-винилхиноклидин-2-ил]метанол.

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета. Очень мало растворим в воде и петролеин-эфире, растворим в 96 % спирте.

$[\alpha]_D^{20}$ : от - 105° до - 110°. Определение проводят, используя раствор 50 г/л в 96 % спирте R.

Температура плавления: около 208 °С с разложением.

Хранение: в защищенном от света месте.

**Цинхонин [Cinchonine].**  $C_{19}H_{22}N_2O$ . (М.м. 294,4). 1020500. [CAS: 118-10-5]. (S)-(Хинол-4-ил)[(2S,4S,5R)-5-винилхиноклидин-2-ил]метанол.

Белый или практически белый, кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте и метаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 225 до + 230.

Определение проводят, используя раствор 50 г/л в 96 % спирте R.

Температура плавления: около 263 °С.

Хранение: в защищенном от света месте.

**Циперметрин [Cypermethrin].**  $C_{22}H_{19}Cl_2NO_3$ . (М.м. 416,3). 1125100. [CAS: 52315-07-8].

Температура кипения: от 170 °С до 195 °С.

Температура плавления: от 60 °С до 80 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Цирконила нитрат [Zirconyl nitrate].** Основная соль, состав которой приблизительно соответствует формуле  $ZrO(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ . 1097200. [CAS: 14985-18-3].

Кристаллический порошок или кристаллы белого или практически белого цвета. Гигроскопичен, растворим в воде. Водный раствор прозрачный или слегка опалесцирующий.

Хранение: в герметичной таре.

**Цирконила нитрата раствор [Zirconyl nitrate solution].** 1097201.

Раствор 1 г/л в смеси растворителей *вода R* – *хлороводородная кислота R* (40:60).

**цис-Аминоинданол [cis-Aminoindanol].**  $C_9H_{11}NO$ . (М.м. 149,2). 1168300. [CAS: 126456-43-7]. (1S,2R)-1-

Амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол. (–)-цис-1-Аминоиндан-2-ол.

**Содержание:** не менее 98 % (сумма энантиомеров, определяемая методом газовой хроматографии).

$[\alpha]_D^{20}$ : от - 69° до - 59°. Определение проводят в растворе *хлороформа R* с концентрацией 2 г/л.

Температура плавления: от 118 °С до 122 °С.

**Л-Цистеин [L-Cysteine].**  $C_3H_7NO_2S$ . (М.м. 121,1). 1024200. [CAS: 52-90-4].

Порошок. Легко растворим в воде, 96 % спирте и уксусной кислоте, практически нерастворим в ацетоне.

**Цистеина гидрохлорид [Cysteine hydrochloride].** 1024300. [CAS: 7048-04-6].

См. *Цистеина гидрохлорид* (0895).

**Л-Цистин [L-Cystine].**  $C_6H_{12}N_2O_4S_2$ . (М.м. 240,3). 1024400. [CAS: 56-89-3].

Белый или практически белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде и 96 % спирте, растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

$[\alpha]_D^{20}$ : от - 218° до - 224°. Определение проводят в 1 М растворе *хлороводородной кислоты*.

Температура плавления: 250 °С, с разложением.

**Цитозин [Cytosine].**  $C_4H_5N_3O$ . (М.м. 111,1). 1160800. [CAS: 71-30-7].

**Содержание:** не менее 95,0 %.

**Цитраль [Citral].**  $C_{10}H_{16}O$ . (М.м. 152,2). 1020800. [CAS: 5392-40-5]. Смесь (2E)- и (2Z)-3,7-Диметилокта-2,6-диенала.

Жидкость светло-жёлтого цвета. Практически нерастворима в воде, смешивается с 96 % спиртом и пропиленгликолем.

**Хроматография.** Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель GF<sub>254</sub> R*. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 1 г/л в *толуоле R*. Хроматографируют, используя систему растворителей *этилацетат R* – *толуол R* (15:85). Когда фронт растворителей пройдёт 15 см, пластинку из камеры вынимают и сушат на воздухе. Просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Цитраль, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.**

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Цитронеллы масло* (1609).

**Содержание цитраля (нерал + гераниал):** не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Цитратная плазма крови кролика [Citrated rabbit plasma].** 1020900.

У кролика, не принимавшего пищу в течение 12 ч, отбирают кровь внутрисердечной пункцией, используя пластиковый шприц с иглой № 1, содержащий соответствующий объём раствора 38 г/л *натрия цитрата R*, так, чтобы конечное соотношение объёмов раствора натрия цитрата и крови составляло 1:9.

Отделяют плазму центрифугированием при ускорении от 1500 g до 1800 g и температуре от 15 °C до 20 °C в течение 30 мин.

**Хранение:** при температуре от 0 °C до 6 °C.

Срок годности 4 ч с момента отбора крови.

**Цитронеллаль [Citronellal].** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O. (М.м. 154,3). 1113300. [CAS: 106-23-0]. 3,7-Диметил-6-октаналь.

Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : от 0,848 до 0,856.

$n_D^{20}$ : около 1,446.

**Цитронеллаль, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.**

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Цитронеллы масло* (1609).

**Содержание:** не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Цитронеллилацетат [Citronellyl acetate].** C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 198,3). 1135000. [CAS: 150-84-5]. 3,7-Диметил-6-октен-1-илацетат.

$d_{20}^{20}$ : 0,890.

$n_D^{20}$ : 1,443.

**Температура кипения:** 229 °C.

**Цитронеллилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.**

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Цитронеллы масло* (1609).

**Содержание:** не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Хранение:** в герметичной таре, в защищенном от света месте.

**Цитронеллол [Citronellol].** C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O. (М.м. 156,3). 1134900. [CAS: 106-22-9]. 3,7-Диметилокт-6-ен-1-ол.

Бесцветная, прозрачная жидкость, практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : 0,857.

$n_D^{20}$ : 1,456.

**Температура кипения:** от 220 °C до 222 °C.

**Цитронеллол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.**

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Цитронеллы масло* (1609).

**Содержание:** не менее 95,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Хранение:** в герметичной таре в защищенном от света месте.

**Цитроптен [Citropten].** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 206,2). 1021300. [CAS: 487-06-9]. Лиметтин. 5,7-Диметокси-2H-1-бензопиран-2-он.

Игольчатые кристаллы. Практически нерастворим в воде и петролейном эфире, легко растворим в ацетоне и 96 % спирте.

**Температура плавления:** около 145 °C.

**Хроматография.** Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.2.27), используя в качестве тонкого слоя *силикагель GF<sub>254</sub> R*. На хрома-

тографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 1 г/л в *толуоле R*. Хроматографируют, используя систему растворителей *этилацетат R – толуол R* (15:85). Когда фронт растворителей пройдет 15 см, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе. Просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Щавелевая кислота [Oxalic acid].** C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O. (М.м. 126,1). 1061400. [CAS: 6153-56-6]. Этандиовой кислоты дигидрат.

Белые или практически белые кристаллы, растворима в воде, легко растворима в 96 % спирте.

**Щавелевой кислоты и серной кислоты раствор [Oxalic acid and sulphuric acid solution].** 1061401.

Раствор 50 г/л *щавелевой кислоты R* в охлажденной смеси равных объемов *серной кислоты R* и *воды R*.

**Эвгенол [Eugenol].** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. (М.м. 164,2). 1037000. [CAS: 97-53-0]. 4-Аллил-2-метоксифенол.

Бесцветная или бледно-желтого цвета маслянистая жидкость, под действием воздуха и света темнеет и становится более вязкой. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом, эфиром и жирными и эфирными маслами.

$d_{20}^{20}$ : около 1,07.

**Температура кипения:** около 250 °C.

**Эвгенол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.**

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Гвоздики цветков масло* (1091).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Хранение:** в защищенном от света месте.

**Эводиамин [Evodiamine].** C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O. (М.м. 303,4). 1199400. [CAS: 518-17-2]. (13bS)-14-метил-8,13,13b,14-тетрагидроиндола [2',3':3,4]пиридо[2,1-b]хинозолин 5(7H)-он.

**Эдотреотид [Edotreotide].** C<sub>65</sub>H<sub>92</sub>N<sub>14</sub>O<sub>18</sub>S<sub>2</sub>. (М.м. 1422). 1182400. [CAS: 204318-14-9]. N-[[4,7,10-Трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазапентациклодекан-1-ил]ацетил]-D-фенилаланил-L-цистеинил-L-тирозил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил]-L-цистеинамид цикло (2→7)-дисульфид. DOTATOC. DOTA-[Tyr<sup>3</sup>]-октреотид.

**Внешний вид:** белый или практически белый порошок.

**Содержание:** не менее 95,0 %.

**β-Экдистерон [β-Ecdysterone].** C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>. (М.м. 480,6). 1204700. [CAS: 5289-74-7]. (2β,3β,5β,22R)-2,3,14,20,22,25-гексагидроксистерост-7-ен-6-он.

**Экстракционная смола [Extraction resin].** 1204900.

Твердофазная экстракционная смола, содержащая 2,2'-оксибис(N,N'-диокилацетамид) (N,N,N',N'-тетра-*n*-октилдигликоламид).

**Эмодин [Emodin]**.  $C_{15}H_{10}O_5$ . (М.м. 270,2). 1034400. [CAS: 518-82-1]. 1,3,8-Тригидрокси-6-метилантрахинон.

Игольчатые кристаллы оранжево-красного цвета. Практически нерастворим в воде, растворим в 96 % спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Ревеня корни* (0291); на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

**Эндопротеаза LysC [Endoprotease LysC]**. 1173200.

Микробный внеклеточный протеолитический фермент, выделяемый *Achromobacter lyticus*. Лиофилизированный порошок, не содержащий солей.

**$\alpha$ -Эндосульфат [ $\alpha$ -Endosulphan]**.  $C_9H_6Cl_6O_3S$ . (М.м. 406,9). 1126800. [CAS: 959-98-8].

**Температура кипения:** около 200 °С.

**Температура плавления:** около 108 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

30 % раствор 2,3-ди-*O*-этил-6-*O*-терт-бутилдиметилсиллил- $\beta$ -циклодекстрина в поли(диметил)(85)(дифенил)(15)силоксане R.

**$\beta$ -Эндосульфат [ $\beta$ -Endosulphan]**.  $C_9H_6Cl_6O_3S$ . (М.м. 406,9). 1126900. [CAS: 33213-65-9].

**Температура кипения:** около 390 °С.

**Температура плавления:** около 207 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Эндрин [Endrin]**.  $C_{12}H_8Cl_6O$ . (М.м. 380,9). 1127000. [CAS: 72-20-8].

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

**Эпилактоза [Epilactose]**.  $C_{12}H_{22}O_{11}$ . (М.м. 342,3). 1189200. [CAS: 20869-27-6]. 4-*O*- $\beta$ -D-Галактопиранозил-D-маннопираноза.

**Содержание:** не менее 98 %.

**(-)-Эпигаллокатехин-3-*O*-галлат [(-)-Epigallocatechin-3-*O*-gallate]**.  $C_{22}H_{18}O_{11}$ . (М.м. 458,4). 1201400.

[CAS: 989-51-5]. (2*R*,3*R*)-5,7-дигидрокси-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-3-ил 3,4,5-тригидроксibenzoат.

**(-)-Эпикатехин [(-)-Epicatechin]**.  $C_{15}H_{14}O_6$ . (М.м. 290,3). 1201300. [CAS: 490-46-0]. (2*R*,3*R*)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-3,5,7-триол.

**Эритритол [Erythritol]**. 1113800. [CAS: 149-32-6].

См. *Эритритол* (1803).

**Эрукамид [Erucamide]**.  $C_{22}H_{43}NO$ . (М.м. 337,6). 1034500. [CAS: 112-84-5]. (Z)-Докоз-13-еноамид.

Порошок желтоватого или белого цвета или гранулы. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, растворим в безводном спирте.

**Температура плавления:** около 70 °С.

**Эскулетин [Esculetin]**.  $C_9H_6O_4$ . (М.м. 178,1). 1185800. [CAS: 305-01-1]. 6,7-Дигидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-он. Эскулетин.

**Эскуллин [Esculin]**.  $C_{15}H_{16}O_9 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ . (М.м. 367,3). 1119400. [CAS: 531-75-9]. 6-( $\beta$ -D-Глюкопиранозилокси)-7-гидрокси-2*H*-хромен-2-он.

Порошок белого или практически белого цвета или бесцветные кристаллы. Умеренно растворим в воде и 96 % спирте, легко растворим в горячей воде и горячем 96 % спирте.

**Хроматография** (2.2.28). Тонкослойная хроматография (2.2.27), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Элеутерококк* (1419); на хроматограмме проявляется только одно основное пятно.

**17 $\alpha$ -Эстрадиол [17 $\alpha$ -Estradiol]**.  $C_{18}H_{24}O_2$ . (М.м. 272,4). 1034600. [CAS: 57-91-0].

Кристаллический порошок белого или практически белого цвета или бесцветные.

**Температура плавления:** от 220 °С до 223 °С.

**Эстрагол [Estragole]**.  $C_{10}H_{12}O$ . (М.м. 148,2). 1034700. [CAS: 140-67-0]. 1-Метокси-4-проп-2-енилбензол.

**Жидкость.** Смешивается с 96 % спиртом.

$n_D^{20}$ : около 1,52.

**Температура кипения:** около 216 °С.

*Эстрагол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.*

**Количественное определение.** Проводят методом газовой хроматографии (2.2.28), в соответствии с частной фармакопейной статьей *Аниса масло* (0804).

**Испытуемый раствор.** Испытуемое вещество.

**Содержание:** не менее 98,0 %, рассчитанное методом внутренней нормализации.

**Эстрадиол [Estradiol]**.  $C_{18}H_{24}O_2$ . (М.м. 272,4). 1135600. [CAS: 50-28-2]. Эстра-1,3,5(10)-триен-3,17 $\beta$ -диол.  $\beta$ -Эстрадиол.

Призматические кристаллы, стабильные на воздухе, практически нерастворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, растворим в ацетоне и в диоксане, умеренно растворим в растительных маслах.

**Температура плавления:** 173 °С до 179 °С.

**Эсцин. [Aescin]**. 1001700. [CAS: 6805-41-0].

Смесь родственных сапонинов, полученных из семян *Aesculus hippocastanum* L.

Мелкодисперсный, практически белый или слегка красноватый или желтоватый аморфный порошок.

**Хроматография.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

**Испытуемый раствор.** 10 мг эсцина R растворяют в 70 % (об/об) спирте R и разбавляют до 10,0 мл тем же растворителем.

**Пластика.** ТСХ пластинка со слоем силикагеля R.

**Подвижная фаза.** Верхний слой смеси из ледяной уксусной кислоты R – воды R – бутанола R (10:40:50).

**Применение:** 20 мкл испытуемого раствора в виде полос 20 мм на 3 мм.

**Развитие:** над дорожкой 12 см.

**Сушка:** при 100-105 °С.

**Обнаружение:** опрыскивают примерно 10 мл анизальдегида раствора R для пластины площадью 200 мм и снова нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С.

**Результаты:** на хроматограмме появляется пятно со значением  $R_F$  около 0,4.

**Этан** [Ethane].  $C_2H_6$ . (М.м. 30,07). 1189300. [CAS: 74-84-0].

Содержание: не менее 99,0 % (об/об).

**Этанол (96 %) [Ethanol (96 per cent)]**. 1002500. [CAS: 64-17-5].

См. Этанол (96 %) (1317).

**Этанол (x %, об/об) [Ethanol (x per cent V/V)]**. 1002502.

Для получения раствора, содержание спирта в котором соответствует величине  $x$ , смешивают соответствующие объёмы воды  $R$  и 96 % спирта  $R$  (этанола (96 %)  $R$ ), учитывая эффекты нагревания и уменьшения объёма, сопровождающие приготовление такой смеси.

**Этанол [Ethanol]**. 1034800. [CAS: 64-17-5].

См. Спирт безводный  $R$ .

**Этанол R1 [Ethanol R1]**. 1034801.

Должен выдерживать требования для этанола безводного (1318) и следующее дополнительное испытание.

**Метанол**. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

**Испытуемый раствор**. Испытуемое вещество.

**Раствор сравнения**. 0,50 мл метанола безводного  $R$  доводят испытуемым безводным спиртом до объёма 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят испытуемым безводным спиртом до объёма 100,0 мл.

**Колонка**:

– материал: стекло.

– размеры:  $l = 2$  м,  $\varnothing = 2$  мм;

– наполнитель: сополимер этилвинилбензола-дивинилбензола  $R$  (с размером частиц от 75 мкм до 100 мкм).

**Газ-носитель**: азот для хроматографии  $R$ .

**Скорость потока**: 30 мл/мин.

**Температура**:

– колонки: 130 °С;

– испарителя: 150 °С;

– детектора: 200 °С.

**Детектирование**: пламенно-ионизационный детектор.

**Ввод пробы**: по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения, поочередно, три раза.

После каждого хроматографирования нагревают колонку до температуры 230 °С в течение 8 мин. Рассчитывают площадь пика метанола.

Содержание метанола ( $X$ ), в процентах, вычисляют по формуле:

$$\frac{a \times b}{c - b}$$

где:

$a$  - содержание метанола в растворе сравнения, в процентах (об/об);

$b$  - площадь пика метанола на хроматограмме испытуемого раствора;

$c$  - площадь пика метанола на хроматограмме раствора сравнения.

**Предельное содержание метанола**: не более 0,005 % (об/об).

**Этанолламин [Ethanolamine]**.  $C_2H_7NO$ . (М.м. 61,1). 1034900. [CAS: 141-43-5]. 2-Аминоэтанол.

Прозрачная, бесцветная, вязкая, гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и метанолом.

$d_{20}^{20}$ : около 1,014.

$n_D^{20}$ : около 1,454.

**Температура плавления**: около 11 °С.

**Хранение**: в герметичной таре.

**4-[(Этиламино)метил]пиридин [4-[(Ethylamino)methyl]pyridine]**.  $C_8H_{12}N_2$ . (М.м. 136,2). 1101300. [CAS: 33403-97-3].

Бледно желтая жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,98.

$n_D^{20}$ : около 1,516.

**Температура кипения**: около 98 °С.

**Этил бензолсульфонат [Ethyl benzenesulfonate]**.  $C_8H_{10}O_3S$ . (М.м. 186,2). 1194800. [CAS: 515-46-8].

Содержание: не менее 97,0 %.

Бесцветная или слегка жёлтая жидкость, мало растворимая в воде, смешивается с 96 % спиртом.

**Плотность**: около 1,22 г/мл (25 °С).

**Этил клоразепат [Ethyl clorazepate]**.  $C_{18}H_{15}ClN_2O_3$ . (М.м. 342,8). 1204800. [CAS: 5606-55-3]. Этил (3 $RS$ )-7-хлоро-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1 $H$ -1,4-бензодиазепин-3-карбоксилат.

**Этил-4-гидроксibenзоат [Ethyl 4-hydroxybenzoate]**. 1035700. [CAS: 120-47-8].

См. Этилпарагидроксibenзоат  $R$ .

**Этил-5-бромвалеранат [Ethyl 5-bromovalerate]**.  $C_7H_{13}BrO_2$ . (М.м. 209,1). 1142900. [CAS: 14660-52-7]. Этил-5-бромпентаноат.

Бесцветная, прозрачная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 1,321.

**Температура кипения**: от 104 °С до 109 °С.

**Этилакрилат [Ethyl acrylate]**.  $C_5H_8O_2$ . (М.м. 100,1). 1035400. [CAS: 140-88-5]. Этилпроп-2-еноат.

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,924.

$n_D^{20}$ : около 1,406.

**Температура кипения**: около 99 °С.

**Температура плавления**: около – 71 °С.

**Этилацетат [Ethyl acetate]**.  $C_4H_8O_2$ . (М.м. 88,1). 1035300. [CAS: 141-78-6].

Прозрачная, бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96 %.

$d_{20}^{20}$ : от 0,901 до 0,904.

**Температура кипения**: от 76 °С до 78 °С.

**Этилацетат обработанный [Ethyl acetate, treated]**. 1035301.

200 г сульфаминовой кислоты  $R$  диспергируют в этилацетате  $R$  и доводят тем же растворителем до 1000 мл. Полученную суспензию перемешивают в течение 3 сутки и фильтруют через бумажный фильтр.

**Хранение**: использовать в течение 1 месяца.

**Этилбензоат [Ethyl benzoate]**.  $C_9H_{10}O_2$ . (М.м. 150,2). 1135700. [CAS: 93-89-0].

Бесцветная, прозрачная, светопреломляющая жидкость, практически нерастворим в воде, смешивается с 96 % спиртом и с петролевым эфиром.

$d_4^{25}$ : около 1,050.

$n_D^{20}$ : около 1,506.

Температура кипения: от 211 °C до 213 °C.

**Этилбензол [Ethylbenzene].**  $C_8H_{10}$ . (М.м. 106,2). 1035800. [CAS: 100-41-4].

Содержание: не менее 99,5 % (м/м), определение проводят методом газовой хроматографии.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне и 96 % спирте.

$d_{20}^{20}$ : около 0,87.

$n_D^{20}$ : около 1,496.

Температура кипения: около 135 °C.

**Этилвинилбензол-дивинилбензола сополимер [Ethylvinylbenzene-divinylbenzene copolymer].** 1036900.

Твёрдые, пористые гранулы шарообразной формы из поперечно-сшитого полимера. Существуют различные марки с разными размерами гранул. Размеров гранул указывается после названия реагента в тех тестах, где он используется.

**Этилвинилбензол-дивинилбензола сополимер R1 [Ethylvinylbenzene-divinylbenzene copolymer R1].** 1036901.

Твёрдые, пористые гранулы шарообразной формы из поперечно-сшитого полимера, с номинальной удельной площадью поверхности от 500 м<sup>2</sup>/г до 600 м<sup>2</sup>/г и средним размером пор 7,5 нм. Существуют различные марки с разными размерами гранул. Размеров гранул указывается после названия реагента в тех тестах, где он используется.

**2-Этилгексан-1,3-диол [2-Ethylhexane-1,3-diol].**  $C_8H_{18}O_2$ . (М.м. 146,2). 1105900. [CAS: 94-96-2].

Слегка маслянистая жидкость. Растворим в безводном спирте, 2-пропанол, пропиленгликоле и масле касторовом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,942.

$n_D^{20}$ : около 1,451.

Температура кипения: около 244 °C.

**2-Этилгексановая кислота [2-Ethylhexanoic acid].**  $C_8H_{16}O_2$ . (М.м. 144,2). 1036600. [CAS: 149-57-5].

Бесцветная жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,91.

$n_D^{20}$ : около 1,425.

Сопутствующие примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Объём пробы: 1 мл.

Испытуемый раствор: 0,2 г кислоты 2-этилгексановой кислоты суспендируют в 5 мл воды R, прибавляют 3 мл разведенной хлороводородной кислоты R и 5 мл гексана R, встряхивают в течение 1 мин, после разделения слоев используют верхний слой. Хроматографируют в условиях, описанных для 2-этилгексановой кислоты в статье Амоксициллин натрия (0577).

Предел содержания: сумма площадей всех пиков, кроме основного и пика растворителя, не должна превышать 2,5 % площади основного пика.

**Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)бутират] [Ethylene bis[3,3-di(3-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl)butyrate]].**  $C_{50}H_{66}O_8$ . (М.м. 795). 1035900. [CAS: 32509-66-3]. Этиленбис[3,3-ди(3-*т*-бутил-4-гидроксифенил)бутират].

Кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и петролейном эфире, очень легко растворим в ацетоне и метаноле.

Температура плавления: около 165 °C.

**Этиленбис[3,3-ди(3-*т*-бутил-4-гидроксифенил)бутират] [Ethylene bis[3,3-di(3-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)butyrate]].** 1035900. [CAS: 32509-66-3].

См. Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)бутират] R.

**(Этилендинитрил)тетрауксусная кислота [(Ethylenedinitrilo)tetra-acetic acid].**  $C_{10}H_{16}N_2O_8$ . (М.м. 292,2). 1105800. [CAS: 60-00-4]. *N,N'*-1,2-Этандиилбис[*N*-(карбоксиметил)глицин]. Эдетовая кислота.

Белый или практически белый кристаллический порошок. Очень мало растворима в воде.

Температура плавления: около 250 °C с разложением.

**Этиленгликоль [Ethylene glycol].**  $C_2H_6O_2$ . (М.м. 62,1). 1036100. [CAS: 107-21-1]. Этан-1,2-диол.

Содержание: не менее 99,0 %.

Бесцветная, слегка вязкая гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 1,113 до 1,115.

$n_D^{20}$ : около 1,432.

Температура кипения: около 198 °C.

Температура плавления: около – 12 °C.

Кислотность. К 10 мл прибавляют 20 мл воды R и 1 мл фенолфталеина раствора R: окраска раствора должна измениться до розовой при добавлении не более 0,15 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Вода (2.5.12): не более 0,2 %.

**Этиленгликоля монододециловый эфир [Ethylene glycol monododecyl ether].**  $C_{14}H_{30}O_2$ . (М.м. 230,4). 1191900. [CAS: 4536-30-5]. 2-(Додецилокси)этан-1-ол.

Бесцветная или слабо зелёная жидкость.

**Этиленгликоля монометиловый эфир [Ethylene glycol monoethyl ether].**  $C_3H_8O_2$ . (М.м. 76,1). 1036300. [CAS: 109-86-4]. 2-Метоксиэтанол.

Содержание: не менее 99,0 %.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,97.

$n_D^{20}$ : около 1,403.

Температура кипения: около 125 °C.

**Этиленгликоля моноэтиловый эфир [Ethylene glycol monomethyl ether].**  $C_4H_{10}O_2$ . (М.м. 90,1). 1036200. [CAS: 110-80-5]. 2-Этоксидэтанол.

Содержание: не менее 99,0 %.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном и 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,93.

$n_D^{25}$ : около 1,406.

Температура кипения: около 135 °C.

**Этилендиамин [Ethylenediamine].**  $C_2H_8N_2$ . (М.м. 60,1). 1036500. [CAS: 107-15-3]. Этан-1,2-диамин.

Прозрачная, бесцветная, дымящаяся жидкость; имеет сильнощелочную реакцию. Смешивается с водой и 96 % спиртом.

Температура кипения: около 116 °C.



**Этиленоксид [Ethylene oxide].**  $C_2H_4O$ . (М.м. 44,05). 1036400 [CAS: 75-21-8]. Оксиран.

Бесцветный, воспламеняющийся газ. Очень легко растворим в воде и безводном спирте.

Температура сжижения: около 12 °С.

**Этиленоксида исходный раствор [Ethylene oxide stock solution].** 1036401.

Все операции, производимые в ходе приготовления растворов, выполняют в вытяжном шкафу. Защищают руки и лицо, надевая полиэтиленовые защитные перчатки и подходящую маску для лица.

Растворы хранят в герметичной таре, в холодильнике при температуре от 4 °С до 8 °С. Все испытания проводят три раза.

В сухую чистую пробирку, охлаждённую в смеси из 1 части натрия хлорида *R* и 3 частей измельчённого льда, медленно вводят поток газообразного этиленоксида *R*, позволяя конденсироваться на внутренней стенке пробирки. С помощью стеклянного шприца, предварительно охлажденного до температуры – 10 °С, помещают около 300 мкл (что соответствует приблизительно 0,25 г этиленоксида) жидкого этиленоксида *R* в 50 мл макрогола 200 *R1*. Определяют абсорбированное количество этиленоксида взвешиванием до и после абсорбции ( $M_{\text{сб}}$ ). Разводят макроголом 200 *R1* до объёма 100,0 мл. Перед использованием тщательно перемешивают.

**Количественное определение.** К 10 мл суспензии 500 г/л магния хлорида *R* в безводном спирте *R* прибавляют 20,0 мл 0,1 *M* раствора хлороводородной кислоты в спирте *R*. Колбу закрывают пробкой, взбалтывают до получения насыщенного раствора и для достижения равновесия выдерживают в течение ночи. 5,00 г исходного раствора 2,5 г/л этиленоксида *R* помещают в колбу, взвешивают, выдерживают в течение 30 мин и титруют 0,1 *M* раствором калия гидроксида спиртовым *R* потенциометрически (2.2.20). Проводят контрольный опыт, используя вместо исходного раствора этиленоксида такое же количество макрогола 200 *R1*. Содержание этиленоксида, в миллиграммах в 1 г, вычисляют по формуле:

$$\frac{(V_0 - V_1) \times f \times 4,404}{m}$$

где:

$V_0$  и  $V_1$  - объём 0,1 *M* раствора калия гидроксида спиртового, израсходованный на титрование контрольного и испытуемого раствора, соответственно;

$f$  - поправочный коэффициент к 0,1 *M* раствора калия гидроксида спиртового;

$m$  - масса испытуемого образца, в г.

**Этиленоксида исходный раствор *R1* [Ethylene oxide stock solution *R1*].** 1036406.

Раствор этиленоксида *R* в метаноле *R* с концентрацией 50 г/л.

Либо используют коммерчески доступный реактив, либо готовят раствор в соответствии с вышеописанными смесями.

**Этиленоксида исходный раствор *R2* [Ethylene oxide stock solution *R2*].** 1036408.

Раствор этиленоксида *R1* в метилхлориде *R* с концентрацией 50 г/л.

Либо используют коммерчески доступный реактив, либо готовят раствор в соответствии с вышеописанными смесями.

**Этиленоксида раствор [Ethylene oxide solution].** 1036402.

Взвешивают количество охлаждённого этиленоксида исходного раствора *R*, соответствующее 2,5 мг этиленоксида, в охлаждённой колбе и доводят макроголом 200 *R1* до 50,0 г, тщательно перемешивают. 2,5 г полученного раствора доводят макроголом 200 *R1* до 25,0 мл (5 мкг этиленоксида в 1 г раствора).

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор может быть приготовлен с использованием коммерчески доступных реактивов вместо использования этиленоксида исходного раствора *R*, делая соответствующие разведения.

**Этиленоксида раствор *R1* [Ethylene oxide solution *R1*].** 1036403.

1,0 мл (точная навеска) охлаждённого этиленоксида исходного раствора *R*, доводят макроголом 200 *R1* до объёма 50,0 мл и тщательно перемешивают. 2,5 г полученного раствора доводят макроголом 200 *R1* до 25,0 мл. Содержание этиленоксида, в ppm, вычисляют из объёма, определенного взвешиванием, принимая плотность макрогола 200 *R1* равной 1,127.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор может быть приготовлен с использованием коммерчески доступных реактивов вместо использования этиленоксида исходного раствора *R*, делая соответствующие разведения.

**Этиленоксида раствор *R2* [Ethylene oxide solution *R2*].** 1036404.

1,00 г охлажденного этиленоксида исходного раствора *R*, (что соответствует 2,5 мг этиленоксида), помещают в предварительно взвешенную колбу, содержащую 40,0 г охлажденного макрогола 200 *R1* и перемешивают. Определяют точную массу и разводят до расчётной массы таким образом, чтобы получить раствор, содержащий 50 мкг этиленоксида в 1 г раствора. Взвешивают 10,00 г, помещают в колбу, содержащую около 30 мл воды *R*, перемешивают и доводят водой *R* до 50,0 мл (10 мкг/мл этиленоксида).

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Раствор может быть приготовлен с использованием коммерчески доступных реактивов вместо использования этиленоксида исходного раствора *R*, делая соответствующие разведения.

**Этиленоксида раствор *R3* [Ethylene oxide solution *R3*].** 1036405.

10,0 мл этиленоксида раствора *R2* доводят водой *R* до 50,0 мл (2 мкг/мл этиленоксида).

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Этиленоксида раствор *R4* [Ethylene oxide solution *R4*].** 1036407.

1,0 мл этиленоксида исходного раствора *R1* доводят водой *R* до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой *R* до 25,0 мл.

**Этиленхлорид [Ethylene chloride].**  $C_2H_4Cl_2$ . (М.м. 99,0). 1036000. [CAS: 107-06-2]. 1,2-Дихлорэтан.

Прозрачная, бесцветная жидкость. Растворим приблизительно в 120 частях воды и 2 частях 96 % спирта.

$d_{20}^{20}$ : около 1,25.

Температурные пределы перегонки (2.2.11). От 82 °C до 84 °C; должно перегоняться не менее 95 %.

**N-Этилмаленимид [N-Ethylmaleimide].**  $C_6H_7NO_2$ . (М.м. 125,1). 1036700. [CAS: 128-53-0]. 1-Этил-1H-пиррол-2,5-дион.

Бесцветные кристаллы. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте.

Температура плавления: от 41 °C до 45 °C.

Хранение: при температуре от 2 °C до 8 °C.

**2-Этил-2-метилянтарная кислота [2-Ethyl-2-methylsuccinic acid].**  $C_7H_{12}O_4$ . (М.м. 160,2). 1036800. [CAS: 631-31-2]. 2-Этил-2-метилбутандикарбоновая кислота.

Температура плавления: от 104 °C до 107 °C.

**Этилметансульфонат [Ethyl methanesulfonate].**  $C_3H_8O_3S$ . (М.м. 124,2). 1179300. [CAS: 62-50-0].

Прозрачная бесцветная жидкость.

Содержание: не менее 99,0 %.

Плотность: около 1,206 г/см<sup>3</sup> (20 °C).

$n_D^{20}$ : около 1,418.

Температура кипения: около 213 °C.

**Этилметилкетон [Ethyl methyl ketone].** 1054100. [CAS: 78-93-3].

См. Метилэтилкетон R.

**Этилпарагидроксibenзоат [Ethylparahydroxybenzoate].** 1035700. [CAS: 120-47-8].

См. Этилпарагидроксibenзоат (0900).

**2-Этилпиридин [2-Ethylpyridine].**  $C_7H_9N$ . (М.м. 107,2). 1133400. [CAS: 100-71-0].

Бесцветная или коричневатая жидкость.

$d_{20}^{20}$ : около 0,939.

$n_D^{20}$ : около 1,496.

Температура кипения: около 149 °C.

**Этилтолуенсульфонат [Ethyl toluenesulfonate].**  $C_9H_{12}O_3S$ . (М.м. 200,3). 1191000. [CAS: 80-40-0]. Этил 4-метилбензолсульфонат. Этил тозилат.

Содержание: не менее 97,0 %.

Плотность: около 1,17 г/мл (25 °C).

Температура кипения: около 160 °C.

Температура плавления: около 33 °C.

**Этилформиат [Ethyl formate].**  $C_3H_6O_2$ . (М.м. 74,1). 1035600. [CAS: 109-94-4].

Этилметаноат.

Прозрачная, бесцветная легковоспламеняющаяся жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : около 0,919.

$n_D^{20}$ : около 1,36.

Температура кипения: около 54 °C.

**Этилцианоацетат [Ethyl cyanoacetate].**  $C_5H_7NO_2$ . (М.м. 113,1). 1035500. [CAS: 105-56-6].

Бесцветная или бледно-жёлтая жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

Температура кипения: от 205 °C до 209 °C с разложением.

**Этион [Ethion].**  $C_9H_{22}O_4P_2S_4$ . (М.м. 384,5). 1127100. [CAS: 563-12-2].

Температура плавления: – 24 °C до – 25 °C.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мл в циклогексане)

**Этоксихризоидина гидрохлорид [Ethoxychrysoidine hydrochloride].**  $C_{14}H_{17}ClN_4O$ . (М.м. 292,8). 1035200. [CAS: 2313-87-3]. 4-[(4-Этоксифенил)дiazенил]фенилен-1,3-диамина гидрохлорид.

Порошок красноватого цвета. Растворим в 96 % спирте.

**Этоксихризоидина раствор [Ethoxychrysoidine solution].** 1035201.

Раствор 1 г/л *этоксихризоидина гидрохлорида R* в 96 % спирте R.

Испытание на чувствительность. К смеси 5 мл *хлороводородной кислоты разведенной R* и 0,05 мл раствора *этоксихризоидина* прибавляют 0,05 мл *0,0167 M раствора бромид-бромата*. Окраска раствора должна измениться от красной до светло-жёлтой в течение 2 мин.

**Эуглобулины бычьей [Euglobulins, bovine].** 1037100.

Используют свежую бычью кровь, собранную в раствор антикоагулянта (например, раствор натрия цитрата). Любую гемолизированную кровь отбрасывают. Центрифугируют с ускорением от 1500 g до 1800 g при температуре от 15 °C до 20 °C для получения супернатанта плазмы с низким содержанием тромбоцитов.

К 1 литр бычьей плазмы крови прибавляют 75 г *бария сульфата R*, встряхивают в течение 30 мин, затем центрифугируют с ускорением от 1500 g до 1800 g при температуре от 15 °C до 20 °C и отделяют прозрачную надосадочную жидкость. Прибавляют 10 мл раствора 0,2 мг/мл *апротинина R* и встряхивают до смешения. В контейнер с минимальной вместимостью 30 л в камере с температурой 4 °C помещают 25 литр *воды дистиллированной R*, охлаждённой до температуры 4 °C, прибавляют около 500 г твердого углерода диоксида и тотчас, при перемешивании, прибавляют надосадочную жидкость, полученную из плазмы. Образуется белый осадок. Для осаждения выдерживают при температуре 4 °C от 10 ч до 15 ч. Прозрачную надосадочную жидкость отделяют с помощью сифона. Собирают осадок центрифугированием при температуре 4 °C. Суспендируют осадок механическим диспергированием в 500 мл *дистиллированной воды R* при температуре 4 °C, взбалтывают в течение 5 минут и отделяют осадок центрифугированием при температуре 4 °C. Осадок механически диспергируют в 60 мл раствора, содержащего 9 г/л *натрия хлорида R* и 0,9 г/л *натрия цитрата R*, доводят pH до 7,2-7,4 раствором 10 г/л *натрия гидроксидов R* и фильтруют через стеклянный фильтр. Полученный осадок измельчают в ступке, фильтр и ступку промывают 40 мл раствора, содержащего 9 г/л *натрия хлорида R* и 0,9 г/л *натрия цитрата R*, доводят тем же раствором до объёма 100 мл и лиофилизируют. Обычно выход составляет от 6 г до 8 г эуглобулинов из 1 л плазмы бычьей.

**Испытание на пригодность.** Готовят раствор, используя фосфатный буферный раствор pH 7,4 R, содержащий 30 г/л альбумина бычьего R. В тест-пробирку диаметром 8 мм, помещенную в водяную баню при температуре 37 °С, вносят 0,2 мл раствора сравнения урокиназы, содержащего 100 МЕ/мл, и 0,1 мл раствора тромбина человеческого R, содержащего 20 МЕ/мл. Быстро вводят 0,5 мл раствора, содержащего 10 мг эуглобулинов бычьих в миллилитре. Должен образоваться плотный сгусток за время менее 10 сек. Отмечают время, прошедшее между прибавлением раствора эуглобулинов бычьих и разрушением сгустка. Время лизиса не должно превышать 15 мин.

**Хранение:** в сухом месте при температуре 4 °С. Срок годности 1 год.

#### **Эуглобулины человеческие [Euglobulins, human]. 1037200.**

Для приготовления используют свежую человеческую кровь, собранную в раствор антикоагулянта (например, раствор натрия цитрата) или человеческую кровь для переливания, собранную в пластмассовые контейнеры для крови, с только что истекшим сроком хранения. Любую гемолизированную кровь отбрасывают. Центрифугируют с ускорением от 1500 g до 1800 g при температуре 15 °С для получения супернатанта плазмы с низким содержанием тромбоцитов. Можно смешивать плазмы, полученные из крови одной группы.

К 1 л плазмы крови прибавляют 75 г бария сульфата R, взбалтывают в течение 30 мин, затем центрифугируют при температуре 15 °С с ускорением не 15 000 g и отделяют прозрачную надосадочную жидкость. Прибавляют 10 мл раствора 0,2 мг/мл аprotинина R и встряхивают до смешения. В контейнер с минимальной вместимостью 30 л в камере с температурой 4 °С помещают 25 л воды дистиллированной R, охлажденной до температуры 4 °С, прибавляют около 500 г твердого углерода диоксида и тотчас прибавляют, при перемешивании, надосадочную жидкость, полученную из плазмы; образуется белый осадок. Оставляют для осаждения при температуре 4 °С на 10-15 ч. Удаляют прозрачную надосадочную жидкость с помощью сифонирования. Собирают осадок центрифугированием при температуре 4 °С. Суспендируют осадок механическим диспергированием в 500 мл воды дистиллированной R при температуре 4 °С, взбалтывают в течение 5 мин и отделяют осадок центрифугированием при температуре 4 °С. Механически диспергируют осадок в 60 мл раствора, содержащего 9 г/л натрия хлорида R и 0,9 г/л натрия цитрата R и доводят pH до 7,2-7,4 раствором натрия гидроксида R. Фильтруют через стеклянный фильтр. Полученный осадок измельчают с помощью подходящего инструмента. Промывают фильтр и инструмент 40 мл раствора, содержащего 9 г/л натрия хлорида R и 0,9 г/л натрия цитрата R и разводят до объема 100 мл тем же раствором. Лиофилизируют. Обычно выход составляет от 6 г до 8 г эуглобулинов из 1 л плазмы человеческой.

**Испытание на пригодность.** Для этого испытания готовят раствор, используя фосфатный буферный раствор pH 7,2 R, содержащий 30 г/л альбумина бычьего R. В тест-пробирку диаметром 8 мм, помещенную в водяную баню при температуре 37 °С, вносят 0,1 мл раствора сравнения стрептокиназы, содержащего 10 МЕ/мл стрептокиназной активности и 0,1 мл раствора

тромбина человеческого R, содержащего 20 МЕ/мл. Быстро прибавляют 1 мл раствора, содержащего 10 мг/мл эуглобулинов человеческих. Должен образоваться плотный сгусток за время менее 10 сек. Отмечают время, прошедшее между прибавлением раствора эуглобулинов человеческих и разрушением сгустка. Время лизиса не должно превышать 15 мин.

**Хранение:** в герметичной таре при температуре 4 °С. Срок годности 1 год.

#### **Эфир [Ether]. C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O. (М.м. 74,1). 1035000. [CAS: 60-29-7].**

Прозрачная, бесцветная, летучая, очень подвижная, легковоспламеняющаяся жидкость. Гигроскопичен, растворим в воде, смешивается с 96 % спиртом.

$d_{20}^{20}$ : от 0,713 до 0,715.

**Температура кипения:** от 34 °С до 35 °С.

**Не перегоняют, если эфир не выдерживает испытания на пероксиды.**

**Пероксиды.** 8 мл крахмала раствора с калия йодидом R помещают в цилиндр с притёртой стеклянной пробкой, вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см. Объем цилиндра заполняют полностью испытуемым эфиром, энергично встряхивают и выдерживают в темном месте в течение 30 мин; не должно появляться окрашивание.

На этикетке указывают название и концентрацию любого добавленного стабилизатора.

**Хранение:** в герметичной таре, защищённом от света месте, при температуре не выше 15 °С.

#### **Эфир, не содержащий пероксидов [Ether, peroxide-free]. 1035100.**

См. Эфир для наркоза (0367).

#### **Эхинакозид [Echinacoside]. C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>O<sub>20</sub>. (М.м. 786,5). 1159400. [CAS: 82854-37-3]. β-(3',4'-Дигидроксифенил)-этил-О-α-L-рамнопиранозил (1→3)-О-β-D-[β-D-глюкопиранозил(1→6)]-(4-О-кофеил)-глюкопиранозид.**

Бледно-желтый порошок, без запаха.

#### **Яблочная кислота [Malic acid]. 1200400. [CAS: 6915-15-7].**

См. Яблочная кислота (2080).

#### **Янтарная кислота [Succinic acid]. C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. (М.м. 118,1). 1085600. [CAS: 110-15-6]. Бутандикарбоновая кислота.**

Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы белого или практически белого цвета. Растворима в воде и 96 % спирте.

**Температура плавления:** от 184 °С до 187 °С.

03/2021:40102

### **4.1.2. ЭТАЛОННЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ**

#### **Алюминия эталонный раствор (10 ppm Al) [Aluminium standard solution (10 ppm Al)]. 5000201.**

Навеску алюминия нитрата R, соответствующую 1,39 г Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O, растворяют в воде R и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой R в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Алюминия эталонный раствор (100 ppm Al) [Aluminium standard solution (100 ppm Al)]. 5000203.**

8,947 г алюминия хлорида *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой *R* 10 раз непосредственно перед использованием.

**Алюминия эталонный раствор (2 ppm Al) [Aluminium standard solution (2 ppm Al)]. 5000202.**

Навеску алюминия-калия сульфата *R*, соответствующую 0,352 г  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в 10 мл серной кислоты разведённой *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл. Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Алюминия эталонный раствор (200 ppm Al) [Aluminium standard solution (200 ppm Al)]. 5000200.**

Навеску алюминия калия сульфата *R*, соответствующую 0,352 г  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в воде *R*, прибавляют 10 мл серной кислоты разведённой *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл.

**Алюминия эталонный раствор (5 ppm Al) [Aluminium standard solution (5 ppm Al)]. 5006600.**

Навеску алюминия нитрата *R*, соответствующую 0,695 г  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

В качестве альтернативы используют коммерчески доступный стандартный раствор, содержащий известное количество алюминия (5 ppm Al).

**Аммония эталонный раствор (1 ppm  $\text{NH}_4$ ) [Ammonium standard solution (1 ppm  $\text{NH}_4$ )]. 5000302.**

Аммония эталонный раствор (2,5 ppm  $\text{NH}_4$ ) *R* разводят водой *R* в 2,5 раза непосредственно перед использованием.

**Аммония эталонный раствор (100 ppm  $\text{NH}_4$ ) [Ammonium standard solution (100 ppm  $\text{NH}_4$ )]. 5000300.**

Навеску аммония хлорида *R*, соответствующую 0,741 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. 10 мл полученного раствора доводят водой *R* до 25 мл непосредственно перед использованием.

**Аммония эталонный раствор (2,5 ppm  $\text{NH}_4$ ) [Ammonium standard solution (2,5 ppm  $\text{NH}_4$ )]. 5000301.**

Навеску аммония хлорида *R*, соответствующую 0,741 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Аммония эталонный раствор (3 ppm  $\text{NH}_4$ ) [Ammonium standard solution (3 ppm  $\text{NH}_4$ )]. 5006100.**

Навеску аммония хлорида *R*, соответствующую 0,889 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Ацетальдегида эталонный раствор (100 ppm  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ) [Acetaldehyde standard solution (100 ppm  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ )]. 5000100.**

1,0 г ацетальдегида *R* растворяют в 2-пропанолу *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят 2-пропанолом *R* до объёма 500,0 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Ацетальдегида эталонный раствор (100 ppm  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ) R1 [Acetaldehyde standard solution (100 ppm  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ) R1]. 5000101.**

1,0 г ацетальдегида *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой *R* до объёма 500,0 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Бария эталонный раствор (0,1 % Ba) [Barium standard solution (0,1 % Ba)]. 5000601.**

Навеску бария хлорида *R*, соответствующую 0,178 г  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  растворяют в воде дистиллированной *R* и доводят объём раствора до 100,0 мл тем же растворителем.

**Бария эталонный раствор (2 ppm Ba) [Barium standard solution (2 ppm Ba)]. 5005600.**

Бария эталонный раствор (50 ppm Ba) *R* разводят водой дистиллированной *R* непосредственно перед использованием.

**Бария эталонный раствор (50 ppm Ba) [Barium standard solution (50 ppm Ba)]. 5000600.**

Навеску бария хлорида *R*, соответствующую 0,178 г  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  растворяют в воде дистиллированной *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят в 20 раз водой дистиллированной *R* непосредственно перед использованием.

**Ванадия эталонный раствор (1 г/л V) [Vanadium standard solution (1 g/L V)]. 5003300.**

Навеску аммония ванадата *R*, соответствующую 0,230 г  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ , растворяют в воде *R* и доводят тем же растворителем до объёма 100,0 мл.

**Висмута эталонный раствор (100 ppm Bi) [Bismuth standard solution (100 ppm Bi)]. 5005300.**

Навеску висмута субнитрата *R*, соответствующую 0,500 г Bi, растворяют в 50 мл азотной кислоты *R* и доводят объём раствора до 500,0 мл водой *R*. Раствор разводят в 10 раз азотной кислотой *R* непосредственно перед использованием.

**Водорода пероксида эталонный раствор (2 ppm  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [Hydrogen peroxide standard solution (10 ppm  $\text{H}_2\text{O}_2$ )]. 5005200.**

Непосредственно перед использованием 10,0 мл водорода пероксида раствора разведённого *R* доводят до 300,0 мл водой *R*. 2,0 мл полученного раствора доводят до 1000,0 мл водой *R*. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Германия эталонный раствор (100 ppm Ge) [Germanium standard solution (100 ppm Ge)]. 5004400.**

Навеску аммония гексафторгерманиата (IV)  $R$ , соответствующую 0,307 г  $(\text{NH}_4)_2\text{GeF}_6$ , разводят 0,01 % (об/об) фтористоводородной кислотой  $R$ . Прозрачный раствор разводят до 1000 мл водой  $R$ .

**Глиоксаля эталонный раствор (2 ppm  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ ) [Glyoxal standard solution (2 ppm  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ )]. 5003701.**

Глиоксаля эталонный раствор (20 ppm  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ )  $R$  разводят безводным спиртом  $R$  в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Глиоксаля эталонный раствор (20 ppm  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ ) [Glyoxal standard solution (20 ppm  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ )]. 5003700.**

В мерной колбе вместимостью 100 мл взвешивают количество глиоксаля раствора  $R$ , соответствующее 0,200 г  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ , и доводят объём раствора безводным спиртом  $R$  до метки.

Раствор разводят безводным спиртом  $R$  в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Железа эталонный раствор (0,1 % Fe) [Iron standard solution (0,1 per cent Fe)]. 5001605.**

0,100 г Fe растворяют в минимально необходимом количестве смеси равных объёмов хлороводородной кислоты  $R$  и воды  $R$ , доводят объём раствора водой  $R$  до 100,0 мл.

**Железа эталонный раствор (1 ppm Fe) [Iron standard solution (1 ppm Fe)]. 5001604.**

Железа эталонный раствор (20 ppm Fe)  $R$  разводят водой  $R$  в 20 раз непосредственно перед использованием.

**Железа эталонный раствор (10 ppm Fe) [Iron standard solution (10 ppm Fe)]. 5001601.**

Навеску железа (II) аммония сульфата  $R$ , соответствующую 7,022 г  $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в 25 мл серной кислоты разведённой  $R$  и доводят объём раствора водой  $R$  до 1000,0 мл. Раствор разводят водой  $R$  в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Железа эталонный раствор (2 ppm Fe) [Iron standard solution (2 ppm Fe)]. 5001603.**

Железа эталонный раствор (20 ppm Fe)  $R$  разводят водой  $R$  в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Железа эталонный раствор (20 ppm Fe) [Iron standard solution (20 ppm Fe)]. 5001600.**

Навеску железа (III) аммония сульфата  $R$ , соответствующую 0,863 г  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в 25 мл серной кислоты разведённой  $R$  и доводят объём раствора водой  $R$  до 500,0 мл.

Раствор разводят водой  $R$  в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Железа эталонный раствор (250 ppm Fe) [Iron standard solution (250 ppm Fe)]. 5001606.**

Навеску железа (III) хлорида  $R$ , соответствующую 4,840 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в растворе 150 г/л хлороводородной кислоты  $R$  и доводят объём раствора той же кислотой до 100,0 мл.

Раствор разводят водой  $R$  в 40 раз непосредственно перед использованием.

**Железа эталонный раствор (8 ppm Fe) [Iron standard solution (8 ppm Fe)]. 5001602.**

80 мг железа  $R$  растворяют в 50 мл раствора (220 г/л HCl) хлороводородной кислоты  $R$  и доводят объём раствора водой  $R$  до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой  $R$  в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Йодида эталонный раствор (10 ppm I) [Iodide standard solution (10 ppm I)]. 5003800.**

Навеску калия йодида  $R$ , соответствующую 0,131 г KI, растворяют в воде  $R$  и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой  $R$  в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Кадмия эталонный раствор (0,1 % Cd) [Cadmium standard solution (0,1 per cent Cd)]. 5000700.**

Навеску кадмия  $R$ , соответствующую 0,100 г Cd, растворяют в минимально необходимом количестве смеси равных объёмов хлороводородной кислоты  $R$  и воды  $R$ ; доводят объём раствора 1 % (об/об) раствором хлороводородной кислоты  $R$  до 100,0 мл.

**Кадмия эталонный раствор (10 ppm Cd) [Cadmium standard solution (10 ppm Cd)]. 5000701.**

Кадмия эталонный раствор (0,1 % Cd)  $R$  разводят 1 % (об/об) раствором хлороводородной кислоты  $R$  в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Калия эталонный раствор (0,2 % K) [Potassium standard solution (0,2 per cent K)]. 5002402.**

Навеску калия сульфата  $R$ , соответствующую 0,446 г  $\text{K}_2\text{SO}_4$ , растворяют в воде дистиллированной  $R$  и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**Калия эталонный раствор (100 ppm K) [Potassium standard solution (100 ppm K)]. 5002400.**

Навеску калия сульфата  $R$ , соответствующую 0,446 г  $\text{K}_2\text{SO}_4$ , растворяют в воде  $R$  и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой  $R$  в 20 раз непосредственно перед использованием.

**Калия эталонный раствор (20 ppm K) [Potassium standard solution (20 ppm K)]. 5002401.**

Калия эталонный раствор (100 ppm K)  $R$  разводят водой  $R$  5 раз непосредственно перед использованием.

**Калия эталонный раствор (600 ppm K) [Potassium standard solution (600 ppm K)]. 5005100.**

Навеску калия сульфата  $R$ , соответствующую 2,676 г  $\text{K}_2\text{SO}_4$ , растворяют в воде  $R$  и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой  $R$  в 20 раз непосредственно перед использованием.

**Кальция эталонный раствор (10 ppm Ca) [Calcium standard solution (10 ppm Ca)]. 5000803.**

Навеску кальция карбоната  $R$ , соответствующую 0,624 г  $\text{CaCO}_3$ , растворяют в 3 мл уксусной кислоты  $R$  и доводят объём раствора водой дистиллированной  $R$  до 250,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной  $R$  в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Кальция эталонный раствор (100 ppm Ca) [Calcium standard solution (100 ppm Ca)]. 5000801.**

Навеску кальция карбоната *R*, соответствующую 0,624 г  $\text{CaCO}_3$ , растворяют в 3 мл уксусной кислоты *R* и доводят объём раствора водой дистиллированной *R* до 250,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Кальция эталонный раствор (100 ppm Ca) R1 [Calcium standard solution (100 ppm Ca) R1]. 5000804.**

Навеску кальция хлорида безводного *R*, соответствующую 2,769 г  $\text{CaCl}_2$ , растворяют в хлороводородной кислоте разведённой *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Кальция эталонный раствор (400 ppm Ca) [Calcium standard solution (400 ppm Ca)]. 5000800.**

Навеску кальция карбоната *R*, соответствующую 1,000 г  $\text{CaCO}_3$ , растворяют в 23 мл 1 *M* раствора хлороводородной кислоты и доводят объём раствора водой дистиллированной *R* до 100,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Кальция эталонный раствор спиртовой (100 ppm Ca) [Calcium standard solution (100 ppm Ca), alcoholic]. 5000802**

Навеску кальция карбоната *R*, соответствующую 2,50 г  $\text{CaCO}_3$ , растворяют в 12 мл уксусной кислоты *R* и доводят объём раствора водой дистиллированной *R* до 1000,0 мл.

Раствор разводят 96 % спиртом *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Кобальта эталонный раствор (100 ppm Co) [Cobalt standard solution (100 ppm Co)]. 5004300.**

Навеску кобальта нитрата *R*, соответствующую 0,494 г  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в 500 мл 1 *M* азотной кислоты и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Лютеция эталонный раствор (20 ppm Lu) [Lutetium standard solution (20 ppm Lu)]. 5006500.**

Непосредственно перед использованием растворяют 0,445 г лютеция гексагидрата хлорида *R* в смеси равных объёмов азотная кислота, не содержащая тяжёлых металлов, *R* и воды *R*, и доводят объём раствора той же смесью до 100,0 мл.

1,0 мл раствора доводят водой *R* до объёма 100,0 мл.

**Магния эталонный раствор (0,1 % Mg) [Magnesium standard solution (0,1 % Mg)]. 5001803.**

Навеску магния сульфата *R*, соответствующую 1,010 г  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в воде дистиллированной *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**Магния эталонный раствор (10 ppm Mg) [Magnesium standard solution (10 ppm Mg)]. 5001801.**

Магния эталонный раствор (10 ppm Mg) *R* разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Магния эталонный раствор (10 ppm Mg) R1 [Magnesium standard solution (10 ppm Mg) R1]. 5001802.**

8,365 г магния сульфата *R* растворяют в хлороводородной кислоте *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Магния эталонный раствор (100 ppm Mg) [Magnesium standard solution (100 ppm Mg)]. 5001800.**

Навеску магния сульфата *R*, соответствующую 1,010 г  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Магния эталонный раствор (1000 ppm Mg) [Magnesium standard solution (1000 ppm Mg)]. 5006200.**

5,275 г магния нитрата *R* растворяют в 16 мл азотной кислоты разведённой *R* и водой *R* доводят объём раствора до 500,0 мл.

Установка титра: проводят определение магния методом комплексометрии (2.5.11).

**Марганца эталонный раствор (100 ppm Mn) [Manganese standard solution (100 ppm Mn)]. 5004500.**

Навеску марганца сульфата *R*, соответствующую 0,308 г  $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , растворяют в 500 мл 1 *M* азотной кислоты и доводят объём раствора до 1000 мл водой *R*.

**Марганца эталонный раствор (1000 ppm Mn) [Manganese standard solution (1000 ppm Mn)]. 5005800.**

Навеску марганца сульфата *R*, соответствующую 3,08 г  $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , растворяют в 500 мл 1 *M* азотной кислоты и доводят объём раствора до 1000 мл водой *R*.

**Меди эталонный раствор (0,1 % Cu) [Copper standard solution (0,1 per cent Cu)]. 5001100.**

Навеску меди (II) сульфата *R*, соответствующую 0,393 г  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**Меди эталонный раствор (0,1 % Cu) для ИСП [Copper standard solution (0.1 per cent Cu) for ICP]. 5006300.**

Меди эталонный раствор (1000 мг/л), подходящий для применений с индуктивно-связанной плазмой (ИСП) и соответствующий национальным или международным стандартам.

**Меди эталонный раствор (0,1 ppm Cu) [Copper standard solution (0,1 ppm Cu)]. 5001102.**

Меди эталонный раствор (10 ppm Cu) *R* разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Меди эталонный раствор (10 ppm Cu) [Copper standard solution (10 ppm Cu)]. 5001101.**

Меди эталонный раствор (0,1 % Cu) *R* разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Меди эталонный раствор жирорастворимый (1000 ppm Cu) [Copper liposoluble standard solution (1000 ppm Cu)]. 5004700.**

Раствор медь (металло)органического соединения в масле.

**Мышьяка эталонный раствор (1 ppm As) [Arsenic standard solution (1 ppm As)]. 5000501.**

*Мышьяка эталонный раствор (10 ppm As) R* разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Мышьяка эталонный раствор (10 ppm As) [Arsenic standard solution (10 ppm As)]. 5000500.**

Навеску *мышьяка (III) оксида R*, соответствующую 0,330 г  $As_2O_3$ , растворяют в 5 мл *натрия гидроксида раствора разведённого R* и доводят объём раствора водой *R* до 250,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Натрия эталонный раствор (1000 ppm Na) [Sodium standard solution (1000 ppm Na)]. 5005700.**

Навеску *натрия карбоната безводного R*, соответствующую 2,305 г  $Na_2CO_3$ , растворяют в смеси 25 мл воды *R* и 25 мл азотной кислоты *R* и доводят объём раствора до 1000,0 мл водой *R*.

Раствор разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Натрия эталонный раствор (200 ppm Na) [Sodium standard solution (200 ppm Na)]. 5002700.**

Навеску *натрия хлорида R*, соответствующую 0,509 г  $NaCl$ , растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Натрия эталонный раствор (50 ppm Na) [Sodium standard solution (50 ppm Na)]. 5002701.**

*Натрия эталонный раствор (200 ppm Na) R* разводят водой *R* в 4 раза.

**Никеля эталонный раствор (0,1 ppm Ni) [Nickel standard solution (0,1 ppm Ni)]. 5002001.**

*Никеля эталонный раствор (10 ppm Ni) R* разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Никеля эталонный раствор (0,2 ppm Ni) [Nickel standard solution (0,2 ppm Ni)]. 5002002.**

*Никеля эталонный раствор (10 ppm Ni) R* разводят водой *R* в 50 раз непосредственно перед использованием.

**Никеля эталонный раствор (10 ppm Ni) [Nickel standard solution (10 ppm Ni)]. 5002000.**

Навеску *никеля сульфата R*, соответствующую 4,78 г  $NiSO_4 \cdot 7H_2O$ , растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Никеля эталонный раствор (5 ppm Ni) [Nickel standard solution (5 ppm Ni)]. 5005900.**

*Никеля эталонный раствор (10 ppm Ni) R* разводят водой для хроматографии *R* в 2 раза непосредственно перед использованием.

**Никеля эталонный раствор жирорастворимый [Nickel liposoluble standard solution (1000 ppm Ni)]. 5004900.**

Раствор никель (металло)органического соединения в масле.

**Нитрата эталонный раствор (10 ppm  $NO_3$ ) [Nitrate standard solution (10 ppm  $NO_3$ )]. 5002101.**

*Нитрата эталонный раствор (100 ppm  $NO_3$ ) R* разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Нитрата эталонный раствор (100 ppm  $NO_3$ ) [Nitrate standard solution (100 ppm  $NO_3$ )]. 5002100.**

Навеску *калия нитрата R*, соответствующую 0,815 г  $KNO_3$ , растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 500,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Нитрата эталонный раствор (2 ppm  $NO_3$ ) [Nitrate standard solution (2 ppm  $NO_3$ )]. 5002102.**

*Нитрата эталонный раствор (10 ppm  $NO_3$ ) R* разводят водой *R* в 5 раз непосредственно перед использованием.

**Олова эталонный раствор (0,1 ppm Sn) [Tin standard solution (0,1 ppm Sn)]. 5003101.**

*Олова эталонный раствор (5 ppm Sn) R* разводят водой *R* в 50 раз непосредственно перед использованием.

**Олова эталонный раствор (5 ppm Sn) [Tin standard solution (5 ppm Sn)]. 5003100.**

Навеску *олова R*, соответствующую 0,500 г  $Sn$ , растворяют в смеси 5 мл воды *R* и 25 мл хлороводородной кислоты *R*, доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

Раствор разводят 2,5 % (об/об) раствором хлороводородной кислоты *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Олова эталонный раствор жирорастворимый (1000 ppm Sn) [Tin liposoluble standard solution (1000 ppm Sn)]. 5005000.**

Раствор олово (металло)органического соединения в масле.

**Палладия эталонный раствор (0,5 ppm Pd) [Palladium standard solution (0,5 ppm Pd)]. 5003601.**

*Палладия эталонный раствор (500 ppm Pd) R* разводят смесью 0,3 объёма азотной кислоты *R* и 99,7 объёма воды *R*.

**Палладия эталонный раствор (20 ppm Pd) [Palladium standard solution (20 ppm Pd)]. 5003602.**

0,333 мг *палладия хлорида R* растворяют в 2 мл тёплой хлороводородной кислоты *R* и доводят объём раствора смесью равных объёмов хлороводородной кислоты разведённой *R* и воды *R* до 1000,0 мл. Раствор разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Палладия эталонный раствор (500 ppm Pd) [Palladium standard solution (500 ppm Pd)]. 5003600.**

50,0 мг *палладия R* растворяют в 9 мл хлороводородной кислоты *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл.

**Платины эталонный раствор (30 ppm Pt) [Platinum standard solution (30 ppm Pt)]. 5002300.**

80 мг хлор платиновой кислоты *R* растворяют в 1 *M* растворе хлороводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят 1 *M* раствором хлороводородной кислоты в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Ртутный эталонный раствор (10 ppm Hg) [Mercury standard solution (10 ppm Hg)]. 5001901.**

Навеску ртути (II) хлорида *R*, соответствующую 0,338 г HgCl<sub>2</sub>, растворяют в 250,0 мл воды.

Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Ртутный эталонный раствор (1000 ppm Hg) [Mercury standard solution (1000 ppm Hg)]. 5001900.**

Навеску ртути (II) хлорида *R*, соответствующую 1,354 г HgCl<sub>2</sub>, растворяют в 50 мл азотной кислоты разведённой *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Свинцовый эталонный раствор (0,1 % Pb) R1 [Lead standard solution (0,1 per cent Pb) R1]. 5005400.**

Навеску свинца (II) нитрата *R*, соответствующую 0,400 г Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, растворяют в азотной кислоте, не содержащей свинца, *R* и доводят тем же растворителем до 250,0 мл.

**Свинцовый эталонный раствор (0,1 % Pb) [Lead standard solution (0,1 per cent Pb)]. 5001700.**

Навеску свинца (II) нитрата *R*, соответствующую 0,400 г Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, растворяют в воде *R* и доводят тем же растворителем до объёма 250,0 мл.

**Свинцовый эталонный раствор (0,1 ppm Pb) [Lead standard solution (0,1 ppm Pb)]. 5001705.**

Свинцовый эталонный раствор (1 ppm Pb) *R* разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Свинцовый эталонный раствор (0,25 ppm Pb) [Lead standard solution (0,25 ppm Pb)]. 5006000.**

Свинцовый эталонный раствор (1 ppm Pb) *R* разводят водой *R* в 4 раза непосредственно перед использованием.

**Свинцовый эталонный раствор (0,5 ppm Pb). [Lead standard solution (0,5 ppm Pb)]. 5005402.**

Свинцовый эталонный раствор (10 ppm Pb) *R* 2 разводят кислотой азотной, не содержащей свинца, *R* в 20 раз.

Срок годности 1 сутки.

**Свинцовый эталонный раствор (1 ppm Pb) [Lead standard solution (1 ppm Pb)]. 5001704.**

Свинцовый эталонный раствор (10 ppm Pb) *R* разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Свинцовый эталонный раствор (10 ppm Pb) [Lead standard solution (10 ppm Pb)]. 5001702.**

Свинцовый эталонный раствор (100 ppm Pb) *R* разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Свинцовый эталонный раствор (10 ppm Pb) R1 [Lead standard solution (10 ppm Pb) R1]. 5001706.**

0,160 г свинца (II) нитрата *R* растворяют в 100 мл воды *R*, прибавляют 1 мл кислоты азотной, не содержащей свинца, *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Свинцовый эталонный раствор (10 ppm Pb) R2 [Lead standard solution (10 ppm Pb) R2]. 5005401.**

Свинцовый эталонный раствор (1 % Pb) *R* разводят кислотой азотной, не содержащей свинца, *R* в 100 раз.

Срок годности 1 неделя.

**Свинцовый эталонный раствор (100 ppm Pb) [Lead standard solution (100 ppm Pb)]. 5001701.**

Свинцовый эталонный раствор (0,1 % Pb) *R* разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Свинцовый эталонный раствор (2 ppm Pb) [Lead standard solution (2 ppm Pb)]. 5001703.**

Свинцовый эталонный раствор (10 ppm Pb) *R* разводят водой *R* в 5 раз непосредственно перед использованием.

**Свинцовый эталонный раствор жирорастворимый (1000 ppm Pb) [Lead liposoluble standard solution (1000 ppm Pb)]. 5004800.**

Раствор свинец (металло)органического соединения в масле.

**Селеновый эталонный раствор (1 ppm Se) [Selenium standard solution (1 ppm Se)]. 5002501.**

Навеску селенистой кислоты *R*, соответствующую 6,54 г H<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>, растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 40 раз непосредственно перед использованием.

**Селеновый эталонный раствор (100 ppm Se) [Selenium standard solution (100 ppm Se)]. 5002500.**

0,100 г селена *R* растворяют в 2 мл азотной кислоты *R*, выпаривают досуха. Остаток растворяют в 2 мл воды *R* и выпаривают досуха; эту операцию повторяют три раза. Остаток растворяют в 50 мл разведённой хлороводородной кислоты *R* и доводят объём раствора той же кислотой до 1000,0 мл.

**Серебряный эталонный раствор (5 ppm Ag) [Silver standard solution (5 ppm Ag)]. 5002600.**

Навеску серебра нитрата *R*, соответствующую 0,790 г AgNO<sub>3</sub>, растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Скандийный эталонный раствор (0,1 % Sc) для ИСП [Scandium standard solution (0,1 per cent Sc) for ICP]. 5006400.**

Скандийный эталонный раствор (1000 мг/л), подходящий для применений с индуктивно-связанной плазмой (ИСП) и соответствующий национальным или международным стандартам.

**Стронцийный эталонный раствор (1,0 % Sr) [Strontium standard solution (1,0 per cent Sr)]. 5003900.**

Навеску стронция карбоната *R*, соответствующую 1,6849 г SrCO<sub>3</sub>, покрывают водой *R* прибавляют хлороводородную кислоту *R* до растворения и прекращения выделения пузырьков газа, фильтруют и разводят водой *R* до объёма 100,0 мл.



**Сульфата эталонный раствор (10 ppm SO<sub>4</sub>) [Sulphate standard solution (10 ppm SO<sub>4</sub>)]. 5002800.**

Навеску калия сульфата *R*, соответствующую 0,181 г K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворяют в воде дистиллированной *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Сульфата эталонный раствор (10 ppm SO<sub>4</sub>) R1 [Sulphate standard solution (10 ppm SO<sub>4</sub>) R1]. 5002801.**

Навеску калия сульфата *R*, соответствующую 0,181 г K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворяют в спирте (30 %, об/об) *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят спиртом (30 %, об/об) *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Сульфата эталонный раствор (100 ppm SO<sub>4</sub>) [Sulphate standard solution (100 ppm SO<sub>4</sub>)]. 5002802.**

Навеску калия сульфата *R*, соответствующую 0,181 г K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворяют в воде дистиллированной *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Сульфита эталонный раствор (1,5 ppm SO<sub>2</sub>) [Sulfite standard solution (1,5 ppm SO<sub>2</sub>)]. 5002900.**

Навеску натрия метабисульфита *R*, соответствующую 0,152 г Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой *R* до объёма 100,0 мл (раствор 1). К 3 мл раствора 1 прибавляют 4,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл.

**Сульфита эталонный раствор (80 ppm SO<sub>2</sub>) [Sulfite standard solution (80 ppm SO<sub>2</sub>)]. 5005500.**

3,150 г натрия сульфита безводного *R* растворяют в свежеприготовленной воде дистиллированной *R* и доводят объём до 100,0 мл тем же растворителем. 0,5 мл полученного раствора разводят свежеприготовленной водой дистиллированной *R* до 100,0 мл.

**Сурьмы эталонный раствор (1 ppm Sb) [Antimony standard solution (1 ppm Sb)]. 5000400.**

Навеску сурьмы калия тартрата *R*, соответствующую 0,274 г C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>K<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Sb<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O растворяют в 20 мл хлороводородной кислоты *R1* и доводят объём прозрачного раствора до 100 мл водой *R*. Непосредственно перед использованием к 10,0 мл данного раствора прибавляют 200 мл хлороводородной кислоты *R1* и доводят объём раствора до 1000 мл водой *R*. К 100 мл полученного раствора прибавляют 300 мл хлороводородной кислоты *R1* и доводят объём раствора до 1000 мл водой *R*.

**Сурьмы эталонный раствор (100 ppm Sb) [Antimony standard solution (100 ppm Sb)]. 5000401.**

Навеску сурьмы калия тартрата *R*, соответствующую 0,274 г C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>K<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Sb<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O растворяют в 500 мл 1 М хлороводородной кислоты *R* и водой *R* доводят объём прозрачного раствора до 1000 мл.

**Таллия эталонный раствор (10 ppm Tl) [Thallium standard solution (10 ppm Tl)]. 5003000.**

Навеску таллия сульфата *R*, соответствующую 0,1235 г Tl<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворяют в растворе 9 г/л натрия хлорида *R* и доводят объём раствора тем же раство-

рителем до 1000,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят раствором 9 г/л натрия хлорида *R* до объёма 100,0 мл.

**Титана эталонный раствор (100 ppm Ti) [Titanium standard solution (100 ppm Ti)]. 5003200.**

100,0 мг титана *R* растворяют, при необходимости нагревая, в 100 мл хлороводородной кислоты *R*, разведённой водой *R* до объёма 150 мл; дают остыть и доводят водой *R* до 1000,0 мл.

**Феррицианида эталонный раствор (50 ppm Fe(CN)<sub>6</sub>) [Ferricyanide standard solution (50 ppm Fe(CN)<sub>6</sub>)]. 5001300.**

Навеску калия феррицианида *R*, соответствующую 0,78 г K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, растворяют в воде *R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Ферроцианида эталонный раствор (100 ppm Fe(CN)<sub>6</sub>) [Ferrocyanide standard solution (100 ppm Fe(CN)<sub>6</sub>)]. 5001200.**

Навеску калия ферроцианида *R*, соответствующую 0,20 г K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>·3H<sub>2</sub>O, растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Раствор разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Формальдегида эталонный раствор (5 ppm CH<sub>2</sub>O) [Formaldehyde standard solution (5 ppm CH<sub>2</sub>O)]. 5001500.**

Навеску формальдегида раствора *R*, соответствующую 1,0 г CH<sub>2</sub>O, разводят водой *R* до 1 л.

Раствор разводят водой *R* в 200 раз непосредственно перед использованием.

**Фосфата эталонный раствор (200 ppm PO<sub>4</sub>) [Phosphate standard solution (200 ppm PO<sub>4</sub>)]. 5004200.**

Навеску калия дигидрофосфата *R*, соответствующую 0,286 г KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, растворяют в воде *R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Фосфата эталонный раствор (5 ppm PO<sub>4</sub>) [Phosphate standard solution (5 ppm PO<sub>4</sub>)]. 5002200.**

Навеску калия дигидрофосфата *R*, соответствующую 0,716 г KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, растворяют в воде *R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой *R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Фторида эталонный раствор (1 ppm F) [Fluoride standard solution (1 ppm F)]. 5001401.**

Фторида эталонный раствор (10 ppm F) *R* разводят водой *R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Фторида эталонный раствор (10 ppm F) [Fluoride standard solution (10 ppm F)]. 5001400.**

Навеску натрия фторида *R*, соответствующую 0,442 г NaF, предварительно высушенного при температуре 300 °С в течение 12 ч, растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл (1 мл = 0,2 мг F).

Хранят в полиэтиленовой таре.

Раствор разводят водой *R* в 20 раз непосредственно перед использованием.

**Хлорида эталонный раствор (5 ppm Cl) [Chloride standard solution (5 ppm Cl)]. 5000901.**

Навеску *натрия хлорида R*, соответствующую 0,824 г NaCl, растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят *водой R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Хлорида эталонный раствор (50 ppm Cl) [Chloride standard solution (50 ppm Cl)]. 5004100.**

Навеску *натрия хлорида R*, соответствующую 0,824 г NaCl, растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят *водой R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Хлорида эталонный раствор (8 ppm Cl) [Chloride standard solution (8 ppm Cl)]. 5000900.**

Навеску *натрия хлорида R*, соответствующую 1,32 г NaCl, растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят *водой R* в 100 раз непосредственно перед использованием.

**Хрома эталонный раствор (0,1 % Cr) [Chromium standard solution (0,1 per cent Cr)]. 5001002.**

Навеску *калия дихромата R*, соответствующую 2,83 г  $K_2Cr_2O_7$ , растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Хрома эталонный раствор (0,1 ppm Cr) [Chromium standard solution (0,1 ppm Cr)]. 5001001.**

*Хрома эталонный раствор (100 ppm Cr) R* разводят *водой R* в 1000 раз непосредственно перед использованием.

**Хрома эталонный раствор (100 ppm Cr) [Chromium standard solution (100 ppm Cr)]. 5001000.**

Навеску *калия дихромата R*, соответствующую 0,283 г  $K_2Cr_2O_7$ , растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Хрома эталонный раствор жирорастворимый (1000 ppm Cr) [Chromium liposoluble standard solution (1000 ppm Cr)]. 5004600.**

Раствор хромо(металло)органического соединения в масле.

**Цинка эталонный раствор (10 ppm Zn) [Zinc standard solution (10 ppm Zn)]. 5003402.**

*Цинка эталонный раствор (100 ppm Zn) R* разводят *водой R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Цинка эталонный раствор (100 ppm Zn) [Zinc standard solution (100 ppm Zn)]. 5003401.**

Навеску *цинка сульфата R*, соответствующую 0,440 г  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ , растворяют 1 мл *уксусной кислоты R* и доводят объём раствора *водой R* до 100,0 мл.

Раствор разводят *водой R* в 10 раз непосредственно перед использованием.

**Цинка эталонный раствор (5 ppm Zn) [Zinc standard solution (5 ppm Zn)]. 5003403.**

*Цинка эталонный раствор (100 ppm Zn) R* разводят *водой R* в 20 раз непосредственно перед использованием.

**Цинка эталонный раствор (5 мг/мл Zn) [Zinc standard solution (5 mg/ml Zn)]. 5003400.**

3,15 г *цинка оксида R* растворяют в 15 мл *хлороводородной кислоты R* и доводят объём раствора *водой R* до 500,0 мл.

**Циркония эталонный раствор (1 г/л Zr) [Zirconium standard solution (1 g/L Zr)]. 5003500.**

Навеску *цирконии нитрата R*, соответствующую 0,293 г  $ZrO(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ , растворяют в смеси 2 объёмов *хлороводородной кислоты R* и 8 объёмов *воды R* и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 100,0 мл.

**Элементарный стандартный раствор для атомной спектроскопии (1,000 г/л) [Elementary standard solution for atomic spectrometry (1,000 g/L)]. 5004000.**

Раствор готовят, преимущественно, в кислой среде из элемента или соли элемента с содержанием не менее 99,0 %. Количество в 1 л должно быть более, чем 0,995 г в течение срока хранения до момента вскрытия ампулы. На этикетке, указывают исходное вещество (элемент или соль) и характеристики конечного растворителя (природа, кислотность и т. д.).

03/2021:40103

#### 4.1.3. БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ

**Забуференный раствор ацетона [Buffered acetone solution]. 4000100.**

8,15 г *натрия ацетата R* и 42 г *натрия хлорида R* растворяют в *воде R*, прибавляют 68 мл 0,1 М раствора *хлороводородной кислоты*, 150 мл *ацетона R* и доводят объём раствора *водой R* до 500 мл.

**Буферный раствор pH 2,0 [Buffer solution pH 2,0]. 4000200.**

6,57 г *калия хлорида R* растворяют в *воде R*, прибавляют 119,0 мл 0,1 М раствора *хлороводородной кислоты* и доводят объём раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**Сульфатный буферный раствор pH 2,0 [Sulphate buffer solution pH 2,0]. 4008900.**

132,1 г *аммония сульфата R* растворяют в *воде R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 500,0 мл (раствор А). Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 14 мл *серной кислоты R* прибавляют к приблизительно 400 мл *воды R*; охлаждают и доводят объём раствора *водой R* до 500,0 мл (раствор В). Смешивают равные объёмы растворов А и В. Если необходимо, доводят pH.

**0,125 М Фосфатный буферный раствор pH 2,0 [0,125 M Phosphate buffer solution pH 2,0]. 4015600.**

17,0 г *калия дигидрофосфата R* и 17,8 г *динатрия гидрофосфата безводного R* растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1,0 л. Если необходимо, доводят pH 2,0 с *фосфорной кислотой R*.

**Фосфатный буферный раствор pH 2,0 [Phosphate buffer solution pH 2,0]. 4007900.**

8,95 г динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* и 3,40 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Если необходимо, доводят pH фосфорной кислоты *R*.

**Буферный раствор pH 2,2 [Buffer solution pH 2,2]. 4010500.**

Смешивают 6,7 мл фосфорной кислоты *R* с 55,0 мл воды *R* и натрия гидроксида *R* 40,0 г/л раствора и доводят до 1000,0 мл воды *R*.

**Буферный раствор pH 2,5 [Buffer solution pH 2,5]. 4000300.**

100 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в 800 мл воды *R*, устанавливают pH (2.2.3) 2,5 с помощью хлороводородной кислоты *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Буферный раствор pH 2,5 R1 [Buffer solution pH 2,5 R1]. 4000400.**

К 4,9 г фосфорной кислоты разведённой *R* прибавляют 250 мл воды *R*, устанавливают pH (2.2.3) с помощью натрия гидроксида раствора разведённого *R* и доводят объём раствора водой *R* до 500,0 мл.

**0,2 М Фосфатный буферный раствор pH 2,5 [0,2 M Phosphate buffer solution pH 2,5]. 4014100.**

27,2 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в около 900 мл воды *R*, доводят фосфорной кислотой *R* до pH 2,5 и разводят до 1,0 л водой *R*.

**Фосфатный буферный раствор pH 2,8 [Phosphate buffer solution pH 2,8]. 4010600.**

7,8 г натрия дигидрофосфата *R* растворяют в 900 мл воды *R*, доводят до pH 2,8 фосфорной кислотой *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Буферный раствор pH 3,0 [Buffer solution pH 3,0]. 4008000.**

21,0 г лимонной кислоты моногидрата *R* растворяют в 200 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой *R* до 1000 мл. 40,3 мл полученного раствора доводят 0,1 *M* раствором хлороводородной кислоты до объёма 100,0 мл.

**0,1 М Фосфатный буферный раствор pH 3,0 [0,1 M Phosphate buffer solution pH 3,0]. 4011500.**

12,0 г натрия дигидрофосфата безводного *R* растворяют в воде *R*, устанавливают pH с помощью хлороводородной кислоты разведённой *R1* и доводят водой *R* до 1000 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 3,0 [Phosphate buffer solution pH 3,0]. 4000500.**

0,7 мл фосфорной кислоты *R* смешивают со 100 мл воды *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 900 мл. Устанавливают pH (2.2.3) 3,0 с помощью натрия гидроксида раствора концентрированного *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 3,0 R1 [Phosphate buffer solution pH 3,0 R1]. 4010000.**

3,40 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в 900 мл воды *R*. Устанавливают pH (2.2.3) 3,0 с помощью фосфорной кислоты *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**0,25 М Цитратный буферный раствор pH 3,0 [0,25 M Citrate buffer solution pH 3,0]. 4012600.**

5,3 г лимонной кислоты моногидрата *R* растворяют в 80 мл воды *R*, устанавливают pH с помощью 0,1 *M* раствора натрия гидроксида и доводят водой *R* до 100,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 3,2 [Phosphate buffer solution pH 3,2]. 4008100.**

К 900 мл раствора натрия дигидрофосфата *R* с концентрацией 4 г/л прибавляют 100 мл раствора 2,5 г/л фосфорной кислоты *R*. Если необходимо, доводят pH.

**Фосфатный буферный раствор pH 3,2 R1 [Phosphate buffer solution pH 3,2 R1]. 4008500.**

Устанавливают pH 3,2 раствора динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* с концентрацией 35,8 г/л с помощью фосфорной кислоты разведённой *R*. 100,0 мл раствора доводят водой *R* до объёма 2000,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 3,25 [Phosphate buffer solution pH 3,25]. 4014900.**

Около 1,36 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в 1000 мл воды *R* и доводят до pH 3,25 ± 0,05 с помощью фосфорной кислоты разведённой *R*. Фильтруют через мембранный фильтр (номинальный размер пор 0,45 мкм или меньше).

**Фосфатный буферный раствор pH 3,4 [Phosphate buffer solution pH 3,4]. 4015800.**

68,0 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Устанавливают pH 3,4 с помощью фосфорной кислоты *R*.

**Буферный раствор pH 3,5 [Buffer solution pH 3,5]. 4000600.**

25,0 г аммония ацетата *R* растворяют в 25 мл воды *R*, прибавляют 38,0 мл хлороводородной кислоты *R1*. При необходимости, устанавливают pH (2.2.3) с помощью хлороводородной кислоты разведённой *R* или аммиака раствора разведённого *R1* и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 3,5 [Phosphate buffer solution pH 3,5]. 4000700.**

68,0 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R*, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Устанавливают pH (2.2.3) с помощью фосфорной кислоты *R*.

**Буферный раствор pH 3,6 [Buffer solution pH 3,6]. 4000800.**

К 250,0 мл 0,2 М раствора калия гидрофталата *R* прибавляют 11,94 мл 0,2 М раствора хлороводородной кислоты и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Буферный раствор pH 3,7 [Buffer solution pH 3,7]. 4000900.**

К 15,0 мл уксусной кислоты *R* прибавляют 60 мл 96 % спирта *R* и 20 мл воды *R*; устанавливают pH 3,7 (2.2.3) с помощью раствора аммиака *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл.

**Забуференный раствор меди сульфата pH 4,0 [Buffered copper sulphate solution pH 4,0]. 4001000.**

0,25 г меди (II) сульфата пентагидрата *R* и 4,5 г аммония ацетата *R* растворяют в уксусной кислоте разведённой *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**0,1 М Натрия ацетата буферный раствор pH 4,0 [0,1 M Sodium acetate buffer solution pH 4,0]. 4013800.**

822 мг натрия ацетата *R* растворяют в 100 мл воды *R* (раствор А). 1,44 мл уксусной кислоты ледяной *R* в 250 мл воды *R* (раствор В). Титруют 100 мл раствора В, используя около 20 мл раствора А.

**Ацетатный буферный раствор pH 4,4 [Acetate buffer solution pH 4,4]. 4001100.**

136 г натрия ацетата *R* и 77 г аммония ацетата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл, затем прибавляют 250,0 мл уксусной кислоты ледяной *R* и перемешивают.

**Фталатный буферный раствор pH 4,4 [Phthalate buffer solution pH 4,4]. 4001200.**

2,042 г калия гидрофталата *R* растворяют в 50 мл воды *R*, прибавляют 7,5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой *R* до 200,0 мл.

**0,5 М Аммония ацетата буферный раствор pH 4,5 [0,5 M Ammonium acetate buffer solution pH 4,5]. 4014200.**

Смешивают 14,3 мл уксусной кислоты ледяной *R* и 470 мл воды *R* и доводят аммиака раствором концентрированным *R* до pH 4,5. Разводят до 500,0 мл водой *R*.

**Ацетатный буферный раствор pH 4,5 [Acetate buffer solution pH 4,5]. 4012500.**

77,1 г аммония ацетата *R* растворяют в воде *R*, прибавляют 70 мл уксусной кислоты ледяной *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Натрия ацетата буферный раствор pH 4,5 [Sodium acetate buffer solution pH 4,5]. 4010100.**

63 г натрия ацетата безводного *R* растворяют в воде *R*, прибавляют 90 мл уксусной кислоты *R*, устанавливают pH 4,5 и доводят объём раствора водой *R* до 1000 мл.

**0,05 М Фосфатный буферный раствор pH 4,5 [0,05 M Phosphate buffer solution pH 4,5]. 4009000.**

6,80 г калия дигидрофосфата *R* растворяют 1000,0 мл воды *R*. pH раствора должен быть 4,5.

**Ацетатный буферный раствор pH 4,6 [Acetate buffer solution pH 4,6]. 4001400.**

5,4 г натрия ацетата *R* растворяют в 50 мл воды *R*, прибавляют 2,4 г уксусной кислоты ледяной *R*, доводят водой *R* до объёма 100,0 мл. При необходимости доводят pH (2.2.3).

**Сукцинатный буферный раствор pH 4,6 [Succinate buffer solution pH 4,6]. 4001500.**

11,8 г янтарной кислоты *R* растворяют в смеси 600 мл воды *R* и 82 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Ацетатный буферный раствор pH 4,7 [Acetate buffer solution pH 4,7]. 4001600.**

136,1 г натрия ацетата *R* растворяют в 500 мл воды *R*. 250 мл полученного раствора смешивают с 250 мл уксусной кислоты разведённой *R*. Встряхивают дважды со свежеприготовленным, отфильтрованным раствором с концентрацией 0,1 г/л дитизона *R* в хлороформе *R*. Встряхивают с углерода тетрахлоридом *R* до обесцвечивания экстракта. Водный слой фильтруют для удаления следов углерода тетрахлорида.

**Ацетатный буферный раствор pH 4,7 R1 [Acetate buffer solution pH 4,7 R1]. 4013600.**

136,1 г натрия ацетата *R* растворяют в 500 мл воды *R*. 250 мл полученного раствора смешивают с 250 мл уксусной кислоты разведённой *R*.

**Ацетатный буферный раствор pH 5,0 [Acetate buffer solution pH 5,0]. 4009100.**

К 120 мл раствора 6 г/л уксусной кислоты ледяной *R* прибавляют 100 мл 0,1 М раствора калия гидроксида и приблизительно 250 мл воды *R*, перемешивают. Устанавливают pH 5,0 с помощью раствора уксусной кислоты *R* с концентрацией 6 г/л или 0,1 М раствора калия гидроксида и доводят объём полученного раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**0,2 М Буферный раствор дейтерированного натрия фосфата pH 5,0 [0,2 M Deuterated sodium phosphate buffer solution pH 5,0]. 4013900.**

2,76 г натрия дигидрофосфата моногидрата *R* растворяют в 90 мл дейтерия оксида *R*, устанавливают pH дейтерированным раствором фосфорной кислоты *R* или дейтерированным 1 М раствором натрия гидроксида *R*, доводят объём полученного раствора до 100 мл дейтерия оксидом *R* и перемешивают.

**Натрия ацетата буферный раствор pH 5,0 [Sodium acetate buffer solution pH 5,0]. 4015500.**

50,0 г ацетата натрия *R* растворяют в 10,0 мл ледяной уксусной кислоты *R* и прибавляют воду *R*. Устанавливают pH 5,0 с помощью натрия гидроксида *R* с концентрацией 4,2 г/л или уксусной кислотой ледяной *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 5,0 [Phosphate buffer solution pH 5,0]. 4011300.**

2,72 г калия дигидрофосфата *R* в 800 мл воды *R*. Устанавливают pH с помощью 1 *M* раствора калия гидроксида и доводят объём раствора водой *R* до 1000 мл.

**Цитратный буферный раствор pH 5,0 [Citrate buffer solution pH 5,0]. 4010700.**

Готовят раствор, содержащий 20,1 г/л лимонной кислоты моногидрата *R* и 8,0 г/л натрия гидроксида *R*. Доводят до pH 5,0 хлороводородной кислотой разведенной *R*.

**Буферный раствор pH 5,2 [Buffer solution pH 5,2]. 4001700.**

1,02 г калия гидрофталата *R* растворяют в 30,0 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл.

**0,067 М Фосфатный буферный раствор pH 5,4 [0,067 M Phosphate buffer solution pH 5,4]. 4012000.**

Смешивают соответствующие объёмы растворов динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* с концентрацией 23,99 г/л и натрия дигидрофосфата моногидрата *R* с концентрацией 9,12 г/л так, чтобы получить раствор с pH 5,4.

**Буферный раствор pH 5,5 [Buffer solution pH 5,5]. 4001800.**

54,4 г натрия ацетата *R* растворяют в 50 мл воды *R*, при необходимости нагревают до температуры 35 °С. После охлаждения медленно прибавляют 10 мл уксусной кислоты безводной *R*, перемешивают и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл.

**Ацетатно-эдетатный буферный раствор pH 5,5 [Acetate-edetate buffer solution pH 5,5]. 4001900.**

250 г аммония ацетата *R* и 15 г натрия эдетата *R* растворяют в 400 мл воды *R* и прибавляют 125 мл уксусной кислоты ледяной *R*.

**Фосфатный буферный раствор pH 5,5 [Phosphate buffer solution pH 5,5]. 4002000.**

13,61 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл (раствор А). 35,81 г динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл (раствор В). Смешивают 96,4 мл раствора А и 3,6 мл раствора В.

**Фосфатно-цитратный буферный раствор pH 5,5 [Phosphate-citrate buffer solution pH 5,5]. 4008700.**

Смешивают 56,85 мл раствора 28,4 г/л динатрия гидрофосфата безводного *R* и 43,15 мл раствора 21 г/л лимонной кислоты моногидрата *R*.

**Фосфатный буферный раствор pH 5,6 [Phosphate buffer solution pH 5,6]. 4011200.**

0,908 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл (раствор А). 1,161 г динатрия гидрофосфата *R*

растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл (раствор В). Смешивают 94,4 мл раствора А и 5,6 мл раствора В. При необходимости устанавливают pH 5,6, используя растворы А или В.

**Фосфатный буферный раствор pH 5,8 [Phosphate buffer solution pH 5,8]. 4002100.**

1,19 г динатрия гидрофосфата дигидрата *R* и 8,25 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Ацетатный буферный раствор pH 6,0 [Acetate buffer solution pH 6,0]. 4002200.**

100 г аммония ацетата *R* растворяют в 300 мл воды *R*, прибавляют 4,1 мл уксусной кислоты ледяной *R*. При необходимости устанавливают pH (2.2.3) с помощью раствора аммиака *R* или уксусной кислоты *R* и доводят объём раствора водой *R* до 500,0 мл.

**Диэтиламмония фосфата буферный раствор pH 6,0 [Diethylammonium phosphate buffer solution pH 6,0]. 4002300.**

68 мл фосфорной кислоты *R* доводят водой *R* до объёма 500 мл. К 25 мл полученного раствора прибавляют 450 мл воды *R* и 6 мл диэтиламина *R*, если необходимо, устанавливают pH (2.2.3)  $6 \pm 0,05$  с помощью диэтиламина *R* или фосфорной кислоты *R* и доводят объём раствора водой *R* до 500,0 мл.

**1 М Морфолиноэтансульфонатный буферный раствор pH 6,0 [1 M Morpholinoethanesulfonate buffer solution pH 6,0]. 4015900.**

48,8 г 2-[*N*-морфолино]этансульфоновой кислоты *R* растворяют в 160 мл воды *R* и прибавляют 25 мл 2 *M* раствора натрия гидроксида *R*. Разводят практически до 250 мл водой *R*, если необходимо, устанавливают pH с помощью 2 *M* раствора натрия гидроксида *R* и доводят объём раствора водой *R* до 250,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 6,0 [Phosphate buffer solution pH 6,0]. 4002400.**

Смешивают 63,2 мл раствора 71,5 г/л динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* и 36,8 мл раствора 21 г/л лимонной кислоты моногидрата *R*.

**Фосфатный буферный раствор pH 6,0 R1 [Phosphate buffer solution pH 6,0 R1]. 4002500.**

6,8 г натрия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл. Доводят pH натрия гидроксида раствором концентрированным *R*.

**Фосфатный буферный раствор pH 6,0 R2 [Phosphate buffer solution pH 6,0 R2]. 4002600.**

К 250,0 мл 0,2 *M* раствора калия дигидрофосфата *R* прибавляют 28,5 мл 0,2 *M* раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 6,4 [Phosphate buffer solution pH 6,4]. 4002800.**

2,5 г *динатрия гидрофосфата додекагидрата R*, 2,5 г *натрия дигидрофосфата R* и 8,2 г *натрия хлорида R* растворяют в 950 мл *воды R*. При необходимости устанавливают pH 6,4 с помощью *1 М раствора натрия гидроксида* или *1 М раствора хлороводородной кислоты* и доводят объём раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**0,5 М Фталатный буферный раствор pH 6,4 [0,5 M Phthalate buffer solution pH 6,4]. 4009200.**

100 г *калия гидрофталата R* растворяют в *воде R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. При необходимости доводят pH *натрия гидроксида* раствором концентрированным *R*.

**Буферный раствор pH 6,5 [Buffer solution pH 6,5]. 4002900.**

60,5 г *динатрия гидрофосфата додекагидрата R* и 46 г *калия дигидрофосфата R* растворяют в *воде R*, прибавляют 100 мл *0,02 М раствора натрия эдетата*, 20 мг *ртути (II) хлорида R* и доводят объём раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**Имидазольный буферный раствор pH 6,5 [Imidazole buffer solution pH 6,5]. 4003000.**

6,81 г *имидазола R*, 1,23 г *магния сульфата R* и 0,73 г *кальция сульфата R* растворяют в 752 мл *0,1 М раствора хлороводородной кислоты*. При необходимости устанавливают pH и доводят объём раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**0,1 М Фосфатный буферный раствор pH 6,5 [0,1 M phosphate buffer solution pH 6,5]. 4010800.**

13,80 г *натрия дигидрофосфата моногидрата R* растворяют в 900 мл *воды дистиллированной R*, доводят pH до 6,5, используя 400 г/л раствор *натрия гидроксида R* и доводят объём раствора *водой дистиллированной R* до 1000,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 6,5 [Phosphate buffer solution pH 6,5]. 4012800.**

2,75 г *натрия дигидрофосфата R* и 4,5 г *натрия хлорида R* растворяют в 500 мл *воды R*. Устанавливают pH с помощью *фосфатного буферного раствора pH 8,5 R*.

**Буферный раствор pH 6,6 [Buffer solution pH 6,6]. 4003100.**

К 250,0 мл *0,2 М раствора калия дигидрофосфата R* прибавляют 89,0 мл *0,2 М раствора натрия гидроксида* и доводят объём раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**0,1 М Фосфатный буферный раствор pH 6,7 [0,1 M Phosphate buffer solution pH 6,7]. 4014300.**

15,6 г *натрия гидрофосфата дигидрата R* растворяют в *воде R* и доводят до объёма 1,0 л тем же растворителем.

17,8 г *динатрия гидрофосфата дигидрата R* растворяют в *воде R* и доводят до объёма 1,0 л тем же растворителем. Смешивают растворы, проверяют pH и при необходимости доводят до pH 6,7.

**1 М Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 6,8 [1 M tris-hydrochloride buffer solution pH 6,8]. 4009300.**

60,6 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* растворяют в 400 мл *воды R*, устанавливают pH с помощью *хлороводородной кислоты R* и доводят объём раствора *водой R* до 500,0 мл.

**Фосфатный забуференный физиологический раствор pH 6,8 [Phosphate buffered saline pH 6,8]. 4003200.**

1,0 г *калия дигидрофосфата R*, 2,0 г *дикалия гидрофосфата R* и 8,5 г *натрия хлорида R* растворяют в 900 мл *воды R*. При необходимости устанавливают pH и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 6,8 [Phosphate buffer solution pH 6,8]. 4003300.**

Смешивают 77,3 мл раствора 71,5 г/л *динатрия гидрофосфата додекагидрата R* и 22,7 мл раствора 21 г/л *лимонной кислоты моногидрата R*.

**Фосфатный буферный раствор pH 6,8 R1 [Phosphate buffer solution pH 6,8 R1]. 4003400.**

К 51,0 мл раствора 27,2 г/л *калия дигидрофосфата R* прибавляют 49,0 мл раствора 71,6 г/л *динатрия гидрофосфата додекагидрата R*. При необходимости доводят pH. Хранят при температуре от 2 °C до 8 °C.

**Буферный раствор pH 7,0 [Buffer solution pH 7,0]. 4003500.**

К 1000 мл раствора, содержащего *динатрия гидрофосфата додекагидрата R* с концентрацией 18 г/л и *натрия хлорида R* с концентрацией 23 г/л, прибавляют достаточное количество (около 280 мл) раствора, содержащего *натрия дигидрофосфат R* с концентрацией 7,8 г/л и *натрия хлорид R* с концентрацией 23 г/л для установления pH. Растворяют в полученном растворе необходимое количество *натрия азиды R* до получения раствора 0,2 г/л.

**Калия фосфата буферный раствор pH 7,0 [Potassium phosphate buffer solution pH 7,0]. 4014700.**

10 мг *альбумина бычьего R* и 68 мг *калия дигидрофосфата R* растворяют в 30 мл *воды R*. При необходимости, доводят до pH 7,0 с помощью *калия гидроксида R*. Доводят до объёма 50 мл *водой R* и фильтруют.

**Малеатный буферный раствор pH 7,0 [Maleate buffer solution pH 7,0]. 4003600.**

10,0 г *натрия хлорида R*, 6,06 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 4,90 г *малеинового ангидрида R* растворяют в 900 мл *воды R*. Устанавливают pH (2.2.3) с помощью *натрия гидроксида раствора R* с концентрацией 170 г/л и доводят объём раствора *водой R* до 1000,0 мл. Хранят при температуре от 2 °C до 8 °C. Срок годности 3 сут.

**Натрия/кальция ацетата буферный раствор pH 7,0 [Sodium/calcium acetate buffer solution pH 7,0]. 4014800.**

10 мг альбумина бычьего *R* и 32 мг кальция ацетата *R* растворяют в 60 мл воды *R*. Прибавляют 580 мкл уксусной кислоты ледяной *R* и доводят до pH 7,0 с помощью 2 *M* раствора калия гидроксида *R*. Доводят до объема 100 мл водой *R* и фильтруют.

**Тетрабутиламмония буферный раствор pH 7,0.** [Tetrabutylammonium buffer solution pH 7,0]. 4010900.

6,16 г аммония ацетата *R* растворяют в смеси 15 мл раствора тетрабутиламмония гидроксида (400 г/л) *R* и 185 мл воды *R*. Устанавливают pH с помощью азотной кислоты *R*.

**0,025 М Фосфатный буферный раствор pH 7,0** [0,025 M Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4009400.

Смешивают 1 объем 0,063 М фосфатного буферного раствора pH 7,0 *R* с 1,5 объемами воды *R*.

**0,03 М Фосфатный буферный раствор pH 7,0** [0,03 M Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4010300.

5,2 г дикалия гидрофосфата *R* растворяют в 900 мл воды для хроматографии *R*. Устанавливают pH 7,0 ± 0,1 с помощью фосфорной кислоты *R* и доводят объем раствора водой для хроматографии *R* до 1000 мл.

**0,05 М Фосфатный буферный раствор pH 7,0** [0,05 M Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4012400.

Смешивают 34 мл воды *R* и 100 мл 0,067 М фосфатного буферного раствора pH 7,0 *R*.

**0,063 М Фосфатный буферный раствор pH 7,0** [0,063 M Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4009500.

5,18 г динатрия гидрофосфата безводного *R* и 3,65 г натрия дигидрофосфата моногидрата *R* растворяют в 950 мл воды *R*, устанавливают pH с помощью фосфорной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**0,067 М Фосфатный буферный раствор pH 7,0** [0,067 M Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4003800.

0,908 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл (раствор А). 2,38 г динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* растворяют в воде *R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл (раствор В). Смешивают 38,9 мл раствора А и 61,1 мл раствора В и, если необходимо, доводят pH.

**0,1 М Фосфатный буферный раствор pH 7,0** [0,1 M Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4008200.

1,361 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Доводят pH раствором 35 г/л динатрия гидрофосфата додекагидрата *R*.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,0** [Phosphate buffer solution pH 7,0]. 4003700.

Смешивают 82,4 мл раствора динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* с концентрацией 71,5 г/л с 17,6 мл раствора лимонной кислоты моногидрата *R* с концентрацией 21 г/л.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,0 R1** [Phosphate buffer solution pH 7,0 R1]. 4003900.

Смешивают 250,0 мл 0,2 *M* раствора калия дигидрофосфата *R* и 148,2 мл натрия гидроксида раствора *R* с концентрацией 8 г/л. При необходимости устанавливают pH и доводят объем раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,0 R2** [Phosphate buffer solution pH 7,0 R2]. 4004000.

Смешивают 50,0 мл раствора калия дигидрофосфата *R* с концентрацией 136 г/л и 29,5 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора водой *R* до 100,0 мл и устанавливают pH 7,0 ± 0,1.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,0 R3** [Phosphate buffer solution pH 7,0 R3]. 4008600.

5 г калия дигидрофосфата *R* и 11 г дикалия гидрофосфата *R* растворяют в 900 мл воды *R*. Устанавливают pH 7,0 с помощью фосфорной кислоты разведенной *R* или натрия гидроксида раствора разведенного *R*, доводят объем раствора водой *R* до 1000 мл и перемешивают.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,0 R4** [Phosphate buffer solution pH 7,0 R4]. 4010200.

28,4 г динатрия гидрофосфата безводного *R* и 18,2 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 500 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,0 R5** [Phosphate buffer solution pH 7,0 R5]. 4011400.

28,4 г динатрия гидрофосфата безводного *R* растворяют в 800 мл воды *R*. Устанавливают pH, используя 30 % (м/м) раствор фосфорной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 1000 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,0 R6** [Phosphate buffer solution pH 7,0 R6]. 4015300.

3,56 г динатрия гидрофосфата дигидрата *R* растворяют в 950 мл воды для хроматографии *R*. Устанавливают pH 7,0 с помощью фосфорной кислоты *R* и доводят объем раствора водой для хроматографии *R* до 1,0 л.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,0 R7** [Phosphate buffer solution pH 7,0 R7]. 4015700.

35 г дикалия гидрофосфата *R* растворяют в 900 мл воды *R*. Устанавливают pH 7,0 с помощью фосфорной кислоты разведенной *R* и доводят объем раствора водой *R* до 1,0 л.

**Буферный раствор pH 7,2** [Buffer solution pH 7,2]. 4004100.

К 250,0 мл 0,2 *M* раствора калия дигидрофосфата *R* прибавляют 175,0 мл 0,2 *M* раствора натрия гидроксида. Доводят объем раствора водой *R* до 1000,0 мл и при необходимости устанавливают pH.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,2** [Phosphate buffer solution pH 7,2]. 4004200.

Смешивают 87,0 мл раствора динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* с концентрацией 71,5 г/л и

13,0 мл раствора лимонной кислоты моногидрата *R* с концентрацией 21 г/л.

**Фосфатно-альбуминовый забуференный физиологический раствор pH 7,2 R1 [Phosphate-albumin buffered saline pH 7,2 R1]. 4009600.**

10,75 г динатрия гидрофосфата додекагидрата *R*, 7,6 г натрия хлорида и 1 г альбумина бычьего *R* растворяют в воде *R* и доводят тем же растворителем до объема 1000,0 мл. Непосредственно перед использованием доводят pH натрия гидроксида раствором разведенным *R* или фосфорной кислотой разведенной *R*.

**Забуференный солевой раствор pH 7,2 [Buffered salt solution pH 7,2]. 4004300.**

8,0 г натрия хлорида *R*, 0,2 г калия хлорида *R*, 0,1 г кальция хлорида безводного *R*, 0,1 г магния хлорида *R*, 3,18 г динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* и 0,2 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в воде *R* и доводят объем раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Фосфатно-альбуминовый забуференный физиологический раствор pH 7,2 [Phosphate-albumin buffered saline pH 7,2]. 4004400.**

10,75 г динатрия гидрофосфата додекагидрата *R*, 7,6 г натрия хлорида *R* и 10 г альбумина бычьего *R* растворяют в воде *R* и доводят тем же растворителем до объема 1000,0 мл. Непосредственно перед использованием устанавливают pH с помощью натрия гидроксида раствора разведенного *R* или фосфорной кислоты разведенной *R*.

**Имидазольный буферный раствор pH 7,3 [Imidazole buffer solution pH 7,3]. 4004500.**

3,4 г имидазола *R* и 5,8 г натрия хлорида *R* растворяют в воде *R*, прибавляют 18,6 мл 1 *M* раствора хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой *R* до 1000,0 мл и при необходимости устанавливают pH.

**Буферный раствор pH 7,4 [Buffer solution pH 7,4]. 4004600.**

0,6 г калия дигидрофосфата *R*, 6,4 г динатрия гидрофосфата додекагидрата *R* и 5,85 г натрия хлорида *R* растворяют в воде *R*, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл и при необходимости устанавливают pH.

**Барбитальный буферный раствор pH 7,4. [Barbital buffer solution pH 7,4]. 4004700.**

Смешивают 50 мл раствора, содержащего натрия ацетат *R* с концентрацией 19,44 г/л и барбитал-натрий *R* с концентрацией 29,46 г/л в воде *R*, и 50,5 мл 0,1 *M* раствора хлороводородной кислоты, прибавляют 20 мл раствора натрия хлорида *R* с концентрацией 85 г/л и доводят объем раствора водой *R* до 250 мл.

**Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 7,4 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 7,4]. 4012100.**

30,3 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* растворяют примерно в 200 мл воды *R*. Прибавляют 183 мл хлороводородной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 500,0 мл.

Примечание. pH раствора равен 7,7-7,8 при комнатной температуре и 7,4 при 37 °C. Раствор стабилен в течение нескольких месяцев при 4 °C.

**Трис(гидроксиметил)аминометан-натрия хлорид буферный раствор pH 7,4 R1 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane sodium chloride buffer solution pH 7,4 R1]. 4012200.**

0,1 г бычьего альбумина *R* растворяют в смеси, состоящей из 2 мл трис(гидроксиметил)аминометана буферного раствора pH 7,4 *R* и 50 мл раствора натрия хлорида *R* с концентрацией 5,84 мг/мл. Объем раствора доводят водой *R* до 100,0 мл.

**Трис-натрия ацетата буферный раствор pH 7,4 [Tris-sodium acetate buffer solution pH 7,4]. 4012900.**

6,3 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* и 4,9 г безводного натрия ацетата *R* растворяют в 900 мл воды *R*. Устанавливают pH 7,4 с помощью серной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 1000 мл.

**Трис-натрия и ацетата натрия хлоридный буферный раствор pH 7,4 [Tris-sodium acetate-sodium chloride buffer solution pH 7,4]. 4013000.**

30,0 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* и 14,5 г безводного натрия ацетата *R* и 14,6 г натрия хлорида *R* растворяют в 900 мл воды *R*. Прибавляют 0,50 г бычьего альбумина *R* и устанавливают pH 7,4 с помощью серной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 1000 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 7,4 [Phosphate buffer solution pH 7,4]. 4004800.**

К 393,4 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида прибавляют 250,0 мл 0,2 *M* раствора калия дигидрофосфата *R*.

**Трис(гидроксиметил)аминометан-натрия хлорида буферный раствор pH 7,4 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane sodium chloride buffer solution pH 7,4]. 4004900.**

6,08 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* и 8,77 г натрия хлорида *R* растворяют в 500 мл воды дистиллированной *R*, прибавляют 10,0 г альбумина бычьего *R*. Устанавливают pH с помощью хлороводородной кислоты *R* и доводят объем раствора водой дистиллированной *R* до 1000,0 мл.

**Фосфатный забуференный физиологический раствор pH 7,4 [Phosphate buffered saline pH 7,4]. 4005000.**

2,38 г динатрия гидрофосфата додекагидрата *R*, 0,19 г калия дигидрофосфата *R* и 8,0 г натрия хлорида *R* растворяют в воде *R*, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. При необходимости доводят pH.

**Буферный (HEPES) раствор pH 7,5 [Buffer (HEPES) solution pH 7,5]. 4009700.**



2,38 г *HEPES R* растворяют в около 90 мл *воды R*, устанавливают pH 7,5 с помощью *раствора натрия гидроксида R* и доводят объем раствора *водой R* до 100 мл.

**Боратный буферный раствор pH 7,5 [Borate buffer solution pH 7,5]. 4005200.**

2,5 г *натрия хлорида R*, 2,85 г *динатрия тетрабората R* и 10,5 г *борной кислоты R* растворяют в *воде R*, доводят объем тем же растворителем до 1000,0 мл. При необходимости устанавливают pH.

*Хранение:* при температуре от 2 °C до 8 °C.

**0,25 М Натрия фосфатный буферный раствор pH 7,5 [0,25 M Sodium phosphate buffer solution pH 7,5]. 4016100.**

3,90 г *натрия дигидрофосфата R* растворяют в 70 мл *воды R*, устанавливают pH 7,5 с помощью *раствора калия гидроксида R* с концентрацией 300 г/л и доводят объем раствора *водой R* до 100,0 мл.

**0,05 М Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 7,5 [0,05 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 7,5]. 4005600.**

6,057 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* растворяют в *воде R*, если необходимо, устанавливают pH с помощью *хлороводородной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**0,1 М Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 7,5 [0,1 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 7,5]. 4016200.**

3,03 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* растворяют в 200 мл *воды R*. Устанавливают pH 7,5 с помощью *хлороводородной кислоты R* и разводят до 250 мл *водой R*.

**1 М Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 7,5 [1 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 7,5]. 4014500.**

12,11 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* растворяют в 90 мл *воды R*, доводят до pH 7,5 с помощью *хлороводородной кислоты R* и разводят *водой R* до объема 100,0 мл.

**Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 7,5 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 7,5]. 4005500.**

7,27 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 5,27 г *натрия хлорида R* растворяют в *воде R*, если необходимо, устанавливают pH и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 7,5 R1 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 7,5 R1]. 4016400.**

1,21 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* растворяют в 900 мл *воды R* и прибавляют 10 мл 0,01 М *раствора кальция хлорида R*, если необходимо, устанавливают pH с помощью *раствора натрия гидроксида R* или *хлороводородной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000 мл.

**0,05 М Фосфатный буферный раствор pH 7,5 [0,05 M Phosphate buffer solution pH 7,5]. 4014400.**

0,89 г *динатрия гидрофосфата дигидрата R* растворяют в около 80 мл *воды R*. Устанавливают pH 7,5 с помощью 8,5 % (об/об) *раствора фосфорной кислоты R* и доводят до 100,0 мл *водой R*.

**0,2 М Фосфатный буферный раствор pH 7,5 [0,2 M Phosphate buffer solution pH 7,5]. 4005400.**

27,22 г *калия дигидрофосфата R* растворяют в 930 мл *воды R*, устанавливают pH 7,5 с помощью *раствора калия гидроксида R* с концентрацией 300 г/л и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**0,33 М Фосфатный буферный раствор pH 7,5 [0,33 M Phosphate buffer solution pH 7,5]. 4005300.**

119,31 г *динатрия гидрофосфата додекагидрата R* растворяют в *воде R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл (раствор А). 45,36 г *калия дигидрофосфата R* растворяют в *воде R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл (раствор В). Смешивают 85 мл раствора А и 15 мл раствора В, и, если необходимо, устанавливают pH.

**Натрия цитрата буферный раствор pH 7,8 (0,034 М натрия цитрата, 0,101 М натрия хлорида) [Sodium citrate buffer solution pH 7.8 (0,034 M sodium citrate, 0,101 M sodium chloride)]. 4009800.**

10,0 г *натрия цитрата R* и 5,90 г *натрия хлорида R* растворяют в 900 мл *воды R*. Устанавливают pH (2.2.3), добавляя *кислоту хлороводородную R*, и доводят объем раствора *водой R* до 1000 мл.

**Буферный раствор pH 8,0 [Buffer solution pH 8,0]. 4005900.**

К 50,0 мл 0,2 М *раствора калия дигидрофосфата R* прибавляют 46,8 мл 0,2 М *раствора натрия гидроксида R* и доводят объем раствора *водой R* до 200,0 мл.

**Буферный раствор pH 8,0 R1 [Buffer solution pH 8,0 R1]. 4010400.**

20 г *дикалия гидрофосфата R* растворяют в 900 мл *воды R*, устанавливают pH с помощью *фосфорной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000 мл.

**0,0015 М Боратный буферный раствор pH 8,0 [0,0015 M Borate buffer solution pH 8,0]. 4006000.**

0,572 г *динатрия тетрабората R* и 2,94 г *кальция хлорида R* растворяют в 800 мл *воды R*. Устанавливают pH с помощью 1 М *раствора хлороводородной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**1 М Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 8,0 [1 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,0]. 4012700.**

121,1 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 1,47 г *кальция хлорида R* растворяют 900 мл *воды R*. Устанавливают pH с помощью *хлороводородной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 8,0** [Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,0]. 4012300.

1,21 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 29,4 г *кальция хлорида R* растворяют в *воде R*. Устанавливают pH с помощью *1 M раствора хлороводородной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 100,0 мл.

**Трис-натрия ацетатный буферный раствор pH 8,0** [Tris-sodium acetate buffer solution pH 8,0]. 4013100.

6,3 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 4,9 г *натрия ацетата безводного R* в 900 мл *воды R*. Устанавливают pH 8,0 с помощью *серной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000 мл.

**Трис-натрия и ацетата натрия хлоридный буферный раствор pH 8,0** [Tris-sodium acetate-sodium chloride buffer solution pH 8,0]. 4013200.

30,0 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 14,5 г *натрия ацетата безводного R* и 14,6 г *натрия хлорида R* растворяют в 900 мл *воды R*. Прибавляют 0,50 г *альбумина бычьего R* и устанавливают pH 8,0 с помощью *серной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000 мл.

**0,02 M Фосфатный буферный раствор pH 8,0** [0,02 M Phosphate buffer solution pH 8,0]. 4006100.

К 50,0 мл *0,2 M раствора калия дигидрофосфата R* прибавляют 46,8 мл *0,2 M раствора натрия гидроксида R* и доводят объем раствора *водой R* до 500,0 мл.

**0,02 M Фосфатный буферный раствор pH 8,0** [0,02 M phosphate buffer solution pH 8,0]. 4013700.

0,31 г *натрия дигидрофосфата R* растворяют в 70 мл *воды R* и доводят pH до 8,0 с помощью *1 M раствора натрия гидроксида R*, затем доводят до 100 мл *водой R*.

**0,1 M Фосфатный буферный раствор pH 8,0** [0,1 M Phosphate buffer solution pH 8,0]. 4008400.

0,523 г *калия дигидрофосфата R* и 16,73 г *дикалия гидрофосфата R* растворяют в *воде R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**1 M Фосфатный буферный раствор pH 8,0** [1 M Phosphate buffer solution pH 8,0]. 4007800.

136,1 г *калия дигидрофосфата R* растворяют в *воде R*, устанавливают pH с помощью *1 M раствора натрия гидроксида R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 8,1** [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 8,1]. 4006200.

0,294 г *кальция хлорида R* растворяют в 40 мл раствора *трис(гидроксиметил)аминометана R*, устанавливают pH с помощью *1 M раствора хлороводородной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 100,0 мл.

**Гуанидин-трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 8,3** [Guanidine-tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 8,3]. 4016300.

1,21 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* растворяют в 87,5 мл раствора 764 г/л *гуанидина гидрохлорида R*. Устанавливают pH 8,3 с помощью *хлороводородной кислоты R* и доводят *водой R* до объема 100 мл.

**Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 8,3** [Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,3]. 4011800.

9,0 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* растворяют в 2,9 л *воды R*. Устанавливают pH с помощью *1 M раствора хлороводородной кислоты R*. Доводят объем раствора до 3 л *водой R*.

**Трис-глицин-буферный раствор pH 8,3** [Tris-glycine buffer solution pH 8,3]. 4006300.

6,0 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 28,8 г *глицина R* растворяют в *воде R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Непосредственно перед использованием к 1 объёму прибавляют 10 объёмов *воды R*.

**Барбитальный буферный раствор pH 8,4** [Barbital buffer solution pH 8,4]. 4006400.

8,25 г *барбитал-натрия R* растворяют в *воде R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Буферный раствор на основе трис-EDTA-BSA pH 8,4** [Tris-EDTA BSA buffer solution pH 8,4]. 4006500.

6,1 г *трис(гидроксиметил)аминометана R*, 2,8 г *натрия эдтата R*, 10,2 г *натрия хлорида R* и 10 г *альбумина бычьего R* растворяют в *воде R*, устанавливают pH 8,4 с помощью *1 M раствора хлороводородной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**Трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA буферный раствор pH 8,4** [Tris(hydroxymethyl)aminomethane-EDTA buffer solution pH 8,4]. 4006600.

5,12 г *натрия хлорида R*, 3,03 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 1,40 г *натрия эдтата R* растворяют в 250 мл *воды дистиллированной R*, устанавливают pH 8,4 с помощью *хлороводородной кислоты R* и доводят объем раствора *водой дистиллированной R* до 500,0 мл.

**Трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA буферный раствор pH 8,4 R1** [Tris(hydroxymethyl)aminomethane-EDTA buffer solution pH 8,4 R1]. 4015100.

10,20 г *натрия хлорида R*, 6,10 г *трис(гидроксиметил)аминометана R*, 2,80 г *натрия эдтата R* и 1,00 г *макрогола 6000 R* или 2,00 г *альбумина бычьего R* или *альбумина человека R* растворяют в 800 мл *воды R*. Устанавливают pH 8,4 с помощью *хлороводородной кислоты R* и доводят объем раствора *водой R* до 1,0 л.

**Гуанидин-трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA буферный раствор pH 8,5** [Guanidine-tris(hydroxymethyl)aminomethane-EDTA buffer solution pH 8,5]. 4014600.

1,0 г *натрия эдтата R*, 12,1 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 57,0 г *гуанидина гидрохлорида R* растворяют в 35 мл *воды R*. Устанавливают pH 8,5 с по-

мощью хлороводородной кислоты *R* и доводят водой *R* до объема 100 мл.

**Трис-ацетатный буферный раствор pH 8,5 [Tris acetate buffer solution pH 8,5]. 4006700.**

0,294 г кальция хлорида *R* и 12,11 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* растворяют в воде *R*, устанавливают pH с помощью уксусной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Фосфатный буферный раствор pH 8,5 [Phosphate buffer solution pH 8,5]. 4013300.**

3,5 г динатрия гидрофосфата *R* и 4,5 г натрия хлорида *R* растворяют в 500 мл воды *R*. Устанавливают pH 8,5 с помощью смеси одинаковых объемов фосфорной кислоты разведенной *R* и воды *R*.

**Гуанидин-трис(гидроксиметил)аминометан-EDTA буферный раствор pH 8,6 [Guanidine-tris(hydroxymethyl)aminomethane-EDTA buffer solution pH 8,6]. 4016500.**

0,018 г натрия эдета *R*, 2,2 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* и 28,7 г гуанидина гидрохлорида *R* растворяют в 20 мл воды *R*. Устанавливают pH 8,6 с помощью уксусной кислоты *R* и доводят водой *R* до объема 50 мл.

**Барбитальный буферный раствор pH 8,6 R1 [Barbital buffer solution pH 8,6 R1]. 4006900.**

1,38 г барбитала *R*, 8,76 г барбитал-натрия *R* и 0,38 г кальция лактата *R* растворяют в воде *R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**1,5 М Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 8,8 [1,5 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,8]. 4009900.**

90,8 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* растворяют в 400 мл воды *R*, устанавливают pH с помощью хлороводородной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 500,0 мл.

**3 М Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 8,8 [3 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 8,8]. 4015000.**

363,3 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* растворяют в 500 мл воды *R*. Устанавливают pH с помощью хлороводородной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 1,0 л.

**Буферный раствор pH 9,0 [Buffer solution pH 9,0]. 4007000.**

6,18 г борной кислоты *R* растворяют в 0,1 М растворе калия хлорида *R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Смешивают 1000,0 мл полученного раствора и 420,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

**Буферный раствор pH 9,0 R1 [Buffer solution pH 9,0 R1]. 4007100.**

6,20 г борной кислоты *R* растворяют в 500 мл воды *R*, устанавливают pH с помощью 1 М раствора натрия

гидроксида (около 41,5 мл) и доводят объем раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Буферный (фосфатный) раствор pH 9,0 [Buffer (phosphate) solution pH 9,0]. 4008300.**

1,74 г калия дигидрофосфата *R* растворяют в 80 мл воды *R*, если необходимо, устанавливают pH с помощью 1 М раствора калия гидроксида приготовленным из калия гидроксида *R* и доводят объем раствора водой *R* до 100,0 мл.

**0,05 М Трис-гидрохлорида буферный раствор pH 9,0 [0,05 M Tris-hydrochloride buffer solution pH 9,0]. 4013500.**

0,605 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* растворяют в воде *R*. Устанавливают pH 9,0 с помощью 1 М раствора хлороводородной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 100,0 мл.

**Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 9,0 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 9,0]. 4015200.**

1,21 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* в 950 мл воды для хроматографии *R*. Устанавливают pH 9,0 с помощью уксусной кислоты *R* и доводят объем раствора водой для хроматографии *R* до 1000,0 мл.

**Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор pH 9,0 R1 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer solution pH 9,0 R1]. 4016600.**

12,1 г трис(гидроксиметил)аминометана *R* в 950 мл воды *R*. Устанавливают pH 9,0 с помощью уксусной кислоты *R* и доводят объем раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Аммония хлорида буферный раствор pH 9,5 [Ammonium chloride buffer solution pH 9,5]. 4007200.**

33,5 г аммония хлорида *R* растворяют в 150 мл воды *R*, прибавляют 42,0 мл концентрированного аммиака раствора *R* и доводят объем раствора водой *R* до 250,0 мл.

*Хранение:* в полиэтиленовой таре.

**Аммония хлорида буферный раствор pH 10,0 [Ammonium chloride buffer solution pH 10,0]. 4007300.**

5,4 г аммония хлорида *R* растворяют в 20 мл воды *R*, прибавляют 35,0 мл раствора аммиака *R* и доводят объем раствора водой *R* до 100,0 мл.

**Диэтанолamina буферный раствор pH 10,0 [Diethanolamine buffer solution pH 10,0]. 4007500.**

96,4 г диэтанолamina *R* растворяют в воде *R*, доводят объем раствора тем же растворителем до 400 мл, прибавляют 0,5 мл раствора магния хлорида *R* с концентрацией 186 г/л. Устанавливают pH с помощью 1 М раствора хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой *R* до 500,0 мл.

**Боратный буферный раствор pH 10,0 [Borate buffer solution pH 10,0]. 4016000.**

В коническую колбу вместимостью 500 мл помещают по 12,4 г *борной кислоты R*, прибавят 300 мл *воды R*, чтобы суспендировать борную кислоту. Прибавляют 100 мл раствора *гидроксида калия R* с концентрацией 56 г/л и перемешивают до растворения борной кислоты. Устанавливают pH 10,0, медленно добавляют раствора *гидроксида калия R* с концентрацией 56 г/л (обычно требуется около 60 мл). Смесь разбавляют практически до объема *водой R*. Если необходимо, устанавливают pH спомощью *борной кислоты R* или раствора *гидроксида калия R* с концентрацией 56 г/л и доводят объем раствора *водой R* до 500,0 мл.

**0,1 М Аммония карбоната буферный раствор pH 10,3 [0,1 M Ammonium carbonate buffer solution pH 10,3]. 4011900.**

7,91 г *аммония карбоната R* растворяют в 800 мл *воды R*. Устанавливают pH с помощью *натрия гидроксида раствора разведенного R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**Аммония хлорида буферный раствор pH 10,4 [Ammonium chloride buffer solution pH 10,4]. 4011000.**

70 г *аммония хлорида R* растворяют в 200 мл *воды R*, прибавляют 330 мл *концентрированного аммиака раствора R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл. При необходимости, доводят до pH 10,4 *раствора аммиака R*.

**Боратный буферный раствор pH 10,4 [Borate buffer solution pH 10,4]. 4011100.**

24,64 г *борной кислоты R* растворяют в 900 мл *воды дистиллированной R*. Доводят до pH 10,4, используя раствор *натрия гидроксида R* с концентрацией 400 г/л. Доводят объем раствора *водой дистиллированной R* до 1000,0 мл.

**Аммония хлорида буферный раствор pH 10,7 [Ammonium chloride buffer solution pH 10,7]. 4013400.**

67,5 г *аммония хлорида R* растворяют в *воде R*, прибавляют 570 мл *концентрированного аммиака раствора R* и доводят объем раствора *водой R* до 1000,0 мл.

**Буферный раствор pH 10,9 [Buffer solution pH 10,9]. 4007600.**

6,75 г *аммония хлорида R* растворяют в *раствора аммиака R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**Буферный раствор pH 11 [Buffer solution pH 11]. 4014000.**

6,21 г *борной кислоты R*, 4,00 г *натрия гидроксида R* и 3,70 г *калия хлорида R* растворяют в 500 мл *воды R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**0,1 М Фосфатный буферный раствор pH 11,3 [0,1 M Phosphate buffer solution pH 11,3]. 4015400.**

17,4 г *аммония карбоната R* растворяют в около 950 мл *воды R*. Устанавливают pH 11,3 с раствором 100 г/л *калия гидроксида R* и доводят объем раствора *водой R*

до 1000,0 мл. Фильтруют через мембранный фильтр (номинальный размер пор 0,45 мкм).

**Буферный раствор для регулирования ионной силы [Total-ionic-strength-adjustment buffer]. 4007700.**

58,5 г *натрия хлорида R*, 57,0 мл *уксусной кислоты ледяной R*, 61,5 г *натрия ацетата R* и 5,0 г *циклогексilen-динитрилтетрауксусной кислоты R* растворяют в *воде R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 500,0 мл. Устанавливают pH 5,0-5,5 с помощью раствора 335 г/л *натрия гидроксида R* и доводят объем раствора *водой дистиллированной R* до 1000,0 мл.

**Буферный раствор для регулирования ионной силы R1 [Total-ionic-strength-adjustment buffer R1]. 4008800.**

210 г *лимонной кислоты моногидрата R* растворяют в 400 мл *воды дистиллированной R*, устанавливают pH 7,0 с помощью *аммиака раствора концентрированного R* и доводят объем раствора *водой дистиллированной R* до 1000,0 мл (раствор А). 132 г *аммония фосфата R* растворяют в *воде дистиллированной R* и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл (раствор В). К суспензии 292 г (*этилендинитрил*)*тетрауксусной кислоты R* приблизительно в 500 мл *воды дистиллированной R* прибавляют около 200 мл *аммиака раствора концентрированного R*. Устанавливают pH от 6 до 7 с помощью *аммиака раствора концентрированного R* и доводят объем раствора *водой дистиллированной R* до 1000,0 мл (раствор С). Смешивают равные объемы растворов А, В и С и доводят pH до 7,5 *аммиака раствором концентрированным R*.

## 4.2. ТИТРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ

03/2021:40201

### 4.2.1. ИСХОДНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ТИТРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

Исходные стандартные вещества для установки титра титрованных растворов обозначают буквами RV. Исходные стандартные вещества могут быть приобретены в коммерческих источниках или приготовлены следующим образом.

Для первичных стандартов из коммерческих источников, стадия предварительной обработки может быть необходимой. Следуйте инструкциям поставщика.

Вторичный стандарт может использоваться при условии, что его прослеживаемость до первичного стандарта была продемонстрирована.

**Железа этилендиаммония сульфат [Ferrous ethylenediammonium sulfate].**  $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_{10}\text{N}_2)(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . (М.м. 382,1). 2000900. [CAS: 113193-60-5].

Этилендиаммония железа (II) дисульфат тетрагидрат. Этилендиаммония тетрааквабис(сульфато)железо (II).

Содержание: не менее 99,5 %.

**Калия бромат [Potassium bromate].**  $\text{KBrO}_3$ . (М.м. 167,0). 2000300. [CAS: 7758-01-2].

Калия бромат R перекристаллизовывают из кипящей воды R. Кристаллы собирают и сушат до постоянной массы при температуре 180 °C.

**Калия гидрофталат [Potassium hydrogen phthalate].**  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$ . (М.м. 204,2). 2000400. [CAS: 877-24-7]. Калия-2-карбоксибензоат.

Калия гидрофталат R перекристаллизовывают из кипящей воды R. Кристаллы собирают при температуре выше 35 °C и сушат до постоянной массы при температуре 110 °C.

**Кислота бензойная [Benzoic acid].**  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ . (М.м. 122,1). 2000200. [CAS: 65-85-0].

Кислоту бензойную R сублимируют в подходящем аппарате.

**Мышьяка (III) оксид [Arsenious trioxide].**  $\text{As}_2\text{O}_3$ . (М.м. 197,8). 2000100. [CAS: 1327-53-3].

Мышьяка (III) оксид R сублимируют в подходящем аппарате.

Хранение: над силикагелем безводным R.

**Натрия хлорид [Sodium chloride].**  $\text{NaCl}$ . (М.м. 58,44). 2000600. [CAS: 7647-14-5].

К 1 объёму насыщенного раствора натрия хлорида R добавляют 2 объёма кислоты хлороводородной R. Полученные кристаллы собирают и промывают кислотой хлороводородной R1, которую удаляют нагреванием на водяной бане. Прокаливают до постоянной массы при температуре 300 °C.

**Сульфаниловая кислота [Sulphanilic acid].**  $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$ . (М.м. 173,2). 2000700. [CAS: 121-57-3].

4-Аминобензолсульфоновая кислота.

Кислоту сульфаниловую R перекристаллизовывают из кипящей воды R. Фильтруют и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °C до 105 °C.

**Трометамол [Trometamol].**  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$ . (М.м. 121,1). 2001000. [CAS: 77-86-1]. 2-Амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол. Трис(гидроксиметил)аминометан.

Содержание: не менее 99,5 %.

**Цинк [Zinc].**  $\text{Zn}$ . (М.м. 65,4). 2000800. [CAS: 7440-66-6].

Содержание: не менее 99,9 %.

03/2021:40202

### 4.2.2. ТИТРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ

Титрованные растворы должны готовиться в соответствии с обычными требованиями химического анализа. Проверяют точность используемого оборудования для того, чтобы удостовериться в его пригодности для предполагаемого применения.

Концентрацию титрованных растворов выражают их молярностью. Молярность выражает количество вещества, растворенного в 1 л раствора, в виде количества молей. Раствор, содержащий  $x$  молей вещества в одном литре, обозначают  $x$  М раствором.

Концентрация титрованных растворов не должна отличаться от указанной более чем на 10 %. Молярность титрованных растворов определяют путем достаточного количества титрований. Отклонение молярности титрованных растворов не должно превышать 0,2 % (относительное стандартное отклонение).

Титрованные растворы стандартизируют описанными ниже методами. Если титрованный раствор используют в количественном анализе, в котором конечную точку определяют электрохимическим методом (например, амперометрии или потенциометрии), раствор стандартизируют тем же методом. Состав среды, в которой стандартизируют титрованный раствор, должен быть таким же, как и тот, в котором он будет использован.

Растворы более разведенные, чем описанные ниже, получают разведением последних водой, свободной от углерода диоксида, R (если не указано иное) более концентрированного раствора, который был ранее стандартизирован. В первом случае поправочный коэффициент определяемый для титрованного раствора используется в монографии. В последнем случае поправочный коэффициент разбавленного раствора такой же, как и для стандартного раствора, из которого он был приготовлен.

Коммерчески доступные титрованные растворы, прослеживаемые до первичного стандарта, могут быть использованы с указанием их титра определенным или проверенным перед первым использованием.

Титры титрованных растворов проверяются в соответствующих интервалах, данных в процедурах проверки качества.

**1 М раствор азотной кислоты [1 M Nitric acid].** 3003600.

96,6 г азотной кислоты *R* доводят водой *R* до объёма 1000,0 мл.

**Установка титра.** 0,950 г *тромамола RV* растворяют в 50 мл воды *R* и титруют раствором серной кислоты, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20) или используя 0,1 мл *метилового оранжевого раствора R* в качестве индикатора до красновато-жёлтого окрашивания.

1 мл 1 *M* раствора азотной кислоты соответствует 121,1 мг  $C_4H_{11}NO_3$ .

**0,1 М раствор аммония тиоцианата [0,1 M Ammonium thiocyanate]. 3000500.**

7,612 г аммония тиоцианата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 20,0 мл 0,1 *M* раствора серебра нитрата прибавляют 25 мл воды *R*, 2 мл азотной кислоты разведённой *R*, 2 мл железа (III) аммония сульфата раствора *R2*. Титруют приготовленным раствором аммония тиоцианата до появления красновато-жёлтого окрашивания.

**0,1 М раствор аммония церия нитрата [0,1 M Ammonium and cerium nitrate]. 3000100.**

Раствор, содержащий 56 мл серной кислоты *R* и 54,82 г аммония церия (IV) нитрата *R*, взбалтывают в течение 2 мин, прибавляют последовательно пять порций, по 100 мл каждая, воды *R*, перемешивая после каждого прибавления. Доводят объём прозрачного раствора водой *R* до 1000,0 мл. Титр полученного раствора устанавливают через 10 сут.

**Установка титра.** 0,300 г железа (II) этилендиаммония сульфата *RV* растворяют в 50 мл разбавленного раствором серной кислоты *R* (49 г/л  $H_2SO_4$ ) и титруют раствором аммония церия нитрата, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя 1 мл ферроина *R* в качестве индикатора.

1 мл 0,1 *M* раствора аммония церия нитрата соответствует 38,21 мг  $Fe(C_2H_{10}N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ .

**Хранение:** в защищённом от света месте.

**0,1 М раствор аммония церия сульфата [0,1 M Ammonium and cerium sulphate]. 3000300.**

65,0 г аммония церия (IV) сульфата *R* растворяют в смеси 500 мл воды *R* и 30 мл серной кислоты *R*; охлаждают и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Установка титра.** 0,300 г железа (II) этилендиаммония сульфата *RV* растворяют в 50 мл разбавленного раствором серной кислоты *R* (49 г/л  $H_2SO_4$ ) и титруют раствором аммония церия сульфата, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя 1 мл ферроина *R* в качестве индикатора.

1 мл 0,1 *M* раствора аммония церия сульфата соответствует 38,21 мг  $Fe(C_2H_{10}N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ .

**Разбавление.** Используют разбавленный раствор серной кислоты *R* (59 г/л  $H_2SO_4$ ) при охлаждении раствора.

**0,005 М раствор бария перхлората [0,005 M Barium perchlorate]. 3010200.**

10,0 мл 0,05 *M* раствор бария перхлората доводят 100,0 мл буферным раствором, приготовленным следующим образом: к 15,0 мл уксусной кислоты *R* прибавляют 60,0 мл 2-пропанола *R*. Устанавливают pH 3,7 с помощью раствора аммиака *R* и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл.

**0,05 М раствор бария перхлората [0,05 M Barium perchlorate]. 3000700.**

15,8 г бария гидроксида *R* растворяют в смеси 75 мл воды *R* и 7,5 мл хлорной кислоты *R*, доводят pH раствора до 3 хлорной кислотой *R* и при необходимости фильтруют. Прибавляют 150 мл 96 % спирта *R*, доводят водой *R* до 250 мл и доводят объём раствора буферным раствором pH 3,7 *R* до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 5,0 мл 0,05 *M* раствора серной кислоты прибавляют 5 мл воды *R*, 50 мл буферного раствора pH 3,7 *R*, 0,5 мл раствора ализарина *S R* и титруют приготовленным раствором бария перхлората до появления оранжево-красного окрашивания. Стандартизируют непосредственно перед использованием.

**Разбавление.** Используют буферный раствор pH 3,7 *R*.

**0,1 М раствор бария хлорида [0,1 M Barium chloride]. 3000600.**

24,4 г бария хлорида *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 10,0 мл приготовленного раствора бария хлорида прибавляют 60 мл воды *R*, 3 мл аммиака раствора концентрированного *R*, 0,5-1 мг фталенинового пурпурового *R* и титруют 0,1 *M* раствором натрия эдетата *R*. Когда окраска раствора начнет ослабевать, прибавляют 50 мл 96 % спирта *R* и продолжают титрование до исчезновения сине-фиолетового окрашивания.

**0,004 М раствор бензэтония хлорида [0,004 M Benzethonium chloride]. 3000900.**

1,792 г бензэтония хлорида *R*, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре от 100 °C до 105 °C, растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** 0,350 г высушенного вещества растворяют в 35 мл из смеси растворителей уксусной кислоты безводной *R* и уксусного ангидрида *R* (30:70), титруют 0,1 *M* раствором хлорной кислоты *R*, используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового *R*. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 *M* раствора хлорной кислоты соответствует 44,81 мг  $C_{27}H_{42}ClNO_2$ .

**0,0167 М раствор бромид-бромата [0,0167 M Bromide-bromate]. 3001000.**

2,7835 г калия бромата *RV* и 13 г калия бромида *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**0,01 М раствор висмута нитрата [0,01 M Bismuth nitrate]. 3010000.**

4,86 г висмута нитрата пентагидрата *R* растворяют в 60 мл азотной кислоты разведенной *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 25,0 мл раствора висмута нитрата прибавляют 50 мл воды *R* и титруют 0,01 *M* раствором натрия эдетата *R*, используя 0,05 мл раствора ксиленолового оранжевого *R* с концентрацией 1 г/л в качестве индикатора.

**0,1 М раствор железа аммония сульфата [0,1 M Ferric ammonium sulphate]. 3001300.**

50,0 г железа (III) аммония сульфата *R* растворяют в смеси 6 мл серной кислоты *R* и 300 мл воды *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 10,0 мл приготовленного раствора железа аммония сульфата прибавляют 35 мл водой *R*, 3 г хлороводородной кислоты *R*, 1 г калия йодида *R* и отстаивают в течение 10 мин. и титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя в качестве индикатора 1 мл крахмала раствора *R*, который прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия тиосульфата соответствует 48,22 мг  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ .

**0,1 М раствор железа сульфата [0,1 M Ferrous sulphate]. 3001400.**

27,80 г железа (II) сульфата *R* растворяют в 500 мл серной кислоты разведенной *R* и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 25,0 мл приготовленного раствора железа сульфата прибавляют 3 мл фосфорной кислоты *R* и тотчас титруют 0,02 *M* раствором калия перманганата *R*. Стандартизируют непосредственно перед использованием.

**0,01 М раствор йода [0,01 M Iodine]. 3002900.**

0,3 г калия йодида *R* растворяют в 20,0 мл 0,05 *M* раствора йода и доводят объём раствора водой *R* до 100,0 мл.

**0,05 М раствор йода [0,05 M Iodine]. 3002700.**

12,7 г йода *R* и 20 г калия йодида *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 10,0 мл йода раствора прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведённой *R* и 40 мл воды *R* и титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя в качестве индикатора раствор крахмала *R*.

**Хранение:** в защищённом от света месте.

**0,5 М раствор йода [0,5 M Iodine]. 3009400.**

127 г йода *R* и 200 г калия йодида *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 2,0 мл приготовленного йода раствора прибавляют 1 мл раствора уксусной кислоты разведённой *R* и 50 мл воды *R* и титруют 0,1 *M* рас-

вором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала *R*.

**Хранение:** в защищённом от света месте.

**0,033 М раствор калия бромата [0,033 M Potassium bromate]. 3004200.**

5,5670 г калия бромата *RV* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**0,1 М раствор калия гидроксида [0,1 M Potassium hydroxide]. 3004800.**

6 г калия гидроксида *R* растворяют в воде, не содержащей углерода диоксида, *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** 0,150 г калия гидрофталата *RV* растворяют в 50 мл воды *R* и титруют раствором калия гидроксида, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя 0,1 мл фенолфталеина раствора *R*, в качестве индикатора.

1 мл 0,1 *M* раствора калия гидроксида соответствует 20,42 мг  $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$ .

**0,5 М раствор калия гидроксида спиртовой [0,5 M Potassium hydroxide, alcoholic]. 3005000.**

3 г калия гидроксида *R* растворяют в 5 мл воды *R* и доводят объём раствора 96 % спиртом, не содержащем альдегидов, *R* до 100,0 мл.

**Установка титра.** 0,500 г бензойной кислоты *RV* растворяют в 10 мл воды *R* и 40 мл 96 % спирта *R* и титруют раствором калия гидроксида, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя 0,1 мл фенолфталеина раствора *R*, в качестве индикатора.

1 мл 0,5 *M* раствора калия гидроксида спиртовой соответствует 61,06 мг  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ .

**Разбавление.** Используют уксусной кислоты безводной *R*.

**0,5 М раствор калия гидроксида в спирте (60 %, об/об) [0,5 M Potassium hydroxide in alcohol (60 per cent V/V)]. 3004900.**

3 г калия гидроксида *R* растворяют в спирте (60 %, об/об), не содержащем альдегидов, *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

**Установка титра.** 0,500 г бензойной кислоты *RV* растворяют в 10 мл воды *R* и 40 мл 96 % спирта *R* и титруют раствором калия гидроксида, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя 0,1 мл фенолфталеина раствора *R*, в качестве индикатора.

1 мл 0,5 *M* раствора калия гидроксида в спирте (60 %, об/об) соответствует 61,06 мг  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ .

**Разбавление.** Используют уксусной кислоты безводной *R*.

0,5 *M* раствор калия гидроксида в спирте (60 %, об/об).

**0,1 М раствор калия гидрофталата [0,1 M Potassium hydrogen phthalate]. 3004700.**

Около 800 мл уксусной кислоты безводной *R* помещают в коническую колбу, прибавляют 20,42 г калия гидрофталата *RV* и нагревают на водяной бане до растворения, защищая от действия влаги. Охлаждают до температуры 20 °С и доводят объём раствора уксусной кислотой безводной *R* до 1000,0 мл.

**0,05 М раствор калия йодата [0,05 М Potassium iodate]. 3005200.**

10,70 г калия йодата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 3,0 мл приготовленного раствора калия йодата прибавляют 40 мл водой *R*, 1 г калия йодида *R*, 5 мл серной кислоты разведенной *R* и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя в качестве индикатора 1 мл крахмала раствора *R*, который прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,567 мг  $\text{KIO}_3$ .

**0,001 М раствор калия йодида [0,001 М Potassium iodide]. 3009200.**

10,0 мл раствора калия йодида *R* доводят водой *R* до объёма 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой *R* до объёма 500,0 мл.

**0,02 М раствор калия перманганата [0,02 М Potassium permanganate]. 3005300.**

3,2 г калия перманганата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл; полученный раствор нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают и фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.2).

**Установка титра.** 0,300 г железа (II) этилендиаммония сульфата *RV* растворяют в 50 мл разбавленного раствором серной кислоты *R* (49 г/л  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) и титруют раствором калия перманганата, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), или изменяя цвет раствора на розовый. Стандартизируют непосредственно перед использованием.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 38,21 мг  $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_{10}\text{N}_2)(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

**Хранение:** в защищённом от света месте.

**0,1 М раствора лантана нитрата [0,1 М Lanthanum nitrate]. 3010100.**

43,30 г лантана нитрата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём до 1000,0 мл тем же растворителем.

**Установка титра.** К 20 мл раствора лантана нитрата прибавляют 15 мл воды *R* и 25 мл 0,1 М раствора натрия эдетата *R*. Прибавляют около 50 мг смеси ксиленолового оранжевого *R* и около 2 г гексаметилен тетрамина *R* и титруют 0,1 М раствором цинка сульфата до перехода окраски от жёлтой до фиолетово-розовой.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 43,30 мг  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

**0,1 М раствор лития метоксида [0,1 М Lithium methoxide]. 3003300.**

0,694 г лития *R* растворяют в 150 мл метанола безводного *R* и доводят объём раствора толуолом *R* до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 10 мл диметилформамида *R* прибавляют 0,05 мл раствора тимолового синего *R* с концентрацией 3 г/л в метаноле *R* и титруют приготовленным раствором лития метоксида до получения синего окрашивания раствора. Тотчас прибавляют 0,100 г бензойной кислоты *RV*, перемешивают до растворения и титруют приготовленным раствором лития метоксида до повторного получения синего окрашивания раствора. Во время титрования раствор защищают от атмосферного углерода диоксида. Титр раствора лития метоксида устанавливают по объёму титранта, израсходованного в повторном титровании.

Титр определяют непосредственно перед использованием.

1 мл 0,1 М раствора лития метоксида соответствует 12,21 мг  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ .

**0,1 М раствор магния хлорида [0,1 М Magnesium chloride]. 3003400.**

20,33 г магния хлорида *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** Проводят определение магния методом комплексометрии (2.5.11).

**Меди-этилендиамина раствор гидроксида. [Cupriethylenediamine hydroxide solution]. 3008700.**

[CAS: 14552-35-3].

Молярное отношение этилендиамина к меди составляет  $2,00 \pm 0,04$ .

Раствор доступен в продаже.

**0,02 М раствор меди сульфата [0,02 М Copper sulphate]. 3001200.**

5,0 г меди (II) сульфата пентагидрата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 20,0 мл приготовленного раствора меди сульфата прибавляют 2 г натрия ацетата *R*, 0,1 мл пиридилазонафтаола раствора *R* и титруют 0,02 М раствором натрия эдетата *R* до перехода окраски от фиолетово-синей к ярко-зелёной. Вблизи точки эквивалентности титруют медленно.

**0,1 М раствор натрия арсенита [0,1 М Sodium arsenite]. 3005800.**

4,946 г мышьяка (III) оксида *RV*, в пересчёте на  $\text{As}_2\text{O}_3$ , растворяют в смеси 20 мл натрия гидроксида раствора концентрированного *R* и 20 мл воды *R*, доводят объём раствора водой *R* до 400,0 мл и нейтрализуют хлороводородной кислотой разведенной *R* по голубой лакмусовой бумаге *R*. Растворяют в полученном растворе 2 г натрия гидрокарбоната *R* и доводят объём раствора водой *R* до 500,0 мл.

**0,1 М раствор натрия гидроксида [0,1 М Sodium hydroxide]. 3006600.**



100,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида доводят водой, не содержащей углерода диоксида, *R* до объёма 1000,0 мл.

**Установка титра.** Проводят титрование, как указано для 1 М раствора натрия гидроксида, используя 0,150 г калия гидрофталата *RV*, в 50 мл воды *R*.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,42 мг  $C_8H_5KO_4$ .

**Установка титра** (для использования в количественном определении галогенидов органических оснований). 0,100 г бензойной кислоты *RV* растворяют в смеси 5 мл 0,01 М раствора хлороводородной кислоты и 50 мл 96 % спирта *R*. Титруют (2.2.20), используя раствор натрия гидроксида. Отмечают объём, добавленный между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,21 мг  $C_7H_6O_2$ .

**1 М раствор натрия гидроксида [1 M Sodium hydroxide]. 3006300.**

42 г натрия гидроксида *R* растворяют в воде, не содержащей углерода диоксида, *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** 1,5 г калия гидрофталата *RV* растворяют в 50 мл воды *R* и титруют раствором натрия гидроксида, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя 0,1 мл фенолфталеина раствора *R*, в качестве индикатора.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 204,2 мг  $C_8H_5KO_4$ .

Если необходимо использование раствора натрия гидроксида, не содержащего альдегидов, его готовят следующим образом.

Растворяют натрия гидроксид *R* в воде *R* до получения раствора с концентрацией от 400 г/л до 600 г/л и отстаивают. Прозрачную, надосадочную жидкость сливают, защищая от воздействия углерода диоксида, разводят водой, не содержащей углерода диоксида, *R* до необходимой молярности. Раствор должен выдерживать следующее испытание. Титруют 20,0 мл раствора хлороводородной кислоты той же молярности, что и приготовленный раствор натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл фенолфталеина раствора *R*. В точке эквивалентности прибавляют небольшое количество кислоты, необходимое для исчезновения розового окрашивания; концентрируют раствор до 20 мл кипячением. Во время кипячения прибавляют кислоту в количестве, необходимом для исчезновения розового окрашивания, которое не должно возобновляться при длительном кипячении. Объём израсходованной кислоты не должен превышать 0,1 мл.

**2 М раствора натрия гидроксида [2 M Sodium hydroxide]. 3009800.**

84 г натрия гидроксида *R* растворяют в воде, не содержащей диоксида углерода, *R* и доводят объём раствора до 1000,0 мл тем же растворителем.

**0,1 М раствор натрия гидроксида этанольный [0,1 M Sodium hydroxide, ethanolic]. 3007000.**

К 250 мл безводного спирта *R* прибавляют 3,3 г раствора натрия гидроксида концентрированного *R*.

**Установка титра.** 0,100 г бензойной кислоты *RV* растворяют в 10 мл воды *R* и 40 мл 96 % спирта *R* и титруют приготовленным раствором натрия гидроксида этанольным, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора тимолфталеина *R*. Стандартизируют непосредственно перед использованием

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 12,21 мг  $C_7H_6O_2$ .

**0,1 М раствор натрия метоксида [0,1 M Sodium methoxide]. 3007100.**

175 мл метанола безводного *R* охлаждают в ледяной воде *R* и прибавляют небольшими порциями около 2,5 г свеженарезанного натрия *R*; когда металл растворится, доводят толуолом *R* до объёма 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 10 мл диметилформамида *R* прибавляют 0,05 мл раствора метилового синего *R* с концентрацией 3 г/л в метаноле *R* и титруют приготовленным раствором натрия метоксида до синего окрашивания. Тотчас прибавляют 0,100 г бензойной кислоты *RV*, перемешивают до растворения и титруют приготовленным раствором натрия метоксида до повторного получения синего окрашивания. Во время титрования раствор защищают от атмосферного углерода диоксида. Титр раствора натрия метоксида устанавливают по объёму титранта, израсходованного в повторном титровании. Титр определяют непосредственно перед использованием.

1 мл 0,1 М раствора натрия метоксида соответствует 12,21 мг  $C_7H_6O_2$ .

**0,1 М раствор натрия нитрита [0,1 M Sodium nitrite]. 3007200.**

7,5 г натрия нитрита *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** 0,150 г сульфаниловой кислоты *RV* растворяют в 50 мл хлороводородной кислоты разведённой *R* и проводят определение первичной ароматической аминогруппы (2.5.8) электрометрически, используя приготовленный раствор натрия нитрита. Титр определяют непосредственно перед использованием.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,32 мг  $C_6H_7NO_3S$ .

**0,1 М раствор натрия перйодата [0,1 M Sodium periodate]. 3009500.**

21,4 г натрия перйодата *R* растворяют в 500 мл воды *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** 5,0 мл приготовленного раствора натрия перйодата помещают в колбу с притёртой пробкой, прибавляют 100 мл воды *R*. Прибавляют 10 мл калия йодида раствора *R* и 5 мл хлороводородной кислоты *R1*, закрывают пробкой, перемешивают, выдерживают 2 минут и титруют 0,1 М раствора натрия тиосульфата до жёлтого окрашивания, потенциометрически (2.2.20), затем прибавляют 2 мл крахмала раствора *R* и титруют до обесцвечивания раствора.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,674 мг  $\text{NaIO}_4$  или 0,125 мл 0,1 М раствора натрия периодата.

**0,1 М раствор натрия тиосульфата [0,1 M Sodium thiosulphate]. 3007300.**

25 г натрия тиосульфата R и 0,2 г натрия карбоната R растворяют в воде, не содержащей углерода диоксида, R и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

*Установка титра.* К 10,0 мл 0,033 М раствора калия бромата прибавляют 40 мл воды R, 10 мл раствора калия йодида R, 5 мл хлороводородной кислоты R1 и титруют приготовленным раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл крахмала раствора R, прибавляемого в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,783 мг  $\text{KBrO}_3$  или 0,5 мл 0,033 М раствора калия бромата.

**0,1 М раствор натрия эдетата [0,1 M Sodium edetate]. 3005900.**

37,5 г натрия эдетата R растворяют в 500 мл воды R, прибавляют 100 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой R до 1000,0 мл.

*Установка титра.* 0,120 г цинка RV растворяют в 4 мл хлороводородной кислоты R1, прибавляют натрия гидроксида разведённый раствор R до слабокислой или нейтральной реакции и проводят количественное определение цинка методом комплексометрии (2.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 6,538 мг Zn.

*Хранение:* в полиэтиленовой таре.

**0,1 М раствор серебра нитрата [0,1 M Silver nitrate]. 3005600.**

17,0 г серебра нитрата R растворяют в воде R и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

*Установка титра.* 50 мг натрия хлорида RV растворяют в воде R и прибавляют 5 мл азотной кислоты разведённой R и доводят объём раствора водой R до 1000,0 мл, и титруют приготовленным раствором серебра нитрата, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг  $\text{NaCl}$ .

*Хранение:* в защищённом от света месте.

**0,5 М раствор серной кислоты [0,5 M Sulphuric acid]. 3007800.**

28 мл серной кислоты R смешивают с водой R и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

*Установка титра.* 0,950 г трометамола RV растворяют в 50 мл воды R и титруют раствором серной кислоты, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20) или используя 0,1 мл метилового оранжевого раствора R в качестве индикатора, пока раствор не станет красновато-жёлтого цвета.

1 мл 0,5 М раствора серной кислоты соответствует 121,1 мг  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$ .

**0,1 М раствор свинца нитрата [0,1 M Lead nitrate]. 3003100.**

33 г свинца нитрата R растворяют в воде R и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

*Установка титра.* К 20,0 мл приготовленного раствора свинца нитрата и проводят определение свинца методом комплексометрии (2.5.11).

**0,1 М раствор тетрабутиламмония гидроксида [0,1 M Tetrabutylammonium hydroxide]. 3008300.**

40 г тетрабутиламмония йодида R растворяют в 90 мл метанола безводного R, прибавляют 20 г тонко измельчённого серебра оксида R и энергично встряхивают в течение 1 ч. Центрифугируют несколько миллилитров смеси и проводят испытание жидкости над осадком на йодиды. При получении положительной реакции дополнительно прибавляют 2 г серебра оксида R и встряхивают в течение последующих 30 мин; эту процедуру повторяют до тех пор, пока жидкость не будет свободна от йодидов, смесь фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.2) и промывают реакционный сосуд и фильтр тремя порциями, по 50 мл каждая, толуола R. К полученному фильтрату прибавляют промывной толуол и доводят толуолом R до объёма 1000,0 мл. Через раствор пропускают сухой азот, не содержащий углерода диоксида, в течение 5 мин.

*Установка титра.* К 10 мл диметилформамида R прибавляют 0,05 мл раствора тимолового синего R с концентрацией 3 г/л в метаноле R и титруют приготовленным раствором тетрабутиламмония гидроксида до ясно синего окрашивания. Тотчас прибавляют 0,100 г бензойной кислоты RV, перемешивают до растворения и титруют приготовленным раствором тетрабутиламмония гидроксида снова до синего окрашивания. Титр раствора тетрабутиламмония гидроксида устанавливают по объёму титранта, израсходованного при втором титровании. Стандартизацию проводят непосредственно перед использованием.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 12,21 мг  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ .

**0,1 М раствор тетрабутиламмония гидроксида в 2-пропанол [0,1 M Tetrabutylammonium hydroxide in 2-propanol]. 3008400.**

Готовят, как указано для 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида, используя в качестве растворителя 2-пропанол R вместо толуола R; стандартизацию проводят, как указано там же.

**0,1 М раствор хлорной кислоты [0,1 M Perchloric acid]. 3003900.**

8,5 мл хлорной кислоты R помещают в мерную колбу, содержащую около 900 мл уксусной кислоты ледяной R, и перемешивают. Прибавляют 30 мл уксусного ангидрида R, доводят объём раствора уксусной кислотой ледяной R до 1000,0 мл, перемешивают и оставляют на 24 ч.

Определяют содержание воды (2.5.12) без прибавления метанола и при необходимости доводят содер-

жание воды от 0,1 % до 0,2 % прибавлением уксусного ангидрида *R* или воды *R*. Оставляют на 24 ч.

**Установка титра.** 0,170 г калия гидрофталата *RV* растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной *R* при необходимости осторожно нагревая. Охлаждают, защищая от воздуха, и титруют приготовленным раствором хлорной кислоты, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового *R*. Измеряют температуру раствора хлорной кислоты во время титрования. Если температура, при которой проводится количественное определение, отличается от температуры, при проводилась стандартизация 0,1 *M* раствора хлорной кислоты, тогда объём *V*, необходимый для количественного определения, вычисляют по формуле:

$$V_c = V[1 + (t_1 - t_2)0,0011]$$

где:

$t_1$  – температура, при которой устанавливают титр;

$t_2$  – температура, при которой проводят количественное определение;

$V_c$  – исправленный объём;

$V$  – наблюдаемый объём.

1 мл 0,1 *M* раствора хлорной кислоты соответствует 20,42 мг  $C_8H_5KO_4$ .

**Разбавление.** Используют уксусной кислоты безводной *R*.

**0,1 М раствор хлороводородной кислоты [0,1 M Hydrochloric acid]. 3002100.**

100,0 мл 1 *M* раствора хлороводородной кислоты доводят водой, не содержащей диоксида углерода, *R* до объёма 1000,0 мл.

**Установка титра.** Проводят титрование, как указано для 1 *M* раствора хлороводородной кислоты, используя 95 мг трометамола *RV*, растворённого в 50 мл воды *R*.

1 мл 0,1 *M* раствора хлороводородной кислоты соответствует 12,11 мг  $C_4H_{11}NO_3$ .

**1 М раствор хлороводородной кислоты [1 M Hydrochloric acid]. 3001800.**

103,0 г хлороводородной кислоты *R* доводят водой *R* до объёма 1000,0 мл.

**Установка титра.** 0,950 г трометамола *RV* растворяют в 50 мл воды *R* и титруют раствором серной кислоты, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20) или используя 0,1 мл метилового оранжевого раствора *R* в качестве индикатора до красновато-жёлтого окрашивания.

1 мл 1 *M* раствора хлороводородной кислоты соответствует 121,1 мг  $C_4H_{11}NO_3$ .

**2 М раствора хлороводородной кислоты [2 M Hydrochloric acid]. 3001700.**

206,0 г хлороводородной кислоты *R* доводят водой *R* до объёма 1000,0 мл.

**3 М раствор хлороводородной кислоты [3 M Hydrochloric acid]. 3001600.**

309,0 г хлороводородной кислоты *R* доводят водой *R* до объёма 1000,0 мл.

**6 М раствора хлороводородной кислоты [6 M Hydrochloric acid]. 3001500.**

618,0 г хлороводородной кислоты *R* доводят водой *R* до объёма 1000,0 мл.

**0,1 М раствор хлороводородной кислоты в спирте [0,1 M Hydrochloric acid, alcoholic]. 3008800.**

9,0 мл хлороводородной кислоты *R* доводят спиртом, не содержащем альдегидов *R* до объёма 1000,0 мл.

**0,1 М раствор церия сульфата [0,1 M Cerium sulphate]. 3001100.**

40,4 г церия (IV) сульфата *R* растворяют в смеси 500 мл воды *R* и 50 мл серной кислоты *R*; охлаждают и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Установка титра.** 0,300 г железа (II) этилендиаммония сульфата *RV* растворяют в 50 мл разбавленного раствором серной кислоты *R* (49 г/л  $H_2SO_4$ ) и титруют раствором церия сульфата, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.2.20), используя 1 мл ферроина *R* в качестве индикатора.

1 мл 0,1 *M* раствора церия сульфата соответствует 38,21 мг  $Fe(C_2H_{10}N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ .

**0,1 М раствор цинка сульфата [0,1 M Zinc sulphate]. 3008600.**

29 г цинка сульфата *R* растворяют в воде *R* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 20,0 мл приготовленного раствора цинка сульфата прибавляют 5 мл уксусной кислоты разведённой *R* и проводят определение цинка методом комплексометрии (2.5.11).

**0,05 М раствор цинка хлорида [0,05 M Zinc chloride]. 3008500.**

6,82 г цинка хлорида *R*, взвешенного с соответствующими предосторожностями, растворяют в воде *R*. Если необходимо, по каплям прибавляют хлороводородную кислоту разведённую *R* до исчезновения опалесценции и доводят объём раствора водой *R* до 1000,0 мл.

**Установка титра.** К 20,0 мл приготовленного раствора цинка хлорида прибавляют 5 мл уксусной кислоты разведённой *R* и проводят определение цинка методом комплексометрии (2.5.11).



## **V. ГЛАВА**

---

### **5. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ**

---



## 5.1. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ ПО МИКРОБИОЛОГИИ

5.1. Общие тексты по микробиологии .....	2039	5.1.7. Вирусная безопасность .....	2066
5.1.1. Методы получения стерильных продуктов .....	2041	5.1.8. Микробиологическая чистота лекарственных	
5.1.2. Биологические индикаторы и смежные микробные		препаратов из растительного сырья для приема внутрь и	
препараты, используемые в производстве стерильных		экстракты, используемые для их приготовления .....	2066
изделий .....	2045	5.1.9. Руководство по проведению испытания на	
5.1.3. Эффективность антимикробных		стерильность .....	2067
консервантов .....	2050	5.1.10. Руководство по проведению испытания на	
5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных		бактериальные эндотоксины .....	2068
лекарственных препаратов и веществ для фармацев-		5.1.11. Определение бактерицидной, фунгицидной или	
тического применения .....	2051	противогрибковой активности антисептических	
5.1.5. Применение $F_0$ концепции при стерилизации		лекарственных средств .....	2073
водных растворов паровым методом .....	2053		
5.1.6. Альтернативные методы контроля микробиологи-			
ческой чистоты .....	2053		





## 5.1. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ ПО МИКРОБИОЛОГИИ

03/2021:50101

### 5.1.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ СТЕРИЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ

#### ОБЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ

Стерильность – это отсутствие жизнеспособных микроорганизмов, определяемое уровнем обеспечения стерильности, равным или меньшим  $10^{-6}$ . Стерильность является критическим признаком качества для широкого спектра препаратов для медицинского применения, включая, помимо прочего:

- препараты, которые должны быть стерильными из-за способа их введения, такие как парентеральные, офтальмологические и интрамаммарные препараты, а также некоторые ингаляционные, ирригационные и внутриматочные препараты;

- препараты, наносимые на сильно поврежденную кожу, такие как полутвердые препараты для кожного применения.

Достижение стерильности для любой продукции из общего количество, подвергнутого процессу стерилизации, не может быть ни гарантировано, ни продемонстрировано. Важно изучить влияние выбранной процедуры стерилизации на продукт (включая его конечный контейнер), чтобы обеспечить его эффективность и целостность продукта, а также подтвердить правильность процедуры до ее применения на практике. Несоблюдение тщательно утвержденного процесса приводит к риску нестерильного и/или испорченного продукта.

Стерильные продукты готовятся в соответствующих условиях и упаковываются в подходящие контейнеры. Рекомендуется, что выбор контейнера допускает применение оптимального процесса стерилизации продукта. Система контейнера и закрытий необходимы для поддержания стерильности продукта на протяжении всего срока годности.

Условия процесса стерилизации выбираются для достижения наивысшего уровня обеспечения стерильности, совместимого с лекарственным препаратом и по мере возможности, процесс, в котором продукт стерилизуют в его конечном контейнере (терминальная стерилизация). Когда используется полностью утвержденный метод терминальной стерилизации паром (влажное тепло), сухим жаром или ионизирующей стерилизацией, выпуск по параметрам (то есть выпуск партии стерилизованных предметов на основе данных процесса, а не отправка образца предметов на тестирование стерильности) может быть осуществлено при условии согласия компетентного органа. Если терминальная стерилизация невозможна, используется асептическая сборка или фильтрация через бактериальный ретенционный фильтр. Везде, где это возможно, применяется соответствующая дополнительная обработка (например, нагревание) продукта в его конечном контейнере для дополнительного обеспечения уровня обеспечения стерильности.

Требования к использованию биологических индикаторов для проверки процессов стерилизации приведены в общем разделе 5.1.2.

Настоящий раздел содержит общее руководство по условиям, проверке и контролю процессов стерилизации. Методы, описанные здесь, применяются главным образом для инактивации или удаления бактерий, дрожжей и плесени. Для биологических продуктов животного или человеческого происхождения или в тех случаях, когда такой материал использовался в процессе производства, во время проверки необходимо продемонстрировать, что процесс способен удалять или инактивировать любое соответствующее вирусное загрязнение. Дальнейшие указания приведены в общем разделе 5.1.7. *Вирусная безопасность*.

Эффективность процесса стерилизации зависит от его характера, условия обработки (например, время, температура, влажность), загрязнения микробного предварительной стерилизации и состав продукта. Инактивации микроорганизмов с помощью физических или химических средств следует экспоненциальному закону и следовательно, всегда существует ненулевая вероятность того, что микроорганизм может выдержать процесс стерилизации.

#### Уровень обеспечения стерильности (SAL – Sterility Assurance Level)

В описанных методах при необходимости делается ссылка на уровень обеспечения стерильности (SAL). SAL для данного процесса стерилизации выражается как вероятность микроорганизмы, выживающие в издели после воздействия процесса. Например, SAL  $10^{-6}$  обозначает вероятность не более 1 нестерильного предмета в  $1 \times 10^6$  стерилизованных предметов конечного продукта. SAL процесса для данного продукта устанавливается с помощью соответствующих проверочных исследований. Микробное загрязнение может быть описано количеством, типом и устойчивостью любых микроорганизмов настоящего времени. Поэтому микробиологический мониторинг и установка подходящих пределов важны для всех компонентов стерильных препаратов. Шаги, предназначенные для уменьшения микробного загрязнения, такого как фильтрация, перед стерилизацией, внесут существенный вклад в обеспечение стерильности. Состав продукта может влиять на поведение микроорганизмов, присутствующих в продукте, что, в свою очередь, может влиять на эффективность процесса стерилизации. Активность воды ( $A_w$ ), pH и присутствие соединений с антимикробной активностью являются примерами факторов, которые могут влиять на устойчивость любых присутствующих микроорганизмов. Активность воды или состав продукта (включая присутствие питательных веществ) могут влиять на количество микроорганизмов, что, в свою очередь, может влиять на эффективность процесса мембранной фильтрации.

#### МЕТОДЫ И УСЛОВИЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Стерилизация может быть осуществлена одним из способов, описанных ниже. Модификации или комбинации этих методов могут использоваться при условии, что выбранная процедура проверена как с точки зрения ее эффективности, так и целостности продукта, включая его контейнер. Для всех методов стерилизации критические параметры процедуры контролируются, чтобы подтвердить, что любые ранее определенные требования или условия соблюдаются во всей партии в течение всего процесса стерилизации. Это применимо во всех случаях,

включая те, в которых используются исходные условия. Руководство по валидации процесса стерилизации паром с использованием концепции  $F_0$  описано в общем разделе 5.1.5. Биологические показатели стерилизации используются для разработки и проверки процессов стерилизации, а также для мониторинга процессов газовой стерилизации. Руководство по использованию биологических индикаторов приведено в общем разделе 5.1.2.

Должны быть приняты меры для предотвращения загрязнения стерилизованных изделий после стадии стерилизации.

## ПАРОВАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

### Принцип

Стерилизация паром достигается за счет теплообмена при конденсации воды из фазы насыщенного пара на поверхности стерилизуемых предметов. Если элементы (открытые или упакованные) стерилизуют в непосредственном контакте с паром, то увлажняющий эффект конденсата усиливает стерилизующий эффект. Для прямого воздействия пара, очень важно, чтобы элементы были полностью пронизаны насыщенным паром, свободным от воздуха и других неконденсируемых газов. Если предметы стерилизуются в закрытых контейнерах, камера стерилизатора выступает в качестве паровой рубашки. Конденсация на поверхности контейнеров все еще служит высокоэффективным механизмом для передачи энергии, но сама по себе не оказывает дополнительного стерилизующего действия. При стерилизации в закрытых контейнерах стерилизующий эффект определяется условиями, достигнутыми в закрытых контейнерах, где стерилизация должна быть достигнута в самом продукте и в свободном пространстве.

### Оборудование

Паровая стерилизация осуществляется в автоклавах, то есть сосуды под давлением, предназначенные производить, или генерировать пар непрерывно и для удаления конденсата из камеры, чтобы поддерживать давление и температуру при контролируемых уровнях.

Для оборудования, используемого для выполнения циклов прямого воздействия пара, обеспечивается подача насыщенного пара, не содержащего неконденсирующихся газов. В автоклавах, предназначенных для стерилизации закрытых емкостей, для достижения теплопередачи могут использоваться паровоздушные смеси или распыленная перегретая вода. Подходящие автоклавы пригодны для достижения однородных условий внутри камеры и загрузки. Принципы работы соответствуют стерилизуемым предметам и конфигурации загрузки. Пригодность оборудования для предметов, подлежащих стерилизации и его производительность в выбранном цикле продемонстрирована в квалификационных исследованиях производительности автоклава. Температурный профиль в элементах с самым медленным нагревом регистрируется.

Подходящие автоклавы оснащены датчиками температуры и давления, соответствующей чувствительности, которые расположены в соответствующих положениях, чтобы обеспечить эффективное управление процессом. Профили температуры и давления в камере записываются для каждого цикла. Существует, по крайней мере, 1 независимый термозонд, который контролирует температуру нагрузки в самом медленном положении для

нагрева или в самом медленном закрытом контейнере груза.

Охлаждающая вода, распыляемая в камеру в конце процесса стерилизации для закрытых емкостей, имеет достаточное качество, чтобы не отрицательно влиять на стерильность стерилизуемых предметов.

### Цикл стерилизации

Подходящие циклы стерилизации выбираются так, чтобы они были совместимы с предметами, подлежащими стерилизации, и конфигурацией загрузки.

Там, где воздух вытесняется из камеры под действием силы тяжести, предметы, подлежащие автоклавированию, предназначены для удаления воздуха и располагаются внутри автоклава для предотвращения образования недоступных воздушных карманов. Там, где воздух удаляется вакуумными циклами, сопровождаемыми импульсами пара, гарантируется, что предметы не будут затронуты процессом эвакуации. Для чувствительных к давлению продуктов в закрытых контейнерах стерилизация насыщенным паром может быть невозможна. Паровоздушные смеси могут быть нанесены на камеру, чтобы уравновесить условия давления внутри закрытых контейнеров. Проникновение пара обеспечивается выбором подходящих циклов для удаления воздуха из пористых грузов или полых тел. Проникновение пара проверяется во время разработки цикла, например, с помощью физических/химических показателей, а биологическая эффективность цикла проверяется с помощью биологических показателей (5.1.2). Соответствующие схемы загрузки указаны.

### Эффективность цикла

Исходный цикл для стерилизации паром 15 мин при 121 °C в насыщенном паре определяется в самом холодном положении камеры. Циклы, зависящие от продукта и нагрузки, например, применяя другую комбинацию времени и температуры, может быть принято на основе цикла разработки и проверки. Минимальная температура, приемлемая для процесса стерилизации паром, составляет 110 °C. Минимальное значение  $F_0$ , рассчитанное в самом медленном для нагрева положении нагрузки, составляет не менее 8 мин. Расчет эффективности стерилизации по концепции  $F_0$  выполняется в соответствии с общим разделом 5.1.5.

Расчетная эффективность по физическим параметрам ( $F_{phys}$ ) коррелирует с биологической эффективностью ( $F_{bio}$ ).  $F_{bio}$  выражает летальность, выраженную процессом, в терминах уничтожения используемых биологических индикаторов.  $F_{bio}$  вычисляется по следующей формуле:

$$F_{bio} = D_{121}(\log_{10} N_0 - \log_{10} N)$$

где:

$D_{121}$  – это значение D биологического индикатора при температуре воздействия 121 °C;

$N_0$  – количество жизнеспособных микроорганизмов в биологическом индикаторе до воздействия;

$N$  – количество жизнеспособных микроорганизмов в биологическом индикаторе после воздействия.

При валидации цикла определяются соответствующие позиции в загрузке, которые наиболее трудно стерилизовать и адекватная биологическая эффективность проверяется путем воздействия биологических индикаторов (5.1.2) на эти позиции или продукты, в

зависимости от того, что важно. Защита спор от стерилизующего эффекта (например, путем физической окклюзии пара или защитных свойств продукта) рассматривается надлежащим образом.  $F_{bio}$ , определенное для позиции, наиболее трудно стерилизуемой, используется для определения параметров, необходимых для надежного достижения требуемой SAL, равной или меньшей  $10^{-6}$  для выбранного цикла.

#### Текущий контроль

Автоклавные циклы контролируются физическим определением профилей давления и температуры в камере, как минимум, в самом холодном положении камеры. Для каждого цикла регистрируются давление, время и температура и, если возможно, рассчитывается и записывается  $F_0$ .

### СУХАЯ ТЕПЛОВАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

#### Принцип

Стерилизация сухим жаром – это метод конечной стерилизации, основанный на передаче тепла стерилизуемым изделиям. Тепло может передаваться посредством конвекции, излучения или прямой передачи.

#### Оборудование

Стерилизация сухим жаром проводится в печи с принудительной циркуляцией воздуха или с использованием другого оборудования, специально разработанного для этой цели, например, туннель

#### Цикл стерилизации

Стерилизатор загружается таким образом, чтобы заданная или требуемая температура достигалась на протяжении всей загрузки. Знание температуры внутри стерилизатора во время цикла стерилизации достигается с помощью чувствительных к температуре элементов, которые удобно размещены в или на репрезентативных элементах, расположенных в самой холодной части (как было установлено ранее) загруженного стерилизатора. Время и температура на протяжении каждого цикла записываются соответствующим образом.

#### Эффективность цикла

Стандартные условия для этого метода стерилизации – минимум  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение не менее 2 часов. Можно использовать другие комбинации времени и температуры, если было удовлетворительно продемонстрировано, что выбранный процесс обеспечивает адекватный и воспроизводимый уровень летальности при работе в установленных пределах. Используемые процедуры и меры предосторожности таковы, что для достижения SAL, равного или меньшего, чем  $10^{-6}$ . Процессы стерилизации сухим жаром проходят валидацию с использованием комбинации исследования температуры и биологических индикаторов (5.1.2).

Сухой пар при температуре выше  $220\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение утвержденного времени часто используется для депирогенизации стеклянной посуды. В этом случае демонстрация  $3\log_{10}$  снижения термостойкого эндотоксина может быть использована в качестве критериев валидации, и биологические индикаторы не требуются.

#### Текущий контроль

Циклы стерилизации сухим паром контролируются путем определения температурных профилей, как минимум, в самом холодном положении камеры. Время и температура записываются для каждого цикла.

### ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

#### Принцип

Стерилизация облучением достигается путем воздействия на изделие ионизирующего излучения в виде гамма-лучей от подходящего изотопного источника (такого как кобальт 60), пучка электронов, заряжаемых подходящим ускорителем электронов, или рентгеновских лучей, возникающих в результате бомбардировки подходящей мишенью с напряжением электронов. Ионизирующее излучение может быть использовано для терминальной стерилизации готовых лекарственных форм, микробной инактивации тканей и клеток или стерилизации материалов или контейнеров, используемых в асептической обработке. Низкоэнергетические электроны могут быть использованы для поверхностной стерилизации материалов при входе в изоляторы, используемых в приготовлении стерильных продуктов.

#### Эффективность цикла

Для этого метода стерилизации эталонная поглощенная доза составляет  $25\text{ kGy}$ . Другие дозы могут быть использованы, если во время проверки стерилизующей дозы было удовлетворительно продемонстрировано, что выбранная доза обеспечивает адекватный и воспроизводимый уровень летальности, когда процесс выполняется в рамках установленных допусков. Применяемые процедуры и меры предосторожности таковы, что для достижения УОС, равного или меньшего  $10^{-6}$ , могут потребоваться биологические индикаторы для разработки и проверки стерилизации тканей и клеточных продуктов. Они также могут потребоваться для продуктов, которые могут предотвратить инактивацию спор.

#### Текущий контроль

Во время процесса стерилизации доставленная стерилизующая доза контролируется с помощью дозиметрической системы, измерения которой отслеживаются в соответствии с национальными стандартами.

### СТЕРИЛИЗАЦИЯ ГАЗОМ (ФАЗОВАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ ПАРА)

#### Принцип

Газовая стерилизация поверхностей может использоваться для стерилизации первичных упаковочных материалов, оборудования и некоторых фармацевтических препаратов.

Важно, чтобы проникновение газа и влаги в стерилизуемый материал было обеспечено, и чтобы за ним следовал процесс, при котором газ удалялся в условиях, которые ранее были определены как достаточные для обеспечения того, чтобы любые остатки газа или связанные с ним превращения побочные продукты находились ниже концентраций, которые могут вызвать токсические эффекты во время использования продукта.

### Стерилизующие агенты

Существуют две основные категории газообразных стерилизующих агентов, отличающихся их антимикробным действием: алкилирующие агенты и окислители.

**Алкилирующие агенты.** Алкилирующие агенты являются высоко реактивными соединениями и взаимодействуют со многими компонентами, такими как аминокислоты, сульфгидрильные и гидроксильные группы в белках и пуриновые основания в нуклеиновых кислотах. Окись этилена представляет собой алкилирующий агент, который связан с цитотоксическими, канцерогенными и мутагенными эффектами.

**Окисляющие вещества.** Окислители являются высоко-реактивными, токсичными соединениями. Такие соединения, используемые в настоящее время в качестве стерилизующих агентов, включают перекись водорода и перекисную кислоту.

### Разработка и валидация процессов стерилизации

Газовая стерилизация выполняется путем воздействия на продукт стерилизующего вещества в герметичной камере при определенных условиях. Типичный процесс газовой стерилизации состоит из 3 фаз: (предварительное) кондиционирование, стерилизация и аэрация. Параметры, необходимые для этих фаз для получения требуемой SAL, устанавливаются в процессе разработки. Сочетание физических и биологических методов используются для определения оптимальных условий стерилизации. Цикл не должен поставить под угрозу функциональности любого продукта или контейнера.

### Цикл стерилизации

Специализированное оборудование может потребоваться для мониторинга температуры, влажности и концентрации газа во время как проверки и обычной работы.

### Эффективность цикла

Валидация микробиологических характеристик должна подтвердить эффективность определенного процесса для комбинации продукта и загрузки в стерилизаторе. Летальность цикла может быть определена с использованием соответствующего подхода: после того, как время-градуированной экспозиции, скорость инактивации (D-значение) исследуемых организмов может быть установлена путем построения кривой оставшегося в живых или с помощью фракции с отрицательным методом.

Биологические показатели должны быть как минимум такими же стойкими к стерилизующему агенту, как и микробиологические загрязнители стерилизуемого продукта.

Они должны быть размещены внутри продукта в местах, где условия стерилизации труднее всего достичь. Эффективность процесса зависит от ряда параметров, в том числе концентрации газа, температуры, влажность, время выдержки, конфигурация нагрузки и характеристики продукта и его упаковочных материалов. Влияние на эффективность процесса любого изменения одного или нескольких из этих параметров должно быть исследовано.

### Текущий контроль

Соответствующие параметры процесса цикла (включая результаты теста биологического индикатора) записываются.

## МЕМБРАННАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ

### Принцип

Мембранная фильтрация используется для сокращения жизнеспособных и нежизнеспособных частиц в газах и жидких продуктах, которые не поддаются стерилизации нагреванием или облучением. В отличие от других методов стерилизации, принцип мембранной фильтрации заключается не в инактивации, а в удалении микроорганизмов из продукта. Удаление достигается за счет сочетания просеивания и взаимодействия поверхности.

### Оборудование

Мембранные фильтры выпускаются в виде плоского материала (дисков) в соответствующих держателях или в виде картриджей. Оценки размера пор основаны на корреляции между микробной задержкой и диффузионными характеристиками или измерением точки пузырька. Многие факторы способствуют эффективности процесса фильтрации, например, форма, размер пор, структура, свойства поверхности, структура и расположение фильтрующего элемента, взаимодействие матрицы фильтра с продуктом, приложенное давление, течение и продолжительность процесса. Характеристики фильтра должны быть определены при проверке конкретного продукта. Подходящие процедуры проверки целостности (например, измерение диффузионного потока, определение точки кипения или тестирование проникновения воды) используются в соответствии с рекомендациями производителей фильтров. Химическая и физическая совместимость мембран с фильтруемым продуктом и условия процесса фильтрации демонстрируются в исследованиях развития. Размер фильтра соответствует объему фильтруемого продукта и бионагрузке.

Для стерилизации технологических газов устанавливается подходящая частота для проверки физической целостности.

### Эффективность фильтрации

Микробиологические проверки с подходящей модельной системой должны продемонстрировать эффективность процесса фильтрации. Где тестирование с продуктом невозможно (например, в связи с антимикробными свойствами продукта), должна быть использована жидкость, которая является представителем продукта, или условия испытания модифицированы.

Рекомендуется, чтобы процесс фильтрации проводился как можно ближе к точке заполнения.

### Стерилизация мембранных фильтров

Мембранные фильтры могут быть стерилизованы в автономном режиме или в режиме реального времени. Если стерилизация отключена, проникновение пара проверяется, и фильтр надлежащим образом защищен от загрязнения. Стерилизуют фильтр собранными асептически в производственной линии с помощью валидационной процедуры. Для поточной стерилизации обеспечивается проникновение пара через фильтрующее оборудование, а перепад давления на мембране контролируется, чтобы предотвратить повреждение самой мембраны.

### Процесс фильтрации

Стерилизация мембранной фильтрацией осуществляется путем прохождения продукта через микропористую

мембрану с номинальным размером пор не более 0,22 мкм.

Предварительная стерилизация микробной контаминации определяется для каждой партии продукта, а параметры процесса применяются в соответствии с установленными и подтвержденными при разработке процесса фильтрации.

Когда для повышения эффективности процесса фильтрации используются несколько фильтров, уменьшающих бионагрузку, фильтр, ближайший к точке заполнения в конечном контейнере, характеризуется как стерилизующий фильтр.

Стерильность и целостность оборудования ниже по течению от точки фильтрации, квалифицированные условия окружающей среды и утвержденные асептические процедуры, применяемые при обработке от фильтрованного продукта, – все это способствует предотвращению повторного загрязнения продукта. Этот вопрос рассматривается в разделе, посвященном асептической сборке.

### Текущий контроль

Процессы фильтрации контролируются физическим и микробиологическим определением параметров, установленных в ходе валидационных исследований. Эти параметры включают следующее: микробное загрязнение до стерилизации, результаты теста на целостность перед фильтрацией, продолжительность фильтрации, объемный фильтр, дифференциальное давление и результаты теста на целостность после фильтрации.

## АСЕПТИЧЕСКИЙ СБОР

### Принцип

Цель асептической сборки заключается в поддержании стерильности продукта, который собран из компонентов, каждый из которых был стерилизованным с помощью одного из указанных выше способов. Это достигается за счет использования условий и объектов, предназначенных для предотвращения микробного загрязнения. Асептическая обработка может включать в себя асептической заполнением продуктов в системы контейнер/закрытия, сублимационной сушки в асептических условиях, асептическое смешивание составов с последующим асептическим заполнением и асептической упаковки.

### Разработка и проверка асептической сборки

Чтобы сохранить стерильность компонентов и продукта во время сборки, необходимо уделить особое внимание следующему:

- окружающая среда;
- персонал;
- критические поверхности;
- процедуры стерилизации контейнера и укупорки;
- максимальный срок хранения продукта до его заполнения в конечном контейнере.

Валидация процесса включает в себя соответствующие проверки всего вышеперечисленного, а также регулярные проверки процесса, которые проводятся с помощью тестов моделирования процесса с использованием микробной среды для выращивания, которые затем инкубируются и проверяются на микробное загрязнение (тесты на наполнение среды). Кроме того, подходящий образец каждой партии любого продукта, прошедшего асептическую обработку, проверяется на стерильность (2.6.1).

## 5.1.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ И СМЕЖНЫЕ МИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОИЗВОДСТВЕ СТЕРИЛЬНЫХ ИЗДЕЛИЙ

*Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.*

**Инокуляция** – введение живых микроорганизмов, инфицированного материала, сыворотки или других веществ в ткани растений, животных или человека (а также в питательные среды).

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Это общий раздел намерена описать использования биологических индикаторов в стерилизации готовых продуктов и соответствующих процессов стерилизации, то есть процессы стерилизации предметов, вступающих в непосредственный контакт с конечным стерилизованным продуктом. Использование биологических индикаторов для проверки стерилизации других нетерминальных единиц не входит в описание этой общем разделе.

Биологические индикаторы – это тест-системы, содержащие жизнеспособные микроорганизмы (обычно споры бактерий), которые ставят определенную задачу проверить требуемую эффективность указанного процесса стерилизации.

Биологические индикаторы предназначены для разработки и проверки процессов стерилизации, а не для обычного мониторинга, если по-другому не указано в этой общем разделе.

Проверка правильности процесса стерилизации и валидность биологических индикаторов могут быть оценены в условиях уменьшения стерилизационного процесса, в то время как небольшое количество микроорганизмов в биологическом индикаторе остаются жизнеспособными. Однако при использовании валидированного процесса стерилизации живые жизнеспособные микроорганизмы будут отсутствовать (см. раздел 3-1-2).

Бактериальные споры, которые являются устойчивыми формами жизни можно производить и стандартизировать, и они могут храниться в течение длительных периодов времени при соответствующих условиях.

Коммерчески доступные биологические индикаторы обычно содержат стандартизованную популяцию спор подходящей бактерии. В тех случаях, когда отсутствуют подходящие коммерческие биологические индикаторы для характеристики стерилизующего эффекта в веществе или в положении, в котором стерилизующее вещество трудно проникает, могут использоваться изготовленные на заказ биологические индикаторы. Такие биологические индикаторы могут быть получены путем инокуляции стандартизированной споровой суспензии наружу и внутрь вещества или продукт подлежит стерилизации и такое действие может изменить характеристики биологического индикатора.

Суспензия вегетативных бактериальных клеток используется для валидирования способности бактериального удержания стерилизующего градуированного фильтра при применении в качестве этапа стерилизации

в процессе асептического производства.

## 2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ДЛЯ СТЕРИЛИЗАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

В дополнение к параметрам физической стерилизации эффективность процесса стерилизации, как описано в общем разделе 5.1.1, зависит от большого числа переменных, которые включают, но не всегда, количество и степень устойчивости загрязняющих микроорганизмов, проникновение стерилизующего вещества, время, температура, концентрация, pH, содержание влаги и химический состав стерилизуемого продукта или изделия.

Для валидации стерилизации должны быть созданы физические условия, при котором загруженные вещества стерилизуются с достижением уровня обеспечения стерильности (SAL), равного или меньшего чем  $10^{-6}$ , как описано в общем разделе 5.1.1. В процессе физической валидации условия стерилизации должны охватить однородно все части большого объема нагруженного вещества. Целью биологической валидации является демонстрация корреляции между прогнозируемым эффектом физических условий, применяемых в ходе процесса и наблюдаемым биологическим воздействием на биологические показатели. Использование параметров процесса, которые были применены для обеспечения требуемого биологического эффекта, обеспечат стерильность полученного продукта при обычной обработке.

Выбор типа используемого биологического индикатора будет зависеть от:

- природы стерилизующего агента (например, тепло, газ или излучение);
- ожидаемая эффективность процесса (например,  $F_{phys}$  вычисленная по параметрам процесса);
- условия процесса (например, температура, время, относительная влажность, концентрация газа, доза облучения);
- характеристики фармацевтического продукта или вещества (например, продукт в конечном контейнере, упаковочный материал, посуда, такая как пробирки или насосы), подлежащие стерилизации.

Во время процесса стерилизации загруженного вещества и продукта должны быть учтены все труднодоступные участки и созданы условия для их стерилизации (например, холодные места, поверхность контакта флакона с пробкой, трудно входимые зоны). При оптимальном решении биологической задачи условия для стерилизации наиболее труднодоступных участках загруженного вещества и продукта должны быть смоделированы с максимальной точностью.

Известно, что по сравнению с единицами биологических индикаторов споры, привитые в продукт или на его поверхность, по разному реагируют на условия стерилизации. В некоторых случаях коммерчески доступные биологические индикаторы могут не подходить для проверки эффективности стерилизации и привитой тестируемый продукт/вещество, приготовленный из хорошо описанной суспензии спор, может быть лучшей моделью для оценки эффективности цикла стерилизации.

### 2-1. ОПИСАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОЦЕССОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ

В зависимости от подходящей биологической задачи,

который необходимо описать, процесс может состоять из биологических индикаторов, представленных в виде тестируемых суспензий микроорганизмов, инокулированных носителей или автономных биологических индикаторов.

Потребитель должен обрести высокий уровень уверенности в соблюдении производителем требованиям стандартам качества для биологического индикатора (например, посредством аудита), чтобы полагаться на характеристики, указанные производителем (см. раздел 2-2). Кроме того, отмеченные характеристики биологических индикаторов должны быть проверены потребителем или независимой контрактной лабораторией, которая официально должна быть одобрена клиентом. Для заказных биологических индикаторов (см. Раздел 2-1-4) характеристики должны быть проверены потребителем или контрактной лабораторией.

#### 2-1-1. Инокулированные носители

Инокулированные носители состоят из определенной популяции бактериальных спор, привитых на или внутри подходящего носителя и в большинстве случаев в защитных упаковках. Тип носителя (и упаковка, если он используется) может влиять на резистентность бактериальных спор и должен быть совместим с выбранным процессом стерилизации (например, полоски фильтровальной бумаги в стеклянных конвертах часто используются для паровой и стерилизации окисью этилена, в то время как металлические диски упакованные в нетканые волоконные упаковки используют пары пероксида водорода). После воздействия процесса стерилизации, носителя хранят в стерильных условиях в соответствии с инструкциями изготовителя, переносят в подходящую культуральную среду и инкубируют в течение достаточного периода времени при соответствующей температуре.

#### 2-1-2. Автономные биологические индикаторы

Автономный биологический индикатор может быть, например:

– изделие, состоящая из инокулированного носителя и контейнера (например, ампула) с питательной средой, подходящей для тестирования микроорганизма; система спроектирована таким образом, что стерилизующий агент вступает в контакт с инокулированным носителем (например, по извилистому пути или фильтру), в то время как стимулирующая рост питательная среда не подвергается отрицательному воздействию процесса стерилизации. После стерилизации носитель контактирует с питательной средой простым манипулированием. Такой тип системы биологических индикаторов может использоваться для характеристики процессов стерилизации влажным теплом, включающая обеспечение проникновения пара в систему;

– контейнер (например, ампула) популяции испытуемого микроорганизма в подходящей питательной среде. После стерилизации контейнер инкубируют без дальнейших манипуляций. Этот тип биологического индикатора чувствителен только к времени воздействия и температуре и может использоваться главным образом для контроля стерилизации водных жидкостей. Чтобы облегчить обнаружение роста, среда может содержать индикатор (например, индикатор pH).

Автономные биологические индикаторы могут не подходить для валидации определенных процессов стерилизации.

### 2-1-3. Характеризуемые споровые суспензии

Характерные споровые суспензии состоят из определенной популяции бактериальных спор, полученных из четко охарактеризованного и надлежащим образом поддерживаемого штамма вида спорообразующих бактерий (например, родов *Bacillus* или *Clostridium*) в стабильной суспензии.

### 2-1-4. Биологические индикаторы на заказ

Изготовленные на заказ биологические индикаторы представляют собой контрольные образцы (например, резиновая пробка) или продукты, инокулированные подходящим тестируемым микроорганизмом, обычно из охарактеризованной суспензии спор, но также из суспензий спор, полученных из изолятов мониторинга окружающей среды или других микробиологических испытаний с использованием хорошо определенной процедуры, разработанной для обеспечения удовлетворительного споруляции. Должно быть определено *D*-значение (время для 90 процентного уменьшения количества микроорганизмов в указанных условиях) и при необходимости, *z*-величина (см. Раздел 3-1-1) суспензии спор. Также (при необходимости) должны быть определены *D*-величина и *z*-величина спор инокулированных испытуемых элементов/продуктов, поскольку они могут отличаться от спор в суспензии.

После воздействия цикла стерилизации изготовленный на заказ биологический индикатор пронумеровывается или проверяется на наличие/отсутствие выживших тестируемых микроорганизмов с использованием проверенного, соответствующего микробиологического метода.

## 2-2. ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Потребитель при доставке каждой партии должен удостовериться в следующем:

- род и виды микроорганизма (включая номер коллекции типовых культур, где это применимо);
- уникальная ссылка (например, номер партии);
- логарифм количества жизнеспособных спор, выраженный с точностью до 1 десятичного знака в научной записи;
- используемый метод восстановления;
- тип перевозки;
- тип упаковки (например, пакетик);
- состав среды восстановления, если это необходимо (например, в случае автономных биологических индикаторов);
- тип индикатора (например, индикатор pH) для роста, если это необходимо;
- тип (ы) процесса стерилизации и условия, для которых был охарактеризован биологический индикатор;
- резистентность (*D*-величина) на партию готового биологического индикатора к указанным процессом стерилизации и отмеченного срока хранения; *D* - величина следует указывать в соответствующих единицах (например, времени или дозе) и выражать с точностью до 1 десятичного знака с 95 процентной гарантией, если это возможно;
- метод (кинетика инактивации или метод отрицательной фракции), используемый для определения резистентности (*D* - величина); параметры для удостоверения, например условия воздействия, количество протестирований питательных сред и условий инку-

бации, используемые для восстановления и т. д.;

– *z*-величина (где это уместно) для биологического индикатора, выраженное в единицах температуры с точностью до 1 десятичного знака в научных записях, включая диапазон температур, используемых для определения значения *z*;

– условия хранения и срок годности.

### 2-2-1. Спецификация требований потребителя (URS)

Определенный процесс стерилизации (влажное тепло, сухое тепло, газ или ионизирующее излучение) рассматривается в качестве основы для выбора биологического индикатора. Этот выбор включает в себя выбор тестируемого микроорганизма, тип биологического индикатора (инокулированный носитель, автономный или изготовленный на заказ), *D*-величина и начальное количество спор. Кроме того, резистентность испытательного напряжения подходит для конкретного способа стерилизации и является значительным по сравнению с резистентностью микроорганизмов, потенциально загрязняющих продукт.

### 2-2-2. Контроль качества

Контроль качества биологических показателей состоит из проверки на чистоту, идентичность и оценки количества жизнеспособных клеток. Биологический индикатор должен соответствовать URS. Потребители, заказывающие биологические индикаторы за пределами описанных рекомендаций производителя, должны тщательно охарактеризовать биологические индикаторы для конкретного процесса стерилизации.

#### Чистота

Исследование микроорганизмов на подходящей культуральной среде, инкубированной в соответствующих условиях, не должно показывать никаких признаков загрязнения.

#### Идентификация

Морфология колоний и однородность популяции проверяются при необходимости.

#### Количество жизнеспособных микроорганизмов

Подсчет жизнеспособных микроорганизмов производится в соответствии с инструкциями производителя или любым другим проверенным методом.

### 2-2-3. Пригодность для цели

Потребитель должен убедиться, что биологический индикатор инактивирован до ожидаемой выживаемости с конкретным диапазоном используемых условий стерилизации.

## 3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ДЛЯ ГОРЯЧЕЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

### 3-1. ПАРАМЕТРЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИНДИКАТОРОВ ДЛЯ ТЕПЛОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

#### 3-1-1. Z-величина

Процессы стерилизации может работать при температурах ниже, чем стандартный 121 °C (в течение более длительного времени экспозиции) или при более высоких температурах (для более короткого времени воздействия). Величина *z* (разность температур, которая

приводит к 10-кратному изменению величины  $D$  биологического индикатора) используется для сравнения эффективности двух циклов, работающих при разных температурах. Для определения величины  $z$ , величина  $D$  должна быть определена при 3 или более температурах. Предполагаемая температура процесса должна быть в пределах 3 температур.  $\log_{10}$  величины  $D$  приводится в температуре в градусах Цельсий. Значение  $z$  равно отрицательной обратной величине наклона наилучшей линейной кривой, как определено с помощью  $\log_{10}$ -линейного регрессионного анализа.

### 3-1-2. Установление цикла валидации

Характеристики процесса стерилизации (например, сочетание времени и температуры, требуемый уровень обеспечения стерильности или требуемый  $F_0$ ) являются основой для выбора биологического индикатора (тип биологического индикатора, тестируемый микроорганизм и начальное количество жизнеспособных микроорганизмов).

Инактивацию микроорганизмов в условиях стерилизации можно описать кинетикой летальности и статистическими вероятностями.

Что касается единиц биологических индикаторов с начальной популяцией  $N_0$  микроорганизмов на единицу и данным величиной  $D$ , время воздействия в минутах, когда все единицы должны нести выживших (в среднем 100 выживших спор на единицу), рассчитываются в уравнение (1).

$$t_s = D \times (\log_{10} N_0 - 2) \quad (1)$$

$t_s$  = время выживания

Время воздействия в минутах, когда все единицы должны быть инактивированы (в среднем  $10^{-4}$  выживших спор на единицу), рассчитывается по уравнению (2).

$$t_k = D \times (\log_{10} N_0 + 4) \quad (2)$$

$t_k$  = время убийства

Цель изучения валидации демонстрирует, что эффективность стерилизации зависящих от физических параметров процесса равна биологической эффективности стерилизации. В рамках этой цели время выдержки во время валидации  $t_{vl}$  не должно превышать  $t_k$ . Если выбрать слишком высокое значение  $t_{vl}$ , даже относительно большое увеличение значения  $D$  все равно повлияет на единицы биологических индикаторов без выживания микроорганизмов. В этом случае будут присутствовать оптимальные условия стерилизации. Считается целесообразным выбрать  $t_{vl}$  не выше ожидаемого, если рассчитывать на 1 из 1000 единиц биологических индикаторов с выжившими микроорганизмами. Тем не менее,  $t_{vl}$  не должен быть слишком коротким. Если выбрать  $t_{vl}$  слишком коротким, то 50 процентов биологических индикаторов будут иметь выжившие микроорганизмы и даже изменения в условиях стерилизации (например, время, температура) все еще приведут к тому, что 100 процентов биологических индикаторов будут иметь выжившие микроорганизмы и такой тест считается бессмысленным. По этим причинам  $t_{vl}$  выбирается таким образом, чтобы ожидаемая теоретическая выживаемость между  $10^{-1}$  и  $10^{-3}$ , составляла это:

$$D \times (\log_{10} N_0 + 1) \leq t_{vl} \leq D \times (\log_{10} N_0 + 3) \quad (3)$$

В целом, биологические индикаторы подвержены намеченному процессу стерилизации. Однако, для высокоэффективности процессов стерилизации расчетная эффективность цикла может быть такой, что  $t_k$  будет превышен с большим запасом. В таких случаях биологическая валидация проводится с уменьшенными циклами стерилизации. Такие сокращенные циклы могут быть короче во времени (например, половинный цикл) или выполняться при более низкой температуре. В последнем случае величина  $z$  для тестируемого микроорганизма в реальных условиях стерилизации должно быть известно. Сокращенный цикл выбирается таким образом, чтобы температура была не более чем на 1 величину  $z$  ниже эталонной температуры процесса стерилизации. Биологические индикаторы соответствующей резистентности для этого цикла показывают ожидаемую выживаемость микроорганизмов в пределах окна между нижним  $t_{vl}$  и  $t_k$  (см. Уравнение (3)). Решение о проведении процесса осуществится только в случае оправдания испытания. В зависимости от величины  $D$  испытания микроорганизмы и выбранный  $t_{vl}$ , биологические показатели с выжившими микроорганизмами, могут иметь низкую частоту (не более 1 из 10). При наглядности, что частота биологических индикаторов, имеющих выжившие микроорганизмы, находится в пределах ожидаемого диапазона и не связана с неподходящими условиями стерилизации, процесс может быть принят.

Во время валидации после полного цикла стерилизации все биологические индикаторы должны быть инактивированы, что должно привести к снижению микроорганизмов как минимум на  $10^6$ . Исходя из резистентности используемого препарата спор, можно сделать вывод, что для достижения требуемого уровня обеспечения стерильности процесс должен обеспечить достаточную летальность микроорганизмов.

## 3-2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ДЛЯ ВЛАЖНОЙ ГОРЯЧЕЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

### 3-2-1. Испытаний микроорганизмов

*Geobacillus stearothermophilus* является наиболее широко признанным микроорганизмом биологического индикатора для процессов стерилизации влажным теплом. Указанные величина  $D_{121}^{\circ\text{C}}$  для спор находятся в диапазоне от 1,5 мин до 4,5 мин, в зависимости от условий споруляции, материала носителя, на котором инокулированы споры, первичной упаковки, окружающей инокулированный носитель и окружающей среды во время стерилизации. Штаммы ATCC 7953, NCTC 10007, CIP 52.81, NCIMB 8157 и ATCC 12980 (эквивалент NRRLB-4419) были признаны подходящими. При демонстрации других одинаковых характеристик могут быть использованы другие штаммы. Общеизвестно, что популяция *Geobacillus stearothermophilus* в количестве  $10^5$  или  $10^6$  может не подходить для процессов стерилизации с доставкой  $F_0$  от 8 до 15, поэтому здесь используют меньшее количество спор (т.е.  $10^3$  или  $10^4$ ) или другой тестируемый микроорганизм. Если используется тестируемый микроорганизм, отличный от *Geobacillus stearothermophilus* (например, *Bacillus subtilis* ATCC 35021), то оценивается устойчивость тестируемого микроорганизма для обеспечения его пригодности для процесса.



### 3-3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ДЛЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ СУХИМ ТЕПЛОМ

Стандартные условия изложены в общем разделе 5.1.1.

Тепловая передача с сухим теплом менее эффективна, чем с паром, а распределение температуры в стерилизаторах с сухим теплом менее однородно по сравнению с паровыми стерилизаторами.

Например, биологические индикаторы, доступные для стерилизации сухим жаром, имеют величину  $D_{160\text{ °C}}$  в диапазоне от 1 до 5 мин. При воздействии эталонного цикла продолжительностью 2 часа при 160 °C биологический индикатор с величиной  $D_{160\text{ °C}}$  2,5 мин будет инактивирован по шкале  $48\log_{10}$ . Для процессов стерилизации сухим жаром  $z$ -величиной примерно 20 °C в расчетах эквивалентности обычно равны эффективности цикла ( $F_H$  - расчеты).  $F_H$  - это эквивалентное время в минутах при температуре 160 °C, доставляемое процессом стерилизации в продукт в его конечном контейнере. Для биологического индикатора с величиной  $D_{160\text{ °C}}$ , равным 5 минутам, значение  $D_{150\text{ °C}}$  будет около 16 мин, а инактивация в контрольном цикле составит шкалу 7,5  $\log_{10}$ . Уменьшение температуры от установленной на 10 °C во время стерилизации, приведет к тому что 1 из 30 единиц биологических индикаторов, выявит выжившие микроорганизмы.

#### 3-3-1. Испытаний микроорганизмов

Было обнаружено, что споры *Bacillus atrophaeus* (например, ATCC 9372, NCIMB 8058, NRRLB-4418 или CIP 77.18) пригодны для использования в качестве биологических индикаторов для процессов стерилизации сухим жаром, проводимых при температурах между 160 °C и 180 °C. Там где используется микроорганизм, отличный от *Bacillus atrophaeus*, чтобы убедиться в его пригодности, резистентность тестируемого микроорганизма к процессу стерилизации оценивается, как описано в разделе 3-1-2.

### 4. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ГАЗОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Использование биологических индикаторов необходимо для разработки, валидации и мониторинга всех процессов газовой стерилизации. Газовая стерилизация - это многофакторный процесс: концентрация газа, влажность, температура, время и характеристики поверхности взаимодействуют сложным образом. В настоящее время используется ряд процессов газовой стерилизации, включая этиленоксид, пероксид водорода и перуксусную кислоту или их комбинации.

Газовая поверхностная стерилизация широко используется для медицинских устройств, изоляторов, камер и т.д. Использование для таких целей выходит за рамки Европейской Фармакопеи, но использование биологических показателей, как описано в общем разделе может помочь в валидации таких процессов дезинфекции.

#### 4-1. ИСПЫТАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

##### 4-1-1. Стерилизация окисью этилена

Для стерилизации этиленоксидом рекомендуется использовать споры *Bacillus atrophaeus* (например, ATCC 9372, NCIMB 8058, NRRLB-4418 или CIP 77.18) или другие штаммы микроорганизма, демонстрирующие

эквивалентную эффективность. Количество жизнеспособных спор должно быть больше или равно  $10^6$  на носитель. Испытуемые микроорганизмы должны иметь величину  $D$ , соответствующие процессу, подлежащему валидации. Эти биологические индикаторы обычно используются во время каждого цикла стерилизации, что позволяет проверять эффективность процесса.

#### 4-1-2. Другие процессы

Потребитель несет ответственность за определение цикла стерилизации и пригодности любого используемого биологического индикатора. *Geobacillus stearothermophilus* был признан пригодным при процессе использования испарений перекиси водорода.

### 5. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИОННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Если не указано, то биологические индикаторы обычно не нужны для валидации стерилизующей дозы радиационной стерилизации. Однако для разработки и валидации ионизирующей радиационной стерилизации может потребоваться использование биологических индикаторов, например; ткани организма, клеточные препараты или использование других особых случаев (например, продуктов для защиты спор).

#### 5-1. ИСПЫТАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Рекомендуются споры *Bacillus pumilus* (например, ATCC 27142, NCTC 10327, NCIMB 10692 или CIP 77.25) или другие штаммы микроорганизмов, демонстрирующие эквивалентную или лучшую эффективность.

### 6. МИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ФИЛЬТРОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Как указано в общем разделе 5.1.1, некоторые продукты, которые нельзя стерилизовать в финишной упаковке, могут быть стерилизованы фильтрационным методом. Здесь биологическая задача состоит в удержании микроорганизмов с помощью фильтрации, в отличие от биологических ингибиторов, при которых стерилизация приводит к гибели микроорганизмов, как рассматривалась в предыдущих разделах.

Чтобы валидировать процесс стерилизации, необходимо продемонстрировать, что процесс фильтрации (обычно в уменьшенной модели) способен полностью удерживать микробное заражение по меньшей мере  $10^7$  CFU на квадратный сантиметр эффективной поверхности фильтра с использованием подходящего тестируемого микроорганизма. Этот тест должен максимально точно имитировать фактический процесс фильтрации. Там, где это возможно, испытание проводится в продукте с использованием указанных условий фильтрации. Если это невозможно, например, из-за антимикробных свойств вещества в тесте должна использоваться среда, максимально похожая на вещество.

#### 6-1. ИСПЫТАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Для процессов, использующих систему фильтрации с номинальным размером пор не более 0,22 мкм, рекомендуется суспензия *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, NCIMB 11091 или CIP 103020). Суспензия *Brevundimonas diminuta* должна быть приготовлена для

того, чтобы получить преимущественно единичные клетки наименьшего возможного размера. В случае если *Brevundimonas diminuta* представит собой более серьезную проблему для системы стерильной фильтрации, то могут быть использованы другие микроорганизмы, например природная флора, выделенные из рассматриваемого вещества или процесса. Для систем фильтрации с номинальным размером пор 0,1 мкм или менее можно использовать суспензию *Acholeplasma laylawii* (ATCC 23206).

03/2021:50103

### 5.1.3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ КОНСЕРВАНТОВ

Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.

**Пролиферация** – разрастание ткани организма путём размножения клеток делением.

Для предупреждения пролиферации или ограничения контаминации микроорганизмами, которая может произойти при обычных условиях хранения и использования лекарственных средств, особенно при использовании много дозовых контейнеров, в состав лекарственного препарата, не обладающего адекватной антимикробной активностью, могут быть введены антимикробные консерванты, в частности, в состав водных растворов. Антимикробные консерванты не должны применяться в качестве замены надлежащей производственной практики (GMP).

Эффективность антимикробных консервантов может усиливаться или ослабляться в результате взаимодействия с действующим веществом или другими компонентами лекарственного препарата или с используемыми контейнерами и укупорочными средствами. Поэтому антимикробная активность лекарственного препарата, расфасованного в первичную упаковку, оценивается на протяжении всего срока годности, с целью подтверждения того, что она не снижается в процессе хранения. Такие исследования должны проводиться на образцах, извлеченных из контейнера непосредственно перед испытанием. На стадии разработки лекарственного препарата необходимо доказать, что антимикробная активность самого препарата или при необходимости, с добавлением соответствующего консерванта или консервантов, обеспечивает надлежащую защиту от нежелательных эффектов, которые могут возникнуть в результате микробной контаминации или размножения микроорганизмов в процессе хранения и применения.

Эффективность антимикробной активности может быть продемонстрирована при помощи приведенного ниже испытания. Данное испытание не предназначено для использования в целях повседневного контроля.

#### ИСПЫТАНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ КОНСЕРВАНТОВ

Испытание заключается во внесении в лекарственный препарат, во всех возможных случаях находящийся в первичной упаковке, определенного количества подходя-

щих микроорганизмов, хранении инокулированного образца при указанной температуре, отбора проб из инокулированного контейнера через определенные промежутки времени и определении в них количества микроорганизмов.

Эффективность консерванта в лекарственном препарате считают удовлетворительной, если в условиях проведения испытаний в инокулированном препарате при заданной температуре хранения в течение указанных промежутков времени отмечается значительное уменьшение количества микроорганизмов или не происходит увеличение их количества (согласно требованиям). Критерии приемлемости в отношении уменьшения количества микроорганизмов за определенный период времени зависят от требуемой степени защиты лекарственного препарата (см. Таблицу 5.1.3.-1/2/3).

Тест-штаммы микроорганизмов

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82,118.
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538; NCTC 10788; NCIMB 9518; CIP 4.83.
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231; NCPF 3179; IP 48,72.
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404; IMI 149007; IP 1431,83.

В испытаниях используется один тест-штамм бактерий; испытания с выбранными микроорганизмами могут дополняться испытаниями с другими штаммами или видами, которые могут присутствовать в лекарственном препарате. Например, при испытании всех лекарственных препаратов для приема внутрь рекомендуется использовать *Escherichia coli* (ATCC 8739, NCIMB 8545 CIP 53.126) и *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381, IP 2021.92) - для лекарственных препаратов для приема внутрь, содержащих большое количество сахара.

**Подготовка посевного материала** Для подготовки к испытанию свежесозданную исходную культуру каждого из указанных микроорганизмов наносят на поверхность соево-казеинового агара (2.6.12) в случае выращивания бактерий или агара Сабура с декстрозой без добавления антибиотиков (2.6.12) в случае выращивания грибов. Культуры бактерий инкубируют при температуре 30-35 °C в течение 18-24 ч; культуру *C. albicans* инкубируют при температуре 20-25 °C в течение 48 ч и культуру *A. brasiliensis* – при температуре 20-25 °C в течение 1 недели до получения хорошо развитых спор. Для получения оптимальной культуры микроорганизмов после восстановления могут потребоваться пересевы, однако рекомендуется свести их количество к минимуму.

Для приготовления суспензии бактериальных культур и культуры *C. albicans* микробную массу смывают с питательной среды стерильной суспендирующей жидкостью, содержащей 9 г/л натрия хлорида R и переносят в подходящий сосуд. Затем с помощью той же жидкости доводят содержание микроорганизмов до 10<sup>8</sup> в миллилитре.

Для приготовления суспензии *A. brasiliensis* биомассу смывают стерильной суспендирующей жидкостью, содержащей 0,9 г/л натрия хлорида R и 0,5 г/л полисорбата 80 R и с ее помощью доводят содержание спор приблизительно до 10<sup>8</sup> в одном миллилитре. Из каждой суспензии немедленно отбирают подходящий образец и

определяют число колониеобразующих единиц в 1 мл каждой суспензии методом мембранной фильтрации или чашечный метод подсчета (2.6.12).

Полученное значение служит для определения количества жизнеспособных микроорганизмов в посевном материале и исходного числа микроорганизмов, которое будет использоваться при проведении испытания. Суспензии следует использовать немедленно после приготовления.

#### МЕТОДИКА

Для подсчета жизнеспособных микроорганизмов в инокулированных продуктах используют ту же агаризованную питательную среду, которая была использована для первоначального культивирования соответствующих микроорганизмов.

В каждый из контейнеров с испытуемым продуктом вносят по одной суспензии каждого из тест-штаммов в количестве, необходимом для получения концентрации микроорганизмов от  $10^5$  до  $10^6$  в 1 мл или 1 г препарата. Объем суспензии микроорганизма не должен превышать 1 % от объема продукта. Тщательно перемешивают для обеспечения равномерного распределения микроорганизмов.

Инокулированный продукт выдерживают при температуре 20-25 °C в защищенном от света месте. Из каждого контейнера отбирают образцы, обычно 1 мл или 1 г, непосредственно после инокуляции и через соответствующие интервалы времени в зависимости от типа продукта и определяют число жизнеспособных микроорганизмов чашечным методом подсчета или методом мембранной фильтрации (2.6.12).

Любую остаточную антимикробную активность лекарственного препарата следует устранить путем разведения, фильтрации или с помощью подходящего инактиватора. При применении метода разведений вводятся определенные допуски по учету сниженной чувствительности при выявлении небольшого количества жизнеспособных микроорганизмов. При использовании инактиватора следует подтвердить путем контрольных опытов, что его присутствие не влияет на жизнеспособность микроорганизмов. Следует подтвердить пригодность методики для доказательства требуемого снижения числа жизнеспособных микроорганизмов.

#### КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ

Критерии оценки антимикробной активности приведены в Таблице 5.1.3.-1/2/3 в виде уменьшения логарифма числа жизнеспособных микроорганизмов в сравнении с их количеством, содержащемся в посевном материале.

Таблица 5.1.3.-1.

*Парентеральные, офтальмологические, внутриматочные и интраматерные лекарственные препараты*

		Уменьшение логарифма				
		6 ч	24 ч	7 дней	14 дней	28 дней
Бактерии	A	2	3	-	-	НВ
	B	-	1	3	-	НУ
Грибы	A	-	-	2	1	НУ
	B	-	-	-	1	НУ

НВ - не выявлены.  
НУ - нет увеличения в количестве жизнеспособных микроорганизмов, по сравнению с предыдущими результатами.

Критерий А соответствует рекомендованной эффективности консерванта. Если обосновано, что критерий А не может быть достигнут, например, по причине повышенного риска возникновения неблагоприятных лекарственных реакций, должен быть выполнен критерий В.

Таблица 5.1.3.-2.

*Препараты для введения в ухо, нос, препараты для нанесения на кожу и ингаляции*

		Уменьшение логарифма			
		2 дня	7 дней	14 дней	28 дней
Бактерии	A	2	3	-	НУ
	B	-	-	3	НУ
Грибы	A	-	-	2	НУ
	B	-	-	1	НУ

НУ - нет увеличения в количестве жизнеспособных микроорганизмов, по сравнению с предыдущими результатами.

Критерий А соответствует рекомендованной эффективности консерванта. Если обосновано, что критерий А не может быть достигнут, например, по причине повышенного риска возникновения неблагоприятных лекарственных реакций, должен быть выполнен критерий В.

Таблица 5.1.3.-3.

*Лекарственные препараты для приема внутрь, препараты для введения через слизистую ротовой полости и ректальные препараты*

		Уменьшение логарифма	
		14 суток	28 суток
Бактерии		3	НУ
Грибы		1	НУ

НУ — нет увеличения в количестве жизнеспособных микроорганизмов, по сравнению с предыдущими результатами.

Приведенные выше критерии соответствуют рекомендованной эффективности.

03/2021:50104

### 5.1.4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Присутствие определенных микроорганизмов в нестерильных препаратах может приводить к уменьшению или даже инактивации терапевтической эффективности препарата, и представляет опасность для здоровья пациента.

Поэтому производители должны обеспечить низкую бионагрузку готовых лекарственных форм путем выполнения действующих руководств по надлежащей производственной практике (GMP) при производстве, хранении и распространении лекарственных препаратов. Микробиологическое исследование нестерильных продуктов проводится в соответствии с методами, приведенными в общих разделах 2.6.12 и 2.6.13. Критерии приемлемости для нестерильных фармацевтических продуктов, основанные на подсчете общего числа аэробных микроорганизмов (ТАМС) и общего числа дрожжей и грибов (ТУМС), приведены в Таблицах 5.1.4.-1 и 5.1.4.-2.

Критерии приемлемости основываются на индивидуальных результатах или на среднем результате всех подсчетов, когда используются репликации (например, при методах прямого посева).

Установленный критерий приемлемости микробиологической чистоты интерпретируют следующим образом:

- $10^1$  КОЕ: максимально допустимое число = 20;
- $10^2$  КОЕ: максимально допустимое число = 200;
- $10^3$  КОЕ: максимально допустимое число = 2000 и т.д.

Таблица 5.1.4.-1 содержит перечень отдельных микроорганизмов, требования к содержанию которых установлены.

Данный перечень не является исчерпывающим и для определенного препарата может потребоваться испытание на другие микроорганизмы в зависимости от природы исходных материалов и производственного процесса.

Если было показано, что испытания, приведенные в статье, не позволяют достоверно определить число микроорганизмов на установленном уровне, используется валидированная методика с пределом обнаружения, максимально близким к установленному критерию приемлемости.

В дополнение к микроорганизмам, перечень которых приведен в Таблице 5.1.4.-1, оценивается значимость других обнаруженных микроорганизмов с учетом:

- назначения продукта: степень риска варьирует в зависимости от пути введения (глаз, носовая полость, респираторный тракт);
- природы продукта: его способности поддерживать рост, присутствие соответствующих антимикробных консервантов;
- способа применения;
- предполагаемые реципиент: риск может быть различным для новорожденных, детей и ослабленных больных;
- использования иммунодепрессантов, кортикостероидов;
- наличия заболеваний, ран, повреждений органов.

В соответствующих случаях оценка риска соответствующих факторов осуществляется персоналом, специально обученным микробиологии и оценке микробиологических данных.

При оценке исходных материалов учитывается обработка, которой подвергается продукт, современные аналитические технологии и наличие материалов требуемого качества.

Таблица 5.1.4.-1.

Критерии приемлемости для микробиологической чистоты нестерильных лекарственных форм

Путь введения	ТАМС (КОЕ/г или КОЕ/мл)	ТУМС (КОЕ/г или КОЕ/мл)	Специфицируемые микроорганизмы
Неводные препараты для приема внутрь	$10^3$	$10^2$	Отсутствие <i>Escherichia coli</i> (1 г или 1 мл)
Водные препараты для приема внутрь	$10^2$	$10^1$	Отсутствие <i>Escherichia coli</i> (1 г или 1 мл)
Ректальное введение	$10^3$	$10^2$	-
Оромукосальное введение (нанесение на слизистую оболочку ротовой полости) Гингивально Наружно Назально Введение в ушную полость	$10^2$	$10^1$	Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г или 1 мл) Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 г или 1 мл)
Вагинальное введение	$10^2$	$10^1$	Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 г или 1 мл) Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г или 1 мл) Отсутствие <i>Candida albicans</i> (1 г или 1 мл)
Трансдермальные пластыри (пределы для одного пластыря, включая клеевой слой и основу)	$10^2$	$10^1$	Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (1 пластырь) Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 пластырь)
Ингаляционное введение (специальные требования предъявляются к жидким препаратам для небулайзера)	$10^2$	$10^1$	Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г или 1 мл) Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 г или 1 мл) Отсутствие грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи (1 г или 1 мл)
♦ Специальные положения Европейской фармакопеи для пероральных дозированных лекарственных форм, содержащих исходные материалы природного происхождения (животного, растительного или минерального), для которых противомикробная обработка невозможна и для которых компетентным органом допущено ТАМС исходных материалов выше $10^3$ КОЕ/г или КОЕ/мл	$10^4$	$10^2$	Не более $10^2$ КОЕ грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи (1 г или 1 мл) Отсутствие <i>Salmonella</i> (10 г или 10 мл) Отсутствие <i>Escherichia coli</i> (1 г или 1 мл) Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г или 1 мл)

♦ Рекомендуемые критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственных препаратов растительного происхождения для приема внутрь приведены в общем разделе ♦ 5.1.8.

Таблица 5.1.4.-2.

Критерии приемлемости микробиологической чистоты нестерильных веществ для фармацевтического применения

	ТАМС (КОЕ/г или КОЕ/мл)	ТУМС (КОЕ/г или КОЕ/мл)
Вещества для фармацевтического применения	$10^3$	$10^2$

**ПРИМЕЧАНИЕ:** Если нет других указаний в частных статьях, критериями микробиологической чистоты для субстанций фармацевтического использования для производства стерильных лекарственных средств, подвергающихся стерилизации являются:

- общее количество аэробов – не более  $10^3$  КОЕ/г или КОЕ/мл; общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более  $10^1$  КОЕ/г или КОЕ/мл;

- отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи (1 г или 1 мл);

- отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* (1 г или 1 мл);

- отсутствие *Staphylococcus aureus* (1 г или 1 мл).

Субстанции, используемые для производства стерильных лекарственных препаратов, которые в процессе производства не подвергаются стерилизации, должны быть стерильными.

03/2021:50105

### 5.1.5. ПРИМЕНЕНИЕ $F_0$ КОНЦЕПЦИИ ПРИ СТЕРИЛИЗАЦИИ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ПАРОВЫМ МЕТОДОМ

Данный раздел публикуется для информации

Значение  $F_0$  насыщенного пара при процессе стерилизации – это летальность микроорганизмов с теоретическим значением -  $Z$  равным 10, вызываемая процедурой стерилизации продукта, упакованного в первичную упаковку и выраженная в терминах, эквивалентных времени в минутах при температуре 121 °C.

Общее значение  $F_0$  процесса включает стадию нагревания и остывания и может быть рассчитано путем интегрирования скорости гибели микроорганизмов относительно времени в дискретных температурных интервалах.

Если параметры процедуры паровой стерилизации выбираются на основе  $F_0$  концепции, большое внимание должно быть уделено обеспечению достижения адекватной стерильности каждой серии стерилизуемого продукта.

В дополнение к валидации процесса в ходе повседневной работы может потребоваться проведение непрерывного строгого микробиологического контроля, чтобы доказать, что микробиологические параметры находятся в допустимых пределах, чтобы обеспечить SAL равным  $10^{-6}$  или лучше.

По отношению к паровой стерилизации величина  $Z$  - величина, связывающая термостойкость микроорганизмов к изменению температуры.

Величина  $Z$  - изменение температуры, необходимое для снижения величины  $D$  в 10 раз. Величина  $D$  (или десятикратное снижение значения) - значение параметра стерилизации (продолжительность или поглощенная доза), обеспечивающее снижение числа жизнеспособных микроорганизмов до 10 % от исходного числа. Это величина, определенная при точных экспериментальных условиях.

Для расчетов используются следующие математические выражения:

$$F_0 = D_{121}(\log_{10} N_0 - \log_{10} N) = D_{121} \log_{10} IF$$

$D_{121}$  = значение  $D$  для стандартных спор (5.1.2) при температуре 121 °C;

$N_0$  = исходное число жизнеспособных бактерий;

$N$  = конечное число жизнеспособных бактерий;

$IF$  = коэффициент инактивации.

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\log_{10} D_1 - \log_{10} D_2}$$

$D_1$  = значение  $D$  микроорганизмов при температуре  $T_1$ ;

$D_2$  = значение  $D$  микроорганизмов при температуре  $T_2$ ,

$$IF = \frac{N_0}{N} = 10^{t/D}$$

$t$  = время экспозиции;

$D$  - значение  $D$  микроорганизмов в условиях экспозиции.

03/2021:50106

### 5.1.6. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ

Данный раздел публикуется для информации

Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.

**Генетические «отпечатка пальцев» (или ДНК-финггерпринтинг)** – система научных методов биологической идентификации индивидуумов (организмов) на основе уникальности последовательности нуклеотидов ДНК каждого живого существа (за исключением однояйцевых близнецов), своеобразного «генетического отпечатка», остающегося индивидуальным и неизменным на протяжении всей жизни индивидуума (организма).

#### СОКРАЩЕНИЕ

DEFT – Метод прямого эпифлуоресцентного фильтра

FISH – флуоресцентной *in situ* гибридизации

RFLP – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

PFGE – импульсный гель-электрофорез

AFLP – усиленный полиморфизм длин фрагментов

RAPD – Случайно амплифицированная полиморфная ДНК

VNTR – тандемных повторов с переменным числом

## 1 ОБЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ

Цель данного раздела – помочь внедрению и использованию альтернативных микробиологических методов в случаях, когда это может привести к экономически эффективному микробиологическому контролю и повысить обеспечение качества фармацевтических продуктов.

Микробиологические методы, описанные в Европейской фармакопее, используются почти в течение столетий. Данные методы для обнаружения подсчета и идентификации микроорганизмов до сих пор надежно служат микробиологам. На протяжении десятилетий эти методы являются незаменимыми при обеспечении контроля и микробиологической безопасности производства лекарственных средств. Однако микробиологические методы занимают много времени, а в случае испытаний на стерильность результаты не могут быть доступны до окончания периода инкубации, который составляет обычно до 14 дней. Следовательно, результаты этих методов редко позволяют предпринять активные корректирующие действия.

Альтернативные методы контроля микробиологической чистоты показали возможность получения результатов в реальном времени или почти в реальном времени с возможностью более ранних корректирующих действий. Эти новые методы, если валидированы и адаптированы для повседневного использования, могут также привести к значительному улучшению качества испытаний.

Альтернативные методы могут использоваться для обрабатываемых образцов фармацевтических продуктов, в частности, для применения Процесс Аналитической Технологии (PAT), для мониторинга окружающей среды и для промышленных предприятий (например, производство и распределение воды, пара и т. д.), тем самым способствуя контролю качества этих продуктов.

В данном разделе описаны новые микробиологические методы, предлагаемые к применению в фармацевтике. Для каждого метода описан основной принцип, обсуждены преимущества и недостатки метода вместе с критическими аспектами, которые необходимо учитывать. Приводятся потенциальные варианты использования, которые могут быть предусмотрены на основе принципов соответствующего метода, но это не означает, что такие приложения были реализованы или приведенный список является исчерпывающим.

Данный раздел не предназначен ни для рекомендации одного метода вместо другого, ни для обеспечения эксклюзивного или исчерпывающего списка альтернативных методов, которые могут использоваться для фармацевтического микробиологического контроля. Однако этот информационный раздел может использоваться в процессе выбора альтернативного микробиологического метода в качестве дополнения или альтернативы фармакопейным микробиологическим подходам, а также для предоставления методологических принципов процесса валидации выбранного метода. Любой применяемый метод, описанный в фармакопее, является эталонным методом. В этой быстро развивающейся области, вероятно, появятся другие методы и руководство предложенное здесь, могут быть в равной степени применимы в этих случаях.

Существует 3 основных типа определений, специфичных для микробиологических испытаний.

- качественные испытания на присутствие или отсутствие микроорганизмов;
- количественные испытания по подсчету количества микроорганизмов;
- идентификационные испытания.

### 1-1. КАЧЕСТВЕННЫЕ ИСПЫТАНИЯ НА ПРИСУТСТВИЕ ИЛИ ОТСУТСТВИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ

В стандартном микробиологическом анализе этот тип испытания характеризуется использованием для подтверждения присутствия жизнеспособных микроорганизмов в испытуемом образце изменения прозрачности или других изменений в питательной среде, связанных с ростом микроорганизмов. Наиболее типичный пример данного испытания – испытание на стерильность. Другими примерами этого типа испытаний являются испытания, разработанные для оценки присутствия или отсутствия в образце жизнеспособных микроорганизмов определенного вида. Обычный тест на стерильность может быть заменен, например, на испытание основанное на биолюминесценции или на твердофазную цитометрию, обнаружение газа или автоматической флуоресценции. Для обнаружения микоплазм (2.6.7) также могут быть использованы методы амплификации нуклеиновых кислот (NAT) (2.6.21).

### 1-2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИСПЫТАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ КОЛИЧЕСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ

Мембранная фильтрация и методы чашечного подсчета являются стандартными методами, используемыми для оценки количества жизнеспособных микроорганизмов, присутствующих в образце. Метод наиболее вероятного числа (MPN) – другой пример таких методов и был разработан как способ подсчета жизнеспособных микроорганизмов, присутствующих в образце и не подлежащих прямому посеву на чашки. Автофлуоресценция, проточная цитометрия, метод прямого эпифлуоресцентного фильтра (DEFT) и твердофазная цитометрия также являются примерами альтернативных методов подсчета.

### 1-3. ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Биохимическая и морфологическая характеристики неизвестного микроорганизма – это классический метод идентификации. Новые разработанные методы ускорили и автоматизировали многие элементы этой идентификации, особенно в области обработки результатов, их анализа и хранения. Ряд новых подходов, которые были объединены в данных методах, включают биохимические реакции, поглощение углеродного субстрата, характеристику состава жирных кислот, масс-спектрографию и рамановскую спектроскопию, комбинационного рассеяния, эндонуклеаз и использование методов секвенирования генома, таких как анализ последовательности генов 16S рРНК для прокариот.

Традиционные биохимические и фенотипические методы оказались менее точными и ясными, чем генотипические методы.

Для точной идентификации требуются чистые культуры, и такие культуры должны быть свежими и выращиваться в соответствующих средах.

Базы данных являются частью систем и включены в первичную валидацию. Поскольку методы идентификации зависят от использования базы данных, степень охвата базы данных в отношении диапазона представляющих интерес микроорганизмов должна быть принята во внимание при валидации. Соответствующее программное обеспечение позволяет настраивать базу данных, тем самым позволяя пользователю добавлять ранее не включенные микроорганизмы. Эта возможность должна быть рассмотрена во время валидации.

## 2. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ

В альтернативных микробиологических методах используются прямые и непрямые методы детектирования, в ряде случаев усиление сигнала достигается методами обогащения. С учетом этих различий и для удобства их рассмотрения в рамках этого раздела альтернативные методы контроля микробиологической чистоты разделены на 3 категории:

- методы, основанные на росте микроорганизмов, когда детектируемый сигнал обычно получают по истечении определенного периода роста;
- непосредственное измерение, при котором дифференцируются и/или визуализируются индивидуальные клетки;
- анализ клеточных компонентов, при котором экспрессия компонентов специфических клеток используется для не прямой оценки присутствия микробов и идентификации микроорганизмов.

В ряде случаев, представленные разграничения являются искусственными, но они дают возможность провести рабочую классификацию.

### 2.1. МЕТОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА РОСТЕ МИКРООРГАНИЗМОВ

#### 2-1-1. Общие основные характеристики методов, основанных на раннем выявлении роста

Данные методы в значительной степени зависят от роста микроорганизмов что указывает на наличие существования и/или количества микроорганизмов. При низком уровне микробной контаминации в лекарственных средствах, выявление их может потребовать 24 ч или более. Повышение чувствительности метода может быть достигнуто с помощью фильтрации образцов. В этом случае после фильтрации мембранный фильтр инкубируется в питательной среде, а результаты выражаются как присутствие или отсутствие в количестве, соответствующем фильтруемому объему. Данные испытания не могут быть использованы для количественного определения, а только для оценки присутствия/отсутствия микроорганизмов в анализируемом количестве образца, поскольку в них используется стадия инкубации в жидкой среде. Анализ более одного образца можно проводить полуколичественной оценкой (испытание на предельное содержание). Основным преимуществом таких методов по сравнению с классическими методами зачастую является способность одновременного анализа большого числа образцов и возможность получать результат в минимальные сроки.

Методы, описанные ниже, могут использоваться для количественного, полуколичественного или качественного анализа. Они также не деструктивные, поэтому возможна последующая идентификация микроорганизма

#### 2-1-2. Электрохимические методы

*Принципы измерения.* Микроорганизмы, размножающиеся и метаболизирующие в подходящих питательных средах, продуцируют сильно заряженные ионные метаболиты из слабо заряженных органических питательных веществ, что приводит к модификации электрических свойств этих сред. Эти изменения сопротивления (измеряемые путем измерения электропроводности или емкости) измеряются электродами, погруженными в сосуды с питательной средой и соприкасающиеся с ней. Измеряемая конечная точка – это время, затраченное на выявление заранее заданного изменения сопротивления; для отдельных видов микроорганизмов, время затраченное на выявления обратно пропорционально размеру первичного инокулята. Для дрожжевых и плесневых грибов, которые вызывают лишь незначительные изменения электрического сопротивления, обычно применяют не прямое измерение проводимости. Допускается также и прямое измерение емкости.

*Критические аспекты.* Здесь не существует прямой связи между исходным микробным уровнем и выявляемой конечной точкой.

*Потенциальная область применения.* Микробиологический анализ антигенов, оценка эффективности анти-микробных консервантов и определение присутствия/отсутствия микроорганизмов жизнеспособных аэробных микроорганизмов.

#### 2-1-3. Измерение потребляемого или продуцируемого газа

*Принципы измерения.* Соответствующая питательная среда используется путем активного размножения и метаболизма микроорганизмов, что приводит к выработке метаболитов или уничтожению определенных питательных веществ. Эти методы обнаруживают рост микробов либо по изменениям электрических свойств датчика в ответ на изменение состава газа, либо по колориметрическим изменениям датчика в ответ на физико-химические изменения в ростовой среде при контакте с этим датчиком. Системы основаны на не деструктивных методах, которые обеспечивают последующую идентификацию или титрование штаммов микроорганизмов. Бактерии и/или грибы можно выращивать в закрытых контейнерах и непрерывный мониторинг можно проводить с использованием автоматизированных инструментов, которые измеряют выделение газа (например, CO<sub>2</sub>) или поглощение (например, O<sub>2</sub>) в качестве суррогатных маркеров роста микроорганизмов. Кроме того, производство метаболитов или выведение питательных веществ может привести к изменению pH или окислительное-восстановительного потенциала. Все эти изменения могут быть измерены либо прямо, либо косвенно как изменения колориметрических маркеров в ростовой среде.

*Критические аспекты.* Не существует прямой связи между исходным микробным уровнем и обнаруживаемой конечной точкой. Температура инкубации, физиологическое состояние и тип микроорганизма, начальная нагрузка и алгоритм обработки данных может значительно повлиять на результаты или на время затраченное для выявления.

*Потенциальная область применения.* Тестирование присутствия/отсутствия фильтруемых или нефилтруемых образцов (например, конечные лекарственные препараты, контрольные образцы в процессе, тестирование целостности наполнителя или контейнера).

**2-1-4. Билюминесценция**

*Принципы измерения.* Аденозинтрифосфат (АТФ) является хорошо изученным маркером жизнеспособности клеток.

В данном методе АТФ должен, прежде всего, извлекаться из микроорганизмов с помощью подходящего экстрагирующего вещества с последующим количественным определением с использованием люциферин/люциферазной ферментной системы, которая излучает свет пропорционально присутствующему в пробе количеству АТФ.

Отношение сигнал-шум может быть увеличена путем добавления АДФ и преобразования этого АДФ в АТФ. Качественный метод: микроорганизмы культивируют в жидкой среде. Излучаемый свет измеряется с помощью биоломинометра и выражается в относительных световых единицах (RLU) (например, билюминесценция в пробирке или лунке планшета для микротитрования). RLU, полученный из образца, сравнивается с предварительно определенным пороговым значением. Результат является положительным, если RLU, полученный с анализируемой пробой, превышает пороговое значение.

Количественный метод: микроорганизмы захватываемые на мембране и культивированные путем инкубации на агаризованной среде.

Используя камеру с прибором с зарядовой связью (CCD), АТФ, выделившийся из микроколоний, может быть обнаружен по излучению света и возможно количественное ее определение.

*Критические аспекты.* Если образец имеет высокий уровень бактериального загрязнения, то обнаружение ее происходит быстро. Для низких уровней загрязнения необходимо увеличить количество микроорганизмов, используя инкубацию в культурной среде (жидкой или твердой). Продуктивность АТФ изменяется от одного микроорганизма к другому и может зависеть от нескольких факторов, в том числе видов, фазы роста клетки, состояния питания, клеточного стресса или клеточного возраста. Дополнительные факторы, такие как помутнение, цвет образца или эффекты матрицы продукта, также могут влиять на измерения билюминесценции. Извлечение АТФ, как правило, является деструктивным процессом, который должен быть оценен по достоинству к последующей потребности в идентификации обнаруженных микроорганизмов.

*Потенциальная область применения.* Испытание присутствия/отсутствия фильтруемых или нефилтруемых образцов (например, конечные лекарственные препараты, контрольные образцы в процессе производства, наполнение среды), общее количество аэробных микробов (ТАМС), мониторинг окружающей среды и воды, тестирование эффективности сохранения антимикробных препаратов.

**2-1-5. Турбидиметрия**

*Принципы измерения.* Рост микроорганизмов вызывает видимое помутнение среды. Это изменение среды может быть количественно точно определено путем измерения оптической плотности при установленной длине волны. В этой простейшей форме такие измерения выполняются на стандартном спектрофотометре в диапазоне длин волн обычно от 420 до 615 нм. Используются альтернативные автоматизированные системы с применением микропланшетов, позволяющие проводить посто-

янное считывание данных с ранним обнаружением изменения оптической плотности.

*Критические аспекты.* Были предприняты попытки экстраполировать значения исходной микробной контаминации от времени выявления, но это подходит только для интактных микроорганизмов с воспроизводимыми ростовыми характеристиками.

*Потенциальная область применения.* Определение с помощью калибровочных кривых размера инокулята микробных суспензий для использования в фармакопейных испытаниях. В автоматическом режиме проводится микробиологический анализ антибиотиков и тестирование эффективности антимикробного сохранения.

**2-1-6. Обнаружение роста с использованием селективных и/или индикативных сред.**

*Принципы измерения.* Возможность обнаруживать присутствие определенных ферментов с помощью подходящих субстратов привела к разработке большого числа методик идентификации микроорганизмов вручную или с использованием автоматизированных приборов. Включение таких субстратов в селективную или неселективную первичную среду для выделения микроорганизмов исключает необходимость последующего пассажа и биохимических тестов для идентификации определенных микроорганизмов.

Хромогенные жидкие или твердые питательные среды обеспечивают условия для специфической ферментной активности, по которой проводится обнаружение и дифференциация микроорганизмов. В состав этих специфических сред включают определенные субстраты, которые подвергаются в процессе роста гидролизу специфическим клеточным ферментом данной бактерии или гриба. Эти субстраты, которые связаны с цветными индикаторами, выбираются в соответствии с диагностической ферментативной активностью. Кроме того, хромогенный бульон может быть использован для раннего или улучшенного обнаружения контаминации (например, в наполнителях среды или метода обнаружения на основе бульона).

Использование инновационных сред дает ряд преимуществ, а именно: улучшенную дискриминацию колоний в смешанной культуре, простоту использования и простоту интерпретации. Кроме того, время реагирования получается меньше, так как рост и идентификация микроорганизма происходят одновременно.

*Критические аспекты.* должна быть проведена тщательная валидация среды, подтверждающая специфичность, селективность и устойчивость методики. Качество сигнала основывается не только на тщательном подборе ферментов, используемых в качестве принципа детектирования (так как эти ферменты могут присутствовать в различных видах микроорганизмов), но и на физико-химических характеристиках среды, таких как pH.

*Потенциальная область применения.* Обнаружение определенных микроорганизмов и качественное испытание (например, испытание наполнения среды и закрытия контейнера) и количественное тестирование (например, испытание воды).

**2-2. ПРЯМОЕ ИЗМЕРЕНИЕ****2-2-1. Твердофазная цитометрия**

*Принципы измерения.* Микроорганизмы окрашиваются на жизнеспособность путем воздействия конъю-



гированного, первоначально нефлюорогенного, флуорофора. Неповрежденная клеточная мембрана необходима для сохранения и накопления флуорофора в цитоплазме. Внутри метаболически активных микробных клеток конъюгат ферментативно расщепляется и флуоресцентное производное высвобождается внутриклеточно. Микроорганизмы собирают на мембранный фильтр до или после окрашивания на жизнеспособность.

Поверхности мембраны, сохраняя жизненно окрашенные клетки затем сканируются лазерным лучом и эпифлуоресцентное раздражение позволяет обнаруживать одиночные, жизнеспособные флуоресцентные микроорганизмы. Соответствующее программное обеспечение позволяет дифференцировать жизнеспособные микроорганизмы от авто-флуоресцентных частиц. Высокая чувствительность и быстрота метода позволяют обнаруживать микробные загрязнения в течение нескольких часов. Общее количество клеток (жизнеспособных и нежизнеспособных) можно получить с помощью флуоресцентного окрашивания.

**Критические аспекты.** С помощью данного метода можно обнаружить метаболически активные, жизнеспособные и сложно культивируемые или не поддающиеся культивированию микроорганизмы. Это может привести к переоценке микробиологических норм, установленных для испытуемых образцов. Для обнаружения спор необходимо реактивация их роста. Может достигаться обнаружение одной клетки определенного вида, однако, на настоящий момент идентификация изолятов может быть невозможна. Ложные позитивные определения могут возникать из-за автофлуоресцентных частиц, которые трудно отличить от микроорганизмов. Рост микроколоний может содействовать различению и усилению сигнала.

**Потенциальная область применения.** Быстрый и чувствительный метод неспецифической оценки микробной контаминации.

## 2-2-2. Проточная цитометрия

**Принципы измерения.** Микроорганизмы, помеченные флуорофором, могут обнаруживаться в суспензии при прохождении через проточную кювету цитометра. Жизнеспособные микроорганизмы можно отличить от нежизнеспособных частиц с помощью флуорофора, определяющая жизнеспособность микроорганизмов (см. 2-2-1). Поток суспензии клеток рассеивается в узком канале и подвергается воздействию лазера, который возбуждает флуорофор. Микроорганизмы и частицы затем подсчитываются в различных каналах в зависимости от того, содержат ли они флуоресцентную клетку.

**Критические аспекты.** Прямая проточная цитометрия может применяться в микробиологическом анализе как фильтруемых, так и нефилтруемых материалов, а также после возможного обогащения в случае низкой уровни контаминации. Этот метод дает почти полное обнаружение, но он не так чувствителен, как твердофазная цитометрия. Чтобы повысить чувствительность в использования в фармацевтической отрасли, часто необходимо добавить метод инкубации в культуральной среде и это приведет к комбинации методов основанного на росте и прямого обнаружения. Размер и количество частиц могут оказать существенное влияние на производительность и образцы могут потребовать серийного разбавления.

За исключением возможности использования для образца мембранной фильтрации, аналогичные проб-

лемы могут возникнуть и при твердофазной цитометрии. Проблемой может быть также агглютинация бактерий (например, *Staphylococcus aureus*).

**Потенциальная область применения.** В отличие от твердофазной цитометрии данный метод может применяться для определения и подсчета контаминации микроорганизмов в материалах, содержащих твердые частицы, а также если материал не может быть отфильтрован. Если необходима преинкубационная стадия, метод становится качественным испытанием.

## 2-2-3. Метод прямой эпифлуоресцентной фильтрации (DEFT)

**Принципы измерения.** Данная методика может считаться предшественником твердофазной цитометрии. Микроорганизмы, сконцентрированные путем фильтрации из образца, ранее окрашивались флуоресцентным красителем (ранее акридиновым оранжевым, в настоящее время более широко используется 4',6-диамидино-2-фенилиндол (DAPI)), который может детектироваться путем эпи-флуоресцентного освещения. Методики флуоресцентной окраски жизнеспособных клеток, применяемые в твердофазной цитометрии (см. 2-2-1), восприимчивые к DEFT, а флуоресцентные окислительно-восстановительные красители, такие как 5-циано-2,3-дитолил-тетразолия хлорид (СТС), могут использоваться для обнаружения дышащих клеток. В сочетании с микроскопией этот метод позволяет быстро обнаруживать микроорганизмы, его абсолютная чувствительность зависит от объема фильтруемого продукта и числа исследуемых полей зрения. Полуавтоматические системы автофокусирования в сочетании с анализом изображения способствовали расширению использования данного метода. Существует модификация метода, при которой отбор образцов осуществляется с использованием клейкого материала, что позволяет собирать клетки с поверхности, с последующим их окрашиванием и визуальным наблюдением через эпи-флуоресцентный микроскоп.

**Критические аспекты.** Распределение микроорганизмов на мембране влияет на устойчивость метода. На интенсивность флуоресценции может влиять процесс окрашивания и метаболический статус микроорганизмов. Флуоресценция не обязательно является показателем жизнеспособности. Кратковременный период нахождения культуры на поверхности фильтра до окрашивания способствует формированию микроколоний, которые легко окрашиваются, могут быть легко подсчитаны и являются доказательством жизнеспособности.

**Потенциальная область применения.** Возможности DEFT обычно ограничены жидкостями с низкой вязкостью, несмотря на то, что предварительное разведение или предварительная фильтрация периодически используются для вязких или дисперсных продуктов. Мониторинг микробной контаминации успешно применяется для жидких фармацевтических препаратов.

## 2-2-4. Автофлуоресценция

**Принципы измерения.** Присутствие эндогенных флуоресцентных молекул и метаболитов (например, NADPH, авопротеинов) в микроорганизмах позволяет раннее обнаружение и количественный подсчет микроколоний или отдельных клеток. Для непосредственного определения, индуцированная лазером автофлуоресценция отдельного микроорганизма захватывается детектором, в то время как для систем, основанных на росте,

используется автоматическая последовательная визуализация поверхности мембраны на агаризованной среде в течение периода инкубации, а наложение изображений позволяет дифференцировать выращивание микроколоний из флуоресцентных частиц. Излучаемый свет обнаруживается CCD-камерой. Неразрушающее обнаружение позволяет идентифицировать контаминантов в конце инкубационного периода.

**Критические аспекты.** При исследованиях, не основанных на росте, могут быть обнаружены жизнеспособные, но некультурные микроорганизмы. Может быть трудно провести различие между культивируемыми микроорганизмами и жизнеспособными, но не культивируемыми микроорганизмами и/или другими частицами.

**Потенциальная область применения.** Мониторинг окружающей среды, отфильтрованные в процессе пробы, тестирование воды и выпуск продукта для стерильных и нестерильных применений.

## 2-3. АНАЛИЗ КЛЕТОЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ

### 2-3-1. Фенотипические методы

#### 2-3-1-1. Иммунологические методы

**Принципы измерения.** Реакции антитело-антиген могут использоваться для детектирования уникальных клеточных характеристик определенных микроорганизмов. Эти реакции могут быть связаны с реакцией агглютинации, колориметрическими или флуориметрическими конечными точками, позволяющими проводить как качественное, так и количественное определение. Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) является основой для многих простых твердофазных методик.

**Критические аспекты.** Методы иммунологического детектирования зависят от уникальной экспрессии специфических идентификаторов, но необязательно подтверждают присутствие жизнеспособных микроорганизмов.

**Потенциальная область применения.** Обнаружение и идентификация определенных микроорганизмов.

#### 2-3-1-2. Профили жирных кислот

**Принципы измерения.** Состав жирных кислот микроорганизмов стабилен, четко зафиксирован и характеризуется высокой степенью гомогенности в рамках различных таксонометрических групп. Изолированные микроорганизмы выращивают на стандартной среде и собирают. Жирные кислоты омыляют, метилируют и экстрагируют. Наличие и количество полученных сложных метиловых эфиров жирных кислот измеряется с помощью газовой хроматографии высокого разрешения. Состав жирных кислот испытуемой изолированной культуры сравнивается с базой данных известных микроорганизмов для возможного совпадения и идентификации.

**Критические аспекты.** Использование профилей жирных кислот для микробиологической идентификации требует высокой степени стандартизации. Для определения состава жирных кислот микробных клеток крайне важно обеспечить культивирование изолированного материала с использованием стандартных сред и стандартных условий инкубации. Должны применяться стандартные условия хроматографического анализа, причем очень важное значение имеют многократные определения калибровочных стандартов и известных изолированных микроорганизмов.

**Потенциальная область применения.** Идентификация или характеристика микробной контаминации окружающей среды и продукта (для отслеживания контаминантов

и обнаружения определенных микроорганизмов).

### 2-3-1-3. Спектроскопия в инфракрасной области с Фурье-преобразованием (FTIR)

**Принципы измерения.** Фурье-преобразование ИК – спектра интактных микроорганизмов дает стабильный, опознаваемый образ, типичный для таксонометрических групп микроорганизмов. Анализ ИК – спектра с Фурье-преобразованием может выполняться на приборах, имеющихся в продаже. Изолированную культуру выращивают на стандартной среде и собирают. Клеточная масса переносится на носитель и снимается ИК – спектр. Проводится Фурье-преобразование, и полученный спектр сравнивается с базой данных известных изолированных культур для подбора совпадения и идентификации.

**Критические аспекты.** Использование образцов ИК – спектров с Фурье преобразованием для микробиологической идентификации требует высокой степени стандартизации. Для использования ИК-спектров образцов микробиологических клеток с Фурье-преобразованием крайне важно обеспечить культивирование изолированных микроорганизмов с использованием стандартных сред и стандартных условий инкубации. При анализе клетки должны быть в одинаковом состоянии ростового цикла и особое внимание необходимо уделить работам по валидации.

**Потенциальная область применения.** Идентификация или характеристика микробной контаминации окружающей среды и продукта (для отслеживания контаминантов и обнаружения определенных микроорганизмов).

### 2-3-1-4. Масс-спектрометрия

**Принципы измерения.** Ионизированные частицы, высвобождаемые при воздействии на микроорганизмы изоляторов лазером в вакууме, могут анализироваться масса-спектрометрией с получением характеристических спектров. Аналогично, интактные микробные клетки, подвергнутые масс-спектрометрическому анализу с ионизацией лазерной десорбцией при содействии матрицы и последующим детектированием на времяпролетном детекторе (MALDI-TOF), дают характерные профили заряженных частиц. Такие спектры могут сравниваться с известными профилями.

**Критические аспекты.** Перед анализом требуется культивирование изолированных микроорганизмов.

**Потенциальная область применения.** Идентификация или характеристика микробной контаминации окружающей среды и продукта для контроля контаминации и обнаружения определенных микроорганизмов.

### 2-3-1-5. Биохимический количественный анализ, основанный на физиологических реакциях

**Принципы измерения.** Системы, способные выполнять биохимические анализы, основанные на физиологических реакциях, используются для идентификации микроорганизмов. В присутствии чистой колонии пятью основными этапами этих анализов являются подготовка, инокуляция, инкубация, считывание и интерпретация. Чтобы определить подходящий протокол испытаний этим этапам обычно предшествуют описание морфологии колонии, тест дифференцировки (например, окрашивание по Граму), описание клеточной морфологии и/или другие ранние тесты биохимической дифференцировки (например, оксидаза, каталаза, коагулаза).

Окрашивание по Граму часто является ключевой характеристикой, на которой основано дальнейшее тестирование. Альтернативы традиционному методу окрашивания включают струнный тест на гидроксида

калия (КОН), тест на аминопептидазу, метод флуоресцентного окрашивания и анализ на основе лизат амёбоцитов мечехвоста (*Limulus amoebocyte lysate*; LAL). Испытательные комплекты доступны для последних 3-х методов. Для флуоресцентного окрашивания требуется флуоресцентный микроскоп или проточный цитометр.

Суспензии микробных клеток тестируют с использованием биохимических тестов (ассимиляция или восприимчивость) (планшеты или полоски). Анаэробные и аэробные микроорганизмы развивают характерные реакции на выбранные биохимические вещества. Также известно, что они используют определенные источники углерода, азота, фосфора и серы или ингибируются определенной концентрацией противомикробного агента. Результаты основаны на измеримых изменениях (например, помутнение, хромогенная или флуорогенная реакция) вследствие роста или торможения исследуемого микроорганизма. Сравнение профиля метаболической и/или антимикробной устойчивости с базой данных позволяет идентифицировать культуру. Эти методы могут быть выполнены вручную или с помощью полностью автоматизированных инструментов. Дополнительные испытания могут быть выполнены в случаях плохой дискриминации. Субкультуры могут помочь в случаях неопределенных результатов.

**Критические аспекты.** Свежая физиологическая культура требуется. Производительность системы также зависит от выбранных фенотипических параметров, которые должны быть стабильными, значительными и в достаточном количестве.

**Потенциальная область применения.** Идентификация или характеристика микробного загрязнения окружающей среды и продукта (для отслеживания загрязнителей и обнаружения определенных микроорганизмов).

### 2-3-2. Генотипические методы

Основной целью метода обнаружения генотипа (ДНК или РНК) являются идентификация и обнаружение микроорганизмов, а также характеристика штаммов, принадлежащих, к одному и тому же виду и они могут быть выявлены путем прямого обнаружения мишеней нуклеотидных последовательностей, которые присущи только для конкретного вида микроорганизмов или группы микроорганизмов. Эти методы обнаружения можно разделить на 3 широкие категории: прямая гибридизация, амплификация нуклеиновых кислот и генетическая идентификация.

#### 2-3-2-1. Прямая гибридизация

**Общие принципы измерения.** ДНК-зонды представляют собой короткие меченые одно цепочечные сегменты ДНК, которые гибридизации с комплементарной областью микробной ДНК или РНК. ДНК-зонд или мишень обычно помечают радиоактивными, флуоресцентными или хромогенными молекулами для обеспечения сигнала гибридизации. Гибридизация состоит из флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и анализа с помощью микрочипов

**Общие критические аспекты.** Гибридизация обычно требует большого количества ДНК - мишени для анализа, что может привести к снижению чувствительности обнаружения. Наличие подходящих зондов также может быть ограничено.

**Потенциальные использования.** Из-за высокой специфичности реакции гибридизации на основе последовательностей этот метод может быть использован как для

обнаружения, так и для идентификации микроорганизмов.

### 2-3-2-2. Методы амплификации нуклеиновых кислот (НАТ)

**Общие принципы измерения.** Амплификации нуклеиновых кислот (АНК) (НАТ – *nucleic acid amplification*) основывается на повторения процесса полимеризации ДНК, что приводит к экспоненциальному увеличению специфичного фрагмента нуклеиновой кислоты. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является наиболее широко используемым методом амплификации ДНК-мишени. В этом циклическом процессе конкретный фрагмент ДНК копируется термостабильным ферментом ДНК-полимеразы в присутствии нуклеотидов и олигонуклеотидных праймеров, ранее предназначенных для объединения целевой последовательности и ее гибридизации (см. также общую раздел 2.6.21). После ПЦР амплифицированные мишени из нуклеиновой кислоты могут быть проанализированы с использованием нескольких методов пост-амплификационных анализов: анализ размера фрагментов в гель-электрофорезе, секвенирование ДНК или специфическое обнаружение путем гибридизации с флуоресцентно-меченым зондом. ПЦР в реальном времени исключает необходимость пост-амплификационных анализов и предлагает дополнительное преимущество, заключающееся в том, что вероятность перекрестного загрязнения сводится к минимуму. Важным преимуществом ПЦР в реальном времени является возможность количественно определить начальное количество последовательности ДНК-мишени в исходном образце, в отличие от традиционных методов ПЦР, которые основаны на обнаружении конечной точки. Поскольку количество продукта ПЦР, обнаруженного в начале экспоненциальной фазы реакции амплификации, коррелирует с начальным стартовым количеством ДНК-мишени, для измерения этой экспоненциальной фазы реакции были разработаны современные методы ПЦР в реальном времени. Автоматизированные системы ПЦР в реальном времени коммерчески доступны. Для идентификации видов могут быть использованы либо видоспецифичные зонды, либо праймеры. РНК также может быть амплифицирована как обычной, так и ПЦР в реальном времени после транскрипции в кДНК с использованием фермента обратной транскриптазы.

Этот метод известен как ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) (RT-PCR), и он позволяет обнаруживать и идентифицировать РНК-вирусы или жизнеспособные организмы. Альтернативно, можно использовать специфические способы амплификации на основе РНК, например амплификация на основе последовательности нуклеиновой кислоты или транскрипционно-опосредованной амплификации. Даже если начать с РНК-мишени, оба метода производят ампликоны РНК, в отличие от ПЦР, который продуцирует только ампликоны ДНК,

**Типы мишеней для усиления.** Независимо от типа используемого НАТ, специфичность теста определяется оцениваемой последовательностью ДНК-мишени. Для целей идентификации/характеристики в качестве мишеней могут быть использованы гены рибосомальной РНК 16S или 23S. Ген 16S рРНК является эволюционно-консервативным геном, присутствующим во всех видах бактерий и является мишенью широкого спектра, поскольку он является универсальным маркером для обнаружения бактерий. Ген 23S рРНК широко не используется в

качестве единственной мишени, но транскрибируемые межгенные спейсерные области 16S-23S рРНК могут быть использованы для различения некоторых близкородственных видов и/или для идентификации подтипов. Альтернативные мишени широкого диапазона включают гены *groEL* и *tuf*. Помимо мишеней широкого спектра, для идентификации микроорганизмов в качестве мишеней могут быть использованы видоспецифичные последовательности. В зависимости от вида, для обнаружения и идентификации микроорганизмов конкретные поверхностные антигены, факторы вирулентности или гены, кодирующие токсины могут быть усилены.

*Общие критические аспекты:*

- мишень и выбранные праймеры должны быть специфичны для конкретного микроорганизма или группы микроорганизмов;
- чувствительность методов в значительной степени зависит от эффективности протокола лизиса и от того, насколько успешно ДНК-мишени могут быть очищены и сконцентрированы в образце;
- наличие ингибиторов ферментативного процесса приводит к ложноотрицательным реакциям;
- процедуры подвержены перекрестному загрязнению фоновой ДНК, что приводит к ложноположительным результатам.

В зависимости от цели, выбор должен быть сделан между усилением ДНК или РНК мишени, поскольку этот выбор мишени влияет на корреляцию с жизнеспособностью. ДНК-мишени, как правило, более широко используются для целей идентификации, но использование ДНК в качестве маркера имеет недостаток, так как могут быть обнаружены мертвые микроорганизмы. Поскольку мРНК быстро разлагается в мертвых клетках, она считается маркером жизнеспособности. Кроме того, мРНК является обязательной мишенью для идентификации РНК-вирусов.

*Критические аспекты (полу) количественного обнаружения с помощью ПЦР в реальном времени.* Количественная оценка цели требует разработки соответствующих стандартов и использования стандартизированных процедур.

*Критические аспекты ОТ-ПЦР.* РНК менее стабильно по сравнению с ДНК, поэтому требует больше внимания при обработке. В зависимости от качества выделения РНК, эффективность синтеза кДНК может варьироваться. ОТ-ПЦР может быть использована для специфического обнаружения РНК, если ДНК загрязнение образца РНК низкое.

*Критические аспекты использования гена 16S или 23S рРНК в качестве мишени для идентификации видов.*

Секвенирование гена 16S рРНК является ценным методом для идентификации бактерий при условии выбора подходящих универсальных праймеров из баз данных. Его дискриминационная сила зависит от изменчивости и длины гена 16S рРНК в пределах определенного вида. Что касается использования анализов, нацеленных на межгенные спейсерные области 16S-23S рРНК, выбор подходящих видоспецифичных праймеров/зондов имеет решающее значение из-за потенциального полиморфизма таких областей.

*Потенциальное использование NAT.* Из-за высокой чувствительности и специфики методов усиления, они подходят как для обнаружения, так и для идентификации микроорганизмов. ПЦР в реальном времени необходимо для количественного или полуколичественного анализа мишени. Помимо количественных определений, метод

ПЦР в реальном времени позволяет одновременно обнаруживать несколько мишеней в одном образце при условии, что используются соответствующие праймеры и зонды, которые позволяют мультиплексировать. Для идентификации микроорганизмов лучше всего применять секвенирование различных генов (например, 16S рДНК, 23S рДНК, *groB*, *Gyr*).

*2-3-2-3. Генетическое «отпечатки пальцев»*

*Принципы измерения.* Генетическая идентификация отпечатков пальцев – идентификация штамма на основе профиля ДНК (или РНК для РНК-вирусов). Индивидуальные профили ДНК могут отличаться благодаря генетическому различию между штаммами одного и того же вида и цель методов идентификации отпечатков пальцев состоит в том, чтобы различать эти штаммы. Классический метод генетической идентификации отпечатков пальцев характеризует микроорганизмов с использованием рестрикционных фрагментов хромосомной ДНК из бактериальных и грибковых геномов.

Разные штаммы одного и того же вида могут демонстрировать разные паттерны, и эти различия называют полиморфизмами длины рестрикционных фрагментов (RFLPs). Поскольку разрезание хромосомной ДНК рестрикционными ферментами генерирует слишком много фрагментированных полос для эффективного и точного сравнения, было разработано несколько модификаций традиционного метода на основе RFLPs. Примерами используемых технологий являются риботипирование, импульсный гель-электрофорез (PFGE) и усиленный полиморфизм длин фрагментов (AFLP). Некоторые другие методы «отпечатки пальцев» (молекулярно-генетический идентификационный анализ) используют ПЦР для избирательной амплификации определенных подмножеств фрагментов рестрикции ДНК из всего генома, например, случайной амплификации полиморфной ДНК (RAPD) и tandemных повторов с переменным числом (VNTR).

*Критические аспекты.* Все методы снятия отпечатков требуют, чтобы микроорганизм присутствовал как чистая культура. Если для теста требуется определенное количество или конкретный ДНК препарат, например, AFLP и PFGE в зависимости от метода может потребоваться предварительная стадия обогащения. Дискриминационная сила, воспроизводимость, необходимый опыт и трудоемкость меняются в зависимости от техники. Основная критика традиционного анализа RFLP – сложность шаблонов полос. Дискриминационная сила риботипирования (на основе паттернов генов рРНК) меньше, чем у PFGE (на основе паттернов всей геномной ДНК) или некоторых методов, основанных на ПЦР, но имеет то преимущество, что она может быть высокоавтоматизированной системой. Несмотря на то, что PFGE является одним из наиболее дискриминационных методов снятия отпечатков пальцев, в лаборатории он отнимает много времени и требует технических затрат, поскольку он не автоматизирован. Это также требует использования стандартизированных протоколов. AFLP обладает высокой воспроизводимостью, но требует технической экспертизы, а для интерпретации результатов может потребоваться автоматизированный компьютерный анализ. Воспроизводимость RAPD может быть недостаточной, поэтому она должна выполняться стандартизированным способом.

*Потенциальная область применения.* Методы генетической идентификации в основном используются для

распознавания штаммов (характеристика ниже уровня видов). Они являются мощным инструментом для исследования и отслеживания источника и распространения микробной контаминации.

### 3. ВАЛИДАЦИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

#### 3-1. ВВЕДЕНИЕ

Валидация, хотя и зависит от множества специфических для контекста определений, обычно может быть определена как метод для установления документированных доказательств того, что процесс будет последовательно достигать своей намеченной цели. Следовательно, для проверки альтернативного микробиологического метода важно понять и определить, для чего предназначена процедура. Как правило, фармацевтические микробиологические методы используют специфические характеристики микроорганизмов в качестве индикаторов или принципов обнаружения для определения качества микробиологии. Обычно запрашиваемая информация – это наличие/отсутствие, количество, жизнеспособность и/или идентичность микроорганизмов в данном продукте или окружающей среде. Любой данный метод обычно обеспечивает косвенную и основную меру микробиологического качества. Например, общее количество и жизнеспособность микроорганизмов может указываться числом колоний, появляющихся при определенном наборе условий подготовки образца, культивирования и инкубации; воспроизводство в классической микробиологии, следовательно, принимается как общий показатель жизнеспособности. Однако существуют и другие параметры, которые могут использоваться в качестве меры жизнеспособности, такие как уровень АТФ или накопление или метаболизм субстратов в живых клетках. Результаты разных методов определения жизнеспособности не всегда могут быть идентичными; микроорганизмы могут не воспроизводить данную среду, но могут накапливать и метаболизировать субстрат. Наоборот, микроорганизмы могут быть неспособны при данном состоянии повреждения накапливать субстрат, но все же могут восстанавливаться и размножаться.

Аналогичные соображения возникают в связи с множеством методов, используемых для идентификации микроорганизмов. Следовательно, хотя для идентификации видов часто используется характеристика показателя метаболической активности, существуют и альтернативные методы. Опять же, полученные результаты могут быть не полностью согласованы для различных методов идентификации, поскольку один ответ может быть подходящим для построения правильного филогенетического корреляционного дерева, тогда как другой может быть более полезным в контексте патогенности или другого свойства дифференцированных микроорганизмов.

#### 3-2. ПРОЦЕСС ВАЛИДАЦИИ

Для применения альтернативных микробиологических методов должны быть предусмотрены два уровня валидации: первичная валидация и валидация для предполагаемого назначения. Поставщик альтернативной технологии обычно выполняет первичную валидацию метода, в то время как валидация для предполагаемого

использования, которая является проверкой пригодности или применимости метода в данной ситуации, должна рассматриваться как ответственность потребителя.

Где специфичное оборудование имеет решающее значение для применения метода, оборудование, включая компьютерное оборудование и программного обеспечения, должны быть полностью квалифицированным.

#### 3-2-1. Описание техники

Чтобы охарактеризовать конкретный микробиологический метод, поставщик должен четко описать принцип обнаружения. При первичной валидации метод должен быть полностью детализирован с учетом условий, необходимых для применения, необходимых материалов и оборудования и ожидаемого сигнала. Потребитель должен критически просмотреть доступную информацию.

#### 3-2-2. Анализ рисков и выгод

Для валидации конкретных альтернативных микробиологических методов важно, чтобы цель процедуры обеспечения качества была четко обозначена, поскольку это определяет тип и глубину необходимой информации. Информация, полученная с помощью фармакопейного метода и альтернативного метода и ограничения этого метода должны учитываться и сравниваться в анализе «риск-выгода».

Уровень риска при выборе альтернативного метода варьируется в зависимости от рассматриваемой технологии, методологии, которую он заменяет, характера проводимых измерений (качественных, количественных или идентификационных), конкретного оцениваемого атрибута продукта или процесса, местоположения измерения в цепочка производственного процесса и различные другие факторы.

Инструменты анализа риска могут использоваться для определения того, какой альтернативный метод должен быть реализован, чтобы помочь в обосновании его реализации или для лучшего понимания влияния внедрения на производство и/или качество продукции. Альтернативный метод может быть оправдан для использования, если полученная информация дает научно обоснованную меру микробиологического качества и если ограничения метода не более суровы, чем ограничения фармакопейного метода.

#### 3-2-3. Первичная валидация

Поставщик, используя панель тестируемых микроорганизмов, подходящих для назначения, должен охарактеризовать принцип обнаружения. В зависимости от типа альтернативного метода соответствующие критерии проверки перечисленного ниже должны быть выбраны:

- предварительная обработка образца или микроорганизмов;
- тип реакции;
- специфичность;
- предел обнаружения;
- количественный предел;
- ассортимент;
- линейность;
- точность и аккуратность;
- надежность метода в модельной системе.

#### 3-2-4. Валидация по назначению

Валидация по назначению должна охватывать весь процесс, от решения изменить любые аспекты микро-

биологической исследовательской программы для продолжающегося повседневного использования. Он должен состоять из следующих этапов:

- спецификация требований потребителя (URS);
- проектная квалификация (DQ);
- квалификация установки (IQ);
- операционная квалификация (OQ);
- квалификация производительности (PQ).

Поставщик и потребитель имеют разные задачи, связанные с проверкой и внедрением альтернативного метода. Эти задачи приведены в таблице 5.1.6.-1.

#### 3-2-4-1. Спецификация требований пользователя (URS)

URS описывает функции, которые должен выполнять метод, и будет служить основой процесса выбора метода. Это важный документ, так как приемочные испытания будут основываться на требованиях, подробно изложенных в нем. На этом этапе важно учитывать возможности управления данными, особенно в контексте регулирования.

Таблица 5.1.6.-1.

Задачи, которые необходимо выполнить в процессе валидации

Активность	Обычно проводят	
	Поставщик	Потребитель
Первичная проверка	+	– <sup>(1)</sup>
URS (инструмент, приложение)	–	+
Описание техники	+	– <sup>(2)</sup>
Анализ рисков и выгод	– <sup>(3)</sup>	+
проектная квалификация (DQ)	–	+
квалификация установки (IQ)	– <sup>(4)</sup>	+
операционная квалификация (OQ)	– <sup>(4)</sup>	+
Квалификация производительности (PQ):		
- проверка первичных данных проверки, предоставленных поставщиком;	–	+
- проверка для предполагаемого использования (например, тестирование на стерильность, ТАМС/ТУМС,...);	–	+
- метод испытания пригодности	–	+

(1) Пользователь проводит первичную валидацию, если он использует альтернативный метод для использования, отличного от того, который определен поставщиком.

(2) Пользователь должен критически просмотреть информацию, предоставленную поставщиком.

(3) В рамках коммерциализации поставщик может перечислить преимущества альтернативного метода по сравнению с фармацевтическими методами.

(4) IQ/OQ для комплексного оборудования, IQ/OQ часто передан поставщику.

URS должен как минимум рассмотреть следующие вопросы:

- применение инструмента;
- тип анализа, который необходимо выполнить (например, количественный, полуколичественный, качественный или идентификационный).
- предел обнаружения или предел количественного определения (чувствительность);
- предел обнаружения может быть связано с временем обнаружения (TTD);

– требуемый уровень чувствительности, который будет зависеть от текущей спецификации, режима разбавления и размера испытуемой пробы для существующего заменяемого метода испытания.

- специфичность;
- способность альтернативного метода испытаний избирательно обнаруживать микроорганизмы или классы микроорганизмов; это должно основываться на исторических данных, полученных с помощью метода фармацевтических испытаний и дополненных информацией от поставщика альтернативного метода;
- способность обнаруживать только необходимые жизнеспособные микроорганизмы;
- для методов идентификации - степень охвата базы данных в отношении диапазона представляющих интерес микроорганизмов.

– количество и тип образцов:

– характер образцов, подлежащих испытанию, и объем производства на партию или рабочую смену.

– время до обнаружения (TTD) или время до результата (TTR):

– TTD или TTR является важным атрибутом для альтернативных микробиологических методов; для целей мониторинга относительно короткое время TTD (например, несколько часов) позволяет предпринимать корректирующие действия на ранней стадии; в целях контроля качества короткий TTD может быть менее критичным.

– возможности управления данными:

– новое измерительное оборудование, возможно, должно иметь возможность взаимодействия лабораторной системы управления информацией (LIMS) и совместимость с внешним сервером и программное управление данными должны быть определены; Для подтверждения каждой части функций программного обеспечения и встроенного программного обеспечения потребуются свидетельства о проверке программного обеспечения и функциональном тестировании.

#### 3-2-4-2. Квалификация проекта (DQ)

DQ предоставляет документальное подтверждение того, что конструкция любого связанного оборудования подходит для правильной работы метода. Большинство систем альтернативных методов основано на коммерческом стандартном оборудовании. Таким образом, DQ выполняется разработчиком/производителем прибора наиболее подходящим образом. Тем не менее, пользователь должен убедиться, что оборудование соответствует спецификациям, изложенным в URS для предполагаемого применения.

#### 3-2-4-3. Квалификация монтажа (IQ)

IQ предоставляет документальное подтверждение того, что оборудование было предоставлено и установлено в соответствии с его спецификациями.

#### 3-2-4-4. Квалификация функционирования (OQ)

OQ предоставляет документальное подтверждение того, что установленное оборудование работает в заданных пределах при использовании в соответствии с его эксплуатационными процедурами.

#### 3-2-4-5. Квалификации эксплуатационных качеств (PQ)

PQ предоставляет документальное подтверждение того, что метод с оборудованием, установленным и эксплуатируемым в соответствии с эксплуатационными

процедурами, последовательно работает в соответствии с заранее определенными критериями и таким образом, дает правильные результаты для метода. Обычно это делается с помощью панели микроорганизмов (например, тестируемых фармакопейных штаммов, внутренних изолятов или стрессовых/медленно растущих микроорганизмов). Это гарантирует, что условия, используемые в лаборатории пользователя, позволяют удовлетворить критерии, описанные поставщиком метода в модельной системе, используемой для первичной валидации.

Проверка первичных данных проверки, предоставленных поставщиком (см. 3-2-3). Метод проверен с использованием панели тестируемых микроорганизмов, приведенной в соответствующем разделе фармакопеи. Альтернативный метод должен применяться в соответствии с определенной процедурой поставщика, без образцов которые должны быть изучены под ответственность пользователя и должен демонстрировать сопоставимые результаты, которые характеризуются в модельной системе, используемой поставщиком.

Проверка для назначения (например, тестирование на стерильность, общее количество аэробных микроорганизмов (ТАМС)/общее количество дрожжей/плесени (ТУМС) и т. д.).

Там где это применимо, должны быть рассмотрены следующие пункты:

- совместимость реакции с образцом препарата, который пользователь обычно выполняет для тестирования продукта (метод тестирования пригодности);
- предел и диапазон обнаружения метода с учетом размера образца и доступности образца;
- конкретная реакция на влияние ингредиентов продукта;
- линейность отклика относительно типов анализируемых образцов;
- тщательность и точность ответа в отношении типов анализируемых образцов.

Критерии приемлемости для метода должны быть определены как функция приложения и данных валидации.

### 3-3. ВИДЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Валидация микробиологического метода - это процесс, где экспериментально установленный пользователем рабочие характеристики метода соответствуют требованиям предполагаемого применения. Поскольку микробиологические тесты имеют 3 основных применения (качественное, количественное и идентификационное), требуется 3 отдельных набора критериев валидации. Эти критерии описаны ниже и суммированы в таблице 5.1.6.-2.

Таблица 5.1.6.-2

Критерии валидации для качественных, количественных и идентификационных испытаний

Критерий	Качественный испытания	Количественный испытания	Идентификационный испытания
Правильность	+	+	+
Прецизионность	-	+	-
Специфичность	+	+	+
Предел количественного определения	+	-	-

Количественный предел	-	+	-
Линейность	-	+	-
Диапазон	-	+	-
Устойчивость	+	+	+
Испытание на пригодность	+	+	-
Испытание на эквивалентность	+	+	-

(1) Выполнение теста на точность альтернативного метода по отношению к фармакопейному методу может использоваться вместо валидации предела обнаружения теста.

(2) Может потребоваться в некоторых случаях.

#### 3-3-1. Проверка альтернативных качественных испытаний на наличие или отсутствие микроорганизмов

##### 3-3-1-1. Специфичность

Специфичность альтернативного качественного метода это его способность обнаруживать только требуемые микроорганизмы, то есть не дает ложноположительных результатов. Это можно продемонстрировать с помощью панели соответствующих микроорганизмов. Там, где это уместно для целей испытания, во время проверки используются смеси микроорганизмов. Что касается качественных методов, которые основаны на росте для демонстрации присутствия или отсутствия микроорганизмов, конкретная проблема адекватно рассматривается путем демонстрации свойств среды, способствующих росту. Для тех методов, которые не требуют роста в качестве индикатора микробного присутствия, данная спецификация гарантирует, что посторонние вещества в тестовой системе не мешают испытанию.

##### 3-3-1-2. Предел обнаружения

Предел обнаружения альтернативного качественного метода - это наименьшее количество микроорганизмов в образце, которое может быть обнаружено в указанных аналитических условиях. Микробиологический предельный тест определяет наличие или отсутствие микроорганизмов в определенном количестве исследуемого образца. Благодаря характеру микробиологических тестов предел обнаружения отражает количество микроорганизмов, присутствующих в исходном образце перед любыми этапами разбавления или инкубации. Предел обнаружения альтернативного метода не должен быть больше, чем у фармакопейного метода.

Важно, что предел обнаружения определяется с помощью достаточного количества повторов, а также ряд независимых определений.

##### 3-3-1-3. Устойчивость

Устойчивость альтернативного качественного метода является мерой его способности оставаться незатронутой небольшими, но преднамеренными изменениями параметров метода (например, инкубационного периода или диапазона температуры инкубации). Устойчивость является параметром валидации и лучше всего подходит для определения методов поставщика. Тем не менее, если пользователь изменяет критические параметры, любое влияние на устойчивость должно быть оценено. Устойчивость качественного метода оценивается по его способности обнаруживать тестируемые микроорганизмы после преднамеренных изменений параметров метода.

#### 3-3-1-4. Испытание на пригодность

Альтернативный метод должен применяться в соответствии с указанной процедурой и с образцами, подлежащими анализу, под ответственность пользователя. Должно быть доказано, что тестовый образец не влияет на способность системы обнаруживать или восстанавливать микробов. Конкретные вопросы, на которые следует обратить внимание:

- способность теста обнаруживать микроорганизмы в присутствии образца матрицы;
- проверка того, не влияет ли матрица образца на альтернативную систему (например, фоновый сигнал или ингибирование химических реакций).

Критерии приемлемости для метода рутинного использования нужно будет определить в зависимости от приложения и данной валидации.

#### 3-3-1-5. Испытание на эквивалентность

Проверка эквивалентности 2-х качественных методов может проводиться непосредственно по параметрам валидации. Этот подход требует адекватного эксперимента сравнения при низких уровнях инокуляции (например, менее 5 КОЕ) с достаточным количеством повторов для соответствующих штаммов тестируемых микроорганизмов. В качестве альтернативы, а в некоторых случаях дополнительно, может быть проведено тестирование на эквивалентность путем параллельного тестирования предварительно определенного числа образцов или в течение предварительно определенного периода времени. Это параллельное тестирование может быть обосновано на основе оценки риска. Альтернативный метод должен дать возможность однозначного решения относительно того, будет ли достигнуто соответствие стандартам монографий, если будет использован официальный метод.

### 3-3-2. Проверка альтернативных количественных тестов для подсчета микроорганизмов

#### 3-3-2-1. Правильность

Правильность альтернативного количественного метода - это близость результатов испытаний, полученных альтернативным методом, к результатам, полученным фармакопейным методом. Точность должна быть продемонстрирована во всем практическом диапазоне теста. С учетом статистического анализа обычно выражается в процентах восстановления микроорганизмов и определяют как отношение альтернативного метода к фармакопейному методу.

Правильность может быть продемонстрирована путем приготовления и испытания суспензии микроорганизмов на верхнем исследуемом диапазоне и последовательного разбавления до нижнего диапазона. Например, если альтернативный метод предназначен для замены метода подсчета фармакопейной пластинки для подсчета жизнеспособных, то разумный диапазон может составлять  $10^0$ - $10^6$  КОЕ/мл. Если вместо этого он заменяет метод MPN, можно использовать гораздо более узкий диапазон. По крайней мере, 1 суспензия для каждого разведения тестируемого микроорганизма должна быть проанализирована.

Альтернативный метод должен показать восстановление, по меньшей мере столько же микроорганизмов, как фармакопейный способ с использованием соответствующего статистического анализа.

Протокол, используемый для проверки линейности метода (см. 3-3-2-5), также может использоваться для проверки точности.

Суспензии микроорганизмов, приготовленные для альтернативного метода, подсчитывают одновременно с использованием фармакопейного метода.

#### 3-3-2-2. Прецизионность

Прецизионность альтернативного количественного метода – это степень соответствия между отдельными результатами испытаний, когда процедура применяется повторно для многократного отбора проб гомогенных суспензий микроорганизмов в предписанных условиях. Прецизионность должна быть разделена на повторяемость и промежуточную прецизионность при нормальных или обычных условиях эксплуатации. Повторяемость (также называемая внутрипроцессной изменчивостью) относится к использованию микробиологического метода с одним и тем же образцом (дубликатом) в одной и той же лаборатории, в течение короткого периода времени с тем же аналитиком и тем же оборудованием. Это дает колебание метода. Промежуточная прецизионность (включает вариабельность между циклами и изменчивость внутри серии) относится к использованию микробиологического метода, применяемого к разным пробным препаратам тестируемого продукта в одной и той же лаборатории с разными аналитиками, оборудованием и/или в разные дни. Это дает максимальную вариабельность метода. Прецизионность микробиологического метода обычно выражается как стандартное отклонение или относительное стандартное отклонение (коэффициент вариации). По крайней мере, анализируется 1 суспензия в срединном диапазоне. Количество повторов выбирается таким образом, чтобы весь тест мог быть проведен во время одного и того же рабочей сессии, то есть при одинаковых рабочих условиях и без каких-либо изменений в суспензии микроорганизмов. Для промежуточной прецизионности, другие рабочие сессии затем проводят в условиях максимальной изменчивости (различных реагентов, операторов и/или дней, и т.д.). Рассчитываются колебания результатов, наблюдаемых в каждом из рабочих сессий. Если колебания однообразны, то надо подсчитать колебания повторяемости. Рассчитывается межгрупповое колебание результатов, и результирующее колебание с промежуточной прецизионностью дается как сумма колебаний повторяемости и межгруппового колебания. Затем рассчитывается коэффициент вариации. Альтернативные методы должны демонстрировать точность, сопоставимую с фармакопейными методами.

#### 3-3-2-3. Специфичность

Специфичность альтернативного количественного метода - это его способность количественно определять только требуемые микроорганизмы, то есть он не дает ложноположительных результатов. Это может быть продемонстрировано с использованием панели соответствующих микроорганизмов. Там, где это уместно для целей испытания, во время проверки используются смеси микроорганизмов. Для тех методов, которые не требуют роста в качестве индикатора микробного присутствия, данная спецификация гарантирует, что посторонние вещества в тестовой системе не мешают испытаниям.

#### 3-3-2-4. Предел количественного определения



Предел количественного определения альтернативного количественного метода - это наименьшее количество КОЕ в образце, которое можно количественно определить с подходящей точностью и достоверностью. Важно, чтобы предел количественного определения определялся по количеству повторности. Результаты исследований линейности и точности также могут быть использованы. В этом случае самой низкой концентрацией в линейном диапазоне считается предел количественного определения метода. Предел количественного определения альтернативного метода не должен быть больше, чем у фармакопейного метода.

### 3-3-2-5. Линейность

Линейность альтернативного количественного метода - это его способность (в заданном диапазоне) давать результаты, которые пропорциональны концентрации микроорганизмов, присутствующих в образце. Линейность должна быть определена в разумных пределах (например,  $10^0$ - $10^6$  КОЕ/мл), чтобы соответствовать цели альтернативного метода. Один из подходов заключается в выборе разных концентраций каждого тестируемого микроорганизма и тестировании нескольких повторности. Для каждой концентрации выбирается соответствующее количество повторов, чтобы подтвердить линейность. Количество повторов выбирается таким образом, чтобы весь тест мог быть выполнен в течение одного рабочего сессии. После проверки однородности колебаний результатов, полученных для каждой концентрации, рассчитывают линию регрессии. Линейность демонстрируется, если предполагаемый уклон является значительным и если критерий отклонения от линейности не имеет значения (см. общий раздел 5.3).

### 3-3-2-6. Диапазон

Диапазон альтернативного количественного метода - это интервал между верхним и нижним уровнями микроорганизмов, который определяется из соответствующих исследований прецизионности, точности и линейности с использованием специального метода; это зависит от предполагаемого применения.

### 3-3-2-7. Устойчивость

Устойчивость альтернативного количественного метода является мерой его способности оставаться незатронутой небольшими, но преднамеренными изменениями параметров метода (например, инкубационного периода или диапазона температуры инкубации). Устойчивость - это параметр валидации, который лучше всего подходит для определения поставщиком метода. Тем не менее, если пользователь изменяет критические параметры, то эффективность устойчивости должна быть оценена. Устойчивость альтернативного количественного метода оценивается по его способности точно перечислять тестируемые микроорганизмы после преднамеренных изменений параметров метода.

### 3-3-2-8. Испытание на пригодность

Альтернативный метод должен применяться в соответствии с указанной процедурой и с образцами, подлежащими анализу, под ответственность пользователя. Должно быть показано, что тестовый образец не влияет на счетную емкость системы или микробное

восстановление. Конкретные вопросы, на которые следует обратить внимание:

- способность на испытание обнаруживать микроорганизмы в присутствии образца матрицы;
- проверка того, не влияет ли матрица образца на альтернативную систему (например, фоновый сигнал или ингибирование химических реакций).

Критерии приемственности для метода определяются как функция приложения и данных валидации.

### 3-3-2-9. Испытание на эквивалентность

Проверка эквивалентности 2-х количественных методов может проводиться непосредственно по параметрам валидации. Этот подход требует адекватного эксперимента сравнения при низких уровнях инокуляции (например, менее 5 КОЕ) с достаточным количеством повторов для соответствующих штаммов тестируемых микроорганизмов. В качестве альтернативы, а в некоторых случаях дополнительно может быть проведено испытание на эквивалентность путем параллельного тестирования предопределенного числа образцов или в течение предопределенного периода времени. Это параллельное испытание может быть обосновано на основе оценки риска.

Если результат альтернативного метода может быть выражен как количество КОЕ на вес или на объем, статистический анализ результатов должен продемонстрировать, что результаты альтернативного метода позволяют однозначно принять решение о том, будет ли достигнуто соответствие стандартам монографий, если будет использован официальный метод.

Если результат альтернативного метода не может быть выражен в виде числа КОЕ, испытание эквивалентности выполняется с использованием подходящих параметров, после чего проводится статистический анализ, чтобы продемонстрировать, что результаты альтернативного метода позволяют однозначно принять решение о том, будет ли соблюдено соответствие стандартам монографий, если будет использован официальный метод.

### 3-3-3. Валидация альтернативных идентификационных испытаний

Существует большое количество доказательств того, что различные методы значительно различаются по своей способности идентифицировать микроорганизмы. Следует признать, что метод идентификации должен быть внутренне непротиворечивым, но может отличаться от других в своей идентификации микроорганизмов.

#### 3-3-3-1. Правильность

Правильность альтернативного идентификационного метода заключается в его способности идентифицировать желаемый микроорганизм до требуемого таксономического уровня. Это должно быть продемонстрировано с использованием хорошо охарактеризованных стандартных микроорганизмов, например, тип штаммов. Правильность метода идентификации обычно выражается как число правильных идентификаций, деленное на общее количество идентификаций.

#### 3-3-3-2. Специфичность

Специфичность альтернативного метода идентификации заключается в его способности отличать микроорганизмы, фактически присутствующие, от мешающих факторов, которые вызывают ложные результаты

идентификации. К таким факторам относятся химические вещества и смеси микроорганизмов, которые заставляют тест идентифицировать микроорганизмы, фактически не присутствующие в образце материала (например, присутствие смесей материала ДНК из 2 микроорганизмов в тесте секвенирования, приводящем к ложной идентификации третьего микроорганизма).

### 3-3-3-3. Устойчивость

Устойчивость альтернативного метода идентификации является мерой его способности оставаться незатронутой небольшими, но преднамеренными изменениями параметров метода (например, инкубационного периода или температурного диапазона инкубации). Устойчивость – это параметр валидации, который лучше всего подходит для определения поставщиком метода. Тем не менее, если пользователь изменяет критические параметры, то эффективность устойчивости должна быть оценена. Устойчивость метода идентификации определяется его способностью правильно идентифицировать тестируемые микроорганизмы после преднамеренных изменений параметров метода.

03/2021:50107

## 5.1.7. ВИРУСНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

В данном разделе представлены общие требования относительно вирусной безопасности лекарственных препаратов, производство которых предусматривает использование материалов человеческого или животного происхождения. Поскольку вирусная безопасность является комплексной проблемой, очень важно проводить оценку риска. Требования, предъявляемые к определенному лекарственному средству, устанавливаются компетентным уполномоченным органом. При существовании риска вирусной контаминации применяются соответствующие дополнительные меры по обеспечению вирусной безопасности лекарственных препаратов, включающие:

- выбор источника материалов и испытание на наличие посторонних агентов;
- проверку способности производственного процесса удалять и/или инактивировать вирусы;
- испытания на вирусную контаминацию на соответствующих стадиях производства.

При необходимости используется одна или более валидированных процедур по удалению или инактивации вирусов.

Дополнительные подробные рекомендации по вирусной безопасности, включая валидационные исследования, представлены, в частности, в *Рекомендациях по вирусным валидационным исследованиям: план, значение и оценка исследований по валидации процедур инактивации и удаление вирусов (CPMP/BWP/268/95)* Комитета по патентованным лекарственным препаратам и *Руководства ICH Q5A: Оценка вирусной безопасности биотехнологических продуктов, полученных с использованием линий клеток человека или животного происхождения* (включая любые последующие пересмотренные издания этих документов).

### Оценка риска

Оценка риска относительно вирусной безопасности проводится, когда материалы человеческого или животного происхождения используются в качестве компо-

нентов лекарственных препаратов или в производстве действующих веществ, вспомогательных веществ или лекарственных препаратов.

Принципиально, оценка риска заключается в рассмотрении различных факторов, которые могут влиять на потенциальный уровень инфекционных агентов в лекарственном препарате и факторов, связанных с применением лекарственного препарата, которые определяют или влияют на вирусный риск для пациентов.

Оценка риска включает рассмотрение соответствующих факторов, например:

- происхождение видов;
- происхождение органов, тканей, жидкостей;
- потенциальные посторонние агенты в связи с происхождением исходного материала и историей донора (-ов), желательного включая эпидемиологические данные;
- потенциальные посторонние агенты, связанные с производственным процессом (например, риск от используемых в процессе производства материалов);
- инфицирующая способность и патогенность потенциальных посторонних агентов для потребителей лекарственного препарата с учетом пути его введения;
- количество материала, используемого для производства одной дозы лекарственного препарата;
- проводившийся контроль донора (-ов), исходные материалы, процесса производства и готового препарата;
- производственный процесс и его способность к удалению и/или инактивированию вирусов.

Оценка риска может основываться на оценке условий производства, если они включают стадии инактивации вирусов в жестких условиях (например, для желатина и др. и продуктов, стерилизуемых на конечной стадии с помощью горячего пара или сухого воздуха, как описано в общих испытаниях на стерильность (5.1)).

03/2021:50108

## 5.1.8. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ И ЭКСТРАКТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИХ ПРИГОТОВЛЕНИЯ

В данном разделе приведены рекомендуемые критерии приемлемости микробиологической чистоты как для лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья, так и экстрактов, используемых для их приготовления.

Микробиологическое исследование нестерильных препаратов проводится в соответствии с методами, приведенными в общих разделах 2.6.12, 2.6.13 и 2.6.31. Критерии приемлемости, основанные на общем количестве аэробных микроорганизмов (ТАМС) и общем количестве дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС), приведены далее.

Критерии приемлемости основаны на индивидуальных результатах или на среднем результатов подсчета параллельных испытаний в случае, когда выполняется подсчет повторностей (например, прямые чашечные методы).

Перечень определенных микроорганизмов, для которых установлены критерии приемлемости, представлен ниже. Данный перечень не является исчерпывающим и для индивидуального препарата может потребоваться испытание на другие микроорганизмы в зависимости от природы исходных материалов, производственного процесса и предполагаемого использования.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**А. Лекарственные препараты из лекарственного растительного сырья, содержащие лекарственное растительное сырье, с или без вспомогательных веществ, предназначенные для приготовления настоев и отваров с использованием кипящей воды (например, растительные чаи, с или без добавления ароматизаторов)**

ТАМС (2.6.12)	Критерий приемлемости: $10^7$ КОЕ/г Максимально приемлемое число: 50 000 000 КОЕ/г
ТУМС (2.6.12)	Критерий приемлемости: $10^5$ КОЕ/г Максимально приемлемое число: 500 000 КОЕ/г
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Критерий приемлемости: $10^3$ КОЕ/г
<i>Salmonella</i> (2.6.31)	Отсутствие (25 г)

**В. Лекарственные препараты из лекарственного растительного сырья, содержащие, например, экстракты и/или лекарственное растительное сырье, с или без вспомогательных веществ, в случае, когда метод производства (например, экстракция) или когда, в случае лекарственного растительного сырья, соответствующая предварительная обработка уменьшает уровень содержания микроорганизмов ниже уровней, установленных для этой категории.**

ТАМС (2.6.12)	Критерий приемлемости: $10^4$ КОЕ/г или КОЕ/мл Максимально приемлемое число: 50 000 КОЕ/г или КОЕ/мл
ТУМС (2.6.12)	Критерий приемлемости: $10^2$ : КОЕ/г или КОЕ/мл Максимально приемлемое число: 500 КОЕ/г или КОЕ/мл
Грамм-отрицательные бактерии, устойчивые к желчи (2.6.31)	Критерий приемлемости: $10^2$ КОЕ/г или КОЕ/мл
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Отсутствие (1 г или 1 мл)
<i>Salmonella</i> (2.6.31)	Отсутствие (25 г или 25 мл)

**С. Лекарственные препараты из лекарственного растительного сырья, содержащие, например, экстракты и/или лекарственное растительное сырье, с или без вспомогательных веществ, в случае, когда может быть доказано, что метод производства (например, экстракция слабо концентрированным этанолом или водой, которая не доводится до кипения, или имеет низкую температуру концентрирования) или когда, в случае лекарственного растительного сырья, соответствующая предварительная обработка не снижает уровень содержания микроорганизмов до уровня критериев и В.**

ТАМС (2.6.12)	Критерий приемлемости: $10^5$ КОЕ/г или КОЕ/мл Максимально приемлемое число: 500 000 КОЕ/г или КОЕ/мл
ТУМС (2.6.12)	Критерий приемлемости: $10^4$ КОЕ/г или КОЕ/мл Максимально приемлемое число: 50 000 КОЕ/г или КОЕ/мл
Грамм-отрицательные бактерии, устойчивые к желчи (2.6.31)	Критерий приемлемости: $10^4$ КОЕ/г или КОЕ/мл
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Отсутствие (1 г или 1 мл)
<i>Salmonella</i> (2.6.31)	Отсутствие (25 г или 25 мл)

#### ЭКСТРАКТЫ

Экстракты должны соответствовать критериям приемлемости для категории В лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья. Однако, если доказано, что производственный метод не позволит снизить уровень микроорганизмов в достаточной мере для достижения критериев категории В, экстракты должны соответствовать требованиям категории С лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья.

Рекомендованные критерии приемлемости применимы к экстрактам, которые предназначены для производства лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья для приема внутрь. Для экстрактов, которые предназначены для производства лекарственных препаратов для введения другими путями, могут потребоваться более строгие критерии приемлемости в зависимости от предполагаемых путей введения (5.1.4).

Считается, что некоторые лекарственные препараты из лекарственного растительного сырья и экстракты, используемые для их приготовления не могут соответствовать критериям, приведенным выше в разделах А, В или С для ТАМС, ТУМС и граммотрицательных бактерий, устойчивых к желчи, из-за типичного уровня микробной контаминации. Менее строгие критерии приемлемости могут применяться на основе оценки риска, которая учитывает качественную и количественную характеристику бионагрузки и предполагаемую область применения такого лекарственного препарата или экстракта.

Если было доказано, что ни одно из описанных в Фармакопее испытаний не позволяет проводить достоверный подсчет микроорганизмов на установленном уровне, используется валидированная методика с пределом обнаружения наиболее близким установленному критерию приемлемости.

03/2021:50109

#### 5.1.9. РУКОВОДСТВО ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЯ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ

Целью испытания на стерильность (2.6. 1), как и всех фармакопейных испытаний, является обеспечение независимого контролера-аналитика способами подтверждения соответствия испытываемого материала требованиям

Государственной фармакопеи. Производитель не обязан проводить такие испытания и имеет право использовать модифицированные или альтернативные методики взамен описанных, если он уверен, что при проведении испытания с помощью официальной методики данный материал будет отвечать требованиям Государственной фармакопеи.

#### МЕРЫ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ

Асептические условия для проведения испытания могут быть достигнуты путем использования, например, бокса класса А с ламинированным потоком воздуха, расположенного в чистой комнате класса В, или изолятора.

#### РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Уровень гарантии стерильности, обеспеченный удовлетворительным результатом испытания на стерильность (отсутствие контаминированных единиц в образце), применительно к качеству серии зависит от однородности серии, условий производства и эффективности утвержденной схемы отбора образцов. Поэтому в контексте данного раздела под серией понимается однородное множество герметичных контейнеров, произведенных в одинаковых условиях с одинаковым риском контаминации для каждой единицы, включенной в это множество.

В случае препаратов, стерилизуемых на конечной стадии производства, физические доказательства эффективной обработки серии в процессе стерилизации, биологически обоснованные и автоматически зарегистрированные, являются более значимой гарантией, чем испытание на стерильность. Условия, при которых выпуск по параметрам может рассматриваться приемлемым, описываются в общем разделе 5.1.1. *Методы получения стерильных продуктов*. Для оценки процесса асептического производства могут использоваться испытания с розливом питательных сред. Помимо этого испытание на стерильность является единственным аналитическим методом гарантии стерильности препаратов, изготовленных в асептических условиях и более того, единственным аналитическим методом, пригодным для компетентных уполномоченных органов, которые должны исследовать образец препарата на стерильность.

Вероятность обнаружения микроорганизмов с помощью испытания на стерильность увеличивается с увеличением их количества в испытуемом образце и варьирует в зависимости от способности к росту присутствующих микроорганизмов. Вероятность обнаружения микроорганизмов при очень низком уровне содержания является минимальной, даже когда наблюдается однородность серии. Интерпретация результатов испытания на стерильность основывается на предположении, что при испытании содержимого любого контейнера в испытуемой серии будет получен одинаковый результат. Так как каждый контейнер не может быть исследован, должен быть утвержден соответствующий план отбора образцов. В случае асептического производства рекомендуется исследовать образцы, расфасованные в начале и конце серии и после значительного вмешательства.

#### НАБЛЮДЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Традиционные микробиологические/биохимические методики обычно обеспечивают проведение идентификации микроорганизмов, восстановленных в испытании на стерильность. Однако если производитель желает использовать условия (d) в качестве исключительного критерия достоверности испытания на стерильность, может потребоваться использование чувствительных методик типирования для доказательства того, что микроорганизм, изолированный из испытуемого препарата, идентичен микроорганизму, изолированному из использованных в испытании материалов и/или среды рабочей зоны. Несмотря на то, что стандартные микробиологические/биохимические методики идентификации могут доказать не идентичность 2 изолятов, эти методы могут быть недостаточно чувствительны или недостаточно надежны для обеспечения неоспоримого доказательства того, что 2 изолята имеют общее происхождение. Более чувствительные испытания, например, молекулярное типирование с гомологичной РНК/ДНК, могут быть необходимы для доказательства того, что обнаруженные микроорганизмы являются клонами и имеют общее происхождение.

03/2021:50110

#### 5.1.10. РУКОВОДСТВО ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЯ НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ

##### 1. ВВЕДЕНИЕ

Эндоотоксины грамотрицательных бактерий являются наиболее общей причиной токсических реакций, возникающих вследствие контаминации лекарственных препаратов пирогенными веществами. Их пирогенная активность является более высокой, чем у большинства других пирогенных веществ. Эти эндоотоксины являются липополисахаридами. Несмотря на наличие незначительного количества пирогенных веществ с другим строением, заключение обычно основано на предположении, что отсутствие бактериальных эндотоксинов в препарате предполагает отсутствие пирогенных компонентов, если присутствие пирогенных веществ, отличных от эндотоксинов, можно исключить. Испытание активации моноцитов (2.6.30) является подходящим методом для исключения присутствия не эндотоксиновых пирогенов в веществах или продуктах.

Присутствие эндотоксинов в субстанции или препарате может маскироваться факторами, мешающими реакции между эндотоксинами и лизатом амёбоцитов. Кроме того, способность обнаруживать эндотоксинов может зависеть от условий хранения или времени хранения. Поэтому аналитик, желающий заменить испытание на пирогенность на кролика, проведение которого предусмотрено фармакопейной статьей, на испытание на бактериальные эндоотоксины, обязан доказать возможность проведения достоверного испытания рассматриваемого продукта; при этом может быть привести к необходимости выполнения процедуры удаления помех.

Как указано в испытании на бактериальные эндоотоксины (2.6.14), должна быть получена информация о двух важных условиях перед тем, как испытание на образце может считаться достоверным:

– Пригодность используемого материала для испытания должна быть установлена.

– Отсутствие эндотоксинов в воде для испытания на бактериальные эндотоксины (ВЕТ) и в других реактивах должно быть подтверждено, а чувствительность лизата амебоцитов должна быть проверена с целью подтверждения чувствительности, заявленной производителем.

– Поскольку испытуемый продукт может мешать испытанию, определяется чувствительность лизата амебоцитов в присутствии и отсутствии испытуемого продукта. Не должно быть значительной разницы между двумя полученными значениями чувствительности.

В разделе 2.6.14. *Бактериальные эндотоксины* описаны способы удаления мешающих факторов; после их использования должно проводиться другое испытание с целью подтверждения нейтрализации или удаления мешающих факторов.

В данном общем разделе приводятся объяснения причин установления требований испытания на бактериальные эндотоксины, а также разъяснения по учету и оценке результатов.

Замена испытание на кроличьи пирогены, необходимого в фармакопейной монографии, тестом на лизат амебоцитов или другими методами, такими как тест на активацию моноцитов или испытание с использованием реагента рекомбинантного фактора С в качестве замены лизата амебоцитов, представляет собой использование альтернативного метода анализа и следовательно, требует демонстрации того, что метод подходит для данного вещества или продукта и дает результат, согласующийся с результатом, полученным с помощью предписанного метода, как описано в общих уведомлениях (см. также раздел 12).

## 2. МЕТОД И КРИТЕРИИ ПРИЕМКИ

### 2-1. МЕТОДЫ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

В результате реакции эндотоксинов с лизатом амебоцитов может происходить помутнение реакционной смеси, выпадение осадка или формирование плотного геля (гель-тромб). В качестве критерия оценки первого типа испытания на бактериальные эндотоксины в Фармакопее использовался только гель-тромб тест. Преимуществами данного метода являлись простота принятия решения о положительном или отрицательном результате испытания для конкретного препарата на основании отсутствия или присутствия гель-тромба, видимого невооруженным глазом. Количественные методы, описанные как методы С, D, E и F, были разработаны позже: эти методы требуют приборного оснащения, однако их проще автоматизировать для регулярного исследования большого числа образцов одного препарата.

Эндотоксины могут адсорбироваться на поверхности пробирок и пипеток, изготовленных из определенных типов пластика или стекла. Мешающее воздействие может проявиться вследствие выделения веществ из пластиковых материалов. Следовательно, используемые материалы должны проверяться.

### 2-2. ПРЕДЕЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭНДОТОКСИНА

Решение об использовании испытания на бактериальные эндотоксины в качестве испытания на предельное содержание, во-первых, подразумевает, что для испытуемого препарата должно быть установлено предельное содержание бактериальных эндотоксинов, а, во-вторых,

что целью испытания является определение того, является ли концентрация эндотоксинов в испытуемом препарате ниже или выше данного предела. Количественные методы С, D, E и F дают возможность определять концентрацию эндотоксинов в испытуемом образце, но для соответствия Фармакопее и при повседневном контроле качества главный вопрос – превышает ли эта концентрация допустимый предел или нет. Доза исследуемого вещества или продукта должна учитываться при установлении предельной концентрации эндотоксина: этот предел устанавливается таким образом, чтобы до тех пор, пока концентрация эндотоксина в субстанции или препарате остается ниже этого предела, даже максимальной терапевтической дозы в течение 1 часа, содержание в ней эндотоксинов не достаточно для возникновения токсической реакции.

Если концентрация эндотоксина в субстанции или препарате точно соответствует предельному значению, происходит образование геля, как и в случае, когда концентрация эндотоксина намного выше и препарат не выдерживает испытание, потому что принцип испытания «все или ничего» делает невозможным установление различий между концентрацией, точно соответствующей предельному содержанию эндотоксинов и более высокой концентрацией. Только в случае отсутствия гель-тромба аналитик сделать заключение о том, что концентрация эндотоксина ниже предел эндотоксина.

Для продуктов в твердом состоянии данное предельное содержание эндотоксина на единицу массы или Международную Единицу (МЕ) продукта должно быть переведено в концентрацию эндотоксина на миллилитр испытуемого раствора, поскольку данное испытание может проводиться на растворе. Препараты, уже существующие в жидком состоянии (таких, как инфузионные растворы), обсуждаются далее.

### 2-3. ВЫЧИСЛЕНИЕ ПРЕДЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОТОКСИНОВ

Предельное содержание эндотоксинов для действующих веществ, предназначенных для парентерального введения, определяется на основе дозы по формуле:

$$\frac{K}{M}$$

$K$  = пороговая пирогенная доза эндотоксина на килограмм массы тела;

$M$  = максимально рекомендованная разовая доза препарата на килограмм массы тела.

В случае введения продукта через частые интервалы или постоянно инфузионно,  $M$  – это максимальная общая доза, введенная в течение одного часа.

Предельное содержание эндотоксинов зависит от препарата и пути его введения и указывается в фармакопейной статье. Значения для  $K$  приведены в Таблице 5.1.10.-1.

Для других путей введения критерий приемлемости для бактериальных эндотоксинов обычно определяется на основании результатов, полученных в процессе разработки препарата.

Таблица. 5.1.10.-1

Путь введения	$K$
---------------	-----

Внутривенный	5.0 (МЕ эндотоксина на килограмм массы тела)
Внутривенный, для радиофармацевтических препаратов	2.5 (МЕ эндотоксина на килограмм массы тела)
Инtrateкальный	0.2 (МЕ эндотоксина на килограмм массы тела)
Парентеральные препараты вводят на квадратный метр поверхности тела.	100 МЕ/м <sup>2</sup>

#### 2-4. РАССМОТРЕНИЕ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПРЕДЕЛА ЭНДОТОКСИНА ДЛЯ КОНКРЕТНОГО СУБСТАНЦИИ ИЛИ ПРЕПАРАТЕ

Предельное содержание эндотоксина для субстанции или препарата устанавливается с учетом следующих аспектов.

**Расчетный предел эндотоксина.** Предел эндотоксина рассчитывается, как описано в разделе 2-3. Это представляет собой предел безопасности, который нельзя превышать, если продукт вводится людям.

**Ограничение лимита в отдельной субстанции монографии.** Предел, указанный в отдельной монографии вещества, часто отражает то, что достижимо в контролируемой производственной среде. Следовательно, предел, установленный в монографии, может быть ниже, чем расчетный предел эндотоксина. Однако изготовитель может указать предельное содержание вещества, который является более точный, чем указано в монографии.

**Возможность процесса.** Способность процесса, чтобы уменьшить или удалить бактериальные эндотоксины в процессе производства может привести к снижению пределов эндотоксина для специфичных процессов.

**Дополнительные требования к безопасности.** Меры предосторожности принимаются во внимание популяции пациентов (например, педиатрии, недоедает или кахексии больных и т. д.), специфичные местные требования (например, страна, которая пожелает работать с более низкой средней массой человека 60 кг вместо 70 кг, часто работающее в Европе) или любые дополнительные пределы безопасности, запрошенные компетентным органом.

**Формулировка продукта.** Должны предельно учитывать любую теоретическую бактериальную нагрузку эндотоксина, вносимую любыми другими компонентами, используемыми для восстановления и/или разбавления продукта (например, водой для инъекций) или вводимыми исходными материалами и/или сырьем.

#### 2-5. МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМОГО РАЗВЕДЕНИЯ

Какое разведение препарата должно использоваться в испытании для получения максимальной уверенности в том, что отрицательный результат означает, что концентрация эндотоксинов в препарате ниже предельного содержания эндотоксинов и что положительный результат означает, что ЛАЛ-реактив обнаружил концентрацию эндотоксинов равную или выше предельного содержания эндотоксинов. Это разведение зависит от предельного содержания эндотоксинов и от чувствительности ЛАЛ-реактива. Оно называется Максимальное допустимое разведение (MVD). Его значение может быть вычислено по формуле:

$$\frac{\text{Предельное содержание эндотоксина} \times \text{концентрация испытуемого раствора}}{\lambda}$$

#### Концентрация испытуемого раствора:

– в мг/мл, если предельное содержание эндотоксинов выражено в массовых единицах (МЕ/мг),

– в Ед/мл, если предельное содержание эндотоксинов выражено в пересчете на единицу биологической активности (МЕ/Ед)

– в мл/мл, если предельное содержание эндотоксинов выражено в объемных единицах (МЕ/мл).

$\lambda$  = чувствительность лизата амёбоцитов в методике гель-тромб-теста (МЕ/мл), указанная на этикетке или минимальная концентрация, определённая по стандартной кривой в турбидиметрических или хромогенных методиках.

Если значение MVD не является целым числом, для повседневного использования может использоваться подходящее целое число, меньшее, чем MVD, (которое означает приготовление раствора препарата, менее разведенного, чем MVD). В этом случае отрицательный результат показывает, что концентрация эндотоксинов в препарате находится ниже предельного содержания. Тем не менее, когда концентрация эндотоксина в препарате в таком испытании меньше предельного содержания эндотоксинов, но вполне достаточна при реакции с ЛАЛ-реактивом вызывать образование геля, то может быть получен положительный результат. Кроме того, если испытание с этой «пригодной» степенью разведения даёт положительный результат, продукт должен быть разведён до MVD, а испытание должно быть повторено. В любом случае сомнения или спорного результат должно быть использовано MVD.

Этот факт подчёркивает важность подтверждения чувствительности ЛАЛ-реактива (лизат).

#### Пример

Испытанию подлежит раствор фенитоина натрия концентрацией 50 мг/мл (предназначенный для внутривенного введения). Необходимо определить MVD согласно следующим значениям:

$M$  = максимальная терапевтическая доза для человека = 15 мг на килограмм массы тела;

$c$  = 50 мг/мл;

$K$  = 5 МЕ эндотоксина на килограмм массы тела;

$\lambda$  = 0,4 МЕ эндотоксина на миллилитр.

$$MVD = \frac{5 \times 50}{15} \times \frac{1}{0,4} = 41,67$$

Для повседневных испытаний этого продукта может быть допустимым развести 1 мл испытуемого раствора до 20 мл (MVD/2 округленный до следующего нижнего целого числа). Однако, если результат испытания положительный, аналитик должен развести 1 мл до 41,67 мл и повторить испытание. Разведение до 41,67 мл также необходимо, если испытание выполняется с целью урегулирования спорного вопроса.

### 3. ОЦЕНКА РИСКА

Как указано в разделе 1 из общем разделе, вывод, как правило, обоснован, что отсутствие бактериальных эндотоксинов в субстанции или препарате подразумевает отсутствие пирогенных компонентов, при условии, что присутствие не эндотоксиновых пирогенных веществ может быть исключено. Чтобы исключить присутствие не эндотоксиновых пирогенов в веществах или продуктах, рекомендуется использовать тест активации моно-

цитов (2.6.30) при выпуске или во время разработки производственного процесса; Если в производственный процесс вносятся какие-либо изменения, которые могут повлиять на качество продукта в отношении пирогенности, тест активации моноцитов повторяется. Примеры таких изменений включают использование различного сырья, другой производственной площадки и различных параметров процесса.

Решение об использовании теста на бактериальные эндотоксины в качестве единственного теста на пирогенность должно приниматься после тщательной оценки риска вещества или продукта, содержащего не эндотоксиновые пирогены. Оценка риска проводится с учетом любого фактора, который может привести к включению пирогенов, не обнаруженных в тесте на бактериальные эндотоксины. Приведенные ниже пункты составляют неисчерпывающий список факторов, которые следует учитывать при оценке риска.

**Производственный процесс** (химический синтез, ферментация, биотехнологический метод). Для продуктов ферментации следует учитывать систему экспрессии (прокариотическая, эукариотическая), а для системы экспрессии прокариот - грамположительные или грамотрицательные бактерии. Также исследуются компоненты питательных сред с учетом их происхождения (синтетические, животные, растительные).

**Бионагрузка.** Потенциальное присутствие грамположительных бактерий и грибов в качестве загрязнителей активного вещества, вспомогательных веществ или исходных материалов и сырья, используемых при производстве лекарственного средства и происхождение сырья (синтетического, животного, растительного) должны быть приняты во внимание.

Качество воды играет важную роль в общей оценке.

**Возможность последующего процесса.** Необходимо проверить, являются ли стадии удаления бактериального эндотоксина частью последующего процесса.

**Безопасность.** Целевая группа населения и пути введения (например, внутривенное, интратекальное) должны быть приняты во внимание при оценке риска.

**Стабильность обнаруживаемых эндотоксинов.** Следует учитывать, что на способность обнаруживать эндотоксины может влиять взаимодействие с определенными компонентами, условия хранения или время хранения, температура и обращение с испытуемым образцом. Процедуры, которые демонстрируют стабильность обнаруживаемого содержания эндотоксина, должны быть установлены для хранения, обработки и смешивания образцов.

#### 4. СТАНДАРТНЫЙ МАТЕРИАЛ

*Стандартный образец эндотоксина BRP* предназначен для использования в качестве эталонного препарата. Его количественное определение проводилось относительно Международного стандарта эндотоксина ВОЗ. Его активность выражается в Международных Единицах эндотоксина на ампулу. Международная Единица эндотоксина определяется как специфическая активность определённой массы Международного стандарта.

Для повседневных целей может использоваться другой стандартный образец, если его активность установлена по Международному стандарту эндотоксина или BRP и выражается в Международных Единицах эндотоксина.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** 1 Международная Единица (IU) эндотоксина соответствует 1 Единице эндотоксина (EU).

#### 5. ВОДА ДЛЯ ИСПЫТАНИЯ НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ (ВЕТ)

Вода для ВЕТ – это стерильная вода, в которой отсутствуют определяемые уровни эндотоксина. Обычно это коммерчески доступно и сертифицировано. В разделе 2.6.14. *Бактериальные эндотоксины* указано, что методы, за исключением метода тройной дистилляции, могут использоваться для приготовления воды для ВЕТ. Использование обратного осмоса давало неплохие результаты; некоторые аналитики предпочитают проводить процесс дистилляции более трёх раз. Вне зависимости от используемого метода полученный продукт должен быть свободен от поддающихся обнаружению эндотоксинов.

#### 6. ЗНАЧЕНИЕ pH СМЕСИ

В испытании на бактериальные эндотоксины оптимальное образование геля происходит в диапазоне значений pH от 6,0 до 8,0. Однако, прибавление ЛАЛ-реактива к образцу может приводить к понижению pH.

#### 7. ВАЛИДАЦИЯ ЛАЛ-РЕАКТИВА

Важно следовать инструкции производителя по приготовлению растворов ЛАЛ-реактива.

Факторы разведения конечной точки реакции, при которых получены положительные результаты, в методах А и В гель-тромб-теста преобразуются в логарифм. Преобразование обусловлено тем, что график распределения частот этих логарифмических значений обычно более согласуется с кривой нормального распределения, чем график самих факторов. Фактически они так подобны, что в качестве математической модели приемлемо использовать нормальное распределение и вычислять доверительный интервал с помощью критерия Стьюдента.

#### 8. ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ НА МЕШАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Испытание некоторых субстанции или препаратов на присутствие бактериальных эндотоксинов непосредственно не может быть проведено, так как они не смешиваются с реактивами, не могут быть доведены до pH от 6,0 до 8,0 или они ингибируют или усиливают ферментативную реакцию (например,  $\beta$ -D-глюканы).

Поэтому требуется провести предварительное испытание для проверки присутствия мешающих факторов; если они обнаружены, аналитик должен подтвердить эффективность процедуры их удаления и при применении этой процедуры любые присутствующие бактериальные эндотоксины не были удалены.

Цель предварительного испытания – проверка нулевой гипотезы о том, что чувствительность ЛАЛ-реактива в присутствии испытуемого субстанции или препарата значительно не отличается от чувствительности ЛАЛ-реактива в отсутствие препарата. В методах А и В используется простой критерий: нулевая гипотеза доказана, если чувствительность ЛАЛ-реактива в присутствии испытуемого препарата составляет не менее 0,5 и

не более удвоенной чувствительности самого реактива.

Испытание на мешающие факторы в методах А и В требует использования образца препарата, в котором отсутствуют эндотоксины в обнаруживаемой концентрации. Это представляет собой теоретическую проблему в случае испытания совершенно новых препаратов. Поэтому для количественных методов С, D, E и F был разработан другой подход.

Обратите внимание, что для методов D и E, в которых используется хромогенный пептид, требуются реагенты, отсутствующие в методах А, В, С и F, и следовательно, соответствие методов А, В, С или F требованиям, предъявляющим факторы помех, нельзя экстраполировать на метод D или метод E без дальнейших испытаний.

## 9. УДАЛЕНИЕ МЕШАЮЩИХ ФАКТОРОВ

Способы удаления мешающих факторов не должны увеличивать или уменьшать (например, путем адсорбции) количество эндотоксина в испытуемом субстанции или препарате. Корректным способом проверки эффективности выбранного способа является проведение испытаний образцов препарата, приготовленных методом добавок, то есть образцов, в которые добавлено известное количество эндотоксина, а затем проведено определение на его открываемость.

**Методы С и D.** Если природа анализируемого препарата обуславливает наличие мешающего действия, которое не может быть удалено классическими способами (например, разбавление или центрифугирование), возможно построение стандартной кривой с использованием субстанции или препарата такого же типа, не содержащим эндотоксинов, полученным путем соответствующей обработки или разведений. Затем испытание на эндотоксины проводится путем сравнения с этой стандартной кривой.

Установлено, что в большинстве случаев пригодно использование ультрафильтрации на ассиметричных мембранных фильтрах из триацетата целлюлозы. Фильтры должны быть должным образом валидированы, поскольку при определенных обстоятельствах производные целлюлозы ( $\beta$  - D - глюкозы) могут быть причиной ложноположительных результатов.

Другим вариантом удаления мешающих факторов является двухэтапная процедура, в которой 1) эндотоксин внутри мешающего образца фиксируется на твердой фазе, и 2) после удаления мешающего вещества (например, путем промывания) эндотоксин обнаруживается неизменным при подходящем условиях испытания.

## 10. НАЗНАЧЕНИЕ КОНТРОЛЕЙ

Контроль, приготовляемый с водой для ВЕТ и стандартным образцом эндотоксина в двукратной концентрации заявленной чувствительности ЛАЛ-реактива используется для подтверждения активности реактива во время и в условиях испытания (для метода А и В). Отрицательный контроль используется для подтверждения отсутствия в воде для ВЕТ эндотоксина в обнаруживаемой концентрации.

Положительный контроль, содержащий испытуемый препарат в концентрации, используемой в испытании, предназначен для подтверждения отсутствия мешающих факторов во время и в условиях испытания.

## 11. УЧЁТ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Минимальное количество бактериального эндотоксина, содержащегося в воде для ВЕТ или любом другом реактиве или материале, с которыми в процессе испытания может контактировать ЛАЛ-реактив, может не обнаруживаться, если оно ниже предела чувствительности ЛАЛ-реактива. Однако, эти следовые количества могут привести к увеличению количества бактериального эндотоксина в испытуемом растворе, до количеств немного выше предела чувствительности ЛАЛ-реактива и стать причиной положительной реакции. Риск возникновения такого нежелательного явления можно уменьшить путём испытания воды для ВЕТ и других реактивов и материалов с имеющимся наиболее чувствительным ЛАЛ-реактивом или таким реактивом, который, по крайней мере, более чувствителен, чем реактив, используемый при испытании продукта.

## 12. ЗАМЕНА МЕТОДОВ, ОПИСАННЫХ В МОНОГРАФИЯХ

### 12-1. ЗАМЕНА ДРУГИМ ЕВРОПЕЙСКИМ ФАРМАКОПЕЙНЫМ МЕТОДОМ

Методы, описанные в общих разделах 2.6.14. *Бактериальные эндотоксины* и 2.6.30. *Тест на активацию моноцитов* не требуют повторной валидации как таковой, кроме как с точки зрения их использования для конкретного вещества или продукта в конкретной аналитической среде. Процедура и материалы и реагенты, используемые в методе, должны быть утверждены, как описано для соответствующего теста.

Отсутствие мешающих факторов (и при необходимости, порядок их устранения) проверяется на образцах не менее чем из 3 серийных партий.

Необходимая информация запрашивается у производителей; компаниям предлагается предоставить любые данные проверки, что они относительно применимости теста замены к веществам и продуктам, представляющих интерес; такие данные включают детали подготовки образца и любые процедуры, необходимые для устранения мешающих факторов.

Как указано в общем разделе 2.6.30. *Тест на активацию моноцитов*, тест на активацию моноцитов в первую очередь предназначен для замены пирогенного теста на кролике. Рекомендации, по которым способы использования (А, В или С), и о том, как проверить, тест на активации моноцитов описаны в общем разделе 2.6.30. *Тест на активации моноцитов*.

### 12-2. ЗАМЕНА АЛЬТЕРНАТИВНЫМ МЕТОДОМ, НЕ ОПИСАННЫМ В ЕВРО. ФАРМ.

Использование альтернативных реагентов, таких как рекомбинантный фактор С, в качестве замены лизата амебоцитов исключает использование реагента, извлеченного из живых животных.

Замена теста на кроличьих пирогенах или теста на бактериальный эндотоксин, предписанного в монографии, тестом с использованием реагента рекомбинантного фактора С или любого другого реагента в качестве замены лизата амебоцитов, следует рассматривать как использование альтернативного метода для



замены фармакопейный тест, как описано в общих уведомлениях.

03/2021:50111

### 5.1.11. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАКТЕРИЦИДНОЙ, ФУНГИЦИДНОЙ ИЛИ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В этой общем разделе описывается испытание, которое можно использовать для определения антимикробной активности антисептических медицинских препаратов, которые смешиваются с водой и предназначены для применения наружно непосредственно на кожу или на слизистую оболочку. Степень испытания зависит от заявленной антимикробной активности продукта.

Она определяет проявление бактерицидной, фунгицидной или противогрибковой активности и соответствие такой активности установкам спецификации.

Это исследование не может заменить или подтвердить оценку клинической эффективности этих препаратов.

#### 1. ПРИНЦИП

Антимикробная активность определяется путем добавления тестируемых суспензий с микроорганизмами (бактерий, грибов или дрожжей отдельно) к образцу антисептического продукта. Смесь поддерживается при  $33 \pm 1$  °C для контакта в течение 5 мин для бактерицидной активности и 15 мин для фунгицидной или противогрибковой активности. Дополнительное время для полного контакта может быть выбрано в соответствии с указанным применением антисептического лекарственного средства. В конце контакта выделяется аликвота и противомикробная активность в этой аликвоте немедленно останавливается валидированным методом. Доступны 2 метода, это разбавление-нейтрализация и мембранная фильтрация.

Процедура валидируется для подтверждения ее способности продемонстрировать требуемое снижение количества жизнеспособных микроорганизмов путем использования соответствующих контролей.

#### 2. ИСПЫТАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ И УСЛОВИЯ РОСТА

Стандартизированные стабильные суспензии тестируемых штаммов готовятся, как указано в разделе 2-1. Методы поддержания культуры посевного материала (системы посевного материала), таким образом, чтобы жизнеспособные микроорганизмы, используемые для инокуляции, были удалены не более чем из 5 пассажей из первоначальной основной партии семян.

Каждый из тестируемых микробных штаммов выращивается отдельно, как описано в таблице 5.1.11.-1.

Таблица 5.1.11.-1.

Испытательные микроорганизмы и условия роста

Штаммы для испытания бактерицидной активности	
<i>Staphylococcus aureus</i>	такие как ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83, NBRC 13276
<i>Enterococcus hirae</i>	такие как ATCC 10541, NCIMB 8192, CIP 58.55, DSM 3320

<i>Escherichia coli</i>	такие как NCIMB 10083, CIP 54.117, NCTC 10538, DSM 11250
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	такие как ATCC 15442, NCIMB 8626, CIP 103467, NBRC 13275
<b>Бактериальные условия роста</b>	
Соево-казеиновый агар или соево- казеиновый бульон - для приготовления испытательных штаммов: 30-35 °C, 18-24 ч и субкультура не менее двух раз для исследования продукта и валидации испытания: 30-35 °C, $\leq 3$ дня	количество КОЕ в испытуемой суспензии: $1-5 \times 10^8$ КОЕ/мл
<b>Штамм для тестирования активности дрожжей</b>	
<i>Candida albicans</i>	такие как ATCC 10231, NCPF 3179, CIP 48.72, NBRC 1594
<b>Условия роста дрожжей</b>	
Сабу-декстрозный агар или сабу-декстрозный бульон - для приготовления испытательных штаммов: 20-25 °C, 2-3 дня и субкультуры не менее двух раз - для испытания продукта и валидации испытания: 20-25 °C, $\leq 5$ дней	количество КОЕ в испытуемой суспензии: $1-5 \times 10^7$ КОЕ / мл
<b>Штаммы для тестирования фунгицидной активности</b>	
<i>Candida albicans</i>	такие как ATCC 10231, NCPF 3179, CIP 48.72, NBRC 1594
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	такие как ATCC 16404, IMI 149007, CIP 1431.83, NBRC 9455
<b>Грипковые условия роста</b>	
Сабу-декстрозный агар или сабу-декстрозный бульон - для приготовления испытуемой суспензии <i>C. albicans</i> : 20-25 °C, 2-3 дня - для приготовления испытуемой суспензии спор <i>A. brasiliensis</i> : 20-25 °C, не менее 5 дней до хорошей споруляции - для испытания продукта и валидации испытание с <i>C. albicans</i> и <i>A. brasiliensis</i> : 20-25 °C, $\leq 5$ дней	количество КОЕ в испытуемой суспензии: $1-5 \times 10^7$ КОЕ/мл

Рекомендуемые растворы и среды описаны в общем разделе 2.6.13. Используется очищенная вода. Все реагенты должны быть стерилизованы перед использованием. Испытания на бактерицидную, фунгицидную или дрожжевую активность проводят с указанными штаммами, как описано в Таблице 5.1.11.-1. В дополнение к этим микроорганизмам может возникнуть необходимость добавления других бактериальных или грибковых штаммов, которые представляют собой указания испытуемого антисептического лекарственного средства.

Используются пробы с единичными штаммами. Подсчеты выполняются в двух экземплярах, а среднее арифметическое результатов подсчитывается и выражается в КОЕ/мл.

#### 2-1. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ

Для сбора микроорганизмов используют достаточный объем раствора *натрия хлорида R* 9 г/л (для бактерий и *S. albicans*) или раствор, содержащий 9 г/л *натрия хлорида R* и 0,5 г/л *полисорбата 80 R* (для *A. brasiliensis*), чтобы получить испытуемую суспензию с номером из КОЕ, описанной в таблице 5.1.11.-1.

Следует использовать суспензию в течение 2 часов или в течение 24 часов хранения при 2-8 °С.

## 2-2. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИСПЫТУЕМОГО РАСТВОРА АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА

Концентрация испытуемого раствора антисептического продукта должна, если возможно, в 1,25 раза превышать концентрацию, используемую при испытании в ходе эксплуатации, поскольку она разбавляется до 80% во время испытания и валидации метода.

## 2-3. НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Нейтрализующие агенты используются для нейтрализации антимикробной активности антисептического продукта. Общепринятые нейтрализующие агенты приведены в общем разделе 2.6.12 в таблице 2.6.12.-2. *Микробиологическое исследование нестерильных продуктов: определение количества микробов*. Время нейтрализации составляет не менее 10 с и не более 60 с.

## 3. МЕТОДЫ

Перед испытанием выровняют температуру всех реагентов до  $33 \pm 1$  °С.

### 3-1. МЕТОД РАЗБАВЛЕНИЯ-НЕЙТРАЛИЗАЦИИ

Переносят 1,0 мл из 3 г/л раствора *бычьего альбумина R* в пробирку, добавляют 1,0 мл испытуемой суспензии и поддерживают при  $33 \pm 1$  °С в течение 2 мин. Добавляют 8,0 мл испытуемого раствора антисептического продукта и поддерживают при  $33 \pm 1$  °С в течение выбранного времени для контакта. Затем отбирают образец 1,0 мл испытуемой смеси, переносят в пробирку, содержащую 1,0 мл *воды R* и 8,0 мл нейтрализующего агента, выдерживают при  $33 \pm 1$  °С в течение соответствующего времени нейтрализации. Отбирают 1,0 мл нейтрализованной испытуемой смеси в двух экземплярах и инокулируют, используя разливочную пластину или метод поверхностного распределения. Условия инкубации см. в таблице 5.1.11.-1. После инкубации выполняют подсчет.

#### 3-1-1. Пригодность для испытаний/контроля

Для всех методов готовят суспензию для валидации, содержащую 100-1000 КОЕ испытуемых микроорганизмов на миллилитр.

##### 3-1-1-1. Контроль экспериментальных условий

Переносят 1,0 мл из 3 г/л раствора *бычьего альбумина R* в пробирку, добавляют 1,0 мл суспензии для валидации и выдерживают при  $33 \pm 1$  °С в течение 2 мин. Добавляют 8,0 мл *воды R* и поддерживают при  $33 \pm 1$  °С в течение выбранного времени контакта. Отбирают 1,0 мл этой смеси в двух экземплярах и инокулируют, используя разливочную пластинку или метод поверхностного распределения. Условия инкубации даны в таблице 5.1.11.-1. После инкубации выполняется подсчет. Количество КОЕ, извлеченных после инку-

бации, составляет не менее  $0,5 \times$  (количество КОЕ в валидированной ионной суспензии)/10.

##### 3-1-1-2. Контроль нейтрализующего агента

Переносят 1,0 мл из 3 г/л раствора *бычьего альбумина R* в пробирку, добавляют 1,0 мл проверочной суспензии и 8,0 мл нейтрализующего агента, использованного в испытании, и поддерживают при  $33 \pm 1$  °С в течение соответствующего времени нейтрализации. Отбирают 1,0 мл из этой смеси в двух экземплярах и инокулируют, используя разливочную пластину или метод поверхностного распределения. Условия инкубации см. в таблице 5.1.11.-1. После инкубации выполняют подсчет. Количество КОЕ, извлеченных после инкубации, составляет не менее  $0,5 \times$  (количество КОЕ в проверочной суспензии)/10.

##### 3-1-1-3. Контроль метода разбавления-нейтрализации

Переносят 1,0 мл из 3 г/л раствора *бычьего альбумина R* в пробирку, добавляют 1,0 мл 9 г/л раствора *натрия хлорида R* и 8,0 мл раствора для испытания и поддерживают при  $33 \pm 1$  °С для выбранного времени контакта. Переносят 1,0 мл этой смеси в пробирку, содержащую 8,0 мл нейтрализующего агента, и поддерживают при  $33 \pm 1$  °С в течение соответствующего времени нейтрализации. Затем добавляют 1,0 мл суспензии для валидации и перемешают. Через 30 мин отбирают образец 1,0 мл смеси в двух экземплярах и инокулируют, используя разливочную пластину или метод поверхностного распределения. Условия инкубации см. в таблице 5.1.11.-1. После инкубации выполняется подсчет. Количество КОЕ, извлеченных после инкубации, составляет не менее  $0,5 \times$  (количество КОЕ в проверочной суспензии)/10.

### 3-2. МЕМБРАННЫЙ МЕТОД ФИЛЬТРАЦИИ

Выполняют действия, описанные в разделе 3-1, немедленно выполнив этап фильтрации вместо этапа нейтрализации. Используют мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0,45 мкм. Тип материала фильтра выбирается таким образом, чтобы на эффективность сохранения микробов не влияли компоненты исследуемого образца. Для каждого из перечисленных микроорганизмов применяется один мембранный фильтр. Надлежащим образом разбавляют 0,1 мл испытуемого раствора и сразу же отфильтруют общий объем, затем промывают мембранный фильтр подходящим объемом разбавителя. Выполняют испытание в двух экземплярах. Условия инкубации см. в таблице 5.1.11.-1. После инкубации выполняют подсчет.

#### 3-2-1. Проверка выбранных экспериментальных условий и метода мембранной фильтрации.

##### 3-2-1-1. Контроль экспериментальных условий

Выполняются действия, описанные в разделе 3-1-1-1, за исключением окончания времени контакта, проба отбирается в двух экземплярах и переносится в отдельное устройство мембранной фильтрации. Сразу фильтруется, а затем переносится каждый из мембранных фильтров на поверхность отдельных пластин. Для условий инкубации см. таблицу 5.1.11.-1. После инкубации выполняют подсчет. Количество КОЕ, извлеченных после инкубации, составляет не менее  $0,5 \times$  (количество КОЕ в проверочной суспензии)/10.

##### 3-2-1-2. Контроль метода мембранной фильтрации

Помимо истечения выбранного времени контакта, выполняются действия, описанные в разделе 3-1-1-1, проба отбирается в двух экземплярах и переносится в отдельное устройство для мембранной фильтрации. Фильтруют и промывают, как описано в разделе 3-2, затем покрывают мембраны промывочной жидкостью и добавляют образец суспензии для проверки. Снова фильтруется и каждый переносится с мембранных фильтров на поверхность отдельных пластин. Условия инкубации см. в таблице 5.1.11.-1.

После инкубации выполняют подсчет. Количество КОЕ, восстановленных после инкубации, составляет не менее  $0,5 \times (\text{количество КОЕ в проверочной суспензии})/10$ .

#### 4. КРИТЕРИИ ПРИЕМКИ

Если иное не обосновано и не разрешено, препарат имеет:

- бактерицидную активность, если определенное количество КОЕ уменьшается, по меньшей мере, на  $5 \log_{10}$ ;
- фунгицидную активность, если определенное количество КОЕ уменьшается, по меньшей мере, на  $4 \log_{10}$ ;
- активность дрожжей, если определенное количество КОЕ уменьшается, по меньшей мере, на  $4 \log_{10}$



## 5.2. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

5.2. Общие тексты по биологическим препаратам.....	2077	губчатой энцефалопатии животных при применении медицинских лекарственных средств.....	2088
5.2.1. Общие термины, используемые в фармакопейных статьях на биологические препараты .....	2079	5.2.11. Белки-носители для производства конъюгированных полисахаридных вакцин для человека.....	2105
5.2.2. Стаи кур, свободные от специфической патогенной микрофлоры, используемые для производства и контроля качества вакцин .....	2080	5.2.12. Сырье биологического происхождения для производства лекарственных препаратов для клеточной и генной терапии .....	2106
5.2.3. Клетки-продуценты для производства вакцин для медицинского применения.....	2083	5.2.14. Замена <i>in vivo</i> метода (ов) на <i>in vitro</i> метод (ов) для контроля качества вакцин.....	2110
5.2.8. Снижение риска передачи возбудителей			



## 5.2. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

03/2021:50201

### 5.2.1. ОБЩИЕ ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЬЯХ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В некоторых пунктах настоящей статьи в скобках приведены альтернативные термины.

**Система посевного материала [Seed-lot system].** Это система, в соответствии с которой последовательные серии продукции получают из одного главного посевного материала. Для текущего производства из главного посевного материала может быть приготовлен рабочий посевной материал. Происхождение и количество пассажей главного посевного материала и рабочей посевной культуры регистрируется.

**Главный посевной материал [Master seed-lot].** Культура микроорганизмов из одной серии продукта, расфасованная в индивидуальные контейнеры и подвергнутая дальнейшей обработке в один производственный цикл таким образом, чтобы обеспечить однородность, стабильность и предотвращение контаминации. Главный посевной материал в жидком виде обычно хранят при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже; в лиофилизированном виде – при температуре, достоверно обеспечивающей его стабильность.

**Рабочий посевной материал [Working seed-lot].** Культура микроорганизмов, полученная из главного посевного материала и предназначенная для использования в производстве. Рабочую посевную культуру расфасовывают в индивидуальные контейнеры и хранят в условиях, установленных для хранения главного посевного материала.

**Система банка клеток (система посевных клеточных культур) [Cell-bank system (cell-seed system)].** Это система, при которой последовательные серии (партии) готовой продукции производят с использованием клеточных культур, происходящих из одного главного банка клеток (главного банка посевных клеточных культур). Для приготовления рабочего банка клеток (рабочего банка посевных клеточных культур) используется некоторое число контейнеров из главного банка клеток (главного банка посевных культур). Систему банка клеток (систему банка посевных клеточных культур) валидируют на максимально допустимый пассажный уровень, который может использоваться при текущем производстве.

**Главный банк клеток (главный банк посевных клеточных культур) [Master cell bank (Master cellbank)].** Культура клеток, расфасованная в индивидуальные контейнеры в одну производственную стадию и подвергнутая дальнейшей обработке таким образом, чтобы обеспечить ее однородность, стабильность и предотвращение контаминации. Как правило, главный банк клеток хранят при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже.

**Рабочий банк клеток (рабочий банк посевных клеточных культур) [Working cell bank (Working cell bank)].** Культура клеток, происходящая из главного банка клеток (главного банка посевных клеточных культур) и предназначенная для получения производственных культур клеток. Рабочий банк клеток (рабочий банк посевных культур) расфасовывается в индивидуальные контейнеры, обрабатывается и хранится в условиях, аналогично главному банку клеток (главному банку посевных клеточных культур).

**Исходная (первичная) культура клеток [Primary cell cultures].** Культуры клеток, полученные путем трипсинизации подходящей ткани или органа. Клетки практически полностью идентичны клеткам ткани, из которой они были получены и подвергаются не более чем 5 пассажам *in vitro* из исходного препарата ткани животного.

**Линии клеток [Cell lines].** Культуры клеток, обладающие высокой способностью к многократному делению *in vitro*. В линиях диплоидных клеток клетки обладают практически теми же характеристиками, что и клетки ткани, из которой получена линия. В непрерывных линиях клеток клетки способны неограниченно размножаться в культуре и могут быть получены из здоровой или опухолевой ткани. Некоторых непрерывных линий клеток обладают онкогенным потенциалом при определенных условиях.

**Производственная культура клеток [Production cell culture].** Культура клеток предназначена для использования в производстве; может быть получена из одного или более контейнеров рабочего банка клеток (рабочего банка посевных клеточных культур), или может представлять собой исходную культуру клеток.

**Контрольные клетки [Control cells].** Определенное количество производственных клеток, не подвергшихся заражению вирусом и используемых в качестве неинфицированной культуры клеток. Неинфицированные клетки инкубируются в тех же условиях, которые используются для производственной культуры клеток.

**Однократный сбор [Single harvest].** Материал, полученный однократно или многократно из одной производственной культуры клеток, зараженной одним рабочим посевным материалом или суспензией, полученная из рабочего посевного материала, инкубированная и собранная за один производственный цикл.

**Моновалентный объединенный сбор [Monovalent pooled harvest].** Объединенный материал, содержащий один штамм, тип микроорганизма или антигена и полученный из некоторого количества яиц, контейнеров с клеточными культурами и т. д., которые обрабатываются одновременно.

**Готовая нерасфасованная вакцина [Final bulk vaccine].** Продукт, прошедший все стадии производственного процесса, за исключением розлива и упаковки. Состоит из одного или нескольких моновалентных объединенных сборов, из культур одного или нескольких видов или типов микроорганизмов, после осветления, разведения или добавления адьюванта или другого вспомогательного вещества. Он подвергается обработке с целью обеспечения его однородности и используется для расфасовки одной или нескольких серий (партий) готового продукта в первичную упаковку.

**Партия (серия) готового продукта [Final lot (batch)].** Совокупность укупоренных индивидуальных контейнеров или других единиц лекарственных форм в потребительской упаковке, которые должны быть одно-

родными и эквивалентными в отношении риска контаминации при расфасовке или приготовления готового продукта. Единицы потребительской упаковки заполняются или готовятся другим способом из одной партии готовой нерасфасованной вакцины, лиофилизируются (при необходимости) и укупориваются в течение одного непрерывного производственного цикла. Они имеют отличительный номер или код, идентифицирующий готовую серию (партию). Если готовая нерасфасованная вакцина разливается и/или лиофилизируется в несколько отдельных операций, это приводит к появлению нескольких связанных партий (серий) готового продукта, которые обычно идентифицируются при помощи общей части в номере или коде; эти связанные партии (серии) готового продукта иногда называются подпартиями, подсерии или фасовочные партии.

**Комбинированная вакцина [Combined vaccine].** Многокомпонентный препарат, обеспечивающий одновременное введение входящих в его состав антигенов. Различные антигенные компоненты предназначены для защиты от различных видов или типов одного организма и/или различных организмов. Производитель может выпускать комбинированную вакцину в виде жидкой или лиофилизированной формы или в виде нескольких составляющих с инструкцией по их смешиванию перед применением.

03/2021:50202

#### 5.2.2. СТАИ КУР, СВОБОДНЫЕ ОТ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ (SPF), ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ВАКЦИН

*Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.*

**Преципитация** — метод выделения белка из сложных смесей, при помощи специфичных к белку антител.

В случаях, где это указано, цыплят, эмбрионы или культуры клеток, используемые при производстве или контроле качества вакцин, получают из яиц кур, свободных от специфической патогенной микрофлоры (SPF). Категория SPF присваивается стаи кур согласно описанной ниже системе. Перечень приведенных в разделе микроорганизмов основан на имеющихся знаниях и будет обновляться по мере необходимости.

Стая представляет собой группу птиц, разводимых в одном и том же окружении, за которыми ухаживает персонал, не имеющий контакта со стаями без категории SPF. Как только стае присваивают категорию SPF, к нему не добавляют птиц, не имеющих категории SPF.

Стаю содержат в таких условиях, чтобы свести к минимуму вероятность контаминации. Его нельзя размещать вблизи стай птиц, не имеющих категорию SPF, за исключением стай, подготавливаемой к процессу присвоения категории SPF-стаи или содержащегося в условиях, соответствующих условиям содержания SPF-стаи. Стая должна содержаться в изоляторе или в здании с фильтруемым воздухом, поступающим под положительным давлением. Следует также принять соответствующие меры для предотвращения доступа грызунов, диких

птиц, насекомых и лиц, не имеющих соответствующего разрешения.

Персонал, имеющий разрешение на вход в помещение, не должен иметь контакта с другими птицами или агентами, которые могут инфицировать стаю. Перед входом в контролируемые помещения персоналу рекомендуется принимать душ и переодеваться или надевать защитную одежду.

Во всех возможных случаях предметы, которые приносят в помещение, стерилизуют. В частности, корм рекомендуется обрабатывать соответствующим образом, чтобы избежать попадания в него нежелательных микроорганизмов, а вода должна отвечать требованиям питьевой воды, обрабатываемой, например, хлорированием. Птицам из SPF-стаи не вводят лекарственные средства, которые могли бы помешать распознаванию болезни в стае.

Данные об общем здоровье стаи постоянно регистрируются, все любые отклонения исследуются. Основные параметры наблюдения включают заболеваемость, смертность, общее физическое состояние, потребление корма, ежедневная яйценоскость и качество яиц, плодовитость и выводимость цыплят. Записи хранятся как минимум в течение 5 лет. О любых отклонениях от нормы в исследуемых параметрах или об обнаружении какой-либо инфекции сообщается потребителям яиц в возможно короткие сроки.

Испытания или комбинации тестов, описанные ниже, должны обладать соответствующей специфичностью и чувствительностью к соответствующим серотипам вирусов. Образцы для испытаний отбираются случайным образом.

Положительный результат на наличие вируса анемии цыплят (ВАЦ, (CAV)) не обязательно исключает использование материала, полученного из стаи, но живые вакцины для применения у птиц в возрасте менее 7 дней должны производиться с использованием материала от птиц с отрицательной реакцией на ВАЦ. Инактивированные вакцины для применения на птицах в возрасте менее 7 дней могут быть произведены из материала, полученного из стаи, не давшего отрицательную реакцию на ВАЦ, при условии подтверждения возможности инактивации ВАЦ в процессе инактивации вакцины.

#### СОЗДАНИЕ СТАИ КАТЕГОРИИ SPF

Будущую SPF-стаю создают из птиц, проверка которых показала отсутствие вертикально передающихся инфекций, возбудители которых приведены в Таблице 5.2.2-1. Проверка проводится на 2 поколениях птиц, предшествующих формированию SPF-стаи. Общая схема процедуры получения и поддержания SPF-стаи схематически приведена в Таблице 5.2.2.-2. Для формирования нового SPF-стаи проводят ряд испытаний на 3 поколениях птиц. Все птицы в первом поколении должны быть проверены по крайней мере один раз до достижения возраста 20 недель на наличие группового антигена лейкоза птиц и отсутствие антител к вирусу лейкоза птиц подтипов А, В и J методом помощью иммуноферментного анализа (ИФА) или реакции нейтрализации вируса (РН). Также все птицы проверяются на отсутствие антител к инфекционным возбудителям, передающимся вертикально, согласно Таблице 5.2.2-1. Начиная с возраста 8 недель, создаваемые стаи проверяют на отсутствие *Salmonella*. Клинические наблюдения стаи проводят, начиная с 8 недель; симптомы инфекционных заболе-



ваний у птиц должны отсутствовать. Методы анализа, используемые для оценки формируемой стаи, указаны в таблице, и дополнительные рекомендации также приведены в разделе по стандартной проверке SPF-стаи. Начиная с возраста 20 недель, стаю проверяют в соответствии с разделом «Стандартная проверка SPF-стаи». Все стадии этого режима также применяются к последующим 2 поколениям, за исключением проверки каждой птицы на наличие возбудителей, передающихся вертикальным путем. Все результаты испытаний должны показать отсутствие патогенных микроорганизмов во всех 3 поколениях стаи, из третьего поколения которой будет сформирована SPF-стая.

В стаю можно добавлять эмбрионы SPF-кур, полученные из другой SPF-стаи, содержащейся в отдельных помещениях на той же птицеферме. Начиная с возраста 8 недель эти введенные на замену птицы считаются стаей и подвергаются исследованиям в соответствии с процедурами, описанными выше.

#### ИСХОДНЫЕ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ТРЕБОВАНИЯ ПОСЛЕДУЮЩИХ ПОКОЛЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ СТАЙ КАТЕГОРИИ SPF

При условии, что стая получала замены исключительно из стаи, имеющего категорию SPF, новое поколение предварительно проверяется для того, чтобы получить категорию SPF. В дополнение к исследованиям на наличие *Salmonella* и контролю общего состояния здоровья и функционирования стаи, начиная с возраста 8 недель, необходимо провести дополнительные исследования, описанные далее. Исследования проводятся на двух 5 % выборках из стаи (не менее 10 и не более 200 птиц); птицы отбираются в возрасте 12-16 недель и 16-20 недель с интервалом, по крайней мере, 4 недели.

Все образцы отбирают и проверяют индивидуально. Отбирают образцы крови для исследований на наличие антител и подходящие образцы для проведения теста на наличие вируса лейкоза. Используемые методики контроля должны выполняться в соответствии с разделом «Стандартная проверка SPF-стаи». При положительных результатах всех исследований, подтверждающих отсутствие каких-либо инфекций, новому поколению присваивается категория SPF.

#### СТАНДАРТНАЯ ПРОВЕРКА SPF-СТАИ

*Общий осмотр и патологоанатомическое исследование (вскрытие трупов).* Клинические исследования проводятся, по крайней мере, один раз в неделю в течение жизни стаи для подтверждения отсутствия вируса оспы домашней птицы и признаков какой-либо инфекции. В случае превышения уровня смертности более чем 0,2 % в неделю проводят вскрытие по возможности всех погибших птиц, чтобы подтвердить отсутствие признаков какой-либо инфекции. При необходимости для подтверждения диагноза проводят гистопатологические и/или микробиологические/вирусологические исследования. Проводят специальное исследование на наличие признаков туберкулеза; гистологические образцы из мест поражения подвергаются специфической окраске для подтверждения отсутствия *Mycobacterium avium*. Содержимое слепой кишки всех погибших птиц по возможности подвергают микробиологическому исследованию на наличие сальмонелл различных видов при помощи методов, описанных ниже. При необходимости могут быть объединены образцы содержимого слепой

кишки 5 птиц.

*Культуральный метод на наличие микроорганизмов вида Salmonella.* Культуральный метод на наличие *Salmonella spp.* проводят на смывах из прямой кишки или испражнения птиц или мазках, полученных с помощью ректального тампона. При анализе испражнений или смывов, в целом, каждые 4 недели исследуют 60 образцов в течение всей жизни стаи. Для проведения исследования можно объединять до 10 образцов. При анализе мазков отбирают не менее двух образцов, исследования проводят каждые 4 недели в течение всей жизни стаи. Для обнаружения *Salmonella spp.* эти образцы предварительно обогащают, затем культивируют на питательных средах, селективных для *Salmonella*.

*Испытание на наличие антигена вируса лейкоза птиц.* До начала яйцекладки проводят исследования ректальных смывов или образцов крови (высеивается светлый слой кровяного сгустка) на наличие специфических групповых антигенов лейкоза. В общей сложности образцы отбирают от 5 % (не менее 10, не более 200 птиц) стаи каждые 4 недели. Во время яйцекладки образцы белка отбирают из 5 % (не менее 10, не более 200) всех яиц и исследуют каждые 4 недели. Исследования на наличие групповых специфических антигенов вируса лейкоза птиц проводят методом ИФА, используя методики, обеспечивающие обнаружение антигена из подгрупп А, В и J.

*Испытание на наличие антител к другим инфекционным возбудителям.* Исследования на наличие антител ко всем инфекционным возбудителям, перечисленным в Таблице 5.2.2.-1, проводят в течение всего периода яйцекладки стаи. Каждые 4 недели образцы отбирают у 5 % (не менее 10, не более 200) птиц стаи. Рекомендуется проведение еженедельной проверки 1,25 % стаи, так как некоторые исследования на отдельные возбудители должны проводиться каждую неделю. В Таблице 5.2.2.-1 приведена классификация возбудителей на быстро распространяющиеся в стае и медленно распространяющиеся или возможно, не заражающие всю стаю. На наличие медленно распространяющихся возбудителей каждый образец проверяют индивидуально. На наличие быстро распространяющихся возбудителей индивидуально проверяют, по крайней мере, 20 % образцов, отбираемых каждые 4 недели; при использовании реакции нейтрализации сыворотки или твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) все образцы могут быть исследованы индивидуально или объединены по 5 образцов, отобранных одновременно.

Методы, пригодные для обнаружения возбудителей, приведены в Таблице 5.2.2.-1. По согласованию с уполномоченным компетентным органом возможно использование других типов тестов, при условии, что они по крайней мере так же чувствительны и специфичны, как и указанные.

Таблица 5.2.2.-1

Возбудитель	Проводимые исследования**	Вертикальный путь передачи	Быстрое/медленное распространение
Аденовирусы птиц, группа 1	РДП, ИФА	да	медленное
Вирус энцефаломиелита птиц	РДП, ИФА	да	Быстрое
Вирус инфекционного бронхита птиц	РТГА, ИФА	нет	Быстрое
Вирус инфекционного ларинготрахеита птиц	РН, ИФА	нет	медленное
Вирус лейкоза птиц	ИФА для вируса, РН, ИФА для антитела	да	медленное
Вирус нефрита птиц	ИО	нет	медленное
Орторевовирус птиц	ИО, ИФА	да	медленное
Вирус ретикулоэндотелиоза птиц	РДП, ИФА	да	медленное
Вирус анемии цыплят	ИО, ИФА, РН	да	медленное
Вирус синдрома снижения яйценоскости	РТГА, ИФА	да	медленное
Вирус инфекционного бурсита птиц	Серотип 1: РДП, ИФА, РН Серотип 2: РН	нет	Быстрое
Вирус гриппа А	РДП, ИФА, РТГА	нет	Быстрое
Вирус болезни Марека	РДП	нет	Быстрое
Вирус болезни Ньюкасла	РТГА, ИФА	нет	Быстрое
Вирус ринотрахеита индеек (птиц)	ИФА	нет	медленное
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	РА и РТГА для подтверждения положительного теста, ИФА, РТГА	да	медленное
<i>Mycoplasma synoviae</i>	РА и РТГА для подтверждения положительного теста, ИФА, РТГА	да	Быстрое
<i>Salmonella pullorum</i>	РА	да	медленное

РА: Реакция агглютинации
РДП: Реакция диффузной преципитации в геле; данный метод применим для еженедельных исследований
ИО: иммуноокрашивание
РН: Реакция нейтрализации вируса
ИФА: иммуноферментный анализ
РТГА: реакции гемагглютинации

\*\*По согласованию с уполномоченным компетентным органом возможно использование других типов методов, при условии, что они, по крайней мере, так же чувствительны и специфичны, как указанные

Таблица 5.2.2-2.

## Схематическое описание процедуры присвоения и поддержания у стаи категории SPF

Новые птицы	Определяют отсутствие возбудителей, передающихся вертикальным путем
	Не позднее 20 недель жизни проверяют всех птиц на отсутствие вируса лейкоза птиц и антител к нему
	Начиная с 8 недели жизни, проводят исследование на наличие <i>Salmonella</i> spp. и проводят общие клинические исследования
	Начиная с 20-недельного возраста, проводят стандартные исследования на наличие определенных возбудителей
2-ое поколение	Не позднее 20 недель жизни проверяют птиц на отсутствие вируса лейкоза птиц и антител к нему
	Начиная с 8 недели жизни, проводят исследование на наличие <i>Salmonella</i> spp. и проводят общие клинические исследования
	Начиная с 20-недельного возраста, проводят стандартные исследования на наличие определенных возбудителей
3-е поколение	Не позднее 20 недель жизни проверяют птиц на отсутствие вируса лейкоза птиц и антител к нему
	Начиная с 8 недели жизни, проводят исследование на наличие <i>Salmonella</i> spp. и проводят общие клинические исследования
ЕСЛИ РЕЗУЛЬТАТЫ ВСЕХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЯВЛЯЮТСЯ УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫМИ, СТАЕ ПРИСВАИВАЮТ КАТЕГОРИЯ SPF	
3-е поколение	Начиная с 20-недельного возраста, проводят стандартные исследования на наличие определенных возбудителей
	Проведение исследований после яйцекладки на наличие возбудителей, передающихся вертикальным путем

Последующие поколения	Проверяют две 5 % выборки птиц в возрасте 12 и 20 недель на отсутствие вируса лейкоза птиц и антител к определенным инфекционным возбудителям
	Начиная с 8 недели жизни проводят исследование на наличие <i>Salmonella</i> spp. и проводят общие клинические исследования
	Начиная с 20-недельного возраста, проводят стандартные исследования на наличие определенных инфекционных возбудителей
	Проведение исследований после яйцекладки на вертикальные возбудителей

#### ИСПЫТАНИЯ, ПРОВОДИМЫЕ В КОНЦЕ ПЕРИОДА ЯЙЦЕКЛАДКИ

03/2021:50203

После последнего сбора яиц проводят заключительные исследования, чтобы подтвердить отсутствие возбудителей, передающихся вертикальным путем, указанных в Таблице 5.2.2.-1. После последнего сбора яиц не менее 5 % стаи (не менее 10, не более 200 птиц) отбирают для проведения исследований, по крайней мере, в течение 4 недель. Образцы крови отбирают у каждой птицы в группе во время 4-недельного периода, при этом, по крайней мере, у 1,25 % птиц (25 % образцов) образцы отбирают не ранее 4 недель после заключительного сбора яиц. Образцы сыворотки проверяют на наличие возбудителей, передающихся вертикальным путем (см. Таблицу 5.2.2.-1), с помощью указанных методов. Если отбор образцов осуществляют еженедельно, исследованию в этот период подвергают не менее 1,25 % птиц (25 % образцов). В качестве альтернативы в течение 4 недель после заключительного сбора яиц кровь и/или другие подходящие для исследований материалы отбирают, по крайней мере, у 5 % стаи и исследуют на наличие возбудителей, передающихся вертикальным путем, с помощью валидированных методик на основе на амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21).

#### ДЕЙСТВИЯ, КОТОРЫЕ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПРЕДПРИНЯТЫ В СЛУЧАЕ ОБНАРУЖЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ

Если обнаружено заражение стаи возбудителем, относящимся согласно Таблице 5.2.2.-1 медленно распространяющимся, все материалы, полученные из стаи в течение 4 недель, предшествующих дате отбора образца с наличием возбудителя, считаются неудовлетворительными. Аналогично, если обнаружено заражение стаи возбудителем, относящимся согласно Таблице 5.2.2.-1 быстро распространяющимся, все материалы, полученные из стаи в течение 2 недель, предшествующих дате отбора образца с наличием возбудителя, считаются неудовлетворительными. Любой продукт, произведенный с использованием таких материалов и для которого обязательно использование материалы SPF, считают непригодным и бракуют; все испытания по контролю качества, проведенные с использованием таких материалов, являются недействительными.

Производители обязаны уведомить потребителей всех яиц об обнаружении заражения как можно скорее после вспышки эпидемии.

Любая стая, для которого подтверждено заражение любым определенным возбудителем, не может повторно получить категорию SPF. Любое потомство стаи, полученное во время или после 4-недельного периода до последнего отрицательного образца, не может быть отнесено к категории SPF.

#### 5.2.3. КЛЕТКИ – СУБСТРАТЫ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Данный общий раздел распространяется на линии диплоидных клеток и непрерывные линии клеток, используемые в качестве клеток-субстратов в производстве вакцин для медицинского применения; дополнительные вопросы, касающиеся, в частности, вакцин, полученных с использованием технологии рекомбинантной ДНК, описываются в фармакопейной статье *Продукты, полученные путем рекомбинантной ДНК-технологии (0784)*. В Таблице 5.2.3.-1. указаны испытания, которые должны проводиться на различных этапах (посевная культура клеток, главный банк клеток (МСВ), рабочий банк клеток (WCB), пост производственные клетки (ЕОРС) или обширный банк клеток (ЕСВ), соответствующие клеткам на уровне или выше максимального уровня удвоения популяции, используем при производстве). Общие условия по использованию клеточных линий и методов исследования приведены далее. Требования по использованию в производстве отдельных вакцин первичных клеток или клеток, подвергшихся нескольким пассажам без создания банка культура клеток, приводятся в частных фармакопейных статьях.

**Линии диплоидных клеток.** Линия диплоидных клеток обладает высокой, но ограниченной способностью размножения *in vitro*.

**Непрерывные линии клеток.** Непрерывные (перевиваемые) линии клеток обладают способностью неограниченного размножения *in vitro*; клетки зачастую имеют различия в кариотипе по сравнению с первичными клетками; их можно получить из здоровой ткани или опухоли, или млекопитающих или насекомых.

Существуют предполагаемые теоретические риски, связанные с использованием непрерывных линий клеток, особенно если их канцерогенный потенциал был экспериментально доказан. Эти риски связаны с присутствующей в вакцине потенциальной биологической активностью остаточной ДНК клетки-хозяина. Если в клеточной ДНК присутствует геном ДНК-вируса или провируса (либо интегрированный, либо экстрахромосомный), остаточная ДНК клетки-хозяина может иметь риск заражения. Кроме того, если клеточный субстрат является канцерогенным, то существует потенциальный риск онкогенности.

Для вакцин, производимых в непрерывных линиях клеток, независимо от того, являются ли они канцерогенными или нет, оценка риска и снижение риска должны выполняться для оценки пригодности клеточного субстрата, для определения приемлемых критериев остаточной ДНК клетки-хозяина в конечном продукте и для оценки консистенции белков клетки-хозяина.

**Система банка клеток.** Производство вакцин с использованием линий диплоидных клеток и перевив-

ваемых линий клеток основано на системе банков клеток. Возраст клеток *in vitro* отсчитывается от МСВ. Каждый WCB готовится из одного или нескольких контейнеров МСВ. Использование, происхождение и распределение контейнеров тщательно документируются.

**Среды и вещества животного и человеческого происхождения.** Состав питательных средств, применяется для выделения и вся последующая культивирования подробно описываются, а используемые в них вещества животного или человеческого происхождения не должны содержать посторонних агентов (2.6.16) и должны соответствовать общей фармакопейной статье 5.1.7. **Вирусная безопасность.**

При использовании донорского альбумина необходимо обеспечить его соответствие фармакопейной статье **Альбумина донорского раствор (0255).**

Если используется бычья сыворотка, она должна отвечать требованиям частной фармакопейной статьи **Сыворотка бычья (2262).**

Если только не рекомбинантное происхождение, трипсин, используемый для приготовления культур клеток, тестируется на отсутствие микоплазм и вирусов соответствующими методами.

**Посевная культура клеток.** Данные, используемые для оценки пригодности посевной культуры клеток, включают информацию об источнике, истории и характеристике, где это возможно.

**Источник клеток.** Для линий клеток человека регистрируются следующие данные о доноре: этническое и географическое происхождение, возраст, пол, общее физиологическое состояние, использованная ткань или орган, результаты каких-либо исследований на наличие патогенных микроорганизмов.

Для линий клеток животных регистрируются следующие данные об источнике клеток: вид, линия животных, условия разведения, географическое происхождение, возраст, пол, общее физиологическое состояние, использованная ткань или орган, результаты каких-либо исследований на наличие патогенных микроорганизмов.

Клетки нейрального происхождения, такие как нейробластома и линии клеток P12, могут содержать вещества, в которых концентрируются возбудители губчатой энцефалопатии и такие клетки не используются для производства вакцин.

**История клеток.** Регистрируется следующая информация: метод, использованный для выделения первичных клеток, методы культивирования и любые другие процедуры, использованные для создания МСВ, в особенности те, при которых в клеточную культуру могут попасть посторонние агенты.

Полная информация о компонентах питательных сред, использованных в прошлом для культивирования клеток может быть недоступна, например, об источнике веществ животного происхождения; если это обосновано и разрешено, уже созданные банки клеток с использованием таких культур могут применяться в производстве вакцин.

**Характеристика посевной культуры клеток.** Определяются следующие свойства:

(1) свойства клеток с использованием таких методов, как анализ изофермента, иммунохимические анализы *in vitro*, методики снятия отпечатков нуклеиновых кислот и амплификации нуклеиновых кислот (NAT);

(2) характеристики роста клеток и их морфологические свойства (оптическая и электронная микроскопия);

(3) для линий диплоидных клеток - кариотип;

(4) для линий диплоидных клеток – продолжительность жизни *in vitro*, выраженная с учетом уровней удвоения популяции.

**Стабильность клеток субстрата.** Должна быть подтверждена соответствующая жизнеспособность линий клеток в предполагаемых условиях хранения. Для каждого препарата, производимого с использованием линий клеток, следует подтвердить возможность постоянного производства на клетках различных уровней пассажа и/или уровнях удвоения популяции в начале и в конце предполагаемой длительности использования.

**Посторонние инфекционные агенты.** В отношении клеточных линий, для производства вакцин, исследование на наличие инфекционных посторонних агентов должно проводиться на основе оценки риска. При выборе подходящих пермиссивных клеток, должны учитываться происхождение клеточного субстрата, а также потенциальные посторонние агенты, которые нечаянно попали во время производственных процессов или от сырья животного или растительного происхождения. Испытания на выявление посторонних агентов проводятся в соответствии с Таблицей 5.2.3.-1, но существуют другие альтернативные испытания на уровне главного банка клеток (МСВ) или рабочего банка клеток (WCB). В любом случае, любое испытание должно быть обоснованной и приводить к тому же уровню безопасности, как указано в таблице 5.2.3-1. В настоящее время стали доступны новые, чувствительные молекулярные методы с широкими возможностями обнаружения, включая методы массивного параллельного секвенирования (MPS), вырожденную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для целых семейств вирусов или методы случайного праймирования (связанные или не связанные с секвенированием), гибридизация ДНК-микрочипов и масс-спектрометрии. С согласия уполномоченного органа эти методы могут быть использоваться как альтернатива к *in vivo* или NAT тестам или как дополнение/альтернатива *in vitro* тестам. Происхождение и культивирование клеточной линии и посторонних вирусов должна быть учтена при процессе удаления/инактивирования определенных вирусов, которые, как известно, постоянно заражают биологические виды, например, обезьяний вирус 40 у макак-резус, Flock house Вирус в клетках насекомых или вирусы, которые случайно попадают во время производственных процессов или при использовании сырья животного или растительного происхождения. В отношении клеточных линий насекомого происхождения, проводятся тесты на наличие специфических вирусов, относящихся к биологическим видам клеток насекомого и на арбовирусы. (вирусы, переносимые членистоногими). Группа проверенных вирусов выбирается в соответствии с современным уровнем научных знаний. Для клеточных линий, которые, как показано, проявляют эндогенные ретровирусные частицы (например, клетки грызунов), испытание на обратную транскриптазу не требуется, поскольку полагается, что он будет положительным и следовательно, чтобы определить, являются ли эти эндогенные ретровирусные частицы заразными или нет должны быть проведены тесты на инфекционность.

Клеточные линии, которые проявляют наличие инфекционных ретровирусов, на основании обоснования и утверждения, неприемлемы для производства вакцин.

Таблица 5.2.3.-1

## Испытания линий клеток

Испытание	Первичные клетки	Главный банк клеток (МСВ)	Рабочий банк клеток (WCB)	ЕОРС/ЕСВ (Клетки на максимальном уровне удвоения популяции или выше, используемые при производстве)
<b>1. ПОДЛИННОСТЬ И ЧИСТОТА</b>				
Морфология	+	+	+	+
Подлинность:	+	+	+	+
Кариотип (диплоидные линии клеток)	+	+	+(1)	+(1)
Продолжительность жизни (диплоидные линии клеток)	-	+	+	-
<b>2. ПОСТОРОННИЕ АГЕНТЫ</b>				
Заражение бактериями и грибами	-	+	+	-
Микобактерии	-	+(2)	+(2)	-
Микоплазмы	-	+	+	-
Спироплазмы <sup>(3)</sup>	-	+	+	-
Электронная микроскопия	-	+(4)	-	+(4)
Испытания на внешние агенты в клеточных культурах (с жизнеспособными клеточными или эквивалентными клеточными лизатами)	-	+	+	+
Испытание на новорожденных мышей и яйца	-	-	+(5)	+(5)
Испытание на конкретные вирусы с помощью NAT	-	+(6)	+(6)	+(6)
Испытание на вирусы с использованием широких молекулярных методов	+(7)	+(7)	+(7)	+(7)
Ретровирусы	-	+(4)	-	+(4)
<b>3. КАНЦЕРОГЕННОСТЬ</b>				
Канцерогенность	+(8,9)	-	-	+(8)

(1) Диплоидный характер устанавливается для каждого рабочего банка клеток (WCB), но с использованием клеток на максимальном уровне удвоения или свыше его, используемом для производства.

(2) Если клетки чувствительны к инфекциям *Mycobacterium tuberculosis* или других видов.

(3) Если использованы клетки насекомых и материалы растительного происхождения.

(4) Испытание проводится для главного банка клеток (МСВ), но с использованием клеток на максимальном уровне удвоения популяции.

(5) Испытание проводится для каждого рабочего банка клеток (WCB), но с использованием клеток на максимальном уровне удвоения популяции.

(6) Специальные исследования на возможные загрязняющие вещества (например, вирусы) определяются в соответствии с оценкой риска, основанной на происхождении клеток и потенциальных посторонних агентов, случайно введенных в ходе производственных процессов или при использовании сырья животного или растительного происхождения. Соответствующие этапы исследования должны быть выбраны на основе оценки риска.

(7) Эти методы могут использоваться либо в качестве альтернативы тестам *in vivo* и конкретному NAT, либо в качестве дополнения или альтернативы тестам культуры *in vitro* на основе оценки риска и по согласованию с компетентным органом. Соответствующие этапы тестирования должны быть выбраны на основе оценки риска.

(8) Линии клеток MRC-5, WI-38 и FRhL-2 признаны неонкогенными и их не нужно тестировать. Тесты не проводятся на клеточных линиях, которые известны или предполагаются как онкогенные, например, CHO и ВНК-21.

(9) Испытание проводят на семенях клеток, но с использованием клеток на уровне или выше максимального уровня удвоения популяции, используемого для производства.

**Канцерогенность.**

Канцерогенность это способность данной клеточной линии вызывать опухоль после инъекции интактных живых клеток у животных с иммунодефицитом/ подавленным иммунитетом (обычно грызунов). Испытание на канцерогенность проводится с использованием клеток используемых для производства вакцин на уровне или выше максимального уровня удвоения популяции.

Клеточные линии MRC-5, WI-38 и FRhL-2 признаны неканцерогенными и их дополнительные исследования не требуются. Клеточные линии, которые считаются канцерогенными (например, CHO) не требуют дальнейшего документирования.

Для определения канцерогенности клеточной линии и продемонстрировать отсутствие онкогенных компонентов необходимо провести исследование онкогенности

с использованием очищенной ДНК из клеточной линии и/или лизата клеточной линии. В обеспечении клеточной линии для производства вакцины полученные результаты используются в качестве анализа рисков. Определение  $TPD_{50}$  (вызывающей опухоль дозы у 50 процентов животных) и способности образовывать метастазы являются характерными свойствами и должно определяться как часть анализа риска.

Несмотря на трудности в демонстрации совершенной и убедительной корреляции с онкогенным фенотипом, чтоб описать другие свойств клеточного субстрата, такие как способность расти в мягких агаровых гелях, способность индуцировать инвазивный рост клеток в мышцах и/или способность клеточного субстрата индуцировать трансформацию клеток 3Т3 могут быть проведены дополнительные *in vitro* исследования.

**Остаточная ДНК клетки-хозяина.** Для каждой конкретной вакцины, производимой на непрерывных клеточных линиях, должно быть проверено остаточное содержание ДНК клетки-хозяина и в конечном продукте должен быть установлен приемлемый верхний предел, основанный на оценке риска, с учетом:

1) природа клеточного субстрата (канцерогенность, уровень онкогенности) и его происхождение (человек/не человек);

(2) наличие в процессе производства любых действий для инактивации потенциальной биологической активности (онкогенности, инфекционности) остаточной ДНК клетки-хозяина (например, химических агентов, таких как обработка бетапропиолактоном и/или ДНКазой);

3) способность процесса уменьшить количество и размер загрязняющей остаточной ДНК клетки-хозяина;

4) предполагаемое использование вакцины (например, способ введения);

5) метод, используемый для измерения остаточной ДНК клетки-хозяина.

В целом, в процессе очистки парентеральных вакцин остаточная ДНК клетки-хозяина в конечных продуктах снижается до уровня менее 10 нг на дозу, но допустимые пределы должны быть утверждены уполномоченным органом.

После оценочных исследований (например, исследования на пики с использованием адекватного распределения ДНК по размерам) и демонстрации воспроизводимости процесса продуцирования при снижении остаточной ДНК клетки-хозяина до ожидаемого уровня, с согласия уполномоченного органа исследования ДНК остаточной клетки-хозяина можно не проводить.

**Характеристика хромосом.** Должно быть доказано, что линии диплоидных клеток имеют диплоидный набор хромосом. Если удаление неразрушенных клеток при обработке биомассы после сбора не было провалировано, необходимо провести более детальную характеристику линии диплоидных клеток путем анализа кариотипа. Испытания проводят на образцах четырех пассажей, полученных через равные промежутки в течение жизненного цикла клеток. Для точного подсчета хромосом и частоты гиперплоидии, гипоплоидии, полиплоидии, повреждений и структурных аномалий следует исследовать минимум 200 клеток в метафазе.

Линии клеток MRC-5, WI-38 и FRhL-2 признаны диплоидными и охарактеризованы в достаточном объеме; если они не подвергались генетическим модификациям, их дополнительная характеристика не требуется.

## МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ КУЛЬТУР КЛЕТОК

**Морфология:** морфология клеток должна быть адекватно описана и задокументирована.

**Подлинность.** Для идентификации клеток определяется последовательность нуклеиновой кислоты и соответствующие из приведенных ниже параметров:

(1) биохимические характеристики (изоферментный анализ);

(2) иммунологические характеристики (антигены гистосовместимости иммунохимические испытания *in vitro*);

(3) цитогенетические маркеры.

(4) NAT.

**Посторонние (контаминирующие) клетки.** Определение последовательности нуклеотидов нуклеиновой кислоты, проведенного для целей идентификации, а также используется для доказательства отсутствия посторонних клеток.

**Бактерии и грибы.** MCB и каждый WCB должны быть стерильны (2.6.1), в испытании используется 10 мл супернатанта культур клеток для каждой питательной среды. Испытанию подвергается 1 % контейнеров или по крайней мере, на 2 контейнерах.

**Микобактерии.** Если клетки чувствительны к инфекции *Mycobacterium tuberculosis* или другим видам, главный банк клеток MCB и каждый рабочий банк клеток WCB проверяются на наличии на микобактерий (2.6.2). В качестве альтернативы этому методу культивирования, может использоваться NAT (2.6.21) при условии, что такой анализ подтвержден и одобрен, что он сопоставим с методом культивирования.

**Микоплазмы (2.6.7).** MCB и каждый WCB должны соответствовать испытанию на микоплазмы. Испытание проводится на одном или более контейнере.

**Спиропазмы.** Спиропазмы может попасть в клеточные субстраты при контаминации сырья растительного происхождения или при использовании линий клеток насекомых. Главный банк клеток MCB и каждый рабочий банк клеток WCB, по надобности должны быть очищены от спиропазмы с использованием утвержденного метода, одобренного уполномоченным органом. Также NAT методы для обнаружения микоплазмы (2.6.7) после проверки и согласования с уполномоченным органом могут быть использованы для обнаружения спиропазмы. Для этого исследования используется один или несколько контейнеров.

**Электронная микроскопия (линии клеток, выделенные из насекомых).** MCB исследуют электронной микроскопией на присутствие посторонних агентов. Линии клеток содержат при температуре обычно используемой при производстве и отбирают их при достижении или выше максимального уровня удвоения популяции. Кроме того, линии клеток, выделенные из насекомых содержат при температурах выше или ниже тех, которое используется при производстве, и могут так же подвергаться другим видам обработки, например, воздействию со стороны химических стресс-факторов. Уполномоченным органом наряду с температурами хранения и видами обработки линий клеток, выделенные из насекомых, устанавливается количество исследуемых секционированных клеток.

**Испытание на наличие посторонних агентов в клеточных культурах.** Жизнеспособные клетки (по меньшей мере,  $10^7$  клеток) или эквивалентный клеточный лизат клеток млекопитающих в их супернатантной

культуре совместно культивируют (для жизнеспособных клеток), либо прививают (для клеточного лизата) в однослойные культуры:

- (1) диплоидные клетки человека;
- (2) неизменные почечные клетки обезьяны;
- (3) клеточные субстраты из отдельной серии, отличных от человека или обезьяны.

Лизаты клеточных линий насекомых привитые в однослойные культуры других клеточных систем, включая человека, обезьяну, а также по меньшей мере 1 клеточная линия, которая отличается от той, что используется в производстве, допустимы для вирусов насекомых и позволяют обнаруживать арбовирусов человека (например, ВНК-21).

Полученная совместно культивируемая клеточная культура (для жизнеспособных клеток) или привитые клеточные культуры (для клеточного лизата) наблюдаются на наличие вирусов с помощью цитопатического эффекта в течение, по меньшей мере, 2 недель. Если клеточная линия способна поддерживать рост цитомегаловируса человека или обезьяны, диплоидные культуры человека наблюдают в течение по меньшей мере 4 недель. Расширенная 4-недельная клеточная культура диплоидных клеток человека с целью обнаружения цитомегаловируса человека или обезьян может быть заменена с помощью NAT (2.6.21). В тех случаях, когда трудно сохранить культуры клеток здоровыми в течение дополнительных 2 недель, может потребоваться использование свежей среды или пересев после 2 недель на свежие культуры для выявления вирусных агентов. В конце периода наблюдения проводят исследования на супернатантах клеточных культурах на гемагглютинирующие вирусы или на жизнеспособных клетках на гемадсорбирующие вирусы с использованием эритроцитов морских свинок. Для этого эритроциты морской свинки должны храниться при температуре  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  не более 7 дней. Анализ проводится на половине культур после инкубации при температуре  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, а на другой половине после инкубации при  $20-25^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Исследования на гемагглютинирующие вирусы не подходит для арбовирусов.

Исследования считаются не действительными, если по крайней мере 80 процентов клеточных культур остаются жизнеспособными. Клеточный субстрат, если не обнаружено никаких признаков какого-либо постороннего агента.

**Ретровирусы.** Чтобы удостовериться, что клеточная линия продуцирует ретровирусные частицы, исследования на наличие их проводятся с использованием следующих методов:

- (1) количественное определение образования продукта под действием обратной транскриптазы (PERT) (2.6.21) проводят на супернатанте из банка клеток, используя клетки на максимальном уровне удвоения, используемом для производства или выше его;
- (2) трансмиссионная электронная микроскопия.

В случае положительного результата (1) и/или (2) исследования, то анализ на зараженность проводят на пермиссных клетках человека с PERT анализом на супернатанте.

Если данные клеточные линии продуцируют ретровирусные частицы (например, клеточные линии грызунов), то проверяют на наличие ретровирусов, используя следующие исследования:

- трансмиссионная электронная микроскопия

- анализы на зараженность, проводят на пермиссных клетках человека и на соответствующих дополнительных клетках (например, клетки *Mus dunni* или клетки SC-1 для субстрата клеток CHO) с PERT анализом на супернатанте, за исключением случаев, когда клетки амплификации положительно для обратной транскриптазы и в этом случае считывание выполняется с использованием анализа бляшек или анализа флуоресцентного фокуса.

Так как чувствительность PERT метода очень высока, интерпретация положительного сигнала может быть ошибочной и решение относительно пригодности клеток-продуцентов принимается с учетом всех имеющихся данных.

**Исследования на новорожденных мышцах.** Исследование проводят, в случае если оценка риска укажет, что оно обеспечит снижение риска с учетом всего пакета тестирования, примененного к данному клеточному субстрату.

Новорожденным мышам возрастом младше 24 ч внедрить  $10^7$  жизнеспособных клеток или эквивалентный клеточный лизат в 2 литрах супернатантной культуры. Количество животных должно быть не менее 10 животных;

Вводят не менее 0,1 мл внутрибрюшинно и 0,01 мл интрацеребровентрикулярно.

За новорожденными мышами наблюдают не менее 4 недель. В случае если они заболевают или обнаруживают какие-либо отклонения от нормы, их надо изучить чтобы установить причину заболевания. Если не обнаруживаются никаких признаков какого-либо постороннего агента, то клеточный субстрат проходит исследование. В случае если менее 80 % новорожденных мышей в каждой группе остаются здоровыми и доживают до конца периода наблюдения, то исследования считается недействительным.

**Исследование на эмбрионах птиц (подходят только для клеточных субстратов птиц).** Исследование проводят, в случае если оценка риска укажет, что оно обеспечит снижение риска с учетом всего пакета тестирования, примененного к данному клеточному субстрату. Вводят инокулят из  $10^6$  жизнеспособных клеток или эквивалентного клеточного лизата в супернатантной культуре в аллантоисный мешок десяти куриных яиц (5.2.2) SPF с эмбрионами в возрасте 9-11 дней и в желточный мешок десяти 5-7-дневным куриным яйцам SPF с эмбрионами. Эмбрионы инкубируют не менее 5 дней. Аллантоисную жидкость исследуют на наличие гемагглютининов, используя эритроциты млекопитающих и птиц; испытание проводится при температуре  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$  и  $20-25^\circ\text{C}$ , результаты учитывают спустя 30-60 мин. Клеточный субстрат выдерживает испытание, если не обнаружено доказательств наличия какого-либо постороннего агента. Испытание считается недействительным, если менее 80 % эмбрионов остаются здоровыми и доживают до конца периода наблюдения.

**Испытания на специфические вирусы.** Список специфических вирусов, подлежащих исследованию, определяется на основе оценки риска вирусного контаминации в соответствии с принципами, подробно изложенными в общем разделе 5.1.7. *Вирусная безопасность*, учитывает (но не ограничивает) происхождение клеток и потенциальные источники вирусного контаминации (например, сырье животного или растительного происхождения). Исследования NAT (2.6.21) проводятся с или без предварительного усиления в клетках. Относительно

клеточных линий грызунов, NAT (2.6.21) или исследования на продуцирование антител на мышях, крысах или хомяках используются для обнаружения видово-специфичных вирусов.

**Испытания на вирусы с использованием широких молекулярных методов.** По согласованию с уполномоченным органом, широкие молекулярные методы (например, высокопроизводительное секвенирование) могут быть использованы в качестве альтернативы *in vivo* исследованиям и конкретным NAT, или в качестве дополнения или альтернативы *in vitro* исследованиям культуры, основанным на оценке риска.

Как для NAT (2.6.21), так и для широких молекулярных методов этап, на котором должно проводиться тестирование (например, MCB, WCB, EOPC/ECB), также основан на оценке риска и зависит от этапов, на которых могут выявлены вирусные загрязнители. В случае положительных результатов с использованием широких молекулярных методов или тестов NAT необходимо провести дополнительное исследование, чтобы определить, являются ли обнаруженные нуклеиновые кислоты причиной наличия инфекционных посторонних агентов и/или представляют риск для здоровья человека.

**Испытания на канцерогенность *in vivo*.** Испытание проводит сравнительный анализ между исследуемой непрерывной клеточной линии и соответствующей положительной контрольной культуры (например, культур клеток HeLa или Her2).

Биологические модели животных, пригодные для этого теста, включают:

- (1) бестимусных мышей (генотип Nu/Nu);
- (2) новорожденных мышей, крыс или хомяков, получающих антитимоцитную сыворотку или иммуноглобулин;
- (3) облученных мышей с удаленной вилочковой железой, получивших костный мозг от здоровых мышей (T, B<sup>+</sup>).

Вне зависимости от выбранной биологической модели испытываемые и контрольные клетки вводятся инъекционно животным, разделенным на отдельные группы по 10 животных в каждой. В обоих случаях прививочный материал из  $10^7$  клеток в виде взвеси объемом 0,2 мл вводится внутримышечно или подкожно. Новорожденным животным вводится 0,1 мл антитимоцитной сыворотки или иммуноглобулина на 0, 2, 7 и 14 сутки после рождения. Сильнодействующая сыворотка или иммуноглобулин подавляет иммунные механизмы растущих животных до уровня, при котором последующее введение  $10^7$  положительных контрольных клеток регулярно вызывает опухоли и метастазы. Животные с тяжелыми поражениями и симптомами быстро растущих опухолей следует подвергать эвтаназии, не дожидаясь конца испытания, чтобы избежать ненужных страданий. В конце периода наблюдения всех животных, включая положительную контрольную группу(ы), подвергают эвтаназии и исследуют на наличие макроскопических и микроскопических признаков пролиферации введенных клеток в месте инъекции и в других органах (например, лимфатических узлах, легких, почках и печени). При использовании любой биологической модели животных наблюдают и пальпируют через регулярные промежутки времени для обнаружения уплотнений в месте инъекции. Любые сформировавшиеся уплотнения измеряют в двух перпендикулярных направлениях, измеренные размеры регистрируют для оценки наличия прогрессивного увеличения уплотнений. Животных, у которых в период

наблюдения уплотнения начинают уменьшаться, подвергают эвтаназии до того, как уплотнения перестанут прощупываться и проводят гистологическому исследованию. За животными с прогрессивно растущими уплотнениями наблюдают в течение 1-2 недель. За половиной животных, у которых уплотнения отсутствуют, наблюдают в течение 3 недель, а за второй половиной в течение 12 недель до того, как их подвергают эвтаназии и гистологическому исследованию. Каждое животное подвергается некропсии, которая включает обследование на предмет макроскопических признаков формирования опухолей в месте инъекции и в других органах, таких как лимфатические узлы, легкие, мозг, селезенка, почки и печень. Все опухолевые образования в месте инъекции подвергают гистологическому анализу. Кроме того, так как некоторые линии клеток могут вызвать метастазы без признаков местного роста опухоли, проводят гистологическое исследование всех обнаруживаемых местных лимфатических узлов и легких животных.

Испытание считается недействительным, если менее чем у девяти из десяти животных, которым были введены положительные базовые клетки, наблюдаются прогрессивно растущие опухоли.

Для документирования уровня канцерогенности в новой онкогенной клеточной линии, разные дозы клеточного субстрата (например, доза клеток в диапазоне  $10^5$ ,  $10^6$  и  $10^7$ ) вводят различным группам из 10 животных. Количество животных, проявляющих прогрессивно растущие узелки в группах животных, контролируют для расчета TPD<sub>50</sub>.

03/2021:50208

## 5.2.8. СНИЖЕНИЕ РИСКА ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГУБЧАТОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*В соответствии с Конвенцией о создании Европейской фармакопеи соблюдение требований этого раздела считается обязательным для стран-членов Европейской фармакопейной Комиссии.*

*Этот раздел носит информационный характер в странах, не являющихся членами Европейской фармакопейной Комиссии. Признавая безопасность лекарственных средств, производимых с использованием сырья, животного происхождения обеспечивается с соответствием с национальным законодательством. При этом выполнение законодательства должно быть основано на оценке степени риска с учетом всех важных факторов.*

*Этот раздел идентичен Рекомендациям по снижению риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении лекарственных средств, Версия 3, (EMA/410/01 версия 3).*

*Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.*

**Коагуляция** – процесс слипания, укрупнения и выпадения в осадок частиц вещества из коллоидного раствора.



## Содержание

### 1. ВВЕДЕНИЕ

- 1-1. Научная справка
- 1-2. Соответствие требованиям законодательства
2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ СТАТЬИ
3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ
- 3-1. Научные принципы снижения вероятного риска
- 3-2. Животные-источники материала
- 3-2-1. Географическое происхождение
- 3-2-1-1. Материал от крупного рогатого скота
- 3-2-1-2. Овцы и козы (мелкие жвачные животные)
- 3-2-2. Стада крупного рогатого скота (изолированные) с незначительным риском ГЭКРС
- 3-3. Части тела животных, биологические среды и выделения как исходные материалы
- 3-4. Возраст животных
- 3-5. Производственный процесс
4. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РИСКА МАТЕРИАЛОВ ИЛИ ВЕЩЕСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ПРОВОДИМАЯ В СООТВЕТСТВИИ С УСТАНОВЛЕННЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ
5. ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗА/РИСК
6. ПОЛОЖЕНИЯ ПО ОТДЕЛЬНЫМ МАТЕРИАЛАМ
- 6-1. Коллаген
- 6-2. Желатин
- 6-3. Бычья кровь и материалы из бычьей крови
- 6-1. Материалы из твердого жира
- 6-5. Животный уголь
- 6-6. Молоко и материалы из молока
- 6-7. Материалы из шерсти
- 6-8. Аминокислоты
- 6-9. Пептоны

### 1. ВВЕДЕНИЕ

#### 1-1. Научная справка

Трансмиссивные губчатые энцефалопатии (ТГЭ) (Transmissible Spongiform Encephalopathies – TSEs) являются хроническими нейродегенеративными заболеваниями, характеризующимися накоплением аномальных изоформ клеточного гликопротеина, известного как PrP (или белок-прион). Аномальная изоформа PrP (PrP<sup>TSE</sup>) отличается от нормальной PrP (PrP<sup>C</sup>) высокой устойчивостью к протеазе и денатурацией при высокой температуре. PrP<sup>TSE</sup>, как полагают, является инфекционным агентом, вызывающим развитие ТГЭ.

ТГЭ болезни животных включают:

- губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (ГЭКРС) – (Bovine Spongiform Encephalopathy – BSE),
- скреппи (почесуха) овец и коз,
- болезнь хронического истощения (БХИ) (Chronic wasting disease – CWD) у оленей и лосей,
- трансмиссивную энцефалопатию норок (ТЭН) (Transmissible Mink Encephalopathy – TME),
- губчатую энцефалопатию кошачьих (ТЭК) (Feline Spongiform Encephalopathy – FSE) (особенно у домашних кошек и больших животных семейства кошачьих, содержащихся в неволе),
- экзотическую губчатую энцефалопатию копытных, содержащихся в зоопарках.

Губчатая энцефалопатия у людей включает различные формы болезни Крейтцфельда-Якоба (БКЯ) (Creutzfeldt-Jacob Disease – CJD), Куру, синдром Герстманна-Штройслера-Шейнкера (ГШШ) (Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome – GSS), фатальная (хрони-

ческая) семейная бессонница (ФСБ) (Fatal Familial Insomnia – FFI).

Известны случаи развития ятрогенной трансмиссивной губчатой энцефалопатии. Скреппи овец была случайным образом передана при применении вакцины Louping Ill, полученной из объединенной партии обработанного формальдегидом мозга и селезенки овец, в которую попал материал от овец, страдающих скреппи. Кроме этого, передача скреппи овцам и козам случалась при использовании формол-инактивированной вакцины от контагиозной агалактии, полученной из гомогенатов мозга и молочных желез овец, инфицированных *Mycoplasma agalactiae*. Сообщалось о случаях передачи БКЯ у человека вследствие парентерального введения соматотропина и гонадотропина, полученного из гипофизов человека. Также случаи возникновения БКЯ связывают с использованием загрязненных инструментов при хирургических операциях на головном мозге и при трансплантации твердой оболочки мозга и роговицы человека.

Межвидовое распространение ТГЭ ограничивают многие естественные барьеры, способность передачи от вида происхождения, штаммы прионов, дозы, пути воздействия, а для некоторых видов, аллели хозяина гена PRNP. При соответствующих обстоятельствах эти барьеры могут быть преодолены.

Губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота (ГЭКРС) была впервые выявлена в Великобритании в 1986 г. Заболеванием было поражено большое количество животных и отдельные стада. Известно, что ГЭКРС – заболевание, вызванное приемом пищи, содержащей мясо и костную муку, полученную из животных, больных ТГЭ. В других странах также были зарегистрированы случаи ГЭКРС, как у животных, импортированных из Великобритании, так и у местных животных. Есть убедительные доказательства, что вариантная форма БКЯ вызвана возбудителем, вызывающим ГЭКРС у крупного рогатого скота. Таким образом, необходимо с осторожностью использовать для производства лекарственных средств биологические материалы от видов, поражаемых болезнями ТГЭ, особенно от крупного рогатого скота.

В ходе активной программы надзора, две ранее не распознанные формы атипичной ГЭКРС (BSE-L, также известной, как BASE и BSE-N) были идентифицированы в редких спорадических случаях на территории Европы, Северной Америки и Японии. Обозначения «L» и «N» указывают верхнее и нижнее электрофоретическое положение их протеазо-устойчивых PrP<sup>TSE</sup> изоформ. Следует отметить, что атипичные случаи были обнаружены в странах, в которых до настоящего времени не встречалась классическая ГЭКРС, таких как Швеция или в которых отмечалось всего несколько случаев ГЭКРС, таких как Канада и США. Атипичный агент ГЭКРС был экспериментально передан трансгенным мышам, с человеческим протеином приона и яванским макакам (макакам-крабоедам).

Скреппи (почесуха) обнаружена во всем мире и в большинстве европейских стран. Самый высокий уровень заболеваний отмечен на Кипре. Хотя люди в течение 250 лет были подвержены скреппи, существующей в природе, нет никаких эпидемиологических свидетельств, непосредственно связывающих скреппи с губчатой энцефалопатией людей<sup>(1)</sup>. Однако, остается теоретический и в настоящее время не поддающийся оценке риск, что некоторые пищевые белковые добавки, зараженные ГЭКРС, возможно, содержатся в корме для овец. Далее,

необходимо принять во внимание, что любой возбудитель ГЭКРС, попадающий в маленькую популяцию жвачных животных через конта-минированную пищу, вероятно, будет переработан и распространен<sup>(2)</sup>.

Инфицирование клеток возбудителями ТГЭ представляет интерес для разработки методик количественных испытаний и для фундаментальных научных исследований. Сообщалось о некоторых успехах при использовании обычно (но не всегда) нейтральных клеточных линий.

Условия, необходимые для инфицирования клеток не достаточно понятны, а процесс сложен, так как требует конкретных комбинаций возбудителя и клетки. Считается не правильным делать специальные рекомендации по характеристикам клеточных субстратов, которые должны быть использованы для производства биологических/биотехнологических субстанций. Тем не менее, возможность инфицирования клеточных линий возбудителями ТГЭ должна приниматься во внимание при оценке степени рисков.

## 1-2. СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА

**Оценка степени риска.** Так как использование материалов, полученных из животных, необходимо для производства некоторых лекарственных средств и полное исключение риска невозможно, меры, принимаемые для управления риском передачи ГЭКРС животных при применении лекарственных средств, сводятся к минимизации риска, а не его исключению. Следовательно, выполнение требований законодательства должно быть основано на оценке степени риска, с учетом всех важных факторов, описанных в этом подразделе (см. далее).

**Правовые аспекты.** Руководящие указания, опубликованные Европейской Комиссией:

– Приложение I, часть I, модуль 3, раздел 3.2: *Содержание: основные принципы и требования*, пункт (9) Директивы Европейского Парламента и Совета 2001/83/ЕС от 6 ноября 2001 года (с внесенными поправками) в отношении медицинских лекарственных средств<sup>(3)</sup>, и

– Приложение I, заголовок I, часть 2, раздел C Производство и контроль исходных материалов Директивы Европейского Парламента и Совета 2001/82/ЕС от 6 ноября 2001 года (с внесенными поправками) в отношении лекарственных средств<sup>(4)</sup>.

Согласно требованиям указанных директив заявитель при регистрации медицинских лекарственных средств должен доказать, что лекарственные средства произведены в соответствии с последней версией данных Рекомендаций, опубликованной в Официальном журнале Европейского Союза. Это обязательство продолжается во весь период действия регистрации лекарственного средства.

По определению, принцип материалов специфического риска, как определено в Постановлении ЕС № 999/2001 Европейского Парламента и Совета<sup>(5)</sup>, не применим к лекарственным средствам. Однако в Постановлении ЕС № 1774/2002 Европейского Парламента и Совета<sup>(6)</sup>, которое вступило в действие с 1 мая 2003 года, установило правила в отношении побочных продуктов, животного происхождения, не предназначенных для употребления человеком. В общем случае и если нет других указаний, все побочный продукты животного происхождения, используемые в качестве исходных материалов в производстве медицинских продуктов, должны относиться к категории «материалами Категории 3 (т. е. безопасными) или эквивалентными», как указано в Постановлении ЕС № 1774/2002. Использование веществ, полученных из тканей с высоким риском наличия инфекционных агентов, должно быть всесторонне обосновано с помощью соответствующей оценки польза/риска (см. далее).

Настоящие рекомендации следует применять совместно с различными нормативными правовыми документами Европейского Союза, включая решения Комиссии, постоянно вводившимися в действие с 1991 года. Если возможно, ссылки на эти решения приводятся по тексту. Официальные заявления и пояснения, сделанные Комитетом по медицинским лекарственным средствам (СНМР), применимы для выполнения установленных требований, если соответствующий аспект не рассматривается в Рекомендациях.

Общая фармакопейная статья *Лекарственные средства с риском передачи губчатой энцефалопатии животного происхождения* Европейской Фармакопеи ссылается на этот общий раздел, который совпадает с Рекомендациями. Фармакопейная статья представляет собой основу для выдачи Сертификатов пригодности при процедуре подтверждения соответствия используемых в производстве медицинских лекарственных препаратов веществ и материалов установленным требованиям по управлению риском возникновения ТГЭ.

**Разъяснение примечания для руководства.** По мере расширения научных знаний о ТГЭ, в частности патогенеза заболеваний, СНМР и его Рабочей группе по биологическим препаратам в сотрудничестве с CVMP и его Рабочей группой по иммунологическим препаратам, может быть поручено в будущем разработка дополнительного руководства в форме официальных заявлений и пояснений для разъяснения требований Рекомендаций. Дополнительное вспомогательное руководство будет издано Комиссией и размещено на вебсайте Европейского медицинского агентства и будет учитываться при проведении сертификации веществ Европейским Direktoratом по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM).

(1) В настоящее время это оценивается EFSA и ECDC. Для обновленной информации, пожалуйста, обратитесь к следующей ссылке: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?mandate=M-2009-0221>

(2) В январе 2005 года, после подтверждения ГЭКРС (BSE) у коз во Франции, были приняты дополнительные законодательные меры, связанные с мониторингом и повышенным уровнем тестирования мелких жвачных животных. Повышенный надзор не выявил дополнительных случаев ГЭКРС у овец и коз в ЕС.

(3) OJ L 311, 28.11.2001, стр. 67.

(4) OJ L 311, 28.11.2001, стр. 1.

(5) OJ L 147, 31.05.2001, стр. 1.

(6) OJ L 273, 10.10.2002, стр. 1. Постановление (ЕС) 1774/2002 был замещено Постановлением (ЕС) 1069/2009, которое будет применяться с 4 марта 2011 года (OJ L 300, 14.11.2009, стр. 1).

## 2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ СТАТЬИ

### ВИДЫ – ЖИВОТНЫХ ПОДВЕРЖЕННЫХ ТГЭ

Крупный рогатый скот, овцы, козы и животные, которые в природе восприимчивы к возбудителям трансмиссивной губчатой энцефалопатии или восприимчивы к инфекции, передающейся оральным путем, за исключением человека<sup>(7)</sup> и приматов, определены как “Виды животных, подверженных ТГЭ”<sup>(8)</sup>.

### МАТЕРИАЛЫ

Этот раздел распространяется на материалы, полученные от «Видов животных, подверженных ТГЭ», которые используются для получения:

- действующих веществ,
- вспомогательных веществ и адъювантов,
- сырья, исходных материалов и реактивов, используемых в производстве (например, бычий сывороточный альбумин; ферменты; питательные среды, включая среды для создания рабочего банка клеток, или новых главных банков клеток для впервые регистрируемых лекарственных средств).

Требования этого раздела также распространяются на материалы, непосредственно контактирующие с лекарственным средством или оборудованием, используемым для производства лекарственного средства, вследствие чего имеется возможность контаминации продукта.

Материалы, используемые при квалификации производственных помещений и оборудования, например, питательная среда, используемая при валидации асептических процессов для имитации процесса розлива, будут соответствовать требованиям данного раздела, если компонент или компоненты питательной среды получены из тканей, инфекционность в которых не была обнаружена (ткани категория 1С), риск перекрестной контаминации с потенциально инфекционными тканями (см. раздел 3-3) был учтен и материалы были получены из страны с незначительным или контролируемым риском ГЭКРС (Категории А и В соответственно см. раздел 3-2). Такая информация должна быть представлена в регистрационном досье и проверена при стандартной инспекции на соответствие требований Надлежащей производственной практики (GMP).

Другие материалы, такие как чистящие реагенты, умягчители и смазывающие вещества, с которыми контактирует лекарственное средство при стандартном технологическом процессе или на последней стадии или в первичной упаковке, считаются соответствующими требованиям данного раздела, если они получены из жира с использованием.

### ПОСЕВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, БАНКИ КЛЕТОК И СТАНДАРТНАЯ ФЕРМЕНТАЦИЯ/ПРОИЗВОДСТВО<sup>(9)</sup>

В соответствии с установленными требованиями главные посевные материалы и главные банки клеток, указанные в регистрационном досье, поданных на рассмотрение после 1 июля 2000 (для медицинских лекарственных средств) должны соответствовать данным Рекомендациям.

Главные посевные материалы и главные банки клеток, – для вакцинных антигенов;  
– для биотехнологических лекарственных средств, определенных согласно Приложения к Постановлению (ЕС) № 726/2004 Европейского Парламента и Совета<sup>(9)</sup>; и  
– для других лекарственных средств, в процессе производства которых используются системы посевных материалов и банков клеток, использование которых для получения компонента зарегистрированного лекарственного средства уже было разрешено, будут считаться соответствующими Рекомендациям, даже если они включены в регистрационные досье, поданные к рассмотрению после 1 июля 2000 (для медицинских лекарственных средств).

Для главных банков клеток и главных посевных материалов, созданных до 1 июля 2000 (для медицинских лекарственных средств) но еще не разрешенных в качестве компонентов зарегистрированного лекарственного средства, должны быть представлены данные, подтверждающие соответствие требованиям Руководства. Если на сырье, исходный материал или реактив, использованных при получении этих банков клеток или посевных материалов, нет полного документального досье, заявитель должен представить результаты оценки риска согласно разделу 4 Рекомендаций.

Созданные рабочие посевные материалы или банки клеток используемые в производстве лекарственных средств, зарегистрированных до 1 июля 2000 (медицинские лекарственные средства), оценка риска которых была проведена компетентным уполномоченным органом государства члена Европейского Союза или Европейского медицинского агентства и была сочтена приемлемой, будут также соответствовать установленным требованиям.

Однако, если в процессах ферментации/производства или при получении рабочих посевных материалов и рабочих банков клеток используются материалы, полученные из “видов животных, подверженных ТГЭ”, то заявитель должен представить доказательства их соответствия требованиям Рекомендаций.

## 3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

### 3-1. НАУЧНЫЕ ПРИНЦИПЫ СНИЖЕНИЯ ВЕРОЯТНОГО РИСКА

Если у производителя есть выбор, то предпочтительно использование материалов, полученных не из «видов животных, подверженных ТГЭ» или синтетического происхождения. Должны быть представлены обоснования использования материалов, полученных из «видов животных, подверженных ТГЭ» вместо материалов из «видов животных, не подверженных ТГЭ» или вместо материалов синтетического происхождения. Если необходимо использование материалов из «видов животных, подверженных ТГЭ», должны быть приняты все необходимые меры по снижению риска передачи ТГЭ. Готовые диагностические наборы для выявления инфекционных агентов ТГЭ *in vivo* пока еще не доступны.

(7) Руководства и информационные письма были выпущены Комитетом по лекарственным препаратам для человека и его Рабочей группой по биотехнологическим препаратам в отношении лекарственных средств, получаемых с использованием тканей человека, в БКЯ и вариантной БКЯ. Такое руководство может быть найдено на <http://www.ema.europa.eu>

(8) Свиньи и птицы, представляющие собой наиболее часто используемые виды животных при производстве лекарственных средств, обладают естественной невосприимчивостью к инфекциям, передающихся пероральным путем. Соответственно они не относятся к подверженным ТГЭ видам в рамках данного раздела. Собаки, кролики и рыба также не являются видами животных, подверженных ТГЭ в рамках данного раздела.

(9) OJ L 136, 30.04.2004, стр. 1.

Диагноз ТГЭ основывается на посмертном подтверждении характерных мозговых повреждений с помощью гистопатологических данных и/или обнаружением PrP<sup>TSE</sup> с помощью Вестерн-блоттинга или иммунологических испытаний. Также для подтверждения наличия инфекционного агента ТГЭ используется введение предпологаемой инфицированной ткани чувствительным к заболеванию лабораторным животным. Однако, из-за длительных инкубационных периодов всех агентов ТГЭ, результаты испытаний *in vivo* получают только по истечении месяцев или лет.

Было разработано несколько иммунохимических испытаний для обнаружения PrP<sup>TSE</sup> в образцах, полученных после смерти животных; некоторые из них сейчас считаются чрезвычайно чувствительными. Однако их пригодность к обнаружению инфицированного животного зависит от времени получения образца по отношению ко времени воздействия, типа отобранной ткани и полученной инфицирующей дозы. В настоящее время недостаточно информации о том, как могут влиять разновидности штаммов.

Тем не менее, скрининг животных-источников материалов с помощью испытаний *in vitro* может предотвратить использование животных на последних стадиях развития заболевания и предоставить информацию об эпидемиологическом статусе определенной страны или региона, но ни одно из таких испытаний не считается пригодным для однозначного подтверждения отрицательного статуса животного.

Снижение риска передачи ТГЭ основано на трех взаимодополняющих параметрах:

- животные-источник материала и их географическое происхождение,
- природа материала животного происхождения, используемого в производстве и выполнение процедур по предупреждению перекрестной контаминации с материалами с более высоким уровнем риска,
- процесс (ы) производства, включая наличие системы обеспечения качества, чтобы гарантировать однородность и прослеживаемость продукта.

### 3-2. ЖИВОТНЫЕ-ИСТОЧНИК МАТЕРИАЛА

Исходные материалы, используемые для получения материалов, используемых в производстве лекарственных средств, должны быть получены от животных, годных для использованию в пищу человеком и выдержавших до и после забоя проверку в соответствии с требованиями Европейского Союза или сходными (третья страна) условиями, за исключением материалов, полученных из живых животных, которые должны быть

признаны здоровыми по результатам клинического обследования.

#### 3-2-1. Географическое происхождение

##### 3-2-1-1. Материал от крупного рогатого скота

Всемирная организация по охране здоровья животных (МЭБ, ОИЕ)<sup>(10)</sup> установило критерии для оценки статуса страны в разделе Международного Кодекса Здоровья Животных по губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота. Страны или регионы классифицируются следующим образом:

- А. Страны или регионы с незначительным риском ГЭКРС;
- В. Страны или регионы с контролируемым риском ГЭКРС;
- С. Страны или регионы с неопределенным риском ГЭКРС.

В соответствии с Постановлением (ЕС) № 999/2001 (с дополнениями и изменениями)<sup>(11)</sup> классификация стран или регионов по рискам ГЭКРС, основанная на правилах, установленных МЭБ (ОИЕ), действует с 1 июля 2007 года. В Решении Комиссии 2007/453/ЕС<sup>(12)</sup> (с изменениями и дополнениями) приводится классификация стран или регионов в соответствии с риском ГЭКРС.

Ранее Исполнительный Комитет по науке Европейского Союза (SSC)<sup>(13)</sup> установил временную систему классификации стран, согласно их географическому риску появления ГЭКРС (Geographical BSE Risk, GBR)<sup>(14)</sup>.

Для целей данной статьи используется ГЭКРС классификация, основанная на правилах, установленных МЭБ (ОИЕ). Для страны, которая ранее классифицировалась в соответствии с критериями SSC GBR, в настоящий момент не классифицирована по правилам ОИЕ может быть использована классификация GBR, с условием отсутствия значительных отличий по ГЭКРС (BSE) риску<sup>(15)</sup>.

По возможности, животные должны происходить из стран с минимальным риском ГЭКРС (страны с незначительным риском ГЭКРС (Категория А)), если нет указаний по использованию материала из стран с более высоким уровнем риска ГЭКРС. Некоторые материалы, перечисленные в разделе 6 «Специальные условия», могут происходить из стран с контролируемым риском ГЭКРС (Категория В) и в некоторых случаях, из стран с неопределенным риском ГЭКРС (Категория С), с условием применения контролей и требований, как указано далее. Кроме этих исключений, животные не должны происходить из стран с неопределенным риском ГЭКРС (Категория С); на использование животных из стран с неопределенным риском ГЭКРС (Категория С) должны быть всегда представлены соответствующие обоснования.

(10) [http://www.oie.int/eng/Status/BSE/en\\_BSE\\_free.htm](http://www.oie.int/eng/Status/BSE/en_BSE_free.htm)

(11) Постановление (ЕС) № 722/2007 (OJ L 164. 26.06.2007, стр. 7).

(12) OJ L 172, 30.06.2007, стр. 84.

(13) Исполнительный Комитет по науке, созданный Решением Комиссии 97/404/ЕС, должен помогать Комиссии в получении наилучших научных рекомендаций, касающихся здоровья потребителей. С мая 2003 эти функции были переданы Европейскому Агентству по безопасности пищи (EFSA): <http://www.efsa.europa.eu>

(14) Классификация географического риска ГЭКРС (GBR) Исполнительного Комитета по науке Европейской комиссии предназначена для оценки уровня вероятности присутствия одного или более животных с клиническими проявлениями или латентным течением ГЭКРС в данной стране или регионе. Определение этих четырех категорий представлено в приведенной ниже таблице:

Уровень GBR	Присутствие одного или более животных с клиническими проявлениями или латентным течением ГЭКРС в географическом регионе/стране
I	Крайне маловероятно
II	Маловероятно, но не исключено
III	Вероятно, но не подтверждено или подтверждено у небольшого количества животных
IV	Подтверждено на большом количестве животных (≥ 100 случаев на 1 млн. взрослых животных ежегодно)

Оценку стран по классификации GBR можно найти на сайте SSC ([http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/outcome\\_en.html](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html)).

(15) Эксперты считают, что система классификации GBR является достаточно стабильной, так что она может по-прежнему использоваться в течение переходного периода для демонстрации соответствия этой статье.

## 3-2-1-2. Овцы и козы (мелкие жвачные животные)

О клинических случаях заболевания животных скреппи в природе сообщалось во многих странах мира. Поскольку ГЭКРС у овец и коз можно быть ошибочно диагностирована как скреппи, в качестве меры предосторожности при оценке материалов, полученных от мелких жвачных животных, учитывается заболеваемость животных в стране как ГЭКРС, так и скреппи, а также тип тканей, из которых получены материалы.

Для разработки системы по определению статуса стада мелких жвачных животных в отношении ТГЭ могут быть использованы принципы, установленные в разделе 3-2-2 «Стада крупного рогатого скота с незначительным риском ГЭКРС». Для присвоения стаду овец статуса свободного от ТГЭ стада<sup>(16)</sup>, из-за возможности появления ГЭКРС у овец, может быть использован определенный генотип (ы), обуславливающий резистентность к возбудителям ГЭКРС/скреппи. Однако необходимо учитывать возможность того, что устойчивые к скреппи генотипы могут быть чувствительны к ГЭКРС (экспериментальное воздействие через прием внутрь) или атипичной скреппи (естественные условия).

В отношении коз пока нет достаточных данных о наличии генотипной определенной чувствительности к возбудителям ГЭКРС. Материал от мелких жвачных животных, как правило, должен быть получен из стран с многолетним статусом отсутствия скреппи. При происхождении материала из других источников необходимо соответствующее обоснование.

**3-2-2. Стада крупного рогатого скота (изолированные) с незначительным риском ГЭКРС.** Самый безопасный источник материала - страны или регионы с незначительным риском ГЭКРС (страны Категории А). В других странах могут быть выявлены или уже выявлены случаи заболевания ГЭКРС в какой-то период времени, в связи с чем SSC была разработана практическая концепция «Стада крупного рогатого скота (изолированного) с незначительным риском», применяемая СНМР и CVMP. Критерии по созданию и поддержанию «Стада крупного рогатого скота (изолированного) с незначительным риском ГЭКРС (BSE)» изложены в заключении SSC от 22-23 июля 1999<sup>(17)</sup>.

В настоящее время невозможно измерить степень снижения географического риска ГЭКРС для животных из стад крупного рогатого скота (изолированных) с незначительным риском ГЭКРС. Однако, предполагается что это снижения достаточно существенное. Следовательно, получение исходных материалов от таких изолированных стад крупного рогатого скота при оценке риска будет рассматриваться с учетом категории страны по классификации OIE.

## 3-3. ЧАСТИ ТЕЛА ЖИВОТНЫХ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖИДКОСТИ И ВЫДЕЛЕНИЯ КАК ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Различные органы и биологические жидкости животного, инфицированного ТГЭ, имеют различную степень инфекционной активности. В случае материалов от «ТГЭ-восприимчивых видов животных», необходимо прини-

мать меры по использованию тканей с низкой категорией риска. В таблице Приложения к данному разделу<sup>(18)</sup> приведены обобщенные современные данные о различном уровне инфекционной активности и содержания PrP<sup>TSE</sup> в организме крупного рогатого скота с ГЭКРС и у овец и коз, страдающих скреппи<sup>(19)</sup>.

Информация, приведенная в таблице, получена исключительно при изучении случаев заболевания в природе или экспериментальных моделях при заражении оральным путем первичным возбудителем (у крупного рогатого скота) и не содержит данные от моделей заболевания, в которых используются штаммы ТГЭ, адаптированные к лабораторным животным, так как фенотипы штаммов, подвергнутых пересевам, могут значительно отличаться от имеющихся в природе. Поскольку было доказано, что иммуногистохимическое исследование и/или Вестерн-блоттинг неправильно упакованного белка-хозяина (PrP<sup>TSE</sup>) является условным маркером инфекционной активности, результаты исследования PrP<sup>TSE</sup> были представлены вместе с данными биологических исследований. Ткани сгруппированы в три основные категории в отношении инфекционной активности, независимо от стадии болезни:

Категория IA	Ткани с высокой инфекционной активностью. ткани центральной нервной системы (ЦНС), в которых обнаруживаются высокие инфекционные титры на более поздних стадиях ТГЭ, и некоторые ткани, которые анатомически связаны с ЦНС
Категория IB	Ткани с более низкой инфекционной активностью. периферические ткани, результаты исследования которых подтвердили наличие инфекционной активности и/или PrP <sup>TSE</sup> по крайней мере одной из форм ТГЭ
Категория IC	Ткани, в которых не обнаружена инфекционная активность. ткани, результаты исследования которых на наличие инфекционной активности и/или PrP <sup>TSE</sup> были отрицательными.

Ткани категории IA и вещества, полученные из них, не должны использоваться в производстве лекарственных средств, за исключением случаев, когда возможность их использования обоснована (см. Раздел 5).

Несмотря на то, что в группу тканей с более низким уровнем риска (ткани категории IB) почти всегда относятся некоторые (например, кровь) ткани с более низким уровнем риска, чем другие (например, лимфорециркуляторные ткани), данные об уровнях инфекционной активности в этих тканях слишком ограничены, чтобы выделить в этой категории подкатегории с различным уровнем риска. Также очевидно, что отнесение определенной ткани к той или иной категории может зависеть от заболевания или вида животных и подлежит пересмотру по мере появления новых данных.

При оценке риска (см. раздел 4) производители и/или заявители/держатели регистрационных удостоверений должны учитывать классификацию тканей, приведенную в таблицах Приложения к этому общему разделу<sup>12</sup>.

Категории в таблице являются приблизительными, поэтому важно учитывать следующие аспекты.

(16) Мнение Научной группы экспертов по биологической опасности по «селекционной программе по ТГЭ устойчивости овец»: [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178620775678.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620775678.htm)

(17) SSC Научное заключение об условиях, связанных со «Стадами крупного рогатого скота (изолированного) с незначительным риском ГЭКРС», принятое на встрече от 22-23 июля 1999. [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out56\\_en.html](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out56_en.html)

(18) Таблицы классификации тканей основаны на последнем издании WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies (2010) <http://www.who.int/bloddproducts/tablestissueinfectivity.pdf>

(19) Научное мнение по ГЭКРС/ТГЭ инфекционности в тканях мелких жвачных животных в настоящее время находится на рассмотрении EFSA (Вопрос № EFSA-Q-2010-052). Для обновленной информации, пожалуйста, обратитесь к следующей ссылке: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?mandate=M-2010-0041>

– В определенных ситуациях может произойти **перекрестная контаминация** тканей с различной категорией инфекционной активности. На вероятность риска будут влиять условия, при которых ткани были получены. В частности наличие контакта тканей с более низкой инфекционной активностью или тканей, в которых не было обнаружено инфекционной активности (ткани категории IB и IC) с тканями с высокой инфекционной активностью (ткани категории IA).

Таким образом, степень перекрестной контаминации некоторых тканей может быть увеличена, если в процессе убоя зараженных животных используется оглушение мозга (проникающее или непроникающее) или перерезание мозга и/или спинного мозга. Риск перекрестной контаминации будет меньше при сборе биологических жидкостей с минимальным повреждением ткани и удалении клеточных компонентов и при сборе эмбриональной крови без контаминации другими материнскими или эмбриональными тканями, включая плаценту, амниотическую и аллантоисную жидкости. Перекрестную контаминацию определенных тканей с тканью категории IA очень трудно или невозможно предотвратить (например, череп). Это должно быть учтено при оценке риска.

– Для определенных классов веществ используемая **метод оглушения/убоя** может быть важна для определения потенциального риска<sup>(20)</sup> из-за вероятности попадания частиц мозга в периферические органы, в частности, в легкие. Техника оглушения/убоя должна быть описана, также как и процедуры удаления тканей с высокой инфекционной активностью. Должны быть подробно описаны процедуры сбора тканей/органов животных, которые будут использоваться и принимаемые меры по предупреждению перекрестной контаминации с материалом более высокого риска.

– На вероятность контаминации тканей и органов возбудителями ГЭКРС, потенциально присутствующими в материале из ЦНС, при использовании техники оглушения, используемого для убоя крупного рогатого скота, влияют следующие факторы:

- степень инфекционной активности ГЭКРС в мозге умерщвленного животного,
- степень повреждения головного мозга,
- распространение мозговых частиц по телу животного.

Эти факторы следует оценивать вместе с категорией места происхождения животных по классификации OIE/GBR, возрастом животных в случае использования крупного рогатого скота и посмертными исследованиями крупного рогатого скота валированными методиками.

Основные принципы, описанные выше, также применимы к овцам и козам.

Риск возникновения перекрестной контаминации будет зависеть от некоторых дополнительных факторов, включая:

- меры, предпринятые для предупреждения контаминации во время сбора тканей (см. выше),
- уровень контаминации (количество контаминированных тканей),
- количество и тип одновременно получаемых материалов.

(20) SSC Заключение о методах оглушения и риске ГЭКРС (риск попадания частиц мозга в кровь и тушу животных при использовании определенных методов оглушения), принятое на встрече от 10-11 января 2002. [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out245\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf). Доклад Рабочей группы EFSA по риску ГЭКРС от распространения частиц мозга в кровь и тушу животных. Вопрос № EFSA-Q-2003-122, одобренный 21 октября 2004 года, [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178620777397.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620777397.htm)

(21) Hazard Analysis And Critical Control Points (Анализ рисков и критические контрольные точки).

Производители и заявители/держатели регистрационного удостоверения должны оценивать риск с учетом вероятности перекрестной контаминации.

#### 3-4. ВОЗРАСТ ЖИВОТНЫХ

Поскольку инфекционная активность при ТГЭ у крупного рогатого скота нарастает в инкубационный период, длящийся нескольких лет, рекомендуется использовать в качестве источника материалов молодых животных.

В зависимости от возбудителя ТГЭ (ГЭКРС у крупного рогатого скота или скрейпи у овец и коз) присутствие заразного материала должно быть тщательно задокументировано, как для центральной нервной системы и родственных тканей, так и для лимфорециркуляторной системы. Так как у указанных выше видов точное время инфекционности в соответствующих частях и тканях животного от времени заражения неизвестно, представляется сложным дать однозначное руководство по возрасту, выше которого различные ткани могут быть инфицированы и поэтому, не должны быть использованы. Основополагающая рекомендация по сбору тканей от молодых животных до сих пор действительна. Кроме этого, необходимо отметить, что возрастные критерии также зависят от географического происхождения. Возраст является особенно важным параметром для материала из стран с более высоким риском (страны Категории В и С), чем из стран с незначительным риском ГЭКРС (страны Категории А).

#### 3-5. ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС

Оценка общего снижения потенциального риска лекарственных средств в отношении ТГЭ должна проводиться с учетом мер по контролю:

- источника сырья/исходных материалов, и
- производственного процесса.

Контролируемые источники материалов являются очень важным критерием по обеспечению приемлемой безопасности продукта вследствие имеющихся данных о резистентности возбудителей ТГЭ к большинству процедур инактивации.

Контроль производственного процесса и его серийности (то есть формирование серии, разделение партий, процедуры очистки между производством разных серий) должен осуществляться в рамках соответствующей системы обеспечения качества, например, ISO 9000, НАССР<sup>(21)</sup> или GMP. Должны выполняться процедуры, обеспечивающие прослеживаемость материалов, проведение внутренних аудитов и аудитов поставщиков сырья/исходных материалов.

Определенные технологические процедуры могут значительно снизить риск контаминации ТГЭ, например, процедуры, используемые при производстве производных жиров (см. раздел 6). Так как такие жесткие процессы химической обработки не могут быть применены ко многим продуктам, более приемлемыми для них могут быть процессы физического удаления материала богатого прионами, такие как осаждение и фильтрация.

Должно быть представлено подробное описание производственного процесса, включая внутрипроизводственный контроль, а также обсуждены технологические стадии, которые могут снизить или исключить риск контаминации ТГЭ. В случае участия в производственном процессе нескольких производственных площадок, должны быть четко указаны стадии, выполняемые на каждой площадке. Должны быть описаны все принимаемые меры по обеспечению прослеживаемости каждой производственной серии до исходного материала.

**Процесс очистки.** Процедуру очистки технологического оборудования может быть трудно валидировать на способность удаления возбудителей ТГЭ. Имеются сообщения о том, что после работы с препаратами с высоким титром возбудителей ТГЭ поддающееся обнаружению количество инфекционных агентов может быть адсорбировано на поверхности нержавеющей стали. Удаление всех адсорбирующих белков при помощи 1 М раствора натрия гидроксида или хлорсодержащими дезинфицирующими средствами (например, 20 000 ppm хлора в течение 1 ч) считается приемлемым методом в случаях, когда оборудование подвергалось воздействию потенциально контаминированного материала и не может быть заменено. Было показано, что более щадящие условия обработки низкими концентрациями щелочи или стабилизированным отбеливателем, при условии надлежащего смешивания с детергентами и использования предписанных температур, обладают сходной эффективностью по удалению прионов, как и классическая обработка NaOH или хлорсодержащими дезинфицирующими средствами. Системы очистки, в основе которых лежит использование парообразного водорода пероксида, также могут быть эффективны для инактивации возбудителей ТГЭ. Эти современные способы обеззараживания более совместимы с деликатными материалами и могут быть пригодны для практического использования<sup>(22)</sup>.

Если при производстве продукта используются материалы из категории риска, то для минимизации риска перекрестной контаминации между сериями продукции необходимо ввести соответствующие процедуры очистки, включая внутрипроизводственный контроль. Это особенно важно, когда материалы с различными категориями риска обрабатываются на одной производственной площадке и на одном и том же оборудовании. Если при производстве продукта используются материалы категории IA, то производство должно осуществляться на оборудовании специального назначения, если иное не разрешено компетентным органом.

Для материалов и оборудования, не совместимых с процедурами деконтаминации рекомендованными ВОЗ, необходимы дальнейшие исследования по разработке и валидации новых процедур снижения риска перекрестной контаминации.

**Валидация процедур удаления/инактивации.** Работы по валидации процедур удаления/инактивации ТГЭ могут трудно поддаваться оценке. Необходимо учесть природу добавляемого к образцам материала и его применимость к обычной ситуации, дизайн исследования (включая уменьшение масштаба технологических процессов) и методики обнаружения возбудителя (количественное определение *in vitro* или *in vivo*). Для выра-

ботки рекомендаций по наиболее приемлемому для работ по валидации способу подготовки образцов методом добавок необходимы дальнейшие исследования. Поэтому, в настоящее время проведение работ по валидации обычно не требуется. Однако, если в регистрационном досье имеются утверждения о безопасности продукта в отношении ТГЭ, основанные на способности производственных процессов удалять или инактивировать возбудителей ТГЭ, они должны быть подтверждены соответствующими исследованиями<sup>(23)</sup>.

В дополнение к контролю за происхождением материалов производителям рекомендуется продолжать изучение методов удаления и инактивации инфекционных агентов, направленные для идентификации операций/процессов, которые могли бы более эффективно обеспечить удаление или инактивацию возбудителей ТГЭ. В любом случае производственный процесс производства всегда, когда возможно, должен быть разработан с учетом имеющейся информации о методах, считающихся пригодными для инактивации или удаления возбудителей ТГЭ.

Когда валидированную процедуру удаления/инактивации для некоторых типов продуктов (см. раздел 6-3. Бычья кровь и компоненты крови) применить нелегко, может потребоваться процесс оценки. Он должен учитывать особенности исходного материала и основываться на опубликованных данных о риске ТГЭ.

#### 4. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РИСКА МАТЕРИАЛОВ ИЛИ ВЕЩЕСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ПРОВОДИМАЯ В СООТВЕТСТВИИ С УСТАНОВЛЕННЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ

При оценке риска, связанного с ТГЭ, необходимо тщательное рассмотрение всех параметров, описанных в общих чертах в разделе 3-1 (Научные принципы снижения вероятного риска).

Как было указано во введении данного общего раздела, соответствие установленным требованиям основывается на получении благоприятного результата при оценке риска. Проводимые производителями и/или заявителями или держателями регистрационных удостоверений оценки риска различных материалов или веществ, полученных от «видов животных, подверженных ТГЭ» и используемых при производстве лекарственных средств, должны показать, что все факторы риска ТГЭ были учтены и при возможности, что риск был минимизирован путем выполнения принципов, описанных в этом общем фармакопейном разделе. Сертификаты пригодности по ТГЭ, выданные EDQM, могут использоваться заявителями или держателями регистрационных удостоверений в качестве основ оценки риска.

Всесторонняя оценка риска для лекарственного средства, проведенная заявителем или держателем регистрационного удостоверения, должна содержать оценку риска для всех различных материалов, полученных от «видов животных, подверженных ТГЭ» и где возможно, оценку снижения содержания агентов ТГЭ или их инактивации на технологических стадиях производства действующего вещества и/или лекарственного препарата. Окончательное решение о соответствии установленным требованиям принимает уполномоченный компетентный орган.

(22) Руководство ВОЗ - WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies (2006) <http://www.who.int/bloodproducts/tse/WHO%20TSE%20Guidelines%20FINAL-22%20JuneupdatedNL.pdf>

(23) Руководство по исследованию производственного процесса лекарственных препаратов на основе плазмы крови в отношении риска вариантной БКЯ CRMP/BWP/5136/03.

Выбор и обоснование порядка контроля определенного материала, полученного из «видов животных, подверженных ТГЭ» осуществляется производителями и/или заявителями или держателями регистрационных удостоверений на медицинские лекарственные средства с учетом современных научных и технологических знаний.

## 5. ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗА/РИСК

В дополнение к параметрам, указанным в разделах 3 (они могут быть описаны Сертификатом соответствия по ТГЭ (TSE Certificate of Suitability), выдаваемого EDQM) и 4, при оценке приемлемости определенного лекарственного средства, содержащего материалы, полученные от «видов животных, подверженных ТГЭ» или на финальных стадиях производства которого используются эти материалы, учитывают следующие факторы:

- путь введения лекарственного средства,
- количество материала животного происхождения, включенного в состав лекарственного средства,
- максимальная терапевтическая доза (суточная доза и продолжительность лечения),
- показания к применению лекарственного средства и его клинический эффект,
- наличие видового барьера.

Ткани с высокой инфекционной активностью (ткани категории IA) и вещества, полученные из них, не должны использоваться в производстве лекарственных средств, исходных материалов для них и полупродуктов (включая действующие и вспомогательные вещества и реактивы), если иное не разрешено. Должно быть представлено обоснование необходимости использования исключительно данных материалов. В этих исключительных и оправданных обстоятельствах использование тканей с высокой инфекционной активностью в производстве действующих веществ может быть разрешено при предоставлении заявителем положительной оценки соотношения польза/риск, основанной на результате оценки риска в соответствии с разделом 4 и предполагаемых показаниях к применению. Вещества, производимые из материалов категории IA, если их использование обосновано, должны быть получены от животных из стран с незначительным риском ГЭКРС (Категория A).

## 6. ПОЛОЖЕНИЯ ПО ОТДЕЛЬНЫМ МАТЕРИАЛАМ

Описанные ниже материалы, полученные от «видов животных, подверженных ТГЭ», считаются соответствующими требованиям настоящего общего раздела Государственной Фармакопеи в случае их соответствия, по крайней мере, условиям, определенным ниже. Соответствующая информация или сертификат пригодности, выданный EDQM, должны быть представлены держателями регистрационных удостоверений или заявителями.

### 6-1. КОЛЛАГЕН

Коллаген – это фибриллярный белковый компонент соединительной ткани млекопитающих.

С целью подтверждения соответствия вещества требованиям данного общего раздела документация на коллаген должна быть представлена с учетом положений

разделов 3-5. Кроме того должно быть рассмотрено следующее.

– Для коллагена, полученного из костей, применяют требования, установленные для желатина (см. ниже). От процесса производства коллагена ожидается более низкая возможность инактивации, в отличие от производства желатина. Поэтому источник получения материала является более критичным аспектом для принятия его во внимание.

– Коллаген, произведенный из таких тканей, как шкура, кожа, сухожилие и спилок шкур, обычно не обладает существенным риском в отношении ТГЭ, если возможность контаминации потенциально зараженными материалами, например, попадание крови и/или тканей ЦНС, при их заготовке исключена.

Поэтому шкура представляет более безопасный исходный материал для человеческих имплантов, произведенных из коллагена. Но при этом сложно установить возможность перекрестной контаминации, которая может возникнуть при убое, вследствие попадания и засыхания материала мозга на шкуре животного. Это другой аспект для принятия его во внимание при оценке безопасности.

Процесс производства желатина может иметь некоторые общие с производством желатина стадии, такие как обработка гидроксидом натрия и сульфатом натрия, обработка гидроксидом кальция и гидроксидом натрия или ферментативная обработка. Однако даже эти общие стадии могут различаться по длительности и условиям pH среды, которые могут привести к значительному отличию в способности к инактивации. В целях поддержки безопасности продукта, производитель должен, как минимум, проводить процесс оценки, базирующийся на основе сходства этапов обработки коллагена по сравнению с известными стадиями инактивации при производстве желатина. В дополнение к стадиям производства, различия также присутствуют в конечном использовании материала и, следовательно, в их оценке рисков, так как желатин широко применяется для приема внутрь, а коллаген в большинстве случаев используется в форме хирургических имплантов. Этот аспект также должен быть принят во внимание при конечной оценке рисков.

### 6-2. ЖЕЛАТИН

Желатин – это природный растворимый белок, гелеобразующий или негелеобразующий, получаемый при частичном гидролизе коллагена, произведенного из костей, шкур и кожи животных. С целью подтверждения соответствия требованиям данного общего раздела документация на желатин должна быть представлена с учетом положений разделов 3-5. Кроме того должно быть рассмотрено следующее<sup>(24)</sup>.

#### Используемый исходный материал.

Желатин, входящий в состав лекарственных средств, может быть произведен из костей или шкур.

*Шкуры как исходный материал.* Согласно имеющихся в настоящее время данных шкуры, используемые для производства желатина, представляют собой более безопасный исходный материал, чем кости. При этом должны быть обеспечены условия, предупреждающие во время заготовки перекрестную контаминацию потенциально зараженными материалами.

(24) Основано на мнении Научной группы экспертов по биологической опасности Европейского Агентства по безопасности пищи по «Количественной оценке риска ГЭКРС для человека, связанного с желатином по отношению к остаточному риску ГЭКРС (BSE)». EFSA журнал, 312, (1-28).



**Кости как исходный материал.** При получении желатина из костей, для гарантирования безопасности готового продукта, должно контролироваться качество исходных материалов. Таким образом, необходимо учитывать следующее.

1. Черепа и спинной мозг должны быть отделены от собранных костей (исходного материала) независимо от возраста или страны происхождения крупного рогатого скота.

2. Позвоночники должны быть отделены от исходного материала крупного рогатого скота в возрасте более 30 месяцев, произошедшего из стран с контролируемым и неопределенным риском ГЭКРС (страны Категории В или С).

3. Желатин для парентерального применения должен производиться из костей, произошедших только из стран с незначительным или контролируемым риском ГЭКРС (страны Категории А или В, соответственно). Желатин для приема внутрь может производиться из костей, произошедших из стран с незначительным, контролируемым или неопределенным риском ГЭКРС (страны Категории А, В или С, соответственно).

4. Желатин должен быть произведен с использованием одного из методов, указанных ниже.

#### **Методы производства**

**Шкуры.** При производстве желатина из шкур не требуются особых способов и условий переработки, если выполняются все контрольные операции по предупреждению перекрестную контаминацию при заготовке шкуры и в ходе производственного процесса.

**Кости.** Если в качестве исходного материала при производстве желатина используются кости, технология производства будет вторым параметром, обеспечивающим безопасность желатина.

– Желатин может производиться из костей, произошедших из стран с незначительным, контролируемым или неопределенным риском ГЭКРС (Категории А, В или С) и получаться в соответствии с условиями, описанными в разделе 6-2, подразделе Используемый исходный материал, с использованием кислоты, щелочи или нагревания/давления.

– Процесс производства должен учитываться при проведении оценки рисков, как указано в разделе 4 данной статьи. Как кислотный, так и щелочной способы производства желатина проявляют схожую способность к общей инактивации/удалению ТГЭ инфективности в экспериментах по валидации. Исследования показали, что дополнительное обработка костей/оссеина щелочью (рН 13; 2 ч) увеличивает возможность процесса производства к инактивации/удалению ТГЭ. Другие стадии производства, такие как фильтрование, ионообменная хроматография и ультравысокотемпературная стерилизация также повышают степень безопасности желатина.

– При стандартном щелочном способе производства кости тщательно измельчают, обезжиривают горячей водой и деминерализуют разведенной хлороводородной кислотой (не менее 4 % и рН < 1,5) в течение, по крайней мере, 2 дней для получения оссеина. Потом проводится его щелочная обработка насыщенным раствором кальция гидроксида (рН не менее 12,5) в течение, по крайней мере, 20 дней.

– Кости крупного рогатого скота можно перерабатывать с помощью кислотного способа. При этом обработка

насыщенным раствором кальция гидроксида заменяется на предварительную обработку кислотой, при которой оссеин вымачивается при рН < 3,8 в течение 10 часов.

– «Краткая» термообработка (стерилизация) при температуре минимум 138 °С в течение не менее 4 с применима как к кислотному, так и к щелочному способу производства желатина.

– При производственном процессе с использованием нагревания/давления, высушенные измельченные обезжиренные кости автоклавируют с помощью насыщенного пара при давлении более 3 бар и температуре не менее 133 °С в течение не менее 20 мин, с последующей экстракцией протеина горячей водой.

Последние стадии схожи для процессов щелочного, кислотного и использующего нагревание/давление производства и включают экстракцию желатина, промывку, фильтрование и концентрирование.

### **6-3. МАТЕРИАЛЫ ИЗ БЫЧЬЕЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ**

Эмбриональная (фетальная) бычья сыворотка широко используется при работе с клеточными культурами. Эмбриональная бычья сыворотка должна быть получена из плодов, извлеченных на скотобойнях у здоровых коров, пригодных для потребления в пищу человеком; матка должна быть полностью удалена; эмбриональная кровь собирается в закрытую систему для сбора крови в специально предназначенном для этого месте или зоне в асептических условиях путем сердечной пункции.

Сыворотку новорожденного теленка получают у телят в возрасте менее 20 дней; сыворотку телят - у животных в возрасте менее 12 месяцев. Донорскую бычью сыворотку получают у животных в возрасте менее 36 месяцев, при этом отрицательный статус стада в отношении ТГЭ должен быть четко определен и зарегистрирован. Во всех случаях для предупреждения перекрестной контаминации тканями с более высоким риском сыворотка должна быть собрана согласно определенным процедурам обученным этим процедурам персоналом.

С целью подтверждения соответствия бычьей крови и ее компонентов требованиям данного общего раздела документация на них должна быть представлена с учетом положений разделов 3-5. Кроме того должно быть рассмотрено следующее.

#### **Прослеживаемость**

Должна быть обеспечена прослеживаемость в каждой серии сыворотки или плазмы до скотобойни. У скотобоев должны храниться списки ферм, откуда поступили животные. Если сыворотка получена у живых животных, для каждой серии сыворотки должны вестись записи, обеспечивающие ее прослеживаемость до соответствующей фермы.

#### **Географическое происхождение**

Так как уровень инфекционной активности ГЭКРС тканей крупного рогатого скота более высокий, чем в отношении скрейпи, в качестве меры предосторожности бычья кровь должна быть получена из стран, относящихся к Категории А. Бычья кровь из стран Категории В может быть использована при условии подтверждения отсутствия риска перекрестной контаминации крови материалами мозга от убитых животных возрастом более 21 месяца<sup>(25)</sup>.

(25) Мнение Научной группы экспертов по биологической опасности по оценке предельного возраста крупного рогатого скота для удаления определенных специфицированных материалов риска (SRM). Вопрос № EFSA-Q-2004-146, одобренный 28 апреля 2005 года.

**Методы оглушения**

Если образцы получают от убитых животных, метод оглушения играет важную роль в обеспечении безопасности материала. Было установлено, что оглушение пистолетом с выдвигающимся ударным стержнем с или без прокалывания спинного мозга, так же как пневматическим ударным аппаратом, особенно с введением воздуха, может разрушить мозг и привести к распространению тканей мозга через кровоток. Непроницающее оглушение уже не рассматривается в качестве альтернативы проникающему оглушению, так как было продемонстрировано загрязнение крови материалами мозга<sup>(26)</sup>. Незначительный риск может ожидаться при оглушении аппаратом без проникновения и при использовании электронаркоза<sup>(27)</sup> однако и эти методы не обеспечивают непосредственной безопасности, так как при неудачной попытке может потребоваться дополнительное оглушение. Методы оглушения должны быть обязательно описаны для процесса сбора бычьей крови.

Всякий раз, когда риск перекрестной контаминации крови мозгом не может быть предотвращен при рутинном забое в странах с контролируемым риском ГЭКРС (Категория В), должны применяться такие меры безопасности, как ограничение возраста скота и/или снижение уровня инфекционных агентов при производстве.

**Возраст**

В случае, когда при производстве не происходит значительного снижения ТГЭ агентов, для стран с контролируемым риском ГЭКРС (Категория В) должен применяться предупредительный предельный возраст - 21 месяц для крови или ее компонентов, полученной от крупного рогатого. Предельный возраст 30 месяцев считается достаточным для компонентов крови, в случае

когда возможно продемонстрировать значительное сокращение ТГЭ агентов, как описано ниже.

**Сокращение ТГЭ агентов при производстве**

С использованием экспериментальных исследований для компонентов крови необходимо оценить возможность производственного процесса по снижению/удалению ТГЭ агентов. Оценка может быть основана на опубликованных данных или собственных данных всякий раз, когда может быть показано, что эти данные имеют отношение к конкретному производственному процессу. Если нельзя сделать вывод, что возможность производства к сокращению агентов сопоставима, рекомендуется, чтобы производители провели экспериментальные исследования на конкретных продуктах. Исследования с помощью биохимического анализа могут быть достаточными, при наличии научных доказательств того, что этот анализ коррелирует с данными по инфекционности.

Было разработано общее руководство по экспериментальным исследованиям снижения ТГЭ агентов<sup>(28)</sup>. Для исследований по изучению риска от крови, загрязненной материалами мозга, подходят препараты загрязненные компонентами мозга.

**6-4. МАТЕРИАЛЫ ИЗ ТВЕРДОГО ЖИРА**

Твердый жир получают из тканей подкожных, брюшных и межмышечных областей и костей. Твердый жир, используемый в качестве исходного материала для изготовления производных жира, должен быть «материалом категории 3 или аналогичным материалом», согласно Постановлению (ЕС) № 1774/2002 Европейского парламента и Совета от 3 октября 2002, устанавливающего правила, касающиеся суб-продуктов животного происхождения, не предназначенных для потребления в пищу.

Таблица 5.2.8.-1.

*Принцип приемлемости бычьей крови/сыворотки и ее компонентов*

Продукт	Эмбриональная бычья сыворотка	Донорская телячья сыворотка	Донорская сыворотка от взрослого быка	Телячья сыворотка	Сыворотка/плазма от взрослого быка	Сыворотка/плазма компоненты сыворотки от взрослого быка	Компоненты сыворотки от взрослого быка		
Географическое происхождение крупного рогатого скота	Кат. А и В	Кат. А и В	Кат. А и В <sup>1</sup>	Кат. А и В	Кат. А	Кат. В	Кат. А	Кат. В	
Возраст крупного рогатого скота	Нерожденный	< 1 года	< 36 месяцев	< 1 года	Нет ограничений	< 21 месяца <sup>2</sup>	Нет ограничений	< 30 месяцев	
Убой/перекрестная контаминация крови материалом центральной нервной системы	Нет риска перекрестной контаминации			Риск перекрестной контаминации					
Демонстрация снижения уровня прионов в процессе производства	Нет			Нет					Да <sup>3</sup>
1. При происхождении из стран категории В, скот должен быть из четко определенных и документированных стад. 2. Может допускаться и больший возраст, если перекрестная контаминация крови материалами ЦНС может быть исключена (например, халал убой). 3. Демонстрация снижения уровня прионов может не потребоваться, если перекрестная контаминация крови материалами ЦНС может быть исключена (например, халал убой).									

(26) Таблицы классификации тканей основаны на последнем издании WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies (2010) <http://www.who.int/bloddproducts/tablestissueinfectivity.pdf>.

(27) Доклад Рабочей группы EFSA по риску ГЭКРС от распространения частиц мозга в кровь и тушу животных. Вопрос № EFSA-Q-2003-112, одобренный 21 октября 2004 года, [http://www.efsa.europa.eu/en/sciencebiohaz/biohaz\\_opinions/opinion\\_annexes/733.html](http://www.efsa.europa.eu/en/sciencebiohaz/biohaz_opinions/opinion_annexes/733.html).

(28) Руководство по исследованию производственного процесса лекарственных препаратов на основе плазмы крови в отношении риска вариантной БКЯ CPM/BWP/5136/03.

Считается, что материалы из твердого жира, такие как глицерин и жирные кислоты, производимые с использованием жестких процессов, не могут стать источником инфекции, что было предметом специального анализа со стороны СНМР и СММР. Поэтому такие материалы, произведенные в условиях, по крайней мере, столь же жестких, как описано ниже, будут соответствовать требованиям данного общего раздела, независимо от географического происхождения и природы тканей, из которых они получены. Примеры жестких технологических процессов:

- перэтерификация или гидролиз при температуре не ниже 200 °С в течение не менее 20 мин под давлением (производство глицерина, жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот);

- омыление с помощью 12 М раствора NaOH (производство глицерина и мыла);

- серийный процесс: при температуре не ниже 95 °С в течение не менее 3 часов;

- непрерывный процесс: при температуре не ниже 140 °С, под давлением в течение не менее 8 мин или эквивалентная обработка.

- перегонка при температуре 200 °С.

Материалы из твердого жира, произведенные в соответствии с этими условиями, не будут представлять риск в отношении передачи ТГЭ и следовательно, будут соответствовать требованиям данного общего раздела.

Соответствие материалов из твердого жира, произведенных в других условиях, требованиям данного раздела должно быть доказано.

#### 6-5. ЖИВОТНЫЙ УГОЛЬ

Животный уголь получают путем обугливания тканей животных, таких как кости, при температуре более 800 °С. Если иное не разрешено, исходный материал для производства животного угля должен быть категории 3 или эквивалентным, согласно Постановлению (ЕС) № 1774/2002 Европейского парламента и Совета от 3 октября 2002, устанавливающего правила, касающиеся субпродуктов животного происхождения, не предназначенных для потребления в пищу. Независимо от географического происхождения и природы ткани, с целью выполнения требований законодательства, животный уголь необходимо оценивать в соответствии с данным общим разделом.

Животный уголь, произведенный согласно этим условиям, вряд ли представляет риск передачи ТГЭ и соответственно будет отвечать требованиям данного раздела. Соответствие животного угля, произведенного в других условиях, требованиям данного раздела должно быть подтверждено.

#### 6-6. МОЛОКО И МАТЕРИАЛЫ ИЗ МОЛОКА

Согласно имеющимся научным знаниям вне зависимости от географического происхождения молоко круп-

ного рогатого скота не представляет риск контаминации ТГЭ<sup>(29)</sup>

Некоторые материалы, включая лактозу, извлекают из молочной сыворотки, или отработанной жидкости после коагуляции в процессе производства сыра. При коагуляции может использоваться ренин телянка, экстракт желудка (сычуг) или ренин, полученный у других жвачных животных. СММР/СММР провели оценку риска лактозы и других материалов из молочной сыворотки, полученной с использованием ренина телянка, и сделали вывод, что риск ТГЭ незначителен, если ренин телянка произведен в соответствии с процессом, описанным в отчете оценки риска<sup>(30)</sup>. Данное заключение было подтверждено SSC<sup>(31)</sup>, который также провел общую оценку риска ренина в отношении ТГЭ<sup>(32)</sup>.

Материалы из молока крупного рогатого скота, произведенные с выполнением описанных ниже условий, не представляют риска передачи ТГЭ и следовательно, будут соответствовать требованиям данного общего раздела:

- Молоко, полученное от здоровых животных в тех же самых условиях как молоко, полученное для потребления в пищу человеком и

- никакие материалы от других жвачных животных, за исключением ренина телянка, не используются при получении таких материалов (например, панкреатический гидролизат казеина).

Соответствие производных молока, полученных при помощи других процессов или ренина, полученного от других видов жвачных животных, требованиям данного раздела должно быть подтверждено.

#### 6-7. МАТЕРИАЛЫ ИЗ ШЕРСТИ

Материалы из шерсти и волос жвачных животных, такие как ланолин и спирты шерстяного воска, полученные из волос, будут соответствовать требованиям данного раздела, если шерсть и волосы получают от живых животных.

Материалы из шерсти, полученные от убитых животных, признанных «предназначенными для употребления в пищу» и с использованием технологического процесса с pH, температурой и продолжительностью обработки, соответствующих как минимум одному из указанных ниже условий, не будут представлять риск передачи ТГЭ и следовательно, соответствуют требованиям данного раздела.

- Обработка при pH > 13 (начальная; концентрация NaOH соответствует не менее 0,1 М NaOH) при температуре 60 °С, по крайней мере, в течение 1 ч. Это стандартные условия на стадии промывки шерсти при органическо-щелочной обработке.

- Молекулярная дистилляция при температуре > 220 °С под пониженным давлением.

Соответствие материалов из шерсти, полученных в других условиях, требованиям настоящего общего раздела должно быть подтверждено.

(29) Для молока и его компонентов, полученного от мелких жвачных животных, см. мнение EFSA по Вопросу № EFSA-Q-2008-310, одобренному 22 октября 2008 года, <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/849.htm>.

(30) Комитет по лекарственным препаратам для человека и его рабочая группа по биотехнологическим препаратам провели оценку риска лактозы, произведенной с использованием ренина телят. Оценка риска включала оценку источника животных, процедуру извлечения сычуга и наличие надлежащих процедур обеспечения качества. Качество любых заменителей молока, используемых для кормления животных, из которых получают сычуг, особенно важно. Текст может быть найден на <http://www.cma.europa.eu/pdfs/human/press/pus/057102pdf>.

(31) Предварительное заключение о безопасности ренина, полученного от телят, для изготовления лактозы принято SSC на встрече от 4-5 апреля 2002 ([http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out255\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf)).

(32) SSC заключение о безопасности ренина животных в отношении риска передачи от ТГЭ животных и в частности, I ЭКРС (BSE), принятое на встрече от 16 мая 2002 ([http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out265\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf)).

## 6-8. АМИНОКИСЛОТЫ

Аминокислоты могут быть получены путем гидролиза материалов из различных источников.

Если не указано иное, исходный материал для получения аминокислот должен быть категории 3 или эквивалентным, согласно Постановления (ЕС) № 1774/2002 Европейского парламента и Совета от 3 октября 2002, устанавливающего правила, касающиеся субпродуктов животного происхождения, не предназначенных для потребления в пищу.

Аминокислоты, полученные в описанных далее условиях, не представляют риск передачи ТГЭ и будут соответствовать требованиям общего раздела:

– аминокислоты, полученные из шкур и кожи с помощью технологического процесса, включающего обработку исходных материалов раствором при pH 1-2, затем при pH > 11, с последующей термообработкой при температуре 140 °C в течение 30 мин при давлении 3 бар,

– полученные аминокислоты или пептиды должны быть отфильтрованы после обработки и

– анализ чистоты проводится с помощью валидированной и чувствительной методики, позволяющей оценить содержание всех остаточных негидролизированных макромолекул в установленных допустимых пределах.

Соответствие аминокислот, полученных в других условиях, требованиям настоящего общего раздела должно быть подтверждено.

## 6-9. ПЕПТОНЫ

Пептоны - это частичные гидролизаты белка, полученные при ферментативном или кислотном расщеплении. Они используются в микробиологических питательных средах для поддержки питания микроорганизмов, которые могут быть использованы в качестве посевного материала или в промышленном масштабе ферментаций для производства медицинских лекарственных препаратов, в том числе вакцин. В качестве альтернативы

животных источников белка существует значительный интерес в использовании растительного белка.

Однако:

– если в качестве источника белка используется желатин, делают ссылки на раздел 6-2. «Желатин» в данном статье;

– если в качестве источника белка используется казеин, делают ссылки на раздел 6-6 «Молоко и молочные продукты» в данном статье;

– если в качестве источника белка используются ткани видов животных подверженных ТГЭ, ткани должны происходить от животных, пригодных для употребления в пищу (см. раздел 3-2. Животные-источник материала), имеющих возраст не более 30 месяцев в случае крупного рогатого скота из стран с контролируемым риском ГЭКРС (Категория В). Возраст животных имеет меньшее значение при их происхождении из стран с незначительным риском ГЭКРС (Категория А).

**Приложение: основные категории инфекционности тканей**

Приведенные ниже таблицы взяты из Руководства ВОЗ по тканевому распределению инфекционности при трансмиссивных губчатых энцефалопатиях (2010).

Используемые в Таблицах обозначения:

+ = наличие инфекционности или PrP<sup>TSE</sup>

- = отсутствие признаков инфекционности или PrP<sup>TSE</sup>;

НП = исследования не проводились;

НИ = исследование не используется;

? = спорные или неточные результаты;

() = Ограниченные или предварительные данные;

[] = Инфекционность или данные PrP<sup>TSE</sup>, основаны исключительно на биологических методах количественного определения в трансгенных (Tg) мышцах сверхэкспрессирующих PrP-кодирующий ген или на методах амплификации PrP<sup>TSE</sup>

Категория 1А: ткани высокой инфекционности						
Ткани	Крупный рогатый скот ГЭКРС		Овцы и козы (скреппи)		Лося и олени БХИ	
	Инфекционность <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Инфекционность <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Инфекционность <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>
Мозг	+	+	+	+	+	+
Спинной мозг	+	+	+	+	НП	+
Сетчатка	+	НП	НП	+	НП	+
Зрительный нерв <sup>2</sup>		НП	НП	+	НП	+
Спинномозговой ганглий	+	+	+	+	НП	+
Ганглии тройничного нерва	+	+	НП	+	НП	
Гипофиз <sup>3</sup>	-	НП	+	+	НП	+
Твёрдая мозговая оболочка <sup>3</sup>	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Категория 1В: ткани более низкой инфекционности						
Ткани	Крупный рогатый скот ГЭКРС		Овцы и козы (скреппи)		Лося и олени БХИ	
	Инфекционность <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Инфекционность <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>	Инфекционность <sup>1</sup>	PrP <sup>TSE</sup>
Периферическая нервная система						

Периферийные нервы	[+]	+	+	+	НП	+
Вегетативные ганглии <sup>4</sup>	НП	+	НП	+	НП	+
<b>Лимфоретикулярные ткани</b>						
Селезенка	-	-	+	+	НП	+
Лимфатические узлы	-	-	+	+	НП	+
Миндалевидная железа	+	-	+	+	НП	+
Мигательная перепонка	+	-	[+]	+	НП	+
Тимус	-	НП	+	+	НП	-
<b>Пищеварительный тракт<sup>5</sup></b>						
Пищевод	-	НП	[+]	+	НП	+
Преджелудок <sup>6</sup> (только у жвачных животных)	-	НП	[+]	+	НП	+
Желудок/сычуг <sup>2</sup>	-	НП	[+]	+	НП	+
Двенадцатиперстная кишка	-	-	[+]	+	НП	+
Тощая кишка	-	+	[+]	+	НП	+
Подвздошная кишка <sup>7</sup>	+	+	+	+	НП	+
Аппендикс	НИ	НИ	НИ	НИ	НИ	НИ
Толстая кишка/слепая кишка <sup>7</sup>	-	-	+	+	НП	+
Прямая кишка	НП	НП	НП	+	НП	+
<b>Репродуктивные ткани</b>						
Плацента <sup>8</sup>	-	НП	+	+	НП	-
Яичники <sup>3</sup>	-	НП	-	-	НП	-
Матка <sup>3</sup>	-	НП	-	-	НП	-
<b>Другие ткани</b>						
Молочная железа/вымя <sup>9</sup>	-	НП	-	+	НП	НП
Шкура <sup>3, 10</sup>	-	НП	-	+	[+]	[+]
Жировая ткань	-	НП	НП	НП	[+]	НП
Сердце/перикард	-	НП	-	НП	НП	+
Легкие	-	НП	-	-	НП	+
Печень <sup>3</sup>	-	НП	+	-	НП	-
Почки <sup>3, 11</sup>	-	-	[+]	+	НП	+
Надпочечники	[+]	+	+	-	НП	+
Поджелудочная железа <sup>3</sup>		НП			НП	+

Костный мозг <sup>12</sup>	[+]	НП		НП	НП	+
Скелетные мышцы <sup>13</sup>	[+]	НП	[+]	НП	НП	-
Язык <sup>14</sup>	-	НП	[+]	+	[+]	-
Кровеносные сосуды	-	НП	НП	+	НП	-
Слизистая оболочка носа <sup>15</sup>	-	НП	+	+	НП	+
Слюнные железы	-	НП	+	НП	-	-
Роговица <sup>16</sup>	НП	НП	НП	НП	НП	НП
<b>Биологические жидкости, секреты, выделения</b>						
ЦСЖ	-	НП	+	-	НП	НП
Кровь <sup>17</sup>	-	?	+	?	+	?
Слюна	НП	НП	-	НП	+	[-]
Молоко <sup>18</sup>	-	-	+	[+]	НП	НП
Моча <sup>19</sup>	-	НП	-	-	-[+]	[+]
Кал <sup>19</sup>	-	НП	-	НП	-[+]	НП
<b>Категория IC: ткани без обнаруженной инфекционности</b>						
<b>Репродуктивные органы</b>						
	<b>Инфекционность<sup>1</sup></b>	<b>PrP<sup>TSE</sup></b>	<b>Инфекционность<sup>1</sup></b>	<b>PrP<sup>TSE</sup></b>	<b>Инфекционность<sup>1</sup></b>	<b>PrP<sup>TSE</sup></b>
Яичики	-	НП	-	-	НП	-
Предстательная железа/Эпидидимис/Семенные пузырьки	-	НП	-	-	NT	-
Сперма	-	НП	-	-	NT	NT
Плацентарные жидкости	-	НП	НП	NT	NT	NT
Плод (зародыш) <sup>20</sup>	-	НП	-	-	NT	(-)
Эмбрион <sup>20</sup>	-	НП	?	NT	NT	NT
<b>Скелетно-мышечные ткани</b>						
Кости	-	НП	НП	NT	NT	NT
Сухожилия	-	НП	НП	NT	NT	NT
<b>Другие ткани</b>						
Десневые ткани	НП	НП	НП	NT	NT	NT
Тиш пульпаси	НП	НП	НП	NT	NT	NT
Трахея	-	НП	НП	НП	НП	-
Щитовидная железа	НП	НП	-	НП	НП	-
<b>Биологические жидкости, секреты, выделения</b>						

Молозиво <sup>21</sup>	(-)	-	(?)	НП	НП	НП
Пуповинная кровь <sup>21</sup>	-	НП	НП	НП	НП	НП
Пот	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Слезы	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Носовая слизь	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Желчь	НП	НП	НП	НП	НП	НП

1. Исследования инфекционности тканей человека были проведены на приматах или мышах (или на тех и других), исследования тканей крупного рогатого скота были проведены на крупном рогатом скоте или мышах (или на тех и других), а большинство исследований тканей овец и/или коз были проведены только на мышах. В отношении овец и коз, не все результаты согласуются для обоих видов, например, две козы (но не овцы) заразились ГЭКРС естественным путем [Eurosurveillance, 2005, Jeffrey и др., 2006]. Таким же образом, большинство результатов, описанных для БХИ были получены в результате исследований на оленях, и результаты не могут быть одинаковыми для лосей или других оленевых.

2. В экспериментальных моделях ТГЭ, было доказано, что зрительный нерв подвергается нейроинвазии и содержит высокие титры инфекционности.

3. Публикации о каких-либо экспериментальных данных о наличии инфекционности в гипофизе или твердой мозговой оболочке человека отсутствуют, но отмечены многочисленные случаи трансмиссивной инфекции при использовании участков твердой мозговой оболочки, и соматотропина, полученного из гипофиза человека, поэтому данный орган должен быть включен в категорию тканей с высоким риском. PrP<sup>TSE</sup> был обнаружен иммуоблоттингом в твердой мозговой оболочке пациента ВБКА, который умер в США после необычно долгого инкубационного периода (см. также таблицу IV для других положительных тканей: кожи, почек, печени, поджелудочной железы, яичников и матки) [Notari и др., 2010]. Следует отметить, что более ранние исследования многочисленных случаев в Великобритании выявляли, что все эти ткани отрицательные [Ironsides и др., 2002, Head и др., 2004].

4. У крупного рогатого скота, как сообщается, PrP<sup>TSE</sup> неустойчиво присутствует в дистальном отделе подвздошной кишки, но иммуногистохимическое исследование тканей от одного «падежа скота» в случае ГЭКРС в Японии показало (хотя и двусмысленно) участие мышечной оболочки кишечника всей тонкой и толстой кишки [Kimura и Haritani, 2008].

5. У вариантной БКА PrP<sup>TSE</sup> ограничен связанной с кишечником лимфоидной и нервной тканями (слизистая оболочка, мышцы и серозная оболочка отрицательны).

6. Преджелудок жвачных животных (ретикулум, рубец и книжка) широко используются, как и сам желудок (сычуг). Сычуг крупного рогатого скота (иногда и овец) также является источником реннина.

7. Когда большая пероральная доза ГЭКРС используется для экспериментального инфицирования крупного рогатого скота, инфекционность была выявлена в тонкой кишке и в месте соединения подвздошной и слепой кишок трансгенных мышей, экспрессирующих PrP [правило Dr. M. Groschup]. PrP<sup>TSE</sup> было выявлено в низких концентрациях в лимфоидной ткани подвздошной кишки [Terry et al., 2003] и было выявлено даже в более низких количествах в лимфоидной ткани тонкой кишки крупного рогатого скота, также инфицированного пероральным путем [EFSA, 2009].

8. Единственный доклад о передаче спорадической БКА (CJD) инфекционности из плаценты человека так и не был подтвержден и считается маловероятным.

9. PrP<sup>TSE</sup> был обнаружен у инфицированных скреппи овец с хроническим маститом, но не от инфицированной овцы без мастита [Ligios др., 2005].

10. В ходе исследования у перорально инфицированных скреппи хомяков было выявлено, что скопление PrP<sup>TSE</sup> в коже находилось внутри маленьких нервных волокон. Также сообщается, что поверхностная кожа «бархат» оленьего рога CWD-инфицированных оленей содержит PrP<sup>TSE</sup> и инфекционность [Angers и др., 2009].

11. При использовании иммуноцитохимии PrP<sup>TSE</sup> был обнаружен в почечной лоханке инфицированных скреппи овец [Siso и др., 2006], а также в лимфоидных фолликулах в соединительной ткани, прилегающей к почечной лоханке в инфицированных БХИ оленей-мулов [Fox и др., 2006].

12. Единственный положительный костный мозг после множественных попыток передачи крупному рогатому скоту через пероральное поступление ГЭКРС инфицированного мозга [Wells и др., 1999, Wells и др., 2005, Sohn и др., 2009].

13. Мышечные гомогенаты не передают болезнь приматам от человека при спорадической БКА, или крупному рогатому скоту от крупного рогатого скота с ГЭКРС. Тем не менее, внутри-мозговая прививка из полусухожильных мышц гомогената (включая элементы нервной и лимфатической системы) из одной коровы с клинической ГЭКРС позволила передать болезнь трансгенным мышам с гиперэкспрессией PrP в размере индикативного уровня следов инфекционности [Buschmann и Groschup, 2005]. Кроме того, недавние опубликованные и неопубликованные исследования сообщают о присутствии PrP<sup>TSE</sup> в скелетных мышцах в экспериментальных моделях скреппи и вБКА инфекций на грызунах [Beekes др., 2005], в экспериментальных и природных скреппи инфекциях овец и коз [Andreoletti и др., 2004], у овец при пероральном введении ГЭКРС [Andreoletti, неопубликованные данные] и у людей со спорадическими, ятрогенными и вариантными формами БКА [Glatzel др., 2003, Kovacs и др., 2004, Peden и др., 2006]. Биологические испытания мышц в трансгенных мышцах, экспрессирующих оленевые PrP, задокументировали инфекционность в БХИ инфицированных оленях-мулах [Angers и др., 2006], кроме этого эксперименты продолжают, чтобы определить, является ли обнаруживаемый PrP<sup>TSE</sup> при других формах ТГЭ также связанным с инфекционностью.

14. У крупного рогатого скота биоанализ инфекционности языка был отрицательным, однако присутствие инфекционности в небных миндалинах вызвало опасения о возможной инфекционности ткани язычных миндалин у основания языка, которая может быть не удалена

при убое [Wells и др., 2005, EFSA, 2008]. У овец, инфицированных скреппи в естественных условиях, 7 из 10 животных имели обнаруживаемый PrP<sup>TSE</sup> в языке [Casalone и др., 2005, Cogo и др., 2006].

15. Ограниченная главным образом областями, вовлеченными в рецепторы обоняния.

16. Поскольку только один случай БКЯ был обосновано приписан трансплантации роговицы среди сотен тысяч реципиентов (один дополнительный случай рассматривался как вероятный, а другой - как возможный), роговица отнесена к категории тканей более низкого риска: исследование других тканей передней камеры глаза (хрусталик, внутриглазная жидкость, радужная оболочка, конъюнктив) дали отрицательный результат в отношении передачи при случаях вариантного БКЯ и других заболеваний ТГЭ и эпидемиологические данные об их связи с ятрогенным путем передачи отсутствуют.

17. Многочисленные данные по изучению инфекционности крови в экспериментальных моделях ТГЭ на грызунах были расширены с помощью последних исследований, описывающих инфекционность крови овец с природной скреппи, овец с перелитой кровью от ГЭКРС инфицированных коров [Flouston и др., 2008], оленей с природной БХИ [Mathiason и др., 2006] и (из эпидемиологических наблюдений) во фракции эритроцитов (которая включает в себя значительное количество как плазмы, так и лейкоцитов) из четырех доноров крови в доклинической фазе вариантной БКЯ инфекции [обзорная статья Brown, 2006, Hewitt и др., 2006]. Назначение плазменного фактора VIII также могло повлечь за собой субклинический случай в БКЯ у больного гемофилией [Peden и др., 2010]. Не подтверждена передача возбудителей ТГЭ через кровь от человека с любой формой «классического» ТГЭ [Dorsey и др., 2009] или от крупного рогатого скота с ГЭКРС (в том числе эмбриональную телячью кровь). Ряд лабораторий, использующих новые высокочувствительные методы для обнаружения PrP<sup>TSE</sup> сообщают об успехах при различных случаях ТГЭ у животных и человека. Однако, некоторые из этих лабораторий испытывали трудности с получением воспроизводимых результатов в плазме, а также до сих пор не ясно, что положительные результаты, обосновывающие возможность передачи заражения, получены либо как «ложно-положительные», либо как «истинно-положительные», вследствие суб-трансмиссивных концентраций PrP<sup>TSE</sup>. Вследствие этих соображений (а также отсутствие данных слепого тестирования образцов людей или животных, инфицированных естественным способом) экспертная группа сочла, что еще слишком рано оценивать справедливость этих тестов с достаточной уверенностью, чтобы дать отрицательное или положительное заключение.

18. Доказательства того, что инфекционность не присутствует в молоке от ГЭКРС инфицированных коров включают пространственно-временные эпидемиологические наблюдения, не обнаруживающие материнскую передачу при кормлении в течение длительного периода, клинические наблюдения более чем 100 телят, вскормленных инфицированными коровами и не развивших ГЭКРС, и экспериментальные наблюдения, что молоко от инфицированных коров в возрасте, превышающем минимальный инкубационный период, не передавало заболевание при внутрицеребральном или пероральном введении мышам [Middleton и Barlow, 1993, Taylor и др., 1995]. Также PrP<sup>TSE</sup> не был обнаружен в молоке крупного рогатого скота, инкубирующего ГЭКРС после экспериментальной пероральной проверки иммунности [SEAC, 2005]. Тем не менее, низкие уровни (от мкг до нг/л) нормального PrP были обнаружены в молоке и животных и человека [Franscini и др., 2006]. PrP<sup>TSE</sup> был обнаружен в молочных железах скреппи-инфицированных овец с хроническим маститом [Ligios и др., 2005], и совсем недавно было сообщено, что молоко (которое в некоторых случаях также содержало молозиво) от скреппи-инфицированных овец передавало заболевание здоровым животным [Konold и др., 2008, Lacroix и др., 2008].

19. Смешанный инокулят мочи и фекалий от естественно инфицированных БХИ оленей не передавал заболевание во время 18-месячного периода наблюдения после введения его здорового оленя с гетерозиготным (96 G/S) PRNP генотипом [Mathiason и др., 2006]. Однако недавние биопробы в Tg мышах показали передачу болезни как через мочу [Haley и др., 2009], так и через фекалии [Tamguney и др., 2009]. Кроме этого, мыши с лимфоцитарным нефритом, которые были экспериментально инфицированы скреппи, покачали и PrP<sup>TSE</sup> и инфекционность в моче, при биологических испытаниях на Tg мышах [Seegeret и др., 2005]. Очень низкий уровень инфекционности был также обнаружен в моче (и в гистологически нормальных почках) хомячков, экспериментально зараженных скреппи [Gregori и Rohwer 2007 года Gonzalez-Romero и др., 2008]. И наконец, в экспериментальной модели скреппи на хомяках, пероральное введение приводило к инфекционности фекалий, в соучае биологического исследования на Tg мышах, сверхэкспрессирующих PrP [Safar и др., 2008].

20. Эмбрионы крупного рогатого скота с ГЭКРС не вызвали заболевание у мышей, однако, исследования инфекционности тканей телячьих эмбрионов сделаны не были, кроме крови (отрицательная биопроба мыши) [Fraser и Foster, 1994]. Телята, родившиеся от коров, которым вводили телячьи эмбрионы с ГЭКРС выжили в течение периода наблюдений до семи лет и исследование головного мозга здоровых коров и их телят не выявила наличие губчатой энцефалопатии или PrP<sup>TSE</sup> [Wrathall и др., 2002].

21. Ранние сообщения о передаче инфекционности БКЯ (CJD) через человеческую пуповинную кровь и молозиво не были подтверждены и считаются недостоверными. Биопробы от коров с ГЭКРС на трансгенных мышах, сверхэкспрессирующих бычий PrP, дали отрицательный результат [Buschmann и Groschup, 2005], а PrP<sup>TSE</sup> не был обнаружен в молозиве крупного рогатого скота, инкубирующего ГЭКРС после экспериментальной пероральной проверки иммунности [SEAC, 2005].



### 5.2.11. БЕЛКИ-НОСИТЕЛИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА КОНЬЮГИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДНЫХ ВАКЦИН ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

*Использование альтернативных белков-носителей, методы производства и испытания приемлемы, если они были разрешены компетентным органом.*

Бактериальные полисахариды не способны индуцировать иммунный Т-клеточный зависимый ответ В-клеток, который необходим, чтобы получить иммунный эффект памяти и как правило, слабо иммуногенны у детей до 2 лет. Эти ограничения преодолены путем конъюгации полисахаридов с белками-носителями. Белки-носители являются высоко иммуногенными и при конъюгировании с бактериальными полисахаридами, увеличивают способность полисахаридов индуцировать защитную реакцию у младенцев.

Белки-носители, используемые в настоящее время в полисахаридных вакцинах для человека, представляют собой анатоксины, нетоксичные мутантные токсины, поверхностные белки или белки наружной мембраны, выделенные из микроорганизмов. Микроорганизмы, используемые для производства белка, могут быть генетически модифицированными.

Для способа получения белка-носителя, должно быть доказано одинаковое получение партий, подходящих для конъюгации белка-носителя с полисахаридным антигеном.

Могут быть установлены соответствующие критерии приемлемости для низкой микробиологической загрязненности до конъюгации с полисахаридами. Необходимо, чтобы перед хранением белок-носитель был отфильтрован через бактерий-удерживающий фильтр, а также принять адекватные меры для предотвращения загрязнения и роста микроорганизмов во время хранения.

Производство белков-носителей основано на системе посевного материала. Отсутствие загрязнений в посевном материале должно быть продемонстрировано с помощью подходящих методов с соответствующей чувствительностью. Среда может быть инактивирована, а белок-носитель очищают подходящим способом.

Белок характеризуют одним или несколькими подходящими способами (например, SDS-электрофорез в ПААЕ (SDS-PAGE), изоэлектрическая фокусировка, ВЭЖХ, гель-хроматография с множественным углом обнаружения рассеяния лазерного света (MALLS), аминокислотный анализ, аминокислотное секвенирование, круговой дихроизм, флуоресцентная спектроскопия, пептидное картирование и масс-спектрометрия) и его чистоту подтверждают с помощью соответствующего метода.

В случае необходимости проводятся подходящие испытания, валидационные или регулярные, для подтверждения того, что продукт свободен от конкретных токсинов. Чтобы установить соответствие процесса очистки, в случае присутствия этапов очистки, необходимо контролировать уменьшение выбранных примесей и остатков, связанных с процессом производства. В случае рекомбинантных белков-носителей, также должны проводиться испытания, по крайней мере, следующих примесей:

- остаточные белки клетки-хозяина, включая белки, полученные из вектора экспрессии;
- остаточная клеточная ДНК.

При получении конъюгата может быть использован только тот белок-носитель, который соответствует следующим тестам.

**Подлинность.** Белок-носитель идентифицируют подходящим методом.

**pH (2.2.3).** Где применимо, значение pH белка-носителя перед конъюгацией должно контролироваться и находиться в пределах, установленных для конкретного продукта.

**Содержание белка (2.5.16).** Количественное содержание белка-носителя определенное подходящим методом должно находиться в пределах, утвержденных уполномоченным органом.

**Бактериальные эндотоксины (2.6.14).** Содержание эндотоксинов должно находиться в пределах, установленных для конкретного продукта. Дополнительно, для белков-носителей применяются следующие требования, описанные ниже.

**Дифтерийный анатоксин.** Проводится, как указано в статье *Вакцина для профилактики дифтерии (адсорбированная) (0443)* и должен соответствовать указанным там требованиям для нерасфасованного очищенного анатоксина, за исключением требования на стерильность (2.6.1), которое не требуется выполнять.

**Столбнячный анатоксин.** Проводится, как указано в статье *Вакцина для профилактики столбняка (адсорбированная) (0443)* и должен соответствовать указанным там требованиям для нерасфасованного очищенного анатоксина, за исключением требования на антигенную чистоту, соответствующую не менее 1500 Lf на миллиграмм белкового азота, и требования на стерильность (2.6.1), которое не требуется выполнять.

**Белок дифтерии CRM 197.** Данный белок может быть получен от генетически модифицированной (C7/β 197) или не генетически модифицированной (mCRM) *Corynebacterium diphtheriae* или получен с помощью технологии рекомбинантной ДНК на таких организмах, как *Escherichia coli*. Надосадочный слой среды (супернатант) может быть концентрирован путем ультрафильтрации и очищен с использованием последовательных стадий осаждения, фильтрования и хроматографии. Если белок получают на том же производственном участке, что и токсин дифтерии, должна быть предусмотрена возможность контроля чистоты белка дифтерии CRM 197 в присутствии активного токсина с использованием подходящего метода. Чистота должна составлять не менее 90 %.

**ОМР (БНМ) (комплекс белков наружной мембраны *Neisseria meningitidis* группы В).** Комплекс белков наружной мембраны *Neisseria meningitidis* группы В получают из культур бактериальных клеток с использованием буферного раствора, содержащего детергент. Вначале удаляются фрагменты клеток. Комплекс белков клеточной мембраны может быть концентрирован и очищен путем фильтрования и дополнительных подходящих последовательных стадий очистки. Содержание липополисахаридов не должно превышать 8 %. Относительное количество основного ОМР (БНМ) устанавливается и утверждается уполномоченным органом. Комплекс ОМР (БНМ) должен выдерживать испытание на пирогены (2.6.8): каждому кролику вводят 0,25 мкг ОМР (БНМ) на килограмм массы тела.

**Рекомбинантный белок D.** Белок D является поверхностным белком нетипируемого штамма *Haemophilus influenzae*. Его получают с использованием особого штамма *E. coli* несущего плазмиду, содержащую кодирующую последовательность белка D. Для экспрессии белка D модифицированный штамм выращивают на подходящей жидкой среде. В конце культивирования проводится стадия очистки. Чистота продукта должна составлять не менее 95 % белка D.

03/2021:50212

## 5.2.12. СЫРЬЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КЛЕТочНОЙ И ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

*Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.*

**Пул плазмы** – объединенная плазма крови от нескольких тщательно отобранных нормальных доноров, одобренная для лечения предоперационных пациентов или пациентов с кровотечением, которым требуется замена факторов свертывания крови.

*Данный общий раздел публикуется для информации*

*Он содержит разделы о требованиях к качеству сырья, для производства лекарственных препаратов, используемых в клеточной и генной терапии для медицинского применения. Положения раздела не исключают использование различных методов производства и контроля. Производитель сырья ответственен за качество (пригодность для использования по назначению) сырья в соответствии с требованиями, изложенными в этого общего раздела.*

*Тем не менее, в конечном счете, ответственность за удостоверения качества сырья, пригодного для конечного использования, лежит на потребителе.*

*Качество сырья может рассматриваться в соответствии со стадией разработки лекарственного препарата используемого в клеточной или генной терапии, тем самым признавая естественную эволюцию характеристики качества продукта во время его фармацевтической и клинической разработки. Тем не менее, безопасность пациента должна быть обеспечена на ранней стадии клинической разработки. Цель состоит в том, чтобы иметь соответствующую стратегию пригодности сырья для производства лекарственных препаратов, используемых в клеточной или генной терапии. Следует отметить, что изменения в сырье в течение жизненного цикла лекарственных препаратов, используемых в клеточной или генной терапии, могут влиять на качество лекарственных препаратов и следовательно, требуют дополнительных исследований для демонстрации сопоставимости.*

*Влияние сырья на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства для клеточной и генной терапии оценивается с использованием подхода, основанного на оценке риска. Используемое сырье для постоянного получения активного вещества или лекарственного средства определяются качеством, например,*

*биологической активности, профиля чистоты/примесей, риска посторонних агентов (бактерий, вирусов и т. д.) и стабильности.*

*Учитывая риски, предпочтительным является использование сырья, свободного от веществ человеческого или животного происхождения.*

*Биологическая природа сырья, используемого для производства лекарственных препаратов для клеточной и генной терапии, предъявляет особые требования к его качеству. Примеры критических качественных характеристик, характерных для каждого класса сырья, приведены в этого общего раздела.*

### 1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Этот общий раздел посвящается сырью биологического происхождения, используемому для производства лекарственных препаратов для клеточной и генной терапии. Сырье, используемое при производстве активных веществ, не предназначено для формирования части активного вещества. Сырье может быть извлечено из различных биологических источников или произведено с помощью технологии рекомбинантных ДНК.

Этот общий раздел относится к следующим классам сырья:

- заменители сыворотки и сыворотки крови;
- белки, полученные с помощью технологии рекомбинантной ДНК, такие как факторы роста, цитокины, гормоны, ферменты и моноклональные антитела;
- белки, выделенные из биологического материала, такого как ферменты и поликлональные антитела;
- векторы.

Принципы этого общего раздела также могут быть применены к другим классам биологического сырья, если это уместно.

Медицинские приборы, пластмассы и химически синтезированное сырье, такие как базальные среды (состоящие исключительно из химикатов), синтетические пептиды или синтетические полинуклеотиды, не входят в сферу обсуждения этого общего раздела.

### 2. ОЦЕНКА РИСКА

Оценка воздействия сырья на качество, безопасность и эффективность лекарственных препаратов для клеточной/генной терапии должна выполняться потребителем (заказчиком) сырья. Никакая отдельная мера или комбинация мер не может гарантировать качество, функциональность и безопасность сырья для его предполагаемого использования. Следовательно, оценка риска должна учитывать биологическое происхождение и прослеживаемость сырья, применяемые к нему производственные этапы и способность процесса производства лекарственного препарата контролировать или удалять сырье из конечного лекарственного препарата.

Любой фактор риска должен оцениваться в зависимости от клинической пользы/вреда лекарственного препарата для клеточной или генной терапии. При оценке риска, создаваемого сырьем для конечного лекарственного препарата, следует учитывать воздействие на пациента остаточных количеств сырья с потенциальными вредными эффектами (например, неблагоприятными иммунными реакциями) в отношении клинической пользы/риска лекарственных препаратов для клеточной или генной терапии.

### 3. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

#### 3-1. ПРОИСХОЖДЕНИЕ

Происхождение сырья и если необходимо, любые биологические вещества, используемые для производства сырья, должны быть известны. Особое внимание должно быть уделено рискам, связанным с источником (включая водоисточники) веществ, используемых для производства сырья. В зависимости от источника сырья и веществ, используемых при его производстве, сырье можно разделить на 3 категории:

- 1) сырье человеческого или животного происхождения;
- 2) сырье, произведенное с использованием веществ человеческого или животного происхождения;
- 3) сырье, свободное от веществ человеческого или животного происхождения.

Требуется прослеживаемость всего сырья, с особым вниманием к тем материалам с присущей им заботы безопасности, то есть человека или животного происхождения.

Из-за риска передачи посторонних агентов рекомендуется минимизировать, где это возможно, использование сырья человеческого или животного происхождения. Если для производства лекарственных препаратов для клеточной/генной терапии, требуются использования такого сырья, то принимаются соответствующие меры, чтобы свести к минимуму риски передачи посторонних агентов, таких как вирусы, прионы, бактерии и простейшие.

Для донорской крови и материалов, полученных из тканей, могут использоваться только тщательно отобранные доноры, которые были надлежащим образом протестированы на наличие инфекционных трансмиссивных агентов. Эти материалы должны соответствовать требованиям законодательства ЕУ и/или национального законодательства, применимого к трансплантации и переливанию крови. Меры прослеживаемости позволяют отслеживать каждое донорство от этапа взятия сырья до получения конечного продукта и наоборот.

Когда используется сырье животного происхождения, эти животные должны соответствовать специфическим требованиям здоровья и должны быть пригодны для потребления человеком и выращиваться в контролируемых условиях, когда это применимо. Если происхождение животных не полностью прослеживается (например, животные, собранные в дикой природе), следует учитывать информация их географическое положения на момент получения.

Когда векторы или белки, полученные с помощью технологии рекомбинантной ДНК, используются в качестве сырья, требуется прослеживаемость до банка основных клеток/партии семян вируса.

Для всего сырья человеческого или животного происхождения или сырья, произведенного с использованием веществ человека или животного происхождения, оценка вирусного риска выполняется в соответствии с требованиями общего раздела 5.1.7. *Вирусная безопасность*. Степень тестирования на вирусную безопасность зависит от результатов первоначальной оценки риска. Кроме того, должна быть проведена оценка риска в отношении для передачи губчатой энцефалопатии и должны быть приняты соответствующие меры для минимизации таких рисков, как описано в общем разделе 5.2.8. *Снижение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии*

*животных при применении медицинских лекарственных средств.*

#### 3-2. ПРОИЗВОДСТВО

Все сырье производится в рамках подходящей системы менеджмента качества и производственных мощностей.

Устанавливаются подходящие внутрипроизводственные порядки контроля, которые обеспечивают контроль производственного процесса и производства сырья определенного качества.

К качественным характеристикам сырья относятся подлинность, чистота и биологическая активность, по применимости и они должны быть продемонстрированы с использованием соответствующих, квалифицированных методов контроля. Должны быть установлены соответствующие спецификации в отношении подлинности, профиля чистоты/примесей и испытаний.

Производственный процесс оптимизируется, чтобы последовательно минимизировать и/или удалить посторонние агенты и вредные примеси, сохраняя при этом качество сырья. Это может быть достигнуто с помощью одного или комбинации следующих мер:

- использование валидированных процедур инактивации/удаления, таких как гамма-стерилизация или низкий pH во время хроматографии, по возможности;
- демонстрация способности производственного процесса минимизировать, удалять или инактивировать посторонние агенты или вредные примеси;
- испытание на посторонние агенты или вредные примеси.

Сырье стерилизуется и производится в асептических условиях и/или подлежит терминальной стерилизации, если только по другому не сказано. Если сырье не стерилизуется, уровень микробной контаминации должен быть известен.

К сырью могут быть добавлены добавки, такие как стабилизаторы. В тех случаях, когда при производстве сырья используются антибиотики и стабилизаторы биологического происхождения, их наличие должно быть оправдано и уделено внимание их тщательному отбору, использованию, качеству и концентрации их в сырье, а также влияние их на само сырье.

#### 3-3. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ

Сырье должно соответствовать заранее установленным требованиям к качеству подлинности, чистоты и биологической активности. Для того чтобы удостовериться в функционировании сырья, оно должно быть испытано с использованием подходящих методов. Испытание на подлинность должно отражать уникальность сырья и отличать его от других родственных или подобных веществ. Примеси включают как вещества, связанные с процессом (например, в случае рекомбинантных белков: белки, происходящие из клетки-хозяина (НСР), ДНК, полученной из клетки-хозяина, так и ДНК, полученная из вектора (остаточная ДНК), другие биологические или химические вещества) и продукт связанные вещества (например, агрегаты и продукты разложения). Содержание сырья может быть выражено в абсолютных или относительных единицах. Анализ для определения биологической активности может быть использован для установления содержания.

### 3-3-1. ПОДЛИННОСТЬ

Испытания на подлинность специфичны для конкретного сырья и касаются молекулярной структуры/состава или других соответствующих физико-химических, биологических или иммунохимических свойств. Методы, используемые при определении биологической активности и чистоты, также могут служить для подлинности сырья. Подлинность может быть проведена путем сравнения с определенным стандартным материалом или типичной партией сырья.

### 3-3-2. ИСПЫТАНИЯ

Испытания, которые могут быть применимы к сырью, включают в себя следующее (см. также разделы ниже для конкретного сырья):

**Внешность.** Жидкое или восстановленное лиофилизированное сырье соответствует нормам, определенным для конкретного сырья в отношении степени опалесценции (2.2.1) и степени окрашивания (2.2.2).

**Растворимость.** Лيوфилизированное сырье полностью растворяется в предписанном объеме восстанавливающей жидкости в течение определенного времени, при определенной температуре, как установлено для конкретного сырья.

**Осмоляльность** (2.2.35): в пределах, установленных для конкретного сырья.

**pH** (2.2.3): в пределах, установленных для конкретного сырья.

**Элементарные примеси:** в пределах, установленных для конкретного сырья.

**Общий белок** (2.5.33): в пределах, установленных для конкретного сырья.

**Связанные вещества.** Содержание веществ, связанных с продуктом, находится в пределах, установленных для конкретного сырья.

**Микробиологический контроль.** В зависимости от рассматриваемого сырья оно соответствует испытанию на стерильность (2.6.1) или определяется микробная контаминация (2.6.12).

**Вирусные контаминанты.** В зависимости от соответствующего сырья определяется соответствующая вирусная контаминация.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14): меньше нормы, установленного для конкретного сырья.

**Микопlasма** (2.6.7). Сырье не содержит микоплазм.

**Стабилизатор.** Там, где это применимо, он соответствует нормам, установленных для конкретного сырья.

**Вода** (2.5.12). Лيوфилизированное сырье соответствует нормам, установленным для конкретного сырья.

### 3-3-3. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Содержание.** Содержание (например, содержание белка)/состав сырья определяется соответствующим квалифицированным методом.

**Биологическая активность.** Где это уместно, биологическая активность определяется подходящим испытанием. Где это уместно (например, для ферментов), биологическая активность выражается в миллиграммах общего белка (удельная активность).

### 3-3-4. СТАНДАРТНЫЙ МАТЕРИАЛ ИЛИ СТАНДАРТНАЯ ПАРТИЯ

Соответствующий стандартный материал или репрезентативная партия сырья используется для выполнения вышеупомянутой идентификации, испытаний и количественное определение. Где доступно, рекомендуется

использование установленных стандартных образцов, таких как стандартные образцы Европейской фармакопеи или международные стандарты ВОЗ.

### 3-4. ХРАНЕНИЯ

Срок годности и условия хранения установлены.

### 3-5. МАРКИРОВКА

На этикетке указана дата истечения срока годности, условия хранения и использования и код, который может потребоваться для отслеживания, включая биологическое происхождение сырья.

## 4. ЗАМЕНИТЕЛИ СЫВОРОТКИ И СЫВОРОТКИ КРОВИ

### 4-1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сыворотки из человеческих или животных источников и заменители сыворотки (включая лизаты тромбоцитов и другие неопределенные ростовые добавки, кондиционированные среды, кровь и другие клеточные компоненты) используются в качестве ростовых добавок для клеточной культуры. Сыворотки и заменители сыворотки, используемые для стимулирования клеточного роста, обычно представляют собой сложные биологические смеси, точный состав которых не всегда можно определить. В связи с этим сложным характером особое внимание уделяется проверке согласованности и производительности каждой партии.

**Бычья сыворотка.** Если используется бычья сыворотка, она соответствует требованиям монографии *Бычья сыворотка* (2262).

**Лизаты человеческой сыворотки и тромбоцитов.** Лизаты человеческой сыворотки и тромбоцитов, используемые в качестве сырья для производства лекарственных препаратов для клеточной/генной терапии, представляют собой материалы, полученные из крови человека, которые могут происходить от реципиента (аутологичный) или от другого лица (аллогенный).

**Обусловленные среды.** Обусловленные среды, выделенные и очищенные от супернатанта культивируемых клеток, также могут быть использованы для усиления пролиферации клеток из-за различных факторов роста и цитокинов, секретируемые клетками в среду.

**Другие ростовые добавки с неопределенным составом.** Клетка и/или тканевые лизаты могут быть использованы в качестве добавок для роста.

**Композитные среды.** Композитные среды содержат ростовые добавки, такие как бычья сыворотка, факторы роста и т. д. Принципы, описанные в этом подразделе общего раздела, применяются к отдельным ингредиентам биологического происхождения и/или биологически активным ингредиентам композитных сред.

### 4-2. ПРОИЗВОДСТВО

Из-за возможных различий в качестве между партиями сывороточного, клеточного или тканевого лизата осуществляются подходящие меры для проверки консистенции каждой партии перед их использованием в качестве сырья для производства лекарственных препаратов для клеточной/генной терапии.

В связи с присущим риском передачи инфекционных агентов из пула плазмы, пул сывороток или других производных из пул аллогенной крови или плазмы человека, рассматривается вопрос об ограничении количества пул донорства, если не применяются достаточно

улучшенные методы для инактивации/удаления вирусов применяемые во время производства, где это применимо.

Для обусловленных сред предпочтительна система банков клеток. Должно быть обеспечено удаление клеток из среды и должны быть определены возможные примеси, происходящие из этих клеток, по возможности.

#### 4-3. ПОДЛИННОСТЬ

Признано, что трудно определить точный качественный состав сыворотки и заменителей сыворотки крови. Однако в обоих случаях приблизительно можно определить белковый состав, например, с помощью электрофореза белка. По возможности, проводятся исследования на общее содержание белка или любых химических добавок. Для человеческой сыворотки электрофоретический образец соответствует образцу стандартной партии сыворотки. Альтернативно, подлинность может быть определена путем сравнения содержания альбумина соответствующей стандартной партии сыворотки. Для заменителей сыворотки крови можно использовать электрофоретическую схему или использование маркеров, секретируемых клетками/тромбоцитами. Если по-другому не указано, определяется человеческое происхождение с помощью подходящего иммунохимического метода (2.7.1).

#### 4-4. ИСПЫТАНИЯ

См. раздел 3-3-2.

**Гемоглобин:** по уместности, в пределах, установленных для конкретного сырья.

**Примеси клеточного происхождения:** по уместности, в пределах, установленных для конкретного сырья.

**Специальные испытания на вирусные контаминации.** Для бычьей сыворотки применяются испытания на вирусные контаминации, указанные в статье «Бычья сыворотка» (2262). Для человеческой сыворотки применяются испытания на вирусную безопасность, указанные в статье «Плазма человека для фракционирования» (0853).

#### 4-5. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сыворотка или заменитель сыворотки должны демонстрировать свойства, способствующие росту клеток, которые находятся в пределах, установленных для конкретного сырья. Для подтверждения пригодности для предполагаемого использования может потребоваться более одного типа исследования.

### 5. БЕЛКИ, ПРОИЗВЕДЕННЫЕ ПО ТЕХНОЛОГИИ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК

#### 5-1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Белки и пептиды, полученные с помощью технологии рекомбинантной ДНК, которые используются в качестве сырья, включают факторы роста, цитокины, гормоны, ферменты и моноклональные антитела.

**Факторы роста, цитокины и гормоны.** Они представляют собой вещества, обычно используемые для стимуляции или инактивации, стимулирования роста или дифференцировки клеток в системах клеточных культур.

**Другие белки.** Ферменты (например, коллагеназы) в качестве сырья могут быть использованы для экстракции активных веществ из тканей и/или жидкостей. Другие белки (например, фибронектин) могут быть исполь-

зованы в качестве культуральных опор или компонентов среды.

**Моноклональные антитела.** Используются в качестве сырья, они включают в себя иммуноглобулины и фрагменты иммуноглобулина, с определенными свойствами. Антитела могут быть либо конъюгированными (химически модифицированными), либо неконъюгированными. Типичные химические модификации включают флуоресцентную маркировку и конъюгацию с магнитными шариками. Антитела в качестве сырья могут использоваться для отбора, активации/стимуляции, отделения или очистки клеток в клеточной культуре.

#### 5-2. ПРОИЗВОДСТВО

Производство белков с использованием технологии рекомбинантных ДНК основано на хорошо охарактеризованной системе вектор-хозяин с использованием банка мастер-клеток и если применимо, банка рабочих клеток, полученного из банка мастер-клеток. Экспрессированный белок экстрагируется и очищается с использованием различных методов, таких как экстракция, осаждение, центрифугирование, концентрирование, фильтрация и/или хроматография.

Во время производства белка с использованием технологии рекомбинантных ДНК, примеси связанные с процессом, включая остаточные клетки-хозяина или вектора ДНК и белки клетки-хозяина, должны быть снижены до приемлемых уровней. Особое внимание также следует уделить примесям, связанным с продуктом.

#### 5-3. ПОДЛИННОСТЬ

Подлинность устанавливается соответствующими квалифицированными методами, такими как электрофорез (2.2.31), картирование пептидов (2.2.55), изоэлектрическая фокусировка (2.2.54) или жидкостная хроматография (2.2.29). Подлинность антител основано на классе иммуноглобулина, изоформе и/или специфичности. Вдобавок к вышеуказанным методам, для определения подлинности иммунохимические методы (2.7.1) и определение активности также считаются подходящими.

#### 5-4. ИСПЫТАНИЯ

См. раздел 3-3-2.

**Белки, полученные из клетки-хозяина и остаточная клетка-хозяина или вектор ДНК.** Там, где это уместно для конкретного сырья, содержание остаточной клетки-хозяина или вектора ДНК и/или белка-хозяина определяется с использованием подходящего метода, если только процесс производства не был квалифицирован для демонстрации подходящего чистота. Содержание в пределах нормы, установленных для конкретного сырья.

**Родственные белки.** Родственные белки (например, поликлональные антитела с неопределенными особенностями, гликоформы, продукты деградации и окисления, олигомеры и агрегаты) определяются с помощью жидкостной хроматографии, электрофоретических или иммунологических методов и находятся в пределах, установленных для конкретного сырья.

#### 5-5. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Содержание.** Содержание белка определяется подходящим квалифицированным методом, например, жидкостной хроматографией (2.2.29) или УФ-спектрофотометрией (2.2.25).

**Биологическая активность.** Биологическую активность рекомбинантного белка определяют с использованием, например, пролиферации клеток, дифференцировки клеток или ферментного анализа. Для конкретного белка могут существовать несколько приемлемых биологических исследований. Для антител могут использоваться клеточные иммуно анализы и испытания, основанные на связывании лиганда и аффинности.

По возможности, биологическая активность выражается в миллиграммах общего белка (специфическая активность).

## 6. БЕЛКИ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

### 6-1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Белки, выделенные из биологического материала и используемые в качестве сырья, включают ферменты (например, трипсин и эндонуклеазы, полученные из свиньи), поликлональные антитела, другие белки биологического происхождения (например, альбумин и трансферрин) и пептиды биологического происхождения. Они могут быть человеческого, животного, растительного или микробиологического происхождения.

Белки, извлеченные из биологического материала, используются в широком спектре приложений, таких как стимуляция роста, дифференциации или очистки культивируемых клеток и экстракции активных веществ из тканей и/или жидкостей.

### 6-2. ПРОИЗВОДСТВО

Белки извлекаются из крови или тканей животных или людей или из растительных или микробиологических источников с использованием механических и/или химических методов. Затем они подвергаются дальнейшим процессам очистки с использованием различных методов, таких как центрифугирование, фильтрация, хроматография и концентрирование.

Поликлональные антитела получают иммунизацией специфическим антигеном с последующей очисткой. Очистка антител включает селективное обогащение или специфическое выделение антител из сыворотки на основе физико-химического фракционирования, классовой специфичности и/или антигенной специфичности.

Во время производства этих белков, примеси связанные с процессом, такие как компоненты крови, фрагменты тканей или загрязняющие белки, должны быть уменьшены до приемлемых уровней. Особое внимание уделяется примесям, связанным с продуктом.

### 6-3. ПОДЛИННОСТЬ

Подлинность устанавливается соответствующими квалифицированными методами, такими как электрофорез (2.2.31), изoeлектрическое фокусирование (2.2.54), пептидное картирование (2.2.55), жидкостная хроматография (2.2.29) и иммунохимические методы (2.7.1).

### 6-4. ИСПЫТАНИЯ

См. раздел 3-3-2.

**Примеси, связанные с процессом.** Вещества, полученные из исходного материала (например, компоненты крови, фрагменты ткани или загрязняющие белки), определяются с использованием подходящих методов и находятся в пределах, установленных для конкретного сырья.

**Родственные белки.** (Например, антитела с неопределенными особенностями, продукты разложения и окисления, олигомеры и агрегаты) определяются с использованием подходящих методов и находятся в пределах, установленных для конкретного сырья.

### 6-5. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Содержание.** Содержание белка определяют с использованием подходящего квалифицированного метода, например, с помощью жидкостной хроматографии (2.2.29) или УФ-спектрофотометрии (2.2.25).

**Биологическая активность.** По возможности, биологическую активность белка определяют, используя, например, ферментные анализы, иммуно-исследования или исследования, основанные на пролиферации/дифференцировке клеток. Для трипсина исследование может быть выполнена, как описано в статье «Трипсин» (0694).

По возможности, биологическая активность выражается в миллиграммах общего белка (удельная активность).

## 7. ВЕКТОРЫ

Векторы, которые можно использовать в качестве сырья для производства лекарственных препаратов для клеточной и генной терапии, включают векторы ДНК (например, плазмиды, транспозонные векторы), а также вирусные векторы и бактерии (например, модифицированные виды *Lactococcus*). Векторы обычно рассматриваются как исходные материалы, поэтому не входят в сферу этого общего раздела. В тех случаях, когда векторы не рассматриваются в качестве исходных материалов, такие векторы, используемые в качестве вспомогательных плазмид или вирусов-помощников, должны соблюдаться принципы этого общего раздела и принципы производства и контроля качества, изложенные в общем разделе 5.14. *Лекарственные средства для генной терапии для медицинского применения.*

03/2021:50214

### 5.2.14. ЗАМЕНА *IN VIVO* МЕТОДА (ОВ) НА *IN VITRO* МЕТОД (ОВ) ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ВАКЦИН

#### ЦЕЛЬ

Цель этого общего раздела предоставить руководство для облегчения внедрения методов *in vitro* в качестве замены существующим методом *in vivo*, в случаях, когда типичное сравнение исследования один к одному не подходит по причинам, не связанным с пригодностью одного или нескольких методов *in vitro*. В этом общем разделе не будут обсуждаться детали валидации анализа как таковой, поскольку эти принципы описаны в других разделах.

Общий раздел в основном посвящен человеческим вакцинам и описанные принципы также могут применяться к другим биологическим препаратам, таким как сыворотка.

#### КОНТЕКСТ

Методы испытаний, используемые для рутинного контроля качества вакцин, предназначены для мониторинга согласованности производства и обеспечения

сопоставимости качественных характеристик между коммерческими партиями и теми партиями, которые первоначально были признаны безопасными и эффективными в клинических исследованиях.

В то время как исследования активности и безопасности *in vivo* в статьях о вакцинах Ph. Eur. исторически сыграли центральную роль в обеспечении качества вакцин, а внутренняя вариабельность анализов *in vivo* может сделать их менее подходящими, чем правильно разработанные исследования *in vitro* для мониторинга согласованности производства и оценки потенциального влияния производственных изменений. В результате важно постоянно оспаривать научную ценность и актуальность методов испытаний *in vivo*. Когда тесты *in vivo* оказываются ограниченными или теряют ценность, учитывая этические соображения и обязательства по соответствующим конвенциям, то их обязательно исключают. Кроме того, предпринимаются значительные усилия по разработке методов *in vitro* (включая иммунологические, молекулярные и физико-химические тесты) для замены их на исследования на животных. В некоторых случаях, это привело к успешному включению новых методов *in vitro* в монографии по вакцинам. Использование соответствующих *in vitro* исследований не только не снижает использование животных при сохранении или улучшении научной значимости существующих исследований, но также существенно снижает колебания исследований, время и необходимые ресурсы, а также повышает прогнозируемость выпуска безопасных и эффективных вакцин для использования.

В дополнение, к преимуществам, возникающим в результате замены соответствующих *in vitro* исследований на существующие *in vivo* исследования, в рамках Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, Ph. Eur. Комиссия взяла на себя обязательство сократить использование животных, особенно, если это возможно, при фармакопейных исследованиях. Согласно конвенции, связанные с работой Европейской фармакопеи, рекомендуется разработать и/или осуществить *in vitro* процедуры, а также the General Notices поддерживают введение альтернатив *in vivo* исследований, описанных в трудах Ph. Eur.

## ОБЩИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Одним из последствий, связанных с присущей непостоянством *in vivo* исследований, является проблема, возникающая при их замене более стабильными методами *in vitro*, что обычно требует сравнения исследований один к одному. В некоторых случаях это может вызвать трудности, так как повторные усилия в рамках многоцентровых международных совместных исследований могут потерпеть неудачу из-за изменчивости, присущей методам *in vivo*. Другое соображение состоит в том, что многие результаты безопасности и эффективности *in vivo* исследований для вакцин, как правило, показали, что они пригодны для использования по назначению и исторически доказали свою ценность обеспечения действенности и безопасности вакцин. Тем не менее, было время, когда требования валидации и руководство ICH Q2 (R1) или VICH GL2, не были созданы и создавали трудности в формальном сравнении один-к-одному или даже в некоторых случаях были невозможны. Поскольку прецизионность, воспроизводимость, пределы обнаружения и количественная оценка не установ-

лены для *in vivo* исследования, сопоставимость одного метода с другим становится трудно определяемым.

Также следует отметить, поскольку исследования Ph. Eur. в соответствии с the General Notices считаются валидированными и в настоящее время для проведения ретроспективного ICH/VICH валидации они не только непрактичны и слишком дорого, но, учитывая вышеупомянутую конвенцию об использовании животных в фармакопейных исследованиях, также неэтичны. При рассмотрении вопроса о переходе от *in vivo* на *in vitro* - систему контроля качества, важно понять, что же *in vivo* исследования могут и не могут предложить. Хотя правильно установленные потенциальные *in vivo* исследования у лабораторных животных, обладают потенциалом для измерения сложной функциональной реакции для демонстрации доказательства концепции, оно не обязательно сможет предсказать фактические реакции в целевой популяции. Кроме того, биоисследования *in vitro* могут имитировать конкретные элементы сложных реакций *in vivo*, которые обычно имеют меньшую вариабельность и более высокую чувствительность.

Другое ключевое соображение состоит в том, что, когда тест *in vivo* для данного продукта должен быть заменен тестом *in vitro*, качественный(ые) атрибут(ы) продукта, вероятно, будет оцениваться по-разному. Примеры включают: определение содержания антигена или функционального реакция (например, нейтрализации вируса или токсина) в биоисследовании *in vitro* вместо активности *in vivo*; молекулярная консистенция вместо нейровирулентности *in vivo* или ослабленного фенотипа; отсутствие геномов посторонних агентов с использованием молекулярных методов вместо отсутствия микроорганизмов в ходе испытаний *in vivo*; и демонстрация связывания токсина и активности фермента вместо специфической токсичности *in vivo*. Как следствие, демонстрация согласия между этими двумя методами, как правило, не является научно обоснованной и не должна всегда быть ожидаемой. Даже если результаты годности испытаний совпадают, корреляция между 2 количественными методами во всем диапазоне может быть низким. *In vitro* метод (ы) или испытательные стратегии должны обеспечить, по меньшей мере, одинаковую уверенность, что ключевые атрибуты качества, которые необходимы для обеспечения постоянства безопасности и эффективности продукта, надлежащим образом контролируются. Несмотря на то, что основное внимание в этого общего раздела уделяется замене существующих методов для утвержденных продуктов, важно рассмотреть вопрос об использовании методов *in vitro* для контроля качества при разработке продуктов и понять, что использование анализов *in vivo* не является обязательным.

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ ЗАМЕНЫ *IN VIVO* МЕТОДОВ

Основным направлением для реализации любых предлагаемых методов *in vitro* в системе контроля качества должна быть научная значимость анализов *in vitro* для контроля соответствующих атрибутов качества. Кроме того, любые методы *in vitro* должны соответствовать текущим требованиям валидации.

В Европейской фармакопее после многоцентровых совместных исследований, исследования вакцин *in vivo* обычно заменяются на *in vitro*, и это не должно стать условием по замене *in vivo* для отдельных продуктов. Кроме того, хотя желательно иметь исследования,

которые широко применимы к классу продуктов, это не должно быть требованием.

Как объясняется в приведенном ниже руководстве, чтобы охарактеризовать ключевые качественные и количественные характеристики, измеренные существующим испытанием, в некоторых случаях существующий метод может потребовать замену более чем одним испытанием *in vitro*.

#### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Когда невозможно показать согласие между *in vitro* и *in vivo* из-за низкой способности различения и/или высокой вариабельности *in vivo* испытания, используется следующий подход. Предполагается, что рассматриваемый продукт имеет хорошо зарекомендовавший себя профиль безопасности и эффективности при последовательном производстве.

*In vitro* испытание (я) должен (ы) быть в состоянии обнаружить различия, которые имеют отношение к контролю производственного процесса, как это обосновано с научной точки зрения. Это должно быть подтверждено данными, демонстрирующими способность предлагаемого испытания (ий) контролировать ключевые атрибуты качества вакцины и поддерживать связь между качеством партий, которые будут выпущены, и те партиями, которые будут признаны безопасными и эффективными в результате клинических исследований или обычного использования. При задании соответствующих спецификаций согласованность производства с методом (ами) *in vitro* будет поддерживаться.

Разработка системы испытания/испытаний для контроля качества вакцины должна отражать как содержание антигена, так и его функциональность. Если используется один метод, он должен предпочтительно измерять содержание и целостность антигена путем нацеливания на эпитоп(ы), относящиеся к защите, предлагаемой вакциной. Примером этого может быть моноклональное антитело или моноклональные антитела против эпитопа или эпитопов в качестве основной мишени для генерации нейтрализующих антител. Эпитоп или эпитопы предпочтительно должны быть конформационными, чтобы иметь анализ на стабильность (как в случае вакцины против бешенства). В некоторых случаях метод *in vitro*, проведенный один раз, может неадекватно отражать содержание и функциональность. Это может быть исправлен путем использования нескольких испытаний, а случаи с конъюгатными полисахаридными вакцинами, где размер молекул, целостность конъюгата, а также общие и свободные полисахариды являются примеры соответствующих мер.

Для проведения количественных измерений методом *in vitro* понадобятся образцы, которые отличаются по величине ответа. В большинстве случаев образцы, которые ниже минимально утвержденной спецификации активности с помощью метода *in vivo*, не будут доступны, потому что стабильность производства, как правило, хорошо поддерживается, а эффективность между партиями существенно не отличается и/или точность анализа *in vivo* такова, что он не может различать партии, если разница не очень большая. Поэтому, начальная оценка исследования должна проводиться с образцами в различных концентрациях, после чего может проводиться тестирование образцов, подвергнутых различным типам стрессовых условий, для дальнейшей оценки потенциала, указывающего на стабильность нового метода. Неспособность продемонстрировать согласие между *in vitro* и *in*

*vivo* не обязательно означает, что *in vitro* метод не подходит/уместен. Во многих случаях метод *in vitro* обнаружит изменения в профиле продукта, которые не будут обнаружены методом *in vivo*. В таких случаях метод *in vitro* может считаться лучшим для контроля постоянства производства и может быть более уместным для оценки влияния изменений в производстве.

#### ИСПЫТАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

##### Специфическая токсичность

*In vitro* метод для обнаружения остаточных токсичных компонентов должен быть специфичным и по меньшей мере столь чувствительным, как существующий *in vivo* метод. Где возможно, следует использовать полностью функциональную систему *in vitro* (например, чувствительную к токсинам клеточную линию). Там, где функциональная система *in vitro* недоступна, стратегия тестирования *in vitro* может основываться на обнаружении/измерении более чем одного параметра, последовательно, где это уместно, которые вместе отражают способ действия для рассматриваемых токсичных компонентов. Примеры включают использование исследований, с иммунологическими и биохимическими стадиями для определения связывания рецептора и активности фермента. В большинстве случаев, когда необходимо заменить анализ *in vivo*, будут доступны данные о чувствительности этой модели для обнаружения рассматриваемого токсина. Таким образом, используя пиковые эксперименты и ссылаясь на исторические данные *in vitro* испытаний, новые *in vitro* методы могут быть охарактеризованы, чтобы показать, что они являются достаточно чувствительными. Такие анализы в сочетании с подходящими условиями времени и температуры также могут быть использованы для демонстрации отсутствия реверсии конкретного анатоксина.

##### Молекулярные консистенции глубокого секвенирования против испытаний на нейровирулентность.

Генотипический метод *in vitro* для оценки молекулярной консистенции вирусной вакцины может заменить существующий тест на нейровирулентность *in vivo*. Обязательным условием для любого генотипического метода *in vitro* является глубокое знание молекулярных маркеров, ответственных за ослабление живой вирусной вакцины (как, например, в случае оральной полиовирусной вакцины). В таком случае, контроль консистенции партии вакцины будет достигнута путем подтверждения наличия необходимых молекулярных маркеров ослабления и процентного содержания мутантов, такими методами, как глубокое секвенирование.

##### Обнаружение вирусных посторонних агентов новыми молекулярными методами

Обнаружение вирусных посторонних агентов в клеточных банках, партиях семян и сборах клеточных культур в настоящее время проводится с использованием панели методов *in vivo* и *in vitro* на разных этапах производственного процесса. Доступны новые, чувствительные молекулярные методы с широкими возможностями обнаружения, в том числе методы глубокого секвенирования или высоко-производительного секвенирования, вырожденная полимеразная реакция (ПЦР) для целых семейств вирусов или методы случайного праймирования (связанные или не связанные с секвенированием), гибридизация с олигонуклеотидом массивы и масс-спектрометрия. Использование этих новых молекулярных методов выявило пробелы в существующей стратегии испытаний, выявив ранее не обнаруженные



вирусные загрязнители в конечном продукте, банки клеток, из которых он был произведен и промежуточные стадии производства. Эти новые молекулярные методы (например, глубокое секвенирование или высокопроизводительное секвенирование) обнаруживают геномы, в то время как существующие методы *in vivo* основаны на наблюдениях воздействия вирусов, на экспериментальных животных. Внедрение таких новых молекулярных методов в качестве заменителей методов *in vivo* требует сравнения специфичности (широты обнаружения) и чувствительности новых и существующих методов. Для этой цели, соответствующая группа представительных, хорошо охарактеризованных вирусов модели должна быть использована для оценки способности нового метода обнаруживать вирусы, которые обнаруживаются

(или не обнаруживаются) методами *in vivo*, а также определить, является ли чувствительность по крайней мере эквивалентной чувствительности методов *in vivo*. Этот последний элемент является особенно сложным, поскольку эти новые молекулярные методы не обнаруживают ту же характеристику вирусного загрязнителя (генома для молекулярных методов против инфекционного вируса *in vivo* методов), а также, поскольку для методов *in vivo* отсутствуют или имеются ограниченные данные валидации. Также следует подчеркнуть, что результаты новых молекулярных методов не являются окончательными, поскольку обнаружение генома или фрагментов генома не обязательно указывает на наличие инфекционного вируса.



## **5.3. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОПРЕДЕЛЕНИЙ**

5.3. Статистический анализ результатов биологических испытаний и количественных определений .....	2115	5. Примеры.....	2131
1. Введение .....	2117	6. Объединение результатов количественного определения .....	2144
2. Рандомизация и независимость отдельных исследований.....	2118	7. Дополнения .....	2146
3. Количественные определения, основанные на количественных эффектах .....	2118	8. Таблицы и процедуры генерирования .....	2147
4. Количественные определения, основанные на квантованных эффектах .....	2128	9. Словарь символов.....	2151
		10. Литература .....	2152



## 5.3. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОПРЕДЕЛЕНИЙ

Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.

**Гомнит-анализ** – используется распределение экстремальных значений (распределение Гомперца).

**Итерация** (от лат. *iteratio* «повторение») – результат повторного применения какой-либо математической операции. Итерации появляются при решении различного рода уравнений и систем уравнений итерационными методами (например метод итерации), которые играют важную роль в теории интегральных уравнений. Индекс *n* называют показателем итерации.

**«Доза-эффект»** – описывает изменение влияния некоторого лиганда на биологический объект в зависимости от концентрации этого лиганда.

**Летальный** – ведущий к смерти, смертельный.

**Логит-анализ** – это статистическая модель, используемая для прогнозирования вероятности возникновения некоторого события путём его сравнения с логистической кривой.

**Прецизионность** – Степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных в конкретных установленных условиях.

**Пробит-анализ** – речь идёт о том, как на заданное количество индивидумов воздействуют различные дозировки некоторого вещества (к примеру, некоторого токсичного вещества).

**Рандомизация** – метод, основанный только на случайности, при котором участники исследования назначаются в группу лечения.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящем разделе представлены правила планирования испытаний биологическими методами, описанных в Государственной Фармакопее (ГФРУз) и последующей обработки их результатов. Он предназначен для специалистов, не обладающих специальным образованием и не работающих в области статистики, но в должностные обязанности которых входит проведение испытаний или оценка результатов этих испытаний, как правило, без помощи и советов специалистов в области статистики. Приведённые в данном разделе методы расчета не являются обязательными при выполнении количественных определений биологическими методами, предусмотренных ГФРУз. Допускается использование альтернативных методов, которое может быть согласовано компетентным органом, при условии наличия соответствующих данных и подтверждения их пригод-

ности при валидации методики. Существует большой выбор программного обеспечения, которое может быть полезно в зависимости от средств, доступных аналитику, его знаний и опыта.

Необходимо обращаться за советом к профессионалам в ситуациях, когда: требуется всесторонняя проработка плана испытания и методик для научного исследования или разработки нового лекарственного средства; не исполняются ограничения, накладываемые данным разделом на план количественного определения, например, вследствие специфических лабораторных условий необходимо разработать специальный план исследования или невозможно использовать одинаковое количество равномерно распределённых доз; требуется анализ для расширенных нелинейных кривых зависимости эффекта от вводимой дозы, например, проведении количественных иммунологических определений. Для одной широко используемой модели план расширенного анализа кривой «доза-эффект» включен в раздел 3.4, а простой пример приводится в разделе 5.4.

#### 1.1. ОБЩИЙ ПЛАН И ПРЕЦИЗИОННОСТЬ

Биологические методы применяют для количественного определения определенных веществ и препаратов, биологическая активность которых не может быть в достаточной мере оценена при помощи химических или физических методов анализа. Во всех возможных случаях в основе количественных определений биологическими методами используется принцип сравнения со стандартным препаратом, заключающийся в определении количества испытуемого вещества, вызывающего такой же биологический эффект, как и определенное количество (Единица действия) стандартного препарата. Существенным условием проведения таких биологических количественных определений является то, что испытания стандартного препарата и исследуемого вещества должны быть выполнены одновременно и в идентичных условиях.

Для некоторых количественных определений (например, определения титра вируса) активность испытуемого образца не выражается относительно стандарта. Такой тип количественного определения рассмотрен в разделе 4.5 настоящего раздела.

Любая оценка активности, полученная в ходе биологического количественного определения, включает случайную погрешность, обусловленную свойственной биологическим реакциям изменчивостью и если это, возможно, следует провести вычисление погрешности результатов каждого количественного определения, даже в случае использования официальной методики. Поэтому далее приведены методы планирования количественных определений и вычисления их погрешностей. Каждый раз перед выбором того или иного статистического метода следует провести предварительное исследование с определенным числом повторений, чтобы убедиться в пригодности этого метода.

Доверительный интервал активности характеризует прецизионность, с которой была определена активность в данном количественном определении. Он рассчитывается исходя из плана исследования и объема выборки. При количественных определениях биологическими методами обычно выбирается 95 % доверительный интервал. Для достоверности утверждения, что существует 95 % вероятность того, что действительное значение активности находится в данном интервале, расчет границ этого интервала проводится методами математической статистики.

Соответствие данной прецизионности Государственной Фармакопее определяется требованиями, установленными в частной статье на определенный препарат.

Термины «среднее значение» и «стандартное отклонение», используются в данном разделе, соответствуют определению, приводимому в большинстве руководств по биометрии.

Термины «заявленная активность» или «активность, указанная на этикетке», «аттестованная активность», «предполагаемая активность», «отношение активностей» и «рассчитанная активность» используются в данном разделе для обозначения следующих понятий:

– «заявленная активность» или «активность, указанная на этикетке»: для готового препарата – номинальное значение, установленное на основании известной активности нерасфасованного материала; для нерасфасованного материала – активность, рассчитанная производителем;

– «аттестованная активность» – активность стандартного препарата;

– «предполагаемая активность»: временно установленная активность испытуемого препарата, на основании которой рассчитываются дозы, которые были бы эквивалентны дозам используемого стандартного препарата;

– «отношение активностей» испытуемого препарата; отношение равноактивных доз стандартного препарата и испытуемого препарата в условиях количественного определения;

– «рассчитанная активность» – активность, рассчитанная на основании результатов количественного определения.

В разделе 9 (Словарь символов) приведены наиболее важные используемые в данном разделе символы. Если в тексте используется символ, не приведенный в этом разделе или символ используется в другом значении, то его определение приводится в соответствующей части текста.

## 2. РАНДОМИЗАЦИЯ И НЕЗАВИСИМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Порядок введения препаратов, различных воздействий на экспериментальные объекты (животные, пробирки и т. д.) должно осуществляться определенным строго случайным процессом. Любой другой выбор экспериментальных условий, который преднамеренно не учитывается в плане эксперимента, также должен быть выполнен случайным образом. Например, выбор размещения клеток в лаборатории и порядок введения препаратов. В частности, группа животных, получающих одинаковую дозу какого-либо препарата, не должна одновременно подвергаться исследованию (в то же самое время или в том же самом месте), до тех пор, пока не будет весомых доказательства того, что источник вариации (например, между временем или между положениями) является незначительным. Рандомизация может быть осуществлена с использованием компьютера при помощи встроенного генератора случайных чисел. Каждый раз после запуска программы аналитик должен убедиться, что генерируется новая последовательность случайных чисел.

Препараты, назначаемые каждому объекту эксперимента, должны быть по возможности независимыми. В пределах каждой экспериментальной группы разведения, назначенные каждой группе, должны быть не просто разведениями одной и той же дозы, но и должны быть приготовлены индивидуально. Без выполнения данного

условия вариабельность, свойственная препарату, не будет полностью представлена в дисперсии ошибки эксперимента. В результате будет недооценена остаточная дисперсия, что может привести к следующему:

1) необоснованной строгости критерия при дисперсионном анализе (см. разделы 3.2.3 и 3.2.4);

2) недооценке истинных доверительных интервалов при испытании, которые, как показано в разделе 3.2.5, рассчитаны исходя из оценки  $s^2$ , (средний квадрат остаточной погрешности).

## 3. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ЭФФЕКТАХ

### 3.1. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

#### 3.1.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Количественные определения биологической активности, включенные в Государственную Фармакопею (ГФРУз), основаны на «анализ разбавления». Это означает, что неизвестный испытуемый препарат предположительно содержит то же самое действующее вещество, что и стандартный препарат, но отличается от последнего соотношением активного и неактивного компонентов. В этом случае испытуемый препарат можно теоретически получить из стандартного путем его разведения неактивными компонентами. Для того чтобы проверить, подчиняется ли какое-либо конкретное испытание количественного определения «анализ разбавления», необходимо сравнить зависимость «доза-эффект» стандартного и испытуемого препаратов. Если эти зависимости статистически значимо различаются, то теоретическая модель «принципа разведения» не является достоверной. Статистически значимые различия в зависимостях «доза-эффект» для стандартного и испытуемого препаратов позволяют предположить, что один из препаратов, кроме активного компонента, содержит другие компоненты, которые обладают активностью или влияют на измеряемые эффекты.

Для того чтобы в теоретической модели достигнуть более выраженный эффект при использовании разведения, следует преобразовать зависимость «доза-эффект» в линейную функцию в наибольшем возможном интервале доз. В качестве модели для рассматриваемых количественных определений биологической активности интерес представляют две модели: модель параллельных линий и модель угловых (наклон) коэффициентов.

Применение той или иной модели зависит от выполнения следующих условий:

1) различное воздействие на экспериментальные объекты выполнено случайным образом;

2) реакция (эффект) на каждое воздействие подчиняется закону нормального распределения;

3) стандартные отклонения реакций в каждой исследуемой группе, как для стандартного, так и для испытуемого препаратов, достоверно не отличаются друг от друга.

При разработке методики количественного определения аналитик должен убедиться, что полученные данные от различных количественных определений удовлетворяют этим теоретическим условиям.

– Условие 1 может быть выполнено при помощи правильного использования раздела 2.

– Условие 2 является предположением, которое на практике почти всегда выполняется. Незначительные

отклонения от этого предположения, в основном, не вносят серьезных ошибок в анализ, поскольку исследование включает несколько повторений. В случае сомнения, может быть выполнена проверка на наличие отклонений от нормального распределения (например, при помощи критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk)<sup>(1)</sup>).

– Для проверки выполнения Условия 3 могут быть использованы испытания проверки однородности дисперсий (например, критерий Бартлетта (Bartlett)<sup>(2)</sup>, критерий Кокрена (Cochran)<sup>(3)</sup>). Для этих целей также может быть использовано графическое представление результатов анализа (см. примеры в разделе 5).

Если условия 2 и/или 3 не выполняются, то преобразование результатов может привести к улучшению выполнения этих условий. Примерами таких преобразований являются логарифмическое ( $\ln y$ ), квадратичное ( $\sqrt{y}$ ,  $y^2$ ).

– Если однородность дисперсий неудовлетворительна, может быть проведено логарифмическое преобразование значений  $y$  в  $\ln y$ . Это также может улучшить нормальность распределения, если оно смещено вправо.

– Если результаты подчиняются распределению Пуассона, то есть, если они получены путем подсчета неких событий, проводят преобразование  $y$  в  $\sqrt{y}$ .

– Преобразование  $y$  в  $y^2$  может быть использовано, если, например, доза в большей мере пропорциональна площади зоны ингибирования роста микроорганизмов, чем измеренному диаметру этой зоны.

Для некоторых методов количественного определения, которые зависят от количественных реакций, например, иммунологический анализ или *in vitro* методы количественного определения с использованием клеточные, используется большое число доз. Эти дозы вызывают эффекты, которые полностью охватывают возможный диапазон ответов/реакций и образуют вытянутую нелинейную кривую «доза-эффект». Такие кривые типичны для всех количественных определений биологическими методами, но для многих испытаний использование большого числа доз неэтично (например, определения *in vivo*) или непрактично и цели такого количественного определения могут быть достигнуты на ограниченном числе доз. Поэтому допускается ограничение количества дозы до такой части диапазона «доза-эффект», которая была бы линейна после соответствующего преобразования, так, чтобы можно было применить методы, описанные в разделах 3.2 и 3.3. Однако в некоторых случаях может быть необходим анализ всей расширенной кривой «доза-эффект». Краткое изложение одной модели, которая могла бы быть применена для такого анализа, представлено в разделе 3.4, а простой пример описан в разделе 5.4.

Существует другая категория методов количественного определения, когда эффект нельзя количественно измерить у каждого испытуемого объекта, а регистрируется только у части объектов. Эта категория методик рассмотрена в разделе 4.

### 3.1.2. ПОВСЕДНЕВНОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОПРЕДЕЛЕНИЙ

При повседневном выполнении методики количественного определения практически отсутствует возможность систематически контролировать выполнение условий 1-3, так как ограниченное число наблю-

дений в каждом испытании может отрицательно влиять на чувствительность статистических испытаний. Однако статистиками было доказано, что при симметричных сбалансированных испытаниях небольшие отклонения от однородности дисперсий и нормальности распределения не оказывают существенного влияния на результаты количественного определения. Вопрос о применимости статистической модели следует ставить под сомнений только в том случае, если ряд полученных результатов испытаний имеет сомнительную достоверность. При этом может возникнуть необходимость выполнить новую серию предварительных исследований, как описано в разделе 3.1.1.

В зависимости от применяемой статистической модели следует контролировать выполнение двух дополнительных условий:

– для одели параллельных линий:

4A) отношение между логарифмом дозы и регистрируемой реакцией может быть представлено в виде прямой линии во всем диапазоне используемых доз;

5A) при анализе прямая линия для любого испытуемого препарата параллельна соответствующей прямой линии для стандартного препарата.

– для модели угловых коэффициентов:

4B) во всем диапазоне используемых доз отношение между дозой и полученным эффектом для каждого препарата может быть представлено в виде прямой линии;

5B) при анализе для любого испытуемого препарата прямая линия пересекает ось  $y$  (при дозе, равной нулю) в той же точке, что и прямая линия для стандартного препарата (другими словами, при анализе графики функций эффектов всех испытуемых препаратов должны пересекаться с графиками результирующей функции эффекта стандартного препарата в одной и той же точке).

Условия 4 A и 4 B могут быть подтверждены только при использовании в испытаниях как минимум по три разведения каждого испытуемого препарата. Выполнение количественного определения с использованием одного или двух разведений может быть обосновано лишь в том случае, если накопленный опыт свидетельствует, что условия линейности, параллельности или совпадения точек пересечения всегда выполняются.

После получения результатов количественного определения и перед вычислением относительной активности каждого препарата выполняется дисперсионный анализ с целью проверки выполнения условий 4 A и 5 A (или 4 B и 5 B). Для этого общую сумму квадратов подразделяют на определенное число сумм квадратов, соответствующих каждому выполняемому условию. Оставшаяся сумма квадратов представляет собой остаточную погрешность испытания, с помощью которой по  $F$ -соотношений можно оценить значимость источников вариации.

После валидации достоверности результатов испытания активность каждого испытуемого препарата по отношению к стандартному может быть рассчитана и выражена как отношение активностей или преобразована в определенные единицы активности, например, в Международные Единицы. Также, для каждого ряда данных испытания могут быть вычислены доверительные интервалы.

(1) Wilk, B. and Shapiro, S.S. (1968) Совместная оценка нормальности нескольких независимых выборок, *Technometrics* 10, 825-839.

(2) Bartlett, M.S. (1937). Свойства достаточности и статистических тестов, *Proc. Roy. Soc. London, Серия A* 160, 280-282.

(3) Cochran, W.G. (1951). Проверка линейной связи между отклонениями, *Biometrics* 7, 17-32.

В разделе 3.2. рассматриваются методики количественных определений, основанные на использовании модели параллельных линий, а в разделе 3.3. на использовании модели угловых коэффициентов.

Если хотя бы одно из перечисленных пяти условий (1, 2, 3, 4 А, 5 А или 1, 2, 3, 4 В, 5 В) не выполняется, приведенные в данном разделе методы вычисления не могут быть применены и следует провести специальный анализ результатов количественного определения.

Аналитик не должен применять другой способ преобразования данных, если не установлено, что невыполнение указанных условий обусловлено систематическим изменением условий испытания и является не случайным. В этом случае перед введением нового преобразования в повседневные испытания следует повторить исследование, описанные в разделе 3.1.1.

Высокое число недостоверных результатов (непараллельных и нелинейных) при выполнении повседневных испытаний с использованием сравнения со стандартным материалом, чаще всего свидетельствует об использовании планов испытаний с недостаточным числом повторностей. Обычно это обусловлено недостаточно полным анализом всех источников вариабельности, влияющих на количественное определение, что в результате может привести к заниженной оценке остаточной погрешности и соответственно, к большим значениям  $F$ -отношений.

В рамках однократного количественного определения не всегда приемлемо учитывать все возможные источники вариации (например, внутрилабораторную вариабельность). В этом случае доверительные интервалы повторных результатов количественных определений одного и того же препарата могут не совпадать и следует соблюдать осторожность при оценке отдельных доверительных интервалов. Для получения более надежной оценки доверительного интервала необходимо выполнить несколько независимых количественных определений, объединить полученные результаты и получить одну оценку активности и доверительный интервал (см. раздел 6).

Для контроля качества повседневных количественных определений рекомендуется заносить в контрольные статистические карты значения полученных угловых коэффициентов и оценки остаточной погрешности.

— Довольно высокая остаточная погрешность может свидетельствовать об определенной технической проблеме. Эти случаи должны быть расследованы и при выявлении ошибок в выполнении методики испытания следует повторить. Необычно высокая остаточная погрешность также может указывать на наличие случайного выброса или неправильного учета эффекта. Эффект, достоверность которого ставится под сомнение из-за неправильного выполнения количественного определения, следует исключать. Обоснованным также считается исключение из оценки результатов аномального эффекта после завершения количественного определения, если возможно подтвердить, что он обусловлен ошибками в ходе проведения испытания. Произвольное отбрасывание или сохранение очевидных недостоверных наблюдений может оказаться серьезным источником погрешности измерения. В целом, не рекомендуется исключать из оценки индивидуальные результаты лишь на основании статистической значимости результатов испытаний на наличие резко отклоняющихся наблюдений.

— Время от времени может наблюдаться довольно низкая остаточная погрешность, что приводит к превышению  $F$ -отношениями критических значений. В этом случае может быть оправданным замена остаточной

погрешности отдельного количественного определения на среднюю остаточную погрешность, полученную на основании архивных данных, зафиксированных в контрольных статистических картах.

### 3.1.3. ВЫЧИСЛЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Согласно общим принципам надлежащего планирования эксперимента на план проведения количественного определения обычно накладываются следующие три ограничения. Они обладают преимуществами, как в простоте вычислений, так и в обеспечении прецизионности.

а) Число разведений каждого испытуемого препарата должно быть одинаковым.

б) При использовании модели параллельных линий отношение двух последовательных доз должно быть всегда постоянным для всех введений, производимых в испытании; при использовании модели угловых коэффициентов должна быть постоянной разница (интервал) между двумя последовательными дозами.

с) Число испытуемых объектов должно быть одинаковым для каждого введения.

Если используемый план (дизайн) удовлетворяет этим ограничениям, то вычисления упрощаются. Формулы вычислений приведены в разделах 3.2 и 3.3. Рекомендуется использовать программное обеспечение, разработанное специально для этих целей. Существует ряд статистических программ, при помощи которых можно легко обрабатывать результаты испытаний, проведенных согласно планам количественных определений, приведенным в частных статьях. Не все программы могут использовать одинаковые формулы и алгоритмы, но они все должны приводить к одинаковым результатам.

Планы количественных определений, не отвечающие вышеуказанным требованиям, могут быть также допустимы и корректны. Однако необходимые для них формулы слишком сложны и поэтому в данном разделе не приводятся. Краткое описание методов расчета приводится в разделе 7.1. Эти методы могут также использоваться для ограниченных планов, в этом случае они эквивалентны простым формулам.

Формулы для ограниченных планов, приведенные в данном разделе, могут быть использованы, например, для создания специальных программ с использованием электронных таблиц. Для лучшего понимания статистики и проверки правильности результатов таких программ, могут быть использованы примеры, приведенные в разделе 5.

## 3.2. МОДЕЛЬ ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ЛИНИЙ

### 3.2.1. ВВЕДЕНИЕ

Модель параллельных линий показана графически на рис. 3.2.1.-I. Логарифмы доз откладывают по оси абсцисс ( $x$ ) таким образом, чтобы их значения возрастали слева направо. Значения наблюдаемых эффектов откладывают по оси ординат ( $y$ ). Отдельные значения эффектов для каждого из исследований показаны в виде черных точек. Две линии представляют собой рассчитанную зависимость ответов от натурального логарифма дозы ( $\ln$  (доза)-эффект) для стандартного и испытуемого препаратов.



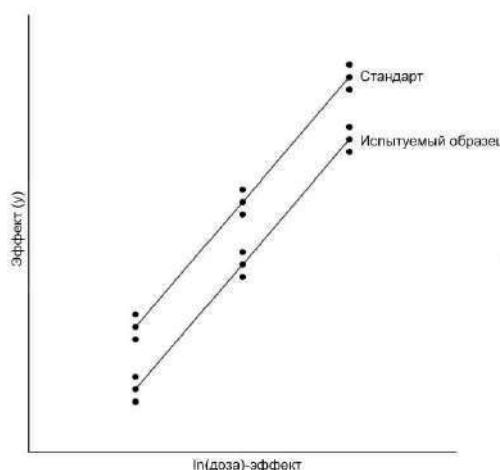


Рисунок 3.2.1.-I. - Модель параллельных линий для количественного определения 3+3.

**Примечание:** В данном разделе во всех случаях применяется натуральный логарифм ( $\ln$  или  $\log_e$ ). Везде, где используется термин «антилогарифм», подразумевается значение  $e^x$ . Тем не менее, также можно использоваться десятичный логарифм ( $\log$  или  $\log_{10}$ ). В этом случае соответствующий «антилогарифм» равен  $10^x$ .

Для удовлетворительного количественного определения предполагаемая активность испытуемого препарата должна быть близка к истинной активности. Исходя из этой предполагаемой активности испытуемого препарата и аттестованной активности стандартного препарата, готовятся разведения с одинаковой (по возможности) активностью, то есть соответствующие дозы стандартного и испытуемого препаратов должны вызвать одинаковый эффект. Если информация о предполагаемой активности отсутствует, выполняют серию предварительных определений в широком диапазоне доз для установления области, в которой кривая имеет линейный характер.

Чем точнее определена предполагаемая активность испытуемого препарата, тем ближе друг к другу будут эти линии, поскольку препараты должны давать одинаковые эффекты при одинаковых дозах. Горизонтальное расстояние между линиями представляет собой «истинное» значение активности испытуемого препарата по отношению к его предполагаемой активности. Чем больше расстояние между линиями, тем менее точен прогноз в отношении активности испытуемого препарата. Если линия, соответствующая испытуемому препарату, смещена вправо от линии, соответствующей стандартному препарату, то оценка предполагаемой активности была завышена и рассчитанная активность будет ниже предполагаемой. Аналогично, если линия, соответствующая испытуемому препарату, расположена слева от линии, соответствующей стандартному препарату, то предполагаемая активность была занижена, рассчитанная активность будет выше предполагаемой.

### 3.2.2. ПЛАН МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для оптимизации точности плана испытания будет полезным соблюдение следующих требований:

- 1) соотношение между угловым коэффициентом и остаточной погрешностью должно быть как можно большим;
- 2) диапазон доз должен быть максимально широким;

3) линии должны располагаться как можно ближе друг к другу, т. е. предполагаемая активность должна быть достаточно близка к истинной активности.

Распределение экспериментальных объектов (животные, пробирки и т. д.) для разных способов воздействия может быть осуществлено разными способами.

#### 3.2.2.1. Полностью рандомизированный план

Если вся совокупность экспериментальных объектов считается достаточно однородной и нет никаких оснований полагать, что разброс эффектов будет меньшим внутри определенным образом сформированных подгрупп, распределение объектов в группы с различным воздействием должно выполняться случайным образом.

Если распределенные объекты в подгруппах, таких как положение в пространстве или являются более однородными, чем вся совокупность в целом, прецизионность количественного определения может быть повышена путем введения в план испытания одного или нескольких ограничений. Тщательно продуманное распределение объектов с использованием этих ограничений позволяет исключить незначимые источники вариации.

#### 3.2.2.2. План рандомизированных блоков

При использовании этого плана имеется возможность выделить идентифицируемый источник вариальности, например, различная чувствительность между приплодами экспериментальных животных или различие между чашками Петри в случае микробиологического определения активности методом диффузии в агаре. В соответствии с данным планом каждое исследование должно быть повторено одинаковое число раз в каждом из блоков (приплод или чашка Петри). Данная схема применима только тогда, когда блок достаточно большой для выполнения всех уровней воздействия (введений препаратов). Пример использования данного плана приведен в разделе 5.1.3. Также допускается использование схемы рандомизированных планов с повторностями. В пределах каждого блока уровня воздействия (введения препаратов) должны распределяться случайным образом. В разделе 8.5. приведен алгоритм, при помощи которого можно получить случайные перестановки.

#### 3.2.2.3. План опыта по схеме латинского квадрата

Данный план применяется, когда на наблюдаемый эффект воздействует два различных источника вариации, каждый из которых может характеризоваться  $k$  различными уровнями или позициями. Например, в случае количественного определения антибиотиков с использованием чашек, исследования могут быть организованы на большом планшете в виде матрицы  $k \times k$ ; причем каждый уровень воздействия встречается по одному разу в каждом столбце и каждой строке. Схема применяется в случае, когда число строк, столбцов и число исследований одинаково. Результаты записываются в виде квадрата, называемого латинским. Вариации, обусловленные различием в эффектах между  $k$  строками и  $k$  столбцами, могут быть сгруппированы, что позволит уменьшить погрешность. Пример использования схемы латинского квадрата приведен в разделе 5.1.2. Алгоритм построения латинских квадратов описан в разделе 8.6. В некоторых случаях могут быть полезны более сложные построения, где в рамках латинского квадрата повторяется одно или больше уровней воздействия (введений препаратов). Упрощенные формулы, приведенные в настоящем раз-

деле, не подходят для таких планов, поэтому требуется совет специалиста.

#### 3.2.2.4. Перекрестный план

Этот план полезно применять, когда эксперимент может быть разделен на блоки, но в каждом блоке возможно применить только уровни воздействия. Например, таким блоком может быть один экспериментальный объект, который может быть испытан дважды. Данный план предназначен для повышения прецизионности путем исключения различий результатов между объектами за счет их взаимной компенсации при двух экспериментах с общим уровнем эффекта. Если исследуются две дозы испытуемого и стандартного препаратов, такой план называют двойным перекрестным.

Эксперимент разбивают на две стадии, разделенные достаточным промежутком времени. Объекты подразделяют на четыре группы и на первой стадии эксперимента в каждой группе выполняется одно из четырех воздействий, выполняемых в исследовании.

Объекты, которые на первой стадии получали один препарат, на второй стадии получают второй препарат. Объекты, которые на первой стадии получали малые дозы, на второй стадии получают большие. Распределение доз приведено в Таблице 3.2.2.-I. Пример использования плана представлен в разделе 5.1.5.

Таблица 3.2.2.-I.- Распределение доз при использовании перекрестного плана.

Группа испытуемых объектов	Стадия I	Стадия II
1	$S_1$	$T_2$
2	$S_2$	$T_1$
3	$T_1$	$S_2$
4	$T_2$	$S_1$

#### 3.2.3. ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ

В настоящем разделе приведены формулы, которые необходимы при выполнении дисперсионного анализа. В разделе 5.1 рассмотрены конкретные примеры, облегчающие понимание назначения этих формул. Если необходимо, можно также обратиться к списку терминов и условных обозначений (Раздел 9).

Приведенные формулы пригодны для симметричных количественных определений, в которых один или более испытуемых препаратов ( $T$ ,  $U$  и др.) сравниваются со стандартным препаратом ( $S$ ). Следует подчеркнуть, что формулы могут быть использованы только в том случае, если дозы отличаются одна от другой в одинаковое число раз, число уровней воздействия (доз) одинаково для всех препаратов и каждая доза применяется одинаковое число раз. Если эти условия не выполняются, данные формулы для статистического анализа применять нельзя.

За исключением некоторых отличий в отношении погрешности, основной статистический анализ данных количественного определения одинаков для полностью рандомизированного плана, схем рандомизированных блоков и латинских квадратов. Формулы для перекрестных планов значительно отличаются и приведены в Примере 5.1.5.

Исходя из рассмотренных в разделе 3.1, и преобразовав, при необходимости, эффекты, следует вычислить среднее значение для каждой группы и для каждой дозы препарата, как описано в Таблице 3.2.3.-I. Также следует

вычислить линейные контрасты, связанные с наклоном прямых логарифмической кривой  $\ln(\text{доза})$ -эффект. В Таблице 3.2.3.-II приведены три дополнительные формулы, которые необходимы для проведения дисперсионного анализа.

Общая вариация результатов, вызванная различными последовательностями введений препаратов, подразделяется далее, как описано в Таблице 3.2.3.-III; сумму квадратов при этом рассчитывают с использованием данных из Таблиц 3.2.3.-I и 3.2.3.-II. Сумма квадратов, обусловленная нелинейностью, может быть рассчитана только в том случае, если при количественном определении использовались, по крайней мере, по три дозы каждого из препаратов.

Остаточная погрешность количественного определения рассчитывается путем вычитания вариаций, обусловленных планом эксперимента, из общей вариации эффекта (Таблица 3.2.3.-IV). В этой таблице  $\bar{y}$  - среднее значение всех результатов, полученных при количественном определении. Следует заметить, что для латинского квадрата число результатов в повторностях ( $n$ ) равно числу строк, столбцов или уровней воздействия (последовательности доз) ( $dh$ ).

Дисперсионный анализ завершают следующим образом. Находят дисперсию (средний квадрат отклонения) путем деления каждой суммы квадратов на соответствующее число степеней свободы. Далее оценивают статистическую значимость отношения дисперсии для каждой переменной к остаточной погрешности ( $s^2$ ) (так называемое  $F$ -отношение). Для этого можно использовать Таблицу 8.1 или соответствующую функцию компьютерного программного обеспечения.

#### 3.2.4. ПРОВЕРКА ДОСТОВЕРНОСТИ

Результаты количественного определения считаются «статистически достоверными», если при дисперсионном анализе получено следующее.

1) Проведенные вычисления свидетельствуют о значимости линейной регрессии, т. е. рассчитанная вероятность меньше 0,05. Если это условие не выполняется, вычислить доверительный интервал с вероятностью 95 % не представляется возможным;

2) Проведенные вычисления свидетельствуют, что непараллельность незначима, т.е. рассчитанная вероятность не меньше 0,05. Это означает, что выполняется условие 5А, указанное в разделе 3.1;

3) Проведенные вычисления свидетельствуют, что нелинейность незначима, т.е. рассчитанная вероятность не меньше 0,05. Это означает, что выполняется условие 4А, указанное в разделе 3.1.

Значимое отклонение от параллельности при многократных количественных определениях может быть обусловлено тем, что угловой коэффициент кривой  $\ln(\text{доза})$ -эффект для одного из препаратов, включенных в исследование, отличается от аналогичного значения для других препаратов. В этом случае допускается не признавать недостоверность всего испытания, а исключить результаты, имеющие отношение к этому препарату и повторить статистический анализ заново. После того, как установлена статистическая достоверность данных, могут быть рассчитаны активности препаратов и границы доверительных интервалов при помощи приведенных в следующем разделе методов.

Таблица 3.2.3.-I. – Формулы для количественных определений с дозами ( $d$ ) каждого из препаратов при использовании модели параллельных линий

	Стандартный препарат (S)	1-й испытуемый препарат (Т)	2-й испытуемый препарат (U, и т.д.)
Средний эффект от минимальной дозы	$S_1$	$T_1$	$U_1$
Средний эффект от второй дозы	$S_2$	$T_2$	$U_2$
...	...	...	...
Средний эффект от максимальной дозы	$S_d$	$T_d$	$U_d$
Суммарный эффект препарата	$P_S = S_1 + S_2 + \dots + S_d$	$P_T = T_1 + T_2 + \dots + T_d$	$P_U = \dots$ и т.д.
Линейный контраст	$L_S = 1S_1 + 2S_2 + \dots + dS_d - \frac{1}{2}(d+1)P_S$	$L_T = 1T_1 + 2T_2 + \dots + dT_d - \frac{1}{2}(d+1)P_T$	$L_U = \dots$ и т.д.

Таблица 3.2.3.-II. – Формулы для дисперсионного анализа

$H_P = \frac{n}{d}$	$H_L = \frac{12n}{d^3 - d}$	$K = \frac{n(P_S + P_T + \dots)^2}{hd}$
---------------------	-----------------------------	---

Таблица 3.2.3.-III. – Формулы для расчета суммы квадратов и числа степеней свободы

Источник вариации	Степень свободы ( $f$ )	Сумма квадратов
Препараты	$h-1$	$SS_{\text{преп}} = H_P(P_S^2 + P_T^2 + \dots) - K$
Линейная регрессия	1	$SS_{\text{рег}} = \frac{1}{h} H_L(L_S + L_T + \dots)^2$
Непараллельность	$h-1$	$SS_{\text{пар}} = H_L(L_S^2 + L_T^2 + \dots) - SS_{\text{рег}}$
Нелинейность (*)	$h(d-2)$	$SS_{\text{лин}} = SS_{\text{преп}} - SS_{\text{рег}} - SS_{\text{пар}}$
Уровни воздействия (Последовательность доз)	$hd-1$	$SS_{\text{уровн}} = n(S_1^2 + \dots + S_d^2 + T_1^2 + \dots + T_d^2) - K$

(\*) Не рассчитывается для двухдозовых количественных определений

Таблица 3.2.3.-IV. – Оценка остаточной погрешности

Источник вариации	Степени свободы	Сумма квадратов
Блоки (строки) (*)	$n-1$	$SS_{\text{блок}} = hd(R_1^2 + \dots + R_n^2) - K$
Столбец (**)	$n-1$	$SS_{\text{кол}} = hd(C_1^2 + \dots + C_n^2) - K$
Остаточная погрешность (***)	$hd(n-1)$	$SS_{\text{ост}} = SS_{\text{от}} - SS_{\text{преп}}$
	$(hd-1)(n-1)$	$SS_{\text{ост}} = SS_{\text{от}} - SS_{\text{преп}} - SS_{\text{блок}}$
	$(hd-2)(n-1)$	$SS_{\text{ост}} = SS_{\text{от}} - SS_{\text{преп}} - SS_{\text{блок}} - SS_{\text{кол}}$
Общая вариация	$nhd-1$	$SS_{\text{от}} = \sum (y - \bar{y})^2$

Для планов латинских квадратов эти формулы применимы, если только  $n=hd$   
 (\*) Не рассчитывается для полностью рандомизированных планов  
 (\*\*) Рассчитывается только для планов латинских квадратов  
 (\*\*\*) Зависит от типа плана

### 3.2.5. ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ И ДОВЕРИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРВАЛОВ

Если обозначить через  $\ln h$  натуральный логарифм отношения между ближайшими значениями доз любого из препаратов, то общий для всех прямых угловой коэффициент ( $b$ ) в случае количественного определения, которое включает  $d$  доз для каждого препарата, вычисляется по формуле:

$$b = \frac{H_L(L_S + L_T + \dots)}{\ln h} \quad (3.2.5.1)$$

Логарифм отношения активности испытуемого препарата, например,  $T$ , вычисляют по формуле:

$$M'_T = \frac{P_T - P_S}{db} \quad (3.2.5.2)$$

Рассчитанная активность представляет собой оценку «истинной активности» каждого из испытуемых препара-

тов. Границы доверительного интервала могут быть рассчитаны, как антилогарифм выражения:

$$CM'_T \pm \sqrt{(C-1)(CM_T^2 + 2V)} \quad (3.2.5.-3)$$

где:

$$C = \frac{SS_{\text{рег}}}{SS_{\text{рег}} - s^2 t^2} \text{ и } V = \frac{SS_{\text{рег}}}{b^2 dn}$$

Значение  $t$  может быть найдено из Таблицы 8.2 при  $p=0,05$  и числе степеней свободы, равному числу степеней свободы остаточной погрешности. Оценка активности ( $R_T$ ) и соответствующие доверительные интервалы вычисляют путем умножения результатов на величину  $A_T$  после антилогарифмирования. Если выяснится, что активности исходных растворов, приготовленных исходя из ожидаемой предполагаемой и аттестованной активностей, не равны между собой, следует

ввести поправочный коэффициент (см. Примеры 5.1.2 и 5.1.3).

### 3.2.6. ПРОПУЩЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

В случае сбалансированного количественного определения существует вероятность случайной потери одного или нескольких результатов, абсолютно не связанной с процедурой количественного определения, например, вследствие смерти животного. Если будет доказано, что смерть животного никоим образом не связана с составом введенного препарата, возможность выполнения точных расчетов остается, но формулы значительно усложняются и могут быть представлены только в рамках общих линейных моделей (см. раздел 7.1). Тем не менее, существует приблизительный метод, в котором простота сбалансированного плана сохраняется путем замены потерянного результата рассчитанным значением. Потерю информации учитывают следующим образом: число степеней свободы для общей суммы квадратов и для остаточной погрешности уменьшают на число потерянных результатов, а для вычисления отсутствующих значений используют одну из приведенных ниже формул. Следует помнить, что настоящий метод приблизительный и предпочтение следует отдавать точным расчетам. Если потеряно более одного результата, могут быть использованы эти же формулы.

В этом случае для всех пропущенных значений, кроме одного, проводят грубые приближенные оценки. Для этого значения вычисляют при помощи соответствующей формулы с учетом всех имеющихся данных, включая сделанные грубые оценки. Это рассчитанное значение включают в общий массив данных и аналогичным образом проводят вычисление значений для первой из грубых оценок. После вычисления всех пропущенных значений повторяют весь цикл сначала, используя более точные приближения или рассчитанные значения для каждого результата, для которого применялась формула. Такой цикл вычислений повторяют до тех пор, пока два последовательных цикла не дадут те же самые значения. Обычно сходимость достигается очень быстро.

При условии, что число замененных результатов невелико по отношению к общему числу данных в эксперименте (например, меньше 5 %), приближения, используемые при этих заменах и уменьшение степеней свободы на число потерянных данных, замененных таким образом, обычно являются удовлетворительными. Полученные результаты следует интерпретировать с большой осторожностью, особенно, если имеются пропущенные результаты в одном уровне воздействия или блоке. В случае неясностей, либо непредвиденных ситуациях следует проконсультироваться со специалистом по биостатистике. Замена пропущенных результатов в случае испытаний без повторностей является крайне нежелательной.

#### Полностью рандомизированный план.

В данном случае пропущенное значение может быть заменено средним арифметическим всех других результатов в пределах одного уровня воздействия (дозы).

#### Схема рандомизированных блоков

Пропущенное значение рассчитывают по формуле:

$$y' = \frac{nB' + kT' - G'}{(n-1)(k-1)} \quad (3.2.6.-1)$$

где  $B'$  - сумма результатов для блока, содержащего потерянное значение,  $T'$  - общее количество воздействий

(доз препаратов) в блоке,  $G'$  - сумма всех результатов (эффектов), полученных при количественном определении.

#### Схема латинского квадрата

Пропущенное значение  $y'$  рассчитывают по формуле:

$$y' = \frac{k(B' + C' + T') - 2G'}{(k-1)(k-2)} \quad (3.2.6.-2)$$

где  $B'$  и  $C'$  - суммы результатов, соответственно, в строках и столбцах, содержащих потерянное значение. В данном случае  $k = n$ .

#### Перекрестный план

Если при использовании перекрестного плана случайно были потеряны значения величины, следует обратиться к пособию по статистике (например, к руководству D.J. Finney, см. раздел 10), поскольку применение той или иной формулы зависит от конкретной комбинации уровней воздействия (доз).

## 3.3. МОДЕЛЬ УГЛОВЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ

### 3.3.1. ВВЕДЕНИЕ

Данная модель может применяться, например, для некоторых количественных определений микробиологическими методами, в которых независимая переменная представляет собой концентрацию в питательной среде основного фактора роста, необходимого для микроорганизмов, которая ниже оптимальной концентрации. На рисунке 3.3.1.-I. показана модель угловых коэффициентов.

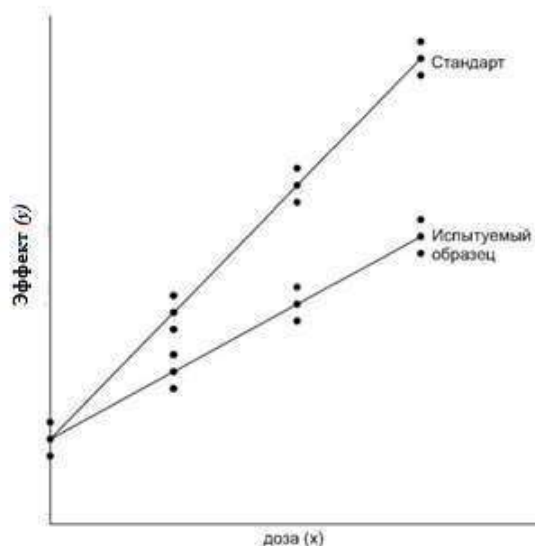


Рисунок 3.3.1.-I. Модель угловых коэффициентов для количественного определения  $2 \times 3 + 1$ .

По горизонтальной оси откладываются значения доз; начало оси координат соответствует нулевой дозе; значения доз возрастают слева направо. По вертикальной оси откладываются полученные эффекты. Индивидуальные результаты для каждого уровня воздействия (дозы) показаны в виде черных точек. Две линии представляют собой рассчитанные зависимости эффекта от дозы стандартного и испытуемого препаратов, исходя

из предположения, что они пересекаются друг с другом в точке, соответствующей нулевой дозе. В отличие от модели параллельных линий, значения доз не представляются в виде логарифмов.

Так же, как и в случае количественных определений, основанных на модели параллельных линий, важно, чтобы предполагаемая активность была как можно ближе к истинной и если возможно, желательно приготовить разведения испытуемого и стандартного препаратов с одинаковыми активностями. Чем точнее будет предполагаемая активность, тем ближе линии будут располагаться друг к другу. Модель углового коэффициента представляет собой отношение «истинного» значения активности испытуемого препарата к его предполагаемой активности. Если угол наклона линии испытуемого препарата больше угла наклона линии стандартного препарата, это означает, что оценка активности была занижена и полученная в ходе испытания активность будет выше предполагаемой активности. Таким же образом, если угол наклона линии испытуемого препарата меньше угла наклона линии стандартного препарата, то оценка активности была завышена и расчеты покажут, что найденная активность будет ниже предполагаемой.

При разработке испытания все эффекты следует проверить на выполнение условий 1, 2 и 3, приведенных в разделе 3.1. Процедура проведения дисперсионного анализа описана в разделе 3.3.3. Таким образом, он предполагает возможность проверки выполнения условий 4 В и 5 В, приведенных в разделе 3.1.

### 3.3.2. ПЛАН ПРОВЕДЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Использование методов статистического анализа, приведенных в данном разделе, накладывает на методику количественного определения следующие ограничения:

а) как стандартный, так и испытуемый препараты должны анализироваться при одинаковом числе равномерно распределенных разведений;

б) возможно наличие дополнительной группы экспериментальных объектов, которым не вводят препарат (контрольная группа);

с) во всех группах должно быть одинаковое число экспериментальных объектов.

Как уже было отмечено в разделе 3.1.3, планы проведения количественных определений, которые не отвечают требованиям этих ограничений, могут быть также корректными и обоснованными. Однако, описанные здесь простые методы статистического анализа будут в данном случае неприменимы и следует либо обратиться за помощью к специалисту, либо использовать соответствующее программное обеспечение.

Обычно предпочтительным является использование плана исследования с двумя дозами каждого препарата и одной контрольной группой, так называемая «(2h+1) точечная схема с общей нулевой точкой», которая обеспечивает наибольшую прецизионность наряду с возможностью проверки достоверности с учетом ограничений, упомянутых выше. Однако линейную зависимость нельзя всегда считать действительной вплоть до нулевой дозы. Если допускается небольшая потеря прецизионности, можно использовать план, который не предполагает использование контролей.

В этом случае предпочтительно использовать не две, а по три дозы каждого препарата, так называемая «(3h) точечная схема с общей нулевой точкой». Эти дозы назначаются следующим образом:

1) стандартный препарат вводят в большой дозе, которая должна быть близка к наивысшей дозе, воспроизводящей средний эффект на линейном отрезке кривой «доза-эффект», но не превышать ее;

2) две другие дозы равномерно распределяются в промежутке между максимальной и нулевой дозами;

3) испытуемый препарат вводится в соответствующих дозах, определенных исходя из предполагаемой активности продукта.

Возможно использование планов полной рандомизации, рандомизированных блоков или латинских квадратов, описанных в разделе 3.2.2. Так же, как и для модели параллельных линий, использование любой из этих схем требует поправки на ошибку суммы квадратов. Ниже описана схема статистического анализа в случае, если со стандартным препаратом сравнивается один или несколько испытуемых препаратов.

### 3.3.3. ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ

#### 3.3.3.1. План - (hd+1)

Результаты проверяют согласно требованиям, описанным в разделе 3.1 и при необходимости проводят их преобразование. Затем для каждого уровня воздействия (дозы) и каждого препарата вычисляют среднее значение, как описано в Таблице 3.3.3.1.-I. Дополнительно рассчитывают среднее значение для контрольных групп (В).

Суммы квадратов в дисперсионном анализе рассчитываются, как показано в таблицах с 3.3.3.1.-I по 3.3.3.1.-III. Сумма квадратов, обусловленная нелинейностью, может быть рассчитана только в том случае, если в план количественного определения было включено, по крайней мере, по три дозы каждого препарата. Остаточную погрешность находят путем вычитания вариаций, предусмотренных планом эксперимента, из общей вариации для результата исследования (Таблица 3.3.3.1.-IV).

Далее дисперсионный анализ завершают следующим образом: каждую сумму квадратов отклонений делят на соответствующее число степеней свободы для вычисления дисперсии (среднего квадрата отклонений). Затем оценивают статистическую значимость отношения дисперсии (среднего квадрата отклонений) для каждой переменной к остаточной погрешности ( $s^2$ ) (F-отношение). Для этого можно воспользоваться Таблицей 8.1 или соответствующей функцией компьютерного программного обеспечения.

#### 3.3.3.2. План - (hd)

Для этой схемы используются, в основном, те же самые формулы, что и для плана - (hd+1), за исключением некоторых небольших различий:

- переменная В исключается из всех формул.

$$K = \frac{n(P_s + P_T + \dots)^2}{nd}$$

-  $SS_{\text{blank}}$  исключается из дисперсионного анализа.

- Число степеней свободы для вариаций, обусловленных группами равно  $hd-1$ .

- Число степеней свободы для остаточной погрешности и общей вариации рассчитывают, как описано для модели параллельных линий (см. Таблицу 3.2.3.-IV). Достоверность количественного определения, активность и границы доверительного интервала определяют, как описано в разделах 3.3.4 и 3.3.5.

Таблица 3.3.3.1-I. - Формулы для *d*-дозовых количественных определений с использованием модели угловых коэффициентов для каждого препарата и контроля

	Стандартный препарат (S)	1-й испытуемый препарат (T)	2-й испытуемый препарат (U и т. д.)
Среднее значение для минимальной дозы	$S_1$	$T_1$	$U_1$
Среднее значение для второй дозы	$S_2$	$T_2$	$U_2$
...	...	...	...
Среднее значение для: максимальной дозы	$S_d$	$T_d$	$U_d$
Суммарный результат для препарата	$P_S = S_1 + S_2 + \dots + S_d$	$P_T = T_1 + T_2 + \dots + T_d$	$P_U = \dots$
Линейное произведение	$L_S = 1S_1 + 2S_2 + \dots + dS_d$	$L_T = 1T_1 + 2T_2 + \dots + dT_d$	$L_U = \dots$
Точка пересечения	$a_S = (4d + 2)P_S - 6L_S$	$a_T = (4d + 2)P_T - 6L_T$	$a_U = \dots$
Угловой коэффициент	$b_S = 2L_S - (d + 1)P_S$	$b_T = 2L_T - (d + 1)P_T$	$b_U = \dots$
Значения доз для групп	$G_S = S_1^2 + \dots + S_d^2$	$G_T = T_1^2 + \dots + T_d^2$	$G_U = \dots$
Нелинейность (*)	$J_S = G_S - \frac{P_S^2}{d} - \frac{3b_S^2}{d^3 - d}$	$J_T = G_T - \frac{P_T^2}{d} - \frac{3b_T^2}{d^3 - d}$	$J_U = \dots$
(*) Не рассчитывается для двух дозовых количественных определений			

Таблица 3.3.3.1.-II. Дополнительные формулы для проведения дисперсионного анализа

$H_B = \frac{nhd^2 - nhd}{hd^2 - hd + 4d + 2}$	$H_1 = \frac{n}{4d^3 - 2d^2 - 2d}$	$a = \frac{a_S + a_T + \dots}{h(d^2 - d)}$	$K = \frac{n(B + P_S + P_T + \dots)^2}{hd + 1}$
--	------------------------------------	--	---

Таблица 3.3.3.1.-III. Формулы для расчета сумм квадратов и степеней свободы

Источник вариации	Степени свободы ( <i>f</i> )	Сумма квадратов
Регрессия	$h$	$SS_{reg} = SS_{treat} - SS_{blank} - SS_{int} - SS_{lin}$
Контроль	1	$SS_{blank} = H_B(B - a)^2$
Точка пересечения	$h - 1$	$SS_{int} = H_I((a_S^2 + a_T^2 + \dots) - h(d^2 - d)^2 a^2)$
Нелинейность (*)	$h(d - 2)$	$SS_{lin} = n(J_S + J_T + \dots)$
Группы	$hd$	$SS_{treat} = n(B^2 + G_S + G_T + \dots) - K$
(*) Не рассчитывается для двух дозовых количественных определений		

Таблица 3.3.3.1.-IV. - Оценка остаточной погрешности

Источник вариации		Степень свободы	Сумма квадратов
Блоки (*)	<div><div>Полностью рандомизированный план</div><div>План рандомизированных блоков</div><div>Латинские квадраты</div></div>	$n - 1$	$SS_{block} = hd(R_1^2 + \dots + R_n^2) - K$
Столбцы (**)		$n - 1$	$SS_{col} = hd(C_1^2 + \dots + C_n^2) - K$
Остаточная вариация (***)		$(hd + 1)(n - 1)$	$SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat}$
		$hd(n - 1)$	$SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat} - SS_{block}$
		$(hd - 1)(n - 1)$	$SS_{res} = SS_{tot} - SS_{treat} - SS_{block} - SS_{col}$
Общая вариация		$nhd + n - 1$	$SS_{tot} = \sum (y - \bar{y})^2$
Для планов латинских квадратов эти формулы применимы, если только $n=hd$			
(*) Не рассчитывается для полностью рандомизированных планов			
(**) Рассчитывается только для планов латинских квадратов			
(***) Зависит от типа плана			

### 3.3.4. ПРОВЕРКА ДОСТОВЕРНОСТИ

Результаты количественного определения считаются «статистически обоснованными», если результаты, полученные при дисперсионном анализе, удовлетворяют приведенным далее условиям.

1) Вариация, обусловленная контролем в планах ( $hd+1$ ), не является статистически значимой, т. е. рассчитанная вероятность не меньше 0,05. Это означает, что результаты, полученные в контрольных группах, не существенно отличаются от общей точки пересечения и линейная зависимость сохраняется вплоть до нулевой дозы;

2) Вариация, связанная с точкой пересечения, не является значимой, т. е. рассчитанная вероятность не меньше 0,05. Это означает, что выполняется условие 5 В, раздел 3.1.

3) В количественных определениях, включающих, по крайней мере, по три дозы для каждого из препаратов, вариация, обусловленная нелинейностью, не является значимой, т. е. рассчитанная вероятность не меньше 0,05. Это означает, что выполняется условие 4 В, раздел 3.1.

Статистически значимая вариация, полученная в контрольных группах, свидетельствует о том, что предположение о линейности не подтверждается для диапазона доз возле нулевой точки. Если это отклонение носит скорее систематический, чем случайный характер, наиболее подходящим является план ( $hd$ ). При этом любые эффекты в контрольных группах следует исключить.

Если все выполненные статистические исследования свидетельствуют о достоверности количественного определения, активность и границы доверительного интервала рассчитываются, как описано в разделе 3.3.5.

### 3.3.5. РАСЧЕТ АКТИВНОСТИ И ГРАНИЦ ДОВЕРИТЕЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА

#### 3.3.5.1. План - ( $hd+1$ )

Общая точка пересечения  $a'$  для препаратов может быть вычислена по формуле:

$$a' = \frac{(2d+1)B + (2d-3)ha}{n(2d-3) + 2d+1} \quad (3.3.5.1.-1)$$

угловой коэффициент для стандартного препарата и, аналогично, для каждого из других препаратов, рассчитывают по формуле:

$$b'_s = \frac{6L_s - 3d(d+1)a'}{2d^3 + 3d^2 + d} \quad (3.3.5.1.-2)$$

Отношение активности для каждого из испытуемых препаратов может быть рассчитано следующим образом:

$$R'_T = \frac{b'_T}{b'_S} \quad (3.3.5.1.-3)$$

Для вычисления активности испытуемого препарата  $R_T$  полученное по формуле 3.3.5.1.-3 значение нужно умножить на предполагаемую активность  $A_T$  испытуемого препарата. Если интервал между последовательными дозами стандартного и испытуемого препаратов не был одинаковым, активность следует умножить на величину  $I_S/I_T$ . Следует помнить, что в отличие от модели параллельных линий, антилогарифмы при этом не вычисляются.

Доверительный интервал для переменной  $R'_T$  вычисляют по формуле:

$$CR'_T - K' \pm \sqrt{(C-1)(R'^2_T + 1) + K'(K' - 2CR'_T)} \quad (3.5.1.-4)$$

$$\text{где } C = \frac{b'^2_S}{b'^2_S - s^2 t^2 V_1} \text{ и } K' = (C-1)V_2$$

$V_1$  и  $V_2$  связаны с дисперсией и ковариацией числителя и знаменателя  $R_T$ . Их рассчитывают по формулам:

$$V_1 = \frac{6}{n(2d-1)} \left( \frac{1}{d(d+1)} + \frac{3}{2(2d+1) + hd(d-1)} \right) \quad (3.3.5.1.-5)$$

$$V_2 = \frac{3d(d+1)}{(3d+1)(d+2) + hd(d-1)} \quad (3.3.5.1.-6)$$

Доверительный интервал умножают на величину  $A_T$  и, если необходимо, на величину  $I_S/I_T$ .

#### 3.3.5.2. План - ( $hd$ )

Для этого плана используются те же формулы, что и для ( $hd+1$ )-плана за исключением следующих изменений:

$$a' = a \quad (3.3.5.2.-1)$$

$$V_1 = \frac{6}{n(2d+1)} \left( \frac{1}{(d+1)} + \frac{3}{h(d-1)} \right) \quad (3.3.5.2.-2)$$

$$V_2 = \frac{3(d+1)}{3(d+1) + h(d-1)} \quad (3.3.5.2.-3)$$

### 3.4. ВЫТЯНУТЫЕ СИГМОВИДНЫЕ КРИВЫЕ «ДОЗА-ЭФФЕКТ»

Эта модель подходит, например, для количественных определений, выполненных иммунохимическими методами, когда требуется анализ вытянутых кривых «доза-эффект». Эта модель изображена на Рисунке 3.4.-I.

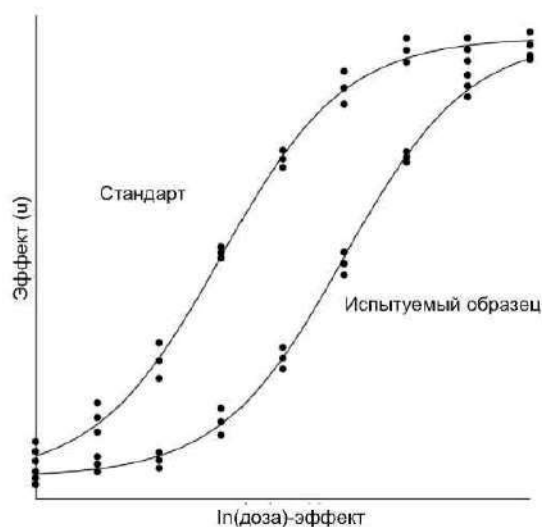


Рисунок 3.4.-I. Четырех параметрическая модель логистической кривой

Логарифмы доз откладывают на горизонтальной оси, начиная слева направо с минимальной концентрации и заканчивая максимальной. Величины эффектов откладывают на вертикальной оси. Индивидуальные эффекты на каждую дозу указывают в виде черных точек. Для стандартного и испытуемого препарата строят 2 кривые зависимости эффектов от натурального логарифма дозы ( $\ln(\text{доза})$ -эффект).

Общую форму кривых можно легко описать логистической функцией, но возможны и другие формы кривых. Каждую кривую можно охарактеризовать 4 параметрами: верхняя асимптота ( $\alpha$ ), нижняя асимптота ( $\delta$ ), угловой коэффициент (коэффициент наклона) ( $\beta$ ) и расстояние между кривыми ( $\gamma$ ). Поэтому эта модель часто называется четырех-параметрической. Математическое представление кривой зависимости эффектов от натурального логарифма дозы образом: выглядит следующим образом:

$$u = \delta + \frac{\alpha - \delta}{1 + e^{-\beta(x-\gamma)}}$$

Для достоверного испытания необходимо, чтобы кривые стандартного и испытуемого препарата имели одинаковые угловой коэффициент и максимальный и минимальный уровни эффекта в крайних частях кривых. У кривых может различаться только положение в пространстве (расстояние между ними) -  $\gamma$ . Горизонтальное расстояние между кривыми связано с «истинной активностью» испытуемого препарата. Если испытание проводится регулярно, то на стадии разработки методики достаточно будет проверить условие равенства верхнего и нижнего уровней эффекта и затем регулярно проверять выполнение данного условия через установленные промежутки времени, а также при изменении используемых материалов или условий проведения испытания.

Оценки максимального правдоподобия параметров и их доверительных интервалов можно получить, используя соответствующие компьютерные программы. Эти компьютерные программы могут включать некоторые статистические функции, обеспечивающие проверку достоверности полученных результатов. Например, если оценка максимального правдоподобия показывает достоверные отклонения от аппроксимированной модели при допустимых условиях равенства верхней и нижней асимптот и угловых коэффициентах, тогда одно или все эти условия возможно не удовлетворяются.

При использовании логистической модели могут возникнуть различные статистические проблемы, которые возможно потребуют различных решений для различных типов количественных определений и простое суммирование результатов не применимо. В литературе, освещающей эту тему, описано большое разнообразие возможных подходов. Поэтому для этого типа анализа рекомендуется воспользоваться профессиональным советом. Тем не менее, в раздел 5.4. включен простой пример, чтобы показать «возможный» путь анализа представленных данных. Краткое обсуждение альтернативных подходов и других статистических соображений представлены в разделе 7.5.

Если нет возможности получить профессиональный совет или воспользоваться соответствующим программным обеспечением, то имеются следующие альтернативные подходы:

1) если имеется «приемлемая» оценка верхнего ( $\alpha$ ) и нижнего предела ( $\delta$ ), то выбирают для всех препаратов дозы со средним значением эффектов ( $u$ ), приблизительно

попадающих в диапазон от 20 до 80 % от максимальной величины пределов, преобразуют эффекты, возникающие при введении выбранных доз, по формуле;

$$y = \ln\left(\frac{u - \delta}{\alpha - u}\right)$$

и для анализа используют модель параллельных линий (раздел 3.2);

2) отбирают диапазон доз, для которых эффекты ( $u$ ) или соответствующим образом преобразованные эффекты, например,  $\ln(u)$ , являются приближенно линейными при построении графика зависимости эффектов от натурального логарифма дозы; затем для анализа возможно применить модель параллельных линий (раздел 3.2).

#### 4. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА КВАНТОВАННЫХ ЭФФЕКТАХ

##### 4.1. ВВЕДЕНИЕ

В ряде случаев невозможно или слишком трудоемко количественно оценить эффект для каждого экспериментального объекта. В то же время, такие результаты, как смерть или симптомы гипогликемии, могут регистрироваться по их наличию или отсутствию у экспериментального объекта и результат испытания будет зависеть от количества объектов, для которых такой эффект наступил. Такой тип испытания называется количественным определением с альтернативными (дискретными) результатами или квантованными эффектами типа «все или ничего».

Ситуация при этом в целом очень похожа на описанную в разделе 3.1, но вместо  $n$  индивидуальных эффектов на каждую дозу регистрируют одно значение, т. е. процент объектов в каждой испытуемой группе, у которых проявился эффект. При построении графика зависимости доли прореагировавших объектов от логарифма дозы получают не линейную, а сигмовидную кривую (S-образной формы). Для анализа сигмовидной кривой «доза-эффект» применяют математическую функцию, описывающую данную кривую. Обычно используют кумулятивную функцию нормального распределения (характеристическую кривую). Эта функция имеет преимущества с теоретической точки зрения и, очевидно, является предпочтительной, если результат отражает толерантность экспериментальных объектов к оказываемому воздействию. Если эффекты связаны с процессами роста, предпочтительной является логистическая функция распределения, хотя различие в результатах, полученных при использовании этих двух функций, как правило, незначительно.

Оценки максимального правдоподобия угловых коэффициентов и расположения кривых может быть достигнута только при использовании итерационной процедуры. Существует множество таких статистических процедур, которые приводят к одинаковым результатам, но отличаются по эффективности вследствие разной скорости конвергенции. Одним из наиболее быстрых методов является метод прямой оптимизации функции максимальной правдоподобности (см. раздел 7.1). Анализ этим методом можно легко выполнить при помощи компьютерного программного обеспечения, имеющего соответствующую встроенную функцию. К сожалению, большинство



этих процедур не позволяют определить границы доверительного интервала, а методики их вычисления слишком сложны для рассмотрения в данном разделе. Методика, приведенная ниже, не является самой быстрой, но достаточно проста по сравнению с другими методиками. Эта методика может применяться для количественных определений, в которых один или более испытуемых препаратов сравниваются со стандартным препаратом. Кроме этого, должны выполняться следующие условия:

1) зависимость между логарифмом дозы и полученным эффектом должна быть представлена в виде кумулятивной кривой нормального распределения (характеристическая кривая);

2) кривые стандартного и испытуемого препаратов должны быть параллельны, т. е. иметь одинаковую форму, и могут различаться только расположением по оси абсцисс;

3) теоретически, не должно наблюдаться эффекта от введения чрезвычайно малой дозы и невозможно отсутствие эффекта от введения чрезвычайно большой дозы.

#### 4.2. ПРОБИТ-АНАЛИЗ

Сигмоидальную кривую можно преобразовать к прямой, заменив каждый эффект (т. е. долю объектов, у которых проявился эффект), соответствующим значением кумулятивного стандартного нормального распределения. Эти значения, часто называемые «нормиты», теоретически находятся в интервале от  $-\infty$  до  $+\infty$ . Ранее было принято к каждому «нормиту» прибавлять число 5, таким образом, получали так называемые «пробиты». Это облегчало проведение расчетов вручную, потому что в этом случае исключались отрицательные результаты. С появлением компьютеров необходимость в прибавлении 5 отпала. Поэтому метод, описываемый ниже, правильнее было бы назвать «нормит-анализом». Однако, поскольку термин «пробит-анализ» широко распространен и используется в литературе, он сохраняется в данном разделе исходя из исторических соображений.

На первый взгляд кажется, что после линеаризации результатов следует применять метод параллельных линий, описанный в разделе 3.2. Однако это не так, поскольку для каждой дозы не выполняется условие однородности дисперсий. Дисперсия минимальна при значении нормита равного нулю и возрастает, как для позитивных, так и для негативных значений нормита. Следовательно, необходимо придать больший вес значениям в средней части кривой и меньший - ее крайним частям. Далее приведено описание такого метода, а также процедура дисперсионного анализа, оценка активности и границ доверительного интервала.

##### 4.2.1. ПОДГОТОВКА РАБОЧИХ ТАБЛИЦ РЕЗУЛЬТАТОВ

В Таблицу 4.2.1.-I заносятся данные по столбцам, номера которых обозначают следующее:

- (1) дозу стандартного или испытуемого препарата;
- (2) число  $n$  объектов, подвергшихся воздействию данной дозы;
- (3)  $r$  - число объектов, у которых получен положительный ответ на данную дозу;
- (4) логарифм  $x$  дозы;
- (5) доля положительных эффектов  $p=r/n$  в группе; Далее начинается первый цикл.
- (6) столбец  $Y$  при первой итерации заполняют нулями;
- (7) соответствующие значения  $\Phi = \Phi(Y)$  кумулятивной функции нормального распределения (см. также Таблицу 8.4);

Значения, заносяемые в столбцы (8) - (10) вычисляют по формулам:

$$(8) \quad Z = \frac{e^{-Y^2/2}}{\sqrt{2\pi}} \quad (4.2.1.-1)$$

$$(9) \quad y = Y + \frac{p - \Phi}{Z} \quad (4.2.1.-2)$$

$$(10) \quad w = \frac{nZ^2}{\Phi - \Phi^2} \quad (4.2.1.-3)$$

Значения  $wx$ ,  $wy$ ,  $wx^2$ ,  $wy^2$  и  $wxy$ , заносяемые в столбцы с (11) по (15), можно легко вычислить при помощи данных, находящихся в столбцах (4), (9) и (10). Затем вычисляют сумму ( $\Sigma$ ) этих значений для каждого из препаратов.

Полученные результаты суммирования переносят из Таблицы 4.2.1.-I в столбцы (1) - (6) Таблицы 4.2.1.-II. Значения, заносяемые в остальные 6 столбцов с (7) до (12), вычисляют следующим образом:

$$(7) \quad SS_{xx} = \sum wx^2 - \frac{(\sum wx)^2}{\sum w} \quad (4.2.1.-4)$$

$$(8) \quad SS_{xy} = \sum wxy - \frac{(\sum wx)(\sum wy)}{\sum w} \quad (4.2.1.-5)$$

$$(9) \quad SS_{yy} = \sum wy^2 - \frac{(\sum wy)^2}{\sum w} \quad (4.2.1.-6)$$

$$(10) \quad \bar{x} = \frac{\sum wx}{\sum w} \quad (4.2.1.-7)$$

$$(11) \quad \bar{y} = \frac{\sum wy}{\sum w} \quad (4.2.1.-8)$$

Таблица 4.2.1.-I.-Первая рабочая таблица

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)
	доза	$n$	$r$	$x$	$p$	$Y$	$\Phi$	$Z$	$y$	$w$	$wx$	$wy$	$wx^2$	$wy^2$	$wxy$
$S$	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	.	.	.	.	.	.	.	.	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$
$T$	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	.	.	.	.	.	.	.	.	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$	$\Sigma=$
и т.д.															

Таблица 4.2.1.-II.-Вторая рабочая таблица

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(9)	(10)	(11)	(12)
	$\Sigma w$	$\Sigma wx$	$\Sigma wy$	$\Sigma wx^2$	$\Sigma wy^2$	$\Sigma wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
$S$	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
$T$	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
и т.д.	.	.	.	.	.	.	$\Sigma=$	$\Sigma=$	.	.	.	.	.

Затем вычисляют общий угловой коэффициент  $b$ :

$$b = \frac{\sum S_{xy}}{\sum S_{xx}} \quad (4.2.1.-9)$$

Точку пересечения  $a$  с осью ординат определяют одинаково как для стандартного, так и для испытуемого препаратов:

$$(12) \quad a = \bar{y} - b\bar{x} \quad (4.2.1.-10)$$

Значения, приведенные в столбце (6) первой рабочей таблицы, теперь заменяют на значения  $Y=a+bx$ , и повторяют цикл вычислений до тех пор, пока разница между двумя последовательными циклами не станет достаточной маленькой (например, максимальная разница  $Y$  между двумя последовательными циклами будет меньше  $10^{-8}$ ).

#### 4.2.2. ПРОВЕРКА ДОСТОВЕРНОСТИ

Перед тем вычислением активности и границ доверительных интервалов должна быть оценена достоверность результатов испытания. Если каждый препарат исследовался в 3-х и более дозах, то отклонение от линейности может быть рассчитано следующим образом: к Таблице 4.2.1.-II добавляют тринадцатый столбец и заполняют значениями:

$$S_{yy} - \frac{S_{xy}^2}{S_{xx}} \quad (4.2.2.-1)$$

Суммарное значение данных этого столбца является мерой отклонения от линейности и приблизительно подчиняется  $\chi^2$  - распределению со степенями свободы равными  $N-2h$ . Значимость этой величины можно оценить при помощи Таблицы 8.3 или соответствующей функции компьютерного программного обеспечения. Если при уровне вероятности 0,05 рассчитанная величина является значимой, результаты количественного определения должны быть отклонены (см. раздел 4.2.4).

Если не выявлено значимого отклонения от линейной регрессии, проверяют отклонение от параллельности при уровне значимости 0,05, для чего рассчитывают значение при числе степеней свободы, равном  $h-1$ .

$$\chi^2 = \sum \frac{S_{xy}^2}{S_{xx}} - \frac{(\sum S_{xy})^2}{\sum S_{xx}} \quad (4.2.2.-2)$$

#### 4.2.3. ВЫЧИСЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ И ГРАНИЦ ДОВЕРИТЕЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА

Если нет никаких признаков значительного отклонения от линейности и параллельности, вычисляют натуральный логарифм отношения активностей  $M'_T$  по формуле:

$$M'_T = \frac{a_T - a_S}{b} \quad (4.2.3.-1)$$

Вычисляют антилогарифм этого значения. Далее приняв значения  $t = 1,96$  и  $s = 1$ , рассчитывают границы доверительного интервала как антилогарифм значения:

$$CM'_T - (C-1)(\bar{x}_S + \bar{x}_T) \pm \sqrt{(C-1)\left(V \sum S_{xx} + C(M'_T - \bar{x}_S + \bar{x}_T)^2\right)} \quad (4.2.3.-2)$$

$$\text{где: } C = \frac{b^2 \sum S_{xx}}{b^2 \sum S_{xx} - s^2 t^2} \text{ и } V = \frac{1}{\sum S_w} + \frac{1}{\sum T w}$$

#### 4.2.4. НЕДОСТОВЕРНЫЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если отклонения от линейности, описанные в разделе 4.2.2, являются статистически значимыми, результаты количественного определения обычно признают недостоверными. Если существуют основания для сохранения результатов, формулы немного изменяют. Величину  $t$  берут равной  $t$ -значению ( $p = 0,05$ ) с тем же числом степеней свободы, которое использовалось при проверке линейности. Значение  $s^2$  берут равным значению  $\chi^2$ , деленному на то же число степеней свободы (обычно это значение больше 1).

Испытание на параллельность также несколько видоизменяется. Значение  $\chi^2$  для непараллельности делят на соответствующее число степеней свободы. Полученное значение делится на значение  $s^2$ , рассчитанное ранее для определения  $F$ -отношения с  $h-1$  и  $N-2h$  степенями свободы, которое оценивают обычным способом при уровне значимости 0,05.

#### 4.3. ЛОГИТ-АНАЛИЗ

Как отмечалось в разделе 4.1, в некоторых случаях логит-анализ является наиболее приемлемым. Название метода происходит от названия функции логит-преобразования, которая является обратной функции логистического распределения. Процедура в этом случае аналогична той, которая описана для пробит-анализа, за исключением того, что видоизменяются две формулы для расчета значений  $\Phi$  и  $Z$ .

$$\Phi = \frac{1}{1 + e^{-Y}} \quad (4.3.-1)$$

$$Z = \frac{e^{-Y}}{(1 - e^{-Y})^2} \quad (4.3.-2)$$

#### 4.4. ДРУГИЕ ФОРМЫ КРИВОЙ

Для анализа квантованных результатов испытаний, предусмотренных Государственной Фармакопеей, почти всегда приемлемыми являются пробит- и логит-анализ. Однако, если форма кривой зависимости «ln(доза)-эффект» отличается от форм этих двух кривых, следует взять другую зависимость -  $\Phi$ . В этом случае  $Z$  берется, как первая производная от  $\Phi$ .

Например, если выясняется, что кривая несимметрична, приемлемым может быть распределение Гомпертца (Gompertz) (гомпит-анализ). В этом случае

$$\Phi = 1 - e^{-e^Y} \quad \text{и} \quad Z = e^{Y-e^Y}$$

#### 4.5. СРЕДНЯЯ ЭФФЕКТИВНАЯ ДОЗА

Для некоторых типов количественных определений необходимо определить среднюю (медианную) эффективную дозу, т. е. дозу, вызывающую эффект у 50 % экспериментальных объектов ( $ED_{50}$ ). Для определения этой дозы может применяться пробит-анализ, но поскольку при этом нет необходимости сравнивать эту дозу со стандартным препаратом, формулы несколько отличаются.

*Примечание:* стандартный препарат может применяться при использовании данного метода с целью проверки достоверности количественного определения. Обычно результаты количественного определения считаются достоверными, если рассчитанное значение  $ED_{50}$  для стандартного препарата достаточно близко к аттестованному значению  $ED_{50}$ . Значение термина «достаточно близко» в данном контексте зависит от требований, указанных в частной фармакопейной статье.

Подготовка рабочих таблиц результатов, полученных для испытуемых препаратов, и, при необходимости, для стандартного, описана в разделе 4.2.1. Проверка линейности описана в разделе 4.2.2. Проверка параллельности для данного типа количественного определения не требуется. Значение  $ED_{50}$  для испытуемого препарата  $T$  (и аналогично для других испытуемых образцов) рассчиты-

вается, как описано в разделе 4.2.3, при этом изменяются формулы 4.2.3.-1 и 4.2.3.-2.

$$M'_T = \frac{-a_T}{b} \quad (4.5.-1)$$

$$CM'_T - (C - 1)\bar{x}_T \pm \sqrt{(C - 1) \left( V \sum S_{xx} + C(M'_T - \bar{x}_T)^2 \right)} \quad (4.5.-2)$$

где  $V = \frac{1}{\sum T w}$  и  $C$  остается без изменений.

#### 5. ПРИМЕРЫ

В данном разделе приведены примеры, иллюстрирующие применение вышеописанных формул. Примеры подбирались, главным образом, с целью проиллюстрировать статистические методы обработки результатов. Их выбор в каждом случае не означает преимущество того или иного метода количественного определения перед альтернативными методами, которые допускаются конкретной частной статьей. Для того, чтобы сделать примеры подходящими для проверки достоверности работы компьютерных программ, в них приводится большее количество десятичных знаков, чем это обычно необходимо на практике. Следует также отметить, что существуют и альтернативные эквивалентные методики расчетов. Результаты, полученные при использовании этих методик, должны быть точно такими же, как и те, которые приводятся в данных примерах.

##### 5.1. МОДЕЛЬ ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ЛИНИЙ

##### 5.1.1. ДВУХДОЗОВОЕ МНОГОКРАТНОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛНОСТЬЮ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЛАНА

*Количественное определение активности кортикотропина путем подкожной инъекции крысам.*

Стандартный препарат вводили в дозах от 0,25 до 1,0 ЕД на 100 г массы тела. Предполагалось, что оба испытуемых препарата имели активность 1 ЕД/мг и вводились в тех же количествах, что и стандартный препарат. Значения эффектов и средние значения приведены в Таблице 5.1.1.-I.

Графическое представление результатов (Рисунок 5.1.1.-I) не дает поводов сомневаться в однородности дисперсий и нормальности распределения данных, но возникли некоторые сомнения, относительно параллельности результатов для препарата  $U$ .

Таблица 5.1.1.-I. – Измеряемый эффект у - масса аскорбиновой кислоты (мг) на 100 г надпочечника

	Стандартный препарат S		Испытуемый препарат T		Испытуемый препарат U	
	$S_1$	$S_2$	$T_1$	$T_2$	$U_1$	$U_2$
	300	289	310	230	250	236
	310	221	290	210	268	213
	330	267	360	280	273	283
	290	236	341	261	240	269
	364	250	321	241	307	251
	328	231	370	290	270	294
	390	229	303	223	317	223
	360	269	334	254	312	250
	342	233	295	216	320	216
	306	259	315	235	265	265
Среднее	332,0	248,4	323,9	244,0	282,2	250,0

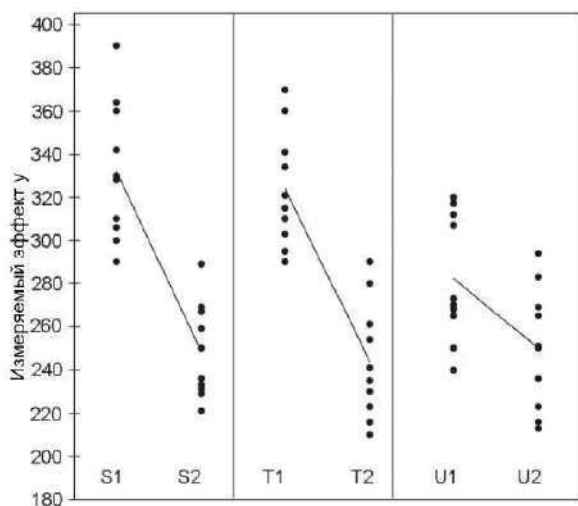


Рисунок 5.1.1.-I.

Расчет по формулам, приведенным в Таблицах 3.2.3.-I и 3.2.3.-II, дал следующие результаты:

$$\begin{aligned} P_S &= 580,4 & L_S &= -41,8 \\ P_T &= 567,9 & L_T &= -39,95 \\ P_U &= 532,2 & L_U &= -16,1 \\ H_p &= \frac{10}{2} = 5 & H_L &= \frac{120}{6} = 20 \end{aligned}$$

Далее был проведен дисперсионный анализ по формулам, приведенным в Таблицах 3.2.3.-III и 3.2.3.-IV.

Результаты представлены в Таблице 5.1.1.-II.

Таблица 5.1.1.-II. – Дисперсионный анализ

Источник вариации	Степени свободы	Сумма квадратов отклонений	Дисперсия (средний квадрат отклонения)	F-отношение	Вероятность
Препараты	2	6256,6	3128,3		
Линейная регрессия	1	63830,8	63830,8	83,38	0,000
Непараллельность	2	8218,2	4109,1	5,37	0,007
Группы (дозы)	5	78305,7			
Остаточная вариация	54	41340,9	765,57		
Общая вариация	59	119646,6			

Анализ подтвердил высокую значимость линейной регрессии. Отклонение от параллельности для препарата *U* по сравнению со стандартным препаратом, которое ожидалось на основании анализа графического представления результатов, тем не менее также оказалось значимым ( $p = 0,0075$ ). По этой причине результаты для препарата *U* исключают, и анализ повторяют только для препарата *T* и стандартного препарата (Таблица 5.1.1.-III).

Таблица 5.1.1.-III. – Дисперсионный анализ без препарата *U*

Источник вариации	Степени свободы	Сумма квадратов отклонений	Дисперсия (средний квадрат отклонения)	F-отношение	Вероятность
Препараты	1	390,6	390,6		
Линейная регрессия	1	66830,6	66830,6	90,5	0,000
Непараллельность	1	34,2	34,2	0,05	0,831
Группы (дозы)	3	67255,5			
Остаточная вариация	36	26587,3	738,54		
Общая вариация	39	93842,8			

Анализ, проведенный без препарата *U*, свидетельствует о соответствии условиям, как линейности регрессии, так и параллельности, что позволяет перейти к расчету активности. При использовании формул, приведенных в разделе 3.2.5, получены следующие результаты:

- общий угловой коэффициент:

$$b = \frac{20(-41,8 - 39,95)}{\ln 4 \times 10 \times 2} = -58,970$$

- натуральный логарифм отношения активностей:

$$M'_T = \frac{567,9 - 580,4}{2 \times (-58,970)} = 1,060$$

$$C = \frac{66830,6}{66830,6 - 738,54 \times 2,028^2} = 1,0476$$

$$V = \frac{66830,6}{(-58,970)^2 \times 2 \times 10} = 0,9609$$

- натуральный логарифм доверительных интервалов:

$$1,0476 \times 0,1060 \pm \sqrt{0,0476(1,0476 \times 0,1060^2 + 2 \times 0,9609)} = 0,1110 \pm 0,3034$$

Вычислив антилогарифм, получают отношение активностей, равное 1,11, при 95 % доверительном интервале от 0,82 до 1,51.

Умножение на предполагаемую активность препарата *T* даёт рассчитанную активность 1,11 ЕД/мг при 95 % доверительном интервале от 0,82 до 1,51 ЕД/мг.

### 5.1.2. ТРЕХДОЗОВОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАТИНСКИХ КВАДРАТОВ

*Количественное определение антимикробной активности антибиотика методом диффузии в агаре с использованием прямоугольного планшета*

Стандартный препарат имел аттестованную активность, равную 4855 МЕ/мг. Предполагаемая активность испытуемого препарата принималась равной 5600 МЕ/мг. Исходные растворы готовились следующим образом: 25,2 мг стандартного препарата растворяли в 24,5 мл растворителя и 21,4 мг испытуемого препарата растворяли в 23,95 мл растворителя. Для анализа исходные растворы сначала разводили в соотношении 1/20, а затем используя степень разведения 1,5.

Латинские квадраты строились при помощи метода, описанного в разделе 8.6 (см. Таблицу 5.1.2.-I). Результаты, полученные в ходе данного количественного определения, приведены в Таблице 5.1.2.-II (зоны ингибирования роста в мм × 10). Средние значения для групп приведены в Таблице 5.1.2.-III. Графическое представление данных (см. Рисунок 5.1.2.-I) не дает поводов сомневаться в нормальности распределения и однородности дисперсий.

$$\begin{aligned} P_S &= 529,667 & L_S &= 35,833 \\ P_T &= 526,333 & L_T &= 39,333 \\ H_P &= \frac{6}{3} = 2 & H_L &= \frac{72}{24} = 3 \end{aligned}$$

Далее проводится дисперсионный анализ по формулам, приведенным в Таблицах 3.2.3.-III и 3.2.3.-IV. Полученные результаты представлены в Таблице 5.1.2.-IV.

Анализ показывает значительные различия между строками. Это означает, что использование схемы Латинских квадратов обеспечивает в данном случае более высокую точность по сравнению со схемой полной рандомизации. Высокая значимость регрессии, а также отсутствие значимого отклонения индивидуальных линий регрессии от параллельности и линейности, подтверждают, что результаты количественного определения пригодны для расчета активности.

Таблица 5.1.2.-1. - Распределение препаратов и их доз в планшете

	1	2	3	4	5	6
1	S <sub>1</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
2	T <sub>1</sub>	T <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
3	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>
4	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
5	S <sub>2</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>
6	T <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>

Таблица 5.1.2.-II. - Полученные зоны ингибирования роста в мм × 10

	1	2	3	4	5	6	Среднее по строкам
1	161	160	178	187	171	194	175,2=R <sub>1</sub>
2	151	192	150	172	170	192	171,2=R <sub>2</sub>
3	162	195	174	161	193	151	172,7=R <sub>3</sub>
4	194	184	199	160	163	171	178,5=R <sub>4</sub>
5	176	181	201	202	154	151	177,5=R <sub>5</sub>
6	193	166	161	186	198	182	181,0=R <sub>6</sub>
Среднее в столбцах	172,8=C <sub>1</sub>	179,7=C <sub>2</sub>	177,2=C <sub>3</sub>	178,0=C <sub>4</sub>	174,8=C <sub>5</sub>	173,5=C <sub>6</sub>	

Таблица 5.1.2.-III. - Средние значения по дозам

	Стандартный препарат S			Испытуемый препарат T		
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
среднее	158,67	176,50	194,50	156,17	174,67	195,50

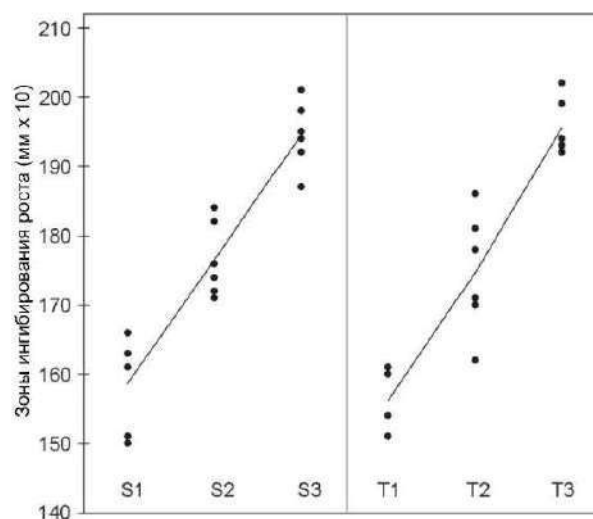


Рисунок 5.1.2.-I

Таблица 5.1.2.-IV. - Дисперсионный анализ

Источник вариации	Степень свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F-отношение	Вероятность
Препараты	1	11,1111	11,1111		
Регрессия	1	8475,0417	8475,0417	408,1	0,000
Непараллельность	1	18,3750	18,3750	0,885	0,358
Нелинейность	2	5,4722	2,7361	0,132	0,877
Уровни воздействия (количество доз)	5	8510			
Строки	5	412	82,40	3,968	0,012
Столбцы	5	218,6667	43,73	2,106	0,107
Остаточная погрешность	20	415,3333	20,7667		
Общая вариация	35	9556			

Используя формулы, приведенные в разделе 3.2.5, были получены следующие результаты.

- общий угловой коэффициент:

$$b = \frac{3 \times (35,833 + 39,3333)}{\ln(1,5) \times 6 \times 2} = 46,346$$

- натуральные логарифмы границ отношения активностей:

$$M'_T = \frac{526,333 - 529,667}{3 \times 46,346} = -0,023974$$

$$C = \frac{8475,0417}{8475,0417 - 20,7667 \times 2,086^2} = 1,0108$$

$$V = \frac{8475,0417}{46,346^2 \times 3 \times 6} = 0,2192$$

- натуральные логарифмы доверительных интервалов:

$$\begin{aligned} & 1,0108 \times (-0,0240) \pm \\ & \sqrt{1,0108 \times (0,0108 \times (-0,0240)^2 + 2 \times 0,2192)} \\ & = -0,02423 \pm 0,06878 \end{aligned}$$

Вычислив антилогарифм, было получено отношение активностей, равное 0,9763 при 95 % доверительном интервале от 0,9112 до 1,0456.

Поскольку разведения, приготовленные исходя из предполагаемой активности, не были точно эквивалентными, был введен поправочный коэффициент:

$$\frac{4855 \times 25,2 / 24,5}{5600 \times 21,4 / 23,95} = 0,99799$$

Перемножая данный коэффициент и предполагаемую активность препарата 5600 МЕ/мг, получили рассчитанную активность 5456 МЕ/мг при 95 % доверительном интервале от 5092 до 5843 МЕ/мг.

### 5.1.3. ПЛАН РАНДОМИЗИРОВАННЫХ БЛОКОВ ДЛЯ ИСПЫТАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧЕТЫРЕХ ДОЗ

Количественное определение антимикробной активности антибиотика турбидиметрическим методом.

Данное количественное определение проводят с целью установления активности антибиотика в международных единицах на флакон. Стандартный препарат имеет аттестованную активность 670 МЕ/мг. Предполагаемая активность испытуемого препарата принимается равной 20000 ЕД/флакон. Исходя из этих данных, исходные растворы готовились следующим образом: 16,7 мг стандартного препарата растворяли в 25 мл растворителя, а содержимое одного флакона испытуемого препарата растворяли в 40 мл растворителя. Для анализа исходные растворы сначала разводили в соотношении 1/40, а затем, используя степень разведения 1,5. Пробирки размещали в водяной бане в соответствии с планом рандомизированных блоков (см. раздел 8.5). Полученные результаты приведены в таблице 5.1.3.-I.

Анализ рисунка 5.1.3.-I не дает оснований сомневаться в справедливости предположения о нормальности распределения данных и однородности дисперсий. Стандартное отклонение  $S_3$  несколько великовато, но не является критичным.

Таблица 5.1.3.-I - Показатель оптической плотности суспензий ( $\times 1000$ )

Блок	Стандартный препарат S				Испытуемый препарат T				Среднее
	$S_1$	$S_2$	$S_3$	$S_4$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	
1	252	207	168	113	242	206	146	115	181,1
2	249	201	187	107	236	197	153	102	179,0
3	247	193	162	111	246	197	148	104	176,0
4	250	207	155	108	231	191	159	106	175,9
5	235	207	140	98	232	186	146	95	167,4
Среднее	246,6	203,0	162,4	107,4	237,4	195,4	150,4	104,4	

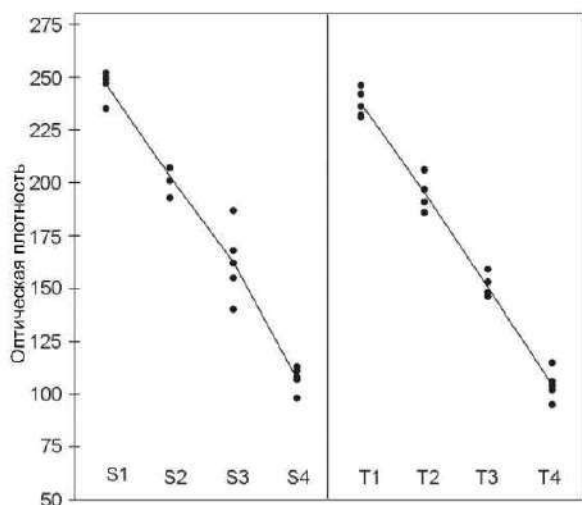


Рисунок - 5.1.3.-I.

Используя формулы, приведенные в Таблицах 3.2.3.-I. и 3.2.3.-II, были получены следующие результаты:

$$P_s = 719,4 \quad L_s = -229,1$$

$$P_T = 687,6 \quad L_T = -222$$

$$H_P = \frac{5}{4} = 1,25 \quad H_L = \frac{60}{60} = 1$$

Далее проводили дисперсионный анализ по формулам, приведенным в Таблицах 3.2.3.-III и 3.2.3.-IV. Полученные результаты представлены в Таблице 5.1.3.-II.

Таблица 5.1.3.-II. - Дисперсионный анализ

Источник вариации	Степень свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F-отношение	Вероятность
Препараты	1	632,025	632,025		
Регрессия	1	101745,6	101745,6	1887,1	0,000
Непараллельность	1	25,205	25,205	0,467	0,500
Нелинейность	4	259,14	64,785	1,202	0,332
Группы	7	102,662			
Блоки	4	876,75	219,188	4,065	0,010
Остаточная вариация	28	1509,65	53,916		
Общая вариация	39	105048,4			

Было найдено значительное различие между блоками. Это означает, что применение плана рандомизированных блоков позволяет добиться более высокой прецизионности методики. Высокая значимость регрессии, а также отсутствие значимого отклонения от параллельности и линейности подтверждают, что результаты количественного определения пригодны для расчета активности.

Используя формулы, приведенные в разделе 3.2.5. были получены следующие результаты:

– общий угловой коэффициент:

$$b = \frac{1 \times (-229,1 - 222)}{\ln(1,5) \times 5 \times 2} = -111,225$$

– натуральный логарифм отношения активностей:

$$M'_T = \frac{687,6 - 719,6}{4 \times (-111,225)} = 0,071457$$

$$C = \frac{101745,6}{101745,6 - 53,916 \times 2,048^2} = 1,00223$$

$$V = \frac{101745,6}{(-111,225)^2 \times 4 \times 5} = 0,4110$$

– натуральные логарифмы доверительных интервалов:

$$1,00223 \times 0,0715 \pm \sqrt{0,00223 \times (1,00223 \times 0,0715^2 + 2 \times 0,4110)} = 0,07162 \pm 0,04293$$

Вычислив антилогарифм, получено отношение активностей, равное 1,0741 при 95 % доверительном интервале от 1,0291 до 1,1214. Поскольку разведения, приготовленные исходя из предполагаемой активности, не были точно эквивалентными, был введен поправочный коэффициент:

$$\frac{670 \times 16,7 / 25}{20\,000 \times 1 / 40} = 0,89512$$

Перемножая данный коэффициент и предполагаемую активность препарата 20000 МЕ/флакон, получили рассчитанную активность 19228 МЕ/флакон при 95 % доверительном интервале от 18423 до 20075 МЕ/флакон.

#### 5.1.4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛНОСТЬЮ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЛАНА ДЛЯ МНОГОКРАТНОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЯТИ ДОЗ

Количественное определение *in vitro* активности трех вакцин для профилактики гепатита В в сравнении со стандартным препаратом.

Для каждой из вакцин готовили по три независимых серии разведений, каждая из которых состоит из пяти двукратных разведений. После определенных подготовительных операций, предусмотренных методикой количественного определения, измеряли оптические плотности растворов. Результаты приведены в Таблице 5.1.4. – I.

Таблица 5.1.4.-1. – Оптические плотности растворов вакцин

Разведение	Стандартный препарат S			Испытуемый препарат T		
1:16000	0,043	0,045	0,051	0,097	0,097	0,094
1:8000	0,093	0,099	0,082	0,167	0,157	0,178
1:4000	0,159	0,154	0,166	0,327	0,355	0,345
1:2000	0,283	0,295	0,362	0,501	0,665	0,576
1:1000	0,514	0,531	0,545	1,140	1,386	1,051

Разведение	Испытуемый препарат U			Испытуемый препарат V		
1:16000	0,086	0,071	0,073	0,082	0,082	0,086
1:8000	0,127	0,146	0,133	0,145	0,144	0,173
1:4000	0,277	0,268	0,269	0,318	0,306	0,316
1:2000	0,586	0,489	0,546	0,552	0,551	0,624
1:1000	0,957	0,866	1,045	1,037	1,039	1,068

Установлено, что натуральные логарифмы оптических плотностей растворов имеют линейную зависимость от натуральных логарифмов доз вакцин. Средние результаты логарифмического преобразования оптических плотностей приведены в Таблице 5.1.4.-II. Графическое представление результатов не выявило каких-либо необычных закономерностей расположения данных (Рисунок 5.1.4.-1).

Таблица 5.1.4.-II. – Средние значения натуральных логарифмов оптических плотностей растворов вакцин

$S_1$	-3,075	$T_1$	-2,344	$U_1$	-2,572	$V_1$	-2,485
$S_2$	-2,396	$T_2$	-1,789	$U_2$	-2,002	$V_2$	-1,874
$S_3$	-1,835	$T_3$	-1,073	$U_3$	-1,305	$V_3$	-1,161
$S_4$	-1,166	$T_4$	-0,550	$U_4$	-0,618	$V_4$	-0,554
$S_5$	-0,635	$T_5$	0,169	$U_5$	-0,048	$V_5$	0,047

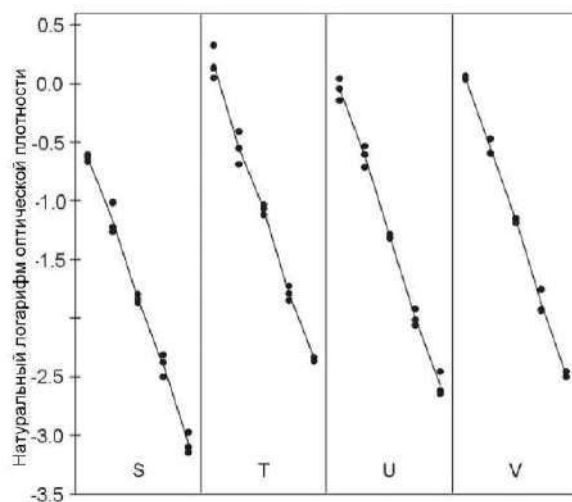


Рисунок 5.1.4.-1.

Используя формулы, приведенные в Таблицах 3.2.3.-I и 3.2.3.-II, были получены следующие результаты:

$$\begin{aligned}
 P_S &= -9,108 & L_S &= 6,109 \\
 P_T &= -5,586 & L_T &= 6,264 \\
 P_U &= -6,544 & L_U &= 6,431 \\
 P_V &= -6,027 & L_V &= 6,384 \\
 H_P &= \frac{3}{5} = 0,6 & H_L &= \frac{36}{120} = 0,3
 \end{aligned}$$

Далее проводили дисперсионный анализ по формулам, приведенным в Таблицах 3.2.3.-III и 3.2.3.-IV. Полученные результаты представлены в Таблице 5.1.4.-III.

Таблица 5.1.4.-III. – Дисперсионный анализ

Источник вариации	Степень свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F-отношение	Вероятность
Препараты	3	4,475	1,492		
Регрессия линейная	1	47,58	47,58	7126	0,000
Непараллельность	3	0,0187	0,006	0,933	0,434
Нелинейность	12	0,0742	0,006	0,926	0,531
Группы	19	52,152			
Остаточная вариация	40	0,267	0,0067		
Общая вариация	59	52,42			

Высокая значимость линейной регрессии, а также отсутствие значимого отклонения от параллельности и линейности подтверждают, что результаты проведенного испытания пригодны для расчета активности.

Используя формулы, приведенные в разделе 3.2.5, получили следующие значения:

- общий угловой коэффициент:

$$b = \frac{0,3 \times (6,109 + 6,264 + 6,431 + 6,384)}{\ln 2 \times 3 \times 4} = 0,90848$$

- натуральный логарифм отношений активностей для испытуемого препарата T:

$$M'_T = \frac{-5,586 - (-9,108)}{5 \times 0,90848} = 0,7752$$

$$C = \frac{47,58}{47,58 - 0,0067 \times 2,021^2} = 1,00057$$

$$V = \frac{47,58}{0,9085^2 \times 5 \times 3} = 3,8436$$

- натуральные логарифмы границ доверительных интервалов для испытуемого препарата  $T$ :

$$1,00057 \times 0,7752 \pm \sqrt{0,00057 \times (1,00057 \times 0,7752^2 + 2 \times 3,8436)} = 0,7756 \pm 0,0689$$

Вычислив антилогарифм, определили отношение активностей вакцин, равное 2,171 при 95 % доверительном интервале от 2,027 до 2,327. Все пробы стандартного препарата имеют аттестованную активность 20 мкг протеина/мл и следовательно, найденная активность испытуемого препарата  $T$  равна 43,4 мкг протеина/мл при 95 % доверительном интервале от 40,5 до 46,5 мкг протеина/мл. Аналогичным образом рассчитывали активность и доверительный интервал для других испытуемых препаратов. Полученные результаты приведены в Таблице 5.1.4.-IV

Таблица 5.1.4.-IV- Окончательные результаты определения активностей испытуемых вакцин (в мкг протеина/мл) и 95 % доверительные интервалы

	Нижняя граница	Рассчитанные значения	Верхняя граница
Вакцина $T$	40,5	43,4	46,5
Вакцина $U$	32,9	35,2	37,6
Вакцина $V$	36,8	39,4	42,2

### 5.1.5. ДВОЙНОЙ ПЕРЕКРЕСТНЫЙ ПЛАН

Количественное определение биологической активности инсулина путем подкожной инъекции у кроликов

Стандартный препарат вводился в дозах 1 и 2 ЕД/мл. Эквивалентные дозы испытуемого препарата неизвестной активности назначались исходя из его предполагаемой активности 40 ЕД/мл. Кроликам подкожно вводили 0,5 мл соответствующих растворов в соответствии со схемой, приведенной в Таблице 5.1.5.-I. Полученные результаты представлены в Таблице 5.1.5.-II и на Рисунке 5.1.5.-I. Высокое значение дисперсии свидетельствует о наличии статистически значимых различий между кроликами и подтверждает необходимость использования перекрестной схеме исследования.

Таблица 5.1.5.-I. – План исследования

	Группа кроликов			
	1	2	3	4
День 1	$S_1$	$S_2$	$T_1$	$T_2$
День 2	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$S_1$

Таблица 5.1.5.-II. – Эффект  $y$ : сумма результатов концентрации глюкозы в крови (мг/100 мл) через 1 час и 2,5 часа

	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	$S_1$	$T_2$	$S_2$	$T_1$	$T_1$	$S_2$	$T_2$	$S_1$
	112	104	65	72	105	91	118	144
	126	112	116	160	83	67	119	149
	62	58	73	72	125	67	42	51
	86	63	47	93	56	45	64	107
	52	53	88	113	92	84	93	117
	110	113	63	71	101	56	73	128
	116	91	50	65	66	55	39	87
	101	68	55	100	91	68	31	71
Среднее	95,6	82,8	69,6	93,3	89,9	66,6	72,4	106,8

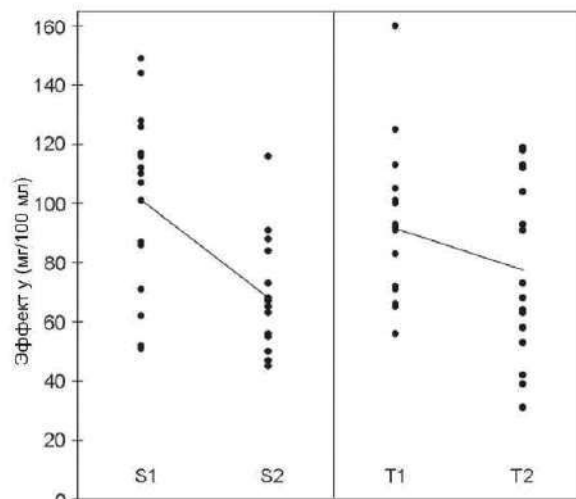


Рисунок 5.1.5.-I.

Для рассматриваемой схемы количественного определения применение дисперсионного анализа является более сложным, чем применение рассмотренных ранее схем, потому что компонент суммы квадратов, обусловленный параллельностью, не является независимым от компонента, обусловленного различиями между кроликами. Поэтому проверка параллельности линий регрессии дополнительно требует введения второго поправочного коэффициента для ошибки среднего квадрата отклонений (дисперсии), который вычисляется путем вычитания компонента параллельности и «взаимодействующих» компонентов из компонента, связанного с различиями между кроликами.

За счет повторений в каждой из групп, в дисперсионном анализе присутствуют три «взаимодействующих» компонента:

Дни  $\times$  препараты; дни  $\times$  регрессия; дни  $\times$  параллельность.

Эти коэффициенты характеризуют тенденцию компонентов (препараты, регрессия и параллельность) изменяться в разные дни испытания. Таким образом, соответствующие  $F$ -отношения обеспечивают проверку влияния этих компонентов на достоверность результатов количественного определения. Если статистическая значимость полученных оценок  $F$ -отношения является высокой, следует с большей осторожностью интерпретировать результаты испытания и если это возможно, необходимо повторить количественное определение активности инсулина.



Дисперсионный анализ проводился с использованием формул, приведенных в Таблицах 3.2.3.-I - 3.2.3.-III, отдельно как для каждого дня, так и для объединенного набора данных.

Используя формулы, приведенные в Таблицах 3.2.3.-I и 3.2.3.-II, были получены следующие результаты:

$$\begin{aligned} \text{День 1:} \quad P_S &= 165,25 & L_S &= -13 \\ P_T &= 162,25 & L_T &= -8,75 \\ H_P &= \frac{8}{2} = 4 & H_L &= \frac{96}{6} = 16 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{День 2:} \quad P_S &= 173,38 & L_S &= -20,06 \\ P_T &= 176 & L_T &= -5,25 \\ H_P &= \frac{8}{2} = 4 & H_L &= \frac{96}{6} = 16 \end{aligned}$$

Объединенный набор данных:

$$\begin{aligned} P_S &= 169,31 & L_S &= -16,53 \\ P_T &= 169,13 & L_T &= -7,00 \\ H_P &= \frac{16}{2} = 8 & H_L &= \frac{192}{6} = 32 \end{aligned}$$

Используя формулы, приведенные в Таблице 3.2.3.-III были получены следующие результаты:

День 1	День 2	Объединенный набор данных
$SS_{\text{prep}} = 18,000$	$SS_{\text{prep}} = 13,781$	$SS_{\text{prep}} = 0,141$
$SS_{\text{reg}} = 3784,5$	$SS_{\text{reg}} = 5125,8$	$SS_{\text{reg}} = 8859,5$
$SS_{\text{par}} = 144,5$	$SS_{\text{par}} = 1755,3$	$SS_{\text{par}} = 1453,5$

Коэффициенты взаимодействия рассчитывают как:  
День 1 + День 2 - Объединенный набор данных.

$$SS_{\text{days} \times \text{prep}} = 31,64$$

$$SS_{\text{days} \times \text{reg}} = 50,77$$

$$SS_{\text{days} \times \text{par}} = 446,27$$

Дополнительно рассчитывают сумму квадратов отклонений вследствие вариации, обусловленный разными днями испытаний («изо-дня-в-день» вариаций):

$$SS_{\text{days}} = \frac{1}{2} N(D_1^2 + D_2^2) - K = 478,52$$

и сумму квадратов отклонений вследствие вариаций в блоках (различия между кроликами):

$$SS_{\text{block}} = 2 \sum B_i^2 - K = 39794,7$$

где  $B_i$  - среднее значение наблюдаемого эффекта в пересчете на одного кролика.

Далее проводили дисперсионный анализ, результаты которого приведены в Таблице 5.1.5.-III.

Таблица 5.1.5.-III. - Дисперсионный анализ

Источник вариации	Степени свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F-отношение	Вероятность
Непараллельность	1	1453,5	1453,5	1,064	0,311
Дни × Препараты	1	31,6	31,6	0,023	0,880
Дни × Регрессия	1	50,8	50,8	0,037	0,849
Остаточная погрешность между группами кроликов	28	38258,8	1366,4		
Кролики	31	39794,7	1283,7		
Препараты	1	0,14	0,14	0,001	0,975
Регрессия	1	8859,5	8859,5	64,532	0,000
Дни	1	478,5	478,5	3,485	0,072
Дни × Непараллельность	1	446,3	446,3	3,251	0,082
Остаточная вариация между кроликами одной группы	28	3844,1	137,3		
Общая вариация	63	53423,2			

Дисперсионный анализ подтвердил, что полученные данные удовлетворяют необходимым условиям достоверности результатов определения активности инсулина: высокая статистическая значимость линейной регрессии, отсутствие статистически значимых отклонений от параллельности и незначимость всех трех коэффициентов взаимодействия.

Используя формулы, приведенные в разделе 3.2.5, были получены следующие результаты:

- общий угловой коэффициент:

$$b = \frac{32 \times (-16,53 - 7)}{\ln 2 \times 16 \times 2} = -33,95$$

- натуральный логарифм отношения активностей:

$$M'_T = \frac{169,13 - 169,31}{2 \times (-33,95)} = 0,00276$$

$$C = \frac{8859,5}{8859,5 - 137,3 \times 2,048^2} = 1,0695$$

$$V = \frac{8859,5}{(-33,95)^2 \times 2 \times 16} = 0,2402$$

- натуральный логарифм доверительного интервала:

$$1,0695 \times 0,00276 \pm \sqrt{0,0695 \times (1,0695 \times 0,00276^2 + 2 \times 0,2402)} = 0,00295 \pm 0,18279$$

Вычислив антилогарифм, получили отношение активностей, равное 1,003 при 95 % доверительном интервале от 0,835 до 1,204. Умножив на  $A_T = 40$ , определили активность 40,1 ЕД/мл при 95 % доверительном интервале от 33,4 до 48,2 ЕД/мл.

## 5.2. МОДЕЛЬ УГЛОВЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ

### 5.2.1. ПЛАН ПОЛНОЙ РАНДОМИЗАЦИИ (0,3,3)

Количественное определение активности фактора VIII.

Предположим, в лаборатории выполняют количественное определение активности фактора VIII в препаратах по образованию окрашенного продукта. Предположим также, что лаборатория не имеет опыта в проведении количественного определения подобного рода, но тем не менее попыталась выполнить эту

методику. Готовят по три эквивалентных разведения для стандартного и испытуемого препаратов. Дополнительно готовят контрольный раствор, хотя и не ожидается наличия линейной зависимости эффекта от дозы в области малых доз. Число повторностей для каждого из разведений равно восьми, что несколько больше, чем требуется при выполнении повседневного количественного определения.

Графическое представление данных четко показывает отсутствие зависимости результата от дозы в области малых доз. На этом основании результаты, полученные при анализе контрольного раствора, не будут использоваться при расчетах (для обоснования данного решения, безусловно, нужно будет провести дополнительные определения).

Используя формулы, приведенные в Таблицах 3.3.3.1.-I и 3.3.3.1.-II, получаем следующие результаты:

$$\begin{aligned} P_S &= 0,6524 & P_T &= 0,5651 \\ L_S &= 1,4693 & L_T &= 1,2656 \\ a_S &= 0,318 & a_T &= 0,318 \\ b_S &= 0,329 & b_T &= 0,271 \\ G_S &= 0,1554 & G_T &= 0,1156 \\ J_S &= 4,17 \cdot 10^{-8} & J_T &= 2,84 \cdot 10^{-6} \end{aligned}$$

и

$$H_I = 0,09524 \quad a' = 0,05298 \quad K = 1,9764$$

Далее выполняют дисперсионный анализ по формулам, приведенным в Таблицах 3.3.3.1.-III и 3.3.3.1.-IV.

Высокая статистическая значимость регрессии и отсутствие значимых отклонений от линейности и точки пересечения с осью ординат, показывают достоверность данных для последующего расчета активности.

Угловой коэффициент стандартного препарата:

$$b'_S = \frac{6 \times 1,469 - 36 \times 0,0530}{84} = 0,0822$$

Угловой коэффициент испытуемого препарата:

$$b'_T = \frac{6 \times 1,266 - 36 \times 0,0530}{84} = 0,0677$$

По формуле 3.3.5.1.-3 получаем:

$$R = \frac{0,0677}{0,0822} = 0,823$$

$$C = \frac{0,0822^2}{0,0822^2 - 3,86 \cdot 10^{-6} \times 2,018^2 \times 0,0357} = 1,000083$$

$$K' = 0,000083 \times 0,75 = 0,000062$$

95 % границы доверительного интервала равны:

$$0,823 \pm \sqrt{0,000083 \times 1,678 + 0,000062 \times (-1,646)} = 0,823 \pm 0,006$$

Таким образом, рассчитанная активность равна 0,823 с 95 % доверительным интервалом от 0,817 до 0,829.

Таблица 5.2.1.-I – Показатели оптической плотности

Концентрация	Контрольный раствор <i>B</i>	Стандартный препарат <i>S</i> (в МЕ/мл)			Испытуемый препарат <i>T</i> (в МЕ/мл)		
		<i>S</i> <sub>1</sub> 0,01	<i>S</i> <sub>2</sub> 0,02	<i>S</i> <sub>3</sub> 0,03	<i>T</i> <sub>1</sub> 0,01	<i>T</i> <sub>2</sub> 0,02	<i>T</i> <sub>3</sub> 0,03
	0,022	0,133	0,215	0,299	0,120	0,188	0,254
	0,024	0,133	0,215	0,299	0,119	0,188	0,253
	0,024	0,131	0,216	0,299	0,118	0,190	0,255
	0,026	0,136	0,218	0,297	0,120	0,190	0,258
	0,023	0,137	0,220	0,297	0,120	0,190	0,257
	0,022	0,136	0,220	0,305	0,121	0,191	0,257
	0,022	0,138	0,219	0,299	0,121	0,191	0,255
	0,023	0,137	0,218	0,302	0,121	0,190	0,254
Среднее	0,0235	0,1351	0,2176	0,2996	0,1200	0,1898	0,2554

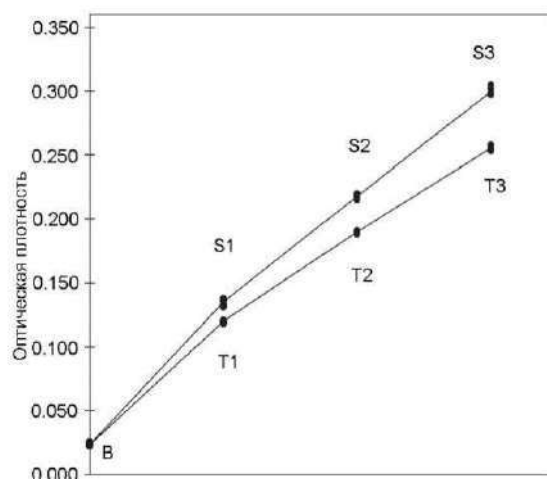


Рисунок 5.2.1.-I.

Таблица 5.2.1.-II – Дисперсионный анализ

Источник вариации	Степень свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F-отношение	Вероятность
Линейная регрессия	2	0,1917	0,0958	24850	0,000
Точки пересечения	1	$3 \cdot 10^{-9}$	$3 \cdot 10^{-9}$	$7 \cdot 10^{-4}$	0,978
Нелинейность	2	$2 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	2,984	0,061
Группы (разведения)	5	0,1917			
Остаточная вариация	42	$1,65 \cdot 10^{-4}$	$3,86 \cdot 10^{-6}$		
Общая вариация	47	0,1919			

## 5.2.2. ПЛАН ПОЛНОЙ РАНДОМИЗАЦИИ (0,4,4,4)

Количественное определение биологической активности вакцины для профилактики гриппа *in-vitro*

Содержание антигена гемагглютинина (НА) в двух вакцинах для профилактики гриппа определяли методом радиальной иммунодиффузии. На этикетках обеих вакцин была указана активность 15 мкг НА в одной дозе, что эквивалентно содержанию 30 мкг НА/мл. Стандартный препарат имел аттестованную активность 39 мкг НА/мл.

Испытание проводили с использованием в двух повторностях четырех концентраций стандартной и испытуемой вакцин, рассчитанных исходя из аттестованной и обозначенной на этикетке активностей. После установления равновесия между внутренним и внешним реаген-

тами, измерялась площадь кольцевых зон преципитации. Результаты приведены в Таблице 5.2.2.-I.

Таблице 5.2.2.-I. - Площадь кольцевых зон преципитации (мм<sup>2</sup>)

Концентрация (мкг/мл)	Стандартный препарат S		Испытуемый препарат T		Испытуемый препарат U	
	I	II	I	II	I	II
7,5	18,0	18,0	15,1	16,8	15,4	15,7
15,0	22,8	24,5	23,1	24,2	20,2	18,6
22,5	30,4	30,4	28,9	27,4	24,2	23,1
30,0	35,7	36,6	34,4	37,8	27,4	27,0

Графическое представление данных не выявило никаких необычных отклонений (см. Рисунок 5.2.2.-I).

Используя формулы, приведенные в Таблицах 3.3.3.1-I и 3.3.3.1.-II, получены следующие результаты:

$$\begin{aligned}
 P_S &= 108,2 & P_T &= 103,85 & P_U &= 85,8 \\
 L_S &= 301,1 & L_T &= 292,1 & L_U &= 234,1 \\
 a_S &= 141,0 & a_T &= 116,7 & a_U &= 139,8 \\
 b_S &= 61,2 & b_T &= 64,95 & b_U &= 39,2 \\
 G_S &= 3114,3 & G_T &= 2909,4 & G_U &= 1917,3 \\
 J_S &= 0,223 & J_T &= 2,227 & J_U &= 0,083
 \end{aligned}$$

и

$$H_I = 0,0093 \quad a' = 11,04 \quad K = 14785,8$$

Далее был выполнен дисперсионный анализ по формулам, приведенным в Таблицах 3.3.3.1.-III и 3.3.3.1.-IV. Результаты представлены в Таблице 5.2.2.-II.

Высокая статистическая значимость регрессии и отсутствие значимых отклонений от линейности и точки пересечения свидетельствуют о достоверности полученных результатов и возможности расчета активности.

Угловой коэффициент стандартного препарата:

$$b'_S = \frac{6 \times 301,1 - 60 \times 11,04}{110} = 6,356$$

Угловой коэффициент испытуемого препарата T:

$$b'_T = \frac{6 \times 292,1 - 60 \times 11,04}{180} = 6,056$$

Угловой коэффициент испытуемого препарата U:

$$b'_U = \frac{6 \times 234,1 - 60 \times 11,04}{180} = 4,123$$

В результате были получены следующие отношения активностей:  $6,056/6,356 = 0,953$  для вакцины T и  $4,123/6,356 = 0,649$  для вакцины U.

$$C = \frac{6,356^2}{6,356^2 - 1,068 \times 2,179^2 \times 0,0444} = 1,0056$$

$$K' = 0,0056 \times 0,625 = 0,0035$$

Доверительные интервалы рассчитывали по формуле 3.3.5.1.-4.

Для вакцины T:

$$\begin{aligned}
 0,955 \pm \sqrt{0,0056 \times 1,191 + 0,0035 \times (-1,913)} \\
 = 0,955 \pm 0,063
 \end{aligned}$$

Для вакцины U:

$$\begin{aligned}
 0,649 \pm \sqrt{0,0056 \times 1,423 + 0,0035 \times (-1,301)} \\
 = 0,649 \pm 0,058
 \end{aligned}$$

Содержание НА в мкг в 1 дозе вакцины находят путем умножения отношения активностей и границ доверительных интервалов на предполагаемое содержание НА (15 мкг/доза). Результаты приведены в Таблице 5.2.2.-III

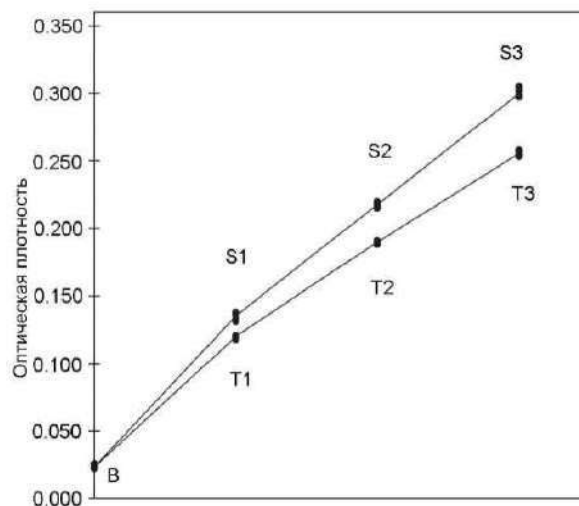


Рисунок 5.2.2.-I

Таблица 5.2.2.-II.-Дисперсионный анализ

Источник вариации	Степень свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F-отношение	Вероятность
Линейная регрессия	3	1087,7	362,6	339,5	0,000
Точки пересечения	2	3,474	1,737	1,626	0,237
Нелинейность	6	5,066	0,844	0,791	0,594
Уровни воздействия (группы)	11	1096,2			
Остаточная вариация	12	12,815	1,068		
Общая вариация	23	1109,0			

Таблица 5.2.2.-III. – Оценка содержания НА (мкг/доза)

	Нижняя граница	Вычисленное значение	Верхняя граница
Вакцина T	13,4	14,3	15,3
Вакцина U	8,9	9,7	10,6

### 5.3. КВАНТОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ

#### 5.3.1. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИТ-АНАЛИЗА ПРИ СРАВНЕНИИ ИСПЫТУЕМОГО ПРЕПАРАТА СО СТАНДАРТОМ

Количественное определение биологической активности вакцины для профилактики дифтерии in-vivo

Количественное определение вакцины для профилактики дифтерии (предполагаемая активность 140 МЕ/флакон) проводят в сравнении со стандартным препаратом (аттестованная активность 132 МЕ/флакон).

На основании этих данных готовятся эквивалентные дозы и вводят случайным образом группам морских свинок. Через определенный период животным вводили дифтерийный токсин, вызывающий гибель животных. Подсчитывают число выживших свинок. Полученные результаты приведены в Таблице 5.3.1.-I.

Таблица 5.3.1.-I. – Первичные необработанные данные, полученные при количественном определении активности вакцины для профилактики дифтерии методом летальной пробы у морских свинок

Стандартный препарат (S) Аттестованная активность 132 МЕ/флакон			Испытуемый препарат (T) Предполагаемая активность 140 МЕ/флакон		
Доза (МЕ/м)	Число зараженных животных	Число выживших животных	Доза (МЕ/мл)	Число зараженных животных	Число выживших животных
1,0	12	0	1,0	11	0
1,6	12	3	1,6	12	4
2,5	12	6	2,5	11	8
4,0	11	10	4,0	11	10

Затем результаты наблюдений переносили в первую рабочую таблицу, остальные ее столбцы заполняли в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе 4.2.1. В Таблице 5.3.1.-II. приведены результаты первого цикла процедуры итерационного анализа.

Далее суммировали данные последних шести столбцов для каждого из препаратов, результаты заносили во вторую рабочую таблицу (см. Таблицу 5.3.1.-III.).

Остальные столбцы заполняли данными, полученными при расчетах по формулам 4.2.1.-4.-4.2.1.-10. В результате получили значение общего углового коэффициента  $b$ , равное 1,655.

Далее значения  $Y$  первой рабочей таблицы заменяют значениями  $a+bx$  и выполняют второй цикл (см. Таблицу 5.3.1.-IV.).

Циклы повторяли до тех пор, пока разница между результатами двух последовательных циклов не станет

достаточно маленькой. В результате получают вторую рабочую таблицу, представленную как таблица 5.3.1.-V. Проверку линейности проводили, как описано в разделе 4.2.2. Значение  $\chi^2$  для 4 степеней свободы равно  $0,851+1,070=1,921$ , чему соответствует значение  $p=0,750$ , которое не является статистически значимым.

Поскольку отклонение от линейности не является статистически значимым, проверку отклонения от параллельности можно выполнить, как описано в том же разделе. Значение  $\chi^2$  для 1 степени свободы было равно:

$$(16,71 + 17,27) - \frac{14,15^2}{5,89} = 0,001$$

чему соответствует значение  $p = 0,974$ , которое также не является статистически значимым.

Теперь натуральный логарифм отношения активностей может быть рассчитан как описано в разделе 4.2.3.

$$M'_T = \frac{-1,721 - (-2,050)}{2,401} = 0,137$$

Далее:

$$C = \frac{2,401^2 \times 5,893}{2,401^2 \times 5,893 - 1^2 \times 1,960^2} = 1,127$$

$$V = \frac{1}{18,37} + \frac{1}{17,96} = 0,110$$

Натуральный логарифм границ доверительного интервала:

$$0,155 - 0,013 \pm \sqrt{0,127 \times (0,649 + 1,127 \times 0,036^2)} = 0,142 \pm 0,288$$

Таблица 5.3.1.-II. – Первая рабочая таблица для первого цикла итерации

Вакцина	Доза	$n$	$r$	$x$	$p$	$Y$	$\Phi$	$Z$	$y$	$w$	$wx$	$wy$	$wx^2$	$wy^2$	$wxy$
S	1,0	12	0	0,000	0,000	0	0,5	0,399	-1,253	7,64	0,00	-9,57	0,00	12,0	0,00
	1,6	12	3	0,470	0,250	0	0,5	0,399	-0,627	7,64	3,59	-4,79	1,69	3,00	-2,25
	2,5	12	6	0,916	0,500	0	0,5	0,399	0,000	7,64	7,00	0,00	6,41	0,00	0,00
	4,0	11	10	1,386	0,909	0	0,5	0,399	1,025	7,00	9,71	7,18	13,46	7,36	9,95
T	1,0	11	0	0,000	0,000	0	0,5	0,399	-1,253	7,00	0,00	-8,78	0,00	11,00	0,00
	1,6	12	4	0,470	0,333	0	0,5	0,399	-0,418	7,64	3,59	-3,19	1,69	1,33	-1,50
	2,5	11	8	0,916	0,727	0	0,5	0,399	0,570	7,00	6,42	3,99	5,88	2,27	3,66
	4,0	11	10	1,386	0,909	0	0,5	0,399	1,025	7,00	9,71	7,18	13,46	7,36	9,95

Таблица 5.3.1.-III. – Вторая рабочая таблица для первого цикла итерации

Вакцина	$\sum w$	$\sum wx$	$\sum wy$	$\sum wx^2$	$\sum wy^2$	$\sum wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
S	29,92	20,30	-7,18	21,56	22,36	7,70	7,79	12,58	20,64	0,68	-0,24	-1,36
T	28,65	19,72	-0,80	21,03	21,97	12,11	7,46	12,66	21,95	0,69	-0,03	-1,17

Таблица 5.3.1.-IV. – Первая рабочая таблица для второго цикла итерации

Вакцина	Доза	n	r	x	p	Y	Φ	Z	y	w	wx	wy	wx <sup>2</sup>	wy <sup>2</sup>	wxy
S	1,0	12	0	0,000	0,000	-1,36	0,086	0,158	-1,911	3,77	0,00	-7,21	0,00	13,79	0,00
	1,6	12	3	0,470	0,250	-0,58	0,279	0,336	-0,672	6,74	3,17	-4,53	1,49	3,04	-2,13
	2,5	12	6	0,916	0,500	0,15	0,561	0,394	-0,001	7,57	6,94	-0,01	6,36	0,00	-0,01
	4,0	11	10	1,386	0,909	0,93	0,824	0,258	1,260	5,07	7,03	6,39	9,75	8,05	8,86
T	1,0	11	0	0,000	0,000	-1,17	0,122	0,202	-1,769	4,20	0,00	-7,43	0,00	13,14	0,00
	1,6	12	4	0,470	0,333	-0,39	0,349	0,370	-0,430	7,23	3,40	-3,11	1,60	1,34	-1,46
	2,5	11	8	0,916	0,727	0,35	0,637	0,375	0,591	6,70	6,14	3,96	5,62	2,34	3,63
	4,0	11	10	1,386	0,909	1,13	0,870	0,211	1,311	4,35	6,03	5,70	8,36	7,48	7,90

Таблица 5.3.1.-V. – Вторая рабочая таблица для второго цикла итерации

Вакцина	$\sum w$	$\sum wx$	$\sum wy$	$\sum wx^2$	$\sum wy^2$	$\sum wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
S	18,37	14,80	-2,14	14,85	17,81	5,28	2,93	7,00	17,56	0,81	-0,12	-2,05
T	17,96	12,64	-0,55	11,86	18,35	6,76	2,96	7,15	18,34	0,70	-0,03	-1,72

Вычислив антилогарифм и умножив полученное значение на предполагаемую активность 140 МЕ/флакон, получают значение активности 160,6 МЕ/флакон и 95 % доверительный интервал от 121,0 до 215,2 МЕ/ флакон.

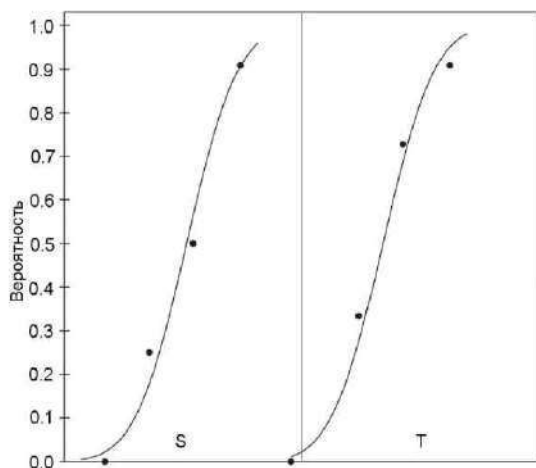


Рисунок -5.3.1.I.

### 5.3.2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛОГИТ-АНАЛИЗА И ДРУГИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА СРАВНЕНИЯ ИСПЫТУЕМОГО ПРЕПАРАТА СО СТАНДАРТНЫМ ПРЕПАРАТОМ

В данном разделе описаны результаты обработки данных, приведенных в разделе 5.3.1, логит-анализом и другими «классическими» методами данного типа. Приводимый материал следует рассматривать как пример, а не в качестве альтернативного пробит-анализу метод. Другая форма кривой может быть принята только в том случае, если необходимость замены подтверждается экспериментальными данными или теоретическими расчетами (см. Таблицу 5.3.2.-I).

Таблица 5.3.2.-I. – Результаты, полученные при использовании альтернативных методов анализа

	Логит	Гомпнит	Угловой <sup>(°)</sup>
Φ	$\frac{1}{1 + e^{-Y}}$	$1 - e^{-e^Y}$	$\frac{1}{2} \sin Y + \frac{1}{2}$
Z	$\frac{e^{-Y}}{(1 + e^{-Y})^2}$	$e^{Y-e^Y}$	$\frac{1}{2} \cos Y$
Угол наклона b	4,101	2,590	1,717
χ <sup>2</sup> линейность	2,15	3,56	1,50
χ <sup>2</sup> параллельность	0,0066	0,168	0,0010
Активность	162,9	158,3	155,8
Нижний предел	121,1	118,7	122,6
Верхний предел	221,1	213,3	200,7

$$* \begin{cases} \text{Если } Y - \frac{1}{2}\pi, \text{ то } \Phi = 0 \text{ и } Z = 0 \\ \text{Если } Y \frac{1}{2}\pi, \text{ то } \Phi = 1 \text{ и } Z = 0 \end{cases}$$

### 5.3.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ED<sub>50</sub> ВЕЩЕСТВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОБИТ-АНАЛИЗА

Количественное определение *in vitro* активности вакцины для профилактики полиомиелита для приема внутрь

В количественного определения ED<sub>50</sub> вакцины для профилактики полиомиелита методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) использовано 10 различных разведений (в 8 повторностях) по 50 мкл исходной вакцины. Полученные результаты приведены в Таблице 5.3.3.-I.

Полученные результаты переносят в первую рабочую таблицу, а остальные ее столбцы заполняют, как описано в разделе 4.2.1. В Таблице 5.3.3.-II приведены результаты первого цикла процедуры итерации.

Таблица 5.3.3.-I. - Разведения ( $10^x$  мкл исходной вакцины)

-3,5	-4,0	-4,5	-5,0	-5,5	-6,0	-6,5	-7,0	-7,5	-8,0
+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
+	+	+	+	-	+	-	-	-	-

Затем данные 6 последних столбцов суммируют для каждого из препаратов, и результаты заносят во вторую рабочую таблицу (см. Таблицу 5.3.3.-III). Остальные столбцы заполняют данными, рассчитанными по формулам 4.2.1.-4 – 4.2.1.-10. В результате получают общий угловой коэффициент  $b$ , равный - 0,295.

Далее значения  $Y$  первой рабочей таблицы заменяют на значения  $a+bx$  и выполняют второй цикл итерации. Циклы повторяют до тех пор, пока разница между результатами двух последовательных циклов не станет достаточно маленькой. В результате получают вторую рабочую таблицу (Таблица 5.3.3.-IV).

Проверку линейности проводят, как описано в разделе 4.2.2. Значение  $\chi^2$  для 8 степеней свободы равно 2,711, чему соответствует  $p = 0,951$ , которое не является статистически значимым.

Оценка отношения активностей может быть проведена, как описано в разделе 4.5.

$$M'_T = \frac{-(-7,931)}{-0,646} = -12,273$$

Далее:

$$C = \frac{(-0,646)^2 \times 55,883}{(-0,646)^2 \times 55,883 - 1^2 \times 1,960^2} = 1,197$$

$$V = \frac{1}{19,39} = 0,052$$

Натуральный логарифм границ доверительного интервала равен:

$$-14,692 - (-2,420) \pm \sqrt{0,197 \times (2,882 + 1,197 \times 0,009^2)} = -12,272 \pm 0,754$$

Эта оценка все еще выражена в виде  $\ln$  (разведения). Для получения значения активности в  $\ln(ED_{50})/\text{мл}$  результаты преобразуют в:

$$-M'_T + \ln\left(\frac{1000}{50}\right)$$

Поскольку активность такого типа вакцин обычно выражают с использованием десятичного логарифма  $\log_{10}(ED_{50})/\text{мл}$ , полученный результат следует разделить на  $\ln(10)$ . В результате получают значение активности 6,63  $\log_{10}(ED_{50})/\text{мл}$  при 95 % доверительном интервале 6,30-6,96  $\log_{10}(ED_{50})/\text{мл}$ .

Таблица 5.3.3.-II. – Первая рабочая таблица для первого цикла итерации

Вак-цина	Доза	$n$	$r$	$x$	$p$	$Y$	$\Phi$	$Z$	$y$	$w$	$wx$	$wy$	$wx^2$	$wy^2$	$wxy$
T	$10^{-3,5}$	8	0	-8,06	0,000	0,00	0,5	0,399	-1,253	5,09	-41,04	-6,38	330,8	8,00	51,4
	$10^{-4,0}$	8	0	-9,21	0,000	0,00	0,5	0,399	-1,253	5,09	-46,91	-6,38	432,0	8,00	58,8
	$10^{-4,5}$	8	1	-10,36	0,125	0,00	0,5	0,399	-0,940	5,09	-52,77	-4,79	546,8	4,50	49,6
	$10^{-5,0}$	8	2	-11,51	0,250	0,00	0,5	0,399	-0,627	5,09	-58,63	-3,19	675,1	2,00	36,7
	$10^{-5,5}$	8	6	-12,66	0,750	0,00	0,5	0,399	0,627	5,09	-64,50	3,19	816,8	2,00	-40,4
	$10^{-6,0}$	8	7	-13,82	0,875	0,00	0,5	0,399	0,940	5,09	-70,36	4,79	972,1	4,50	-66,1
	$10^{-6,5}$	8	7	-14,97	0,875	0,00	0,5	0,399	0,940	5,09	-76,23	4,79	1140,8	4,50	-71,7
	$10^{-7,0}$	8	8	-16,12	1,000	0,00	0,5	0,399	1,253	5,09	-82,09	6,38	1323,1	8,00	-102,9
	$10^{-7,5}$	8	8	-17,27	1,000	0,00	0,5	0,399	1,253	5,09	-87,95	6,38	1518,9	8,00	-110,2
	$10^{-8,0}$	8	8	-18,42	1,000	0,00	0,5	0,399	1,253	5,09	-93,82	6,38	1728,2	8,00	-117,6

Таблица 5.3.3.-III. – Вторая рабочая таблица для первого цикла

Вак-цина	$\sum w$	$\sum wx$	$\sum wy$	$\sum wx^2$	$\sum wy^2$	$\sum wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
T	50,93	-674,3	11,17	9484,6	57,50	-312,32	556,92	-164,43	55,05	-13,24	0,219	-3,690

Таблица 5.3.3.-IV. – Вторая рабочая таблица после проведения достаточного числа итерационных циклов

Вак-цина	$\sum w$	$\sum wx$	$\sum wy$	$\sum wx^2$	$\sum wy^2$	$\sum wxy$	$S_{xx}$	$S_{xy}$	$S_{yy}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$a$
T	19,39	-238,2	0,11	2981,1	26,05	-37,45	55,88	-36,11	26,05	-12,28	0,006	-7,931

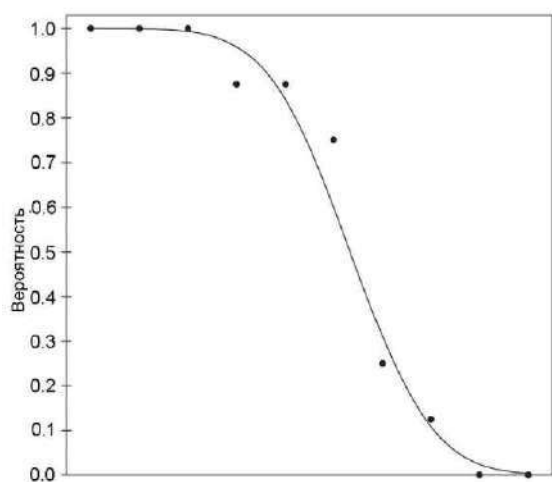


Рисунок 5.3.3.-I

#### 5.4. ВЫТЯНУТЫЕ СИГМОВИДНЫЕ КРИВЫЕ «ДОЗА-ЭФФЕКТ»

##### 5.4.1. АНАЛИЗ ЧЕТЫРЕХ-ПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ КРИВОЙ

*Серологическое количественное определение противостолбнячной сыворотки.*

Как уже было указано в разделе 3.4, этот пример представлен только в качестве упражнения для «возможного» способа анализа полученных данных, но не как «единственный» или «наиболее приемлемый» способ. Литературные источники предлагают много других подходов и они в большинстве случаев не приводят к неприемлемой разнице в конечных результатах. Короткое обсуждение альтернативных способов анализа данных и других статистических решений приведены в разделе 7.5.

С помощью твердофазного иммуоферментного анализа (ELISA) проведено количественное определение антисыворотки, полученной от морских свинок, в сравнении со стандартной сывороткой (0,4 МЕ/мл). Для каждой сыворотки готовили десять двукратных разведений и вносили в лунки 96-луночного планшета. Число повторностей для каждого разведения равно двум. Наблюдаемый эффект представлен в Таблице 5.4.1.-I.

Таблица 5.4.1.-I. – Наблюдаемые эффекты

Стандартный препарат S			Испытуемый препарат T		
Разведение	1	2	Разведение	1	2
1/10	2,912	2,917	1/10	3,017	2,987
1/20	2,579	2,654	1/20	2,801	2,808
1/40	2,130	2,212	1/40	2,401	2,450
1/80	1,651	1,638	1/80	1,918	1,963
1/160	1,073	0,973	1/160	1,364	1,299
1/320	0,585	0,666	1/320	0,861	0,854
1/640	0,463	0,356	1/640	0,497	0,496
1/1280	0,266	0,234	1/1280	0,340	0,344
1/2560	0,228	0,197	1/2560	0,242	0,217
1/5120	0,191	0,215	1/5120	0,178	0,215

Данный пример приводится с таким допущением, что лаборатория, в которой проводится исследование, имеет документальное подтверждение выполнения условий от 1 до 3 (см. раздел 3.1.1), полученное в ходе разработки методики для проведения повседневного выполнения. Кроме того, лаборатория также должна иметь документальное подтверждение того, что верхние и нижние пределы при оценке активности испытуемого препарата совпадают с пределами стандартного препарата.

Графическое представление результатов не выявило каких-либо необычных закономерностей расположения данных. Для приведения полученных данных в соответствие логистической функции использовали подходящую компьютерную программу, используя гипотезу о том, что остаточная погрешность является независимой и ее распределение является нормальным случайным распределением. В таком случае три параметра ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\delta$ ) должны быть описаны с применением общего углового коэффициента и общих верхней и нижней асимптот. Для описания горизонтального расположения двух кривых требуется два дополнительных параметра ( $\gamma_S$  и  $\gamma_T$ ).

Далее представлены параметры, полученные с помощью упомянутой компьютерной программы:

$$\alpha = 3,196 \quad \gamma_S = -4,307$$

$$\beta = 1,125 \quad \gamma_T = -4,684$$

$$\delta = 0,145$$

Кроме того, остаточная вариация ( $S^2$ ) равна 0,001429 при 20 степенях свободы (внутригрупповая вариация).

Для расчета доверительного интервала, а также для проверки на параллельность и линейность, наблюдаемые эффекты ( $u$ ) были подвергнуты линейному преобразованию и затем введены в компьютер для анализа методом взвешенных параллельных линий. Эта методика очень похожа на методику пробит-анализа, которая приведена в разделе 4.2, со следующими изменениями:

$$Y = \beta(x - \gamma) \quad y = Y + \frac{\left(\frac{u - \delta}{a - \delta}\right) - \Phi}{Z}$$

$$\Phi = \frac{1}{1 + e^{-Y}} \quad w = \frac{Z^2(a - \delta)^2}{S^2}$$

$$Z = \frac{e^{-Y}}{(1 + e^{-Y})^2}$$

Результаты взвешенного дисперсионного анализа эффектов ( $y$ ), преобразованных с учетом их веса ( $x$ ), приведены в Таблице 5.4.1.-II.

Таблица 5.4.1.-II. – Взвешенный дисперсионный анализ

Источник вариации	Степени свободы	$\chi^2$	Вероятность
Препараты	1	0,529653	0,467
Линейная регрессия	1	6599,51	0,000
Непараллельность	1	0,0458738	0,830
Нелинейность	16	8,89337	0,918
Уровни воздействия (группы)	19	6608,98	0,000
Остаточная вариация	20	20,0000	
Общая вариация	39	6628,98	

Отсутствие значимых статистических отклонений от параллельности и линейности подтверждают, что результаты количественного определения пригодны для расчета активности. Если условие соответствия верхней и нижней асимптоты не было выполнено, не следует ожидать статистически значимых отклонений от линейности и/или параллельности, ввиду того, что проверка линейности и параллельности подтверждают пригодность экспериментальных данных предлагаемой модели четырех-параметрической логистической кривой. Остаточная погрешность в данном дисперсионном анализе всегда будет равна 1, как результат произведенных преобразований. Однако можно рассчитать фактор неоднородности (по аналогии с пробит-моделью).

Относительная активность испытуемого препарата представляет собой антилогарифм  $\gamma_S - \gamma_T$ . Умножив рассчитанную активность испытуемого препарата на активность стандартного препарата, получают оценку активности, равную  $1,459 \times 0,4 = 0,584$  МЕ/мл. Применяв формулу 4.2.3.-2, вычисляют 95 % доверительный интервал от 0,557 до 0,612 МЕ/мл.

## 6. ОБЪЕДИНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

### 6.1. ВВЕДЕНИЕ

Для соответствия требованиям Фармакопеи, часто необходимо выполнение нескольких количественных определений и объединение полученных результатов. В связи с этим возникает вопрос, в каких случаях возможно объединение результатов и каким образом это осуществляется.

Два количественных определения могут быть рассмотрены как действительно независимые, если выполнение любого из них не влияет на вероятности появления возможных результатов другого. Это означает, что случайные ошибки всех существенных факторов, которые могут повлиять на результат в ходе выполнения одного количественного определения (например, разведения стандартного и испытуемого препаратов, чувствительность биологических индикаторов), не зависят от соответствующих случайных ошибок этих факторов в ходе выполнения другого количественного определения. Таким образом, количественные определения, которые проводятся в последующие дни с использованием исходных и сохраненных разведений стандартного препарата, не являются независимыми.

Существует несколько методов объединения результатов независимых количественных определений и наиболее приемлемый из них с теоретической точки зрения является довольно сложным при практическом использовании. Ниже описаны три простых метода аппроксимации; однако могут использоваться и другие методы, если выполнены необходимые условия объединения результатов.

Если данные количественного определения основываются на использовании модели параллельных линий или модели пробит-анализа, полученные значения активностей перед объединением необходимо представить в логарифмическом виде; значения активностей, полученные при использовании модели угловых коэффициентов, объединяют без преобразований.

Поскольку ранее упомянутые модели используют чаще, чем модель угловых коэффициентов, в данном разделе в формулах используется символ  $M$ , обознача-

ющий натуральный логарифм отношения активностей. Подставляя вместо  $M$  отношения угловых коэффициентов  $R$ , можно применять те же формулы для расчета активностей при использовании модели угловых коэффициентов. Перед объединением значения активностей всех исследованных препаратов должны быть скорректированы по отношению к установленной активности.

### 6.2. ВЗВЕШЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Данный метод может быть использован только в том случае, если выполняются следующие условия:

- 1) значения активностей полученных в ходе независимых количественных определений;
- 2) для каждого из количественных определений значение  $S$  близко к 1 (другими словами, меньше чем 1,1);
- 3) число степеней свободы конкретных остаточных погрешностей не меньше 6, но желательно, чтобы оно было больше 15;
- 4) индивидуальные значения активностей образуют однородное множество (см. раздел 6.2.2).

Если эти условия не выполняются, метод взвешенного объединения результатов нельзя использовать. В этом случае для нахождения наилучшей оценки средней активности, которая затем будет применяться в последующих количественных определениях в качестве предполагаемой активности, может использоваться метод, описанный в разделе 6.3.

#### 6.2.1. РАСЧЕТ ВЕСОВЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ

Предположим, что проведено  $n'$  количественных определений, в ходе которых получено  $n'$  значений  $M$  с соответствующими доверительными интервалами. Для каждого количественного определения рассчитывается логарифмический доверительный интервал  $L$  путем вычитания нижнего значения из верхнего. Вес  $W$  для каждого значения  $M$  вычисляют по формуле 6.2.1.-1, где  $t$  имеет то же значение, что используется при расчете доверительных интервалов.

$$W = \frac{4t^2}{L^2} \quad (6.2.1.-1)$$

#### 6.2.2. ОДНОРОДНОСТЬ ОЦЕНОК АКТИВНОСТИ

Однородность оценок активностей определяют следующим образом. Отклонение каждого из значений  $M$  от взвешенного среднего возводят в квадрат, умножают на соответствующий вес и суммируют по всем количественным определениям. В результате получают статистический ряд, приблизительно распределенный как  $\chi^2$  (см. Таблицу 8.3) и который может использоваться для оценки однородности множества натуральных логарифмов оценок активностей:

$$\chi^2 \approx \sum_{n'} W (M - \bar{M})^2, \text{ где } \bar{M} = \frac{\sum WM}{\sum W} \quad (6.2.2.-1)$$

Если рассчитанное значение  $\chi^2$  меньше табличного значения для  $(n'-1)$  степеней свободы, то активности однородны и среднее значение активности, а также доверительные интервалы, рассчитанные при помощи



метода, описанного в разделе 6.2.3, будут обоснованными.

Если рассчитанное значение статистического ряда больше табличного, активности неоднородны. Это означает, что отклонение между индивидуальными оценками  $M$  больше, чем можно было бы ожидать, исходя из оценок границ доверительных интервалов. То есть, между количественными определениями существует значительная вариабельность. В этом случае условие 4 не выполняется и формулы, приведенные в разделе 6.2.3 не применимы. Вместо них могут быть использованы формулы, приведенные в разделе 6.2.4

### 6.2.3. РАСЧЕТ ВЗВЕШЕННОГО СРЕДНЕГО И ГРАНИЦ ДОВЕРИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРВАЛОВ

Для каждого количественного определения рассчитывают значения  $WM$ , а их сумму делят на суммарный вес всех количественных определений. В результате получают значение логарифма взвешенной средней активности.

$$\bar{M} = \frac{\sum WM}{\sum W} \quad (6.2.3.-1)$$

Стандартная ошибка натурального логарифма средней активности вычисляется как квадратный корень из величины, обратной суммарному весу:

$$s_{\bar{M}} = \sqrt{\frac{1}{\sum W}} \quad (6.2.3.-2)$$

а приблизительные границы доверительного интервала равны антилогарифмам значения, полученных по формуле.

$$\bar{M} \pm t \times s_{\bar{M}} \quad (6.2.3.-2)$$

где число степеней свободы  $t$  равно сумме величин степеней свободы средних квадратов ошибок отдельных количественных определений.

### 6.2.4. ВЗВЕШЕННОЕ СРЕДНЕЕ И ГРАНИЦЫ ДОВЕРИТЕЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА, ОСНОВАННЫЕ НА ДИСПЕРСИИ МЕЖДУ ИСПЫТАНИЯМИ И ВНУТРИ НИХ

При объединении результатов нескольких повторных количественных определений, величина  $\chi^2$  может быть статистически значимой. В этом случае полученная вариация имеет две компоненты:

- вариация в пределах одного испытания  $s_M^2 = 1/W$
- вариация между испытаниями:

$$s_{\bar{M}}^2 = \frac{\sum (M - \bar{M})^2}{n'(n' - 1)}$$

где  $\bar{M}$  - невзвешенное среднее значение. Первый компонент вариации изменяется от одного количественного определения до другого, тогда как второй компонент является общим для всех  $M$ .

Тогда для каждого значения  $M$  рассчитывают весовой коэффициент:

$$W' = \frac{1}{s_M^2 + s_{\bar{M}}^2}$$

который заменяет значение  $W$  в разделе 6.2.3; при этом  $t$  приблизительно равно 2.

### 6.3. НЕВЗВЕШЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Наиболее простым способом объединения  $n'$  числа оценок для значений  $M$  при  $n'$  количественных определений биологическими методами является вычисление среднего значения и оценка стандартного отклонения по формуле:

$$s_M^2 = \frac{\sum (M - \bar{M})^2}{n'(n' - 1)} \quad (6.3.-1)$$

и границу доверительного интервала:

$$\bar{M} \pm ts_{\bar{M}} \quad (6.3.-2)$$

где  $t$  имеет  $(n' - 1)$  степеней свободы. Число  $n'$  оценок значений  $M$  обычно мало, а значение  $t$  соответственно, довольно велико.

### 6.4. ПРИМЕР ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЗВЕШЕННОЙ СРЕДНЕЙ АКТИВНОСТИ С ДОВЕРИТЕЛЬНЫМ ИНТЕРВАЛОМ

В Таблице 6.4.-I. приведено шесть независимых оценок активности одного и того же препарата, а также их 95 % доверительные интервалы и число степеней свободы для их дисперсий ошибки. Условия 1, 2 и 3, приведенные в разделе 6.2., выполнены. Натуральный логарифм активностей и веса рассчитаны, как описано в разделе 6.2.

Таблица 6.4.-I. Оценки активностей и доверительные интервалы шести независимых количественных определений

Оценка активности (МЕ/флакон)	Нижний предел (МЕ/флакон)	Верхний предел (МЕ/флакон)	Число степеней свободы	Натуральный логарифм активности $M$	Вес $W$
18 367	17 755	19 002	20	9,8183	3777,7
18 003	17 415	18 610	20	9,7983	3951,5
18 064	17 319	18 838	20	9,8017	2462,5
17 832	17 253	18 429	20	9,7887	4003,0
18 635	17 959	19 339	20	9,8328	3175,6
18 269	17 722	18 834	20	9,8130	4699,5

Однородность оценок активностей рассчитывают по формуле 6.2.2.-1, в результате получают значение  $\chi^2$ , равное 4,42 при 5 степенях свободы. Этот результат не является статистически значимым ( $p = 0,49$ ) и следовательно, все условия для применения оценки взвешенной средней активности выполняются.

Взвешенную среднюю активность вычисляют по формуле 6.2.3.-2, в результате получают значение 9,8085.

По формуле 6.2.3.-2 рассчитывают стандартное отклонение, равное 0,00673, а по формуле 6.2.3.-3 вычисляют 95 % доверительный интервал, равный от 9,7951 до 9,8218, где  $t$  имеет 120 степеней свободы.

Вычислив антилогарифм, получают значение активности, равное 18,187 МЕ/флакон при 95 % доверительном интервале от 17,946 до 18,431 МЕ/флакон.

## 7. ДОПОЛНЕНИЯ

Невозможно дать исчерпывающий обзор статистических методов, используемых для анализа результатов, в фармакопейном разделе. Тем не менее, методы, изложенные в данном разделе, удовлетворяют требованиям большинства фармакопейных целей. В данном разделе сделана попытка представить в большей степени краткий обзор альтернативных или более общих методов статистического анализа. Заинтересованные лица могут также обратиться к специальной литературе по этой теме. В случае использования более специализированных методов статистического анализа, следует обратиться за помощью к квалифицированным специалистам.

## 7.1. ОБЩИЕ ЛИНЕЙНЫЕ МОДЕЛИ

Методы, изложенные в данном разделе, могут быть описаны в рамках общих линейных моделей (или обобщенных линейных моделей для того, чтобы включить методы пробит и логит-анализа). Принцип всех методов основан на построении линейной матрицы структуры  $X$  (или матрицы плана), в которой каждая строка представляет результаты наблюдения, а каждый столбец - один из линейных факторов (препарат, блок, столбец, дозу). Например, в случае схемы латинского квадрата, рассмотренной в разделе 5.1.2, такая матрица состояла бы из 36 строк и 13 столбцов. По одному столбцу на каждый из препаратов, один столбец для доз, пять столбцов на каждый из блоков, за исключением первого и пять столбцов для каждой строки, за исключением первой.

Все столбцы, за исключением одного для доз, заполняют 0 или 1 в зависимости от того, связано данное наблюдение с данным фактором или нет. Вектор  $Y$  заполняют результатами наблюдений (преобразованными). Искомые параметры вычисляют по формуле  $(X^T X)^{-1} X^T Y$ , после чего оценка активности  $m$  может быть легко получена, как отношение соответствующих параметров.

Доверительные интервалы рассчитываются на основе теоремы Филлера (Fieller):

$$m_L, m_U = \frac{\left[ m - \frac{g v_{12}}{v_{22}} \pm \frac{t s}{b} \sqrt{v_{11} - 2m v_{12} + m^2 v_{22} - g(v_{11} - \frac{v_{12}^2}{v_{22}})} \right]}{1 - g}$$

где  $g = \frac{t^2 s^2 v_{22}}{b^2}$ ,

а  $v_{11}, v_{22}$  - множители дисперсии знаменателя и числителя, соответственно;  $v_{12}$  - множитель ковариации. Эти множители можно непосредственно вычислить из матрицы  $(X^T X)^{-1}$  или косвенным методом, приняв во внимание, что

$$Var(a_1 - a_2) = Var(a_1) + Var(a_2) - 2Cov(a_1, a_2)$$

$$\text{и } Cov(a_1 - a_2, b) = Cov(a_1, b) - Cov(a_2, b)$$

Полный дисперсионный анализ с полным разделением компонентов немногим более сложен, поскольку он предполагает пересмотр матрицы  $X$ , к которой при этом прибавляются столбцы для ослабления предположений о параллельности и линейности, после чего может быть проверена гипотеза о линейности. В случае количественных определений, основанных на кванто-

ванных эффектах, факторы линейности (отрезки, отсекаемые кривыми на оси ординат  $a_s, a_t$  и т. д., общий угловой коэффициент  $b$ ) находят путем максимизации суммы по группам воздействий препаратов (дозы)  $n \ln \Phi(a_i + bx) + (n - r) \ln(1 - \Phi(a_i + bx))$ , где  $x$  - натуральный логарифм дозы ( $\ln(\text{доза})$ ),  $\Phi$  - определяет форму распределения,  $i \in \{S, T, \dots\}$ .

## 7.2. НЕОДНОРОДНОСТЬ ДИСПЕРСИИ

Проблема неоднородности дисперсии не всегда может быть решена путем простого преобразования эффектов. В этом случае один из возможных способов решения данной проблемы состоит в применении метода взвешенной линейной регрессии. Чтобы получить объективную оценку, веса результатов наблюдений берутся как величины обратно пропорциональные дисперсии ошибок. Так как истинное значение дисперсии ошибок не всегда известно, веса могут подбираться с использованием линейной итеративной процедуры. Однако при расчете доверительных интервалов при этом возникают дополнительные проблемы.

## 7.3. РЕЗКО ВЫДЕЛЯЮЩИЕСЯ ЗНАЧЕНИЯ И РОБАСТНОСТНЫЕ МЕТОДЫ

Недостатком метода наименьших квадратов, описанного в данном разделе, является его довольно высокая чувствительность к резко отклоняющимся от среднего данным. Очевидный выброс может целиком исказить результаты вычислений. Эту проблему часто решают путем исключения выделяющихся значений из набора данных. Такой подход может привести к субъективному исключению данных - не всегда корректному и безопасному. Довольно сложно дать общие рекомендации, касающиеся решения относительно того является ли конкретный результат наблюдения резко выделяющимся или нет и с этим связано появление и развитие ряда робастных методов анализа. Эти методы менее чувствительны к выбросам, за счет того, что результатам, которые в большей мере отличаются от прогнозируемого значения, придается меньший вес. В данном случае возникает ряд новых проблем, связанных с расчетом доверительных интервалов, а так же с определением подходящей функции для минимизации ошибок.

## 7.4. КОРРЕЛИРУЕМЫЕ ОШИБКИ

С практической точки зрения, полная рандомизация не всегда бывает осуществима или в некоторых случаях крайне нежелательна. Поэтому для последовательных доз в пределах серии разведений часто характерна коррелируемая ошибка, которая приводит к чрезмерному сужению доверительных интервалов. Существует несколько методов, которые позволяют оценить такой эффект автокорреляции.

## 7.5. ВЫТЯНУТЫЕ НЕЛИНЕЙНЫЕ КРИВЫЕ ЗАВИСИМОСТИ «ДОЗА-ЭФФЕКТ»

Статистический анализ вытянутых нелинейных кривых зависимости «доза-эффект» приводит к возникновению специальных вопросов, требующих таких решений, для которых необходим профессиональный подход. Некоторые из таких вопросов перечислены ниже.

1) Ранее приведен пример анализа с применением четырех-параметрической логистической функции. Однако для этого случая применимы и модели, которые подчиняются другим функциям, имеющим график сигмоидной формы. Может быть рекомендована, например, модель, включающая дополнительные параметры асимметрии.

2) Неоднородность дисперсии характерна для случая, когда эффект распределяется в широком диапазоне значений. В том случае, если при статистическом анализе неоднородность будет проигнорирована, полученная оценка интерпретированных результатов может быть неправильной и отягощена предвзятостью. Использование взвешенных обратных величин ошибки дисперсии не может быть применено для случая ограниченного числа повторностей в испытании. Для такого случая лучше будет применение функции, описывающей зависимость дисперсии от среднего значения эффекта.

3) Процедура приведения графика зависимости к соответствию статистической модели дает различные оценки, в зависимости от применяемых предположений относительно дисперсии и диапазона значений эффекта.

4) В принципе, эквивалентность нижнего и верхнего пределов эффекта для различных препаратов при количественном определении может быть проверена непосредственно в ходе количественного определения каждой серии. Однако интерпретация результатов этих определений может быть не прямой. Так, например, проверка линейности и параллельности, предпринятая по упрощенной методике анализа (см. пример 5.4.1) включает косвенную оценку эквивалентности и правильности нижнего и верхнего пределов эффекта.

5) Многие методы количественного определения предполагают применение «контрольного опыта», результаты которого предназначаются для определения верхнего и/или нижнего пределов эффекта. Однако значения этих границ могут быть несопоставимы со значениями пределов, определенными в ходе применения статистических моделей, основанных на расширенных нелинейных графиках зависимости «доза-эффект».

6) Упрощенный метод статистического анализа, приведенный, как пример 5.4.1, предусматривает приблизительную оценку доверительного интервала оценки. В этом случае могут применяться другие методы, например, метод интервалов с несогласованными значениями для полностью определенной модели. Так, для типичных результатов количественного определения с эффектами, распространяющимися на весь диапазон значений для каждого испытуемого препарата, все методы анализа дают сходные результаты.

## 7.6. НЕПАРАЛЛЕЛЬНОСТЬ КРИВЫХ ЗАВИСИМОСТИ «ДОЗА-ЭФФЕКТ»

Сходство зависимостей «доза-эффект» является фундаментальным требованием при оценке результатов количественного определения, которые могут рассматриваться, как основанные на «принципе разведения» и, соответственно, оценка результатов относительной активности которых является достоверной (см. раздел 3.1.1).

Соответствие этому требованию часто определяют по отсутствию статистически значимого различия графически представленных кривых зависимости «доза-эффект» для стандартного и испытуемого препаратов.

Недооценка остаточной погрешности может привести к избыточному исключению результатов количественного определения из-за статистически значимых отклонений от параллельности и/или линейности. Такие случаи часто представляют собой артефакт при выборе несоответствующего плана исследований или несоответствующего анализа результатов. Небольшие изменения, вносимые в план исследований, в большинстве случаев могут существенно исправить оценку остаточной погрешности. Также в этой ситуации может помочь проведение достаточного количества повторных количественных определений, если это возможно. Если оценка величины соответствующей остаточной погрешности не может быть проведена для каждого конкретного количественного определения, например, в том случае, когда это неосуществимо или практически нецелесообразно, может быть проведена более точная оценка остаточной погрешности в ходе валидации методики количественного определения. В таком случае это может быть оправдано, чтобы заменить остаточную ошибку, по оценкам, от индивидуального анализа, в среднем (объединенной) остаточной ошибки, определяемой в процессе проверки и согласованного компетентными органами.

Если не указано в соответствующих процедурах, сходство кривой может быть оценено с помощью другого подхода, описанного как «испытание на эквивалентность», посредством чего в процессе валидации диапазон допустимой разницы между наклонами или другими мерами сходства кривой, критерием приемлемости эквивалентности, является определяется. Если это подтверждено соответствующей документацией и согласовано с компетентными органами, соответствие критериям приемлемости эквивалентности может использоваться для удовлетворения требований подобия кривой.

Так же могут встречаться случаи, когда аналитическая система количественного определения обладает необходимой прецизионностью для обнаружения небольших отклонений от непараллельное, обусловленных природой эффекта. Если непараллельное является истинной, тогда следует разработать и применить подходящее решение проблемы. Для решения этой проблемы, например, можно потребовать использование стандартного препарата, по составу соответствующего (соответственно «параллельного») испытуемому препарату. Если же аналитическая система количественного определения дает неспецифический ответ на неопределяемые компоненты стандартного или испытуемого препаратов, тогда решением проблемы стать более специфическую аналитическая система, которая не будет реагировать на прочие составляющие компоненты препаратов. Для решения этих фундаментальных проблем не существует простых общеприменимых статистических методов. Подходящие методы могут быть выбраны в каждом конкретном случае, опираясь на помощь специалистов-статистиков.

## 8. ТАБЛИЦЫ И ПРОЦЕДУРЫ ГЕНЕРИРОВАНИЯ

В данном разделе приведены таблицы, в которых указаны критические значения для наиболее часто встречающихся чисел степеней свободы. Если необходимое значение отсутствует в таблице, следует обратиться к более полным таблицам. Статистические функции включены во многие компьютерные

программы, которые могут быть использованы вместо таблиц. В качестве альтернативы могут использоваться приведенные после каждой таблицы процедуры генерирования, которые позволяют рассчитать вероятность, соответствующую заданному статистическому массиву и заданному числу степеней свободы.

#### 8.1. *F* - РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Если полученное значение превышает значение, приведенное в Таблице 8.1.-I, его рассматривают как значимое (верхние строки,  $p = 0,05$ ), либо как высоко значимое (нижние строки,  $p = 0,01$ ).  $df1$  - число степеней свободы числителя,  $df2$  - число степеней свободы знаменателя.

Таблица 8.1.-I - Критические значения *F*-распределения

$df1 \rightarrow$ $df2 \downarrow$	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	20	$\infty$
10	4,965 10,044	4,103 7,559	3,708 6,552	3,478 5,994	3,326 5,636	3,217 5,386	3,072 5,057	2,978 4,849	2,913 4,706	2,845 4,558	2,774 4,405	2,538 3,909
12	4,747 9,330	3,885 6,927	3,490 5,953	3,259 5,412	3,106 5,064	2,996 4,821	2,849 4,499	2,753 4,296	2,687 4,155	2,617 4,010	2,544 3,858	2,296 3,361
15	4,543 8,683	3,682 6,359	3,287 5,417	3,056 4,893	2,901 4,556	2,790 4,318	2,641 4,004	2,544 3,805	2,475 3,666	2,403 3,522	2,328 3,372	2,066 2,868
20	4,351 8,096	3,493 5,849	3,098 4,938	2,866 4,431	2,711 4,103	2,599 3,871	2,447 3,564	2,348 3,368	2,278 3,231	2,203 3,088	2,124 2,938	1,843 2,421
25	4,242 7,770	3,385 5,568	2,991 4,675	2,759 4,177	2,603 3,855	2,490 3,627	2,337 3,324	2,236 3,129	2,165 2,993	2,089 2,850	2,007 2,699	1,711 2,169
30	4,171 7,562	3,316 5,390	2,922 4,510	2,690 4,018	2,534 3,699	2,421 3,473	2,266 3,173	2,165 2,979	2,092 2,843	2,015 2,700	1,932 2,549	1,622 2,006
50	4,034 7,171	3,183 5,057	2,790 4,199	2,557 3,720	2,400 3,408	2,286 3,186	2,130 2,890	2,026 2,698	1,952 2,563	1,871 2,419	1,784 2,265	1,438 1,683
$\infty$	3,841 6,635	2,996 4,605	2,605 3,782	2,372 3,319	2,214 3,017	2,099 2,802	1,938 2,511	1,831 2,321	1,752 2,185	1,666 2,039	1,571 1,878	1,000 1,000

Таблица 8.1.-II - Процедура генерирования для *F*-распределения

Если $df1$ четное число	Если $df1$ нечетное и $df2$ четное	Если $df1$ и $df2$ нечетные
$x = df1 / (df1 + df2 / F)$	$x = df2 / (df2 + df1 \times F)$	$x = \text{atn}(\text{sqr}(df1 \times F / df2))$
$s = 1$	$s = 1$	$cs = \cos(x)$
$t = 1$	$t = 1$	$sn = \sin(x)$
for $i = 2$ to $(df1 - 2)$ step 2	for $i = 2$ to $(df2 - 2)$ step 2	$x = x / 2$
$t = t \times x \times (df2 + i - 2) / i$	$t = t \times x \times (df1 + i - 2) / 2$	$s = 0$
$s = s + t$	$s = s + t$	$t = sn \times cs / 2$
next $i$	next $i$	$v = 0$
$p = s \times (1 - x)^{(df2/2)}$	$p = 1 - s \times (1 - x)^{(df1/2)}$	$w = 1$
		for $i = 2$ to $(df2 - 1)$ step 2
		$s = s + t$
		$t = t \times i / (i + 1) \times cs \times cs$
		next $i$
		for $i = 1$ to $(df1 - 2)$ step 2
		$v = v + w$
		$w = w \times (df2 + i) / (i + 2) \times sn \times sn$
		next $i$
		$p = 1 + (t \times df2 \times v - x - s) / \pi \times 4$

**Процедура генерирования.** Пусть  $F$  равно  $F$ -отношению, а  $df1$  и  $df2$  имеют те же значения, как описано выше. Пусть  $pi = \pi = 3,14159265358979 \dots$  Тогда генерирование  $p$ -значения проводится по процедуре, представленной в Таблице 8.1.-II.

## 8.2. $t$ - РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Если полученное значение выше значения, приведенного в Таблице 8.2.-I, его рассматривают, как значимое ( $p = 0,05$ ), либо как высоко значимое ( $p = 0,01$ ).

Таблица 8.2.-I. - Критические значения  $t$ -распределения

df	$p = 0,05$	$p = 0,01$	df	$p = 0,05$	$p = 0,01$
1	12,706	63,656	22	2,074	2,819
2	4,303	9,925	24	2,064	2,797
3	3,182	5,841	26	2,056	2,779
4	2,776	4,604	28	2,048	2,763
5	2,571	4,032	30	2,042	2,750
6	2,447	3,707	35	2,030	2,724
7	2,365	3,499	40	2,021	2,704
8	2,306	3,355	45	2,014	2,690
9	2,262	3,250	50	2,009	2,678
10	2,228	3,169	60	2,000	2,660
12	2,179	3,055	70	1,994	2,648
14	2,145	2,977	80	1,990	2,639
16	2,120	2,921	90	1,987	2,632
18	2,101	2,878	100	1,984	2,626
20	2,086	2,845	$\infty$	1,960	2,576

**Процедуры генерирования.** Для заданного значения  $t$  при числе степеней свободы  $df$   $p$ -значение может быть найдено при помощи процедур, описанных в разделе 8.1, где  $F = t^2$ ,  $df1 = 1$ ,  $df2 = df$ .

Для заданного числа степеней свободы  $df$   $t$ -значение (при  $p = 0,05$ ) может быть найдено с помощью следующей процедуры, приведенной в Таблице 8.2.-II, точность в этом случае должна быть до 6 десятичного знака.

Таблица 8.2.-II - Процедура генерирования для  $t$ -распределения

$t =$	1,959964 + 2,37228/df + 2,82202/df <sup>2</sup> + 2,56449/df <sup>3</sup> + 1,51956/df <sup>4</sup> + 1,02579/df <sup>5</sup> + 0,44210/df <sup>7</sup>
-------	---

## 8.3. $\chi^2$ - РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Таблица 8.3.-I – Критические значения  $\chi^2$ -распределения

df	$p = 0,05$	$p = 0,01$	df	$p = 0,05$	$p = 0,01$
1	3,841	6,635	11	19,675	24,725
2	5,991	9,210	12	21,026	26,217
3	7,815	11,345	13	22,362	27,688
4	9,488	13,277	14	23,685	29,141
5	11,070	15,086	15	24,996	30,578
6	12,592	16,812	16	26,296	32,000
7	14,067	18,475	20	31,410	37,566
8	15,507	20,090	25	37,652	44,314
9	16,919	21,666	30	43,773	50,892
10	18,307	23,209	40	55,758	63,691

Если полученное значение выше значения, приведенного в Таблице 8.3.-I, его рассматривают, как значимое ( $p = 0,05$ ), либо как высоко значимое ( $p = 0,01$ ).

**Процедура генерирования.** Обозначим  $\chi^2$  через  $x2$ , а  $df$  при этом равно значению, указанному выше. Выполнение процедуры, представленной в таблице 8.3.-II генерирует  $p$ -значение.

Таблица 8.3.-II - Процедура генерирования для  $\chi^2$ -распределения

Если $df$ четное число	Если $df$ нечетное число
$s = 0$	$x = \text{sqr}(x2)$
$t = \exp(-x2/2)$	$s = 0$
for $i = 2$ to $df$ step 2	$t = x \times \exp(-x2/2)/\text{sqr}(pi/2)$
$s = s + t$	for $i = 3$ to $df$ step 2
$t = t \times x2/i$	$s = s + t$
next $i$	$t = t \times x2/i$
$p = 1 - s$	next $i$
	$p = 1 - s - 2 \times \text{phi}(x)$

В этой процедуре  $\text{phi}$  представляет собой кумулятивную стандартную функцию  $\Phi$  нормального распределения (см. раздел 8.4.).

## 8.4. $\Phi$ -РАСПРЕДЕЛЕНИЕ (КУМУЛЯТИВНАЯ СТАНДАРТНАЯ ФУНКЦИЯ НОРМАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ)

Для отрицательных  $x$   $\Phi$ -значение находят из таблицы 8.4.-I, как  $1 - \Phi(-x)$ .

Таблица 8.4.-I - Значения  $\Phi$ -распределения

$x$	$\Phi$	$x$	$\Phi$	$x$	$\Phi$
0,00	0,500	1,00	0,841	2,00	0,977
0,05	0,520	1,05	0,853	2,05	0,980
0,10	0,540	1,10	0,864	2,10	0,982
0,15	0,560	1,15	0,875	2,15	0,984
0,20	0,579	1,20	0,885	2,20	0,986
0,25	0,599	1,25	0,894	2,25	0,988
0,30	0,618	1,30	0,903	2,30	0,989
0,35	0,637	1,35	0,911	2,35	0,991
0,40	0,655	1,40	0,919	2,40	0,992
0,45	0,674	1,45	0,926	2,45	0,993
0,50	0,691	1,50	0,933	2,50	0,994
0,55	0,709	1,55	0,939	2,55	0,995
0,60	0,726	1,60	0,945	2,60	0,995
0,65	0,742	1,65	0,951	2,65	0,996
0,70	0,758	1,70	0,955	2,70	0,997
0,75	0,773	1,75	0,960	2,75	0,997
0,80	0,788	1,80	0,964	2,80	0,997
0,85	0,802	1,85	0,968	2,85	0,998
0,90	0,816	1,90	0,971	2,90	0,998
0,95	0,829	1,95	0,974	2,95	0,998

**Процедура генерирования:** примем значение  $x$  равным  $x$ . Следующая процедура (см. таблицу 8.4.-II) позволяет получить значения  $\Phi$  при  $0 \leq x \leq 8,15$ . Если  $x$  больше 8,15,  $\Phi$ -значение можно принять равным 1. Для отрицательных  $x$  может быть использована формула, приведенная выше. Данная процедура предполагает, что компьютер может представлять около 15 десятичных знаков. Если число десятичных знаков меньше или больше, в процедуру необходимо внести определенные простые преобразования.

Таблица 8.4.-II - Процедура генерирования для  $\Phi$ -распределения

$s = 0$
$t = x$
$i = 1$
Repeat
$s = s + t$
$i = i + 2$
$t = t \times x \times x / i$
until $t < 1E - 16$
$\phi = 0,5 + s \times \exp(-x \times x / 2) / \text{spr}(2 \times \pi)$

## 8.5. СЛУЧАЙНЫЕ ПЕРЕСТАНОВКИ

Необходимость в случайных перестановках возникает в случае использования плана рандомизированных блоков. Приведенный ниже алгоритм позволяет получить случайные перестановки  $N$  воздействия (дозы), используя встроенный в компьютерное обеспечение генератор случайных чисел.

1. Записывают  $N$  возможных уровней воздействия (доз) в ряд;

2. Генерируют случайное целое число  $r$ , чтобы  $1 \leq r \leq N$ ;

3. Меняют местами  $r$ -ое и  $N$ -ый уровень воздействия;

4. Уменьшают  $N$  на единицу ( $N=N-1$ ) и повторяют шаги 2-4 до тех пор, пока  $N$  не станет равно 1.

Например, проиллюстрируем этот алгоритм случайным испытанием с 6 уровнями воздействия (дозами).

1.	$N = 6$	$S_1$	$S_2$	$S_3$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
2.	$r = 2$	$\rightarrow$					$\leftarrow$
3.		$S_1$	$T_3$	$S_3$	$T_1$	$T_2$	$S_2$
4.	$N = 5$						
2.	$r = 4$	$\rightarrow$					$\leftarrow$
3.		$S_1$	$T_3$	$S_3$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 4$						
2.	$r = 4$	$\downarrow$					
3.		$S_1$	$T_3$	$S_3$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 3$						
2.	$r = 1$	$\rightarrow$					$\leftarrow$
3.		$S_3$	$T_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 2$						
2.	$r = 1$	$\rightarrow$					$\leftarrow$
3.		$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
4.	$N = 1$						

## 8.6. ЛАТИНСКИЕ КВАДРАТЫ

Приведенный далее пример показывает, как можно построить латинский квадрат, используя три независимых перестановки.

1) Генерируют случайную перестановку  $N$  возможных уровней воздействия (доз) (см. раздел 8.5);

$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
-------	-------	-------	-------	-------	-------

2) Используя эту перестановку, можно построить простой латинский квадрат. Для этого перестановку «поворачивают» по часовой стрелке следующим образом. Полученное в ходе выполнения шага 1 перемещение записывают в первой строке. Во вторую строку записывают те же значения, но смещенные на один столбец вправо. При этом, крайнее правое значение

записывают в левую пустую ячейку. Процедуру повторяют до тех пор, пока каждое исследование не встретится по одному разу в каждом столбце:

$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$
$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$
$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$
$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$
$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$

3) Генерируют две независимых случайных перестановки натуральных чисел от 1 до  $N$ :

– одну для строк:

2	3	6	1	4	5
---	---	---	---	---	---

- другую для столбцов:

3	4	6	2	5	1
---	---	---	---	---	---

4) Теперь можно построить латинский квадрат, сортируя строки и столбцы простого латинского квадрата в порядке возрастания для этих двух перестановок для строк и столбцов.

	3	4	6	2	5	1
2	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$
3	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$
6	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$	$T_2$
1	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$	$S_1$
4	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$	$S_3$
5	$S_3$	$S_1$	$T_2$	$T_1$	$S_2$	$T_3$

$\downarrow$

	1	2	3	4	5	6
1	$S_1$	$T_3$	$T_2$	$T_1$	$S_3$	$S_2$
2	$S_2$	$T_2$	$T_3$	$S_3$	$T_1$	$S_1$
3	$T_1$	$S_1$	$S_2$	$T_3$	$T_2$	$S_3$
4	$S_3$	$S_2$	$S_1$	$T_2$	$T_3$	$T_1$
5	$T_3$	$T_1$	$S_3$	$S_1$	$S_2$	$T_2$
6	$T_2$	$S_3$	$T_1$	$S_2$	$S_1$	$T_3$

## 9. СЛОВАРЬ СИМВОЛОВ

Символ	Определение		
$a$	Длина отрезка, отсекаемого на оси ординат кривой линейной регрессии зависимости эффектов от дозы или натурального логарифма дозы	$w$	Весовой коэффициент (вес)
$b$	Угловой коэффициент линейной регрессии зависимости эффектов от дозы или натурального логарифма дозы	$x$	Натуральный логарифм дозы
$d$	Число уровней дозы для каждого из препаратов (кроме контрольного раствора для модели угловых коэффициентов)	$y$	Индивидуальный результат или преобразованный результат
$e$	Основание натурального логарифма (=2,71828182845905...)	$A$	Предполагаемые активности испытуемых препаратов на стадии подбора доз
$g$	Статистика, применяемая в теореме Филлера (Fieller): $g = \frac{C - 1}{C}$	$B$	Средний эффект в контрольном испытании для модели угловых коэффициентов
$h$	Число препаратов, используемых при количественном определении, включая стандартный препарат	$C$	Статистика, используемая при расчете доверительных интервалов: $C = \frac{1}{1 - g}$
$m$	Значение активности, рассчитанное как отношение эффектов в общей линейной модели	$C_1, \dots, C_n$	Среднее значение для каждого столбца латинского квадрата
$n$	Число повторностей каждого уровня воздействия (доз)	$D_1, D_2$	Среднее значение для периода 1 и периода 2 для двойного перекрестного плана
$p$	Вероятность того, что данная статистика будет больше полученного значения. Используется также для обозначения отношения $t/n$ в пробит-анализе	$F$	Отношение двух независимых значений дисперсии при $F$ -распределении (Таблица 8.1)
$r$	Число экспериментальных объектов в группе, у которых наблюдается эффект в ходе количественного определения с квантованными эффектами	$G_S, G_T, \dots$	Усредненные значения доз, используемые при дисперсионном анализе для модели угловых коэффициентов
$s$	Оценка стандартного отклонения ( $= \sqrt{s^2}$ )	$H_p, H_L$	Множители, используемые в дисперсионном анализе для количественных определений, выполненных методом параллельных линий
$s^2$	Значение дисперсии остаточной вариации. В дисперсионном анализе рассчитывается как средний квадрат погрешности	$H_B, H_I$	Множители, используемые в дисперсионном анализе для количественных определений, выполненных методом угловых коэффициентов
$t$	Критерий Стьюдента (Таблица 8.2)	$I$	Натуральный логарифм отношения между соседними дозами, для модели параллельных линий или интервал между соседними дозами, для модели угловых коэффициентов
$u$	Полученный эффект при проведении анализа по 4 параметрам	$J_S, J_T, \dots$	Характеристики линейности, используемые в дисперсионном анализе для модели угловых коэффициентов
$v_{11}, v_{12}, v_{22}$	(Ко)вариационные множители для числителя и знаменателя отношения $m$ в теореме Филлера	$K$	В дисперсионном анализе: поправочный коэффициент, используемый для расчета сумм квадратов отклонений
		$L$	Ширина доверительного интервала, выраженная в логарифмах
		$L_S, L_T, \dots$	Линейные контрасты стандартного и испытуемого препаратов

		$Z$	Первая производная от $\Phi$
$M'$	Натуральный логарифм отношения активностей для данного испытуемого препарата	$\alpha$	Верхняя асимптота кривой «ln(доза)-эффект» в четырех-параметрическом анализе
$N$	Общее число уровней воздействия (доз) ходе количественного определения ( $=dh$ )	$\beta$	Коэффициент наклона кривой «ln(доза)-эффект» в четырех-параметрическом анализе
$P_S, P_T, \dots$	Сумма стандартного ( $S$ ) и испытуемого ( $T$ ) препаратов	$\gamma$	Натуральный логарифм дозы, обеспечивающий 50 % эффекта в четырех-параметрическом анализе
$R$	Рассчитанная (оцененная) активность данного испытуемого препарата	$\delta$	Нижняя асимптота кривой «ln(доза)-эффект» в четырех-параметрическом анализе
$R'$	Отношение активностей данного испытуемого препарата	$\pi$	3,141592653589793238...
$R_1, \dots, R_n$	Среднее значение эффектов в каждой строке от 1 до $n$ для латинского квадрата или в каждом блоке - для плана рандомизированных блоков	$\Phi$	Функция кумулятивного стандартного нормального распределения характеристической кривой (Таблица 8.4)
$S$	Стандартный препарат	$\chi^2$	Критерий хи-квадрат (Таблица 8.3.)
$S_1, \dots, S_d$	Среднее значение эффекта, вызываемое минимальной дозой 1 до максимальной дозы $d$ стандартного препарата $S$	<p><b>10. ЛИТЕРАТУРА</b></p> <p><i>В этом разделе приведены рекомендуемые для дальнейшего изучения литературные источники.</i></p> <p>Finney, D.J. (1971). <i>Probit Analysis</i>, 3<sup>rd</sup> ED. Cambridge University Press, Cambridge.</p> <p>Nelder, J.A. &amp; Wedderburn, R.W.M. (1972). Generalized linear models, <i>Journal of the Royal Statistical Society, Series A</i> 135, 370-384.</p> <p>DeLean, A., Munson, P.J., and Rodbard, D. (1978). Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: Application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves, <i>Am. J. Physiol.</i> 235(2): E97-E102.</p> <p>Finney, D.J. (1978). <i>Statistical Method in Biological Assay</i>, 3<sup>rd</sup> Ed. Griffin, London.</p> <p>Sokal, R.R. Rohlf, F.R. (1981). <i>Biometry: Principles and Practice of Statistics in Biological Research</i>, 2nd Ed. W.H. Freeman CO, New York.</p> <p>Peace, K.E. (1988). <i>Biopharmaceutical Statistics for Drug Development</i>, Marcel Dekker Inc., New York/Basel.</p> <p>Bowerman, B.L. O'Connell, R.T. (1990). <i>Linear Statistical Models an Applied Approach</i>, 2<sup>nd</sup> Ed. PWS-KENT Publishing Company, Boston.</p> <p>Govindarajulu, Z. (2001). <i>Statistical Techniques in Bioassay</i>, 2<sup>nd</sup> revised and enlarged edition, Karger, New York.</p>	
$SS$	Сумма квадратов, обусловленная данным источником вариации		
$T, U, V, \dots$	Испытуемые препараты		
$T_1, \dots, T_d$	Среднее значение эффекта, вызываемого минимальной дозой 1 до максимальной дозы $d$ испытуемого препарата $T$		
$V$	Коэффициент вариации, используемый при расчете границ доверительного интервала		
$W$	Весовой коэффициент, применяемый при объединении результатов количественного определения		
$X$	Линейная структура или матрица плана, используемые в общих линейных моделях		
$Y$	Вектор, представляющий данные (преобразованные) в общих линейных моделях		



## 5.4. ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ

5.4. Остаточные органические растворители .....	2155	Термины и определения .....	2155
1. Введение .....	2156	Приложение 1. Список растворителей, включенных в	
2. Область применения руководства .....	2156	руководство .....	2160
3. Общие положения .....	2157	Приложение 2. Дополнительные данные .....	2163
4. Предельные содержания остаточных			
растворителей .....	2159		



## 5.4. ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ

### ОГРАНИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В ДЕЙСТВУЮЩИХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Международная Конференция по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств, предназначенных для людей (ICH), приняла Руководство по примесям остаточных растворителей, которая регламентирует пределы содержания растворителей, присутствующие в активных и вспомогательных веществах, лекарственных препаратах. Это Руководство, текст которого приведён далее, не распространяется на уже находящиеся на рынке продукты. Тем не менее, Государственная фармакопея применяет принципы Руководства на уже существующие действующие и вспомогательные вещества, лекарственные препараты, вне зависимости от наличия в фармакопее соответствующей фармакопейной статьи. Все вещества и препараты подлежат контролю на содержание остаточных растворителей, которые в них могут присутствовать.

Если нормы предельного содержания соответствует указанным далее, методики определения остаточных растворителей обычно не приводятся в частных фармакопейных статьях, поскольку используемые при производстве растворители могут изменяться в зависимости от производителя; требования этого раздела применяются посредством общей статьи *Субстанции для фармацевтического применения (2034)*. Компетентные уполномоченные органы должны быть проинформированы об использовании растворителей в процессе производства. Эта информация также представляется в досье, поданном для получения сертификата пригодности фармакопейных статей Государственной фармакопеи и указывается в сертификате.

В случае использования только растворителей класса 3 допускается проведение испытания «Потеря в массе при высушивании» или определение присутствующего растворителя. Если для растворителя класса 3 обоснованное и допустимое предельное содержание составляет более 0,5 %, требуется определение соответствующего растворителя.

Если при производстве используются остаточные растворители класса 1 или класса 2 (или класса 3 с содержанием выше 0,5 %), следует, по возможности, использовать методологию, описанную в общем разделе (2.4.24). В противном случае следует использовать подходящую валидованную методику.

Результат количественного определения остаточных растворителей используют для расчёта их содержания в веществе, за исключением тех случаев, когда определение было проведено методом высушивания.

### ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1. ВВЕДЕНИЕ
2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РУКОВОДСТВА
3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ
- 3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ РИСКА
- 3.2. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
- 3.3. ПОДХОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КЛАССА 2
- 3.4. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ
- 3.5. ОТЧЕТ О ПРЕДЕЛЬНОМ СОДЕРЖАНИИ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ
4. ПРЕДЕЛЬНЫЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ
- 4.1. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОТОРЫХ СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ
- 4.2. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОТОРЫХ СЛЕДУЕТ ОГРАНИЧИТЬ
- 4.3. МАЛОТОКСИЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ
- 4.4. РАСТВОРИТЕЛИ, ДЛЯ КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЮТ ДОСТАТОЧНЫЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК РАСТВОРИТЕЛЕЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РУКОВОДСТВО

### ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

П. 2.1. РЕГУЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

П. 2.2. ОСТАТОЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ДОПУСТИМОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ.

### ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

*Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.*

*Генотоксичные канцерогены* – канцерогенные вещества, которые вызывают появление злокачественных опухолей, воздействуя на гены или хромосомы.

*Минимальный эффект, при котором наблюдается эффект (LOEL)* – минимальная доза вещества в исследовании или группе исследований, при которой наблюдается биологически значимое увеличение частоты или тяжести любых эффектов у людей или животных.

*Поправочный коэффициент* – коэффициент, определённый в соответствии с профессиональным решением токсиколога для экстраполяции на человека доз, использованных при оценке безопасности на биологических моделях.

*Нейротоксичность* – способность вещества оказывать неблагоприятное воздействие на нервную систему.

*Значение, при котором не наблюдается эффект (NOEL)* – наивысшая доза вещества, которая не оказывает какого-либо биологически значимого увеличения частоты или тяжести любых эффектов у человека или животных.

*Допустимое суточное воздействие (PDE)* – максимально допустимое суточное потребление остаточного растворителя в лекарственных средствах.

*Обратимая токсичность* – появление токсических эффектов вследствие применения вещества, которые исчезают после отмены приема вещества.

*Вещество с высокой вероятностью наличия канцерогенного действия для человека* – вещество, для которого нет каких-либо эпидемиологических данных о канцерогенности, но есть положительные данные генотоксичности и явное доказательство канцерогенности у грызунов.

*Тератогенность* – возникновение физических нарушений развития у плода вследствие введения вещества в период беременности

таблица 2) должно быть ограничено, чтобы защитить пациентов от возможных побочных эффектов. В идеале, по возможности, следует использовать только наименее токсичные растворители (класс 3, таблица 3). Полный перечень растворителей, включенных в это руководство, приведен в приложении 1.

Данный перечень не является исчерпывающими, и возможно использование других растворителей и внесение их в списки позже. Рекомендованные нормы содержания растворителей класса 1 и 2, а также классификация растворителей могут изменяться по мере появления новых данных об их безопасности. Обоснование данных безопасности в регистрационном досье на новый лекарственный препарат, содержащего новый растворитель, может основываться на концепции данного руководства или концепции включения в спецификацию примесей, изложенной в руководстве для действующих веществ (Q3A, Примеси в новых действующих веществах) или лекарственных препаратов (Q3B, Примеси в новых лекарственных препаратах) или всех трех руководств.

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Целью данного руководства является установление приемлемых для безопасности пациента количеств остаточных растворителей в лекарственных средствах. Руководство рекомендует использование менее токсичных растворителей и содержит нормы, считающиеся токсикологический обоснованными для некоторых остаточных растворителей.

Под остаточными растворителями в лекарственных средствах подразумеваются летучие органические вещества, использованные или образовавшиеся в процессе производства действующих или вспомогательных веществ, или лекарственных средств. Растворители полностью не удаляются с помощью применяемых в производстве способов. Выбор подходящего растворителя для синтеза действующего вещества может повысить её выход или обусловить такие характеристики, как форма кристалла, чистота и растворимость. Таким образом, иногда растворитель может быть критическим параметром в процессе синтеза. Данное руководство не распространяется на растворители, сознательно используемые в качестве вспомогательных веществ или относящиеся к сольватам. Тем не менее, содержание растворителей в таких препаратах должно контролироваться и обосновываться.

Поскольку остаточные растворители не обладают терапевтическим эффектом, все они должны удаляться по возможности полностью, чтобы соответствовать спецификации на продукт, принципам надлежащей производственной практики (GMP) и другим требованиям, относящимся к качеству. Содержание остаточных растворителей в лекарственных препаратах не должно превышать норм, установленных данными по безопасности. При производстве действующих и вспомогательных веществ или лекарственных препаратов не должны использоваться некоторые высокотоксичные растворители (класс 1, таблица 1), за исключением случаев, когда их применение может быть достаточно обосновано с точки зрения оценки соотношения «риск-польза». Применение некоторых растворителей, имеющих меньшую токсичность (класс 2,

## 2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РУКОВОДСТВА

Область применения этого руководства – остаточные растворители в действующих и вспомогательных веществах и лекарственных препаратах. Поэтому, если известно, что процесс производства или очистки проходит в присутствии таких растворителей, необходим контроль их содержания. Необходимо проводить определение только тех растворителей, которые используются или образуются в процессе производства или очистки действующего вещества, вспомогательных веществ или лекарственного препарата. Производители могут проверять собственно лекарственный препарат, или использовать совокупный метод для расчета остаточных растворителей в лекарственном препарате по содержанию остаточных растворителей в компонентах, используемых для его производства. Если на основании результатов вычисления концентрация остаточных растворителей не превышает норм, рекомендуемых настоящим руководством, нет необходимости проводить испытания готового лекарственного средства на содержание остаточных растворителей. Однако, если расчетная концентрация выше рекомендуемого предела, лекарственный препарат должен быть проверен, чтобы установить, обеспечивает ли производственный процесс снижение уровня данного растворителя до приемлемого содержания. Лекарственный препарат подвергается испытанию, если растворитель используется в процессе его производства.

Настоящее руководство не распространяется на потенциальные новые действующие и вспомогательные вещества, или лекарственные препараты, находящиеся на стадии клинических исследований, и на уже зарегистрированные лекарственные препараты.

Руководство распространяется на все лекарственные формы вне зависимости от пути введения. В некоторых случаях могут быть приемлемы более высокие нормы содержания остаточных растворителей, в частности при краткосрочном применении (30 дней или меньше) или местном применении. Оценка приемлемости этих значений должна проводиться индивидуально.

Дополнительную информацию относительно остаточных растворителей см. в приложении 2.

### 3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

#### 3.1 КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ РИСКА

Термин «допустимое суточное потребление» (tolerable daily intake – TDI) применяется Международной Программой по химической безопасности (International Program on Chemical Safety – IPCS) для описания пределов воздействия токсичных веществ, ВОЗ и другими национальными и международными органами здравоохранения и институтами используется термин «приемлемое суточное потребление» (acceptable daily intake – ADI). Во избежание путаницы различных значений для приемлемого суточного потребления одного и того же вещества в настоящем руководстве введен новый термин «допустимое суточное воздействие» (permitted daily exposure – PDE), как фармацевтически приемлемое потребление остаточных растворителей.

Остаточные растворители, которым дана оценка в этом руководстве, представлены в приложении 1 в соответствии с общепринятыми названиями и структурными формулами. По результатам оценки по степени возможного риска для здоровья человека остаточные растворители были разделены на 3 класса:

**Класс 1: растворители, использование которых следует избегать.**

Вещества, обладающие доказанной канцерогенностью для человека, с высокой вероятностью наличия канцерогенности для человека и опасные для окружающей среды.

**Класс 2: растворители, применение которых следует ограничить.**

Вещества, обладающие негеноотоксичной канцерогенностью для животных, или растворители, которые могут вызвать другие необратимые эффекты, такие как нейротоксичность или тератогенность.

Растворители, для которых предполагается наличие существенной, но обратимой токсичности.

**Класс 3: малотоксичные растворители.**

Растворители с вероятной низкой токсичностью для человека, для которых нет необходимости устанавливать предельную экспозиционную дозу. Растворители класса 3 имеют значение PDE 50 мг/сутки и выше.

#### 3.2. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Метод, применявшийся для установления допустимого суточного воздействия (PDE) для остаточных растворителей, описан в Приложении 3. Обобщенные данные по токсичности, которые использовались для установления норм содержания растворителей, опубликованы в журнале «Pharmeuropa», том 9, № 1, дополнение от апреля 1997 г.

#### 3.3. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КЛАССА 2

Для установления норм содержания растворителей класса 2 может быть использован один из двух методов расчёта:

**Метод расчета 1:** С использованием предельных концентраций в ppm, приведенных в таблице 2. Они были рассчитаны с помощью уравнения (1), приведенного ниже, считая, что ежедневно принимаемая масса продукта составляет 10 г.

$$\text{Концентрация (ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{Доза}} \quad (1)$$

PDE приведена в мг/сутки; а доза выражается в г/сутки.

Эти допустимые нормы считаются приемлемыми для всех действующих и вспомогательных веществ или препаратов. Поэтому этот метод расчёта может быть применён в тех случаях, когда суточная доза неизвестна или не установлена. Если все вспомогательные и действующие вещества в составе лекарственного препарата удовлетворяют требованиям, рассчитанным методом 1, эти компоненты могут использоваться в любой пропорции. Если суточная доза не превышает 10 г, дальнейшие расчёты не требуются. Для препаратов, которые принимаются в дозах выше 10 г в день, необходимо использовать метод расчёта 2.

**Метод расчёта 2:** Нет необходимости, чтобы каждый компонент лекарственного средства соответствовал пределам, регламентированным согласно методу расчёта 1. Определить концентрацию остаточного растворителя, допустимого в лекарственном препарате возможно по формуле (1), используя известное значение максимальной суточной дозы и значение PDE (мг/сутки), приведённое в таблице 2. Такие нормы считаются допустимыми при условии, что доказано снижение остаточного растворителя до практически достижимого минимума. При установлении норм должны учитываться аналитическая прецизионность, производственные возможности, обоснованная вариабельность, производственного процесса, а также соответствие современным производственным стандартам.

Метод 2 Предусматривает суммирование количеств содержания остаточных растворителей в каждом компоненте лекарственного препарата. Суммарное содержание растворителя в сутки должно быть меньше, чем PDE.

Рассмотрим пример применения метода 1 и метода 2 для определения содержания ацетонитрила в лекарственном препарате. Допустимое суточное воздействие ацетонитрила составляет 4,1 мг/сутки; таким образом, согласно расчетам по методу 1 его предельное содержание составляет 410 ppm. Максимальная суточная масса лекарственного препарата составляет 5,0 г, в состав лекарственного препарата входит два вспомогательных вещества. Состав лекарственного препарата и расчет максимального содержания остаточного растворителя – ацетонитрила представлены в таблице:

Компонент	Количество в составе, г	Содержание ацетонитрила, ppm	Суточное воздействие, мг
Действующее вещество	0,3 г	800 ppm	0,24 мг
Вспомогательное вещество 1	0,9 г	400 ppm	0,36 мг
Вспомогательное вещество 2	3,8 г	800 ppm	3,04 мг
Лекарственный препарат	5,0 г	728 ppm	3,64 мг

Содержание ацетонитрила во вспомогательном веществе 1 соответствует предельному значению, рассчитанному по методу 1, но его содержание в действующем веществе, вспомогательном веществе 2 и лекарственном препарате не соответствует этой норме. Тем не менее, лекарственный препарат удовлетворяет требованиям в отношении содержания остаточного органического растворителя, установленного согласно методу 2 – 4,1 мг/сутки, и рекомендации данного руководства выполняются.

Рассмотрим другой пример, в котором ацетонитрил считается остаточным растворителем. Максимально потребляемая суточная масса лекарственного препарата составляет 5,0 г, в его состав входит два вспомогательных вещества. Состав лекарственного препарата и расчётное максимальное содержание остаточного растворителя ацетонитрила представлены в таблице.

Компонент	Количество в составе	Содержание ацетонитрила	Суточное воздействие
Действующее вещество	0,3 г	800 ppm	0,24 мг
Вспомогательное вещество 1	0,9 г	2000 ppm	1,80 мг
Вспомогательное вещество 2	3,8 г	800 ppm	3,04 мг
Лекарственный препарат	5,0 г	1016 ppm	5,08 мг

В данном случае содержание ацетонитрила не соответствует предельному содержанию, рассчитанному как методом 1, так и методом 2. Производитель мог провести испытания лекарственного препарата с целью оценки снижения содержания ацетонитрила в процессе производства. Если бы содержание ацетонитрила в процессе производства не снизилось, то производитель лекарственного средства должен был предпринять другие шаги по уменьшению количества ацетонитрила в лекарственном препарате. Если все предпринятые меры не обеспечивают снижение содержания остаточного растворителя, в исключительных случаях производитель может подготовить отчёт о предпринятых усилиях для уменьшения содержания растворителя до норм, соответствующих требованиям данного руководства и провести анализ соотношения «риск-польза» для получения разрешения на медицинское применение

препарата с завышенным содержанием остаточного растворителя.

### 3.4. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

Остаточные растворители, как правило, определяются с использованием хроматографических методов, таких как газовая хроматография. Для определения предельного содержания остаточных растворителей могут использоваться любые гармонизированные методики, описанные в фармакопеях. Таким образом, производители должны быть свободны в выборе наиболее подходящей валидированной аналитической методики для каждого случая. Если в продукте присутствуют растворители только класса 3, может быть использован неспецифический метод определения потери в массе при высушивании.

Валидация методик определения остаточных растворителей должна выполняться в соответствии руководством ICH «Руководство по валидации аналитических методик» и «Расширение руководства ICH по валидации аналитических методик».

### 3.5. ОТЧЕТ О СОДЕРЖАНИИ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Производители лекарственных препаратов нуждаются в точной информации о содержании остаточных растворителей во вспомогательных или действующих веществах для того, чтобы выполнять требования данного руководства. Информация о содержании остаточных растворителей может быть представлена поставщиками вспомогательных или действующих веществ производителям лекарственных препаратов в одной из следующих вариантов:

- Могут присутствовать только растворители класса 3. Потеря в массе при высушивании составляет менее 0,5 %;
- Могут присутствовать только растворители X, Y, ... класса 2. Содержание всех остаточных растворителей ниже предельного содержания, рассчитанного методом 1; (Далее поставщик указывает соответствующие названия растворителей X, Y, ... класса 2).
- Могут присутствовать только растворители X, Y, ... класса 2 и растворители класса 3. Содержание остаточных растворителей класса 2 ниже предельного содержания, рассчитанного методом 1, содержание остаточных растворителей класса 3 - менее 0,5 %.

Если в продукте могут присутствовать растворители класса 1, они должны быть идентифицированы и количественно определены. «Могут присутствовать» относится к растворителю, используемому на конечной стадии производственного процесса и к растворителям, которые используются на ранних стадиях производственного процесса и впоследствии полностью не удаляются при валидированном процессе.

Если растворители класса 2 или класса 3 присутствуют в значениях, превышающих предельное содержание по методу 1 или 0,5 %, соответственно, они должны быть идентифицированы и количественно определены.

4. ПРЕДЕЛЬНЫЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

4.1. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОТОРЫХ СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

Растворители класса 1 не должны использоваться при производстве действующих веществ, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов из-за их недопустимой токсичности или их вредного экологического эффекта. Однако, если их использование в производстве лекарственного препарата с выраженными терапевтическими преимуществами необходимо, то их содержание не должно превышать нормы содержания, приведённые в таблице 1, если другое не указано и обосновано. 1,1,1-трихлорметан включён в таблицу 1, поскольку он представляет опасность для окружающей среды. Норма его содержания в 1500 ppm установлена на основании оценки данных безопасности.

Таблица 1. – Растворители класса 1 в лекарственных средствах (растворители, которых следует избегать)

Растворитель	Пределные нормы содержания (ppm)	Воздействие
Бензол	2	Канцероген
Четырёххлористый углерод	4	токсичное вещество и опасно для окружающей среды
1,2-дихлорэтан	5	токсичное вещество
1,1-дихлорэтан	8	токсичное вещество
1,1,1-трихлорэтан	1500	опасен для окружающей среды

4.2. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОТОРЫХ СЛЕДУЕТ ОГРАНИЧИТЬ

Использование растворителей, указанных в таблице 2, следует ограничить в лекарственных средствах из-за присущей им токсичности. Значения PDE приведены с точностью 0,1 мг/день, а содержание – с точностью 10 ppm. Установленные значения не отражают необходимую аналитическую прецизионность определения. Прецизионность должна быть определена в рамках работ по валидации методики.

Таблица 2.

Растворители класса 2 в лекарственных средствах

Растворитель	PDE (мг/сутки)	Пределные нормы содержания (ppm)
Ацетонитрил	4,1	410
Гексан	2,9	290
<i>N,N</i> -диметилацетамид	10,9	1090
<i>N,N</i> -диметилформамид	8,8	880
1,2-диметоксиэтан	1	100
1,4-диоксан	3,8	380
Дихлорметан	6	600
1,2-дихлорэтан	18,7	1870
Ксилол*	21,7	2170
Кумол	0,7	70
Метанол	30	3000
Метилбутилкетон	0,5	50
Метилизобутилкетон	45	4500
<i>N</i> -метилпирролидон	5,3	530
Метилциклогексан	11,8	1180
2-метоксиэтанол	0,5	50
Нитрометан	0,5	50
Пиридин	2	200
Сульфолан	1,6	160
Тетрагидрофуран	7,2	720
Тетралин	1	100
Толуол	8,9	890
1,1,2-трихлорэтан	0,8	80
Формамид	2,2	220
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60
Циклогексан	38,8	3880
Этиленгликоль	6,2	620
2-этоксиэтанол	1,6	160

\*обычно 60 % *m*-ксилола, 14 % *n*-ксилола, 9 % *o*-ксилола и 17 % этилбензола.

4.3 МАЛОТОКСИЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Растворители класса 3 (указанные в таблице 3) можно отнести к менее токсичным и обладающим меньшим риском для здоровья человека. В Класс 3 не включены растворители, о которых известно, что они опасны для здоровья человека в концентрации, обычно допустимых в лекарственных средствах. Однако для многих растворителей класса 3 отсутствуют исследования хронической токсичности или канцерогенности. Имеющиеся данные показывают, что они менее токсичны в исследованиях острой токсичности или краткосрочных исследованиях токсичности и у них не выявлено генотоксического действия. Считается, что содержание этих остаточных растворителей равное 50 мг/сутки или меньше (что соответствует 5000 ppm или 0,5 % по расчетному методу 1) является приемлемым без обоснования. Более высокое содержание также может быть допустимо, если оно определяется возможностями производства и соответствует требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

Таблица 3.  
Растворители класса 3, которые должны быть ограничены требованиями GMP или другими требованиями качества

Анизол	Изопропилацетат
Ацетон	Изобутилацетат
1-бутанол	Метилацетат
2-бутанол	3-метил-1-бутанол
Бутилацетат	Метилэтилкетон
трет-бутилметилловый эфир	2-метил-1-пропанол
Диметилсульфоксид	Пентан
Муравьиная кислота	Триэтиламин
Уксусная кислота	Гептан
Этанол	1-пентанол
Этилацетат	1-пропанол
Этиловый эфир	2-пропанол
Этилформиат	Пропилацетат

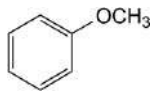
#### 4.4. РАСТВОРИТЕЛИ, ДЛЯ КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЮТ ДОСТАТОЧНЫЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Приведенные в таблице 4 растворители также могут представлять интерес для производителей вспомогательных веществ, действующих веществ или лекарственных препаратов. Однако достаточные токсикологические данные, на которых основывается PDE, отсутствуют. Производители должны представлять обоснование остаточного содержания этих растворителей в лекарственных средствах.



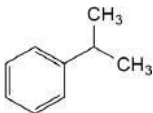
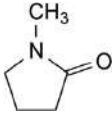
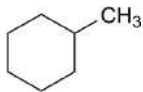

Таблица 4.  
Растворители, для которых достаточные токсикологические данные не найдены



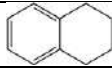
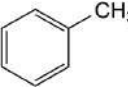
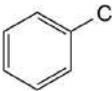

1,1-диметоксиметан	Метилтетрагидрофуран
2,2-диметоксипропан	Петролейный эфир
1,1-диэтоксипропан	Метилизопропилкетон
Изооктан	Трихлоруксусная кислота
Изопропиловый эфир	Трифторуксусная кислота

### ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК РАСТВОРИТЕЛЕЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РУКОВОДСТВО

Растворитель	Другие названия	Структура	Класс
Анизол	Метоксибензол		Класс 3
Ацетон	2-Пропанон Пропан-2-он	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	Класс 3
Ацетонитрил	Метилцианид	$\text{CH}_3\text{CN}$	Класс 2
Бензол	Бензол		Класс 1
1-бутанол	n-бутиловый спирт Бутан-1-ол	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	Класс 3
2-бутанол	sec-Бутиловый спирт Бутан-2-ол	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	Класс 3
Бутилацетат	Бутиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Класс 3
трет-бутилметилловый эфир	2-метокси-2-метилпропан	$(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$	Класс 3
Гексан	n-гексан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_4\text{CH}_3$	Класс 2
Гептан	n-гептан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_5\text{CH}_3$	Класс 3
N,N-диметилацетамид	ДМА	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	Класс 2
Диметилсульфоксид	Метилсульфинилметан Метилсульфоксид ДМСО	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Класс 3
N,N-диметилформамид	ДМФ	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	Класс 2
1,2-диметоксиэтан	Диметиловый эфир этиленгликоля Моноглим Диметилцеллозольв	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Класс 2



1,4-диоксан	<i>n</i> -диоксан [1,4]диоксан		Класс 2
Дихлорметан	Метиленхлорид	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Класс 2
1,2-дихлорэтан	<i>syn</i> -дихлорэтан Этилендихлорид Этиленхлорид	$\text{CH}_3\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Класс 1
1,1-дихлорэтен	1,1-Дихлорэтилен Винилиденхлорид	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	Класс 1
1,2-дихлорэтен	1,2-Дихлорэтилен Ацетилендихлорид	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	Класс 2
Изобутилацетат	Изобутиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Класс 3
Изопропилацетат	Изопропиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	Класс 2
Ксилен*	Диметилбензол Ксилол		Класс 2
Кумол	Изопропилбензол (1-метилэтил)бензол		Класс 2
Метанол	Метиловый спирт	$\text{CH}_3\text{OH}$	Класс 2
Метилацетат	Метиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	Класс 3
3-Метил-1-бутанол	Изоамиловый спирт Изопентилловый спирт 3-метилбутан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Метилбутилкетон	2-Гексанон Гексан-2-он	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{COCH}_3$	Класс 2
Метилизобутилкетон	4-Метилпентан-2-он 4-Метил-2-пентанон МИБК	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Класс 2
N-Метилпирролидон	1-Метилпирролидин-2-он 1-Метил-2-пирролидинон		Класс 2
2-Метил-1-пропанол	Изобутиловый спирт 2-Метилпропан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	Класс 3
Метилциклогексан	Циклогексилметан		Класс 2
Метилэтилкетон	2-Бутанон МЭК Бутан-2-он	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	Класс 3
2-Метоксиэтанол	Метилцеллозольв	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2
Муравьиная кислота	Метановая кислота	$\text{HCOOH}$	Класс 3
Нитрометан		$\text{CH}_3\text{NO}_2$	Класс 2
Пентан	<i>n</i> -пентан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_3$	Класс 3
1-Пентанол	Амиловый спирт Пентан-1-ол Пентилловый спирт	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Пиридин	Азациклогексатриен		Класс 2

1-Пропанол	Пропан-1-ол Пропиловый спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
2-Пропанол	Пропан-2-ол Изопропиловый спирт	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	Класс 3
Пропилацетат	Пропиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Сульфолан	Тетрагидротиофен-1,1-диоксид		Класс 2
Тetraгидрофуран	Тетраметиленоксид Оксациклопентан		Класс 2
Тетралин	1,2,3,4-Тетрагидронафталин		Класс 2
Толуол	Метилбензол		Класс 2
1,1,1-Трихлорэтан	Метилхлороформ	$\text{CH}_3\text{CCl}_3$	Класс 1
1,1,2-Трихлорэтен	Трихлорэтен	$\text{HC}(\text{Cl})=\text{CCl}_2$	Класс 2
Триэтиламин	<i>N,N</i> -Диэтилэтанамин	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$	Класс 3
Уксусная кислота	Этановая кислота	$\text{CH}_3\text{COOH}$	Класс 3
Формамид	Метанамид	$\text{HCONH}_2$	Класс 2
Хлорбензол	Фенилхлорид		Класс 2
Хлороформ	Трихлорметан	$\text{CHCl}_3$	Класс 2
Циклогексан	Гексаметилен		Класс 2
Четырёххлористый углерод	Тетрахлорметан	$\text{CCl}_4$	Класс 1
Этанол	Этиловый спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Этил ацетат	Этиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Этиленгликоль	1,2-Дигидроксиэтан 1,2-этанediол	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2
Этиловый эфир	Диэтиловый эфир Этоксизтан 1,1'-Оксибисэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Этилформиат	Этиловый эфир муравьиной кислоты	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
2-Этоксизтанол	Этилцеллозольв	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2

\*Обычно 60 % *m*-ксилола, 14 % *n*-ксилола, 9 % *o*-ксилола, с 17 % этилбензола.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

## П 2.1. ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕТУЧИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

Некоторые из остаточных растворителей, часто используемых в фармацевтическом производстве, внесены в перечень токсичных химических соединений в монографиях «Критерии здоровья окружающей среды» (Environmental Health Criteria, EHC) и «Объединенная информационная система риска» (Integrated Risk Information System, IRIS). В задачи таких групп, как Международная программа по химической безопасности (International Programme on Chemical Safety, IPCS), Управление по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, USEPA), Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (United States Food and Drug Administration, USFDA) входит определение допустимых уровней воздействия вредных веществ. Основная их цель – защита человеческого здоровья и окружающей среды от возможного негативного влияния химических соединений в результате длительного воздействия. Методы, используемые для оценки максимальных, безопасных допустимых норм воздействия, обычно основываются на долгосрочных исследованиях. Когда данные долгосрочных испытаний недоступны, могут быть использованы данные краткосрочных испытаний с модификацией подхода, например, использование более высоких коэффициентов корреляции. Подход, описанный в данной общей фармакопейной статье, относится, прежде всего, к долгосрочным воздействиям или пожизненным воздействиям на население окружающей среды, в частности, воздуха, продовольствия, питьевой воды и др.

## П. 2.2. ОСТАТОЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Пределы воздействия, указанные в этом руководстве, установлены в соответствии с методологией и данными токсичности, описанными в статьях EHC и IRIS. Однако при установлении пределов воздействия, необходимо принять во внимание некоторые допущения относительно остаточных растворителей, которые будут использоваться в синтезе и составе лекарственных средств, а именно:

- 1) Пациенты (не все население) принимают лекарственные средства для лечения их болезней или для профилактики с целью предотвращения инфекции или болезни.
- 2) Допущение о воздействии на продолжительность жизни пациента не обязательно для большинства лекарственных средств, но может быть принято в качестве рабочей гипотезы, чтобы уменьшить риск для здоровья человека.
- 3) Остаточные растворители - неизбежные компоненты в фармацевтическом производстве и зачастую будут являться частью лекарственного средства.
- 4) Содержание остаточных растворителей не должно превышать рекомендуемых уровней кроме исключительных случаев.
- 5) Данные токсикологических исследований, которые используются для определения приемлемого содержания остаточных растворителей, должны быть проверены с использованием соответствующих протоколов, напри-

мер, таких, как описаны в Организации экономического сотрудничества и развития (OECD), (EPA) и в Красной Книге Агентства по пищевым продуктам и лекарственным средствам США.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ДОПУСТИМОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Для оценки степени риска канцерогенных растворителей класса 1 используют метод Гейлора-Коделла (Gaylor, D. W. and Kodell, R. L. Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. J. Environ. Pathology, 4, 305, 1980). Для установления пределов воздействия применение экстраполяции при помощи математических моделей возможно только в случаях наличия достоверных данных о канцерогенности. Для растворителей класса 1 пределы воздействия могли быть определены при использовании большего коэффициента безопасности (т. е. 10 000-100 000) для определения значения, при котором не наблюдается эффект (NOEL). Обнаружение и количественное определение этих растворителей должно быть проведено современными аналитическими методами.

Для установления пределов воздействия в лекарственных средствах допустимые значения воздействия для растворителей класса 2 в этом руководстве оценивали путем вычисления значений PDE в соответствии с процедурами (Pharmacopoeial Forum, ноябрь - декабрь 1989) и методом, принятым IPCS для оценки риска химических веществ на здоровье человека (Environmental Health Criteria 170, ВОЗ, 1994). Эти методы сходны с теми, которые использует USEPA (IRIS) и USFDA (Красная Книга) и другие. Для лучшего понимания происхождения значений PDE здесь приводится общее описание метода. Нет необходимости выполнять эти вычисления для того, чтобы использовать значения PDE, приведенные в таблице 4 этого документа.

В экспериментах на животных значение PDE получают из величины «значения, при котором не наблюдается эффект» или «минимального значения, при котором наблюдается эффект» по формуле:

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{корректировка по массе}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Значение PDE преимущественно получают на основании NOEL. Если значение NOEL отсутствует, возможно использование величины LOEL. Поправочные коэффициенты, предложенные здесь, для экстраполяции данных на человека, это «коэффициенты неопределенности», которые используются в «Критерии здоровья окружающей среды» (Environmental Health Criteria 170, Всемирная Организация Здравоохранения, Женева, 1994) и «поправочные коэффициенты» или «коэффициенты безопасности» в Pharmacopoeia Forum. Предположение о 100 %-ом системном воздействии используется во всех расчетах независимо от способа применения вещества.

Поправочные коэффициенты:

F1 = коэффициент для расчета экстраполяции между видами;

F1 = 2 при экстраполяции данных, полученных на собаках, на человека;

F1 = 2,5 при экстраполяции данных, полученных на кроликах, на человека;

F1 = 3 при экстраполяции данных, полученных на обезьянах, на человека;

F1 = 5 при экстраполяции данных, полученных на крысах, на человека;

F1 = 10 при экстраполяции данных, полученных на других животных, на человека;

F1 = 12 при экстраполяции данных, полученных на мышах, на человека.

F1 учитывает отношение площади поверхности тела человека: к весу тела соответствующих видов животных и человека. Площадь поверхности тела рассчитывают по формуле:

$$S = km^{0,67}$$

где:

$m$  - масса тела,

$k$  - константа, принятая равной 10.

Масса тела, используемая в уравнении, представлена в таблице А3.-1.

Таблице А3.-1.

Значения, используемые для расчетов в этом документе.

Масса тела крысы	425 г
Масса тела беременной крысы	330 г
Масса тела мыши	28 г
Масса тела беременной мыши	30 г
Масса тела морской свинки	500 г
Масса тела мака - резус	2,5 кг
Масса тела кролика (беременного или нет)	4 кг
Масса тела охотничьих собак	11,5 кг
Дыхательный объем крысы	290 л/сутки
Дыхательный объем мыши	43 л/сутки
Дыхательный объем кролика	1440 л/сутки
Дыхательный объем морской свинки	430 л/сутки
Дыхательный объем человека	28800 л/сутки
Дыхательный объем собаки	9000 л/сутки
Дыхательный объем обезьяны	1150 л/сутки
Потребление мышью воды	5 мл/сутки
Потребление крысой воды	30 мл/сутки
Потребление крысой пищи	30 г/сутки

F2 = Коэффициент 10, который учитывает индивидуальную изменчивость.

Коэффициент равный 10 обычно принимают для всех органических растворителей и используют в этом руководстве.

F3 = Переменный множитель для расчета в краткосрочных исследованиях токсичности:

F3 = 1 для исследований, которые длятся, по крайней мере, половину жизни (1 год для грызунов или кроликов; 7 лет для кошек, собак и обезьян);

F3 = 1 для репродуктивных исследований, продолжительностью целый период органогенеза;

F3 = 2 для 6-месячного исследования на грызунах, или 3,5 года на не грызунах;

F3 = 5 для 3-месячного исследования на грызунах или 2-х летнего исследования на не грызунах;

F3 = 10 для исследований более короткой продолжительности.

Во всех случаях более высокий коэффициент использовался для исследований продолжительностью между временными точками, например, коэффициент 2 - для 9-ти месячного исследования на грызунах.

F4 = Коэффициент, который может быть применен в случаях серьезной токсичности, например, негено-токсичная канцерогенность, нейротоксичность или тератогенность.

В исследованиях репродуктивной токсичности используются следующие коэффициенты:

F4 = 1 для исследований эмбриональной токсичности, связанной с интоксикацией матери;

F4 = 5 для исследования эмбриональной без учета интоксикации матери;

F4 = 5 для исследования тератогенности, с учетом интоксикации матери;

F4 = 10 для исследования тератогенного эффекта, без учета интоксикации матери;

F5 = Переменный множитель, который может использоваться, если не было установлено значение, при котором отсутствует эффект значения.

При установлении минимального значения, при котором наблюдается эффект, в зависимости от серьезности токсичности, может использоваться коэффициент 10.

Допускается, что масса тела взрослого человека любого пола составляет 50 кг. Этот относительный низкий вес обеспечивает дополнительный коэффициент безопасности относительно стандартных весов 60 кг или 70 кг, которые часто используются при данном типе расчетов. Известно, что некоторые взрослые пациенты весят менее 50 кг, считается, что для расчета PDE для этих пациентов следует использовать специальные коэффициенты безопасности. Если бы в составе препарата, предназначенного для применения в педиатрии, присутствовал растворитель, то необходимо учитывать более низкую массу тела.

В качестве примера применения такого уравнения рассмотрим исследование токсичности ацетонитрила на мышах, которое описано в журнале *Pharmeuropa*, том 9, № 1, Дополнение, апрель 1997, стр. S24. Установлено, что значение, при котором не наблюдается эффект, составляет 50,7 мг кг<sup>-1</sup> сутки<sup>-1</sup>. Значение PDE ацетонитрила в данном исследовании рассчитывали по формуле:

$$PDE = \frac{50,7 \text{ мг кг}^{-1} \text{ сутки}^{-1} \times 50 \text{ кг}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4,22 \text{ мг сутки}^{-1}$$

В этом примере:

F1 = 12 учитывает экстраполяцию данных, полученных на мышах людям;

F2 = 10 учитывает индивидуальную изменчивость;

F3 = 5 так как продолжительность исследования составляла 13 недель;

F4 = 1 так как не было выявлено какой-либо серьезной токсичности;

F5 = 1 так как было определено значение, при котором не наблюдается эффект.

Для перерасчета концентраций газов, используемых в дыхательных (ингаляторных) испытаниях из ppm в мг/л или мг/м<sup>3</sup>, использовали уравнение для идеального газа:  $PV = nRT$ . Рассмотрим в качестве примера испытание репродуктивной токсичности крысы в результате вдыхания четыреххлористого углерода (М.м. 153,84), описанное в *Pharmeuropa*, том 9, № 1, Дополнение, апрель 1997, стр. S9.

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ атм} \times 153840 \text{ мг моль}^{-1}}{0,082 \text{ л атм К}^{-1} \times 298 \text{ К}} = \frac{46,15 \text{ мг}}{24,45 \text{ л}} = 1,89 \text{ мг/л}$$

Соотношение 1000 L = 1 м<sup>3</sup> используется для пересчета в мг/м<sup>3</sup>.



## 5.5. АЛКОГОЛЕМЕТРИЧЕСКИЕ ТАБЛИЦЫ

Таблица - 1. – Относительное содержание этанола в температурно-зависимом состоянии от плотности спиртово-водных растворов при температуре 20 °C (по массе).....	2169	Таблица - 7. – Соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием безводного спирта в растворе.....	2319
Таблица - 2. – Относительное содержание этанола в температурно-зависимом состоянии от плотности спиртово-водных растворов при температуре 20 °C (по объему) .....	2202	Таблица - 8. – Для приготовления 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % и 92 % спиртов требуется 1 кг массы воды и спирта различной концентрации (в граммах при 20 °C) .....	2330
Таблица - 3. – Относительное содержание этанола в стеклянном спиртомере зависит от температуры раствора (по объему) .....	2235	Таблица - 9. – Получение спирта в различных концентрациях при 20 °C.....	2331
Таблица - 4. – Умножения для определения объема этанола в спиртово-водном растворе при 20 °C в зависимости от температуры .....	2291	Таблица - 10. – Приготовление 1 л (при 20 °C) 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % концентрированный спирт содержание воды и спирта различной концентрации, необходимое для (в миллилитрах при 20 °C).....	2331
Таблица - 5. – Содержание воды, необходимое для приготовления спиртово-водной смеси при температуре 20 °C (таблица Г.И. Фертмана) .....	2317	Таблица - 11. – Приготовление 1 л (при 20 °C) 30%, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % концентрированный спирт содержание воды и спирта различной концентрации, необходимое для (в миллилитрах при 20 °C) .....	2332
Таблица - 6. – Разведение этилового спирта до 50% при температуре 20 °C (по объему).....	2318		





## 5.5. АЛКОГОЛЕМЕТРИЧЕСКИЕ ТАБЛИЦЫ

Таблица – 1

Относительное содержание этанола в температурно-зависимом состоянии от плотности спиртово-водных растворов при температуре 20 °C (по массе)

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	100	99	98	97	96	95	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,77203	0,77506	0,77803	0,78096	0,78384	0,78667	+40
39	294	592	891	184	473	757	39
38	382	679	978	272	561	845	38
37	471	767	0,78066	359	649	933	37
36	559	856	154	447	736	0,79020	36
35	647	944	242	534	823	107	35
34	734	0,78033	329	621	909	193	34
33	821	121	417	708	996	280	33
32	908	208	504	795	0,79033	366	32
31	994	296	591	883	170	454	31
30	0,78080	383	679	971	258	541	30
29	166	469	767	0,79059	347	630	29
28	250	554	853	147	435	719	28
27	333	639	939	234	523	807	27
26	416	724	0,79025	321	611	885	26
25	500	809	111	407	698	983	25
24	585	895	198	494	785	0,80070	24
23	670	982	285	581	872	158	23
22	756	0,79068	371	668	959	245	22
21	842	154	457	754	0,80046	333	21
20	927	240	543	811	133	420	20
19	0,79014	326	630	927	219	506	19
18	100	412	716	0,80013	305	592	18
17	185	497	802	099	391	678	17
16	271	583	888	186	478	765	16
15	356	668	973	272	565	852	15
14	440	753	0,80059	358	651	938	14
13	525	839	145	444	737	0,81025	13
12	610	925	231	530	823	112	12
11	695	0,80010	316	615	909	198	11
10	779	094	401	701	995	284	10
9	864	179	486	786	0,81080	369	9
8	948	264	571	871	165	454	8
+7	0,80032	0,80346	0,80656	0,80956	0,81250	0,81539	+7
6	116	433	741	0,81041	335	624	6
5	200	517	825	125	419	708	5
4	285	601	908	208	502	791	4
3	369	685	992	291	585	874	3
2	454	769	0,81076	374	668	957	2
1	539	853	159	457	751	0,82039	1
0	623	937	242	540	833	121	0
-1	0,8071	0,8102	0,8132	0,8162	0,8191	0,8220	-1
2	79	11	41	71	0,8200	28	2

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	100	99	98	97	96	95	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
3	88	19	49	79	08	37	3
4	96	28	58	88	17	45	4
5	0,8105	36	66	96	25	53	5
6	13	44	74	0,8204	33	61	6
	22	53	83	13	42	70	7
8	30	61	91	21	50	78	8
	39	70	0,8200	30	59	87	9
10	47	78	08	38	67	95	10
11	55	86	16	46	75	0,8303	11
12	63	94	24	54	84	12	12
13	70	0,8202	33	63	92	20	13
14	78	10	41	71	0,8300	28	14
15	86	18	49	79	08	36	15
16	94	26	57	87	16	44	16
17	0,8203	34	65	95	24	53	17
18	11	43	74	0,8304	33	62	18
19	20	51	82	12	41	701	19
20	28	59	90	20	49	781	20
21	36	67	98	28	57	86	21
22	44	75	0,8306	36	65	94	22
23	53	84	15	45	74	0,8402	23
24	61	92	23	53	82	10	24
25	69	0,8300	31	61	90	18	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	94	93	92	91	90	89	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
-40	0,78947	0,79223	0,79495	0,79764	0,80030	0,80293	-40
39	0,79037	315	587	856	123	386	39
38	126	404	676	946	213	476	38
37	214	491	764	0,80034	301	565	37
36	301	578	851	121	388	652	36
35	387	664	937	207	474	738	35
34	473	750	0,80023	293	559	824	34
33	560	836	109	379	645	910	33
32	646	922	195	465	732	996	32
31	733	0,80009	282	552	818	0,81083	31
30	820	097	369	639	906	170	30
29	909	185	458	728	996	261	29
28	998	274	547	818	0,81086	351	28
27	0,80087	363	637	908	176	441	27
26	176	453	727	998	266	531	26
25	264	541	816	0,81088	356	620	25
24	351	629	904	176	444	709	24
23	439	717	992	264	532	797	23
22	527	805	0,81080	352	620	885	22
21	615	893	168	440	708	973	21
20	702	980	255	527	795	0,82060	20
19	788	0,81066	341	613	881	146	19
18	874	152	427	699	967	232	18
17	961	239	514	785	0,82053	318	17
16	0,81048	326	601	872	140	405	16
15	135	413	688	960	228	493	15
14	221	500	775	0,82047	315	586	14
13	308	587	862	134	402	667	13
12	395	673	948	220	488	753	12
11	481	759	0,82034	306	574	839	11
10	567	845	120	392	660	925	10
9	652	930	205	477	745	0,83010	9
8	737	0,82015	290	562	830	095	8
+7	0,81822	0,82100	0,82375	0,32647	0,82915	0,83180	+7
6	907	185	460	732	0,83000	265	6
5	991	269	544	816	084	349	5
4	0,82074	352	627	899	166	431	4
3	157	435	710	981	248	513	3
2	240	518	792	0,83063	330	595	2
1	322	600	874	145	412	676	1
0	404	682	956	227	494	758	0
-1	0,8248	0,8216	0,8304	0,8331	0,8357	0,8384	-1
2	56	84	12	39	66	92	2
3	65	93	21	48	74	0,8401	3
4	73	0,8301	29	56	83	09	4
5	81	09	37	64	91	17	5
6	89	17	45	72	99	25	6
7	98	26	53	80	0,8407	33	7

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	94	93	92	91	90	89	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
8	0,8306	34	61	88	15	41	8
9	15	43	70	96	23	49	9
10	23	51	78	0,8404	31	57	10
11	31	59	86	13	40	66	11
12	40	68	95	21	48	74	12
13	48	76	0,8403	30	57	83	13
14	56	84	12	38	65	91	14
15	64	92	20	46	74	0,8500	15
16	72	0,8400	28	54	82	08	16
17	81	09	36	62	90	16	17
18	90	18	45	71	98	25	18
19	98	26	53	79	0,8506	33	19
20	0,8406	34	61	87	14	41	20
21	14	42	69	95	22	49	21
22	22	50	77	0,8503	30	57	22
23	30	58	86	12	39	65	23
24	38	66	94	20	47	73	24
25	46	74	0,8502	28	55	81	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	88	87	86	85	84	83	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,80553	0,80812	0,81068	0,81323	0,81576	0,81828	+40
39	647	906	162	417	670	921	39
38	738	996	253	508	760	0,82012	38
37	826	0,81085	342	597	850	101	37
36	913	172	429	684	938	190	36
35	0,81000	259	516	771	0,82025	277	35
34	085	345	602	858	112	364	34
33	171	431	688	944	199	452	33
32	258	518	775	0,82031	286	539	32
31	345	605	862	119	373	627	31
30	432	692	950	207	462	715	30
29	523	783	0,82041	297	552	805	29
28	613	873	131	387	642	895	28
27	703	963	221	477	731	984	27
26	793	0,82053	311	567	821	0,83073	26
25	882	142	400	656	910	162	25
24	971	230	488	744	998	250	24
23	0,82059	318	576	832	0,83086	338	23
22	147	406	664	920	174	426	22
21	235	494	752	0,83008	262	514	21
20	322	581	839	095	349	601	20
19	408	667	925	181	435	687	19
18	494	754	0,83012	268	521	773	18
17	581	841	098	354	607	859	17
16	668	928	186	441	694	946	16
15	755	0,83015	273	528	781	0,84033	15
14	842	102	360	616	869	120	14
13	929	189	447	702	955	206	13
12	0,83015	275	533	788	0,84041	292	12
11	101	361	619	874	127	378	11
10	187	447	704	959	212	463	10
9	272	532	789	0,84044	267	548	9
8	357	617	874	129	381	632	8
+7	0,83442	0,83702	0,83959	0,84213	0,84465	0,84716	+7
6	527	786	0,84043	297	549	800	6
5	611	870	127	381	633	884	5
4	693	952	209	463	715	966	4
3	775	0,84034	291	545	797	0,85048	3
2	857	116	373	627	879	129	2
1	938	197	454	708	960	210	1
0	0,84019	278	535	789	0,85041	291	0
-1	0,8410	0,8436	0,8462	0,8487	0,8512	0,8537	-1
2	18	44	70	95	20	45	2
3	27	53	78	0,8503	29	54	3
4	35	61	86	11	37	62	4
5	43	69	94	19	45	70	5
6	51	77	0,8502	27	53	78	6
7	59	85	10	35	61	86	7
8	67	93	19	44	69	93	8
9	75	0,8501	27	52	77	0,8601	9
10	83	09	35	60	85	09	10
11	92	18	43	68	93	17	11

12	0,8500	26	52	77	0,8602	26	12
13	09	35	60	85	10	34	13
14	17	43	69	94	19	43	14
15	26	52	77	0,8602	27	51	15
16	34	60	85	10	35	59	16
17	42	68	93	18	43	67	17
18	51	76	0,8601	26	51	75	18
19	59	84	09	34	59	83	19
20	67	92	17	42	67	92	20
21	75	0,8600	25	50	75	0,8700	21
22	83	08	33	58	83	08	22
23	91	17	42	67	92	16	23
24	99	25	50	75	0,8700	24	24
25	0,8607	33	58	83	08	32	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	82	81	80	79	78	77	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,82079	0,82330	0,82580	0,82831	0,83080	0,83327	+40
39	172	422	673	925	174	421	39
38	262	512	764	0,83016	265	512	38
37	352	602	854	106	355	601	37
36	440	690	943	194	442	689	36
35	528	778	0,83030	281	529	776	35
34	616	866	117	367	615	862	34
33	704	954	204	453	701	948	33
32	791	0,83042	291	539	787	0,84034	32
31	879	130	379	626	873	120	31
30	968	218	467	714	961	207	30
29	0,83057	307	556	804	0,84051	296	29
28	146	396	645	893	140	385	28
27	235	485	734	982	228	472	27
26	324	574	823	0,84070	315	559	26
25	413	663	911	157	402	646	25
24	501	751	999	245	490	734	24
23	589	838	0,84086	332	577	821	23
22	677	926	173	419	664	908	22
21	764	0,84013	260	506	751	995	21
20	851	100	347	593	838	0,85081	20
19	937	186	434	680	925	168	19
18	0,84023	272	520	766	0,85011	254	18
17	109	358	606	852	097	340	17
16	196	445	692	938	183	426	16
15	283	531	778	0,85024	269	512	15
14	369	617	864	110	354	597	14
13	455	703	950	196	440	682	13
12	541	789	0,85036	281	525	767	12
11	627	875	121	366	610	852	11
10	712	960	206	451	695	937	10
9	797	0,85045	291	536	779	0,86021	9
8	881	129	375	620	863	105	8
+7	0,84965	0,85213	0,85459	0,85704	0,85947	0,86188	+7
6	0,85049	297	543	787	0,86030	271	6
5	133	380	626	870	ИЗ	354	5
4	215	462	708	952	195	436	4
3	297	544	790	0,86034	277	518	3
2	378	625	871	115	358	599	2
1	459	706	952	196	439	660	1
0	540	787	0,86033	277	520	761	0
-1	0,8562	0,8587	0,8611	0,8636	0,8660	0,8684	-1
2	70	95	19	44	68	92	2
3	78	0,8603	27	52	77	0,8701	3
4	86	11	35	60	85	09	4
5	94	19	43	68	93	17	5
6	0,8602	27	51	76	0,8701	25	6
7	10	35	59	84	09	33	7
8	18	43	67	91	16	40	8
9	26	51	75	99	24	48	9
10	34	59	83	0,8707	32	56	10
11	42	67	91	15	40	64	11

12	51	75	99	23	48	72	12
13	59	84	0,8708	32	57	81	13
14	68	92	16	40	65	89	14
15	76	0,8700	24	48	73	97	15
16	84	08	32	56	81	0,8805	16
17	92	16	40	64	89	13	17
18	0,8700	24	48	72	96	20	18
19	08	32	56	80	0,8804	28	19
20	16	40	64	88	12	36	20
21	24	48	72	96	20	44	21
22	32	57	80	0,8804	28	52	22
23	41	65	88	12	36	60	23
24	48	72	96	20	44	62	24
25	56	80	0,8804	28	52	76	25



Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	76	75	74	73	72	71	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,83573	0,83817	0,84060	0,84303	0,84545	0,84787	+40
39	666	910	152	394	635	877	39
38	757	0,84001	243	484	725	966	38
37	846	090	332	573	814	0,85055	37
36	934	178	420	662	903	143	36
35	0,84021	265	507	749	991	231	35
34	107	351	594	836	0,85078	319	34
33	193	437	681	923	165	406	33
32	279	523	767	0,85010	252	493	32
31	365	609	853	096	338	580	31
30	453	697	940	183	424	666	30
29	541	785	0,85028	270	511	752	29
28	629	872	115	357	598	838	28
27	716	959	202	444	685	925	27
26	803	0,85046	288	530	771	0,86011	26
25	890	133	375	616	857	097	25
24	977	220	462	703	943	183	24
23	0,85065	307	549	789	0,86029	268	23
22	152	394	635	875	115	354	22
21	238	480	721	961	201	440	21
20	324	566	807	0,86047	286	525	20
19	411	653	893	133	372	610	19
18	497	739	979	218	457	695	18
17	582	824	0,86064	303	542	780	17
16	668	910	150	389	627	865	16
15	754	995	235	474	712	950	15
14	839	0,86080	320	559	797	0,87035	14
13	924	165	405	644	882	119	13
12	0,86009	250	490	729	967	204	12
11	093	334	574	813	0,87051	288	11
10	178	418	658	897	135	372	10
9	262	502	742	981	219	455	9
8	346	586	826	0,87065	302	538	8
+7	0,86429	0,86669	0,86909	0,87148	0,87385	0,87621	+7
6	512	752	992	231	468	704	6
5	595	835	0,87075	314	551	787	5
4	677	917	157	395	632	868	4
3	759	999	238	476	713	949	3
2	840	0,87080	319	557	794	0,88030	2
1	921	161	400	638	875	111	1
0	0,87002	242	481	719	955	191	0
-1	0,8708	0,8732	0,8756	0,8780	0,8804	0,8827	-1
2	16	40	64	88	12	35	2
3	24	48	72	95	19	42	3
4	32	56	80	0,8803	27	50	4
5	40	64	88	11	35	58	5
6	48	72	96	19	43	66	6
7	56	80	0,8804	27	51	74	7
8	63	87	11	35	58	81	8
9	71	95	19	43	66	89	9
10	79	0,8803	27	51	74	97	10
11	87	11	35	59	82	0,8905	11

12	95	19	43	67	90	13	12
13	0,8804	27	51	74	98	21	13
14	12	35	59	82	0,8906	29	14
15	20	43	67	90	14	37	15
16	28	51	75	98	22	45	16
17	36	59	83	0,8906	30	53	17
18	43	67	91	14	37	60	18
19	51	75	99	22	45	68	19
20	59	83	0,8907	30	53	76	20
21	67	91	15	38	61	84	21
22	75	99	23	46	69	92	22
23	84	0,8907	30	53	76	99	23
24	92	15	38	61	84	0,9007	24
25	0,8900	23	46	69	92	15	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	70	69	68	67	66	65	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,85027	0,85267	0,85508	0,85748	0,85987	0,86226	+40
39	117	356	596	836	0,86074	313	39
38	206	445	684	924	162	400	38
37	294	533	772	0,86012	250	488	37
36	383	622	861	100	338	576	36
35	471	710	949	188	426	664	35
34	559	798	0,86037	276	514	752	34
33	646	886	125	363	601	839	33
32	733	973	212	451	688	926	32
31	820	0,86060	299	538	775	0,87012	31
30	906	146	385	624	861	098	30
29	992	231	470	709	947	184	29
28	0,86078	317	556	794	0,87032	269	28
27	164	403	641	879	116	353	27
26	250	489	726	964	200	437	26
25	336	574	811	0,87049	285	521	25
24	422	660	897	134	370	606	24
23	507	745	982	219	455	690	23
22	592	830	0,87067	303	539	774	22
21	678	915	152	388	624	859	21
20	763	0,87000	236	472	708	943	20
19	847	084	320	556	792	0,88027	19
18	932	168	404	640	876	111	18
17	0,87017	253	489	725	960	195	17
16	102	338	574	810	0,88045	279	16
15	187	423	659	894	129	363	15
14	272	508	744	979	213	446	14
13	356	592	828	0,88063	297	530	13
12	440	676	911	146	380	613	12
11	524	760	995	229	463	696	11
10	608	843	0,88078	312	546	779	10
9	691	926	161	395	629	861	9
8	774	0,88009	244	478	711	943	8
+7	0,87867	0,88092	0,88326	0,88560	0,88793	0,89025	
6	939	174	408	642	875	107	6
5	0,88022	256	490	724	957	189	5
4	103	337	571	805	0,89038	270	4
3	184	418	652	885	118	350	3
2	265	499	733	966	198	430	2
1	346	580	814	0,89047	279	510	1
0	426	660	894	127	359	590	0
-1	0,8851	0,8874	0,8897	0,8921	0,8944	0,8967	-1
2	59	82	0,8905	29	52	75	2
3	66	90	13	36	59	83	3
4	74	98	21	44	67	90	4
5	82	0,8906	29	52	75	93	5
6	90	14	37	60	83	0,9006	6
7	98	22	45	68	91	14	7
8	0,8905	29	52	76	99	22	8
9	13	37	60	84	0,9007	29	9
10	21	45	68	92	15	37	10
11	29	53	76	0,9000	23	45	11

12	37	61	84	07	30	52	12
13	44	68	91	15	38	60	13
14	52	76	99	22	45	67	14
15	60	84	0,9007	30	53	75	15
16	68	92	15	38	61	83	16
17	76	0,9000	22	45	68	90	17
18	83	07	30	53	76	98	18
19	91	14	37	60	83	0,9105	19
20	99	22	45	68	91	13	20
21	0,9007	30	53	76	99	21	21
22	15	38	60	83	0,9106	28	22
23	23	46	68	91	14	36	23
24	30	53	75	98	21	43	24
25	38	61	83	0,9106	29	51	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	64	63	62	61	60	59	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,86465	0,86704	0,86942	0,87179	0,87415	0,87651	+40
39	552	790	0,87027	264	500	736	39
38	639	876	113	350	586	822	38
37	726	963	200	437	673	908	37
36	813	0,87050	287	524	759	994	36
35	901	138	374	610	846	0,88081	35
34	989	226	462	697	932	167	34
33	0,87076	312	548	783	0,88018	253	33
32	163	399	634	870	104	338	32
31	249	485	720	955	190	423	31
30	335	571	806	0,88040	275	508	30
29	421	656	891	125	359	592	29
28	505	740	975	209	442	675	28
27	589	824	0,88053	292	525	758	27
26	672	907	141	375	608	840	26
25	756	991	225	458	691	923	25
24	841	0,88075	309	542	775	0,89007	24
23	925	159	392	625	855	090	23
22	0,88009	243	476	709	941	173	22
21	093	327	560	793	0,89025	256	21
20	177	410	643	876	108	339	20
19	261	494	727	959	190	421	19
18	345	578	810	0,89042	273	504	18
17	429	662	894	125	356	586	17
16	512	745	977	208	439	669	16
15	596	828	0,89060	291	522	752	15
14	679	911	143	374	604	834	14
13	762	994	226	457	687	916	13
12	845	0,89077	308	539	769	998	12
11	928	160	391	621	851	0,90080	И
10	0,89011	242	473	703	932	161	10
9	093	324	555	785	0,90014	242	9
8	175	406	637	866	095	323	8
+7	0,89257	0,89488	0,89718	0,89947	0,90176	0,90404	+7
6	338	569	799	0,90028	257	484	6
5	420	650	880	109	337	564	5
4	501	731	960	189	417	644	4
3	581	811	0,90040	269	497	724	3
2	661	891	120	349	577	804	2
1	741	971	200	428	656	883	1
0	821	0,90051	280	508	735	962	0
-1	0,8990	0,9013	0,9036	0,9059	0,9082	0,9104	-1
2	98	21	44	67	90	12	2
3	0,9006	29	51	74	97	19	3
4	14	37	59	82	0,9105	27	4
5	22	45	67	90	13	35	5
6	30	53	75	98	21	43	6
7	37	60	83	0,9106	28	50	7
8	45	68	90	13	36	58	8
9	52	75	98	21	43	65	9
10	60	83	0,9106	29	51	73	10
11	68	91	13	36	58	80	11

12	75	98	21	44	66	88	12
13	83	0,9106	28	51	0,9173	95	13
14	90	13	36	59	81	0,9203	14
15	98	21	43	66	88	10	15
16	0,9106	28	51	73	95	17	16
17	13	36	58	81	0,9203	25	17
18	21	43	66	88	10	32	18
19	28	51	73	96	18	40	19
20	36	58	81	0,9203	25	47	20
21	43	66	88	10	32	54	21
22	51	73	96	18	40	62	22
23	58	81	0,9203	25	47	69	23
24	66	88	11	33	55	76	24
25	73	96	18	40	62	84	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	58	57	56	55	54	53	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,87886	0,88121	0,88355	0,88588	0,88821	0,89053	+40
39	972	207	441	674	907	139	39
38	0,88057	292	526	760	993	225	38
37	143	378	612	845	0,89078	310	37
36	229	463	697	930	163	395	36
35	315	549	782	0,89015	247	479	,35
34	401	635	867	100	331	562	34
33	486	720	952	184	415	646	33
32	571	804	0,89036	268	498	729	32
31	656	888	120	351	582	812	31
30	740	972	204	435	666	895	30
29	824	0,89056	287	518	748	977	29
28	907	138	369	600	830	0,90059	28
27	990	221	452	683	913	142	27
26	0,89072	303	534	765	995	224	26
25	155	386	616	847	0,90077	305	25
24	238	469	699	929	159	387	24
23	321	552	782	0,90011	241	468	23
22	404	634	864	093	322	549	22
21	487	717	946	175	403	630	21
20	569	799	0,90028	256	484	711	20
19	651	881	110	338	566	792	19
18	734	963	192	420	647	873	18
17	816	0,90045	274	502	728	953	17
16	899	128	356	583	809	0,91034	16
15	981	210	438	664	889	114	15
14	0,90063	292	520	746	971	195	14
13	145	374	601	827	0,91052	276	13
12	227	455	682	908	133	356	12
11	308	536	763	989	213	436	11
10	389	617	843	0,91069	293	516	10
9	470	697	923	149	373	596	9
8	551	778	0,91004	229	453	675	8
+7	0,90631	0,90858	0,91084	0,91309	0,91532	0,91754	+7
6	712	938	164	389	612	833	6
5	791	0,91017	243	468	691	912	5
4	871	096	322	546	768	989	4
3	950	175	400	624	846	0,92066	3
2	0,91029	254	478	701	923	143	2
1	108	332	556	779	0,92000	220	1
0	187	411	634	856	077	296	0
-1	0,9127	0,9149	0,9171	0,9194	0,9216	0,9238	-1
2	35	57	79	0,9201	23	45	2
3	42	64	86	09	31	53	3
4	50	72	94	16	38	60	4
5	58	80	0,9202	24	46	68	5
6	66	88	10	31	53	75	6
7	73	95	17	39	61	82	7
8	81	0,9203	25	46	68	90	8
9	88	10	32	54	75	97	9
10	96	18	40	61	82	0,9304	10
11	0,9203	25	47	68	90	11	11

12	11	33	54	76	97	19	12
13	18	40	62	83	0,9305	26	13
14	26	48	69	91	12	34	14
15	33	55	76	98	19	41	15
16	40	62	83	0,9305	26	48	16
17	48	70	91	12	34	55	17
18	55	77	98	20	41	63	18
19	63	84	0,9305	27	49	70	19
20	70	92	13	34	56	77	20
21	77	99	20	41	63	84	21
22	84	0,9306	28	49	70	91	22
23	92	14	35	56	78	99	23
24	99	21	42	64	85	0,9406	24
25	0,9306	28	50	71	92	13	25



Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	52	51	50	49	48	47	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,89285	0,89516	0,89748	0,89977	0,90204	0,90429	+40
39	372	603	836	0,90059	286	511	39
38	458	689	922	144	368	593	33
37	542	774	0,90006	228	451	676	37
36	627	858	089	311	534	758	36
-35	710	941	172	394	617	841	35
34	793	0,90024	254	477	700	924	34
33	876	106	335	559	782	0,91006	33
32	958	188	416	641	865	088	32
31	0,90040	269	497	722	946	169	31
30	123	350	577	802	0,91026	249	30
29	205	431	657	882	106	329	29
28	287	513	738	962	186	409	23
27	369	595	819	0,91043	266	488	27
26	451	676	900	124	346	567	26
25	532	757	981	204	426	646	25
24	613	838	0,91062	285	506	726	24
23	694	919	143	365	586	806	23
22	775	0,91000	223	445	666	885	22
21	856	080	303	525	745	964	21
20	936	160	382	604	824	0,92043	20
19	0,91017	240	462	684	904	122	19
18	098	320	542	764	983	201	18
17	177	400	622	843	0,92062	280	17
16	258	480	702	922	141	358	16
15	338	560	781	0,92001	220	437	15
14	418	640	861	081	299	515	14
13	499	720	940	159	377	593	13
12	579	800	0,92019	238	455	670	12
31	658	879	098	316	533	747	11
10	738	958	177	394	610	824	10
9	817	0,92037	256	472	688	901	9
18	896	115	333	549	764	977	8
+7	0,91975	0,92194	0,92411	0,92626	0,92840	0,93052	+7
6	0,92053	271	488	703	916	128	6
5	131	349	565	779	992	203	5
4	208	425	641	855	0,93067	277	4
3	284	501	717	931	142	351	3
2	361	577	792	0,93005	216	425	2
1	437	653	867	080	290	498	1
0	513	728	942	154	364	571	0
-1	0,9259	0,9280	0,9301	0,9322	0,9343	0,9364	-1
2	67	88	09	30	51	71	2
3	74	95	16	37	58	79	3
4	82	0,9303	24	45	66	86	4
5	90	11	31	52	73	93	5
6	97	18	39	59	80	0,9400	6
7	0,9304	25	46	67	87	07	7
8	12	33	54	74	95	15	8
9	19	40	61	82	0,9402	22	9
10	26	47	68	89	09	29	10
11	33	55	76	96	16	36	11

12	40	62	83	0,9403	23	43	12
13	48	69	90	10	30	50	13
14	55	76	97	17	37	57	14
15	62	83	0,9404	24	44	64	15
16	69	90	11	31	51	71	16
17	76	97	18	38	58	78	17
18	84	0,9405	26	46	66	85	18
19	91	13	33	53	73	92	19
20	98	20	40	60	80	99	20
21	0,9405	27	47	67	87	0,9506	21
22	13	34	54	74	94	13	22
23	20	41	61	81	0,9501	20	23
24	27	48	68	88	08	27	24
25	34	55	75	95	15	34	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	46	45	44	43	42	41	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,90662	0,90881	0,91105	0,91328	0,91550	0,91770	+40
39	742	962	185	409	631	852	39
38	823	0,91043	266	489	712	932	38
37	904	124	347	570	792	0,92012	37
36	985	206	428	651	872	091	36
35	0,91067	288	510	731	951	169	35
34	148	369	590	810	0,92030	247	34
33	229	450	671	890	108	324	33
32	310	531	752	970	186	401	32
31	391	611	832	0,92048	264	478	31
30	470	690	910	127	341	554	30
29	550	770	988	204	418	630	29
28	630	849	0,92066	281	495	707	28
27	708	927	144	359	571	782	27
26	787	0,92005	221	436	647	858	26
25	866	083	299	513	724	934	25
24	945	162	378	591	801	0,93011	24
23	0,92024	241	456	668	878	087	23
22	103	319	533	745	955	163	22
21	181	397	611	823	0,93032	239	21
20	260	475	688	899	108	315	20
19	339	553	765	976	185	391	19
18	417	630	842	0,93053	261	467	18
17	495	708	919	129	337	542	17
16	573	785	996	205	412	616	16
15	651	863	0,93073	281	487	690	15
14	729	940	150	357	562	764	14
13	806	0,93017	226	433	637	837	13
12	883	093	302	508	711	910	12
11	960	169	376	581	783	982	11
10	0,93036	245	451	655	856	0,94054	10
9	112	320	525	728	928	125	9
8	187	395	599	801	0,94000	196	8
+7	0,93262	0,93469	0,93673	0,93374	0,94072	0,94267	+7
6	337	543	746	946	143	337	6
5	412	617	819	0,94018	214	407	5
4	485	690	891	089	284	476	4
3	558	762	962	159	353	544	3
2	631	834	0,94033	229	422	612	2
1	703	905	104	299	491	680	1
0	775	976	174	369	560	748	0
-1	0,9335	0,9405	0,9424	0,9444	0,9463	0,9482	-1
2	92	12	31	50	69	88	2
3	99	19	38	57	76	95	3
4	0,9406	26	45	64	82	0,9501	4
5	13	33	52	71	89	08	5
6	20	40	59	78	96	15	6
7	27	47	66	85	0,9503	21	7
8	34	54	73	92	10	28	8
9	41	61	80	99	17	35	9
10	48	68	87	0,9506	24	42	10
11	55	75	94	13	31	49	И

12	62	82	0,9501	20	38	56	12
13	69	88	07	26	45	62	13
14	76	95	14	33	52	69	14
15	83	0,9502	21	40	59	76	15
16	90	09	28	47	65	82	16
17	97	16	35	54	72	89	17
18	0,9504	23	42	60	78	95	18
19	11	30	49	67	85	0,9602	19
20	18	37	56	74	91	08	20
21	25	44	63	81	98	15	21
22	32	51	70	87	0,9604	21	22
23	39	58	76	94	11	27	23
24	46	65	83	0,9601	18	34	24
25	53	72	90	08	25	41	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	40	39	38	37	36	35	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,91989	0,92207	0,92424	0,92633	0,92843	0,93051	+40
39	0,92071	289	506	715	925	132	39
38	151	362	584	794	0,93004	210	38
37	230	447	661	871	080	286	37
36	308	524	737	947	155	360	36
35	386	600	812	0,93022	229	433	35
34	462	676	887	096	302	505	34
33	538	751	961	169	374	577	33
32	614	826	0,93034	242	446	648	32
31	690	901	108	315	518	719	31
30	765	976	183	388	591	791	30
29	841	0,93051	258	462	664	863	29
28	917	126	332	536	736	934	28
27	992	200	406	609	808	0,94005	27
26	0,93067	274	479	681	880	076	26
25	142	348	552	753	952	147	25
24	218	423	626	826	0,94024	218	24
23	294	498	700	899	095	288	23
22	369	572	773	971	166	357	22
21	444	646	845	0,94042	236	426	21
20	518	719	917	113	306	495	20
19	594	793	990	185	376	563	19
18	669	867	0,94063	256	445	631	18
17	743	940	135	327	515	699	17
16	816	0,94013	207	397	583	767	16
15	889	085	278	467	653	835	15
14	962	157	349	537	721	902	14
13	0,94034	229	420	606	789	969	13
12	106	300	490	675	857	0,95035	12
11	178	371	560	744	924	101	11
10	249	441	629	812	991	166	10
9	319	510	697	879	0,95057	231	9
8	389	579	765	946	123	295	8
+7	0,94469	0,94648	0,94832	0,95012	0,95188	0,95359	+7
6	528	716	899	073	252	422	6
5	597	784	966	143	316	484	5
4	665	850	0,95031	207	378	545	4
3	732	916	095	270	440	606	3
2	799	981	159	333	501	665	2
1	866	0,95047	223	395	562	725	1
0	932	112	287	457	623	784	0
-1	0,9500	0,9517	0,9535	0,9552	0,9568	0,9584	-1
2	06	24	41	58	74	90	2
3	13	31	48	64	80	96	3
4	19	37	54	70	86	0,9602	4
5	26	43	60	76	92	08	5
6	33	50	66	82	98	14	6
7	39	56	73	89	0,9604	20	7
8	46	63	79	95	10	25	8
9	52	69	86	0,9602	17	31	9
10	59	76	92	08	23	37	10
11	66	82	98	14	29	43	11

12	73	89	0,9605	20	35	49	12
13	79	95	11	26	41	55	13
14	86	0,9602	18	33	47	61	14
15	93	09	24	39	53	67	15
16	99	15	30	45	59	73	16
17	0,9606	22	37	51	65	79	17
18	12	28	43	58	71	85	18
19	19	35	50	64	77	90	19
20	25	41	56	70	83	96	20
21	31	47	62	76	89	0,9702	21
22	37	53	68	82	95	07	22
23	43	59	75	88	0,9701	13	23
24	50	66	81	94	07	19	24
25	57	73	87	0,9700	13	25	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	34	33	32	31	32	29	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,93257	0,93460	0,93661	0,93860	0,94055	0,94247	+40
39	337	538	738	935	129	319	39
38	414	614	813	0,94009	202	390	38
37	489	689	886	081	272	460	37
36	562	761	958	151	341	528	36
35	635	833	0,94028	221	409	595	35
34	706	904	098	289	476	661	34
33	777	974	166	356	543	727	33
32	847	0,94043	234	'423	609	792	32
31	917	112	302	490	675	857	31
30	987	180	370	557	741	921	30
29	0,94058	250	439	625	807	986	29
28	128	320	507	692	873	0,95050	28
27	198	389	575	758	938	114	27
26	268	457	642	824	0,95003	177	26
25	338	525	709	890	067	240	25
24	407	593	776	956	131	302	24
23	476	661	842	0,95021	194	364	23
22	544	728	908	085	257	426	22
21	612	794	973	149	320	487	21
20	679	860	0,95038	212	382	548	20
19	746	926	103	276	445	609	19
18	813	991	167	339	507	670	18
17	879	0,95056	231	402	568	729	17
16	925	121	294	463	627	787	16
15	0,95012	186	357	524	686	844	15
14	079	251	420	585	745	901	14
13	144	315	482	645	804	958	13
12	209	378	543	705	862	0,96014	12
11	273	441	604	764	920	070	11
10	337	503	665	823	977	125	10
9	400	565	726	882	0,96034	180	9
8	463	626	785	940	090	235	8
+7	0,95525	0,95687	0,95844	0,95998	0,96146	0,96288	+7
6	587	747	903	0,96055	201	341	6
5	648	807	962	112	256	394	5
4	708	866	0,96020	168	310	446	4
3	767	924	077	224	364	498	3
2	826	982	134	280	417	548	2
1	884	0,96039	189	334	470	599	1
0	942	096	245	388	523	650	0
-1	0,9600	0,9615	0,9630	0,9644	0,9657	0,9670	-1
9	06	21	36	49	62	74	2
3	11	26	41	54	67	79	3
4	17	32	46	60	72	84	4
5	23	38	52	65	77	89	5
6	29	43	57	70	82	93	6
7	34	49	62	75	87	98	7
8	40	54	68	80	91	0,9702	8
9	46	60	73	85	96	07	9
10	51	65	78	90	0,9701	12	10
11	57	70	83	95	06	16	11

12	63	76	88	0,9700	11	21	12
13	68	81	94	06	16	25	13
14	74	87	0,9700	11	21	30	14
15	80	93	05	16	26	35	15
16	86	98	10	21	31	39	16
17	91	0,9703	15	26	35	44	17
18	97	09	21	31	40	48	18
19	0,9702	14	26	36	45	53	19
20	08	19	31	41	49	57	20
21	14	25	36	45	53	61	21
22	19	30	41	50	58	65	22
23	24	35	45	55	63	70	23
24	30	41	50	59	67	74	24
25	36	46	55	63	71	78	25



Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	28	27	26	25	24	23	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,94437	0,94624	0,94808	0,94990	0,95169	0,95345	+40
39	508	693	876	0,95055	232	408	39
38	577	761	942	119	294	470	38
37	645	827	0,95006	183	356	529	37
36	712	893	070	245	417	588	36
35	778	958	134	307	478	646	35
34	843	0,95021	196	,369	538	703	34
33	908	084	258	429	597	760	33
32	972	147	320	489	656	817	32
31	0,95035	210	381	549	714	874	31
30	098	272	442	608	770	930	30
29	162	334	502	666	826	985	29
28	225	395	561	724	883	0,96040	28
27	287	456	621	782	939	094	27
26	349	517	680	839	994	147	26
25	410	577	739	896	0,96049	200	25
24	471	636	796	952	103	252	24
23	532	694	853	0,96007	156	303	23
22	581	752	909	061	209	354	22
21	651	810	965	115	261	404	21
20	710	867	0,96020	168	312	453	20
19	769	924	075	220	362	501	19
18	828	981	129	272	412	549	18
17	885	0,96036	182	323	461	596	17
16	941	090	234	374	510	643	16
15	996	144	287	424	558	689	15
14	0,96051	197	338	474	606	735	14
13	106	250	388	522	652	779	13
12	160	302	439	570	698	822	12
11	214	354	489	618	743	865	11
10	268	406	539	665	787	907	10
9	321	458	587	711	831	948	9
8	374	507	634	756	874	989	8
+7	0,96425	0,96556	0,96681	0,96801	0,96916	0,97028	+7
6	476	G05	728	845	957	067	6
5	527	654	774	888	998	106	5
4	577	702	819	930	0,97038	144	4
3	626	748	863	972	077	180	3
2	674	794	906	0,97013	115	215	9
1	722	839	949	054	153	250	1
0	770	884	992	094	191	285	0
-1	0,9681	0,9692	0,9703	0,9713	0,9723	0,9732	-1
2	86	97	07	17	26	35	2
3	91	0,9701	11	21	30	38	3
4	95	05	15	24	33	41	4
5	0,9700	10	19	28	37	45	5
6	04	14	23	32	40	48	6
7	08	18	27	35	43	51	-7
8	13	22	30	39	47	54	8
9	17	26	34	42	50	57	9
10	21	30	38	46	53	59	10
11	25	34	42	49	00	61	11

12	30	38	45	52	58	63	12
13	34	42	48	54	60	64	13
14	38	46	52	57	62	66	14
15	43	50	56	60	64	68	15
16	47	54	59	63	67	70	16
17	51	57	62	66	69	72	17
18	55	6,	66	69	72	74	18
19	59	64	69	72	74	76	19
20	63	58	72	75	77	78	20
21	67	72	75				21
22	71	75	78				22
23	75	79	81				23
24	79	82	84				24
25	83	86	87				25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	22	21	20	19	18	17	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,95517	0,95690	0,95858	0,96023	0,96187	0,96348	+40
39	578	7491	915	078	240	400	39
38	637	806	971	132	292	451	38
37	695	863	0,96026	186	344	502	37
36	753	920	080	239	396	553	36
35	810	975	134	291	448	603	35
34	867	0,96030	187	343	498	652	34
33	923	084	240	394	548	701	33
32	979	137	292	445	598	749	32
31	0,96034	190	344	496	647	797	31
30	088	242	395	546	696	844	30
29	141	294	446	596	744	889	29
28	194	345	495	644	790	934	28
27	246	396	544	691	835	978	27
26	298	446	592	737	879	0,97020	26
25	349	495	640	782	923	062	25
24	399	543	686	827	966	103	24
23	448	591	732	871	0,97008	143	23
22	497	638	777	914	049	183	22
21	545	684	821	956	089	221	21
20	592	729	864	997	129	259	20
19	638	773	906	0,97037	167	296	19
18	684	816	947	076	204	331	18
17	729	860	988	115	241	366	17
16	774	902	0,97028	154	278	400	16
15	818	944	068	192	313	433	15
14	861	985	107	228	347	465	14
13	902	0,97024	144	263	380	496	13
12	943	063	181	297	412	526	12
И	984	101	217	330	443	555	11
10	0,97024	139	252	363	473	583	10
9	063	176	286	395	502	610	9
8	101	211	319	425	530	635	8
+7	0,97138	0,97246	0,97351	0,97454	0,97557	0,97660	7
6	174	279	382	483	583	683	6
5	210	313	413	511	609	707	5
4	246	345	442	538	633	729	4
3	280	377	471	564	657	749	3
2	312	407	499	589	679	768	2
1	345	437	526	613	700	787	1
0	377	466	552	636	721	805	0
-1	0,9741	0,9749	0,9757	0,9766	0,9774		-1
2	44	52	59	67	75		2
3	46	54	62	69	77		3
4	49	57	64	71	78		4
5	52	59	66	73	80		5
6	55	61	68	74	8,		6
7	57	63	'0	76	82		
8	60	66	71	77	83		8
9	63	68	73	79	84		9
10	65	70	75	80	85		10
11							11

12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	16	15	14	13	12	11	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,96509	0,96669	0,96830	0,96989	0,97152	0,97313	+40
39	560	718	878	0,97036	197	358	39
38	610	767	926	083	242	402	38
37	660	816	973	129	287	445	37
36	709	864	0,97020	174	331	488	36
35	757	911	065	219	374	529	35
34	805	958	110	263	416	570	34
33	852	0,97004	154	305	458	610	33
32	899	048	197	347	498	649	32
31	945	092	239	388	537	687	31
30	990	134	279	426	574	724	30
29	0,97033	175	318	463	611	760	29
28	076	216	358	501	648	796	28
27	118	257	397	539	684	831	27
26	159	296	435	576	719	864	26
25	199	335	472	611	753	897	25
24	238	372	508	646	786	929	24
23	277	409	543	679	818	960	23
22	315	445	578	712	850	990	22
21	351	480	611	744	880	0,98019	21
20	387	514	643	775	910	047	20
19	423	548	675	805	939	075	19
18	457	581	706	835	967	101	18
17	490	612	736	863	993	126	17
16	522	641	764	889	0,98017	149	16
15	551	669	790	914	041	171	15
14	582	697	816	938	064	192	14
13	610	724	841	961	085	212	13
12	638	751	866	984	106	232	12
11	666	776	889	0,98006	126	250	11
10	692	800	911	026	145	267	10
9	716	822	932	046	163	283	9
8	740	843	951	063	179	298	8
+7	0,97762	0,97863	0,97969	0,98080	0,98194	0,98311	+7
6	783	882	986	095	208	324	6
5	805	902	0,98003	110	221	335	5
4	823	919	019	125	233	345	4
3	840	934	033	136	243	354	3
2	857	949	045	162	52	361	2
1	874	963	057	156	260	368	1
0	889	977	059	166	1268	374	0
-1							-1
2							2
3							3
4							4
5							5
6							6
7							7
8							8
9							9
10							10
11							11

12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе						Температура, °C
	10	9	8	7	6	5	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,97475	0,97639	0,97804	0,97970	0,98139	0,98311	+40
39	517	682	846	0,98012	180	350	39
38	559	724	887	052	219	389	38
37	600	765	928	092	258	427	37
36	642	805	967	130	296	464	36
35	682	844	0,98005	167	332	501	35
34	723	883	042	204	36,8	536	34
33	762	920	079	240	404	571	33
32	801	957	115	274	-138	605	32
31	839	994	151	309	472	633	31
30	876	0,98030	187	345	506	670	30
29	911	065	222	380	539	702	29
28	946	099	254	412	570	733	28
27	980	132	286	442	600	762	27
26	0,98012	163	316	471	628	790	26
25	044	193	345	499	656	817	25
24	075	223	373	526	083	843	24
23	105	252	400	553	709	869	23
22	134	280	427	579	734	894	22
21	161	306	453	603	757	916	21
20	187	331	478	627	780	938	20
19	213	356	502	650	801	959	19
18	238	380	525	672	822	979	18
17	262	402	546	693	843	998	17
16	284	423	566	712	861	0,99015	16
15	304	442	584	729	877	032	15
14	324	461	601	745	893	047	14
13	343	478	617	760	908	062	13
12	361	495	633	775	922	076	12
11	378	510	647	789	935	088	11
10	393	524	660	801	946	098	10
9	408	537	672	811	955	106	9
8	421	549	683	821	964	114	8
+7	0,98433	0,98560	0,98693	0,98830	0,98972	0,99121	+7
6	444	569	701	837	978	127	6
5	453	577	707	842	983	131	5
4	462	585	713	846	985	132	4
3	469	590	717	849	987	133	3
2	475	594	720	849	986	131	2
1	480	598	722	850	985	129	1
0	485	601	723	850	984	127	0
-1							-1
2							2
3							3
4							4
5							5
6							6
7							7
8							8
9							9
10							10
11							11

12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25



Температура, °C	Содержание этанола в %, по массе					Температура, °C
	4	3	2	1	0	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл					
+40	0,98485	0,98664	0,98846	0,99032	0,99224	+40
39	524	702	884	071	262	39
38	563	740	922	108	299	38
37	600	777	959	144	336	37
36	637	814	995	180	371	36
35	673	849	0,99030	215	406	35
34	708	884	064	249	440	34
33	742	918	097	282	473	33
32	776	951	130	315	505	32
31	808	983	162	347	537	31
30	840	0,99014	194	379	567	30
29	871	045	224	409	597	29
28	901	075	254	438	626	28
27	930	104	283	467	654	27
26	957	131	310	494	681	26
25	984	158	337	520	707	25
24	0,99010	183	362	545	732	24
23	035	208	386	569	756	23
22	059	232	410	593	780	22
21	081	254	432	615	802	21
20	103	275	453	636	823	20
19	124	295	472	655	843	19
18	143	314	491	674	862	18
17	161	332	509	692	880	17
16	178	349	526	709	897	16
15	195	365	542	725	913	15
14	210	380	557	740	927	14
13	224	393	570	753	940	13
12	237	405	582	765	952	12
11	248	416	593	776	963	11
10	258	426	602	785	973	10
9	266	434	610	792	981	9
8	273	441	617	799	988	8
+7	0,99280	0,99447	0,99623	0,99805	0,99993	+7
6	285	451	627	809	997	6
5	288	454	630	812	999	5
4	289	455	630	812	1,00000	4
3	289	456	630	811	0,99999	3
2	287	453	627	808	997	2
1	284	450	624	805	993	1
0	281	446	620	801	987	0
-1						-1
2						2
3						3
4						4
5						5
6						6
7						7
8						8
9						9
10						10
11						11

12						12
13						13
14						14
15						15
16						16
37						17
18						18
19						19
20						20
21						21
22						22
23						23
24						24
25						25

Таблица - 2.

Относительное содержание этанола в температурно-зависимом состоянии от плотности спиртово-водных растворов при температуре 20 °C (по объему)

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	100	99	98	97	96	95	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,77204	0,77690	0,78150	0,78582	0,78993	0,79386	+40
39	294	780	238	671	0,79083	477	39
38	382	867	327	760	172	566	38
37	471	955	414	847	260	654	37
36	559	0,78043	502	934	346	740	36
35	647	131	589	0,79021	433	826	35
34	734	219	676	108	519	912	34
33	821	307	763	194	606	998	33
32	908	394	850	281	692	0,80085	32
31	994	481	937	368	778	172	31
30	0,78081	570	0,79026	456	866	260	30
29	166	657	114	545	954	348	29
28	250	742	202	633	0,80043	437	28
27	333	828	289	721	132	526	27
26	416	915	376	810	222	616	26
25	500	0,79000	463	898	310	705	25
24	585	087	550	985	397	793	24
23	670	173	637	0,80072	485	881	23
22	756	259	724	159	573	969	22
21	842	345	810	246	660	0,81057	21
20	927	431	897	334	748	144	20
19	0,79014	518	983	420	834	230	19
18	100	604	0,80069	506	920	316	18
17	185	689	155	592	0,81007	403	17
16	271	775	241	679	094	490	16
15	356	861	327	766	181	578	15
14	440	946	413	852	267	664	14
13	525	0,80032	499	939	354	751	13
12	610	119	586	0,81025	441	837	12

И	695	204	671	111	527	923	11
10	779	288	757	197	613	0,82009	10
9	864	373	842	282	698	094	9
8	948	458	927	367	783	179	8
+7	0,80032	0,80543	0,81012	0,81452	0,81868	0,82264	+7
6	116	628	097	537	953	349	6
5	200	711	181	621	0,82037	433	5
4	285	796	264	704	120	516	8
3	369	880	347	787	203	598	3
2	454	964	430	870	286	681	2
1	539	0,81047	513	953	368	763	1
0	623	130	596	0,82035	450	845	0
-1	0,8071	0,8121	0,8168	0,8212	0,8253	0,8293	-1
2	79	30	76	20	61	0,8301	2
3	88	38	84	28	70	09	3
4	96	46	93	37	78	17	4
5	0,8105	55	0,820	45	86	25	5
6	13	63	110	53	94	34	5
7	22	72	18	62	0,8303	42	7
8	30	80	26	70	11	50	8
9	39	89	35	78	19	58	9
10	47	97	43	86	27	67	10
И	55	0,8205	51	95	36	75	15
12	63	13	60	0,8303	44	83	12
13	71	21	68	11	53	92	13
14	79	30	76	20	61	0,8400	14
15	88	38	84	28	69	09	18
16	96	46	93	36	78	17	16
17	0,8204	54	0,8301	45	86	25	17
18	12	62	09	53	94	33	18
19	20	70	17	61	0,8402	42	19
20	28	79	25	69	11	50	20
21	37	87	34	77	19	58	21
22	45	95	42	85	27	66	22
23	53	0,8303	50	93	35	74	23
24	61	11	58	0,8402	43	83	24
25	69	19	66	10	51	91	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	94	93	92	91	90	89	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,79763	0,80126	0,80479	0,80821	0,81155	0,81481	+40
39	856	220	572	915	248	575	39
38	945	310	663	0,81006	339	666	38
37	0,80033	398	751	094	428	755	37
36	120	485	838	182	516	843	36
35	206	571	924	268	603	930	35
34	292	657	0,81010	354	689	0,82017	34
33	378	743	096	440	775	103	33
32	464	829	183	527	862	190	32
31	550	916	270	614	950	278	31
30	638	0,81004	359	702	0,82038	367	30
29	727	094	448	792	128	456	29
28	817	184	538	882	218	546	28
27	907	274	628	972	308	636	27
26	997	364	718	0,82062	398	726	26
25	0,81087	453	807	151	487	815	25
24	175	541	896	239	575	903	24
23	263	630	984	327	663	991	23
22	351	718	0,82072	415	751	0,83079	22
21	439	805	160	503	839	167	21
20	526	893	247	590	926	254	20
19	612	979	334	676	0,83012	340	19
18	698	0,82065	420	763	099	426	18
17	784	151	506	849	185	512	17
16	871	238	593	937	273	599	16
15	959	325	680	0,83024	360	686	15
14	0,82046	413	767	111	447	774	14
13	133	499	854	198	534	860	13
12	219	586	940	284	620	946	12
11	305	672	0,83026	370	706	0,84032	11
10	391	758	112	456	791	117	10
9	476	843	197	541	876	202	9
8	561	928	282	626	961	286	8
+7	0,82646	0,83013	0,83367	0,83711	0,84045	0,84370	+7
6	731	098	452	795	129	454	6
5	815	181	536	879	213	538	5
4	897	264	618	961	295	620	4
3	980	346	700	0,84043	377	702	3
2	0,83062	428	782	125	459	784	2
1	144	510	863	206	540	865	1
0	226	592	944	287	621	947	0
-1	0,8330	0,8367	0,8402	0,8436	0,8470	0,8502	-1
2	38	75	10	44	78	11	2
3	47	83	19	53	86	20	3
4	55	91	28	61	94	28	4
5	63	0,8400	36	69	0,8502	36	5
6	71	08	44	77	10	44	6
7	80	16	52	85	18	52	7

8	88	24	60	93	27	60	8
9	96	32	68	0,8502	36	68	9
10	0,8404	40	76	10	44	76	10
11	12	49	84	18	52	84	11
12	21	57	92	26	60	92	12
13	29	66	0,8501	35	68	0,8600	13
14	38	74	10	44	77	09	14
15	46	83	18	52	86	18	15
16	55	91	26	60	94	26	16
17	63	99	34	68	0,8602	34	17
18	71	0,8507	42	76	10	42	18
19	79	15	50	84	18	50	19
20	87	23	59	92	26	58	20
21	96	32	68	0,8601	34	66	21
22	0,8504	40	76	09	42	74	22
23	12	48	84	17	50	82	23
24	20	56	92	25	58	90	24
25	28	64	0,8600	33	66	98	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	88	87	86	85	84	83	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,81801	0,82115	0,82425	0,82731	0,83033	0,83328	+40
39	891	208	518	825	127	422	39
38	985	298	609	915	218	513	38
37	0,82074	388	697	0,83005	307	602	37
36	163	476	787	094	395	690	36
35	250	564	874	180	482	777	35
34	337	652	961	267	568	863	34
33	425	740	0,83049	354	654	949	33
32	512	827	136	440	740	0,84035	32
31	600	915	224	527	827	122	31
30	689	0,83004	312	616	915	209	30
29	778	093	401	705	0,84004	297	29
28	868	182	490	794	093	386	28
27	957	271	579	883	181	473	27
26	0,83046	360	668	971	268	560	26
25	135	449	757	0,84059	355	647	25
24	223	537	845	147	443	735	24
23	311	625	932	234	530	823	23
22	399	713	0,84020	321	617	909	22
21	487	800	107	408	704	996	21
20	574	887	194	495	791	0,85082	20
19	660	973	280	582	878	169	19
18	746	0,84059	366	668	964	255	18
17	832	145	452	754	0,85050	341	17
16	919	232	539	840	136	427	16
15	0,84006	319	625	926	222	513	15
14	093	405	711	0,85012	308	598	14
13	179	491	797	098	394	683	13
12	265	577	883	183	479	769	12
11	351	663	968	268	564	853	11
10	436	748	0,85053	353	649	939	10
9	521	833	138	438	733	0,86023	9
8	605	917	222	522	817	107	8
+7	0,84689	0,085001	0,85306	0,85606	0,85901	0,86189	+7
6	773	085	390	689	984	272	6
Б	857	169	473	772	0,86067	355	5
4	939	251	555	854	149	437	4
3	0,85021	333	637	936	231	519	3
2	102	414	718	0,86017	312	600	2
1	183	495	799	098	393	681	1
0	264	576	880	179	474	762	0
-1	0,8535	0,8566	0,8596	0,8626	0,8656	0,8685	-1
2	43	74	0,8604	34	64	93	2
3	51	82	12	42	72	0,8701	3
4	59	90	21	50	80	09	4
5	67	98	29	58	88	17	5
6	75	0,8606	37	66	95	24	6
7	83	14	44	74	0,8703	32	7

8	91	22	52	82	И	40	8
9	99	30	60	90	19	48	9
10	0,8607	38	68	98	27	56	10
11	16	46	76	0,8706	35	64	11
12	24	55	85	15	44	73	12
13	32	63	93	23	52	81	13
14	41	72	0,8702	31	60	89	14
15	49	80	10	39	68	97	15
16	57	88	18	47	76	0,8805	16
17	65	96	26	55	84	13	17
18	74	0,8704	34	63	92	21	18
19	82	12	42	71	0,8800	29	19
20	90	20	50	79	08	36	20
21	98	28	58	87	16	44	21
22	0,8706	36	66	95	24	52	22
23	14	44	74	0,8803	32	60	23
24	22	52	82	11	40	68	24
25	30	60	90	19	48	76	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	82	81	80	79	78	77	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,83618	0,83905	0,84187	0,84465	0,84741	0,85013	+40
39	712	997	278	556	831	103	39
38	503	0,84088	368	646	921	192	38
37	892	177	458	735	0,85009	281	37
36	980	265	546	823	098	369	36
35	0,84066	352	633	911	186	457	35
34	153	439	720	998	273	545	34
33	239	525	807	0,85085	361	633	,33
32	325	612	893	172	448	720	32
31	412	698	980	259	535	806	31
30	499	785	0,85067	345	621	892	30
29	587	873	154	432	707	978	29
28	675	960	241	519	793	0,86064	28
27	762	0,85047	328	606	880	150	27
26	849	133	414	692	966	236	26
25	936	220	500	778	0,86052	322	25
24	0,85023	307	587	864	138	408	24
23	110	394	674	950	223	493	23
22	197	481	760	0,86036	309	579	22
21	283	567	846	122	395	665	21
20	369	653	932	207	480	750	20
19	456	739	0,86018	293	565	834	19
18	542	825	103	378	650	919	18
17	627	910	188	463	735	0,87004	17
16	713	996	274	549	820	089	16
15	799	0,86082	359	634	905	174	15
14	884	167	444	719	990	259	14
13	969	251	529	804	0,87074	343	13
12	0,86054	336	614	889	159	427	12
11	138	420	698	973	243	511	11
10	223	504	782	0,87057	327	595	10
9	307	588	866	141	411	678	9
8	391	672	950	224	494	761	8
+7	0,86474	0,86755	0,87033	0,87307	0,87577	0,87844	+7
6	557	838	116	390	660	926	6
5	640	921	199	473	743	0,88009	5
4	722	0,87003	281	554	824	090	4
3	804	085	362	635	905	171	3
2	885	166	443	716	986	252	2
1	966	247	524	797	0,88067	333	1
0	0,87047	328	605	877	147	413	0
-1	0,8713	0,8741	0,8768	0,8796	0,8823	0,8849	-1
2	21	49	76	0,8804	31	57	2
3	29	57	84	12	38	65	3
4	37	65	92	20	46	73	4
5	45	73	0,8800	27	54	81	5
6	53	81	08	35	62	89	6
7	60	88	16	43	70	97	7
8	68	96	24	51	78	0,8904	8



9	76	0,8804	32	59	86	12	9
10	84	12	40	67	94	20	10
11	92	20	48	75	0,8902	28	11
12,	0,8801	28	56	83	09	36	12
13	09	36	64	91	17	44	13
14	17	44	72	99	25	51	14
15	25	52	79	0,8906	33	59	15
16	33	60	87	14	41	67	16
17	41	68	95	22	49	75	17
18	49	76	0,8903	30	56	82	18
19	57	84	11	38	64	90	19
20	64	92	19	46	72	98	20
21	72	0,8900	27	53	80	0,9006	21
22	80	08	35	61	87	13	22
23	88	15	42	69	95	21	23
24	96	23	50	77	0,9003	29	24
25	0,8904	31	58	84	11	37	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	76	75	74	73	72	71	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,85283	0,85550	0,85814	0,86077	0,86336	0,86593	+40
39	371	637	902	163	423	679	39
38	460	726	990	251	510	766	38
37	549	814	0,86078	339	597	853	37
36	637	902	166	427	685	941	36
35	725	991	254	515	773	0,87028	35
34	813	0,86079	342	603	861	116	34
33	901	167	430	690	948	203	33
32	988	254	517	777	0,87035	290	32
31	0,86075	341	604	864	122	376	31
30	160	427	690	950	208	462	30
29	246	512	775	0,87035	293	547	29
28	332	598	860	120	378	631	28
27	418	683	945	204	462	715	27
26	504	769	0,87030	288	545	798	26
25	589	853	114	373	629	832	25
24	675	939	200	458	714	967	24
23	760	0,87024	285	543	798	0,88051	23
22	845	108	369	627	882	135	22
21	930	193	454	712	967	219	21
20	0,87015	277	538	796	0,88051	302	20
19	099	361	622	880	135	386	19
18	183	445	706	964	219	470	18
,17	268	530	791	0,88048	303	554	17
16	353	615	876	132	386	637	16
15	438	700	959	216	470	721	15
14	523	785	0,88044	300	553	804	14
13	607	869	128	384	637	887	13
12	691	952	211	467	720	970	12
И	775	0,88036	294	550	803	0,89053	11
10	858	119	377	633	886	135	10
9	941	202	460	716	968	217	9
8	0,88024	285	543	798	0,89050	299	8
+7	0,88107	0,88367	0,88625	0,88880	0,89132	0,89381	+7
6	189	449	707	962	213	462	6
5	271	531	789	0,89044	295	544	5
4	352	612	870	125	376	625	4
3	433	693	950	205	456	705	3
2	514	774	0,89031	285	536	785	2
1	595	855	112	365	616	865	1
0	675	935	192	445	696	945	0
-1	0,8875	0,8901	0,8927	0,8952	0,8977	0,9002	-1
2	83	09	35	60	85	10	2
3	91	17	43	68	93	18	3
4	99	25	51	76	0,9001	26	4
5	0,8907	33	59	84	09	34	5
6	15	41	66	92	17	41	6
7	23	49	74	99	24	49	7

8	30	56	82	0,9007	32	57	8
9	38	64	90	15	40	65	9
10	46	72	98	23	48	72	10
11	54	80	0,9005	30	55	80	11
12	62	88	13	38	63	87	12
13	70	95	21	46	71	95	13
14	77	0,9003	28	53	78	0,9103	14
15	85	11	36	61	86	10	15
16	93	18	44	69	93	18	16
17	0,9001	26	51	76	0,9101	25	17
18	08	34	59	84	08	33	18
19	16	41	67	91	16	40	19
20	24	49	74	99	24	48	20
21	31	57	82	0,9107	31	55	21
22	39	65	90	14	39	63	22
23	47	72	97	22	46	70	23
24	54	80	0,9105	29	54	78	24
25	62	87	12	37	61	85	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	70	69	68	67	66	65	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,86848	0,87100	0,87350	0,87598	0,87842	0,88085	+40
39	934	188	437	684	929	172	39
38	0,87020	275	524	771	0,88016	258	38
37	107	362	611	857	102	344	37
36	194	448	697	943	187	429	36
35	282	534	783	0,88029	273	514	35
34	369	620	868	114	358	599	34
33	456	706	954	199	442	684	33
32	542	791	0,88039	284	527	768	32
31	628	876	125	369	612	852	31
30	714	962	210	454	697	937	30
29	799	0,88048	295	539	781	0,89021	29
28	883	132	378	622	864	103	28
27	966	215	461	705	947	186	27
26	0,88049	298	544	787	0,89029	268	26
25	132	381	827	870	111	350	25
24	217	465	711	954	195	434	24
23	300	548	794	0,89037	278	517	23
22	384	632	877	120	361	599	22
21	468	716	961	204	444	682	21
20	551	799	0,89045	286	526	764	20
19	635	882	127	368	608	846	19
18	719	965	210	452	691	928	18
17	803	0,89049	293	534	773	0,90010	17
16	886	132	376	617	856	093	16
15	969	215	459	700	938	175	15
14	0,89052	298	541	782	0,90020	257	15
13	135	381	624	864	102	339	14
12	217	463	706	946	184	420	13
11	300	545	788	0,90028	265	501	12
10	382	627	869	109	346	582	10
9	464	709	951	190	427	662	9
8	546	790	0,90032	271	509	743	8
+7	0,89628	0,89871	0,90113	0,90352	0,90589	0,90823	+7
6	709	952	194	433	670	903	6
5	790	0,90033	275	512	749	982	5
4	870	113	355	592	829	0,91062	4
3	950	193	435	672	908	141	3
2	0,90030	273	515	753	987	220	2
!	110	353	594	832	0,91066	298	1
0	190	433	673	911	145	377	0
-1	0,9027	0,9051	0,9075	0,9099	0,9122	0,9145	_-1
2	34	59	83	0,9106	30	53	2
3	42	67	90	14	38	61	3
4	50	74	98	22	45	68	4
5	58	82	0,9106	30	53	76	5
6	66	90	14	37	61	84	6
7	73	97	21	45	68	91	7

8	81	0,9105	29	53	76	99	8
9	89	13	37	61	84	0,9207	9
10	97	21	45	68	91	14	10
11	0,9104	28	52	76	99	22	11
12	12	36	60	83	0,9206	29	12
13	19	43	67	90	13	36	13
14	27	51	74	98	21	43	14
15	34	58	82	0,9205	28	51	15
16	42	66	89	13	35	58	16
17	49	73	97	20	43	66	17
13	57	81	0,9204	27	50	73	18
19	64	88	12	35	58	80	19
20	72	96	19	42	65	88	20
21	79	0,9203	27	50	73	95	21
22	87	11	34	57	80	0,9302	22
23	94	18	41	65	87	10	23
24	0,9202	25	49	72	95	17	24
25	09	33	56	79	0,9302	24	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	64	63	62	61	60	59	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,88325	0,88563	0,88799	0,89033	0,89265	0,89495	+40
39	412	649	885	119	351	581	39
38	498	735	971	204	436	666	38
37	584	821	0,89056	289	521	751	37
36	669	906	141	374	605	835	36
35	754	990	225	458	689	919	35
34	838	0,89075	310	542	773	0,90002	34
33	922	159	393	626	856	084	33
32	0,89006	243	477	709	939	167	32
31	091	327	560	792	0,90022	248	31
30	175	410	644	875	104	329	30
29	258	493	726	957	185	409	29
28	340	575	808	0,90039	267	491	28
27	423	658	891	122	349	573	27
26	505	740	973	204	431	655	26
25	587	822	0,90055	285	512	736	25
24	670	904	137	367	593	817	24
23	753	987	219	448	674	898	23
22	835	0,90068	300	529	755	979	22
21	917	150	382	610	836	0,91059	21
20	999	232	463	691	916	133	20
19	0,90081	314	545	772	997	219	19
18	163	396	626	853	0,91078	300	18
17	245	478	707	933	157	379	17
16	327	559	788	0,91014	238	460	16
15	409	640	868	094	318	539	15
14	491	722	950	175	398	619	14
13	572	803	0,91031	256	479	699	13
12	653	884	112	336	559	779	12
11	734	965	192	416	638	858	11
10	814	0,91045	272	496	718	937	10
9	894	125	352	576	798	0,92016	9
8	975	205	432	656	877	094	8
+7	0,91055	0,91285	0,91511	0,91735	0,91956	0,92173	+7
6	135	365	591	814	0,92034	250	6
5	214	444	670	893	112	328	5
4	293	522	747	970	189	404	4
3	371	600	825	0,92047	265	480	3
2	450	677	902	124	342	556	2
1	528	755	979	201	418	632	1
0	606	832	0,92056	277	494	708	0
-1	0,9168	0,9191	0,9213	0,9235	0,9257	0,9278	-1
2	76	98	21	43	64	85	2
	83	0,9206	28	50	72	93	3
4	91	14	36	57	79	0,9300	4
5	99	21	43	65	87	08	5
0	0,9206	29	51	72	94	15	6
7	14	36	59	80	0,9302	23	7

8	22	44	66	87	09	30	8
9	29	52	74	95	17	38	9
10	37	59	81	0,9302	24	45	10
11	44	66	88	10	31	52	11
12	51	74	96	17	38	59	12
13	59	81	0,9303	24	46	66	13
14	66	88	10	32	53	74	14
15	73	95	17	39	60	81	15
16	81	0,9303	25	46	67	88	16
17	88	10	32	53	74	95	17
18	95	17	39	61	82	0,9402	18
19	0,9303	25	47	68	89	10	19
20	10	32	54	75	96	!7	20
21	17	39	61	82	0,9403	24	21
22	25	47	68	90	11	31	22
23	32	54	76	97	18	38	23
24	39	61	83	0,9404	25	45	24
25	47	69	90	11	32	53	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	58	57	56	55	54	53	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,89724	0,89949	0,90169	0,90389	0,90606	0,90822	+40
39	810	0,90032	253	472	689	904	39
38	895	117	336	555	771	986	38
37	979	200	419	637	853	0,91068	37
36	0,90063	284	502	719	935	149	36
35	146	366	584	801	0,91016	230	35
34	229	449	666	883	097	311	34
33	311	531	748	964	178	391	33
32	392	612	830	0,91045	259	471	32
31	473	693	911	126	340	551	31
30	552	773	992	207	421	632	30
29	632	853	0,91072	288	501	712	29
28	714	933	152	368	581	791	28
27	795	0,91014	232	447	659	869	27
26	876	095	312	526	738	947	26
25	957	176	392	606	817	0,92025	25
24	0,91038	257	472	686	897	105	24
23	119	337	552	766	976	184	23
22	199	417	632	845	0,92055	262	22
21	279	497	711	924	133	340	21
20	358	576	790	0,92003	212	418	20
19	438	656	870	082	291	497	19
18	519	736	950	161	368	574	18
17	598	815	0,92029	240	447	652	17
16	678	894	108	318	525	729	16
15	757	973	186	397	604	807	15
14	837	0,92053	266	475	682	884	14
13	916	131	344	553	759	961	13
12	995	210	422	630	836	0,93039	12
11	0,92074	288	500	708	913	114	11
10	153	366	577	785	989	190	10
9	232	445	655	862	0,93065	265	9
8	309	521	731	938	141	340	8
+7	0,92387	0,92599	0,92807	0,93013	0,93216	0,93415	+7
6	464	676	883	089	291	489	6
5	542	752	959	164	366	563	5
4	618	828	0,93035	238	439	636	4
3	694	904	110	313	512	708	3
2	769	978	184	387	586	780	2
1	844	0,93053	258	460	658	852	1
0	919	127	332	533	730	923	0
-1	0,9299	0,9320	0,9340	0,9350	0,9380	0,9399	-1
2	0,9306	27	48	68	87	0,9406	2
3	14	35	55	75	94	13	3
4	21	42	62	82	0,9402	20	4
5	29	49	70	90	09	27	5
6	36	57	77	97	16	35	6
7	44	64	84	0,9404	23	42	7



8	51	71	91	11	30	49	8
9	58	79	99	18	37	56	0
10	66	86	0,9406	25	44	63	10
11	73	93	13	32	51	70	11
12	80	0,9400	20	39	58	77	12
13	87	07	27	46	65	84	13
14	94	14	34	53	72	91	14
15	0,9401	21	41	60	79	97	15
16	09	29	48	67	86	0,9505	16
17	16	36	55	74	93	12	17
18	23	43	63	82	0,9500	19	18
19	30	50	70	89	07	25	19
20	37	57	77	96	14	32	20
21	44	64	84	0,9503	21	39	21
22	51	71	91	10	28	46	22
23	58	78	98	17	35	53	23
24	65	85	0,9505	24	42	60	24
25	73	92	12	81	49	49	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	52	51	50	49	48	47	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,91036	0,91247	0,91456	0,91662	0,91866	0,92068	+40
39	118	329	537	744	947	149	39
38	200	410	618	824	0,92028	228	38
37	281	491	699	904	107	307	37
36	362	571	778	984	186	386	36
35	442	651	858	0,92062	264	463	35
34	523	731	937	140	342	540	34
33	603	810	0,92015	218	419	616	33
32	682	889	094	296	495	692	32
31	762	968	172	373	571	767	31
30	841	0,92046	249	449	647	842	30
29	920	125	327	526	723	917	29
28	998	202	405	603	799	993	28
27	0,92076	280	481	678	874	0,93068	27
26	154	357	557	754	950	142	26
25	232	435	634	831	0,93025	217	25
24	311	513	712	908	102	292	24
23	389	590	789	984	178	368	23
22	466	667	866	0,93061	253	443	22
21	544	745	943	137	329	517	21
20	621	822	0,93019	213	404	591	20
19	699	899	096	290	480	666	19
18	776	976	172	366	556	741	18
17	853	0,93052	248	441	630	815	17
16	930	128	324	516	704	888	16
15	0,93007	205	399	590	777	960	15
14	084	281	475	665	851	0,94033	14
13	161	357	550	739	923	105	13
12	237	433	625	812	996	176	12
11	311	506	697	884	0,94068	248	11
10	387	580	770	957	140	319	10
9	461	654	843	0,94028	210	388	9
8	535	727	915	100	281	458	8
+7	0,93609	,0,93800	0,93988	0,94171	0,94351	0,94528	+7
6	683	873	0,94059	242	421	596	!6
5	756	945	131	312	490	665	5
4	828	0,94016	201	382	559	732	4
3	900	087	270	450	626	799	3
2	971	157	340	519	694	865	2
1	0,94042	228	409	587	762	932	1
0	112	298	479	656	829	997	0
-1	0,9418	0,9437	0,9455	0,9472	0,9489	0,9506	-1
2	25	43	61	79	96	13	2
3	32	50	68	86	0,9503	19	3
4	39	57	75	92	09	26	4
5	46	64	85	99	16	32	5
6	53	71	89	0,9506	23	39	6
7	60	78	96	13	29	45	7

8	67	85	0,9502	19	36	52	8
9	74	92	09	26	42	58	9
10	81	99	16	33	49	65	10
11	88	0,9506	23	40	56	71	11
12	95	13	30	46	62	78	12
13	0,9502	19	36	53	69	85	13
14	09	26	43	60	76	91	14
15	16	33	50	67	83	98	15
16	23	40	57	73	89	0,9604	16
17	29	47	64	80	96	11	17
18	36	53	70	86	0,9602	17	18
19	43	60	77	93	09	24	19
20	50	67	84	0,9600	15	30	20
21	57	74	90	06	22	37	21
22	64	81	97	13	28	43	22
23	70	87	0,9604	20	35	49	23
24	77	94	10	26	41	56	24
25	84	0,9601	17	33	48	62	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	46	45	44	43	42	41	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,92268	0,92465	0,92656	0,92846	0,93034	0,93218	+40
39	348	544	735	925	112	295	39
38	427	623	813	0,93002	188	371	38
37	505	700	890	079	263	446	37
36	582	776	967	155	338	520	36
35	659	852	0,93042	230	412	594	35
34	735	928	117	304	486	667	34
33	811	0,93003	192	378	559	739	33
32	880	077	266	451	632	810	32
31	961	151	339	523	704	882	31
30	0,93035	225	412	595	775	951	30
29	110	298	484	667	846	0,94021	29
28	184	372	558	739	917	091	28
27	258	446	630	811	988	161	27
26	332	519	702	883	0,94059	231	26
25	406	592	774	955	130	301	25
24	480	666	847	0,94027	201	371	24
23	555	739	920	098	271	440	23
22	629	812	992	169	340	508	22
21	702	884	0,94063	238	410	576	21
20	0,93775	956	134	309	479	644	20
19	849	0,94028	206	379	547	711	19
18	922	101	276	448	615	778	18
17	995	173	347	518	683	845	17
16	0,94068	245	417	585	750	911	16
15	140	315	487	655	819	978	15
14	211	386	557	723	886	0,95045	14
13	283	457	626	791	953	111	13
12	354	526	695	859	0,95020	176	12
11	424	596	763	926	086	240	11
10	494	665	831	993	151	304	10
9	563	733	898	0,95059	216	368	9
8	632	801	965	125	280	431	8
+7	0,94700	0,94868	0,95031	0,95190	0,95344	0,95493	+7
6	768	934	097	254	407	555	6
5	835	0,95001	162	318	469	617	5
4	901	066	225	380	531	677	4
3	967	130	288	442	592	736	3
2	0,95031	193	351	503	651	795	2
1	097	257	413	564	711	854	1
0	162	321	475	625	770	912	0
-1	0,9523	0,9538	0,9553	0,9568	0,9582	0,9597	-1
2	29	45	60	74	89	0,9603	2
3	35	51	66	81	95	08	3
4	42	57	72	87	0,9601	14	4
5	48	63	"78	93	07	20	5
6	55	70	85	99	13	26	6
7	61	76	91	0,9605	18	31	7

8	67	82	97	11	24	37	8
9	74	89	0,9603	17	30	43	9
10	80	95	09	23	36	48	10
11	86	0,9601	15	29	42	54	11
12	93	08	22	35	48	60	12
13	0,9600	14	28	41	54	66	13
14	06	20	34	48	60	72	14
15	13	27	41	54	66	78	15
16	19	33	47	60	72	84	16
17	26	40	53	66	78	89	17
18	32	46	59	72	84	95	18
19	38	52	65	77	89	0,9701	19
20	45	58	71	83	95	06	20
21	51	64	77	89	0,9701	12	21
22	57	70	83	95	07	17	22
23	63	77	89	0,9701	12	23	23
24	70	83	95	07	18	28	24
25	76	89	0,9701	13	24	34	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	40	39	38	37	36	35	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,93400	0,93578	0,93754	0,93928	0,94098	0,94265	+40
39	476	654	829	0,94001	170	336	39
38	551	728	902	073	241	40638	
37	626	802	974	144	311	475	37
36	699	874	0,94046	215	381	544	36
35	772	946	116	284	449	611	35
34	844	0,94017	186	353	517	678	34
33	915	087	256	422	584	744	33
32	986	157	324	489	651	810	32
31	0,94056	226	392	556	717	875	31
30	123	293	459	623	782	939	30
29	192	361	526	688	847	0,95002	29
28	262	430	591	755	912	066	28
27	332	49?	661	820	977	130	27
26	400	565	727	886	0,95042193	26	
25	469	633	794	951	105	256	25
24	537	700	860	0,95017	169	318	24
23	605	767	926	081	232	380	23
22	673	833	991	145	294	441	22
21	739	899	0,95055	208	357	502	21
20	806	964	119	271	419	563	20
19	872	0,95030	184	335	482	625	19
18	937	094	248	397	543	685	18
17	0,95003	159	311	460	604	743	17
16	068	222	373	520	662	801	16
15	134	286	435	580	721	858	15
14	199	350	497	640	780	915	14
13	264	413	558	700	838	972	13
12	327	475	619	759	896	0,96028	12
11	390	536	679	818	953	083	11
10	453	598	739	876	0,96010	138	10
9	515	660	799	935	066	193	9
8	578	719	853	992	122	248	8
+7	0,95639	0,95779	0,95916	0,96049	0,96177	0,96301	+7
6	699	838	974	106	232	354	6
5	759	898	0,96032	162	286	406	5
4	818	956	089	217	340	458	4
3	877	0,96014	146	272	394	510	3
2	935	071	202	328	446	560	2
1	992	127	257	381	498	610	1
0	0,96050	183	312	435	551	661	0
-1	0,9611	0,9624	0,9637	0,9649	0,9660	0,9671	-1
2	16	29	42	54	65	76	2
3	22	35	47	59	70	81	3
4	28	40	52	64	75	85	4
5	33	46	58	69	80	90	5
6	39	51	63	74	85	95	6
7	44	56	68	79	89	99	7

8	50	62	73	84	94	0,9704	8
9	55	67	78	89	99	08	9
10	61	73	84	94	0,9704	13	10
11	66	78	89	99	09	18	11
12	72	83	94	0,9704	14	22	12
13	78	89	0,9700	10	19	26	13
14	84	95	05	15	24	32	14
15	89	0,9700	11	20	28	36	15
16	95	06	16	25	33	40	16
17	0,9700	11	21	30	38	44	17
18	06	16	26	34	42	48	18
19	11	21	31	39	46	53	19
20	17	27	36	44	50	57	20
21	22	32	41	48	55	61	21
22	27	37	46	52	59	65	22
23	33	42	50	58	64	69	23
24	38	47	55	62	68	73	24
25	44	52	60	66	73	78	25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	34	33	32	31	30	29	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,94430	0,94591	0,94750	0,94906	0,95060	0,95212	+40
39	499	659	817	972	124	274	39
38	568	727	883	0,95036	188	336	38
37	636	794	948	101	250	398	37
36	703	860	0,95013	164	313	459	36
35	770	925	077	227	374	519	35
34	835	990	141	289	435	578	34
33	901	0,95054	204	351	495	637	33
32	965	117	266	412	555	695	32
31	0,95029	180	328	472	614	753	31
30	091	241	388	531	671	808	30
29	155	304	449	590	729	864	29
28	218	365	508	649	786	921	28
27	280	426	569	708	844	977	27
26	342	487	628	766	900	0,96031	26
25	403	547	688	824	956	086	25
24	464	607	745	880	0,96011	139	24
23	525	666	803	936	065	192	23
22	584	724	859	991	119	244	22
21	644	782	916	0,96046	172	296	21
20	704	839	972	100	224	346	20
19	763	897	0,96027	153	276	396	19
18	822	954	082	206	327	445	18
17	879	0,96009	136	258	377	494	17
16	935	064	189	310	427	542	16
15	990	118	242	361	476	590	15
14	0,96045	171	293	411	526	637	14
13	100	225	344	460	573	682	13
12	154	277	396	510	620	728	12
11	209	329	446	559	667	773	11
10	262	382	497	607	713	816	10
9	315	434	546	654	758	859	9
8	368	483	594	700	802	902	8
+7	0,96420	0,96533	0,96641	0,96746	0,96846	0,96943	+7
6	471	582	689	791	889	984	6
5	522	632	736	836	931	0,97024	5
4	572	680	782	879	972	064	4
3	621	726	827	922	0,97013	102	3
2	669	773	870	964	053	139	2
1	717	818	914	0,97006	093	177	1
0	765	864	958	047	132	214	0
-1	0,9681	0,9691	0,9700	0,9709	0,9717	0,9725	-1
2	86	95	04	13	21	28	2
3	91	0,9700	08	17	24	32	3
4	95	04	13	20	28	34	4
5	0,9700	09	17	24	32	38	5
6	04	13	20	28	35	41	6
7	08	16	24	32	38	44	7



8	13	20	28	34	41	47	8
9	17	24	32	38	44	50	9
10	21	28	36	42	48	53	10
11	26	32	39	45	51	56	11
12	30	36	42	48	54	58	12
13	34	40	46	52	56	61	13
14	38	44	50	55	59	63	14
15	42	48	53	58	62	65	15
16	46	52	57	61	65	68	16
17	50	55	60	64	68	70	17
18	54	59	64	67	70	72	18
19	58	63	67	70	73	75	19
20	62	67	71	74	76	77	20
21	66	70	74	76	78	79	21
22	70	74	77	79			22
23	74	77	80	82			23
24	78	81	83	85			24
25	82	85	87	88			25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	28	27	26	25	24	23	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,95361	0,95508	0,95652	0,95794	0,95934	0,96072	+40
39	422	567	710	851	989	126	39
38	482	626	768	907	0,96044	179	38
37	542	685	826	963	098	232	37
36	602	743	882	0,96018	152	285	36
35	660	800	938	073	206	337	35
34	718	857	994	127	258	389	34
33	776	913	0,96048	180	311	440	33
32	833	969	102	233	362	490	32
31	889	0,96024	156	285	413	540	31
30	943	077	208	337	464	590	30
29	999	131	260	388	514	639	29
28	0,96054	184	311	438	563	687	28
27	108	236	363	487	611	733	27
26	161	288	413	536	658	779	26
25	214	339	463	585	705	823	25
24	265	390	511	631	750	867	24
23	316	439	559	678	795	911	23
22	367	488	607	724	839	953	22
21	417	536	653	769	883	995	21
20	466	583	699	812	925	0,97036	20
19	513	629	743	855	966	075	19
18	561	675	787	897	0,97006	113	18
17	608	720	831	939	046	152	17
16	655	766	874	980	085	190	16
15	701	810	916	0,97021	125	227	15
14	746	853	957	060	162	263	14
13	789	894	997	098	198	297	13
12	833	935	0,97036	136	234	331	12
11	876	976	075	172	268	363	11
10	918	0,97016	113	209	303	395	10
9	958	056	151	244	336	427	9
8	999	094	187	278	367	456	8
+7	0,97038	0,97131	0,97222	0,97311	0,97398	0,97484	+7
6	077	161	256	343	428	512	6
5	114	203	290	375	458	540	5
4	153	239	323	405	486	566	4
3	189	274	355	435	513	591	3
2	224	306	386	464	540	615	2
1	259	339	417	192	566	638	1
0	293	371	446	519	590	661	0
-1	0,9732	0,9740	0,9748	0,9754	0,9761	0,9768	-1
2	35	42	50	56	63	69	2
3	38	45	52	58	65	71	3
4	42	48	55	61	67	73	4
5,	45	51	57	63	69	75	5
6	48	54	60	65	71	76	6
7	50	56	62	67	72	77	7

8	53	59	64	69	74	78	8
9	56	61	66	71	75	80	9
10	59	64	69	73	77	81	10
11	61						11
12	63						12
13	65						13
14	66						14
15	68						15
16	70						16
17	72						17
18	74						18
19	76						19
20	78						20
21	80						21
22							22
23							23
24							24
25							25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	22	21	20	19	18	17	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,96207	0,96341	0,96475	0,96607	0,96740	0,96872	+40
39	260	393	526	657	790	921	39
38	313	445	577	707	838	969	38
37	365	496	627	756	886	0,97015	37
36	416	547	676	804	933	061	36
35	467	597	725	852	980	106	35
34	518	646	773	899	0,97026	151	34
33	568	694	820	945	069	194	33
32	617	742	867	990	113	236	32
31	665	790	912	0,97034	156	278	31
30	714	837	957	078	197	316	30
29	762	883	0,97002	120	238	356	29
28	808	928	046	162	279	396	28
27	854	972	088	203	318	434	27
26	898	0,97014	129	243	357	472	26
25	940	056	170	282	395	508	25
24	983	097	209	320	432	544	24
23	0,97025	137	248	358	468	579	23
22	066	177	287	395	503	614	22
21	106	215	323	430	538	646	21
20	145	253	360	465	571	678	20
19	183	290	396	500	604	709	19
18	220	326	430	533	636	740	18
17	257	361	463	565	666	769	17
16	293	396	496	595	695	797	16
15	328	428	526	623	722	823	15
14	362	460	557	653	750	848	14
13	395	491	586	680	775	873	13
12	426	521	614	707	801	897	12
11	457	550	642	733	826	920	11
10	487	578	669	758	849	941	10
9	516	605	693	781	870	962	9
8	543	630	717	803	890	980	8
+7	0,97570	0,97656	0,97740	0,97824	0,97909	0,97998	+7
6	596	679	762	844	923	0,98015	6
5	621	703	784	864	94G	031	5
4	646	725	803	882	963	048	4
3	669	745	821	898	977	060	3
2	690	764	838	913	99!	072	2
1	711	783	855	929	0,98004	083	1
0	732	801	871	943	017	095	0
-1	0,9774	0,9781					-1
2	76	82					2
3	77	83					3
4	78	84					4
5	80	85					5
6	81	86					6
7	82	86					7

8	83	87					8
9	84	88					9
10	85	88					10
11							11
12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	16	15	14	13	12	11	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,97004	0,97136	0,97269	0,97401	0,97534	0,97667	+40
39	052	183	314	445	577	710	39
38	099	229	359	489	620	751	38
37	145	273	402	531	661	792	37
36	190	317	445	573	702	832	36
35	234	360	487	614	742	872	35
34	277	402	528	654	781	910	34
33	319	443	568	694	820	948	33
32	360	484	608	732	858	985	32
31	400	523	646	770	894	0,98021	31
30	437	560	683	806	932	057	30
29	476	597	719	842	966	092	29
28	514	634	755	878	0,98001	126	28
27	551	670	791	912	034	159	27
26	588	706	824	944	066	189	26
25	623	740	857	977	097	219	25
24	658	773	890	0,98008	128	249	24
23	691	805	921	038	157	277	23
22	735	837	952	068	186	306	22
21	756	867	981	096	213	331	21
20	787	897	0,98009	123	239	356	20
19	816	927	038	150	265	381	19
18	846	955	064	175	289	405	18
17	874	981	090	200	312	427	17
16	900	0,98005	113	222	334	448	16
15	925	029	135	243	353	466	15
14	949	052	157	264	373	485	14
13	971	073	177	283	391	502'	13
12	994	095	197	302	409	519	12
11	0,98016	115	216	320	425	534	11
10	036	134	234	335	440	548	10
9	056	152	250	351	454	560	9
8	073	168	265	365	467	572	8
+7	0,98090	0,98183	0,98279	0,98377	0,98478	0,98583	+7
6	105	198	292	389	489	592	6
5	119	211	304	399	497	599	5
4	134	223	314	409	506	607	4
3	145	233	324	417	512	612	3
2	155	242	331	423	518	616	2
1	165	250	338	429	522	619	1
0	175	258	345	434	527	622	0
-1							-1
2							
3							3
4							4
5							5
6							6
7							7

8							8
9							9
10							10
11							11
12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему						Температура, °C
	10	9	8	7	6	5	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл						
+40	0,97801	0,97936	0,98072	0,98210	0,98348	0,98489	+40
39	843	977	113	250	388	528	39
38	884	0,98017	152	289	427	566	38
37	924	057	191	327	464	604	37
36	963	095	229	364	502	640	36
35	0,98002	133	266	401	538	676	35
34	040	170	303	437	573	711	34
33	077	207	339	472	608	746	33
32	113	213	374	507	642	779	32
31	149	278	408	540	675	812	31
30	185	315	444	574	706	842	30
29	220	348	476	606	738	874	29
28	252	379	507	637	769	904	28
27	284	410	537	666	798	933	27
26	314	439	566	694	826	960	26
25	343	467	594	722	853	987	25
24	371	495	621	749	879	0,99013	24
23	398	522	647	775	905	038	23
22	426	548	673	800	929	062	22
21	451	572	696	822	951	084	21
20	476	596	719	845	973	106	20
19	500	620	741	866	994	127	19
18	523	642	763	886	0,99014	146	18
17	544	663	784	906	033	164	17
16	564	682	802	924	050	181	16
15	582	699	818	940	067	198	15
14	599	716	834	956	082	213	14
13	615	731	849	971	097	227	13
12	631	746	864	985	111	240	12
11	645	760	877	998	122	251	11
10	658	772	888	0,99008	132	261	10
9	670	783	898	017	140	269	9
8	681	793	907	026	148	276	8
+7	0,98691	0,98802	0,98916	0,99033	0,99155	0,99283	+7
6	699	809	922	039	161	288	6
-t	705	814	927	044	165	291	5
4	711	819	930	045	166	292	4
3	!715	822	932	047	167	292	3
2	7!8	823	932	045	165	290	2
1	720	824	931	044	162	287	1
0	721	824	931	043	160	284	0
--1							-1
2							2
3							3
4							4
5							5
6							6
7							7



8							8
9							9
10							10
11							11
12							12
13							13
14							14
15							15
16							16
17							17
18							18
19							19
20							20
21							21
22							22
23							23
24							24
25							25

Температура, °C	Содержание этанола в %, по объему					Температура, °C
	4	3	2	1	0	
	Плотность водно-спиртового раствора, г/мл					
+40	0,98631	0,98776	0,98923	0,99073	0,99224	+40
39	670	814	961	110	262	39
38	708	852	998	148	299	38
37	745	889	0,99035	184	336	37
36	781	925	071	220	371	36
35	817	960	106	255	406	35
34	852	995	140	289	440	34
33	886	0,99029	174	322	473	33
32	919	062	207	355	505	32
31	951	094	239	387	537	31
30	982	125	270	418	568	30
29	0,99013	155	300	448	598	29
28	043	185	330	477	627	28
27	072	214	359	506	655	27
26	099	241	386	533	682	26
25	126	268	413	559	708	25
24	152	293	438	584	733	24
23	177	318	462	608	757	23
22	201	342	486	632	780	22
21	223	364	508	654	802	21
20	244	385	529	675	823	20
19	264	404	548	694	843	19
18	283	423	567	713	862	18
17	301	441	585	731	880	17
16	318	458	602	748	897	16
15	334	474	618	764	913	15
14	349	489	633	779	927	14
13	362	502	646	792	940	13
12	374	514	658	804	952	12
11	386	525	669	815	963	11
10	396	534	678	824	973	10
9	404	542	685	831	981	9
8	411	549	692	838	988	8
+7	0,99117	0,99555	0,99698	0,99844	0,99993	+7
6	121	559	702	848	997	6
5	424	562	705	851	999	5
4	425	563	705	851	1,00000	4
3	426	563	705	850	0,99999	3
2	423	560	702	847	997	2
1	420	557	699	844	993	1
0	416	553	695	840	987	0
-1						1
2						2
3						3
4						4
5						5
6						6
7						7

8						8
9						9
10						10
11						11
12				-		12
13						13
14						14
15						15
16						16
17						17
18						18
19						19
20						20
21						21
22						22
23						23
24						24
25						25

Таблица -3.

*Относительное содержание этанола в стеклянном спиртомере зависит от температуры раствора (по объему)*

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	105,0	104,8	104,6	104,4	104,2	104,0	103,8	103,6	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	98,23	98,15	98,08	98,01	97,93	97,84	97,78	97,70	+40
39	95,42	98,34	98,27	98,20	98,12	98,04	97,98	97,89	39
38	98,61	98,53	98,46	98,39	98,31	98,24	98,17	98,09	38
37	98,79	98,72	98,65	98,58	98,50	98,43	98,35	98,28	37
36	98,98	98,91	98,84	98,76	98,69	98,62	98,54	98,47	36
35	99,16	99,09	99,02	98,95	98,88	98,80	98,73	98,66	35
34	99,34	99,27	99,20	99,13	99,06	98,99	98,92	98,85	34
33	99,51	99,44	99,38	99,31	99,24	99,17	99,10	99,03	33
32	99,68	99,62	99,55	99,49	99,41	99,34	99,27	99,20	32
31	99,85	99,79	99,72	99,66	99,59	99,52	99,45	99,38	31
30	100,00	99,94	99,88	99,82	99,78	99,71	99,63	99,57	30
29					100,00	99,93	99,82	99,76	29
28							100,00	99,96	28
27									27
26									26
25									25
24									24
23									23
22									22
21									21
20									20
19									19
18									18
17									17
16									16
15									15
14									14

13									13
12									12
11									11
10									10
9									9
8									8
7									7
6									6
+5									+5
4									4
3									3
2									2
1									1
0									0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, ‰								Температура, °C
	103,4	103,2	103,0	102,8	102,6	102,4	102,2	102,0	
	Содержание этанола в 20 °C, ‰ (по объему)								
+40	97,62	97,56	97,47	97,38	97,30	97,22	97,14	97,05	+40
39	97,82	97,75	97,67	97,58	97,50	97,42	97,34	97,25	39
38	98,02	97,94	97,87	97,78	97,70	97,62	97,53	97,45	38
37	98,21	98,13	98,06	97,98	97,90	97,82	97,73	97,65	37
36	98,40	98,32	98,25	98,17	98,09	98,01	97,93	97,85	36
35	98,58	98,51	98,41	98,36	98,28	98,20	98,12	98,04	35
34	98,77	98,70	98,62	98,54	98,46	98,38	98,31	98,23	34
33	98,95	98,88	98,81	98,73	98,65	98,57	98,49	98,41	33
32	99,13	99,07	99,00	98,92	98,84	98,76	98,68	98,60	32
31	99,31	99,25	99,17	99,10	99,02	98,94	98,87	98,79	31
30	99,49	99,42	99,34	99,27	99,20	99,13	99,06	98,98	30
29	99,66	99,59	99,52	99,45	99,38	99,31	99,25	99,17	29
28	99,83	99,76	99,69	99,62	99,55	99,48	99,42	99,35	28
27	99,99	99,92	99,86	99,79	99,72	99,65	99,58	99,52	27
26				99,95	99,88	99,82	99,75	99,68	26
25						99,98	99,91	99,84	25
24									24
23									23
22									22
21									21
20									20
19									19
18									18
17									17
16									16
15									15
14									14
13									13
12									12
11									11
10									10
9									9
8									8
7									7
6									6
+5									+5
4									4

3									3
2									2
1									1
0									0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %									Температура, °C
	101,8	101,6	101,4	101,2	101,0	100,8	100,6	100,4	100,2	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)									
+40	96,97	96,90	96,82	96,74	96,67	96,58	96,50	96,42	96,34	+40
39	97,18	97,10	97,03	96,95	96,88	96,80	96,72	96,63	96,55	39
38	97,38	97,30	97,23	97,16	97,08	97,00	96,92	96,84	96,76	38
37	97,58	97,50	97,43	97,36	97,28	97,20	97,12	97,04	96,97	37
36	97,77	97,70	97,63	97,55	97,48	97,40	97,32	97,24	97,17	36
35	97,97	97,90	97,82	97,75	97,68	97,60	97,52	97,44	97,36	35
34	98,16	98,09	98,01	97,94	97,87	97,80	97,72	97,64	97,56	34
33	98,34	98,27	98,20	98,13	98,06	97,99	97,91	97,84	97,75	33
32	98,53	98,46	98,39	98,32	98,25	98,18	98,10	98,03	97,95	32
31	98,72	98,65	98,58	98,51	98,44	98,37	98,29	98,22	98,14	31
30	98,91	98,84	98,77	98,70	98,63	98,55	98,48	98,41	98,33	30
29	99,10	99,03	98,96	98,89	98,82	98,74	98,67	98,60	98,52	29
28	99,28	99,21	99,14	99,07	99,00	98,93	98,85	98,78	98,70	28
27	99,44	99,38	99,31	99,24	99,17	99,10	99,03	98,96	98,88	27
26	99,61	99,54	99,48	99,41	99,34	99,27	99,20	99,13	99,06	26
25	99,78	99,71	99,64	99,57	99,50	99,44	99,37	99,30	99,23	25
24	99,95	99,88	99,81	99,74	99,67	99,60	99,54	99,47	99,40	24
23			99,97	99,90	99,84	99,77	99,70	99,64	99,57	23
22					100,00	99,94	99,87	99,80	99,73	22
21								99,97	99,90	21
20										20
19										19
18										18
17										17
16										16
15										15
14										14
13										13
12										12
11										11
10										10
9										9
8										8
7										7
6										6
+5										+5
4										4

3										3
2										2
1										1
0										0
-1										-1
2										2
3										3
4										4
5										5
6										6
7										7
8										8
9										9
10										10
11										11
12										12
13										13
14										14
15										15
16										16
17										17
18										18
19										19
20										20
21										21
22										22
23										23
24										24
25										25



Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	100,0	99,5	99,0	98,5	98,0	97,5	97,0	96,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	96,25	95,62	94,98	94,36	93,76	93,13	92,52	91,92	+40
39	96,47	95,84	95,21	94,59	93,99	93,38	92,78	92,19	39
38	96,68	96,05	95,43	94,82	94,22	93,62	93,03	92,44	38
37	96,89	96,27	95,65	95,05	94,45	93,85	93,27	92,68	37
36	97,09	96,48	95,87	95,27	94,67	94,08	93,50	92,92	36
35	97,28	96,68	96,08	95,48	94,89	94,31	93,73	93,16	35
34	97,48	96,88	96,28	95,69	95,11	94,53	93,96	93,39	34
33	97,68	97,08	96,48	95,90	95,32	94,75	94,18	93,62	33
32	97,88	97,28	96,69	96,11	95,54	94,97	94,40	93,84	32
31	98,07	97,48	96,90	96,33	95,76	95,20	94,63	94,07	31
30	98,26	97,68	97,10	96,54	95,97	95,42	94,86	94,31	30
29	98,45	97,88	97,30	96,74	96,18	95,63	95,08	94,54	29
28	98,63	98,07	97,50	96,95	96,39	95,85	95,30	94,76	28
27	98,81	98,26	97,70	97,15	96,60	96,06	95,52	94,99	27
26	99,00	98,45	97,90	97,36	96,82	96,28	95,75	95,22	26
25	99,16	98,63	98,09	97,56	97,02	96,49	95,96	95,44	25
24	99,33	98,80	98,27	97,75	97,22	96,70	96,17	95,65	24
23	99,50	98,98	98,46	97,94	97,42	96,90	96,38	95,86	23
22	99,67	99,15	98,64	98,12	97,61	97,10	96,59	96,08	22
21	99,84	99,33	98,82	98,31	97,81	97,30	96,79	96,29	21
20	100,00	99,50	99,00	98,50	98,00	97,50	96,99	96,50	20
19		99,66	99,17	98,68	98,18	97,69	97,19	96,70	19
18		99,83	99,34	98,85	98,36	97,88	97,38	96,89	18
17		100,00	99,50	99,02	98,54	98,06	97,58	97,09	17
16			99,67	99,19	98,72	98,24	97,77	97,29	16
15			99,83	99,36	98,90	98,43	97,96	97,49	15
14			100,00	99,53	99,07	98,61	98,14	97,68	14
13				99,70	99,24	98,78	98,32	97,86	13
12				99,86	99,41	98,96	98,50	98,05	12
11				100,00	99,57	99,13	98,68	98,24	11
10					99,73	99,30	98,86	98,42	10
9					99,89	99,46	99,03	98,59	9
8					100,00	99,62	99,20	98,76	8
7						99,79	99,36	98,93	7
6						99,95	99,52	99,10	6
+5							99,68	99,27	+5
4							99,84	99,44	4

3							100,00	99,60	3
2								99,76	2
1								99,92	1
0									0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	96,0	95,5	95,0	94,5	94,0	93,5	93,0	92,3	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	91,33	90,74	90,15	89,57	88,98	88,41	87,84	87,27	+40
39	91,60	91,01	90,43	89,84	89,26	88,69	88,12	87,56	39
38	91,85	91,27	90,69	90,12	89,54	88,97	88,40	87,84	38
37	92,10	91,52	90,95	90,38	89,80	89,24	88,67	88,12	37
36	92,34	91,77	91,20	90,63	90,06	89,50	88,94	88,39	36
35	92,58	92,02	91,45	90,88	90,32	89,76	89,20	88,65	35
34	92,82	92,26	91,69	91,13	90,57	90,02	89,46	88,92	34
33	93,06	92,50	91,94	91,38	90,82	90,27	89,72	89,18	33
32	93,29	92,73	92,18	91,62	91,07	90,52	89,98	89,44	32
31	93,52	92,97	92,42	91,87	91,32	90,78	90,23	89,70	31
30	93,76	93,21	92,66	92,12	91,57	91,03	90,49	89,96	30
29	93,99	93,45	92,91	92,37	91,83	91,29	90,75	90,22	29
28	94,22	93,69	93,15	92,62	92,08	91,55	91,01	90,49	28
27	91,45	93,92	93,39	92,86	92,33	91,80	91,27	90,75	27
26	94,68	94,16	93,63	93,10	92,58	92,05	91,53	91,00	26
25	94,91	94,39	93,87	93,35	92,82	92,30	91,78	91,25	25
24	95,13	94,62	94,10	93,58	93,06	92,55	92,03	91,51	24
23	95,35	94,84	94,33	93,81	93,30	92,79	92,27	91,76	23
22	95,57	95,06	94,55	94,04	93,53	93,02	92,52	92,01	22
21	95,79	95,28	94,78	94,27	93,77	93,26	92,76	92,26	21
20	96,00	95,50	95,00	94,50	94,00	93,50	93,00	92,50	20
19	96,20	95,71	95,21	94,72	94,22	93,73	93,23	92,73	19
18	96,41	95,92	95,42	94,93	94,44	93,95	93,46	92,97	18
17	96,61	96,12	95,64	95,15	94,66	94,17	93,69	93,20	17
16	96,82	96,33	95,85	95,37	94,88	94,40	93,92	93,43	16
15	97,02	96,54	96,06	95,58	95,10	94,62	94,15	93,66	15
14	97,21	96,74	96,27	95,79	95,32	94,84	94,37	93,89	14
13	97,40	96,94	96,47	96,00	95,53	95,06	94,59	94,12	13
12	97,60	97,14	96,68	96,21	95,74	95,28	94,81	94,35	12
11	97,79	97,33	96,88	96,42	95,96	95,49	95,03	94,57	11
10	97,97	97,52	97,07	96,62	96,16	95,70	95,24	94,78	10
9	98,15	97,71	97,26	96,81	96,36	95,91	95,45	95,00	9
8	98,33	97,89	97,45	97,01	96,56	96,11	95,66	95,21	8
7	98,51	98,08	97,64	97,21	96,76	96,32	95,87	95,42	7
6	98,68	98,26	97,83	97,40	96,96	96,52	96,07	95,63	6
+5	98,86	98,44	98,01	97,58	97,15	96,71	96,27	95,83	+5
4	99,03	98,61	98,19	97,76	97,33	96,90	96,47	96,03	4

3	99,19	98,78	98,36	97,94	97,52	97,09	96,66	96,23	3
2	99,35	98,94	98,54	97,12	97,70	97,28	96,86	96,43	2
1	99,52	99,11	98,71	98,30	97,88	97,47	97,05	96,62	1
0	99,68	99,28	98,88	98,48	98,06	97,65	97,23	96,81	0
-1	99,8	99,4	99,0	98,6	98,2	97,8	97,4	97,0	-1
2	100,0	99,6	99,2	98,8	98,4	98,0	97,6	97,2	2
3		99,8	99,4	99,0	98,6	98,2	97,8	97,4	3
4		99,9	99,5	99,2	98,8	98,4	98,0	97,6	4
5		100,0	99,7	99,3	98,9	98,5	98,2	97,8	5
6			99,9	99,5	99,1	98,7	98,3	98,0	6
7			100,0	99,7	99,3	98,9	98,5	98,1	7
8				99,8	99,4	99,1	98,7	98,3	8
9				100,0	99,6	99,2	98,9	98,5	9
10					99,8	99,4	99,0	98,6	10
11					99,9	99,5	99,2	98,8	11
12					100,0	99,7	99,3	99,0	12
13						99,9	99,5	99,1	13
14						100,0	99,7	99,3	14
15							99,8	99,5	15
16							100,0	99,6	16
17								99,8	17
18								99,9	18
19								100,0	19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	92,0	91,5	91,0	90,5	90,0	89,5	89,0	88,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	86,70	86,15	85,59	85,04	84,49	83,94	83,39	82,84	+40
39	87,00	86,44	85,89	85,34	84,80	84,24	83,70	83,15	39
38	87,28	86,73	86,18	85,63	85,08	84,54	84,00	83,46	38
37	87,56	87,01	86,46	85,91	85,37	84,83	84,29	83,75	37
36	87,83	87,28	86,74	86,19	85,65	85,11	84,57	84,04	36
35	88,10	87,56	87,02	86,47	85,93	85,39	84,86	84,32	35
34	88,37	87,83	87,29	86,75	86,21	85,67	85,14	84,60	34
33	88,63	88,10	87,56	87,02	86,48	85,95	85,41	84,88	33-
32	88,90	88,36	87,83	87,29	86,76	86,22	85,69	85,16	32
31	89,16	88,63	88,10	87,57	87,04	86,50	85,97	85,45	31
30	89,42	88,90	88,37	87,84	87,31	86,78	86,25	85,73	30
29	89,69	89,17	88,64	88,11	87,59	87,06	86,54	86,01	29
28	89,96	89,44	88,91	88,39	87,87	87,34	86,82	86,30	28
27	90,22	89,70	89,18	88,66	88,14	87,62	87,10	86,58	27
26	90,48	89,97	89,45	88,93	88,41	87,89	87,38	86,86	26
25	90,74	90,23	89,72	89,20	88,68	88,17	87,65	87,14	25
24	91,00	90,49	89,98	89,47	88,95	88,44	87,93	87,42	24
23	91,25	90,74	90,24	89,73	89,22	88,71	88,20	87,69	23
22	91,50	91,00	90,49	89,98	89,48	88,97	88,47	87,96	22
21	91,75	91,25	90,75	90,24	89,74	89,24	88,73	88,23	21
20	92,00	91,50	91,00	90,50	90,00	89,50	89,00	88,50	20
19	92,24	91,74	91,25	90,75	90,25	89,75	89,26	88,76	19
18	92,48	91,98	91,49	90,98	90,50	90,00	89,51	89,02	18
17	92,71	92,22	91,74	91,24	90,75	90,26	89,77	89,28	17
16	92,95	92,46	91,98	91,50	91,01	90,52	90,03	89,54	16
15	93,19	92,70	92,22	91,74	91,26	90,77	90,28	89,80	15
14	93,42	92,94	92,46	91,98	91,50	91,02	90,54	90,06	14
13	93,65	93,18	92,70	92,22	91,75	91,27	90,79	90,31	13
12	93,88	93,41	92,94	92,46	91,99	91,52	91,04	90,56	12
11	94,10	93,64	93,17	92,70	92,23	91,76	91,28	90,81	11
10	94,32	93,86	93,40	92,94	92,47	92,00	91,53	91,06	10
9	94,54	94,08	93,63	93,17	92,70	92,24	91,77	91,30	9
8	94,76	94,31	93,86	93,40	92,93	92,47	92,01	91,54	8
7	94,98	94,53	94,08	93,62	93,16	92,70	92,25	91,78	7
6	95,19	94,74	94,30	93,84	93,39	92,93	92,48	92,02	6
0	96,39	95,97	95,54	95,11	94,68	94,25	93,81	93,37	0
-1	96,6	96,2	95,7	95,3	94,9	94,4	94,0	93,6	-1

2	96,8	96,4	95,9	95,5	95,1	94,7	94,2	93,8	2
3	97,0	96,6	96,2	95,7	95,3	94,9	94,4	94,0	3
4	97,2	96,8	96,4	95,9	95,5	95,1	94,6	94,2	4
5	97,3	97,0	96,6	96,1	95,7	95,3	94,8	94,4	5
6	97,5	97,2	96,7	96,3	95,9	95,5	95,1	94,6	6
7	97,7	97,3	96,9	96,5	96,1	95,7	95,3	94,9	7
8	97,9	97,5	97,1	96,7	96,3	95,9	95,5	95,1	8
9	98,1	97,7	97,3	96,9	96,5	96,1	95,7	95,3	9
10	98,3	97,9	97,5	97,1	96,7	96,3	95,9	95,5	10
11	98,4	98,1	97,7	97,3	96,9	96,5	96,1	95,7	11
12	98,6	98,2	97,9	97,5	97,1	96,7	96,3	95,9	12
13	98,8	98,4	98,0	97,7	97,2	96,9	96,5	96,1	13
14	99,0	98,6	98,2	97,8	97,4	97,1	96,7	96,3	14
15	99,1	98,8	98,4	98,0	97,6	97,2	96,9	96,5	15
16	99,3	98,9	98,6	98,2	97,8	97,4	97,1	96,7	16
17	99,4	99,1	98,7	98,4	98,0	97,6	97,3	96,9	17
18	99,6	99,2	98,9	98,5	98,2	97,8	97,4	97,1	18
19	99,7	99,4	99,1	98,7	98,3	98,0	97,6	97,2	19
20	99,9	99,6	99,2	98,9	98,5	98,2	97,8	97,4	20
21	100,0	99,7	99,4	99,1	98,7	98,4	98,0	97,6	21
22		99,9	99,5	99,2	98,9	98,5	98,2	97,8	22
23		100,0	99,7	99,4	99,0	98,7	98,3	98,0	23
24			99,9	99,5	99,2	98,8	98,5	98,1	24
25			100,0	99,7	99,3	99,0	98,6	98,3	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	88,0	87,5	87,0	86,5	86,0	85,5	85,0	84,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	82,29	81,75	81,20	80,66	80,12	79,58	79,04	78,50	+40
39	82,61	82,06	81,52	80,98	80,44	79,90	79,36	78,82	39
38	82,92	82,38	81,83	81,29	80,75	80,22	79,68	79,14	38
37	83,22	82,68	82,14	81,60	81,06	80,53	79,99	79,46	37
36	83,51	82,97	82,43	81,90	81,36	80,83	80,30	79,77	36
35	83,79	83,26	82,72	82,19	81,66	81,13	80,60	80,07	35
34	84,07	83,54	83,01	82,48	81,96	81,43	80,90	80,38	34
33	84,35	83,83	83,30	82,77	82,25	81,72	81,20	80,68	33
32	84,63	84,11	83,58	83,06	82,54	82,01	81,49	80,97	32
31	84,92	84,39	8387	83,35	82,83	82,30	81,79	81,27	31
30	85,20	84,68	84,16	83,64	83,12	82,60	82,08	81,57	30
29	85,49	84,97	84,45	83,93	83,42	82,90	82,38	81,87	29
28	85,78	85,26	84,74	84,23	83,71	83,20	82,68	82,16	28
27	86,06	85,55	85,03	84,52	84,00	83,49	82,97	82,46	27
26	86,34	85,83	85,32	84,80	84,29	83,78	83,26	82,75	26
25	86,63	86,12	85,60	85,09	84,58	84,07	83,56	83,05	25
24	86,91	86,40	85,89	85,38	84,87	84,36	83,85	83,34	24
23	87,18	86,67	86,17	85,66	85,15	84,65	84,14	83,63	23
22	87,46	86,95	86,45	85,94	85,44	84,93	84,43	83,92	22
21	87,73	87,23	86,72	86,22	85,72	85,22	84,71	84,21	21
20	88,00	87,50	87,00	86,50	86,00	85,50	85,00	84,50	20
19	88,26	87,76	87,27	86,77	86,27	85,78	85,28	84,78	19
18	88,52	88,03	87,54	87,04	86,55	86,05	85,56	85,06	18
17	88,79	88,30	87,81	87,31	86,82	86,33	85,84	85,34	17
16	89,05	88,56	88,08	87,58	87,10	86,61	86,12	85,63	16
15	89,31	88,83	88,34	87,85	87,37	86,88	86,39	85,90	15
14	89,57	89,09	88,61	88,12	87,64	87,15	86,67	86,18	14
13	89,83	89,35	88,87	88,39	87,91	87,42	86,94	86,46	13
,12	90,09	89,61	89,13	88,65	88,17	87,69	87,21	86,73	12
11	90,34	89,86	89,39	88,91	88,43	87,96	87,48	87,00	11
10	90,59	90,12	89,65	89,17	88,69	88,22	87,75	87,27	10
9	90,84	90,37	89,90	89,42	88,95	88,48	88,01	87,54	9
8	91,08	90,61	90,15	89,68	89,21	88,74	88,27	87,80	8
7	91,32	90,86	90,39	89,93	89,46	88,99	88,52	88,06	7
6	91,56	91,10	90,64	90,18	89,71	89,25	88,78	88,32	6
+5	91,80	91,34	90,88	90,42	89,96	89,50	89,03	88,57	+5
4	92,03	91,58	91,12	90,66	90,20	89,74	89,28	88,82	4

3	92,26	91,81	91,36	90,90	90,44	89,99	89,53	89,07	3
2	92,48	92,04	91,59	91,14	90,68	90,23	89,78	89,32	2
1	92,71	92,26	91,82	91,37	90,92	90,47	90,02	89,56	1
0	92,94	92,49	92,05	91,60	91,15	90,70	90,25	89,80	0
-1	93,1	92,7	92,2	91,8	91,4	90,9	90,5	90,0	-1
2	93,4	92,9	92,5	92,0	91,6	91,1	90,7	90,2	2
3	93,6	93,1	92,7	92,2	91,8	91,4	91,0	90,5	3
4	93,8	93,4	92,9	92,5	92,1	91,6	91,2	90,8	4
5	94,0	93,6	93,2	92,7	92,3	91,9	91,4	91,0	5
6	94,2	93,8	93,4	92,9	92,5	92,1	91,7	91,2	6
7	94,4	94,0	93,6	93,2	92,8	92,3	91,9	91,4	7
8	94,6	94,2	93,8	93,4	93,0	92,6	92,1	91,7	8
9	94,8	94,4	94,0	93,6	93,2	92,8	92,3	91,9	9
10	95,1	94,7	94,2	93,8	93,4	93,0	92,6	92,1	10
11	95,3	94,9	94,4	94,0	93,6	93,2	92,8	92,4	11
12	95,5	95,1	94,6	94,2	93,8	93,4	93,0	92,6	12
13	95,7	95,3	94,9	94,5	94,1	93,7	93,2	92,9	13
14	95,9	95,5	95,1	94,7	94,3	93,9	93,5	93,1	14
15	96,1	95,7	95,3	94,9	94,5	94,1	93,7	93,3	15
16	96,3	95,9	95,5	95,1	94,7	94,3	94,0	93,5	16
17	96,5	96,1	95,7	95,3	95,0	94,6	94,2	93,7	17
18	96,7	96,3	95,9	95,5	95,2	94,8	94,4	94,0	18
19	96,9	96,5	96,1	95,7	95,4	95,0	94,6	94,2	19
20	97,1	96,7	96,3	95,9	95,6	95,2	94,8	94,4	20
21	97,2	96,9	96,5	96,1	95,8	95,4	95,0	94,6	21
22	97,4	97,1	96,7	96,3	96,0	95,6	95,2	94,8	22
23	97,6	97,2	96,9	96,5	96,2	95,8	95,4	95,0	23
24	97,8	97,4	97,1	96,7	96,3	96,0	95,6	95,2	24
25	98,0	97,6	97,3	96,9	96,5	96,2	95,8	95,4	25



Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	84,0	83,5	83,0	82,5	82,0	81,5	81,0	80,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	77,97	77,43	76,90	76,37	75,83	75,30	74,77	74,24	+40
39	78,29	77,75	77,22	76,69	76,16	75,62	75,09	74,56	39
38	78,61	78,07	77,54	77,01	76,48	75,95	75,42	74,89	38
37	78,92	78,39	77,86	77,33	76,80	76,27	75,74	75,22	37
36	79,23	78,71	78,18	77,65	77,12	76,59	76,06	75,54	36
35	79,54	79,02	78,50	77,96	77,44	76,91	76,39	75,86	35
34	79,85	79,33	78,81	78,28	77,76	77,23	76,71	76,18	34
33	80,14	79,63	79,11	78,59	78,07	77,55	77,02	76,50	33
32	80,45	79,93	79,41	78,90v	78,38	77,86	77,34	76,82	32
31	80,75	80,23	79,72	79,20	78,68	78,17	77,65	77,13	31
30	-81,05	80,53	80,02	79,50	78,98	78,47	77,96	77,44	30
29	81,35	80,84	80,32	79,81	79,29	78,78	78,26	77,75	29
28	81,65	81,14	80,62	80,11	79,60	79,09	78,57	78,06	28
27	81,95	81,44	80,92	80,41	79,90	79,39	78,88	78,37	27
26	82,25	81,73	81,22	80,71	80,20	79,70	79,19	78,68	26
25	82,54	82,03	81,52	81,01	80,50	80,00	79,49	78,98	25
24	82,83	82,33	81,82	81,31	80,81	80,30	79,79	78,29	24
23	83,13	82,62	82,12	81,61	81,11	80,60	80,10	79,59	23
22	83,42	82,92	82,41	81,91	81,41	80,90	80,40	79,90	22
21	83,71	83,21	82,71	82,21	81,70	81,20	80,70	80,20	21
20	84,00	83,50	83,00	82,50	82,00	81,50	81,00	80,50	20
19	84,29	83,79	83,29	82,79	82,30	81,80	81,30	80,80	19
18	85,57	84,08	83,58	83,08	82,59	82,09	81,59	81,10	18
17	84,85	84,36	83,87	83,37	82,88	82,38	81,89	81,39	17
16	85,13	84,64	84,16	83,66	83,17	82,68	82,18	81,69	16
15	85,41	84,93	84,44	83,95	83,46	82,97	82,47	81,99	15
14	85,69	85,21	84,72	84,23	83,75	83,26	82,76	82,28	14
13	85,97	85,49	85,00	84,52	84,04	83,54	83,05	82,57	13
12	86,25	85,76	85,28	84,80	84,32	83,83	83,34	82,86	12
11	86,52	86,04	85,56	85,08	84,60	84,11	83,63	83,15	11
,10	86,79	86,31	85,83	85,36	84,88	84,39	83,91	83,43	10
9	87,06	86,58	86,11	85,63	85,15	84,67	84,19	83,71	9
8	87,32	86,85	86,38	85,90	85,43	84,95	84,47	83,99	8
7	87,59	87,12	86,65	86,17	81,70	85,23	84,75	84,27	7
6	87,85	87,38	86,91	86,44	85,97	85,50	85,02	84,55	6
+5	88,11	87,64	87,18	86,71	86,24	85,77	Г>85,29	84,82	+5
4	88,36	87,90	87,44	86,97	86,50	86,03	85,56	85,09	4

3	88,61	88,15	87,69	87,23	86,76	86,30	85,83	85,36	3
2	88,86	88,40	87,94	87,49	87,02	86,56	86,09	85,62	2
1	89,11	88,65	88,19	87,74	87,28	86,82	86,35	85,88	1
0	89,35	88,90	88,44	87,99	87,53	87,07	86,61	86,14	0
-1	89,6	89,1	88,7	88,2	87,8	87,3	86,9	86,4	-1
2	89,8	89,4	88,9	88,5	88,0	87,6	87,1	86,7	2
3	90,1	89,6	89,2	88,7	88,3	87,8	87,4	86,9	3
4	90,3	89,9	89,4	89,0	88,5	88,1	87,6	87,2	4
5	90,6	90,1	89,6	89,2	88,8	88,3	87,9	87,4	5
6	90,8	90,3	89,9	89,5	89,0	88,6	88,1	87,7	6
7	91,0	90,6	90,1	89,7	89,3	88,8	88,4	87,9	7
8	91,2	90,8	90,4	89,9	89,5	89,1	88,6	88,2	8
9	91,5	91,1	90,6	90,2	89,8	89,3	88,9	88,4	9
10	91,7	91,3	90,8	90,4	90,0	89,6	89,1	88,7	10
11	91,9	91,5	91,1	90,6	90,2	89,8	89,4	88,9	11
12	92,2	91,7	91,3	90,9	90,5	90,0	89,6	89,2	12
13	92,4	92,0	91,6	91,2	90,7	90,3	89,9	89,4	13
14	92,7	92,2	91,8	91,4	91,0	90,6	90,1	89,7	14
15	92,9	92,5	92,0	91,6	91,2	90,8	90,4	90,0	15
16	93,1	92,7	92,3	91,8	91,4	91,0	90,6	90,2	16
17	93,3	92,9	92,5	92,1	91,7	91,3	90,8	90,4	17
18	93,6	93,2	92,8	92,3	91,9	91,5	91,1	90,7	18
19	93,8	93,4	93,0	92,6	92,1	91,7	91,3	90,9	19
20	94,0	93,6	93,2	92,8	92,4	92,0	91,6	91,1	20
21	94,2	93,8	93,4	93,0	92,6	92,2	91,8	91,4	21
22	94,4	94,0	93,6	93,2	92,8	92,4	92,0	91,6	22
23	94,6	94,2	93,8	93,4	93,0	92,7	92,3	91,9	23
24	94,9	94,4	94,0	93,7	93,3	92,9	92,5	92,1	24
25	95,0	94,7	94,3	93,9	93,5	93,1	92,7	92,3	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	80,0	79,5	79,0	78,5	78,0	77,5	77,0	76,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	73,71	73,19	72,66	72,13	71,60	71,08	70,55	70,03	+40
39	74,04	73,51	72,99	72,46	71,93	71,41	70,88	70,36	39
38	74,36	73,84	73,31	72,79	72,26	71,74	71,21	70,69	38
37	74,69	74,16	73,64	73,12	72,59	72,07	71,54	71,02	37
36	75,02	74,49	73,97	73,45	72,92	72,40	71,88	71,36	36
35	75,34	74,82	73,30	73,78	73,25	72,73	72,21	71,69	35
34	75,66	75,15	74,62	74,10	73,58	73,06	72,54	72,03	34
33	75,98	75,47	74,95	74,43	73,91	73,39	72,87	72,36	33
32	76,30	76,79	75,27	74,75	74,24	73,72	73,20	72,69	32
31	76,61	76,10	75,59	75,07	74,56	74,04	73,53	73,02	31
30	76,92	76,41	75,90	75,39	74,88	74,36	73,85	73,34	30
29	77,24	76,73	76,22	75,70	75,20	74,68	74,17	73,66	29
28	77,55	77,04	76,53	76,02	75,51	75,00	74,48	73,98	28
27	77,86	77,35	76,84	76,33	75,82	75,31	74,80	74,29	27
26	78,17	77,66	77,15	76,65	76,14	75,63	75,12	74,61	26
25	78,48	77,97	77,46	76,96	76,45	75,94	75,43	74,93	25
24	78,78	78,28,,	77,78	77,27	76,76	76,26	75,75	75,24	24
23	79,09	78,58	78,08	77,58	77,07	76,57	76,06	75,56	23
22	79,39	78,89	78,39	77,88	77,38	76,88	76,37	75,87	22
21	79,70	79,20	78,70	78,19	77,69	77,19	76,69	76,19	21
20	80,00	79,50	79,00	78,50	78,00	77,50	77,00	76,50	20
19	80,30	79,80	79,30	78,80	78,30	77,80	77,30	76,81	19
18	80,60	80,10	79,61	79,11	78,61	78,11	77,61	77,12	18
17	80,90	80,40	79,91	79,41	78,91	78,42	77,92	77,43	17
16	81,20	80,70	80,21	79,72	79,22	78,72	78,23	77,74	16
15	81,49	81,00	80,51	80,02	79,52	79,03	78,53	78,04	15
14	81,79	81,30	80,81	80,32	79,82	79,33	78,84	78,35	14
13	82,08	81,59	81,10	80,61	80,12	79,63	79,14	78,65	13
12	82,37	81,88	81,40	80,91	80,42	79,93	79,44	78,96	12
11	82,66	82,17	81,69	81,21	80,72	80,23	79,74	79,26	11
10	82,95	82,46	81,98	81,50	81,01	80,53	80,04	79,56	10
9	83,23	82,75	82,27	81,79	81,30	80,82	80,34	79,86	9
8	83,52	83,04	82,56	82,08	81,59	81,11	80,63	80,15	8
7	83,80	83,32	82,84	82,36	81,88	81,40	80,92	80,44	7
6	84,08	83,60	83,12	82,64	82,17	81,69	81,21	80,73	6
+5	84,35	83,88	83,40	82,93	82,45	81,97	81,50	81,02	+5
4	84,62	84,15	83,68	83,21	82,73	82,26	81,78	81,31	4

3	84,89	84,42	83,96	83,48	83,01	82,54	82,06	81,59	3
2	85,16	84,69	84,23	83,76	83,28	82,82	82,34	81,87	2
1	85,42	84,96	84,50	84,03	83,56	83,09	82,62	82,15	1
0	85,68	85,22	84,76	84,30	83,83	83,36	82,89	82,43	0
-1	85,9	85,5	85,0	84,6	84,1	83,6	83,2	82,7	-1
2	86,2	85,8	85,3	84,8	84,4	83,9	83,4	83,0	2
3	86,5	86,0	85,5	85,1	84,6	84,2	83,7	83,3	3
4	86,7	86,3	85,8	85,4	84,9	84,4	84,0	83,5	4
5	87,0	86,5	86,1	85,6	85,2	84,7	84,3	83,8	5
6	87,2	86,8	86,4	85,9	85,4	84,9	84,5	84,0	6
7	87,5	87,0	86,6	86,1	85,7	85,2	84,8	84,3	7
8	87,7	87,3	86,8	86,4	85,9	85,5	85,0	84,6	8
9	88,0	87,5	87,1	86,6	86,2	85,8	85,3	84,8	9
10	88,2	87,8	87,4	86,9	86,5	86,0	85,5	85,1	10
11	88,5	88,1	87,6	87,2	86,7	86,3	85,8	85,4	11
12	88,8	88,3	87,9	87,4	87,0	86,6	86,1	85,7	12
13	89,0	88,6	88,1	87,7	87,2	86,8	86,4	85,9	13
14	89,2	88,8	88,4	88,0	87,5	87,1	86,7	86,2	14
15	89,5	89,1	88,7	88,2	87,8	87,4	86,9	86,5	15
16	89,8	89,4	88,9	88,5	88,0	87,6	87,2	86,7	16
17	90,0	89,6	89,2	88,7	88,3	87,8	87,4	87,0	17
18	90,3	89,8	89,4	89,0	88,6	88,1	87,7	87,2	18
19	90,5	90,1	89,6	89,2	88,8	88,4	88,0	87,5	19
20	90,7	90,3	89,9	89,5	89,0	88,6	88,2	87,8	20
21	91,0	90,5	90,1	89,7	89,3	88,8	88,4	88,0	21
22	91,2	90,8	90,4	89,9	89,5	89,1	88,7	88,2	22
23	91,4	91,0	90,6	90,2	89,8	89,4	88,9	88,5	23
24	91,7	91,2	90,8	90,4	90,0	89,6	89,2	88,8	24
25	91,9	91,5	91,1	90,7	90,2	89,8	89,4	89,0	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	76,0	75,5	75,0	74,5	74,0	73,5	73,0	72,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	69,51	68,98	68,46	67,94	67,41	66,89	66,36	65,8	+40
39	69,84	69,32	68,80	68,28	67,76	67,23	66,71	66,19	39
38	70,17	69,66	69,14	68,62	68,10	67,58	67,06	66,5	538
37	70,50	69,99	69,47	68,96	68,44	67,92	67,40	66,88	37
36	70,84	70,32	69,81	69,29	68,78	68,26	67,74	67,22	36
35	71,18	70,66	70,14	69,62	69,11	68,59	68,08	67,56	35
34	71,51	71,00	70,48	69,96	69,45	68,93	68,41	67,90	34
33	71,84	71,33	70,82	70,30	69,78	69,26	68,75	68,23	33
32	72,17	71,66	71,15	70,63	70,12	69,60	69,08	68,57	32
31	72,50	71,99	71,48	70,97	70,46	69,94	69,42	68,91	31
30	72,83	72,32	71,81	71,30	70,79	70,27	69,76	69,25	30
29	73,15	72,64	72,14	71,63	71,12	70,60	70,09	69,58	29
28	73,47	72,96	72,46	71,95	71,44	70,92	70,41	69,90	28
27	73,79	73,28	72,78	72,27	71,76	71,25	70,74	70,23	27
26	74,11	73,60	73,10	72,59	72,08	71,57	71,06	70,55	26
25	74,42	73,92	73,42	72,91	72,40	71,89	71,38	70,88	25
24	74,74	74,24	73,74	73,23	72,72	72,22	71,71	71,20	24
23	75,06	74,56	74,06	73,55	73,04	72,54	72,03	71,53	23
22	75,37	74,87	74,37	73,87	73,36	72,86	72,35	71,85	22
21	75,68	75,19	74,69	74,18	73,68	73,18	72,68	72,18	21
20	76,00	75,50	75,00	74,50	74,00	73,50	73,00	72,50	20
19	76,31	75,81	75,31	74,81	74,31	73,82	73,32	72,82	19
18	76,62	76,12	75,62	75,13	74,63	74,13	73,64	73,14	18
17	76,93	76,44	75,94	75,44	74,94	74,45	73,96	73,46	17
16	77,24	76,75	76,26	75,76	75,26	74,77	74,28	73,78	16
15	77,55	77,06	76,57	76,07	75,58	75,08	74,59	74,10	15
14	77,86	77,37	76,88	76,39	75,90	75,40	74,91	74,42	14
13	78,16	77,68	77,19	76,70	76,21	75,71	75,22	74,73	13
12	78,47	77,98	77,50	77,01	76,52	76,02	75,53	75,04	12
11	78,77	78,29	77,80	77,32	76,82	76,33	75,84	75,35	11
10	79,07	78,59	78,10	77,62	77,13	76,64	76,15	75,66	10
9	79,37	78,89	78,41	77,92	77,44	76,95	76,46	75,97	9
8	79,67	79,19	78,71	78,22	77,74	77,25	76,77	76,28	8
7	79,96	79,48	79,01	78,52	78,04	77,56	77,08	76,59	7
6	80,26	79,78	79,30	78,82	78,34	77,86	77,38	76,89	6
+5	80,55	80,07	79,60	79,12	78,64	78,16	77,68	77,20	+5
4	80,83	80,36	79,89	79,41	78,93	78,46	77,98	77,50	4

3	81,12	80,65	80,18	79,70	79,22	78,75	78,27	77,79	3
2	81,40	80,93	80,46	79,99	79,51	79,04	78,56	78,09	2
1	81,68	81,21	80,75	80,27	79,80	79,33	78,85	78,38	1
0	81,96	81,50	81,03	80,56	80,09	79,61	79,14	78,67	0
-1	82,2	81,8	81,3	80,8	80,4	79,9	79,4	79,0	-1
2	82,5	82,1	81,6	81,1	80,7	80,2	79,7	79,2	2
3	82,8	82,3	81,8	81,4	80,9	80,5	80,0	79,5	3
4	83,1	82,6	82,1	81,7	81,2	80,7	80,3	79,8	4
5	83,3	82,9	82,4	82,0	81,5	81,0	80,6	80,1	5
6	83,6	83,1	82,7	82,2	81,8	81,3	80,8	80,4	6
7	83,9	83,4	82,9	82,5	82,0	81,6	81,1	80,6	7
8	84,1	83,6	83,2	82,7	82,3	81,8	81,4	80,9	8
9	84,4	83,9	83,5	83,0	82,6	82,1	81,7	81,2	9
10	84,6	84,2	83,8	83,3	82,8	82,4	81,9	81,5	10
11	84,9	84,5	84,0	83,6	83,1	82,7	82,2	81,8	11
12	85,2	84,8	84,3	83,9	83,4	83,0	82,5	82,1	12
13	85,5	85,0	84,6	84,1	83,7	83,2	82,8	82,3	13
14	85,8	85,3	84,9	84,4	84,0	83,5	83,1	82,6	14
15	86,0	85,6	85,1	84,7	84,2	83,8	83,3	82,9	15
16	86,3	85,8	85,4	84,9	84,5	84,0	83,6	83,2	16
17	86,5	86,1	85,6	85,2	84,8	84,3	83,9	83,4	17
18	86,8	86,4	85,9	85,5	85,0	84,6	84,1	83,7	18
19	87,1	86,6	86,2	85,8	85,3	84,9	84,4	84,0	19
20	87,3	86,9	86,5	86,0	85,6	85,1	84,7	84,2	20
21	87,6	87,2	86,7	86,3	85,8	85,4	85,0	84,5	21
22	87,8	87,4	87,0	86,5	86,1	85,6	85,2	84,8	22
23	88,1	87,7	87,2	86,8	86,4	85,9	85,5	85,0	23
24	88,3	87,9	87,5	87,1	86,6	86,2	85,8	85,3	24
25	88,6	88,2	87,7	87,3	86,9	86,4	86,0	85,6	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	72,0	71,5	71,0	70,5	70,0	69,5	69,0	68,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	65,32	64,80	64,28	63,75	63,23	62,71	62,18	61,66	+40
39	65,66	65,15	64,63	64,11	63,59	63,06	62,54	62,02	39
38	66,01	65,50	64,98	64,46	63,94	63,42	62,89	62,37	38
37	66,36	65,84	65,32	64,81	64,29	63,77	63,25	62,72	37
36	66,70	66,18	65,67	65,15	64,64	64,12	63,60	63,08	36
35	67,04	66,52	66,01	65,50	64,98	64,47	63,94	63,42	35
34	67,38	66,86	66,35	65,84	65,32	64,81	64,29	63,77	34
33	67,72	67,20	66,69	66,18	65,67	65,15	64,63	64,12	33
32	68,06	67,54	67,03	66,52	66,01	65,49	64,98	64,46	32
31	68,40	67,88	67,37	66,86	66,35	65,83	65,32	64,80	31
30	68,74	68,22	67,71	67,20	66,69	66,18	65,67	65,15	30
29	69,07	68,56	68,05	67,54	67,03	66,52	66,01	65,49	29
28	69,40	68,89	68,38	67,87	67,36	66,85	66,34	65,83	28
27	69,72	69,21	68,71	68,20	67,69	67,18	66,67	66,16	27
26	70,04	69,54	69,04	68,53	68,02	67,52	67,00	66,50	26
25	70,37	69,86	69,39	68,86	68,35	67,84	67,34	66,83	25
24	70,70	70,20	69,69	69,19	68,69	68,18	67,67	67,17	24
23	71,03	70,52	70,02	69,52	69,01	68,51	68,01	67,50	23
22	71,35	70,85	70,35	69,84	69,34	68,84	68,34	67,83	22
21	71,68	71,18	70,68	70,16	69,67	69,17	68,67	68,17	21
20	72,00	71,50	71,00	70,50	70,00	69,50	69,00	68,50	20
19	72,32	71,82	71,33	70,83	70,33	69,83	69,33	68,83	19
18	72,64	72,15	71,65	71,16	70,66	70,16	69,66	69,16	18
17	72,96	72,47	71,98	71,48	70,99	70,49	69,99	69,49	17
16	73,28	71,79	72,30	71,80	71,31	70,81	70,32	69,82	16
15	73,60	73,11	72,62	72,13	71,64	71,14	70,64	70,14	15
14	73,92	73,43	72,94	72,45	71,96	71,46	70,97	70,47	14
13	74,24	73,75	73,26	72,77	72,28	71,79	71,29	70,80	13
12	74,55	74,06	73,58	73,09	72,60	72,11	71,61	71,12	12
11	74,87	74,33	73,89	73,41	72,92	72,43	71,94	71,45	11
10	75,18	74,69	74,20	73,72	73,24	72,75	72,26	71,77	10
9	75,49	75,00	74,50	74,02	73,55	73,06	72,58	72,09	9
8	75,80	75,31	74,81	74,33	73,87	73,38	72,89	72,40	8
7	76,11	75,62	75,13	74,65	74,18	73,69	73,21	72,72	7
6	76,41	75,93	75,45	74,97	74,49	74,00	73,52	73,03	6
+5	76,72	76,24	75,76	75,28	74,80	74,31	73,83	73,35	+5
4	77,02	76,54	76,06	75,58	75,10	74,62	74,14	73,66	4

3	77,31	76,84	76,36	75,88	75,40	74,92	74,44	73,96	3
2	77,61	77,14	76,66	76,18	75,71	75,23	74,75	74,27	2
1	77,91	77,43	76,96	76,49	76,01	75,53	75,06	74,58	1
0	78,20	77,73	77,26	76,78	76,31	75,83	75,36	74,88	0
-1	78,5	78,0	77,5	77,1	76,6	76,1	75,6	75,2	-1
2	78,8	78,3	77,8	77,4	76,9	76,4	75,9	75,5	2
3	79,0	78,6	78,1	77,6	77,2	76,7	76,2	75,7	3
4	79,3	78,9	78,4	77,9	77,5	77,0	76,5	76,0	4
5	79,6	79,1	78,7	78,2	77,7	77,3	76,8	76,3	5
6	79,9	79,4	79,0	78,5	78,0	77,6	77,1	76,6	6
7	80,2	79,7	79,3	78,8	78,3	77,9	77,4	76,9	7
8	80,5	80,0	79,6	79,1	78,6	78,1	77,7	77,2	8
9	80,8	80,3	79,8	79,3	78,9	78,4	78,0	77,5	9
10	81,0	80,6	80,1	79,6	79,2	78,7	78,2	77,8	10
11	81,3	80,8	80,4	79,9	79,5	79,0	78,6	78,1	11
12	81,6	81,1	80,7	80,2	79,8	79,3	78,8	78,4	12
13	81,9	81,4	81,0	80,5	80,1	79,6	79,1	78,7	13
14	82,2	81,7	81,2	80,8	80,3	79,9	79,4	79,0	14
15	82,4	82,0	81,5	81,0	80,6	80,1	79,7	79,2	15
16	82,7	82,3	81,8	81,3	80,9	80,4	80,0	79,5	16
17	83,0	82,6	82,1	81,6	81,2	80,7	80,3	79,8	17
18	83,3	82,8	82,4	81,9	81,4	81,0	80,6	80,1	18
19	83,5	83,1	82,6	82,2	81,7	81,2	80,8	80,4	19
20	83,8	83,3	82,9	82,4	82,0	81,5	81,1	80,7	20
21	84,1	83,6	83,2	82,7	82,3	81,8	81,4	80,9	21
22	84,3	83,9	83,4	83,0	82,6	82,1	81,7	81,2	22
23	84,6	84,2	83,7	83,3	82,8	82,4	82,0	81,5	23
24	84,9	84,4	84,0	83,6	83,1	82,6	82,2	81,8	24
25	85,1	84,7	84,3	83,8	83,4	82,9	82,5	82,1	25



Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	68,0	67,5	67,0	66,5	66,0	65,5	65,0	64,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	61,13	60,62	60,10	59,58	59,05	58,53	58,01	57,49	+40
39	61,49	60,97	60,46	59,94	59,42	58,90	58,38	57,86	39
38	61,85	61,33	60,82	60,30	59,78	59,26	58,74	58,23	38
37	62,20	61,69	61,17	60,66	60,14	59,62	59,10	58,59	37
36	62,55	62,04	61,53	61,01	60,50	59,98	59,46	58,95	36
35	62,90	62,39	61,88	61,36	60,85	60,33	59,82	59,30	35
34	63,25	62,74	62,23	61,71	61,20	60,69	60,17	59,66	34
33	63,60	62,09	62,58	62,06	61,55	61,04	60,52	60,01	33
32	63,95	63,44	62,93	62,41	61,90	61,39	60,87	60,36	32
31	64,30	63,79	63,28	62,76	62,25	61,74	61,22	60,71	31
30	64,64	64,13	63,62	63,11	62,60	62,09	61,57	61,06	30
29	64,98	64,47	63,96	63,45	62,94	62,43	61,92	61,41	29
28	65,32	64,81	64,30	63,79	63,28	62,77	62,26	61,76	28
27	65,65	65,15	64,64	64,14	63,63	63,12	62,61	62,10	27
26	65,99	65,48	64,98	64,47	63,97	63,46	62,95	62,45	26
25	66,32	65,82	65,31	64,81	64,31	63,80	63,29	62,79	25
24	66,66	66,16	65,66	65,15	64,65	64,14	63,64	63,13	24
23	66,99	66,49	65,99	65,49	64,99	64,48	63,98	63,48	23
22	67,33	66,83	66,33	65,83	65,32	64,82	64,32	63,82	22
21	67,66	67,16	66,67	66,17	65,66	65,16	64,66	64,16	21
20	68,00	67,50	67,00	66,50	66,00	65,50	65,00	64,50	20
19	68,33	67,83	67,33	66,83	66,33	65,83	65,34	64,84,	19
18	68,66	68,16	67,67	67,17	66,67	66,17	65,67	65,18	18
17	68,99	68,50	68,00	67,50	67,01	66,51	66,01	65,51	17
16	69,32	68,83	68,33	67,84	67,34	66,84	66,35	65,85	16
15	69,65	69,16	68,66	68,17	67,68	67,18	66,68	66,19	15
14	69,98	69,48	68,99	68,50	68,01	67,51	67,02	66,53	14
13	70,30	69,81	69,32	68,83	68,34	67,85	67,35	66,86	13
12	70,63	70,14	69,65	69,16	68,67	68,18	67,68	67,19	12
11	70,95	70,46	69,98	69,49	69,00	68,51	68,01	67,52	11
10	71,27	70,79	70,30	69,81	69,32	68,83	68,34	67,85	10
9	71,60	71,11	70,62	70,14	69,65	69,16	68,67	68,18	9
8	71,92	71,43	70,95	70,46	69,98	69,49	69,00	68,51	8
7	72,23	71,75	71,27	70,78	70,30	69,81	69,32	68,84	7
6	72,55	72,07	71,58	71,10	70,62	70,13	69,65	69,16	6
+5	72,87	72,38	71,90	71,42	70,94	70,45	69,97	69,49	+5
4	73,18	72,69	72,22	71,74	71,26	70,77	70,29	69,81	4

3	73,48	73,00	72,53	72,05	71,57	71,09	70,61	70,13	3
2	73,79	73,32	72,84	72,36	71,88	71,40	70,92	70,44	2
1	74,10	73,62	73,15	72,67	72,19	71,72	71,24	70,76	1
0	74,40	73,93	73,46	72,98,	72,50	72,03	71,55	71,08	0
-1	74,7	74,2	73,8	73,3	72,8	72,3	71,8	71,4	-1
2	75,0	74,5	74,0	73,6	73,1	72,6	72,1	71,7	2
3	75,3	74,8	74,3	73,9	73,4	72,9	72,4	72,0	3
4	75,6	75,1	74,6	74,2	73,7	73,2	72,8	72,3	4
5	75,9	75,4	75,0	74,5	74,0	73,5	73,1	72,6	5
6	76,2	75,7	75,3	74,8	74,3	73,8	73,4	72,9	6
7	76,5	76,0	75,5	75,1	74,6	74,1	73,7	73,2	7
8	76,7	76,3	75,8	75,3	74,9	74,4	74,0	73,5	8
9	77,0	76,6	76,1	75,6	75,2	74,7	74,3	73,8	9
10	77,3	76,9	76,4	75,9	75,5	75,0	74,6	74,1	10
11	77,6	77,2	76,7	76,2	75,8-	75,3	74,9	74,4	11
12	77,9	77,4	77,0	76,5	76,1	75,6	75,2	74,7	12
13	78,2	77,7	77,3	76,8	76,4	75,9	75,4	75,0	13
14	78,5	78,0	77,6	77,1	76,7	76,2	75,7	75,3	14
15	78,8	78,3	77,9	77,4	77,0	76,5	76,0	75,6	15
16	79,1	78,6	78,1	77,7	77,2	76,8	76,3	75,9	16
17	79,3	78,9	78,4	78,0	77,5	77,1	76,6	76,1	17
18	79,6	79,2	78,7	78,3	77,8	77,3	76,9	76,4	18
19	79,9	79,5	79,0	78,6	78,1	77,6	77,2	76,7	19
20	80,2	79,8	79,3	78,8	78,4	77,9	77,5	77,0	20
21	80,5	80,0	79,6	79,1	78,7	78,2	77,8	77,3	21
22	80,8	80,3	79,9	79,4	79,0	78,5	78,0	77,6	22
23	81,0	80,6	80,1	79,7	79,2	78,8	78,3	77,9	23
24	81,3	80,9	80,4	80,0	79,6	79,1	78,6	78,2	24
25	81,6	81,2	80,7	80,2	79,8	79,4	78,9	78,5	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	64,0	63,5	63,0	62,5	62,0	61,5	61,0	60,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	56,96	56,44	55,91	35,39	54,86	54,34	53,81	53,29	+40
39	57,34	56,81	56,28	55,76	55,23	54,71	54,18	53,66	39
38	57,71	57,18	56,65	56,13,	55,60,	55,08	54,55	54,03	38
37	58,08	57,55	57,02	56,50	55,97	55,45	54,92	54,40	37
36	58,44	57,91	57,39	56,87	56,34	55,82	55,29	54,77	36
35	58,79	58,27	57,76	57,23	56,71	56,18	55,66	55,14	35
34	59,14	58,63	58,12	57,60	57,08	56,55	56,03	55,51	34
33	59,50	58,99	58,47	57,96	57,44	56,92	56,39	55,88	33
32	59,85	59,34	58,83	58,31	57,80	57,28	56,76	56,24	32
31	60,20	59,69	59,18	58,66	58,15	57,63	57,12	56,60	31
,30	60,55	60,04	59,53	59,01	58,50	57,98	57,47	56,96	30
29	60,90	60,39	59,88	59,36	58,85	58,33	57,82	57,31	29
28	61,25	60,74	60,23	59,72	59,20	58,69	58,18	57,67	28
27	61,60	61,09	60,58	60,07	59,56	59,05	58,54	58,03	27
26	61,94	61,44	60,93	60,42	59,92	59,41	58,90	58,39	26
25	62,29	61,78	61,28	60,77	60,26	59,76	59,25	58,74	25
24	62,63	62,13	61,62	61,12	60,61	60,11	59,60	59,10	24
23	62,98	62,47	61,97	61,47	60,96	60,46	59,95	59,45	23
22	63,32	62,81	62,31	61,81	61,31	60,81	60,30	59,80	22
21	63,66	63,16	62,66	62,16	61,65	61,16	60,65	60,15	21
20	64,00	63,50	63,00	62,50	62,00	61,50	61,00	60,50	20
19	64,34	63,84	63,34	62,84	62,34	61,84	61,35	60,85	19
18	64,68	64,18	63,68	63,19	62,69	62,19	61,69	61,20	18
17	65,02	64,52	64,03	63,53	63,04	62,53	62,03	61,54	17
16	65,36	64,86	64,37	63,87	63,38	62,88	62,38	61,89	16
15	65,69	65,20	64,71	64,21	63,72	63,22	62,73	62,23	15
14	66,03	65,54	65,05	64,55	64,06	63,57	63,08	62,58	14
13	66,37	65,88	65,39	64,89	64,40	63,91	63,42	62,93	13
12	66,70	66,21	65,72	65,23	64,74	64,25	63,76	63,27	12
11	67,04	66,55	66,06	65,57	65,08	64,59	64,10	63,61	11
10	67,37	66,88	66,39	65,90	65,41	64,92	64,44	63,95	10
9	67,70	67,21	66,72	66,23	65,74	65,26	64,77	64,28	9
8	68,03	67,54	67,05	66,57	66,08	65,60	65,11	64,62	8
7	68,35	67,87	67,38	66,90	66,41	65,93	65,44	64,96	7
6	68,68	68,20	67,71	67,23	66,74	66,26	65,77	65,29	6
+5	69,65	68,52	68,04	67,55	67,07	66,59	66,10	65,62	+5
4	69,32	68,84	68,36	67,88	67,40	66,91	66,43	65,95	4

3	69,64	69,16	68,68	68,20	67,72	67,24	66,76	66,28	3
2	69,96	69,48	69,00	68,53	68,05	67,57	67,09	66,61	2
1	70,28	69,80	69,32	68,85	68,37	67,89	67,42	66,94	1
0	70,60	70,12	69,65	69,17	68,69	68,21	67,74	67,26	0
-1	70,9	70,4	69,9	69,5	69,0	68,5	68,0	67,6	-1
2	71,2	70,7	70,2	69,8	69,3	68,8	68,4	67,9	2
3	71,5	71,0	70,6	70,1	69,6	69,1	68,7	68,2	3
4	71,8	71,4	70,9	70,4	69,9	69,4	69,0	68,5	4
5	72,1	71,7	71,2	70,7	70,2	69,8	69,3	68,8	5
6	72,4	72,0	71,5	71,0	70,6	70,1	69,6	69,1	6
7	72,7	72,3	71,8	71,3	70,9	70,4	69,9	69,4	7
8	73,0	72,6	72,1	71,6	71,2	70,7	70,2	69,8	8
9	73,3	72,9	72,4	71,9	71,5	71,0	70,5	70,1	9
10	73,6	73,2	72,7	72,2	71,8	71,3	70,8	70,4	10
11	73,9	73,5	73,0	72,5	72,1	71,6	71,2	70,7	11
12	74,2	73,8	73,3	72,8	72,4	71,9	71,5	71,0	12
13	74,5	74,1	73,6	73,1	72,7	72,2	71,8	71,3	13
14	74,8	74,3	73,9	73,4	73,0	72,5	72,1	71,6	14
15	75,1	74,6	74,2	73,7	73,3	72,8	72,4	71,9	15
16	75,4	74,9	74,5	74,0	73,6	73,1	72,7	72,2	16
17	75,7	75,2	74,8	74,3	73,9	73,4	73,0	72,5	17
18	76,0	75,5	75,1	74,6	74,2	73,7	73,2	72,8	18
19	76,3	75,8	75,4	74,9	74,5	74,0	73,5	73,1	19
20	76,6	76,1	75,7	75,2	74,8	74,3	73,8	73,4	20
21	76,9	76,4	76,0	75,5	75,1	74,6	74,1	73,7	21
22	77,2	76,7	76,2	75,8	75,3	74,9	74,4	74,0	22
23	77,4	77,0	76,5	76,1	75,6	75,2	74,7	74,3	23
24	77,7	77,3	76,8	76,4	75,9	75,5	75,0	74,6	24
25	78,0	77,6	77,2	76,7	76,2	75,8	75,3	74,9	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	60,0	59,5	59,0	58,5	58,0	57,5	57,0	55,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	52,77	52,25	51,73	51,20	50,68	50,16	49,63	49,11	+40
39	53,14	52,62	52,10	51,58	51,06	50,54	50,02	49,50	39
38	53,51	52,99	52,48	51,96	51,44	50,92	50,40	49,88	38
37	53,88	53,36	52,85	52,33	51,81	51,29	50,77	50,26	37
36	54,25	53,73	53,22	52,70	52,18	51,67	51,15	50,63	36
35	54,62	54,10	53,59	53,07	52,55	52,04	51,52	51,00	35
34	54,99	54,47	53,96	53,44	52,92	52,41	51,89	51,38	34
33	55,36	54,84	54,32	53,81	53,29	52,77	52,26	51,75	33
32	55,72	55,21	54,69	54,18	53,66	53,14	52,63	52,12	32
31	56,09	55,58	55,06	54,54	54,03	53,51	53,00	52,49	31
30	56,45	55,94	55,43	54,91	54,40	53,88	53,37	52,86	30
29	56,80	56,30	55,79	55,28	54,77	54,25	53,74	53,23	29
28	57,16	56,65	56,14	55,64	55,13	54,62	54,11	53,60	28
27	57,52	57,01	56,50	56,00	55,49	54,98	54,47	53,96	27
26	57,88	57,37	56,86	56,36	55,85	55,34	54,83	54,32	26
25	58,24	57,73	57,22	56,72	56,21	55,70	55,19	54,69	25
24	58,59	58,09	57,58	57,08	56,57	56,06	55,56	55,05	24
23	58,95	58,45	57,94	57,44	56,93	56,43	55,92	55,42	23
22	59,30	58,80	58,30	57,80	57,29	56,79	56,28	55,78	22
21	59,65	59,15	58,65	58,15	57,65	57,14	56,64	56,14	21
20	60,00	59,50	59,00	58,50	58,00	57,50	57,00	56,50	20
19	60,35	59,85	59,35	58,85	58,36	57,86	57,36	56,86	19
18	60,70	60,20	59,71	59,21	58,72	58,22	57,72	57,22	18
17	61,05	60,55	60,06	59,56	59,07	58,57	58,07	57,58	17
16	61,40	60,90	60,47	59,91	59,42	58,92	58,43	57,93	16
15	61,74	61,25	60,76	60,26	59,77	59,27	58,78	58,29	15
14	62,09	61,60	61,11	60,61	60,12	59,63	59,14	58,65	14
13	62,44	61,95	61,46	60,96	60,47	59,98	59,49	59,00	13
12	62,78	62,30	61,80	61,31	60,82	60,33	59,84	59,35	12
11	63,12	62,64	62,15	61,66	61,17	60,68	60,19	59,70	11
10	63,46	62,98	62,50	62,01	61,52	61,03	60,54	60,05	10
9	63,80	63,32	62,84	62,35	61,87	61,38	60,89	60,40	9
8	64,14	63,66	63,18	62,69	62,21	61,72	61,24	60,75	8
7	64,48	64,00	63,51	63,03	62,55	62,06	61,58	61,10	7
6	64,81	64,33	63,85	63,37	62,89	62,41	61,93	61,45	6
+5	65,14	64,66	64,18	63,71	63,23	62,75	62,27	61,79	+5
4	65,47	65,00	64,52	64,04	63,56	63,08	62,60	62,12	4

3	65,80	65,32	64,85	64,37	63,89	63,42	62,94	62,46	3
2	66,13	65,66	65,18	64,70	64,23	63,75	63,27	62,79	2
1	66,46	65,98	65,51	65,03	64,56	64,08	63,60	63,13	1
0	66,79	66,31	65,84	65,36	64,89	64,41	63,94	63,46	0
-1	67,1	66,6	66,1	65,7	65,2	64,7	64,3	63,8	-1
2	67,4	66,9	66,4	66,0	65,5	65,1	64,6	64,1	2
3	67,7	67,2	66,8	66,3	65,9	65,4	64,9	64,4	3
4	68,0	67,6	67,1	66,6	66,2	65,7	65,2	64,8	4
5	68,4	67,9	67,4	67,0	66,5	66,0	65,6	65,1	5
6	68,7	68,2	67,7	67,3	66,8	66,4	65,9	65,4	6
7	69,0	68,5	68,0	67,6	67,1	66,7	66,2	65,7	7
8	69,3	68,8	68,4	67,9	67,4	67,0	66,5	66,1	8
9	69,6	69,2	68,7	68,2	67,8	67,3	66,9	66,4	9
10	69,9	69,5	69,0	68,5	68,1	67,6	67,2	66,7	10
11	70,2	69,8	69,3	68,8	68,4	67,9	67,5	67,0	11
12	70,5	70,1	69,6	69,1	68,7	68,2	67,8	67,3	12
13	70,8	70,4	69,9	69,4	69,0	68,5	68,1	67,6	13
14	71,1	70,7	70,2	69,7	69,3	68,8	68,4	67,9	14
15	71,4	71,0	70,5	70,0	69,6	69,1	68,7	68,2	15
16	71,7	71,3	70,8	70,4	69,9	69,4	69,0	68,5	16
17	72,0	71,6	71,1	70,7	70,2	68,7	69,3	68,8	17
18	72,3	71,9	71,4	71,0	70,5	70,1	69,6	69,1	18
19	72,6	72,2	71,7	71,3	70,8	70,4	69,9	69,4	19
20	72,9	72,5	72,0	71,6	71,1	70,7	70,2	69,8	20
21	73,2	72,8	72,3	71,9	71,4	71,0	70,5	70,1	21
22	73,5	73,1	72,6	72,2	71,7	71,3	70,8	70,4	22
23	73,8	73,4	72,9	72,5	72,0	71,6	71,1	70,7	23
24	74,1	73,7	73,2	72,8	72,3	71,9	71,4	71,0	24
25	74,4	74,0	73,5	73,1	72,6	72,2	71,7	71,3	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	56,0	55,5	55,0	54,5	54,0	53,5	53,0	52,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	48,59	48,07	47,55	47,03	46,51	45,99	45,47	44,94	+40
39	48,98	48,46	47,94	47,42	46,90	46,38	45,86	45,34	39
38	49,36	48,84	48,32	47,80	47,28	46,77	46,25	45,73	38
37	49,74	49,22	48,70	48,18	47,67	47,15	46,63	46,12	37
36	50,12	49,60	49,08	48,56	48,05	47,53	47,02	46,50	36
35	50,49	49,97	49,46	48,94	48,42	47,91	47,40	46,88	35
34	50,86	50,35	49,83	49,32	48,80	48,29	47,77	47,26	34
33	51,24	50,72	50,20	49,69	49,17	48,66	48,15	47,64	33
32	51,61	51,09	50,58	50,06	49,55	49,04	48,52	48,01	32
31	51,98	51,47	50,95	50,44	49,92	49,41	48,90	48,39	31
30	52,35	51,87	51,32	50,81	50,30	49,78	49,27	48,76	30
29	52,72	52,21	51,39	51,18	50,67	50,16	49,64	49,13	29
28	53,09	52,58	52,06	51,55	51,04	50,53	50,02	49,51	28
27	53,45	52,94	52,43	51,92	51,41	50,90	50,39	49,88	27
26	53,82	53,30	52,80	52,29	51,78	51,27	50,76	50,25	26
25	54,18	53,67	53,16	52,66	52,15	51,65	51,14	50,63	25
24	54,55	54,04	53,53	53,03	52,52	52,02	51,52	51,01	24
23	54,92	54,41	53,90	53,40	52,89	52,39	51,89	51,38	23
22	55,28	54,77	54,27	53,77	53,26	52,76	52,26	51,75	22
21	55,64	55,14	54,63	54,13	53,63	53,13	52,63	52,12	21
20	56,00	55,50	55,00	54,50	54,00	53,50	53,00	52,50	20
19	56,36	55,86	55,36	54,86-	54,37	53,87	53,37	52,87	19
18	56,72	56,22	55,73	55,23	54,73	54,23	53,74	53,24	18
17	57,08	56,58	56,09	55,59	55,10	54,60	54,11	53,61	17
16	57,44	56,94	56,45	55,95	55,46	54,97	54,47	53,98	16
15	57,80	57,30	56,81	56,31	55,82	55,33	54,84	54,35	15
14	58,15	57,66	57,17	56,67	56,18	55,70	55,21	54,72	14
13	53,51	58,02	57,52	57,03	56,54	56,06	55,57	55,08	13
12	58,87	53,37	57,88	57,39	56,90	56,42	55,93	55,44	12
11	59,22	58,73	58,24	57,75	57,26	56,78	56,29	55,80	11
10	59,57	59,08	58,59	58,11	57,62	57,14	56,65	56,16	10
9	59,92	59,43	58,95	58,46	57,98	57,49	57,01	56,52	9
8	60,27	59,78	59,30	58,81	58,33	57,84	57,36	56,88	8
7	60,62	60,13	59,65	59,16	58,68	58,20	57,72	57,23	7
6	60,97	60,48	60,00	59,51	59,03	58,55	58,07	57,59	6
+5	61,31	60,83	60,34	59,86	59,38	58,90	58,42	57,94	+5
4	61,65	61,17	60,68	60,20	59,72	59,24	58,76	58,29	4

3	61,99	61,51	61,02	60,55	60,07	59,59	59,11	58,64	3
2	62,32	61,84	61,36	60,89	60,41	59,93	59,46	58,98	2
1	62,65	62,17	61,70	61,23	60,75	60,28	59,80	59,32	1
0	62,99	62,51	62,04	61,56	61,09	60,62	60,14	59,66	0
-1	63,3	62,8	62,4	61,9	61,4	60,9	60,4	60,0	-1
2	63,6	63,2	62,7	62,2	61,8	61,3	60,8	60,3	2
3	64,0	63,5	63,0	62,6	62,1	61,6	61,1	60,7	3
4	64,3	63,8	63,3	62,9	62,4	61,9	61,5	61,0	4
5	64,6	64,1	63,7	63,2	62,7	62,2	61,8	61,3	5
6	65,0	64,5	64,0	63,5	63,1	62,6	62,1	61,7	6
7	65,3	64,8	64,3	63,9	63,4	62,9	62,5	62,0	7
8	65,6	65,1	64,6	64,2	63,7	63,3	62,8	62,4	8
9	65,9	65,4	65,0	64,5	64,0	63,6	63,1	62,7	9
10	66,2	65,8	65,3	64,8	64,4	63,9	63,4	63,0	10
11	66,6	66,1	65,6	65,2	64,7	64,2	63,8	63,3	11
12	66,9	66,4	65,9	65,5	65,0	64,6	64,1	63,6	12
13	67,2	66,7	66,2	65,8	65,3	64,9	64,4	63,9	13
14	67,5	67,0	66,6	66,1	65,6	65,2	64,7	64,2	14
15	67,8	67,3	66,9	66,4	66,0	65,5	65,0	64,6	15
16	68,1	67,6	67,2	66,7	66,3	65,8	65,3	64,9	16
17	68,4	67,9	67,5	67,0	66,6	66,1	65,7	65,2	17
18	68,7	68,2	67,8	67,3	66,9	66,4	66,0	65,5	18
19	69,0	68,6	68,1	67,7	67,2	66,8	66,3	65,8	19
20	69,3	68,9	68,4	68,0	67,5	67,1	66,6	66,2	20
21	69,6	69,2	68,7	68,3	67,8	67,4	66,9	66,5	21
22	69,9	69,5	69,0	68,6	68,1	67,7	67,2	66,8	22
23	70,2	69,8	69,3	68,9	68,4	68,0	67,5	67,1	23
24	70,5	70,1	69,6	69,2	68,7	68,3	67,9	67,4	24
25	70,8	70,4	70,0	69,5	69,0	68,6	68,2	67,7	25



Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	52,0	51,5	51,0	50,5	50,0	49,5	49,0	48,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	44,42	43,89	43,37	42,84	42,32	41,80	41,28	40,75	+40
39	44,82	44,30	43,77	43,25	42,73	42,20	41,68	41,16	39
38	45,21	44,69	44,17	43,65	43,13	42,60	42,08	41,56	38
37	45,60	45,08	44,56	44,04	43,52	43,00	42,48	41,96	37
36	45,99	45,47	44,95	44,43	43,92	43,40	42,88	42,36	36
35	46,37	45,85	45,33	44,82	44,31	43,79	43,27	42,75	35
34	46,75	46,23	45,71	45,20	44,69	44,17	43,66	43,14	34
33	47,12	46,61	46,09	45,58	45,07	44,55	44,04	43,53	33
32	47,50	46,98	46,47	45,96	45,44	44,93	44,42	43,91	32
31	47,88	47,36	46,85	46,34	45,82	45,31	44,80	44,29	31
30	48,25	47,74	47,22	46,71	46,20	45,69	45,18	44,67	30
29	48,62	48,11	47,60	47,09	46,58	46,07	45,56	45,05	29
28	49,00	48,48	47,98	47,47	46,96	46,45	45,94	45,43	28
27	49,37	48,86	48,35	47,84	47,33	46,83	46,32	45,81	27
26	49,74	49,23	48,72	48,22	47,71	47,20	46,70	46,19	26
25	50,12	49,61	49,10	48,60	48,09	47,58	47,08	46,58	25
24	50,50	49,99	49,49	48,98	48,47	47,97	47,46	46,96	24
23	50,87	50,37	49,87	49,36	48,85	48,35	47,85	47,35	23
22	51,25	50,74	50,24	49,74	49,24	48,73	48,23	47,73	22
21	51,62	51,12	50,62	50,12	49,52	49,12	48,62	48,11	21
20	52,00	51,50	51,00	50,50	50,00	49,50	49,00	48,50	20
19	52,38	51,87	51,37	50,88	50,38	49,88	49,38	48,89	19
18	52,75	52,24	51,75	51,25	50,76	50,26	49,76	49,27	18
17	53,12	52,62	52,12	51,62	51,13	50,64	50,14	49,65	17
16	53,49	52,99	52,49	52,00	51,51	51,02	50,52	50,03	16
15	53,86	53,36	52,87	52,38	51,88	51,39	50,90	50,41	15
14	54,23	53,73	53,24	52,75	52,26	51,77	51,28	50,78	14
13	54,59	54,10	53,61	53,12	52,63	52,14	51,65	51,16	13
12	54,96	54,47	53,98	53,49	53,00	52,51	52,03	51,54	12
11	55,32	54,83	54,34	53,86	53,37	52,88	52,40	51,91	11
10	55,68	55,19	54,71	54,22	53,74	53,25	52,77	52,28	10
9	56,04	55,55	55,07	54,59	54,10	53,62	53,14	52,65	9
8	56,39	55,91	55,43	54,95	54,46	53,98	53,50	53,02	8
7	56,75	56,27	55,78	55,30	54,82	54,34	53,87	53,38	7
6	57,11	56,62	56,14	55,66	55,18	54,70	54,23	53,75	6
+5	57,46	56,98	56,50	56,02	55,54	55,06	54,59	54,11	+5
4	57,81	57,33	56,85	56,38	55,90	55,42	54,94	54,47	4

3	58,16	57,68	57,20	56,73	56,25	55,78	55,30	54,82	3
2	58,50	58,03	57,55	57,08	56,60	56,13	55,66	55,18	2
1	58,85	58,37	57,90	57,43	56,95	56,48	56,01	55,54	1
0	59,20	58,72	58,24	57,77	57,30	56,83	56,36	55,89	0
-1	59,5	59,0	58,6	58,1	57,6	57,2	56,7	56,2	-1
2	59,8	59,4	58,9	58,4	58,0	57,5	57,0	56,6	2
3	60,2	59,7	59,2	58,8	58,3	57,8	57,4	56,9	3
4	60,5	60,0	59,6	59,1	58,7	58,2	57,7	57,2	4
5	60,9	60,4	60,0	59,5	59,0	58,5	58,1	57,6	О
6	61,2	60,7	60,3	59,8	59,3	58,9	58,4	58,0	6
7	61,6	61,1	60,6	60,2	59,7	59,2	58,8	58,3	7
8	61,9	61,4	60,9	60,5	60,0	59,6	59,1	58,6	8
9	62,2	61,8	61,3	60,8	60,4	59,9	59,5	59,0	9
10	62,5	62,1	61,6	61,1	60,7	60,2	59,8	59,4	10
11	62,9	62,4	62,0	61,5	61,0	60,6	60,1	59,7	11
12	63,2	62,7	62,3	61,8	61,4	60,9	60,4	60,0	12
13	63,5	63,0	62,6	62,1	61,7	61,2	60,8	60,3	13
14	63,8	63,4	63,0	62,5	62,0	61,6	61,1	60,7	14
15	64,1	63,7	63,3	62,8	62,3	61,9	61,4	61,0	15
16	64,5	64,0	63,6	63,1	62,7	62,2	61,8	61,3	16
17	64,8	64,3	63,9	63,4	63,0	62,5	62,1	61,6	17
18	65,1	64,6	64,2	63,7	63,3	62,8	62,4	62,0	18
19	65,4	65,0	64,5	64,1	63,6	63,2	62,8	62,3	19
20	65,7	65,3	64,8	64,4	64,0	63,5	63,1	62,6	20
21	66,0	65,6	65,1	64,7	64,3	63,8	63,4	62,9	21
22	66,3	65,9	65,4	65,0	64,6	64,1	63,7	63,3	22
23	66,7	66,2	65,8	65,3	64,9	64,5	64,0	63,6	23
24	67,0	66,5	66,1	65,7	65,2	64,8	64,3	63,9	24
25	67,3	66,8	66,4	66,0	65,5	65,1	64,6	64,2	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	48,0	47,5	47,0	46,5	46,0	45,5	45,0	44,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	40,23	39,71	39,18	38,66	38,14	37,62	37,10	36,58	+40
39	40,64	40,12	39,60	39,08	38,56	38,03	37,51	36,99	39
38	41,04	40,52	40,01	39,49	38,97	-38,44	37,92	37,40	38
37	41,44	40,92	40,41	39,89	39,37	38,85	38,33	37,81	37
36	41,84	41,32	40,81	40,29	39,78	39,26	38,74	38,22	36
35	42,23	41,72	41,21	40,69	40,18	39,66	39,14	38,62	35
34'	42,62	42,11	41,60	41,08	40,57	40,05	39,54	39,02	34
33	43,01	42,50	41,99	41,47	40,96	40,45	39,94	39,42	33
32	43,40	42,89	42,38	41,86	41,35	40,84	40,33	39,81	32
31	43,78	43,27	42,76	42,25	41,74	41,23	40,72	40,20	31
30	44,16	43,65	43,14	42,63	42,12	41,61	41,11	40,59	30
29	44,54	44,03	43,53	43,02	42,51	42,00	41,49	40,98	29
28	44,93	44,42	43,92	43,41	42,90	42,39	41,88	41,37	28
27	45,31	44,80	44,30	43,79	43,29	42,78	42,27	41,76	27
26	45,69	45,18	44,68	44,18	43,67	43,17	42,66	42,15	26
25	46,07	45,57	45,06	44,56	44,06	43,56	43,05	42,55	25
24	45,45	45,95	45,45	44,95	44,45	43,95	43,44	42,94	24
23	46,84	46,34	45,84	45,34	44,84	44,34	43,84	43,33	23
22	47,23	46,73	46,23	45,73	45,23	44,73	44,23	43,72	22
21	47,61	47,11	46,61	46,11	45,61	45,11	44,61	44,11	21
20	48,00	47,50	47,00	46,50	46,00	45,50	45,00	44,50	20
19	48,39	47,89	47,39	46,89	46,39	45,89	45,39	44,89	19
18	48,78	48,29	47,78	47,28	46,79	46,28	45,78	45,28	18
17	49,16	48,67	48,17	47,67	47,18	46,68	46,18	45,68	17
16	49,54	49,05	48,56	48,06	47,56	47,07	46,57	46,07	16
15	49,92	49,43	49,94	48,44	47,95	47,45	46,96	46,46	15
14	50,30	49,81	49,32	48,83	48,34	47,84	47,35	46,85	14
13	50,67	50,19	49,70	49,21	48,72	48,22	47,73	47,24	13
12	51,05	50,56	50,08	49,59	49,10	48,61	48,12	47,62	12
11	51,42	50,93	50,45	49,96	49,47	48,98	48,50	48,01	11
10	51,79	51,31	50,82	50,34	49,85	49,36	48,88	48,39	10
9	52,16	51,68	51,20	50,71	50,23	49,74	49,25	48,77	9
8	52,53	52,05	51,57	51,08	50,60	50,11	49,63	49,14	8
7	52,90	52,42	51,94	51,46	50,97	50,49	50,01	49,52	7
6	53,27	52,79	52,31	51,83	51,35	50,86	50,38	49,90	6
+5	53,63	53,16	52,68	52,20	51,72	51,23	50,75	50,27	+5
4	53,99	53,52	53,04	52,56	52,08	51,60	51,12	50,64	4

3	54,35	53,88	53,40	52,92	52,45	51,97	51,49	51,01	3
2	54,71	54,24	53,76	53,28	52,81	52,33	51,86	51,38	2
1	55,06	54,59	54,12	53,64	53,17	52,70	52,23	51,75	1
0	55,42	54,94	54,47	54,00	53,53	53,07	52,60	52,12	0
-1	55,8	55,3	54,8	54,3	53,9	53,4	52,9	52,5	-1
2	56,1	55,6	55,2	54,7	54,2	53,7	53,3	52,8	2
3	56,4	56,0	55,6	55,1	54,6	54,1	53,6	53,2	3
4	56,8	56,3	55,9	55,4	55,0	54,5	54,0	53,6	4
5	57,2	56,7	56,2	55,8	55,3	54,9	54,4	53,9	5
6	57,5	57,1	56,6	56,1	55,6	55,2	54,7	54,2	6
7	57,8	57,4	57,0	56,5	56,0	55,6	55,1	54,6	7
8	58,2	57,7	57,3	56,8	56,4	55,9	55,4	55,0	8
9	58,6	58,1	57,6	57,2	56,8	56,3	55,8	55,4	9
10	58,9	58,4	58,0	57,6	57,1	56,6	56,2	55,7	10
11	59,2	58,8	58,3	57,9	57,4	57,0	56,5	56,0	11
12	59,5	59,1	58,7	58,2	57,8	57,3	56,9	56,4	12
13	59,9	59,4	59,0	58,5	58,1	57,6	57,2	56,8	13
14	60,2	59,8	59,3	58,9	58,4	58,0	57,5	57,1	14
15	60,6	60,1	59,7	59,2	58,8	58,3	57,8	57,4	15
16	60,9	60,4	60,0	59,5	59,1	58,7	58,2	57,8	16
17	61,2	60,7	60,3	59,8	59,4	59,0	58,7	58,1	17
18	61,5	61,1	60,7	60,2	59,8	59,4	58,9	58,5	18
19	61,8	61,4	61,0	60,5	60,1	59,7	59,2	58,8	19
20	62,2	61,8	61,3	60,9	60,4	60,0	59,6	59,1	20
21	62,5	62,1	61,6	61,2	60,8	60,3	59,9	59,5	21
22	62,8	62,4	62,0	61,5	61,1	60,7	60,3	59,8	22
23	63,1	62,7	62,3	61,9	61,4	61,0	60,6	60,1	23
24	63,4	63,0	62,6	62,2	61,8	61,3	60,9	60,5	24
25	63,8	63,4	63,0	62,5	62,1	61,7	61,2	60,8	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	44,0	43,5	43,0	42,5	42,0	41,5	41,0	40,5	
	Содержание этанола в 20 °С, % (по объему)								
+40	36,06	35,53	35,01	34,50	33,98	33,47	32,96	32,45	+40
39	36,47	35,95	35,43	34,91	34,39	33,88	33,37	32,86	39
38	36,88	36,36	35,84	35,32	34,80	34,29	33,78	33,27	38
37	37,29	36,77	36,25	35,73	35,21	34,70	34,19	33,68	37
36	37,69	37,17	36,65	36,14	35,62	35,11	34,60	34,09	36
35	38,10	37,58	37,06	36,54	36,03	35,52	35,01	34,50	35
34	38,50	37,98	37,46	36,94	36,43	35,92	35,41	34,90	34
33	38,90	38,38	37,86	37,34	36,83	36,32	35,81	35,31	33
32	39,29	38,78	38,26	37,74	37,23	36,72	36,21	35,71	32
31	39,68	39,17	38,65	38,13	37,62	37,12	36,61	36,10	31
30	40,07	39,56	39,04	38,52	38,01	37,51	37,00	36,50	30
29	40,46	39,95	39,43	38,92	38,41	37,91	37,40	36,90	29
28	40,86	40,34	39,83	39,32	38,81	38,31	37,80	37,30	28
27	41,25	40,74	40,23	39,72	39,21	38,71	38,20	37,70	27
26	41,64	41,13	40,62	40,11	39,60	39,10	38,60	38,09	26
25	42,04	41,53	41,02	40,51	40,01	39,50	39,00	38,48	25
24	42,44	41,93	41,42	40,91	40,40	39,90	39,40	38,90	24
23	42,83	42,32	41,82	41,31	40,80	40,30	39,80	39,30	23
22	43,22	42,72	42,21	41,70	41,20	40,70	40,20	39,70	22
21	43,61	43,11	42,60	42,10	41,60	41,10	40,60	40,10	21
20	44,00	43,50	43,00	42,50	42,00	41,50	41,00	40,50	20
19	44,39	43,89	43,39	42,89	42,39	41,89	41,39	40,89	19
18	44,78	44,28	43,78	43,28	42,78	42,29	41,79	41,29	18
17	45,18	44,68	44,18	43,68	43,18	42,69	42,19	41,69	17
16	45,58	45,07	44,57	44,08	43,58	43,09	42,59	42,09	16
15	45,97	45,47	44,97	44,47	43,98	43,49	42,99	42,50	15
14	46,36	45,86	45,36	44,87	44,38	43,89	43,39	42,90	14
13	46,75	46,25	45,76	45,27	44,77	44,28	43,79	43,30	13
12	47,13	46,64	46,15	45,66	45,17	44,68	44,19	43,70	12
11	47,52	47,03	46,54	46,05	45,56	45,07	44,59	44,10	11
10	47,90	47,41	46,93	46,44	45,95	45,46	44,98	44,50	10
9	48,28	47,79	47,31	46,82	46,34	45,85	45,37	44,89	9
8	48,66	48,17	47,69	47,20	46,72	46,24	45,76	45,28	8
7	49,04	48,55	48,07	47,58	47,10	46,63	46,15	45,67	7
6	49,42	48,93	48,45	47,96	47,48	47,01	46,53	46,05	6
+5	49,79	49,31	48,82	48,34	47,86	47,39	46,92	46,44	+5
4	50,16	49,68	49,20	48,72	48,24	47,77	47,30	46,82	4

3	50,53	50,05	49,57	49,09	48,61	48,14	47,67	47,20	3
2	50,90	50,42	49,94	49,47	48,99	48,52	48,05	47,58	2
1	51,27	50,79	50,31	49,84	49,36	48,89	48,42	47,95	1
0	51,63	51,16	50,68	50,21	49,74	49,27	48,80	48,33	0
-1	52,0	51,5	51,0	50,6	50,1	49,6	49,2	48,7	-1
2	52,4	51,9	51,4	50,9	50,4	50,0	49,5	49,0	2
3	52,7	52,2	51,8	51,3	50,8	50,4	49,9	49,4	3
4	53,1	52,6	52,2	51,7	51,2	50,7	50,3	49,8	4
5	53,4	53,0	52,5	52,0	51,6	51,1	50,7	50,2	5
6	53,8	53,3	52,9	52,4	51,9	51,5	51,0	50,6	6
7	54,2	53,7	53,3	52,8	52,3	51,8	51,4	50,9	7
8	54,5	54,0	53,6	53,1	52,7	52,2	51,8	51,3	8
9	54,9	54,4	53,9	53,5	53,0	52,6	52,2	51,7	9
10	55,3	54,8	54,3	53,9	53,4	53,0	52,6	52,1	10
11	55,6	55,1	54,7	54,2	53,8	53,3	52,9	52,4	11
12	55,9	55,5	55,0	54,6	54,2	53,7	53,3	52,8	12
13	56,3	55,8	55,4	54,9	54,5	54,0	53,6	53,2	13
14	56,6	56,2	55,7	55,3	54,8	54,4	54,0	53,6	14
15	57,0	56,5	56,1	55,6	55,2	54,8	54,4	53,9	15
16	57,4	56,9	56,5	56,0	55,6	55,1	54,7	54,3	16
17	57,7	57,2	56,8	56,4	55,9	55,5	55,1	54,6	17
18	58,0	57,6	57,2	56,7	56,3	55,9	55,5	55,0	18'
19	58,4	58,0	57,5	57,1	56,6	56,2	55,8	55,4	19
20	58,7	58,3	57,8	57,4	57,0	56,6	56,2	55,7	20
21	59,0	58,6	58,2	57,8	57,4	56,9	56,5	56,1	21
22	59,4	59,0	58,5	58,1	57,7	57,2	56,8	56,4	22
23	59,7	59,3	58,8	58,4	58,0	57,6	57,2	56,8	23
24	60,0	59,6	59,2	58,8	58,4	57,9	57,5	57,1	24
25	60,4	60,0	59,5	59,1	58,8	58,3	57,9	57,5	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	40,0	39,5	39,0	38,5	38,0	37,5	37,0	36,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	31,94	31,44	30,93	30,42	29,92	29,42	28,91	28,42	+40
39	32,35	31,84	31,33	30,83	30,32	29,82	29,32	28,82	39
38	32,76	32,25	31,74	31,24	30,73	30,22	29,72	29,22	38
37	33,17	32,66	31,15	31,64	31,14	30,63	30,13	29,62	37
36	33,58	33,07	32,56	32,05	31,54	34,04	30,53	30,03	36
35	33,99	33,48	32,97	32,46	31,95	31,44	30,94	30,43	35
34	34,39	33,88	33,38	32,87	32,36	31,85	31',34	30,84	34
33	34,80	34,29	33,78	33,27	32,77	32,26	31,75	31,24	33
32	35,20	34,69	34,19	33,68	33,17	32,66	32,15	31,65	32
31	35,60	35,09	34,59	34,08	33,57	33,07	32,56	32,05	31
30	36,00	35,49	34,99	34,48	33,98	33,47	32,96	32,46	30
29	36,39	35,89	35,38	34,88	34,38	33,87	33,36	32,86	29
28	36,79	36,29	35,78	35,28	34,78	34,27	33,77	33,26	28
27	37,19	36,69	36,19	35,68	35,18	34,67	34,17	33,66	27
26	37,59	37,09	36,59	36,09	35,58	35,08	34,57	34,07	26
25	38,00	37,49	36,99	36,49	35,98	35,48	34,98	34,47	25
24	38,40	37,90	37,40	36,89	36,39	35,88	35,38	34,88	24
23	38,80	38,30	37,80	37,30	36,80	36,29	35,78	35,28	23
22	39,20	38,70	38,20	37,70	37,20	36,69	36,19	35,68	22
21	39,60	39,10	38,60	38,10	37,60	37,10	36,59	36,09	21
20	40,00	39,50	39,00	38,50	38,00	37,50	37,00	36,50	20
19	40,40	39,90	39,40	38,90	38,4;	37,91	37,41	36,91	19
18	40,80	40,30	39,80	39,30	38,81	38,31	37,82	37,32	18
17	41,20	40,70	40,20	39,71	39,22	38,71	38,22	37,72	17
16	41,60	41,10	40,60	40,11	39,62	39,11	38,62	38,12	16
15	42,01	41,51	41,01	40,52	40,02	39,52	39,02	38,52	15
14	42,41	41,91	41,42	40,93	40,43	39,93	39,43	38,93	14
13	42,81	42,32	41,83	41,34	40,84	40,34	39,84	39,34	13
12	43,21	42,72	42,23	41,74	41,25	40,75	40,25	39,75	12
11	43,61	43,12	42,63	42,14	41,66	41,16	40,65	40,16	11
10	44,01	43,52	43,03	42,54	42,06	41,56	41,06	40,57	10
9	44,40	43,92	43,43	42,94	42,46	41,96	41,47	40,98	9
8	44,80	44,32	43,83	43,34	42,86	42,37	41,87	41,38	8
7	45,19	44,71	44,23	43,74	43,26	42,77	42,28	41,78	7
6	45,58	45,10	44,62	44,14	43,65	43,17	42,68	42,19	6
+5	45,96	45,49	45,01	44,53	44,04	43,56	43,07	42,59	+5
4	46,34	45,87	45,40	44,91	44,43	43,95	43,46	42,98	4

3	46,72	46,25	45,78	45,30	44,82	44,34	43,85	43,37	3
2	47,10	46,63	46,16	45,68	45,20	44,72	44,24	43,76	2
1	47,48	47,01	46,54	46,06	45,59	45,11	44,63	44,15	1
0	47,86	47,39	46,92	46,45	45,98	45,50	45,02	44,54	0
-1	48,2	47,8	47,3	46,8	46,4	45,9	45,4	44,9	-1
2	48,6	48,1	47,6	47,2	46,8	46,3	45,8	45,3	2
3	49,0	48,5	48,0	47,6	47,1	46,6	46,2	45,7	3
4	49,4	48,9	48,4	47,9	47,5	47,0	46,6	46,1	4
5	49,8	49,3	48,8	48,3	47,9	47,4	46,9	46,5	5
6	50,1	49,7	49,2	48,7	48,3	47,8	47,3	46,9	6
7	50,5	50,0	49,6	49,1	48,7	48,2	47,7	47,3	7
8	50,9	50,4	49,9	49,5	49,0	48,6	48,1	47,7	8
9	51,3	50,8	50,3	49,9	49,4	49,0	48,5	48,1	9
10	51,6	51,2	50,7	50,3	49,8	49,4	48,9	48,5	10
11	52,0	51,6	51,1	50,7	50,2	49,8	49,3	48,9	11
12	52,4	51,9	51,5	51,1	50,6	50,1	49,7	49,2	12
13	52,8	52,3	51,9	51,4	50,9	50,5	50,1	49,6	13
14	53,1	52,7	52,3	51,8	51,3	50,9	50,5	50,0	14
15	53,4	53,0	52,6	52,2	51,7	51,3	50,9	50,4	15
16	53,8	53,4	53,0	52,6	52,1	51,7	51,2	50,8	16
17	54,2	53,8	53,4	52,9	52,5	52,0	51,6	51,2	17
18	54,6	54,1	53,7	53,3	52,9	52,4	52,0	51,6	18
19	54,9	54,5	54,0	53,6	53,2	52,8	52,4	52,0	19
20	55,3	54,9	54,4	54,0	53,6	53,2	52,7	52,3	20
21	55,7	55,2	54,8	54,4	53,9	53,5	53,1	52,7	21
22	56,0	55,6	55,2	54,8	54,3	53,9	53,5	53,1	22
23	56,4	55,9	55,5	55,1	54,7	54,3	53,9	53,5	23
24	56,7	56,3	55,9	55,5	55,1	54,7	54,2	53,8	24
25	57,0	56,6	56,2	55,8	55,4	55,0	54,6	54,2	25



Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	36,0	35,5	35,0	34,5	34,0	33,5	33,0	32,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	27,92	27,43	26,94	26,45	25,96	25,49	25,01	25,54	+40
39	28,32	27,83	27,33	26,84	26,36	25,88	25,40	25,92	39
38	28,72	28,23	27,73	27,24	26,75	26,27	25,79	25,31	38
37	29,12	28,63	28,13	27,64	27,14	26,66	26,19	25,70	37
36	29,53	29,03	28,53	28,04	27,54	27,06	26,58	26,10	36
35	29,93	29,43	28,93	28,44	27,94	27,45	26,97	26,49	35
34	30,33	29,83	29,33	28,84	28,34	27,85	27,37	26,88	34
33	30,74	30,24	29,74	29,24	28,74	28,25	27,76	27,28	33
32	31,14	30,64	30,14	29,64	29,14	28,65	28,16	27,67	32
31	31,55	31,04	30,54	30,04	29,54	29,05	28,56	28,06	31
30	31,95	31,45	30,94	30,44	29,94	29,45	28,96	28,46	30
29	32,35	31,85	31,34	30,84	30,34	29,84	29,35	28,85	29
28	32,75	32,25	31,75	31,24	30,74	30,24	29,75	29,25	28
27	33,16	32,66	32,16	31,65	31,15	30,65	30,16	29,66	27
26	33,57	33,06	32,56	32,06	31,55	31,06	30,56	30,06	26
25	33,97	33,47	32,97	32,47	31,97	31,47	30,98	30,47	25
24	34,37	33,87	33,37	32,87	32,37	31,87	31,38	30,87	24
23	34,78	34,28	33,77	33,27	32,78	32,28	31,78	31,28	23
22	35,18	34,68	34,18	33,68	33,18	32,68	32,18	31,68	22
21	35,59	35,09	34,59	34,09	33,59	33,09	32,59	32,09	21
20	36,00	35,50	35,00	34,50	34,00	33,50	33,00	32,50	20
19	36,41	35,91	35,42	34,92	34,41	33,91	33,42	32,91	19
18	36,82	36,32	35,83	35,33	34,82	34,33	33,83	33,32	18
17	37,22	36,73	36,24	35,73	35,23	34,74	34,24	33,73	17
16	37,62	37,13	36,64	36,13	35,63	35,14	34,64	34,14	16
15	38,03	37,53	37,04	36,54	36,04	35,54	35,05	34,55	15
14	38,44	37,94	37,44	36,94	36,44	35,95	35,46	34,96	14
13	38,84	38,35	37,85	37,35	36,85	36,36	35,87	35,37	13
12	39,25	38,75	38,26	37,76	37,26	36,77	36,28	35,78	12
11	39,66	39,16	38,67	38,17	37,67	37,18	36,69	36,19	11
10	40,07	39,58	39,08	38,58	38,08	37,59	37,10	36,60	10
9	40,48	39,99	39,49	39,00	38,50	38,01	37,52	37,02	9
8	40,80	40,40	39,90	39,41	38,91	38,42	37,93	37,44	8
7	41,29	40,80	40,31	39,82	39,32	38,83	38,34	37,85	7
6	41,70	41,21	40,72	40,23	39,73	39,24	38,75	38,26	6
+5	42,10	41,61	41,13	40,64	40,14	39,65	39,17	38,68	+5
4	42,50	42,01	41,53	41,04	40,54	40,06	39,58	39,09	4

3	42,89	42,41	41,93	41,44	40,94	40,46	39,99	39,50	3
2	43,28	42,80	42,32	41,83	41,34	40,86	40,39	39,96	2
1	43,67	43,19	42,71	42,22	41,74	41,26	40,79	40,30	1
0	44,06	43,58	43,10	42,62	42,13	41,66	41,18	40,70	0
-1	44,4	44,0	43,5	43,0	42,5	42,0	41,6	41,1	-1
2	44,8	44,4	43,9	43,4	42,9	42,4	42,0	41,5	2
3	45,2	44,8	44,3	43,8	43,3	42,8	42,4	41,9	3
4	45,6	45,1	44,7	44,2	43,7	43,2	42,8	42,3	4
5	46,0	45,5	45,1	44,6	44,1	43,7	43,2	42,7	5
6	46,4	45,9	45,5	45,0	44,5	44,1	43,6	43,2	6
7	46,8	46,3	45,9	45,4	44,9	44,5	44,0	43,6	7
8	47,2	46,7	46,3	45,8	45,3	44,9	44,4	44,0	8
9	47,6	47,1	46,7	46,2	45,8	45,3	44,8	44,4	9
10	48,0	47,5	47,1	46,6	46,2	45,7	45,3	44,8	10
11	48,4	47,9	47,5	47,0	46,6	46,1	45,7	45,2	11
12	48,8	48,3	47,9	47,4	47,0	46,5	46,1	45,6	12
13	49,2	48,7	48,3	47,9	47,4	47,0	46,5	46,1	13
14	49,6	49,1	48,7	48,3	47,8	47,4	46,9	46,5	14
15	50,0	49,5	49,1	48,7	48,2	47,8	47,4	46,9	15
16	50,4	49,9	49,5	49,1	48,6	48,2	47,8	47,3	16
17	50,8	50,3	49,9	49,5	49,0	48,6	48,2	47,8	17
18	51,1	50,7	50,3	49,9	49,4	49,0	48,6	48,2	18
19	51,5	51,1	50,7	50,2	49,8	49,4	49,0	48,6	19
20	51,9	51,5	51,1	50,6	50,2	49,8	49,4	49,0	20
21	52,3	51,9	51,5	51,0	50,6	50,2	49,8	49,4	21
22	52,7	52,3	51,9	51,4	51,0	50,6	50,2	49,8	22
23	53,0	52,6	52,2	51,8	51,4	51,0	50,6	50,2	23
24	53,4	53,0	52,6	52,2	51,8	51,4	51,0	50,6	24
25	53,8	53,4	53,0	52,6	52,2	51,8	51,4	51,0	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	32,0	31,5	31,0	30,5	30,0	29,5	29,0	28,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	24,06	23,60	23,13	22,68	22,22	21,76	21,31	20,86	+40
39	24,45	23,98	23,51	23,06	22,60	22,14	21,69	21,24	39
38	24,84	24,36	23,90	23,44	22,98	22,52	22,07	21,61	38
37	25,23	24,75	24,28	23,82	23,36	22,90	22,44	21,99	37
36	25,62	25,14	24,67	24,20	23,74	23,28	22,82	22,36	36
35	26,01	25,53	25,06	24,59	24,12	23,66	23,20	22,74	35
34	26,40	25,92	25,45	24,98	24,51	24,04	23,58	23,12	34
33	26,79	26,31	25,84	25,37	24,90	24,43	23,96	23,50	33
32	27,18	26,70	26,23	25,76	25,28	24,81	24,34	23,88	32
31	27,58	27,10	26,62	26,14	25,67	25,20	24,73	24,26	31
30	27,97	27,49	27,01	26,53	26,06	25,59	25,11	24,64	30
29	28,36	27,88	27,39	26,92	26,44	25,97	25,49	25,02	29
28	28,76	28,27	27,78	27,31	26,83	26,35	25,87	25,40	28
27	29,16	28,67	28,18	27,70	27,22	26,74	26,26	25,78	27
26	29,56	29,07	28,57	28,10	27,62	27,14	26,65	26,17	26
25	29,97	29,47	28,98	28,50	28,01	27,53	27,04	26,56	25
24	30,37	29,87	29,37	28,89	28,40	27,92	27,43	26,94	24
23	30,78	30,28	29,77	29,29	28,80	28,31	27,82	27,33	23
22	31,18	30,68	30,18	29,69	29,20	28,70	28,21	27,72	22
21	31,59	31,09	30,59	30,09	29,60	29,10	28,61	28,11	21
20	32,00	31,50	31,00	30,50	30,00	29,50	29,00	28,50	20
19	32,41	31,90	31,40	30,90	30,40	29,90	29,40	28,89	19
18	32,82	32,31	31,81	31,31	30,81	30,30	29,80	29,29	18
17	33,23	32,72	32,22	31,72	31,22	30,71	30,20	29,69	17
16	33,64	33,13	32,63	32,13	31,63	31,12	30,61	30,09	16
15	34,05	33,54	33,04	32,54	32,05	31,53	31,02	30,50	15
14	34,46	33,95	33,45	32,95	32,46	31,94	31,43	30,91	14
13	34,87	34,37	33,86	33,36	32,87	32,35	31,84	31,32	13
12	35,28	34,78	34,28	33,78	33,28	32,77	32,26	31,74	12
11	35,69	35,19	34,70	34,20	33,70	33,19	32,68	32,16	11
10	36,11	35,61	35,11	34,62	34,12	33,61	33,10	32,58	10
9	36,52	36,02	35,53	35,03	34,54	34,03	"33,52	33,00	9
8	36,94	36,44	35,95	35,45	34,96	34,45	33,95	33,42	8
7	37,35	36,86	35,37	35,87	35,38	34,87	34,37	33,84	7
6	37,77	37,28	36,79	36,29	35,80	35,29	34,79	34,27	6
+5	38,19	37,70	37,21	36,71	36,22	35,71	35,21	34,69	+5
4	38,60	38,11	37,62	37,13	36,64	36,14	35,64	35,12	4

3	39,01	38,52	38,04	37,55	37,06	36,57	36,07	35,55	3
2	39,42	38,93	38,45	37,97	37,49	36,99	36,49	35,97	2
1	39,82	39,34	38,86	38,38	37,91	37,41	36,92	36,40	1
0	40,23	39,75	39,27	38,79	38,32	37,83	37,34	36,83	0
-1	40,6	40,2	39,7	39,2	38,7	38,2	37,8	37,2	-1
2	41,0	40,6	40,1	39,6	39,1	38,6	38,2	37,6	2
3	41,4	41,0	40,5	40,0	39,5	39,0	38,6	38,1	3
4	41,8	41,4	40,9	40,4	40,0	39,5	39,0	38,5	4
5	42,3	41,8	41,3	40,8	40,4	39,9	39,4	38,9	5
6	42,7	42,2	41,8	41,2	40,8	40,3	39,8	39,3	6
7	43,1	42,6	42,2	41,6	41,2	40,7	40,2	39,7	7
8	43,5	43,0	42,6	42,1	41,6	41,2	40,7	40,2	8
9	43,9	43,5	43,0	42,5	42,1	41,6	41,1	40,6	9
10	44,3	43,9	43,4	42,9	42,5	42,0	41,5	41,0	10
11	44,7	44,3	43,8	43,4	42,9	42,5	42,0	41,5	11
12	45,2	44,7	44,3	43,8	43,4	42,9	42,5	42,0	12
13	45,6	45,2	44,7	44,3	43,8	43,4	42,9	42,5	13
14	46,1	45,6	45,1	44,7	44,3	43,8	43,4	42,9	14
15	46,5	46,0	45,6	45,2	44,7	44,8	43,8	43,4	15
16	46,9	46,5	46,1	45,6	45,1	44,7	44,3	43,8	16
17	47,3	46,9	46,5	46,0	45,6	45,2	44,7	44,2	17
18	47,7	47,3	46,9	46,4	46,0	45,6	45,1	44,7	18
19	48,1	47,7	47,3	46,9	46,4	46,0	45,6	45,1	19
20	48,5	48,1	47,7	47,3	46,9	46,5	46,1	45,6	20
21	48,9	48,5	48,1	47,7	47,3	46,9	46,5	46,0	21
22	49,4	49,0	48,5	48,1	47,7	47,3	46,9	46,4	22
23	49,8	49,4	49,0	48,6	48,1	47,7	47,3	46,8	23
24	50,2	49,8	49,4	49,0	48,5	48,1	47,7,	47,3	24
25	50,6	50,2	49,8	49,4	49,0	48,6	48,2	47,8	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	28,0	27,5	27,0	26,5	26,0	25,5	25,0	24,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	20,42	19,98	19,54	19,10	18,66	18,24	17,81	17,38	+40
39	20,79	20,34	19,90	19,46	19,02	18,60	18,17	17,74	39
38	21,16	20,72	20,27	19,83	19,39	18,96	18,52	18,09	38
37	21,53	21,09	20,64	20,20	19,75	19,32	18,88	18,45	37
36	21,91	21,46	21,01	20,56	20,11	19,68	19,24	18,80	36
35	22,28	21,83	21,38	20,93	20,48	20,04	19,59	19,15	35
34	22,66	22,20	21,75	21,29	20,84	20,40	19,95	19,50	34
33	23,03	22,58	22,12	21,66	21,21	20,76	20,31	19,86	33
32	23,41	22,95	22,19	22,03	21,57	21,12	20,67	20,21	32
31	23,79	23,32	22,86	22,40	21,94	21,48	21,03	20,57	31
30	24,17	23,70	23,24	22,77	22,31	21,85	21,39	20,93	30
29	24,55	24,08	23,62	23,15	22,68	22,22	21,76	21,29	29
28	24,93	24,46	23,99	23,52	23,05	22,59	22,12	21,65	28
27	25,30	24,83	24,36	23,89	23,41	22,95	22,48	22,01	27
26	25,68	25,21	24,73	24,26	23,78	23,31	22,84	22,36	26
25	26,07	25,59	25,11	24,63	24,15	23,67	23,19	22,71	25
24	26,45	25,97	25,48	25,00	24,51	24,03	23,55	23,07	24
23	26,84	26,35	25,86	25,37	24,88	24,40	23,91	23,42	23
22	27,22	26,73	26,24	25,75	25,25	24,76	24,27	23,78	22
21	27,61	27,12	26,62	26,12	25,62	25,13	24,64	24,14	21
20	28,00	27,50	27,00	26,50	26,00	25,50	25,00	24,50	20
19	28,38	27,88	27,38	26,87	26,37	25,87	25,36	24,86	19
18	28,77	28,27	27,77	27,25	26,74	26,24	25,73	25,22	18
17	29,16	28,66	28,16	27,64	27,12	26,62	26,11	25,59	17
16	29,57	29,06	28,56	28,03	27,52	27,00	26,49	25,96	16
15	29,98	29,47	28,96	28,43	27,91	27,39	26,87	26,34	15
14	30,40	29,88	29,36	28,83	28,30	27,78	27,25	26,71	14
13	30,81	30,28	29,76	29,23	28,69	28,17	27,63	27,08	13
12	31,22	30,69	30,16	29,63	29,09	28,56	28,02	27,47	12
11	31,64	31,11	30,58	30,04	29,50	28,96	28,41	27,86	11
10	32,06	31,53	31,00	30,46	29,91	29,36	28,81	28,25	10
9	32,48	31,95	31,42	30,87	30,32	29,76	29,21	28,64	9
8	32,90	32,37	31,84	31,28	30,74	30,17	29,62	29,04	8
7	33,32	32,79	32,26	31,70	31,16	30,59	30,03	29,45	7
6	33,75	33,22	32,69	32,13	31,58	31,02	30,45	29,86	6
+5	34,18	33,65	33,12	32,57	32,01	31,45	30,88	30,28	+5
4	34,60	34,08	33,55	33,00	32,44	31,87	31,30	30,70	4

3	35,03	34,51	33,98	33,43	32,87	32,30	31,75	31,13	3
2	35,46	34,93	31,40	33,85	33,30	32,73	32,16	31,56	2
1	35,89	35,36	34,83	34,28	33,74	33,16	32,60	32,00	1
0	36,32	35,78	35,27	34,71	34,18	33,59	33,04	32,44	0
-1	36,7	36,2	35,7	35,2	34,6	34,0	33,5	32,9	-1
2	37,1	36,6	36,1	35,6	35,1	34,5	33,9	33,3	2
3	37,6	37,1	36,5	36,0	35,5	35,0	34,4	33,8	3
4	38,0	37,5	37,0	36,4	35,9	35,4	34,8	34,3	4
5	38,4	37,9	37,4	36,9	36,4	35,8	35,3	34,8	5
6	38,8	38,3	37,8	37,3	36,8	36,2	35,7	35,2	6
7	39,2	38,8	38,2	37,8	37,3	36,7	36,1	35,6	7
8	39,7	39,2	38,7	38,2	37,7	37,1	36,6	36,0	8
9	40,1	39,6	39,2	38,6	38,1	37,6	37,1	36,5	9
10	40,5	40,0	39,6	39,1	38,6	38,1	37,6	37,0	10
11	41,0	40,5	40,0	39,5	39,0	38,5	38,0	37,4	11
12	41,5	41,0	40,5	40,0	39,5	39,0	38,4	37,9	12
13	42,0	41,5	41,0	40,5	40,0	39,5	38,9	38,4	13
14	42,4	41,9	41,4	41,0	40,5	40,0	39,4	38,9	14
15	42,9	42,4	41,9	41,4	41,0	40,4	39,9	39,4	15
16	43,4	42,9	42,4	41,9	41,4	40,9	40,4	39,9	16
17	43,8	43,3	42,9	42,4	41,9	41,4	40,9	40,4	17
18	44,2	43,8	43,3	42,8	42,4	41,9	41,4	40,9	18
19	44,7	44,2	43,8	43,3	42,8	42,3	41,8	41,4	19
20	45,2	44,7	44,2	43,7	43,3	42,8	42,3	41,9	20
21	45,6	45,2	44,7	44,2	43,8	43,3	42,8	42,4	21
22	46,0	45,6	45,2	44,7	44,3	43,8	43,3	42,8	22
23	46,4	46,0	45,6	45,2	44,8	44,2	43,8	43,3	23
24	46,9	46,5	46,1	45,6	45,2	44,7	44,3	43,8	24
25	47,4	46,9	46,5	46,0	45,6	45,2	44,8	44,3	25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	24,0	23,5	23,0	22,5	22,0	21,5	21,0	20,5	
	Содержание этанола в 20 °С, % (по объему)								
+40	16,96	16,54	16,12	15,70	15,29	14,88	14,48	14,07	+40
39	17,31	16,89	16,46	16,05	15,63	15,22	14,81	14,40	39
38	17,66	17,24	16,81	16,39	15,97	15,56	15,14	14,73	38
37	18,01	17,58	17,15	16,73	16,31	15,89	15,47	15,06	37
36	18,36	17,93	17,49	17,07	16,64	16,22	15,80	15,38	36
35	18,71	18,27	17,84	17,41	16,98	16,55	16,12	15,71	35
34	19,06	18,62	18,18	17,74	17,31	16,88	16,45	16,03	34
33	19,41	18,96	18,52	18,08	17,64	17,21	16,78	16,35	33
32	19,76	19,31	18,86	18,42	17,98	17,54	17,10	16,66	32
31	20,11	19,66	19,20	18,76	18,31	17,86	17,42	16,98	31
30	20,46	20,01	19,54	19,09	18,64	18,19	17,74	17,30	30
29	20,82	20,36	19,89	19,43	18,97	18,52	18,06	17,61	29
28	21,18	20,71	20,24	19,78	19,31	18,85	18,38	17,93	28
27	21,54	21,06	20,59	20,12	19,66	19,18	18,71	18,25	27
26	21,89	21,41	20,93	20,46	19,98	19,51	19,04	18,57	26
25	22,23	21,75	21,27	20,80	20,32	19,84	19,36	18,89	25
24	22,58	22,10	21,62	21,14	20,65	20,17	19,69	19,21	24
23	22,94	22,45	21,96	21,48	20,99	20,50	20,02	19,53	23
22	23,29	22,80	22,31	21,82	21,33	20,84	20,35	19,86	22
21	23,65	23,15	22,66	22,16	21,66	21,17	20,67	20,18	21
20	24,00	23,50	23,00	22,50	22,00	21,50	21,00	20,50	20
19	24,35	23,84	23,34	22,83	22,33	21,83	21,32	20,82	19
18	24,70	24,19	23,68	23,17	22,66	22,16	21,64	21,14	18
17	25,06	24,55	24,03	23,51	23,00	22,49	21,97	21,46	17
16	25,43	24,91	24,38	23,86	23,34	22,82	22,30	21,78	16
15	25,80	25,27	24,74	24,21	23,69	23,16	22,63	22,09	15
14	26,17	25,63	25,10	24,56	24,03	23,49	22,96	22,42	14
13	26,54	25,99	25,45	24,91	24,37	23,82	23,28	22,73	13
12	26,91	26,36	25,81	25,26	24,72	24,16	23,61	23,05	12
11	27,30	26,74	26,18	25,62	25,07	24,50	23,94	23,37	11
10	27,69	27,12	26,55	25,98	25,42	24,85	24,28	23,70	10
9	28,08	27,50	26,93	26,36	25,78	25,20	24,62	24,04	9
8	28,47	27,89	27,31	26,73	26,15	25,55	24,96	24,37	8
7	28,87	28,28	27,69	27,10	26,51	25,91	25,31	24,70	7
6	29,28	28,68	28,09	27,48	26,88	26,27	25,66	25,04	6
+5	29,68	29,09	28,48	27,87	27,26	26,64	26,02	25,39	+5
4	30,10	29,50	28,89	28,27	27,65	27,02	26,38	25,74	4

3	30,53	29,91	29,29	28,67	28,04	27,40	26,76	26,10	3
2	30,96	30,33	29,70	29,07	28,43	27,78	27,13	26,46	2
1	31,40	30,76	30,13	29,49	28,84	28,18	27,51	26,83	1
0	31,84	31,21	30,57	29,92	29,26	28,58	27,90	27,21	0
-1	32,2	31,6	31,0	30,3	29,6	29,0	28,3		-1
2	32,7	32,1	31,4	30,8	30,1	29,4	28,6		2
3	33,2	32,6	31,9	31,2	30,6	29,8	29,1		3
4	33,7	33,0	32,4	31,7	31,0	30,2	29,5		4
5	34,2	33,5	32,9	32,2	31,5	30,7	30,0		5
6	34,6	33,9	33,3	32,6	31,9	31,2	30,5		6
7	35,0	34,4	33,8	33,1	32,4	31,7	31,0		7
8	35,5	34,9	34,3	33,6	32,9	32,1	31,5		8
9	35,9	35,3	34,7	34,0	33,3	32,6	32,0		9
10	36,4	35,8	35,2	34,5	33,8	33,2	32,5		10
11	36,9	36,3	35,8	35,1	34,4	33,7	33,0		11
12	37,4	36,8	36,3	35,6	35,0	34,2	33,5		12
13	37,9	37,3	36,8	36,2	35,6	34,8	34,1		13
14	38,4	37,8	37,3	36,7	36,1	35,4	34,7		14
15	38,9	38,4	37,9	37,2	36,6	35,9	35,2		15
16	39,4	38,9	38,4	37,8	37,2	36,5	35,8		16
17	39,9	39,4	38,9	38,3	37,7	37,1	36,4		17
18	40,4	39,9	39,3	38,8	38,2	37,6	37,0		-18
19	40,9	40,4	39,8	39,3	38,7	38,1	37,5		19
20	41,4	40,9	40,3	39,8	39,3	38,7	38,1		20
21	41,9	41,4	40,8	40,3	39,8	39,2	38,7		21
22	42,3	41,8	41,3	40,8	40,3	39,7	39,2		22
23	42,8	42,3	41,8	41,3	40,8	40,2	39,7		23
24	43,3	42,8	42,4	41,8	41,3	40,8	40,2		24
25	43,8	43,4	42,9	42,4	41,9	41,4	40,8		25



Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	20,0	19,5	19,0	18,5	18,0	17,5	17,0	16,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	13,67	13,27	12,88	12,48	12,08	11,68	11,28	10,87	+40
39	13,99	13,59	13,19	12,79	12,39	11,98	11,58	11,17	39
38	14,32	13,91	13,51	13,10	12,70	12,29	11,88	11,47	38
37	14,64	14,23	13,83	13,42	13,00	12,59	12,18	11,76	37
36	14,96	14,55	14,14	13,73	13,31	12,90	12,48	12,06	36
35	15,28	14,87	14,46	14,04	13,62	13,20	12,78	12,35	35
34	15,60	15,18	14,77	14,34	13,92	13,50	13,08	12,65	34
33	15,92	15,50	15,08	14,65	14,22	13,80	13,37	12,94	33
32	16,23	15,81	15,38	14,95	14,52	14,09	13,66	13,22	32
31	16,54	16,12	15,69	15,25	14,82	14,39	13,95	13,51	31
30	16,85	16,42	15,99	15,55	15,11	14,68	14,24	13,80	30
29	17,16	16,72	16,28	15,84	15,40	14,96	14,52	14,08	29
28	17,47	17,02	16,58	16,13,	15,68	15,24	14,79	14,35	28
27	17,78	17,33	16,88	16,42	15,97	15,52	15,07	14,62	27
26	18,10	17,64	17,18	16,72	16,27	15,81	15,35	14,89	26
25	18,42	17,95	17,48	17,02	16,56	16,09	15,63	15,16	25
24	18,73	18,26	17,79	17,32	16,84	16,38	15,91	15,43	24
23	19,05	18,57	18,09	17,61	17,14	16,66	16,18	15,70	23
22	19,37	18,88	18,39	17,91	17,43	16,94	16,46	15,97	22
21	19,69	19,19	18,70	18,21	17,70	17,22	16,73	16,24	21
20	20,00	19,50	19,00	18,50	18,00	17,50	17,00	16,50	20
19	20,32	19,81	19,31	18,80	18,30	17,78	17,27	16,76	19
18	20,63	20,12	19,62	19,10	18,59	18,06	17,55	17,03	18
17	20,94	20,43	19,91	19,39	18,87	18,34	17,82	17,29	17
16	21,25	20,74	20,20	19,68	19,15	18,61	18,08	17,54	16
15	21,56	21,04	20,50	19,96	19,43	18,87	18,34	17,79	15
14	21,88	21,34	20,80	20,25	19,71	19,14	18,60	18,04	14
13	22,19	21,64	21,10	20,54	19,98	19,41	18,85	18,28	13
12	22,50	21,94	21,39	20,82	20,26	19,68	19,11	18,53	12
11	22,81	22,24	21,68	21,11	20,54	19,95	19,37	18,78	11
10	23,12	22,55	21,98	21,40	20,82	20,22	19,62	19,02	10
9	23,44	22,86	22,28	21,68	21,09	20,48	19,87	19,26	9
8	23,76	23,16	22,57	21,96	21,36	20,74	20,12	19,49	8
7	24,08	23,47	22,86	22,24	21,63	21,00	20,37	19,72	7
6	24,41	23,79	23,16	22,53	21,90	21,26	20,62	19,95	6
+5	24,75	24,12	23,48	22,83	22,18	21,52	20,87	20,19	+5
4	25,09	24,44	23,79	23,12	22,46	21,78	21,11	20,42	4

3	2,5,43	24,76	24,10	23,42	22,74	22,04	21,35	20,63	3
2	25,78	25,10	24,42	23,72	23,01	22,30	21,58	20,84	2
1	26,15	25,45	24,75	24,03	23,30	22,56	21,83	21,07	1
0	26,51	25,80	25,09	24,34	23,60	22,84	22,09	21,30	0
-1									-1
2									0
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	16,0	15,5	15,0	14,5	14,0	13,5	13,0	12,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	10,46	10,05	9,65	9,23	8,82	8,40	7,98	7,56	+40
39	10,76	10,35	9,94	9,52	9,10	8,68	8,26	7,84	39
38	11,06	10,64	10,22	9,80	9,38	8,96	8,54	8,11	38
37	11,35	10,93	10,51	10,09	9,66	9,24	8,81	8,38	37
36	11,64	11,22	10,80	10,37	9,94	9,51	9,08	8,65	36
35	11,93	11,50	11,08	10,65	10,22	9,78	9,35	8,91	35
34	12,22	11,79	11,36	10,93	10,50	10,06	9,62	9,18	34
33	12,51	12,07	11,64	11,20	10,77	10,33	9,88	9,44	33
32	12,79	12,35	11,92	11,48	11,04	10,59	10,15	9,70	32
31	13,07	12,63	12,19	11,75	11,30	10,86	10,41	9,95	31
30	13,35	12,91	12,46	12,02	11,57	11,12	10,66	10,21	30
29	13,64	13,19	12,73	12,28	11,83	11,38	10,92	10,47	29
28	13,91	13,46	13,00	12,54	12,09	11,63	11,18	10,72	28
27	14,17	13,72	13,26	12,80	12,34	11,88	11,42	10,96	27
26	14,43	13,97	13,51	13,05	12,58	12,12	11,65	11,18	26
25	14,70	14,23	13,77	13,30	12,83	12,36	11,88	11,40	25
24	14,96	14,49	14,02	13,55	13,07	12,59	12,12	11,64	24
23	15,22	14,74	14,27	13,79	13,31	12,83	12,34	11,86	23
22	15,48	15,00	14,52	14,03	13,55	13,06	12,57	12,08	22
21	15,74	15,25	14,76	14,27	13,77	13,28	12,79	12,29	21
20	16,00	15,50	15,00	14,50	14,00	13,50	13,00	12,50	20
19	16,25	15,75	15,25	14,74	14,24	13,73	13,22	12,71	19
18	16,51	16,00	15,49	14,98	14,46	13,95	13,43	12,91	18
17	16,76	16,24	15,72	15,20	14,68	14,16	13,63	13,10	17
16	17,00	16,47	15,94	15,41	14,88	14,35	13,82	13,28	16
15	17,24	16,70	16,16	15,62	15,08	14,54	14,00	13,46	15
14	17,48	16,92	16,37	15,82	15,28	14,73	14,18	13,64	14
13	17,72	17,14	16,58	16,02	15,47	14,91	14,36	13,81	13
12	17,96	17,37	16,80	16,23	15,66	15,10	14,54	13,98	12
11	18,20	17,60	17,02	16,43	15,85	15,28	14,71	14,14	11
10	18,42	17,82	17,22	16,63	16,04	15,45	14,88	14,29	10
9	18,64	18,03	17,41	16,81	16,22	15,62	15,03	14,43	9
8	18,85	18,23	17,60	16,99	16,38	15,78	15,17	14,57	8
7	19,07	18,43	17,79	17,16	16,54	15,93	15,31	14,70	7
6	19,30	18,63	17,97	17,33	16,70	16,08	15,44	14,83	6
+5	19,52	18,84	18,16	17,51	16,85	16,22	15,57	14,94	+5
4	19,72	19,03	18,34	17,67	17,00	16,35	15,68	15,05	4

3	19,91	19,21	18,50	17,81	17,13	16,46	15,78	15,14	3
2	20,11	19,39	18,66	17,95	17,25	16,56	15,87	15,21	0
1	20,31	19,57	18,82	18,09	17,36	16,66	15,96	15,28	1
0	20,51	19,74	18,98	18,23	17,49	16,77	16,05	15,36	0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	12,0	11,5	11,0	10,5	10,0	9,5	9,0	8,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	7,14	6,71	6,29	5,86	5,43	5,01	4,58	4,16	+40
39	7,41	6,98	6,56	6,13	5,70	5,27	4,84	4,41	39
38	7,68	7,25	6,82	6,39	5,96	5,52	5,10	4,66	38
37	7,95	7,52	7,09	6,65	6,21	5,78	5,35	4,91	37
36	8,21	7,78	7,35	6,91	6,47	6,03	5,60	5,16	36
35	8,48	8,04	7,60	7,16	6,72	6,28	5,84	5,40	35
34	8,74	8,30	7,86	7,41	6,96	6,52	6,08	5,64	34
33	9,00	8,55	8,11	7,66	7,21	6,76	6,32	5,87	33
32	9,25	8,80	8,36	7,90	7,45	7,00	6,55	6,10	32
31	9,50	9,05	8,60	8,14	7,69	7,24	6,78	6,33	31
30	9,75	9,29	8,84	8,38	7,93	7,48	7,01	6,55	30
29	10,00	9,54	9,09	8,62	8,17	7,71	7,24	6,78	29
28	10,25	9,78	9,33	8,86	8,39	7,93	7,46	6,99	28
27	10,49	10,02	9,56	9,09	8,61	8,14	7,67	7,20	27
26	10,72	10,25	9,78	9,30	8,82	8,35	7,88	7,40	26
25	10,94	10,46	9,99	9,51	9,02	8,55	8,08	7,60	25
24	11,16	10,68	10,20	9,72	9,23	8,75	8,28	7,79	24
23	11,38	10,90	10,41	9,92	9,43	8,95	8,47	7,99	23
22	11,60	11,11	10,62	10,13	9,63	9,14	8,66	8,16	22
21	11,80	11,31	10,82	10,32	9,82	9,32	8,83	8,33	21
20	12,00	11,50	11,00	10,50	10,00	9,50	9,00	8,50	20
19	12,20	11,70	11,19	10,69	10,18	9,68	9,18	8,67	19
18	12,40	11,89	11,38	10,87	10,35	9,85	9,35	8,83	18
17	12,59	12,07	11,56	11,04	10,52	10,01	9,50	8,99	17
16	12,76	12,24	11,72	11,20	10,67	10,15	9,65	9,13	16
15	12,93	12,40	11,87	11,35	10,81	10,29	9,78	9,26	15
14	13,10	12,56	12,02	11,49	10,95	10,43	9,90	9,38	14
13	13,26	12,72	12,17	11,62	11,08	10,56	10,02	9,49	13
12	13,42	12,87	12,32	11,76	11,21	10,68	10,14	9,60	12
11	13,57	13,01	12,45	11,89	11,33	10,79	10,25	9,71	11
10	13,71	13,14	12,57	12,01	11,44	10,89	10,34	9,80	10
9	13,85	13,27	12,70	12,12	11,54	10,99	10,43	9,88	9
8	13,97	13,39	12,81	12,22	11,64	11,08	10,52	9,96	8
7	14,09	13,50	12,90	12,31	11,72	11,16	10,59	10,03	7
6	14,21	13,60	12,99	12,40	11,80	11,22	10,65	10,08	6
+5	14,3	13,69	13,07	12,47	11,86	11,28	10,70	10,11	+5
4	14,4	13,78	13,15	12,53	11,92	11,33	10,74	10,15	4

3	14,4	13,85	13,22	12,58	11,96	11,36	10,76	10,17	3
2	14,55	13,90	13,26	12,62	11,99	11,38	10,77	10,18	2
1	14,6	13,95	13,30	12,65	12,01	11,39	10,78	10,17	1
0	14,67	14,00	13,34	12,68	12,03	11,40	10,78	10,16	0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	8,0	7,5	7,0	6,5	6,0	5,5	5,0	4,5	
	Содержание этанола в 20 °С, % (по объему)								
+40	3,73	3,28	2,85	2,42	1,99	1,54	1,10	0,65	+40
39	3,98	3,54	3,10	2,67	2,23	1,78	1,34	0,88	39
38	4,23	3,79	3,35	2,91	2,47	2,02	1,57	1,11	38
37	4,47	4,03	3,59	3,15	2,70	2,25	1,80	1,34	37
36	4,71	4,27	3,82	3,38	2,93	2,48	2,03	1,56	36
35	4,95	4,51	4,06	3,61	3,16	2,71	2,25	1,78	35
34	5,19	4,74	4,29	3,84	3,39	2,93	2,47	2,00	34
33	5,42	4,97	4,52	4,06	3,61'	3,15	2,68	2,21	33
32	5,65	5,19	4,74	4,28	3,83	3,36	2,89	2,42	32
31	5,87	5,41	4,95	4,49	4,04	3,57	3,10	2,63	31
30	6,09	5,63	5,16	4,70	4,24	3,78	3,31	2,83	30
29	6,30	5,84	5,37	4,91	4,44	3,98	3,50	3,02	29
28	6,51	6,04	5,58	5,11	4,64	4,17	3,69	3,21	28
27	6,72	6,24	5,78	5,31	4,83	4,36	3,88	3,40	27
26	6,92	6,44	5,97	5,49	5,01	4,53	4,06	3,57	26
25	7,12	6,64	6,16	5,67	5,20	4,71	4,23	3,74	25
24	7,31	6,83	6,34	5,85	5,37	4,88	4,40	3,91	24
23	7,50	7,01	6,52	6,03	5,54	5,05	4,56	4,07	23
22	7,68	7,18	6,69	6,20	5,71	5,21	4,72	4,22	22
21	7,84	7,34	6,85	6,35	5,86	5,36	4,86	4,36	21
20	8,00	7,50	7,00	6,50	6,00	5,50	5,00	4,50	20
19	8,16	7,66	7,15	6,65	6,14	5,64	5,14	4,63	19
18	8,32	7,81	7,29	6,79	6,29	5,78	5,27	4,76	18
17	8,47	7,96	7,44	6,92	6,42	5,90	5,39	4,87	17
16	8,61	8,08	7,57	7,05	6,54	6,02	5,50	4,98	16
15	8,73	8,20	7,68	7,16	6,65	6,13	5,61	5,09	15
14	8,85	8,32	7,79	7,27	6,75	6,23	5,71	5,18	14
13	8,96	8,43	7,90	7,37	6,85	6,32	5,80	5,27	13
12	9,07	8,53	8,00	7,47	6,94	6,42	5,89	5,36	12
11	9,17	8,63	8,09	7,56	7,03	6,49	5,96	5,42	11
10	9,25	8,71	8,16	7,63	7,09	6,55	6,01	5,48	10
9	9,33	8,78	8,23	7,70	7,16	6,61	6,06	5,52	9
8	9,40	8,85	8,29	7,76	7,20	6,65	6,11	5,56	8
7	9,46	8,91	8,35	7,80	7,24	6,69	6,14	5,60	7
6	9,51	8,95	8,38	7,83	7,28	6,72	6,17	5,63	6
+5	9,54	8,97	8,41	7,85	7,30	6,74	6,19	5,61	+5
4	9,57	8,99	8,42	7,85	7,29	6,73	6,18	5,62	4

3	9,58	9,00	8,42	7,85	7,29	6,73	6,16	5,61	3
2	9,58	8,99	8,40	7,83	7,26	6,70	6,13	5,77	2
1	9,57	8,97	8,38	7,80	7,22	6,65	6,09	5,53	1
0	9,55	8,95	8,35	7,77	7,19	6,62	6,05	5,49	0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25



Температура, °C	Показатель стеклянного спиртомера, %								Температура, °C
	4,0	3,5	3,0	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5	
	Содержание этанола в 20 °C, % (по объему)								
+40	0,19								+40
39	0,43								39
38	0,66								38
37	0,88								37
36	1,10	0,63	0,16						36
35	1,32	0,85	0,38						35
34	1,53	1,06	0,59						34
33	1,74	1,27	0,79						33
32	1,95	1,47	0,99	0,52	0,04				32
31	2,15	1,67	1,19	0,71	0,23				31
30	2,35	1,86	1,39	0,90	0,42				30
29	2,54	2,05	1,58	1,09	0,61	0,12			29
28	2,73	2,24	1,76	1,27	0,78	0,29			28
27	2,91	2,42	1,94	1,45	0,96	0,47			27
26	3,09	2,59	2,11	1,62	1,13	0,64	0,14		26
25	3,26	2,76	2,28	1,78	1,29	0,80	0,30		25
24	3,42	2,92	2,43	1,94	1,44	0,95	0,46		24
23	3,58	3,08	2,59	2,09	1,59	1,10	0,60		23
22	3,73	3,23	2,74	2,24	1,74	1,24	0,74		22
21	3,87	3,37	2,87	2,37	1,87	1,37	0,88		21
20	4,00	3,50	3,00	2,50	2,00	1,50	1,00	0,50	20
19	4,13	3,62	3,12	2,62	2,12	1,62	1,11	0,61	19
18	4,25	3,74	3,24	2,73	2,23	1,73	1,23	0,73	18
17	4,36	3,86	3,35	2,84	2,34	1,84	1,33	0,83	17
16	4,47	3,96	3,45	2,95	2,44	1,94	1,43	0,93	16
15	4,57	4,06	3,55	3,04	2,54	2,03	1,53	1,03	15
14	4,66	4,15	3,64	3,13	2,62	2,12	1,61	1,11	14
13	4,75	4,23	3,72	3,20	2,70	2,19	1,68	1,15	13
12	4,82	4,30	3,78	3,27	2,76	2,26	1,75	1,24	12
11	4,89	4,37	3,84	3,34	2,82	2,32	1,81	1,30	11
10	4,95	4,42	3,90	3,38	2,87	2,36	1,85	1,35	10
9	4,99	4,46	3,94	3,42	2,90	2,39	1,88	1,38	9
8	5,02	4,50	3,97	3,45	2,94	2,43	1,92	1,39	8
7	5,06	4,53	4,00	3,48	2,96	2,45	1,94	1,43	7
6	5,08	4,55	4,02	3,49	2,97	2,46	1,95	1,44	6
+5	5,07	4,54	4,02	3,50	2,98	2,46	1,96	1,45	+5
4	5,06	4,53	4,01	3,49	2,97	2,45	1,94	1,43	4

3	5,06	4,53	4,00	3,47	2,95	2,44	1,92	1,41	3
2	5,02	4,49	3,96	3,44	2,91	2,40	1,88	1,37	2
1	4,98	4,45	3,92	3,40	2,87	2,36	1,84	1,34	1
0	4,94	4,40	3,87	3,35	2,83	2,31	1,80	1,30	0
-1									-1
2									2
3									3
4									4
5									5
6									6
7									7
8									8
9									9
10									10
11									11
12									12
13									13
14									14
15									15
16									16
17									17
18									18
19									19
20									20
21									21
22									22
23									23
24									24
25									25

Таблица - 4.

Умножения для определения объема этанола в спиртово-водном растворе  
при 20 °С в зависимости от температуры

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	100	99	98	97	96	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,9782	0,9683	0,9586	0,9488	0,9391	+40
39	0,9793	0,9694	0,9596	0,9499	0,9402	39
38	0,9804	0,9705	0,9607	0,9510	0,9413	38
37	0,9816	0,9716	0,9618	0,9520	0,9423	37
36	0,9827	0,9727	0,9629	0,9531	0,9433	36
35	0,9838	0,9738	0,9640	0,9541	0,9444	35
34	0,9849	0,9749	0,9650	0,9552	0,9454	34
33	0,9860	0,9760	0,9661	0,9562	0,9464	33
32	0,9871	0,9771	0,9672	0,9573	0,9474	32
31	0,9882	0,9782	0,9682	0,9583	0,9485	31
30	0,9983	0,9793	0,9693	0,9594	0,9495	30
29	0,9904	0,9804	0,9704	0,9605	0,9505	29
28	0,9914	0,9814	0,9715	0,9615	0,9516	28
27	0,9925	0,9825	0,9725	0,9626	0,9527	27
26	0,9935	0,9836	0,9736	0,9637	0,9537	26
25	0,9946	0,9846	0,9747	0,9647	0,9547	25
24	0,9957	0,9857	0,9757	0,9658	0,9558	24
23	0,9967	0,9868	0,9768	0,9668	0,9568	23
22	0,9978	0,9878	0,9779	0,9679	0,9579	22
21	0,9989	0,9889	0,9789	0,9689	0,9589	21
20	1,0000	0,9900	0,9800	0,9700	0,9600	20
19	1,0011	0,9911	0,9810	0,9710	0,9610	19
18	1,0022	0,9922	0,9821	0,9721	0,9620	18
17	1,0033	0,9932	0,9832	0,9731	0,9631	17
16	1,0044	0,9943	0,9842	0,9742	0,9641	16
15	1,0055	0,9954	0,9853	0,9752	0,9651	15
14	1,0065	0,9964	0,9863	0,9762	0,9662	14
13	1,0076	0,9975	0,9874	0,9773	0,9672	13
12	1,0086	0,9986	0,9884	0,9783	0,9682	12
11	1,0097	0,9996	0,9895	0,9794	0,9693	11
10	1,0108	1,0007	0,9905	0,9804	0,9703	10
9	1,0119	1,0017	0,9916	0,9814	0,9713	9
3	1,0129	1,0028	0,9926	0,9825	0,9723	8
7	1,0140	1,0038	0,9937	0,9835	0,9733	7
6	1,0151	1,0049	0,9947	0,9845	0,9743	6
+5	1,0161	1,0060	0,9957	0,9855	0,9753	+5
4	1,0172	1,0070	0,9968	0,9865	0,9763	4
3	1,0183	1,0080	0,9978	0,9875	0,9773	3
2	1,0193	1,0091	0,9988	0,9885	0,9782	2
1	1,0204	1,0101	0,9998	0,9895	0,9792	1
0	1,0215	1,0111	1,0008	0,9905	0,9802	0
-1	1,0226	1,0122	1,0019	0,9915	0,9812	-1
2	1,0236	1,0133	1,0029	0,9925	0,9822	2
3	1,0247	1,0143	1,0039	0,9935	0,9832	3
4	1,0258	1,0153	1,0049	0,9946	0,9842	4
5	1,0269	1,0164	1,0059	0,9956	0,9851	5
6	1,0279	1,0174	1,0070	0,9965	0,9861	6
7	1,0290	1,0185	1,0080	0,9976	0,9871	7
8	1,0301	1,0195	1,0090	0,9986	0,9881	8
9	1,0312	1,0206	1,0101	0,9995	0,9890	9

10	1,0322	1,0216	1,0111	1,0005	0,9900	10
11	1,0332	1,0226	1,0121	1,0016	0,9910	11
12	1,0342	1,0236	1,0131	1,0026	0,9920	12
13	1,0353	1,0246	1,0141	1,0036	0,9930	13
14	1,0363	1,0257	1,0151	1,0046	0,9940	14
15	1,0374	1,0267	1,0161	1,0056	0,9950	15
16	1,0384	1,0277	1,0172	1,0066	0,9960	16
17	1,0394	1,0287	1,0182	1,0076	0,9970	17
18	1,0405	1,0297	1,0192	1,0086	0,9979	18
19	1,0415	1,0308	1,0201	1,0096	0,9989	19
20	1,0425	1,0319	1,0211	1,0105	0,9999	20
21	1,0436	1,0329	1,0222	1,0115	1,0009	21
22	1,0446	1,0339	1,0232	1,0125	1,0019	22
23	1,0457	1,0349	1,0242	1,0135	1,0028	23
24	1,0467	1,0359	1,0252	1,0145	1,0038	24
25	1,0477	1,0369	1,0262	1,0155	1,0047	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	95	94	93	92	91	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,9294	0,9197	0,9099	0,9002	0,8905	+40
39	0,9305	0,9208	0,9110	0,9012	0,8915	39
38	0,9315	0,9218	0,9120	0,9022	0,8925	38
37	0,9325	0,9228	0,9130	0,9032	0,8935	37
36	0,9336	0,9238	0,9140	0,9042	0,8945	36
35	0,9346	0,9248	0,9150	0,9052	0,8955	35
34	0,9356	0,9258	0,9160	0,9062	0,8964	34
33	0,9366	0,9268	0,9169	0,9071	0,8974	33
32	0,9376	0,9278	0,9179	0,9081	0,8983	32
31	0,9386	0,9288	0,9189	0,9091	0,8993	31
30	0,9396	0,9298	0,9199	0,9101	0,9002	30
29	0,9407	0,9308	0,9209	0,9111	0,9012	29
28	0,9417	0,9318	0,9220	0,9121	0,9022	28
27	0,9427	0,9328	0,9230	0,9131	0,9032	27
26	0,9438	0,9339	0,9240	0,9142	0,9042	26
25	0,9448	0,9349	0,9250	0,9151	0,9052	25
24	0,9459	0,9360	0,9260	0,9160	0,9061	24
23	0,9469	0,9370	0,9270	0,9170	0,9071	23
22	0,9480	0,9380	0,9280	0,9180	0,9081	22
21	0,9490	0,9390	0,9290	0,9190	0,9090	21
20	0,9500	0,9400	0,9300	0,9200	0,9100	20
19	0,9510	0,9410	0,9310	0,9210	0,9109	19
18	0,9520	0,9420	0,9320	0,9220	0,9119	18
17	0,9530	0,9430	0,9329	0,9230	0,9128	17
16	0,9540	0,9440	0,9339	0,9239	0,9138	16
15	0,9551	0,9450	0,9349	0,9249	0,9148	15
14	0,9561	0,9460	0,9359	0,9259	0,9157	14
13	0,9571	0,9470	0,9369	0,9269	0,9166	13
12	0,9581	0,9480	0,9379	0,9278	0,9176	12
11	0,9591	0,9490	0,9389	0,9287	0,9185	11
10	0,9601	0,9500	0,9399	0,9297	0,9195	10
9	0,9611	0,9509	0,9408	0,9306	0,9204	9
8	0,9621	0,9519	0,9417	0,9316	0,9214	8
7	0,9631	0,9529	0,9427	0,9325	0,9223	7
6	0,9641	0,9539	0,9437	0,9334	0,9232	6
+5	0,9651	0,9549	0,9446	0,9344	0,9242	+5
4	0,9661	0,9558	0,9455	0,9353	0,9251	4
8	0,9670	0,9568	0,9465	0,9363	0,9260	3
2	0,9680	0,9577	0,9474	0,9372	0,9269	2
1	0,9690	0,9587	0,9484	0,9381	0,9278	1
0	0,9699	0,9596	0,9493	0,9390	0,9287	0
-1	0,9709	0,9605	0,9502	0,9398	0,9295	—
2	0,9718	0,9614	0,9511	0,9407	0,9304	2
3	0,9728	0,9624	0,9520	0,9417	0,9314	3
4	0,9737	0,9633	0,9529	0,9427	0,9323	4
5	0,9747	0,9643	0,9539	0,9436	0,9331	5
6	0,9757	0,9652	0,9548	0,9445	0,9340	6
7	0,9766	0,9662	0,9557	0,9454	0,9349	7
8	0,9776	0,9671	0,9567	0,9463	0,9358	8
9	0,9786	0,9681	0,9576	0,9472	0,9368	9
10	0,9796	0,9690	0,9585	0,9481	0,9377	10
11	0,9805	0,9699	0,9595	0,9490	0,9385	11
12	0,9815	0,9709	0,9604	0,9499	0,9394	12

13	0,9825	0,9719	0,9614	0,9509	0,9404	13
14	0,9835	0,9729	0,9624	0,9519	0,9414	14
15	0,9845	0,9738	0,9634	0,9528	0,9423	15
16	0,9854	0,9748	0,9643	0,9537	0,9432	16
17	0,9864	0,9758	0,9652	0,9546	0,9440	17
18	0,9873	0,9767	0,9661	0,9555	0,9449	18
19	0,9883	0,9776	0,9670	0,9564	0,9458	19
20	0,9893	0,9786	0,9679	0,9574	0,9467	20
21	0,9902	0,9796	0,9689	0,9584	0,9477	21
22	0,9912	0,9805	0,9698	0,9593	0,9486	22
23	0,9921	0,9814	0,9707	0,9602	0,9494	23
24	0,9931	0,9824	0,9716	0,9611	0,9503	24
25	0,9941	0,9833	0,9726	0,9620	0,9512	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	90	89	88	87	86	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,8808	0,8710	0,8613	0,8516	0,8419	+40
39	0,8818	0,8720	0,8623	0,8526	0,8429	39
38	0,8828	0,8730	0,8633	0,8536	0,8438	38
37	0,8837	0,8740	0,8642	0,8545	0,8447	37
36	0,8847	0,8749	0,8651	0,8554	0,8456	36
35	0,8856	0,8758	0,8660	0,8563	0,8465	35
34	0,8865	0,8767	0,8669	0,8572	0,8474	34
33	0,8874	0,8777	0,8679	0,8581	0,8483	33
32	0,8884	0,8786	0,8689	0,8590	0,8492	32
31	0,8894	0,8796	0,8698	0,8599	0,8501	31
30	0,8904	0,8805	0,8707	0,8608	0,8510	30
29	0,8913	0,8815	0,8716	0,8618	0,8519	29
28	0,8923	0,8825	0,8726	0,8627	0,8528	28
27	0,8933	0,8835	0,8735	0,8636	0,8537	27
26	0,8943	0,8844	0,8744	0,8645	0,8546	26
25	0,8953	0,8853	0,8754	0,8654	0,8555	25
24	0,8962	0,8862	0,8763	0,8663	0,8564	24
23	0,8971	0,8871	0,8772	0,8673	0,8573	23
22	0,8981	0,8881	0,8781	0,8682	0,8582	22
21	0,8991	0,8890	0,8790	0,8691	0,8591	21
20	0,9000	0,8900	0,8800	0,8700	0,8600	20
19	0,9010	0,8909	0,8809	0,8709	0,8609	19
18	0,9019	0,8919	0,8818	0,8718	0,8618	18
17	0,9028	0,8928	0,8827	0,8727	0,8627	17
16	0,9038	0,8937	0,8836	0,8736	0,8635	16
15	0,9048,	0,8946	0,8845	0,8745	0,8644	15
14	0,9057	0,8956	0,8855	0,8754	0,8653	14
13	0,9066	0,8965	0,8864	0,8763	0,8662	13
12	0,9075	0,8974	0,8873	0,8772	0,8670	12
11	0,9084	0,8983	0,8882	0,8780	0,8679	11
10	0,9093	0,8992	0,8891	0,8789	0,8688	10
9	0,9102	0,9001	0,8900	0,8798	0,8697	9
8	0,9112	0,9010	0,8909	0,8807	0,8705	8
7	0,9121	0,9019	0,8918	0,8816	0,8713	7
6	0,9130-	0,9028	0,8926	0,8824	0,8722	6
+5	0,9139	0,9037	0,8935	0,8833	0,8731	-5
4	0,9148	0,9046	0,8944	0,8841	0,8739	4
3	0,9157	0,9055	0,8953	0,8850	0,8748	3
2	0,9166	0,9064	0,8962	0,8859	0,8756	2
1	0,9175	0,9073	0,8970	0,8867	0,8764	1
0	0,9184	9,9081	0,8978	0,8875	0,8772	0
-1	0,9193	0,9089	0,8987	0,8884	0,8780	-1
2	0,9201	0,9098	0,8995	0,8892	0,8789	2
3	0,9210	0,9108	0,9004	0,8900	0,8797	3
4	0,9219	0,9117	0,9012	0,8909	0,8806	4
5	0,9227	0,9125	0,9021	0,8917	0,8814	5
6	0,9236	0,9134	0,9029	0,8925	0,8822	6
7	0,9245	0,9142	0,9038	0,8934	0,8830	7
8	0,9254	0,9151	0,9046	0,8942	0,8838	8
9	0,9264	0,9159	0,9054	0,8950	0,8846	9
10	0,9273	0,9168	0,9063	0,8959	0,8854	10
11	0,9282	0,9176	0,9072	0,8967	0,8862	11
12	0,9290	0,9185	0,9081	0,8976	0,8871	12
13	0,9299	0,9194	0,9089'	0,8985	0,8880	13

14	0,9309	0,9203	0,9098	0,8994	0,8889	14
15	0,9318	0,9212	0,9107	0,9002	0,8897	15
16	0,9327	0,9221	0,9115	0,9010	0,8905	16
17	0,9326	0,9230	0,9124	0,9019	0,8913	17
18	0,9344	0,9238	0,9133	0,9027	0,8921	18
19	0,9353	0,9247	0,9142	0,9035	0,8930,	19
20	0,9362	0,9256	0,9150	0,9044	0,8938	20
21	0,9371	0,9264	0,9159	0,9052	0,8946	21
22	0,9379	0,9273	0,9167	0,9060	0,8954	22
23	0,9388	0,9281	0,9175	0,9068	0,8962	23
24	0,9397	0,9290	0,9184	0,9077	0,8970	24
25	0,9405	0,9298	0,9192	0,9085	0,8979	25



Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	85	84	83	82	81	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,8322	0,8226	0,8129	0,8032	0,7935	+40
39	0,8332	0,8235	0,8138	0,8041	0,7944	39
38	0,8341	0,8244	0,8147	0,8050	0,7952	38
37	0,8350	0,8253	0,8156	0,8058	0,7960	37
36	0,8359	0,8262	0,8165	0,8066	0,7968	36
35	0,8368	0,8271	0,8173	0,8074	0,7976	35
34	0,8377	0,8279	0,8181	0,8082	0,7985	34
33	0,8386	0,8287	0,8189	0,8091	0,7993	33
32	0,8395	0,8296	0,8198	0,8099	0,8001	32
31	0,8404	0,8305	0,8207	0,8107	0,8010	31
30	0,8412	0,8313	0,8215	0,8116	0,8018	30
29	0,8420	0,8321	0,8223	0,8125	0,8020	29
28	0,8429	0,8329	0,8232	0,8133	0,8034	28
27	0,8438	0,8337	0,8240	0,8142	0,8043	27
26	0,8447	0,8348	0,8249	0,8150	0,8051	26
25	0,8456	0,8357	0,8258	0,8158	0,8059	25
24	0,8465	0,8366	0,8267	0,8166	0,8067	24
23	0,8474	0,8375	0,8275	0,8175	0,8076	23
22	0,8483	0,8383	0,8284	0,8183	0,8084	22
21	0,8492	0,8391	0,8292	0,8191	0,8092	21
20	0,8500	0,8400	0,8300	0,8200	0,8100	20
19	0,8508	0,8409	0,8308	0,8209	0,8108	19
18	0,8517	0,8417	0,8318	0,8217	0,8116	18
17	0,8526	0,8426	0,8326	0,8225	0,8124	17
16	0,8535	0,8434	0,8334	0,8233	0,8132	16
15	0,8543	0,8443	0,8342	0,8241	0,8140	15
14	0,8552	0,8451	0,8350	0,8249	0,8149	14
13	0,8560	0,8459	0,8359	0,8257	0,8157	13
12	0,8569	0,8468	0,8367	0,8266	0,8164	12
11	0,8578	0,8476	0,8375	0,8274	0,8172	11
10	0,8586	0,8485	0,8384	0,8282	0,8180	10
9	0,8595	0,8493	0,8392	0,8290	0,8188	9
8	0,8603	0,8502	0,8400	0,8298	0,8196	8
7	0,8612	0,8510	0,8408	0,8306	0,8204	7
6	0,8620	0,8518	0,8416	0,8314	0,8212	6
+5	0,8629	0,8526	0,8424	0,8322	0,8220	+5
4	0,8637	0,8534	0,8132	0,8330	0,8228	4
3	0,8645	0,8542	0,8440	0,8338	0,8236	3
2	0,8653	0,8550	0,8148	0,8346	0,8244	2
1	0,8661	0,8558	0,8456	0,8354	0,8251	1
0	0,8669	0,8567	0,8464	0,8361	0,8258	0
-1	0,8678	0,8575	0,8472	0,8369	0,8266	-1
2	0,8686	0,8583	0,8480	0,8377	0,8274	2
3	0,8694	0,8591	0,8488	0,8385	0,8281	3
4	0,8702	0,8599	0,8496	0,8392	6,8289	4
5	0,8710	0,8607	0,8504	0,8400	0,8296	5
6	0,8718	0,8614	0,8511	0,8408	0,8304	6
7	0,8726	0,8622	0,8518	0,8415	0,8311	7
8	0,8734	0,8630	0,8526	0,8422	0,8318	8
9	0,8742	0,8638	0,8534	0,8430	0,8326	9
10	0,8750	0,8646	0,8542	0,8437	0,8333	10
11	0,8758	0,8654	0,8550	0,8445	0,8341	11
12	0,8767	0,8662	0,8558	0,8454	0,8348	12
13	0,8775	0,8670	0,8566	0,8461	0,8356	13

14	0,8783	0,8678	0,8574	0,8469	0,8364	14
15	0,8791	0,8686	0,8582	0,8477	0,8371	15
16	0,8799	0,8694	0,8590	0,8484	0,8379	16
17	0,8807	0,8702	0,8597	0,8492	0,8386	17
18	0,8815	0,8710	0,8605	0,8500	0,8394	18
19	0,8823	0,8718	0,8613	0,8507	0,8401	19
20	0,8831	0,8726	0,8620	0,8514	0,8409	20
21	0,8840	0,8734	0,8628	0,8522	0,8417	21
22	0,8848	0,8742	0,8635	0,8530	0,8424	22
23	0,8856	0,8750	0,8643	0,8537	0,8431	23
24	0,8864	0,8758	0,8651	0,8545	0,8438	24
25	0,8872	0,8765	0,8659	0,8553	0,8446	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	80	79	78	77	76	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,7838	0,7740	0,7643	0,7546	0,7449	+40
39	0,7847	0,7749	0,7652	0,7554	0,7457	39
38	0,7855	0,7757	0,7660	0,7562	0,7464	38
37	0,7863	0,7765	0,7668	0,7570	0,7472	37
36	0,7871	0,7773	0,7675	0,7577	0,7480	36
35	0,7879	0,7781	0,7683	0,7585	0,7487	35
34	0,7887	0,7789	0,7691	0,7593	0,7495	34
33	0,7895	0,7797	0,7698	0,7601	0,7503	33
32	0,7903	0,7805	0,7706	0,7608	0,7510	32
31	0,7911	0,7813	0,7714	0,7616	0,7518	31
30	0,7919	0,7821	0,7722	0,7624	0,7526	30
29	0,7927	0,7829	0,7730	0,7631	0,7533	29
28	0,7935	0,7837	0,7738	0,7639	0,7540	28
27	0,7943	0,7845	0,7746	0,7647	0,7548	27
26	0,7952	0,7853	0,7754	0,7654	0,7555	26
25	0,7960	0,7861	0,7762	0,7662	0,7563	25
24	0,7968	0,7868	0,7769	0,7670	0,7570	24
23	0,7976	0,7876	0,7776	0,7677	0,7578	23
22	0,7984	0,7884	0,7784	0,7685	0,7585	22
21	0,7992	0,7892	0,7792	0,7692	0,7592	21
20	0,8000	0,7900	0,7800	0,7700	0,7600	20
19	0,8008	0,7908	0,7808	0,7707	0,7607	19
18	0,8016	0,7916	0,7816	0,7715	0,7614	18
17	0,8024	0,7923	0,7823	0,7722	0,7622	17
16	0,8032	0,7931	0,7830	0,7730	0,7630	16
15	0,8040	0,7939	0,7838	0,7738	0,7637	15
14	0,8048	0,7947	0,7846	0,7745	0,7644	14
13	0,8056	0,7955	0,7854	0,7753	0,7652	13
12	0,8063	0,8962	0,7861	0,7760	0,7659	12
11	0,8071	0,7970	0,7869	0,7768	0,7666	11
10	0,8079	0,7978	0,7877	0,7775	0,7673	10
9	0,8087	0,7986	0,7884	0,7782	0,7680	9
8	0,8095	0,7993	0,7892	0,7790	0,7688	8
7	0,8103	0,8001	0,7899	0,7797	0,7695	7
6	0,8111	0,8008	0,7906	0,7804	0,7702	6
5	0,8119	0,8016	0,7914	0,7812	0,7710	+5
4	0,8126	0,8024	0,7922	0,7819	0,7717	4
3	0,8134	0,8031	0,7928	0,7826	0,7724	3
2	0,8141	0,8038	0,7935	0,7833	0,7731	2
1	0,8148	0,8046	0,7943	0,7840	0,7738	1
0	0,8156	0,8053	0,7950	0,7818	0,7745	0
-1	0,8163	0,8061	0,7958	0,7855	0,7752	-1
2	0,8170	0,8068	0,7965	0,7862	0,7759	2
3	0,8178	0,8075	0,7972	0,7869	0,7766	3
4	0,8185	0,8082	0,7979	0,7876	0,7773	4
5	0,8193	0,8089	0,7986	0,7883	0,7779	5
6	0,8200	0,8096	0,7993	0,7890	0,7786	6
7	0,8207	0,8104	0,8000	0,7897	0,7793	7
8	0,8215	0,8111	0,8007	0,7903	0,7800	8
o	0,8222	0,8118	0,8015	0,7910	0,7807	9
10	0,8230	0,8126	0,8022	0,7917	0,7814	10
1	0,8237	0,8133	0,8029	0,7924	0,7821	11
12	0,8345	0,8140	0,8036	0,7931	0,7828	12
13	0,8252	0,8148	0,8043	0,7938	0,7835	13

14	0,8260	0,8155	0,8050	0,7945	0,7841	14
15	0,8267	0,8162	0,8057	0,7952	0,7848	15
16	0,8274	0,8169	0,8064	0,7959	0,7855	16
17	0,8281	0,8176	0,8071	0,7966	0,7862	17
18	0,8288	0,8183	0,8078	0,7973	0,7868	18
19	0,8296	0,8191	0,8085	0,7980	0,7875	19
20	0,8303	0,8198	0,8092	0,7987	0,7882	20
21	0,8311	0,8205	0,8099	0,7994	0,7888	21
22	0,8318	0,8212	0,8106	0,8000	0,7895	22
23	0,8325	0,8219	0,8113	0,8007	0,7902	23
24	0,8332	0,8226	0,8120	0,8014	0,7908	24
25	0,8340	0,8233	0,8127	0,8021	0,7915	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	75	74	73	72	71	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,7352	0,7254	0,7156	0,7060	0,6962	+40
39	0,7359	0,7262	0,7164	0,7067	0,6969	39
38	0,7367	0,7269	0,7172	0,7074	0,6976	38
37	0,7374	0,7276	0,7179	0,7081	0,6983	37
36	0,7382	0,7284	0,7186	0,7088	0,6990	36
35	0,7389	0,7291	0,7193	0,7095	0,6997	35
34	0,7397	0,7299	0,7201	0,7103	0,7004	34
33	0,7405	0,7306	0,7208	0,7110	0,7012	33
32	0,7412	0,7314	0,7215	0,7117	0,7019	32
31	0,7420	0,7321	0,7222	0,7124	0,7026	31
30	0,7427	0,7328	0,7230	0,7131	0,7032	30
29	0,7434	0,7336	0,7237	0,7138	0,7039	29
28	0,7442	0,7313	0,7244	0,7145	0,7046	28
27	0,7449	0,7350	0,7251	0,7152	0,7053	27
26	0,7456	0,7357	0,7258	0,7159	0,7060	26
25	0,7464	0,7364	0,7265	0,7165	0,7066	25
24	0,7471	0,7372	0,7272	0,7172	0,7073	24
23	0,7478	0,7379	0,7279	0,7179	0,7080	23
22	0,7485	0,7386	0,7286	0,7186	0,7086	22
21	0,7493	0,7393	0,7293	0,7193	0,7093	21
20	0,7500	0,7400	0,7300	0,7200	0,7100	20
19	0,7507	0,7407	0,7307	0,7207	0,7106	19
18	0,7514	0,7414	0,7314	0,7214	0,7114	18
17	0,7522	0,7422	0,7321	0,7221	0,7120	17
16	0,7529	0,7428	0,7328	0,7227	0,7126	16
15	0,7536	0,7436	0,7335	0,7234	0,7133	15
14	0,7544	0,7443	0,7342	0,7241	0,7140	14
13	0,7551	0,7450	0,7349	0,7248	0,7147	13
12	0,7558	0,7457	0,7356	0,7255	0,7154	12
11	0,7565	0,7464	0,7363	0,7261	0,7160	11
10	0,7572	0,7471	0,7370	0,7268	0,7167	10
9	0,7579	0,7478	0,7376	0,7275	0,7174	9
8	0,7587	0,7485	0,7383	0,7282	0,7181	8
7	0,7594	0,7492	0,7390	0,7288	0,7188	7
6	0,7601	0,7498	0,7397	0,7295	0,7194	6
+5	0,7608	0,7506	0,7404	0,7302	0,7200	+5
4	0,7615	0,7513	0,7410	0,7308	0,7206	4
3	0,7622	0,7520	0,7417	0,7315	0,7212	3
2	0,7629	0,7526	0,7424	0,7321	0,7219	2
1	0,7636	0,7649	0,7430	0,7328	0,7226	1
0	0,7533	0,7546	0,7437	0,7334	0,7232	0
-1	0,7642	0,7656	0,7443	0,7341	0,7238	-1
2	0,7540	0,7553	0,7450	0,7317	0,7245	2
3	0,7663	0,7560	0,7457	0,7354	0,7251	3
4	0,7670	0,7567	0,7463	0,7360	0,7257	4
5	0,7676	0,7573	0,7470	0,7367	0,7264	5
6	0,7683	0,7579	0,7477	0,7373	0,7270	6
7	0,7690	0,7586	0,7483	0,7379	0,7276	7
8	0,7696	0,7593	0,7489	0,7386	0,7282	8
9	0,7703	0,7600	0,7496	0,7392	0,7289	9
10	0,7710	0,7606	0,7502	0,7399	0,7295	10
11	0,7717	0,7612	0,7508	0,7405	0,7301	11
12	0,7724	0,7619	0,7515	0,7411	0,7307	12
13	0,7730	0,7626	0,7522	0,7417	0,7313	13

14	0,7737	0,7632	0,7528	0,7423	0,7319	14
15	0,7743	0,7639	0,7534	0,7430	0,7325	15
16	0,7749	0,7645	0,7541	0,7436	0,7331	16
17	0,7756	0,7651	0,7547	0,7442	0,7337	17
18	0,7763	0,7658	0,7553	0,7448	0,7343	18
19	0,7769	0,7665	0,7559	0,7454	0,7349	19
20	0,7776	0,7671	0,7566	0,7461	0,7355	20
21	0,7783	0,7677	0,7572	0,7467	0,7361	21
22	0,7790	0,7684	0,7578	0,7473	0,7367	22
23	0,7796	0,7690	0,7585	0,7479	0,7373	23
24	0,7803	0,7697	0,7591	0,7485	0,7380	24
25	0,7809	0,7703	0,7597	0,7491	0,7386	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	70	69	68	67	66	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,6865	0,6767	0,6670	0,6573	0,6476	+40
39	0,6872	0,6774	0,6677	0,6579	0,6482	39
38	0,6879	0,6781	0,6684	0,6586	0,6489	38
37	0,6886	0,6788	0,6690	0,6592	0,6495	37
36	0,6893	0,6795	0,6697	0,6599	0,6501	36
35	0,6900	0,6802	0,6704	0,6606	0,6508	35
34	0,6906	0,6808	0,6710	0,6612	0,6514	34
33	0,6913	0,6815	0,6717	0,6618	0,6520	33
32	0,6920	0,6822	0,6723	0,6624	0,6526	32
31	0,6927	0,6828	0,6730	0,6631	0,6533	31
30	0,6934	0,6835	0,6736	0,6637	0,6539	30
29	0,6940	0,6842	0,6743	0,6644	0,6545	29
28	0,6947	0,6848	0,6749	0,6650	0,6551	28
27	0,6954	0,6854	0,6755	0,6656	0,6557	27
26	0,6960	0,6861	0,6762	0,6667	0,6563	26
25	0,6967	0,6868	0,6768	0,6668	0,6569	25
24	0,6974	0,6874	0,6774	0,6675	0,6576	24
23	0,6980	0,6880	0,6781	0,6682	0,6582	23
22	0,6987	0,6887	0,6787	0,6688	0,6588	22
21	0,6993	0,6894	0,6794	0,6694	0,6594	21
20	0,7000	0,6900	0,6800	0,6700	0,6600	20
19	0,7006	0,6906	0,6806	0,6706	0,6606	19
18	0,7013	0,6913	0,6813	0,6712	0,6612	18
17	0,7020	0,6920	0,6819	0,6718	0,6618	17
16	0,7026	0,6926	0,6825	0,6724	0,6624	16
15	0,7033	0,6932	0,6832	0,6731	0,6630	15
14	0,7040	0,6939	0,6838	0,6737	0,6636	14
13	0,7046	0,6945	0,6844	0,6743	0,6642	13
12	0,7053	0,6952	0,6850	0,6749	0,6648	12
11	0,7059	0,6958	0,6857	0,6755	0,6654	11
10	0,7066	0,6964	0,6863	0,6761	0,6660	10
9	0,7072	0,6970	0,6869	0,6767	0,6666	9
8	0,7079	0,6977	0,6875	0,6774	0,6672	8
7	0,7085	0,6984	0,6882	0,6780	0,6678	7
6	0,7092	0,6990	0,6888	0,6786	0,6684	6
+5	0,7098	0,6996	0,6894	0,6792	0,6690	+5
4	0,7104	0,7002	0,6900	0,6798	0,6696	4
3	0,7110	0,7008,	0,6906	0,6804	0,6702	3
2	0,7117	0,7014	0,6912	0,6810	0,6708	2
1	0,7123	0,7020	0,6918	0,6816	0,6714	1
0	0,7130	0,7027	0,6924	0,6822	0,6719	0
-1	0,7136	0,7033	0,6930	0,6828	0,6725	-1
2	0,7142	0,7039	0,6936	0,6833	0,6731	2
3	0,7148	0,7045	0,6942	0,6839	0,6737	3
4	0,7154	0,7051	0,6948	0,6845	0,6742	4
5	0,7160	0,7057	0,6954	0,6851	0,6748	5
6	0,7166	0,7063	0,6960	0,6856	0,6754	6
7	0,7172	0,7069	0,6965	0,6862	0,6759	7
8	0,7179	0,7075	0,6971	0,6868	0,6765	8
9	0,7185	0,7081	0,6977	0,6874	0,6771	9
10	0,7191	0,7087	0,6983	0,6880	0,6776	10
11	0,7197	0,7093	0,6989	0,6886	0,6782	11
12	0,7203	0,7099	0,6995	0,6891	0,6787	12
13	0,7209	0,7105	0,7000	0,6896	0,6792	13

14	0,7215	0,7111	0,7006	0,6902	0,6798	14
15	0,7221	0,7116	0,7012	0,6907	0,6803	15
16	0,7227	0,7122	0,7017	0,6913	0,6808	16
17	0,7233	0,7128	0,7023	0,6919	0,6814	17
18	0,7239	0,7134	0,7029	0,6924	0,6819	18
19	0,7244	0,7140	0,7035	0,6930	0,6825	19
20	0,7250	0,7146	0,7040	0,6935	0,6830	20
21	0,7256	0,7151	0,7046	0,6941	0,6836	21
22	0,7262	0,7157	0,7052	0,6946	0,6841	22
23	0,7268	0,7163	0,7057	0,6952	0,6817	23
24	0,7274	0,7168	0,7063	0,6958	0,6852	24
25	0,7280	0,7174	0,7068	0,6963	0,6858	25



Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	65	64	63		61	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,6378	0,6281	0,6183	0,6086	0,5988	+40
39	0,6384	0,6287	0,6189	0,6092	0,5994	39
38	0,6390	0,6293	0,6195	0,6098	0,6000	38
37	0,6396	0,6299	0,6201	0,6104	0,6006	37
36	0,6402	0,6305	0,6207	0,6109	0,6011	36
35	0,6409	0,6311	0,6213	0,6115	0,6017	35
34	0,6415	0,6317	0,6219	0,6121	0,6023	34
33	0,6421	0,6323	0,6225	0,6127	0,6028	33
32	0,6427	0,6329	0,6231	0,6132	0,6034	32
31	0,6433	0,6335	0,6237	0,6138	0,6040	31
30	0,6439	0,6311	0,6243	0,6144	0,6045	30
29	0,6446	0,6347	0,6248	0,6149	0,6051	29
28	0,6452	0,6353	0,6254	0,6155	0,6056	28
27	0,6458	0,6359	0,6260	0,6161	0,6062	27
26	0,6464	0,6365	0,6266	0,6166	0,6067	26
25	0,6470	0,6371	0,6272	0,6172	0,6073	25
24	0,6476	0,6377	0,6277	0,6178	0,6078	24
23	0,6482	0,6382	0,6283	0,6183	0,6083	23
22	0,6488	0,6388	0,6288	0,6189	0,6089	22
21	0,6494	0,6394	0,6294	0,6194	0,6094	21
20	0,6500	0,6400	0,6300	0,6200	0,6100	20
19	0,6506	0,6406	0,6306	0,6206	0,6105	19
18	0,6512	0,6412	0,6312	0,6211	0,6111	18
17	0,6518	0,6417	0,6317	0,6217	0,6116	17
16	0,6524	0,6423	0,6323	0,6222	0,6122	16
15	0,6530	0,6429	0,6329	0,6228	0,6127	15
14	0,6536	0,6435	0,6334	0,6233	0,6132	14
13	0,6542	0,6441	0,6340	0,6239	0,6138	13
12	0,6547	0,6446	0,6345	0,6244	0,6143	12
11	0,6553	0,6452	0,6351	0,6250	0,6149	11
10	0,6559	0,6458	0,6356	0,6255	0,6154	10
9	0,6565	0,6464	0,6362	0,6261	0,6159	9
8	0,6571	0,6469	0,6368	0,6266	0,6165	8
7	0,6577	0,6475	0,6374	0,6272	0,6170	7
6	0,6582	0,6481	0,6379	0,6277	0,6176	6
+5	0,6588	0,6486	0,6385	0,6283	0,6181	+5
4	0,6594	0,6492	0,6390	0,6288	0,6186	4
3	0,6600	0,6498	0,6396	0,6293	0,6191	3
2	0,6605	0,6503	0,6401	0,6299	0,6196	2
1	0,6611	0,6509	0,6406	0,6304	0,6201	1
0	0,6617	0,6514	0,6412	0,6309	0,6207	0
-1	0,6622	0,6520	0,6417	0,6314	0,6212	-1
2	0,6628	0,6525	0,6422	0,6320	0,6217	2
3	0,6634	0,6530	0,6428	0,6325	0,6222	3
4	0,6639	0,6536	0,6433	0,6330	0,6227	4
5	0,6645	0,6542	0,6438	0,6335	0,6232	5
6	0,6650	0,6547	0,6444	0,6340	0,6237	6
7	0,6655	0,6552	0,6449	0,6346	0,6242	7
8	0,6661	0,6558	0,6454	0,6351	0,6247	8
9	0,6667	0,6563	0,6460	0,6356	0,6252	9
10	0,6672	0,6569	0,6465	0,6361	0,6257	10
11	0,6678	0,6574	0,6470	0,6366	0,6262	11
12	0,6683	0,6579	0,6475	0,6371	0,6267	12
13	0,6688	0,6584	0,6480	0,6376	0,6272	13

14	0,6693	0,6589	0,6485	0,6381	0,6277	14
15	0,6699	0,6594	0,6490	0,6386	0,6282	15
16	0,6704	0,6600	0,6495	0,6391	0,6286	16
17	0,6710	0,6605	0,6500	0,6396	0,6291	17
18	0,6715	0,6610	0,6505	0,6401	0,6296	18
19	0,6720	0,6616	0,6511	0,6406	0,6301	19
20	0,6726	0,6621	0,6516	0,6411	0,6306	20
21	0,6731	0,6626	0,6521	0,6416	0,6311	21
22	0,6736	0,6631	0,6526	0,6421	0,6316	22
23	0,6742	0,6636	0,6531	0,6426	0,6321	23
24	0,6747	0,6641	0,6536	0,6431	0,6325	24
25	0,6752	0,6647	0,6541	0,6436	0,6330	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	60	59	58	57	56	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,5891	0,5794	0,5696	0,5598	0,5501	+40
39	0,5897	0,5799	0,5702	0,5604	0,5506	39
38	,0,5902	0,5805	0,5707	0,5609	0,5511	38
37	0,5908	0,5810	0,5712	0,5614	0,5516	37
36	0,5913	0,5816	0,5718	0,5619	0,5521	36
35	0,5919	0,5821	0,5723	0,5624	0,5526	35
34	0,5924	0,5826	0,5728	0,5630	0,5531	34
33	0,5930	0,5832	0,5734	0,5635	0,5536	33
32	0,5936	0,5837	0,5739	0,5640	0,5541	32
31	0,5941	0,5842	0,5744	0,5645	0,5546	31
30	0,5946	0,5848	0,5749	0,5650	0,5551	30
29	0,5952	0,5853	0,5754	0,5655	0,5556	29
28	0,5957	0,5858	0,5759	0,5660	0,5561	28
27	0,5962	0,5863	0,5761	0,5665	0,5566	27
26	0,5968	0,5869	0,5769	0,5670	0,5571	26
25	0,5973	0,5874	0,5774	0,5675	0,5576	25
24	0,5979	0,5879	0,5780	0,5680	0,5581	24
23	0,5984	0,5884	0,5785	0,5685	0,5585	23
22	0,5989	0,5889	0,5790	0,5690	0,5590	22
21	0,5995	0,5895	0,5795	0,5695	0,5595	21
20	0,6000	0,5900	0,5800	0,5700	0,5600	20
19	0,6005	0,5905	0,5805	0,5705	0,5605	19
18	0,6011	0,5910	0,5810	0,5710	0,5610	18
17	0,6016	0,5916	0,5815	0,5715	0,5615	17
16	0,6021	0,5921	0,5820	0,5720	0,5619	16
15	0,6026	0,5926	0,5825	0,5725	0,5624	15
14	0,6032	0,5931	0,5830	0,5730	0,5629	14
13	0,6037	0,5936	0,5835	0,5735	0,5634	13
12	0,6042	0,5941	0,5840	0,5739	0,5638	12
11	0,6048	;0,5946	0,5845	0,5744	0,5643	11
10	0,6053	0,5951	0,5850	0,5749	0,5648	10
9	0,6058	0,5956	0,5855	0,5754	0,5653	9
8	0,6063	0,5962	0,5860	0,5758	0,5657	8
7	0,6069	0,5967	0,5865	0,5763	0,5662	7
6	0,6074	0,5972	0,5870	0,5768	0,5367	6
+5	0,6079	0,5977	0,5875	0,5773	0,5671	+3
4	0,6084	0,5982	0,5880	0,5778	0,5676	4
3	0,6089	0,5987	0,5885	0,5782	0,5680	3
2	0,6094	0,5992	0,5890	0,5737	0,5685	2
1	0,6099	0,5997	0,5894	0,5792	0,5690	1
0	0,6104	0,6002	0,5899	0,57%	0,5694	0
-1	0,6109	0,6006	0,5904	0,5801	0,5698	
2	0,6114	0,6011	0,5908	0,5805	0,5703	2
3	0,6119	0,6016	0,5913	0,5810	0,5707	3
4	0,6124	0,6021	0,5918	0,5815	0,5712	4
5	0,6129	0,6026	0,5923	0,5819	0,5717	5
6	0,6134	0,6030	0,5927	0,5824	0,5721	6
7	0,6139	0,6035	0,5932	0,5828	0,5725	7
8	0,6144	0,6040	0,5937	0,5833	0,5729	8
9	0,6149	0,6045	0,5941	0,5838	0,5734	9
10	0,6153	0,6050	0,5946	0,5842	0,5738	10
11	0,6158•	0,6054	0,5951	0,5847	0,5743	11
12	0,6163	0,6059	0,5955	0,5851	0,5747	12
13	0,6168	0,6063	0,5959	0,5855	0,5751	13

14	0,6173	0,6068	0,5964	0,5860	0,5756	14
15	0,6177	0,6073	0,5968	0,5864	0,5760	15
16	0,6182	0,6078	0,5973	0,5869	0,5764	16
17	0,6187	0,6082	0,5978	0,5873	0,5768	17
18	0,6192	0,6087	0,5982	0,58*8	0,5773	18
19	0,6196	0,6092	0,5987	0,5882	0,5778	19
20	0,6201	0,6096	0,5991	0,5886	0,5782	20
21	0,6206	0,6101	0,5996,	0,5891	0,5786	21
22	0,6211	0,6105	0,6000	0,5895	0,5790	22
23	0,6215	0,6110	0,6005	0,5899	0,5795	23
24	0,6220	0,6115	0,6009	0,5904	0,5799	24
25	0,6225	0,6120	0,6014	0,5908	0,5803	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	55	54	53	52	51	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,5403	0,5306	0,5208	0,5111	0,5013	+40
39	0,5408	0,5311	0,5213	0,5116	0,5018	39
38	0,5413	0,5316	0,5218	0,5120	0,5023	38
37	0,5418	0,5320	0,5222	0,5125	0,5027	37
36	0,5423	0,5325	0,5227	0,5129	0,5031	36
35	0,5428	0,5330	0,5232	0,5134	0,5035	35
34	0,5433	0,5335	0,5237	0,5138	0,5039	34
33	0,5438	0,5339	0,5241	0,5143	0,5044	33
32	0,5442	0,5344	0,5246	0,5147	0,5049	32
31	0,5447	0,5349	0,5250	0,5152	0,5054	31
30	0,5452	0,5354	0,5255	0,5156	0,5058	30
29	0,5457	0,5358	0,5260	0,5161	0,5062	29
28	0,5462	0,5363	0,5264	0,5165	0,5066	28
27	0,5467	0,5368	0,5268	0,5169	0,5070	27
26	0,5472	0,5372	0,5273	0,5174	0,5075	26
25	0,5476	0,5377	0,5278	0,5178	0,5079	25
21	0,5481	0,5382	0,5282	0,5182	0,5084	24
23	0,5486	0,5386	0,5286	0,5187	0,5088	23
22	0,5490	0,5391	0,5291	0,5191	0,5092	22
21	0,5495	0,5395	0,5296	0,5196	0,5096	21
20	0,5500	0,5400	0,5300	0,5200	0,5100	20
19	0,5505	0,5405	0,5304	0,5204	0,5105	19
18	0,5510	0,5409	0,5309	0,5209	0,5109	18
17	0,5514	0,5414	0,5314	0,5213	0,5113	17
16	0,5518	0,5418	0,5318	0,5217	0,5117	16
15	0,5523	0,5423	0,5322	0,5222	0,5121	15
14	0,5528	0,5427	0,5326	0,5226	0,5125	14
13	0,5533	0,5432	0,5331	0,5230	0,5129	13
12	0,5537	0,5436	0,5335	0,5234	0,5133	12
11	0,5542	0,5441	0,5340	0,5239	0,5138	11
10	0,5547	0,5446	0,5344	0,5243	0,5142	10
9	0,5552	0,5450	0,5348	0,5247	0,5146	9
8	0,5556	0,5454	0,5352	0,5251	0,5150	8
7	0,5560	0,5459	0,5357	0,5255	0,5154	7
6	0,5565	0,5463	0,5362	0,5260	0,5158	6
+5	0,5569	0,5468	0,5366	0,5264	0,5162	+5
4	0,5574	0,5472	0,5370	0,5268	0,5166	4
3	0,5578	0,5476	0,5374	0,5272	0,5170	3
2	0,5582	0,5480	0,5378	0,5276	0,5174	2
1	0,5587	0,5485	0,5382	0,5280	0,5178	1
0	0,5592	0,5489	0,5386	0,5284	0,5181	0
-1	0,5595	0,5493	0,5390	0,5288	0,5185	-1
2	0,5600	0,5497	0,5394	0,5291	0,5188	2
3	0,5604	0,5501	0,5398	0,5295	0,5192	3
4	0,5609	0,5506	0,5402	0,5299	0,5196	4
5	0,5613	0,5510	0,5406	0,5303	0,5200	5
6	0,5618	0,5514	0,5411	0,5307	0,5204	6
7	0,5622	0,5518	0,5415	0,5311	0,5208	7
8	0,5626	0,5522	0,5419	0,5315	0,5211	8
9	0,5630	0,5526	0,5423	0,5319	0,5215	9
10	0,5634	0,5530	0,5427	0,5323	0,5219	10
11	0,5639	0,5535	0,5431	0,5327	0,5223	11
12	0,5643	0,5539	0,5435	0,5331	0,5227	12
13	0,5647	0,5543	0,5439	0,5335	0,5230	13
14	0,5651	0,5547	0,5443	0,5339	0,5234	14
15	0,5655	0,5551	0,5447	0,5343	0,5238	15
16	0,5659	0,5555	0,5451	0,5346	0,5242	16
17	0,5664	0,5559	0,5455	0,5350	0,5246	17
18	0,5668	0,5563	0,5459	0,5354	0,5249	18
19	0,5673	0,5567	0,5462	0,5358	0,5253	19
20	0,5677	0,5571	0,5466	0,5362	0,5256	20
21	0,5681	0,5576	0,5470	0,5366	0,5260	21
22	0,5685	0,5580	0,5474	0,5370	0,5264	22
23	0,5689	0,5584	0,5478	0,5373	0,5267	23
24	0,5694	0,5588	0,5482	0,5377	0,5271	24
25	0,5698	0,5592	0,5486	0,5381	0,5275	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	50	49	48	47	46	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,4916	0,4818	0,4721	0,4624	0,4526	+40
39	0,4920	0,4822	0,4725	0,4628	0,4530	39
38	0,4924	0,4826	0,4729	0,4631	0,4534	38
37	0,4928	0,4830	0,4733	0,4635	0,4538	37
36	0,4933	0,4834	0,4737	0,4639	0,1542	36
35	0,4938	0,4839	0,4741	0,4643	0,4546	35
34	0,4942	0,4844	0,4745	0,4647	0,4550	34
33	0,4946	0,4848	0,4749	0,4651	0,4553	33
32	0,4950	0,4852	0,4753	0,4655	0,4557	32
31	0,4955	0,4856	0,4757	0,4659	0,4561	31
30	0,4959	0,4860	0,4761	0,4663	0,4564	30
29	0,4963	0,4864	0,4765	0,4666	0,4567	29
28	0,4967	0,4868	0,4769	0,4669	0,4570	28
27	0,4971	0,4872	0,4773	0,4673	0,4574	27
26	0,4975	0,4876	0,4776	0,4677	0,4578	26
25	0,4979	0,4880	0,4780	0,4681	0,4582	25
24	0,4984	0,4884	0,4784	0,4684	0,4586	24
23	0,4988	0,4888	0,4788	0,4688	0,4590	23
22	0,4992	0,4892	0,4792	0,4692	0,4593	22
21	0,4996	0,4896	0,4796	0,4696	0,4597	21
20	0,5000	0,1900	0,4800	0,4700	0,4600	20
19	0,5004	0,4904	0,4804	0,4704	0,4604	19
18	0,5008	0,4908	0,4808	0,4708	0,4608	18
17	0,5012	0,4912	0,4812	0,4712	0,4612	17
16	0,5016	0,4916	0,4816	0,4715	0,4615	16
15	0,5020	0,4920	0,4819	0,4718	0,4618	15
14	0,5024	0,4924	0,4823	0,4721	0,4621	14
13	0,5028	0,4928	0,4827	0,4725	0,4624	13
12	0,5032	0,4932	0,4831	0,4729	0,4628	12
11	0,5036	0,4936	0,4835	0,4733	0,4631	11
10	0,5040	0,4939	0,4838	0,4736	0,4635	10
9	0,5014,	0,4942	0,4841	0,4739	0,4638	9
8	0,5048	0,4946	0,4845	0,4743	0,4642	8
7	0,5052	0,4950	0,4849	0,4747	0,4646	7
6	0,5056	0,4954	0,4853	0,4751	0,4649	6
+5	0,5060	0,4958	0,4856	0,4754	0,4652	+5
4	0,5064	0,4962	0,4859	0,4757	0,4655	4
3	0,5068	0,4966	0,4863	0,4761	0,4658	3
2	0,5071	0,4970	0,4867	0,4765	0,4662	2
1	0,5075	0,4973	0,4870	0,4768	0,4665	1
0	0,5078	0,4970	0,4873	0,4771	0,4668	0
-1	0,5082	0,4979	0,4876	0,4774	0,4671	-1
2	0,5086	0,4983	0,4880	0,4777	0,4674	2
3	0,5089	0,4987	0,4884	0,4780	0,4677	3
4	0,5093	0,4990	0,4887	0,4784	0,4681	4
5	0,5097	0,4993	0,4890	0,4787	0,4684	5
6	0,5101	0,4997	0,4894	0,4790	0,4687	6
7	0,5104	0,5001	0,4897	0,4793	0,4690	7
8	0,510,3	0,5004	0,4901	0,4797	0,4693	8
9	0,5111	0,5008	0,4904	0,4800	0,4696	9
10	0,5115	0,5011	0,4907	0,4803	0,4699	10
11	0,5119	0,5015	0,4911	0,4806	0,4702	11
12	0,5123	0,5018	0,4914	0,4810	0,4706	12
13	0,5126	0,5022	0,4917	0,4813	0,4709	13
14	0,5130	0,5025	0,4921	0,4816	0,4712	14
15	0,5133	0,5029	0,4925	0,4820	0,4716	15
16	0,5137	0,5032	0,4928	0,4823	0,4719	16
17	0,5141	0,5036	0,4931	0,4827	0,4722	17
18	0,5144	0,5039	0,4934	0,4830	0,4725	18
19	0,5148	0,5043	0,4938	0,4833	0,4728	19
20	0,5152	0,5047	0,4941	0,4836	0,4731	20
21	0,5155	0,5050	0,4945	0,4840	0,4734	21
22	0,5159	0,5053	0,4948	0,4843	0,4737	22
23	0,5162	0,5057	0,4951	0,4846	0,4740	23
24	0,5166	0,5060	0,4954	0,4849	0,4743	24
25	0,5169	0,5064	0,4958	0,4852	0,4746	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	45	44	43	42	41	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,4428	0,4331	0,4233	0,4136	0,4038	+40
39	0,4432	0,4334	0,4237	0,4139	0,4042	39
38	0,4436	0,4338	0,4240	0,4112	0,4045	38
37	0,4440	0,4342	0,4244	0,4145	0,4048	37
36	0,4443	0,4345	0,4247	0,4148	0,4051	36
35	0,4447	0,4349	0,4251	0,4152	0,4054	35
34	0,4451	0,4352	0,4254	0,4155	0,4057	34
33	0,4454	0,4356	0,4258	0,4159	0,4060	33
32	0,4458	0,4359	0,4261	0,4162	0,4063	32
31	0,4461	0,4363	0,4264	0,4165	0,4066	31
30	0,4465	0,4366	0,4267	0,4168	0,4069	30
29	0,4468	0,4370	0,4270	0,4171	0,4072	29
28	0,4472	0,4373	0,4274	0,4174	0,4075	28
27	0,4476	0,4377	0,4277	0,4177	0,4078	27
26	0,4479	0,4380	0,4280	0,4180	0,4081	26
25	0,4482	0,4383	0,4284	0,4184	0,4084	25
24	0,4486	0,4387	0,4287	0,4187	0,4087	24
23	0,4490	0,4390	0,4291	0,4190	0,4090	23
22	0,4494	0,4394	0,4294	0,4194	0,4094	22
21	0,4497	0,4397	0,4297	0,4197	0,4097	21
20	0,4500	0,4400	0,4300	0,4200	0,4100	20
19	0,4503	0,4403	0,4304	0,4203	0,4103	19
18	0,4507	0,4406	0,4307	0,4206	0,4106	18
17	0,4511	0,4410	0,4310	0,4209	0,4108	17
16	0,4514	0,4413	0,4313	0,4212	0,4111	16
15	0,4517	0,4416	0,4316	0,4215	0,4114	15
14	0,4520	0,4419	0,4319	0,4218	0,4117	14
13	0,4523	0,4422	0,4322	0,4221	0,4119	13
12	0,4527	0,4425	0,4325	0,4224	0,4122	12
11	0,4530	0,4428	0,4328	0,4227	0,4125	11
10	0,4534	0,4432	0,4331	0,4230	0,4128	10
9	0,4537	0,4435	0,4334	0,4233	0,4131	9
8	0,4540	0,4439	0,4337	0,4236	0,4134	8
7	0,4543	0,4442	0,4340	0,4238	0,4136	7
6	0,4549	0,4445	0,4343	0,4240	0,4139	6
+5	0,4550	0,4448	0,4346	0,4244	0,4142	+5
4	0,4553	0,4451	0,4349	0,4247	0,4145	4
3	0,4556	0,4454	0,4352	0,4249	0,4147	3
2	0,4559	0,4457	0,4355	0,4252	0,4150	2
1	0,4562	0,4460	0,4358	0,4255	0,4152	1
0	0,4565	0,4463	0,4360	0,4257	0,4155	0
-1	0,4568	0,4465	0,4363	0,4260	0,4157	-1
2	0,4571	0,4468	0,4365	0,4263	0,4160	2
3	0,4574	0,4471	0,4368	0,4265	0,4162	3
4	0,4577	0,4474	0,4371	0,4268	0,4165	4
5	0,4580	0,4477	0,4374	0,4271	0,4167	5
6	0,4583	0,4480	0,4377	0,4273	0,4170	6
7	0,4586	0,4483	0,4379	0,4276	0,4172	7
8	0,4589	0,4486	0,4382	0,4278	0,4175	8
9	0,4593	0,4489	0,4385	0,4281	0,4177	9
10	0,4596	0,4491	0,4388	0,4284	0,4180	10
11	0,4599	0,4494	0,4390	0,4286	0,4182-	11
12	0,4602	0,4497	0,4393	0,4289	0,4185	12
13	0,4605	0,4500	0,4396	0,4292	0,4187	13
14	0,4608	0,4503	0,1399	0,4294	0,4190	14
15	0,4611	0,4506	0,4402	0,4297	0,4193	15
16	0,4614	0,4509	0,4404	0,4300	0,4195	16
17	0,4617	0,4512	0,4407	0,4302	0,4197	17
18	0,4620	0,4515	0,4410	0,4305	0,4200	18
19	0,4623	0,4518	0,4412	0,4307	0,4202	19
20	0,4626	0,4520	0,4415	0,4310	0,4205	20
21	0,4629	0,4523	0,4418	0,4313	0,4207	21
22	0,4632	0,4526	0,4420	0,4315	0,4209	22
23	0,4635	0,4529	0,4423	0,4317	0,4212	23
24	0,4638	0,4532	0,4426	0,4320	0,4214	24
25	0,4641	0,4534	0,4429	0,4323	0,4217	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	40	39	38	37	36	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,3941	0,3843	0,3745	0,3648	0,3550	+40
39	0,3944	0,3846	0,3748	0,3651	0,3553	39
38	0,3947	0,3849	0,3751	0,3653	0,3555	38
37	0,3950	0,3852	0,3754	0,3656	0,3558	37
36	0,3953	0,3855	0,3757	0,3659	0,3561	36
35	0,3956	0,3858	0,3760	0,3662	0,3563	35
34	0,3959	0,3861	0,3763	0,3664	0,3566	34
33	0,3962	0,3864	0,3766	0,3667	0,3568	33
32	0,3965	0,3867	0,3769	0,3670	0,3571	32
31	0,3968	0,3870	0,3772	0,3672	0,3573	31
30	0,3971	0,3872	0,3774	0,3675	0,3576	30
29	0,3974	0,3875	0,3776	0,3677	0,3578	29
28	0,3977	0,3877	0,3779	0,3680	0,3581	28
27	0,3980	0,3880	0,3782	0,3682	0,3583	27
26	0,3983	0,3883	0,3784	0,3685	0,3586	26
25	0,3986	0,3886	0,3787	0,3688	0,3588	25
24	0,3989	0,3889	0,3790	0,3690	0,3591	24
23	0,3992	0,3892	0,3792	0,3693	0,3593	23
22	0,3995	0,3895	0,3795	0,3695	0,3595	22
21	0,3997	0,3898	0,3797	0,3698	0,3598	21
20	0,4000	0,3900	0,3800	0,3700	0,3600	20
19	0,4002	0,3903	0,3802	0,3702	0,3602	19
18	0,4005	0,3905	0,3805	0,3705	0,3605	18
17	0,4008	0,3907	0,3807	0,3707	0,3607	17
16	0,4011	0,3910	0,3810	0,3710	0,3609	16
15	0,4014	0,3913	0,3813	0,3712	0,3611	15
14	0,4017	0,3915	0,3815	0,3714	0,3613	14
13	0,4019	0,3917	0,3817	0,3717	0,3616	13
12	0,4021	0,3920	0,3819	0,3719	0,3618	12
11	0,4024	0,3923	0,3822	0,3721	0,3620	11
10	0,4027	0,3926	0,3825	0,3723	0,3622	10
9	0,4030	0,3928	0,3827	0,3726	0,3624	9
8	0,4033	0,3931	0,3830	0,3728	0,3626	8
7	0,4035	0,3934	0,3832	0,3730	0,3628	7
6	0,4038	0,3936	0,3834	0,3732	0,3631	6
+5	0,4040	0,3938	0,3836	0,3735	0,3633	+5
4	0,4043	0,3941	0,3839	0,3737	0,3635	4
3	0,4045	0,3943	0,3841	0,3739	0,3637	3
2	0,4048	0,3945	0,3843	0,3741	0,3639	2
1	0,4050	0,3948	0,3845	0,3743	0,3641	1
0	0,4052	0,3950	0,3848	0,3745	0,3643	0
-1	0,4055	0,3952	0,3850	0,3747	0,3645	-1
2	0,4057	0,3954	0,3852	0,3749	0,3646	2
3	0,4060	0,3957	0,3854	0,3751	0,3648	3
4	0,4062	0,3959	0,3856	0,3753	0,3650	4
5	0,4064	0,3961	0,3858	0,3755	0,3652	5
6	0,4067	0,3963	0,3860	0,3757	0,3654	6
5	0,4069	0,3966	0,3862	0,3759	0,3655	5
8	0,4071	0,3968	0,3864	0,3761	0,3657	8
9	0,4074	0,3970	0,3866	0,3763	0,3659	9
10	0,4076	0,3973	0,3869	0,3765	0,3661	10
11	0,4078	0,3975	0,3871	0,3767	0,3663	11
12	0,4081	0,3977	0,3873	0,3769	0,3665	12
13	0,4083	0,3979	0,3875	0,3771	0,3667	13
14	0,4086	0,3982	0,3877	0,3773	0,3669	14
15	0,4088	0,3984	0,3880	0,3775	0,3670	15
16	0,4090	0,3986	0,3882	0,3777	0,3672	16
17	0,4093	0,3988	0,3884	0,3779	0,3674	17
18	0,4095	0,3990	0,3886	0,3780	0,3675	18
19	0,4097	0,3992	0,3888	0,3782	0,3677	19
20	0,4100	0,3995	0,3890	0,3784	0,3679	20
21	0,4102	0,3997	0,3892	0,3786	0,3680	21
22	0,4104	0,3999	0,3894	0,3788	0,3682	22
23	0,4106	0,4001	0,3895	0,3790	0,3684	23
24	0,4109	0,4003	0,3897	0,3791	0,3685	24
25	0,4111	0,4005	0,3899	0,3793	0,3687	25



Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	33	34	33	32	31	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,3452	0,3355	0,3257	0,3159	0,3061	+40
39	0,3155	0,3357	0,3259	0,3162	0,3064	39
38	0,3458	0,3360	0,3262	0,3164	0,3066	38
37	0,3460	0,3362	0,3264	0,3166	0,3068	37
36	0,3463	0,3364	0,3266	0,3168	0,3070	36
35	0,3465	0,3367	0,3268	0,3170	0,3072	35
34	0,3468	0,3370	0,3271	0,3172	0,3074	34
33	0,3470	0,3372	0,3273	0,3174	0,3076	33
32	0,3472	0,3374	0,3275	0,3176	0,3078	32
31	0,3475	0,3376	0,3277	0,3178	0,3080	31
30	0,3477	0,3378	0,3279	0,3180	0,3082	30
29	0,3479	0,3381	0,3282	0,3182	0,3084	29
28	0,3482	0,3383	0,3284	0,3181	0,3085	28
27	0,3184	0,3385	0,3286	0,3186	0,3087	27
26	0,3486	0,3387	0,3288	0,3188	0,3089	26
25	0,3489	0,3389	0,3290	0,3190	0,3091	25
24	0,3491	0,3392	0,3292	0,3192	0,3093	24
23	0,3493	0,3394	0,3294	0,3194	0,3095	23
22	0,3495	0,3396	0,3296	0,3196	0,3096	22
21	0,3498	0,3398	0,3298	0,3198	0,3098	21
20	0,3500	0,3400	0,3300	0,3200	0,3100	20
19	0,3502	0,3402	0,3302	0,3202	0,3102	19
18	0,3504	0,3404	0,3304	0,3204	0,3103	18
17	0,3507	0,3406	0,3306	0,3205	0,3105	17
16	0,3509	0,3408	0,3308	0,3207	0,3107	16
15	0,3511	0,3410	0,3310	0,3209	0,3108	15
14	0,3513	0,3412	0,3312	0,3211	0,3110	14
13	0,3515	0,3414	0,3313	0,3212	0,3112	13
12	0,3517	0,3416	0,3315	0,3214	0,3113	12
11	0,3519	0,3418	0,3317	0,3216	0,3115	11
10	0,3521	0,3420	0,3319	0,3218	0,3116	10
9	0,3523	0,3422	0,3320	0,3219	0,3118	9
8	0,3525	0,3424	0,3323	0,3221	0,3119	8
7	0,3527	0,3426	0,3324	0,3222	0,3121	7
6	0,3529	0,3427	0,3326	0,3224	0,3122	6
+5	0,3531	0,3429	0,3327	0,3225	0,3124	+5
4	0,3533	0,3431	0,3329	0,3227	0,3125	4
3	0,3535	0,3433	0,3330	0,3228	0,3126	3
2	0,3536	0,3434	0,3332	0,3230	0,3128	2
1	0,3538	0,3436	0,3333	0,3231	0,3129	1
0	0,3540	0,3438	0,3335	0,3233	0,3130	0
-1	0,3542	0,3439	0,3337	0,3234	0,3132	-1
2	0,3544	0,3441	0,3338	0,3236	0,3133	2
3	0,3546	0,3443	0,3340	0,3237	0,3134	3
4	0,3547	0,3444	0,3341	0,3239	0,3135	4
5	0,3549	0,3446	0,3343	0,3240	0,3137	5
6	0,3551	0,3447	0,3344	0,3241	0,3138	6
7	0,3552	0,3449	0,3345	0,3242	0,3139	7
8	0,3554	0,3451	0,3347	0,3244	0,3140	8
9	0,3556	0,3452	0,3348	0,3245	0,3141	9
10	0,3557	0,3454	0,3350	0,3246	0,3143	10
11	0,3559	0,3455	0,3351	0,3247	0,3144	11
12	0,3561	0,3457	0,3352	0,3248	0,3145	12
13	0,3562	0,3458	0,3354	0,3250	0,3146	13
14	0,3564	0,3460	0,3355	0,3251	0,3147	14
15	0,3566	0,3461	0,3356	0,3252	0,3148	15
16	0,3567	0,3462	0,3358	0,3253	0,3149	16
17	0,3569	0,3464	0,3359	0,3254	0,3150	17
18	0,3570	0,3465	0,3360	0,3256	0,3151	18
19	0,3572	0,3467	0,3362	0,3257	0,3152	19
20	0,3574	0,3468	0,3363	0,3258	0,3153	20
21	0,3575	0,3469	0,3364	0,3259	0,3154	21
22	0,3576	0,3471	0,3365	0,3260	0,3155	22
23	0,3578	0,3472	0,3366	0,3261	0,3156	23
24	0,3579	0,3474	0,3368	0,3262	0,3157	24
25	0,3581	0,3475	0,3369	0,3263	0,3158	25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	30	29	28	27	26	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,2964	0,2866	0,2768	0,2670	0,2572	+40
39	0,2966	0,2868	0,2770	0,2672	0,2573	39
38	0,2968	0,2870	0,2772	0,2673	0,2575	38
37	0,2970	0,2872	0,2773	0,2674	0,2576	37
36	0,2972	0,2874	0,2775	0,2676	0,2578	36
35	0,2973	0,2875	0,2777	0,2678	0,2580	35
34	0,2975	0,2876	0,2778	0,2679	0,2581	34
33	0,2977	0,2878	0,2780	0,2681	0,2582	33
32	0,2979	0,2880	0,2782	0,2683	0,2584	32
31	0,2981	0,2882	0,2784	0,2684	0,2585	31
30	0,2983	0,2884	0,2785	0,2686	0,2587	30
29	0,2985	0,2886	0,2786	0,2687	0,2588	29
28	0,2986	0,2887	0,2788	0,2689	0,2590	28
27	0,2988	0,2889	0,2790	0,2690	0,2591	27
26	0,2990	0,2890	0,2791	0,2692	0,2592	26
25	0,2992	0,2892	0,2793	0,3694	0,2594	25
94	0,2993	0,2894	0,2794	0,2695	0,2595	24
23	0,2995	0,2896	0,2796	0,2696	0,2596	23
22	0,2997	0,2897	0,2797	0,2698	0,2598	22
21	0,2998	0,2898	0,2798	0,2699	0,2599	21
20	0,3000	0,2900	0,2800	0,2700	0,2600	20
19	0,3002	0,2902	0,2801	0,2701	0,2601	19
18	0,3003	0,2903	0,2803	0,2702	0,2602	18
17	0,3005	0,2904	0,2804	0,2704	0,2604	17
16	0,3006	0,2906	0,2805	0,2705	0,2605	16
15	0,3008	0,2907	0,2807	0,2706	0,2606	15
14	0,3009	0,2908	0,2808	0,2708	0,2607	14
13	0,3011	0,2910	0,2809	0,2709	0,2608	13
12	0,3012	0,2912	0,2811	0,2710	0,2609	12
11	0,3014	0,2913	0,2812	0,2711	0,2610	11
10	0,3015	0,2914	0,2813	0,2712	0,2611	10
9	0,3017	0,2915	0,2814	0,2713	0,2612	9
8	0,3018	0,2916	0,2815	0,2714	0,2613	8
7	0,3019	0,2918	0,2817	0,2715	0,2614	7
6	0,3021	0,2919	0,2818	0,2716	0,2615	6
+5	0,3022	0,2921	0,2819	0,2717	0,2616	+5
4	0,3023	0,2922	0,2820	0,2718	0,2617	4
3	0,3024	0,2923	0,2821	0,2719	0,2618	3
2	0,3026	0,2924	0,2822	0,2720	0,2618	2
1	0,3027	0,2925	0,2823	0,2721	0,2619	1
0	0,3028	0,2926	0,2824	0,2722	0,2620	0
-1	0,3030	0,2927	0,2825	0,2723	0,2621	-1
2	0,3031	0,2928	0,2826	0,2723	0,2622	2
3	0,3032	0,2929	0,2827	0,2724	0,2622	3
4	0,3033	0,2930	0,2828	0,2725	0,2623	4
5	0,3034	0,2931	0,2829	0,2726	0,2623	5
6	0,3035	0,2932	0,2829	0,2727	0,2624	6
7	0,3036	0,2933	0,2830	0,2727	0,2625	7
8	0,3037	9,2934	0,2831	0,2728	0,2625	8
9	0,3038	0,2935	0,2832	0,2729	0,2626	9
10	0,3039	0,2936	0,2833	0,2730	0,2627	10
11	0,3040	0,2937	0,2833			11
12	0,3041	0,2937	0,2834			12
13	0,3042	0,2938	0,2834			13
14	0,3043	0,2039	0,2835			14
15	0,3044	0,2939	0,2835			15
16	0,3044	0,2940	0,2836			16
17	0,3045	0,2941	0,2836			17
18	0,3046	0,2941	0,2837			18
19	0,3047	0,2942	0,2838			19
20	0,3048	0,2943	0,2838			20
21	0,3049	0,2943	0,2839			21
22						22
23						23
24						24
25						25

Температура, °C	Содержание этанола при 20 °C, % (по объему)					Температура, °C
	25	24	23	22	21	
	Умножения для определения объема этанола					
+40	0,2474	0,2375	0,2277	0,2178	0,2080	+10
39	0,2475	0,2377	0,2278	0,2179	0,2081	39
38	0,2477	0,2378	0,2280	0,2181	0,2082	38
37	0,2478	0,2380	0,2281	0,2182	0,2084	37
36	0,2479	0,2381	0,2282	0,2183	0,2085	36
35	0,2481	0,2382	0,2283	0,2184	0,2086	35
34	0,2482	0,2383	0,2285	0,2186	0,2087	34
33	0,2483	0,2385	0,2286	0,2187	0,2088	33
32	0,2485	0,2386	0,2287	0,2188	0,2089	32
31	0,2486	0,2387	0,2288	0,2189	0,2090	31
30	0,2488	0,2388	0,2289	0,2190	0,2091	30
29	0,2489	0,2390	0,2290	0,2191	0,2092	29
28	0,2490	0,2391	0,2292	0,2192	0,2093	28
27	0,2492	0,2392	0,2293	0,2193	0,2094	27
26	0,2493	0,2393	0,2294	0,2194	0,2095	26
25	0,2494	0,2395	0,2295	0,2195	0,2096	25
24	0,2495	0,2396	0,2296	0,2196	0,2097	24
23	0,2496	0,2397	0,2297	0,2197	0,2097	23
22	0,2498	0,2398	0,2298	0,2198	0,2098	22
21	0,2499	0,2399	0,2299	0,2199	0,2099	21
20	0,2500	0,2400	0,2300	0,2200	0,2100	20
19	0,2501	0,2401	0,2301	0,2201	0,2101	19
18	0,2502	0,2402	0,2302	0,2202	0,2102	18
17	0,2504	0,2403	0,2303	0,2202	0,2102	17
16	0,2505	0,2404	0,2304	0,2203	0,2103	16
15	0,2506	0,2405	0,2305	0,2204	0,2104	15
14	0,2507	0,2406	0,2306	0,2205	0,2104	14
13	0,2508	0,2407	0,2306	0,2205	0,2105	13
12	0,2508	0,2408	0,2307	0,2206	0,2106	12
11	0,2509	0,2409	0,2308	0,2207	0,2106	11
10	0,2510	0,2410	0,2309	0,2208	0,2107	10
9	0,2511	0,2410	0,2309	0,2208	0,2108	9
8	0,2513	0,2411	0,2310	0,2209	0,2108	8
7	0,2513	0,2412	0,2311	0,2210	0,2109	7
6	0,2514	0,2412	0,2311	0,2210	0,2109	6
+5	0,2515	0,2413	0,2312	0,2211	0,2110	+5
4	0,2516	0,2414	0,2312	0,2211	0,2110	4
3	0,2516	0,2414	0,2313	0,2212	0,2111	3
2	0,2517	0,2415	0,2314	0,2212	0,2111	2
1	0,2518	0,2416	0,2314	0,2213	0,2111	1
0	0,2518	0,2416	0,2315	0,2214	0,2112	0
-1	0,2519	0,2117	0,2315	0,2214	0,2112	-1
2	0,2519	0,2417	0,2315	0,2214	0,2112	2
3	0,2520	0,2418	0,2316	0,2214	0,2112	3
4	0,2521	0,2418	0,2316	0,2214	0,2113	4
5	0,2521	0,2419	0,2317	0,2215	0,2113	5
6	0,2522	0,2419	0,2317	0,2215	0,2113	6
7	0,2522	0,2420	0,2317	0,2215	0,2113	7
8	0,2523	0,2420	0,2318	0,2216	0,2113	8
9	0,2523	0,2420	0,2318	0,2216	0,2114	9
10	0,2524	0,2421	0,2318	0,2216	0,2114	10

Содержание полученного спирта, %	70 %		75 %		80 %		85 %		90 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
95	737	288	789	233	842	176	895	119	947	61
90	778 824	240	833	182	889 941	122	944	62		
85	875 933	190	882 938	127		64				
80		134		67						
75		71								
70										
65										
60										
55										
50										
45										
40										
35										

Таблица - 5.

Содержание воды, необходимое для приготовления спиртово-водной смеси  
при температуре 20 °С (таблица Г.И. Фертмана)

Емкость приготовленной водно-спиртовой смеси,% об.	Объем воды, добавляемой в спирт при определенной концентрации, 100 объемных единиц,% объема.										
	95,5	95,6	95,7	95,8	95,9	96,0	96,1	96,2	96,3	96,4	96,5
56	75,73	75,94	76,14	76,35	76,55	76,75	76,96	77,16	77,37	77,57	77,78
55	78,95	79,16	79,37	79,57	79,78	79,99	80,20	80,41	80,61	80,82	81,03
54	82,28	82,50	82,71	82,92	83,13	83,34	83,55	83,76	83,97	84,18	84,39
53	85,74	85,95	86,17	86,38	86,60	86,81	87,03	87,25	87,46	87,68	87,89
52	89,32	89,54	89,76	89,97	90,19	90,41	90,63	90,85	91,06	91,28	91,50
51	93,02	93,25	93,47	93,69	93,92	94,14	94,36	94,59	94,81	95,03	95,25
50	96,89	97,12	97,34	97,57	97,80	98,02	98,25	98,48	98,71	98,93	99,16
49	100,90	101,14	101,37	101,60	101,83	102,06	102,29	102,52	102,75	102,98	103,21
48	105,07	105,31	105,54	105,78	106,01	106,25	106,48	106,72	106,95	107,19	107,42
47	109,41	109,65	109,89	110,13	110,37	110,61	110,85	111,09	111,33	111,57	111,81
46	113,93	114,18	114,42	114,67	114,91	115,15	115,40	115,65	115,89	116,14	116,38
45	118,67	118,92	119,17	119,42	119,66	119,91	120,16	120,41	120,66	120,99	121,16
44	123,59	123,85	124,10	124,36	124,61	124,86	125,12	125,37	125,63	125,88	126,14
43	128,73	128,99	129,25	129,51	129,77	130,03	130,29	130,55	130,81	131,07	131,33
42	134,12	134,38	134,65	134,91	135,18	135,44	135,71	135,98	136,24	136,51	136,77
41	139,76	140,03	140,30	140,57	140,84	141,11	141,39	141,66	141,93	142,20	142,47
40	145,65	145,92	146,20	146,48	146,76	147,02	147,31	147,59	147,87	148,14	148,42
39	151,87	152,16	152,44	152,73	153,01	153,30	153,58	153,86	154,15	154,43	154,72
38	158,38	158,68	158,97	159,26	159,55	159,84	160,13	160,42	160,71	161,00	161,29
37	165,26	165,56	165,86	166,15	166,45	166,75	167,05	167,35	167,64	167,94	168,24
36	172,48	172,79	173,09	173,40	173,70	174,01	174,32	174,62	174,93	175,23	175,54
35	180,12	180,43	180,75	181,06	181,38	181,69	182,00	182,32	182,63	182,95	183,26
34	188,22	188,54	188,86	189,19	189,51	189,83	190,15	190,47	190,80	191,12	191,44
33	196,81	197,15	197,49	197,83	198,17	198,51	198,87	199,19	199,53	199,87	200,20
32	205,82	206,17	206,51	206,85	207,19	207,53	207,87	208,21	208,55	208,89	209,23
31	215,49	215,84	216,19	216,54	216,89	217,24	217,59	217,96	218,30	218,65	219,00
30	225,82	226,18	226,54	226,91	227,27	227,63	227,99	228,35	228,72	229,08	229,44
29	236,57	236,97	237,38	237,79	238,20	238,61	238,98	239,36	239,73	240,10	240,48
28	248,32	248,74	249,16	249,58	250,00	250,44	250,82	251,21	251,59	251,98	252,36
27	260,96	261,39	261,83	262,27	262,70	263,14	263,54	263,94	264,34	264,74	265,14
26	274,53	274,98	275,43	275,88	276,34	276,79	277,20	277,62	278,03	278,44	278,86
25	289,19	289,66	290,13	290,60	291,07	291,54	291,98	292,41	292,85	293,29	293,73
24	305,30	305,74	306,19	306,63	307,08	307,52	307,96	308,41	308,85	309,30	309,74
23	322,33	322,85	323,37	323,89	324,41	324,93	325,39	325,84	326,30	326,75	327,21
22	341,13	341,66	342,19	342,72	343,26	343,79	344,27	344,67	345,24	345,72	346,21
21	361,71	362,27	362,83	363,38	363,94	364,50	364,97	365,45	365,92	366,40	366,87
20	384,34	384,93	385,52	386,10	386,69	387,28	387,81	388,34	388,87	389,40	389,93
19	409,34	409,95	410,56	411,17	411,79	412,42	412,97	413,53	414,08	414,64	415,19
18	437,17	437,82	438,47	439,11	439,76	440,41	441,00	441,58	442,16	442,75	443,33

Продолжение таблицы 5

Полученная концентрация спирта, %	70 %		75 %		80 %		85 %		90 %		95 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96,5	725,4	301,8	777,2	247,2	829,0	192,0	880,8	135,8	932,6	78,2	984,5	18,6
96,4	726,1	300,9	778,0	246,3	829,9	190,9	881,7	134,7	933,6	77,1	985,5	17,3
96,3	726,9	300,0	778,8	245,3	830,7	189,9	882,7	133,6	934,6	75,9	986,5	16,1
96,2	727,7	299,1	779,6	244,3	831,6	188,8	883,6	132,4	935,6	74,7	987,5	14,9
96,1	728,4	298,2	780,4	243,3	832,5	187,8	884,5	131,3	936,5	73,6	988,6	13,6
96,0	729,2	297,2	781,3	242,4	833,3	186,8	885,4	130,2	937,5	72,4	989,6	12,4
95,9	729,9	296,3	782,1	241,4	834,2	185,7	886,3	129,1	938,5	71,2	990,6	11,2
95,8	730,7	295,4	782,9	240,4	835,1	184,7	887,3	128,0	939,5	70,0	991,6	9,9
95,7	731,5	294,5	783,7	239,4	835,9	183,6	888,2	126,9	940,4	68,9	992,7	8,7
95,6	732,2	293,6	784,5	238,5	836,8	182,6	889,1	125,8	941,4	67,7	993,7	7,5
95,5	733,0	292,7	785,3	237,5	837,7	181,6	890,1	124,7	942,4	66,5	994,8	6,2
95,4	733,7	291,8	786,2	236,5	838,6	180,5	891,0	123,6	943,4	65,4	995,8	5,0
95,3	734,5	290,9	787,0	235,5	839,5	179,5	891,9	122,5	944,4	64,2	996,8	3,7
95,2	735,3	290,0	787,8	234,5	840,3	178,4	892,9	121,4	945,4	63,0	997,9	2,5
95,1	736,1	289,0	788,6	233,6	841,2	177,4	893,8	120,3	946,4	61,8	998,9	1,3

Таблица - 6.

*Разведение этилового спирта до 50 % при температуре 20 °C (по объему)*  
 (Цифры в таблице представляют Содержание этанолаи очищенной воды, необходимое для приготовления 50 % спирта по объему на 1 дм<sup>3</sup>, см<sup>3</sup>)

Начальная емкость спирта,% по объему.	Надо получить, см <sup>3</sup>	
	спирт	вода
100	500	537
99	505	530
98	510	524
97	515	517
96	520	511
95	526	504
94	532	498
93	538	491
92	543	484
91	549	477
90	516	471
89	562	463
88	568	456
87	575	449
86	581	442
85	588	434
84	595	426
83	602	418
82	610	410
81	617	403
80	625	394
79	633	385
78	641	376
77	649	367
76	658	359

Начальная емкость спирта, % по объему.	Надо получить, см <sup>3</sup>	
	спирт	вода
75	667	349
74	676	339
73	685	330
72	694	320
71	704	308
70	714	298
69	725	287
68	735	276
67	746	265
66	758	253
65	769	240
64	781	227
63	794	214
62	805	201
61	820	187
60	833	173
59	847	158
58	862	143
57	877	127
56	893	111
55	909	94
54	926	76
53	943	59
52	962	40
51	980	21

Таблица - 7.

Соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием безводного спирта в растворе

Плотность $P_{20}$	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		в граммах	в миллилитрах
	по массе	по объему	100 мл при 20 °C	при взвешивании на воздухе в 100 г
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
0,96686	36	26,16	65	27,09
	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	31,20	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	16	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	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	62
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	51	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	54,02	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	33	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	98	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	61,56	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	7	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	64,96	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	86,37	17	85
6	16	44	22	96
4	24	50	27	103,-6
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	90,43	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
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	32
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	78,37	43
6	93	34	41	51
4	99,00	38	44	59
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	99,70	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

Таблица - 8.

Для приготовления 30 %, 40, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % и 92 % спиртов требуется  
1 кг массы воды и спирта различной концентрации (в граммах при 20 °C)

Доступная емкость спирта, %	30 %		40 %		50 %		60 %		70 %		80 %		90 %		92 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
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	681	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						
77	351	649	475	525	605	395	743	257	890	110						
76	357	643	483	517	615	385	755	245	905	95						
75	363	637	491	509	625	375	768	232	920	80						
74	369	631	499	501	636	364	781	219	935	65						
73	375	625	507	493	646	354	794	206	951	49						
72	381	619	516	484	657	343	807	193	967	33						
71	388	612	525	475	669	331	821	179	983	17						
70	394	606	534	466	680	320	835	165								
69	401	599	543	457	692	308	849	151								
68	408	592	553	447	704	296	864	136								
67	416	584	562	438	716	284	879	121								
66	423	577	572	428	729	271	895	105								
65	431	569	583	417	742	258	911	89								

Таблица - 9.

Получение спирта в различных концентрациях при 20 °С

Емкость разбавленного спирта (1000 объемов), %	Емкость разбавленного спирта												
	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
35	167												
40	335	144											
45	505	290	127										
50	674	436	255	114									
55	845	583	384	229	103								
60	1017	730	514	344	207	95							
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

Примечание: Число на пересечении горизонтального и вертикального рядов указывает содержание воды при 20 °С, которое необходимо добавить к спирту определенной концентрации на 1000 объемов для спирта определенной концентрации при 20 °С.

Таблица - 10.

Приготовление 1 л (при 20 °С) 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % концентрированный спирт содержание воды и спирта различной концентрации, необходимое для (в миллилитрах при 20 °С)

Содержание полученного спирта, %	30 %		35 %		40 %		45 %		50 %		55 %		60 %		65 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
95	316	707	368	658	421	607	474	556	526	504	579	451	632	397	684	343
90	333	687	389	634	444	581	500	526	556	470	611	414	667	357	722	299
85	353	665	412	609	471	551	529	493	588	434	647	374	706	313	765	252
80	375	641	438	581	500	519	562	457	625	394	688	330	750	265	812	200
75	400	614	467	549	533	483	600	417	667	349	733	280	800	211	867	141
70	429	584	500	514	571	443	643	371	714	298	786	225	857	150	929	76
65	462	549	538	473	615	396	692	319	769	240	846	161	923	81		
60	500	509	583	426	667	343	750	258	833	173	916	87				
55	545	462	636	371	727	279	818	187	909	94						
50	600	405	700	305	800	204	900	103								
45	667	336	778	225	889	113										
40	750	252	875	126												
35	857	143														

Таблица - 11.

Приготовление 1 л (при 20 ° C) 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % концентрированный спирт содержание воды и спирта различной концентрации, необходимое для (в миллилитрах при 20 ° C)

Полученная концентрация спирта, %	30 %		35 %		40 %		45 %		50 %		55 %		60 %		65 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96,5	310,9	713,1	362,7	664,7	414,5	615,3	466,3	565,0	518,1	513,8	569,9	461,8	621,8	409,1	673,6	355,8
96,4	311,2	712,7	363,1	664,2	414,9	614,8	466,8	564,4	518,7	513,1	570,5	461,1	622,4	408,3	674,3	354,9
96,3	311,5	712,3	363,4	663,8	415,4	614,3	467,3	563,8	519,2	512,5	571,1	460,4	623,1	407,6	675,0	354,1
96,2	311,9	712,0	363,8	663,3	415,8	613,7	467,8	563,2	519,8	511,8	571,7	459,7	623,7	406,8	675,7	353,2
96,1	312,2	711,6	364,2	662,9	416,2	613,2	468,2	562,6	520,3	511,2	572,3	458,9	624,3	406,0	676,4	352,4
96,0	312,5	711,2	364,6	662,4	416,7	612,7	468,8	562,0	520,8	510,5	572,9	458,2	625,0	405,2	677,1	351,5
95,9	312,8	710,8	365,0	662,0	417,1	612,2	469,2	561,5	521,4	509,9	573,5	457,5	625,7	404,4	677,8	350,7
95,8	313,2	710,4	365,3	661,5	417,5	611,7	469,7	560,9	521,9	509,2	574,1	456,8	626,3	403,7	678,5	349,8
95,7	313,5	710,0	365,7	661,1	418,0	611,1	470,2	560,3	522,5	508,6	574,7	456,1	627,0	402,9	679,2	349,0
95,6	313,8	709,6	366,1	660,6	418,4	610,6	470,7	559,7	523,0	507,9	575,3	455,4	627,6	402,1	679,9	348,2
95,5	314,1	709,2	366,5	660,1	418,8	610,1	471,2	559,1	523,6	507,3	575,9	454,7	628,3	401,3	680,6	347,3
95,4	314,5	708,8	366,9	659,7	419,3	609,6	471,7	558,5	524,1	506,6	576,5	453,9	628,9	400,5	681,3	346,5
95,3	314,8	708,4	367,3	659,2	419,7	609,1	472,2	558,0	524,7	506,0	577,1	453,2	629,6	399,7	682,1	345,6
95,2	315,1	708,0	367,6	658,8	420,2	608,5	472,7	557,4	525,2	505,3	577,7	452,5	630,3	399,0	682,8	344,8
95,1	315,5	707,6	368,0	658,3	420,6	608,0	473,2	556,8	525,8	504,7	578,3	451,8	630,9	398,2	683,5	343,9

## 5.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОВ

5.6. Определение биологической активности интерферонов.....	2333	3. Количественное определение активность интерферона с использование клеток Нер2с и вируса инфекционного энцефаломио- кардита.....	2335
1. Введение .....	2335	4. Валидация других методик.....	2337
2. Количественное определение антиви-русного (снижающего цитопатический эффект) действия.....	2335	Реактивы и питательные среды .....	2338



## 5.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОВ ДАНН ЫЙ РАЗДЕЛ ПРИВОДИТСЯ ДЛЯ ИНФОРМАЦИИ

*Этот раздел публикуется для информации*

*Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.*

**Бляшка** — типичный цитопатический эффект, возникающий в результате действия вируса на клетки, что приводит к образованию очагов поражения (бляшек).

**Бляшкообразующих единицы (БОЕ)** — является мерой, используемой в вирусологии для описания количества вирусных частиц, способных к образованию бляшек на единицу объем.

**Вирусы энцефаломиокардита (EMCV)** — (син: вирус полиоэнцефалита грызунов, вирус паравириотомии) Вирусы рода энтеровирусов, сем. пикорнавирусов; у человека вызывает редко встречающееся лихорадочное заболевание с поражением центральной нервной системы.

**Культура** — на практике термин «культура клеток» относится в основном к выращиванию клеток.

**Микропланшет** — плоская прямоугольная чашка с многочисленными «ячейками», которые используются в качестве микропробирок.

**Стандартные операционные процедуры (SOP)** — это набор пошаговых инструкций, составленных организацией, чтобы помочь работникам выполнять сложные рутинные операции.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Частные фармакопейные статьи на интерфероны человека, как правило, содержат методики определения биологической активности, основанные на ингибирующем действии интерферона на цитопатическое действие вируса в культуре клеток. Если фармакопейная статья распространяется на более чем один подкласс интерферона, то в большинстве случаев сам вирус, культура клеток и детали испытания не указываются, чтобы обеспечить требуемую степень гибкости требований.

Данный раздел предназначен для предоставления аналитику информации относительно того, как планировать, оптимизировать и валидировать подобные методики количественного определения после того, как будет определена комбинация культуры клеток и используемого цитопатического вируса. Подробная процедура по выполнению определенной количественной методики определения цитопатического антивирусного действия приведена в качестве примера подходящей методики наряду с информацией по другим комбинациям вирус-

### 2. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИВИРУСНОГО (СНИЖАЮЩЕГО ЦИТОПАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ) ДЕЙСТВИЯ

Методики количественного определения антивирусного действия интерферонов человека основываются на индукции клеточной реакции в клетках человека, которая предотвращает или снижает цитопатический эффект инфекционного вируса. Активность интерферона определяется путем сравнения его защитного действия против вирусного цитопатического эффекта с подобным эффектом соответствующего стандартного препарата, откалиброванного в Международных Единицах.

### 3. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОК Hep2c И ВИРУСА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНЦЕФАЛОМИОКАРДИТА

Описанное количественное определение антивирусного действия интерферонов человека основано на уменьшении цитопатического действия вируса. Для определения активности различных испытуемых препаратов интерферона используются клетки человека Hep2c, инфицированные вирусом энцефаломиокардита (EMCV). Данная методика была использована Всемирной организацией здравоохранения (WHO) в трех международных межлабораторных сравнительных исследованиях для аттестации международных стандартных образцов человеческого интерферона альфа, человеческого интерферона бета и человеческого интерферона гамма, в ходе которых была неоднократно подтверждена ее чувствительность, надежность и воспроизводимость по определению биологической активности различных типов человеческого интерферона.

При работе с культурами клеток млекопитающих все процедуры выполняются с использованием стандартных операционных процедур по поддержанию клеточных линий в культуре. Объемы реактивов приведены для клеточных культур, выращиваемых во флаконах площадью поверхности 75 см<sup>2</sup>. Могут использоваться другие типы контейнеров (флаконы или планшеты), но при этом необходимо соответствующим образом откорректировать объемы реактивов.

#### 3.1. КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И ПОДГОТОВКА КЛЕТОК Hep2c.

Клетки Hep2c культивируют и пересевают в питательной среде А.

Клетки хранят в замороженном виде с использованием стандартных операционных процедур. Растущие клетки могут пересеваться в культуру до 30 пассажей, после чего новую культуру получают из замороженного материала.

В начале испытания на количественное определение из флаконов отбирают клетки, образующие 90 % сплошной монослой путем обработки культуры трипсином следующим образом:

- Из флаконов удаляют культуральную жидкость.
- В каждый флакон прибавляют 5 мл раствора трипсина, нагретого до 37 °C (исходный раствор трипсина содержит 4 мг/мл трипсина R 4 мг/мл натрия

эдета R; непосредственно перед использованием исходный раствор трипсина разводят 50 объемами забуференного фосфатом физиологического раствора). Флакон, закрытый пробкой, взбалтывают для смыывания клеточного монослоя. Излишки раствора трипсина удаляют.

- Флаконы выдерживают 5-10 мин при температуре 37 °С. Визуально или микроскопически определяют признаки разделения клеток. При наблюдении в микроскоп видно, как клетки округляются или разделяются и свободно плавают. Для разделения всех клеток флаконы сильно встряхивают, прибавляют приблизительно 5 мл питательной среды А. Флаконы сильно встряхивают для формирования суспензии отдельных клеток.
- Для приготовления суспензии, используемой в испытании, чтобы разрушить агрегаты клеток осторожно разделяют клетки путем пипетирования. Подсчитывают количество клеток и ресуспендируют их в питательной среде до концентрации  $6 \times 10^5$  клеток/мл.

### 3.2. КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ВИРУСА ЭНЦЕФАЛОМИОКАРДИТА

Для получения требуемого количества вирус энцефаломиокардита выращивается в культуре клеток мышей L-929. Клетки L-929 получают с помощью процедуры трипсинизации и пересева, аналогично описанной процедуры для клеток Нер2с (*ПРИМЕЧАНИЕ: при плохом росте клеток может возникнуть необходимость замены сыворотку новорожденного телёнка (neonatal calf serum) на фетальную бычью сыворотку (сыворотку плодов коровы)*)).

Берут несколько флаконов, содержащих сплошной монослой культуры клеток L-929. Удаляют среду и прибавляют 2 мл суспензии вируса EMCV в питательной среде В. в соответствующем разведении, чтобы она содержала приблизительно  $2,5 \times 10^8$  бляшкообразующих единиц (БОЕ) на миллилитр. Каждый флакон будет содержать  $4-6 \times 10^7$  L-929 клеток и, таким образом, множественность заражения будет составлять 10 БОЕ/клетка. Осторожно взбалтывают вирусную суспензию, распределяя ее по клеточному монослою, и ставят флаконы в термостат приблизительно на один час. Поддерживают значение pH питательной среды от 7,4 до 7,8.

После адсорбции EMCV прибавляют приблизительно 40 мл питательной среды В в каждый флакон и возвращают флаконы в инкубатор с температурой 37 °С приблизительно на 30 ч. Поддерживают значение pH среды от 7,4 до 7,8 с целью получения максимального количества вируса. По окончании инкубирования культурную жидкость удаляют и хранят ее при температуре приблизительно 4 °С.

Флаконы охлаждают до температуры –20 °С, чтобы заморозить клеточный монослой. Затем размораживают при комнатной температуре. Прибавляют приблизительно 5 мл культурной жидкости и встряхивают флакон, чтобы разрушить клеточные стенки. Содержимое каждого флакона переносят в контейнер с культуральной жидкостью. Затем культурную жидкость, содержащую EMCV, переносят в пластиковые центрифужные пробирки емкостью по 50 мл и центрифугируют в течение 10 минут при ускорении 500 g для удаления остатков частей клеток. Осветленную культурную жидкость разливают в стеклянные бутылки с закручивающейся

пластиковой крышкой объемами 20 мл, 10 мл, 5 мл, 1 мл, 0,5 мл или 0,2 мл, в соответствии с необходимостью. Хранят при –70 °С. При необходимости большие объемы можно размораживать, разливать в емкости меньшего объема и повторно замораживать. При постоянном хранении приблизительно при температуре –70 °С образцы EMCV сохраняют свой первоначальный титр, но повторяющиеся циклы замораживания-размораживания или хранение при более высоких температурах, например, при –20 °С, приводят к прогрессирующей потере титра.

### 3.3. МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

#### 3.3.1. Определение дозо-зависимого диапазона

##### *Приготовление растворов.*

Соответствующий стандартный образец интерферона (например, специфический подтип стандартный образец интерферона ВОЗ) разводят в питательной среде А, в 10-ти кратных повторных разведениях таким образом, чтобы дозы стандартного образца охватывали диапазон от 1000 до 0,001 МЕ/мл. Определение биологической активности проводят в 96-луночных микроплашетах. В каждую лунку вносят 100 мкл питательной среды А. Затем в каждую лунку, за исключением тех, которые предназначены для вирусных контролей, прибавляют приблизительно 100 мкл каждого раствора стандартного препарата, используя многоканальные пипетки объемом 100 мкл. Содержимое лунок перемешивают.

##### *Внесение клеточной суспензии*

Суспензию клеток Нер2с в клеточной культуре А, содержащую приблизительно  $6 \times 10^5$  клеток/мл, разливают в пластиковые чашки Петри. С помощью многоканальной пипетки по 100 мкл культуры клеток переносят из чашек Петри в каждую лунку микропланшета.

Планшеты инкубируют в термостате в течение приблизительно 24 часов при температуре 37 °С в атмосфере, содержащей 5 % углерода диоксида.

##### *Инфицирование культуры вирусом.*

На этом этапе с помощью инвертированного микроскопа проверяют качество монослоя клеток Нер2с (наличие сплошного монослоя), правильную морфологию клеток и их состояние.

Из лунок удаляют большую часть питательной среды, перевернув и встряхивая микроплашет, затем промокнув бумажным полотенцем (процедура идентична той, что описывается ниже по удалению жидкости из планшета). Разводят вирус EMCV свежей питательной средой А до титра приблизительно  $3 \times 10^7$  БОЕ/мл (*Примечание: в каждой лунке должно быть около 20 мкл разведенной вирусной суспензии плюс от 5 % до 10 % дополнительного объема*). Разведенную суспензию, полученную из стерильных чашек Петри диаметром 9 см, переносят с помощью многоканальных пипеток по 200 мкл во все лунки, включая лунки с вирусным контролем, за исключением лунок с контрольными клетками. Прибавляют приблизительно 200 мкл питательной среды А без вируса в каждую лунку с контрольными клетками.

Микроплашет помещают в инкубатор и термостатируют при 37 °С в атмосфере, содержащей 5 % углерода диоксида, приблизительно в течение 24 часов.



#### Окрашивание.

Содержимое планшета проверяют под микроскопом на наличие цитопатического действия EMCV (ц. п. д.) в лунках с вирусным контролем. Временной интервал для достижения максимального ц. п. д. может быть варьировать в разных испытаниях вследствие характерных изменений клеток Her2c на введение вируса в течение установленного периода при непрерывном культивировании.

Большую часть питательной среды удаляют из лунок в соответствующий дезинфицирующий раствор (например, натрия гипохлорит). В каждую лунку добавляют забуференный фосфатом физиологический раствор pH 7,4 R. Удаляют забуференный фосфатом физиологический раствор pH 7,4 R в дезинфицирующий раствор. В каждую лунку вносят 150 мкл окрашивающего раствора. Клетки окрашивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Сливают окрашивающий раствор в дезинфицирующий раствор. В лунки вносят приблизительно 150 мкл фиксирующего раствора. Фиксацию проводят в течение 10 мин при комнатной температуре. Сливают фиксирующий раствор в дезинфицирующий раствор и промывают клеточный монослой, погрузив планшеты в пластиковые контейнеры с проточной водой. Удаляют воду и аккуратно промокают планшеты бумажными полотенцами. Высушивают плашки при температуре от 20 °C до 37 °C до тех пор, пока не испарится вся влага.

В каждую лунку вносят по 150 мкл 0,1 M раствора натрия гидроксида. Удаляют краску аккуратным встряхиванием плашки или постукиванием по ней ладонью руки. Перед спектрофотометрией необходимо убедиться, что краска равномерно распределена во всех лунках.

Измерение оптической плотности проводят при длине волны от 610 нм до 620 нм с помощью микропланшетного анализатора; в качестве контроля используют лунку или ряд лунок, содержащий приблизительно 150 мкл 0,1 M раствора натрия гидроксида и не содержащий клеток.

Определяют концентрации стандартного раствора интерферона, которые вызвали максимальное и минимальное снижение цитопатического эффекта. Они соответствуют дозо-зависимому рабочему интервалу методики количественного определения.

#### 3.3.2. Процедура количественного определения

Испытание проводят в соответствии с вышеприведенным описанием, используя:

- в качестве испытуемых растворов исследуемое вещество, разведенное в два раза питательной средой А для получения номинальных концентраций, охватывающих рабочий диапазон методики количественного определения,
- в качестве стандартных растворов используют соответствующий стандарт интерферона (например, стандартный образец специфического подтипа интерферона ВОЗ), разведенный в два раза питательной средой А для получения номинальных концентраций, охватывающих рабочий диапазон методики.

#### 3.3.3 Оценка результатов испытания.

Результаты определения величины снижения цитопатического действия, в основном, соответствуют сигмовидному графику зависимости эффекта на вводимую дозу, т. е. графику зависимости абсорбции красителя от концентрации интерферона (логарифм обратной величины разведения интерферона).

Графики зависимости величины абсорбции красителя от концентрации интерферона (логарифм обратной величины разведения) строят для стандартных и испытуемых растворов. На линейном участке графиков рассчитывают концентрацию интерферона в испытуемом образце путем сравнения его действия со стандартным раствором с помощью обычных статистических методов для параллельного анализа результатов количественного определения.

#### 4. ВАЛИДАЦИЯ ДРУГИХ МЕТОДИК

##### 4.1. ВЫБОР ЛИНИИ КЛЕТОК И ВИРУСА

Для определения биологической антивирусной активности интерферонов использовался целый ряд других комбинаций линий клеток и вирусов. Например, EMCV использовался в комбинации с клеточной линией A549 эпителиальной карциномы легких человека, вирус Semliki Forest или вирус Sindbis использовались с фибробластами человека, вирус везикулярного стоматита использовался или с диплоидными фибробластами человека, линиями клеток амниотического происхождения WISH или линиями клеток почек крупного рогатого скота Madin-Darby. В каждом случае выбор комбинации клеточная линия/вирус обычно, основывается на возможностях данной комбинации обеспечить наиболее выраженную реакцию на испытуемый препарат интерферона и параллельно провести сравнение испытуемого препарата и стандартного образца интерферона.

##### 4.2. ВЫБОР РЕАКЦИИ

Процедура окрашивания, описанная выше, позволяет измерить количество клеток, оставшихся жизнеспособными. Кроме того, применялся целый ряд других реакций, включая окрашивание метиленовым фиолетовым или кристаллическим фиолетовым или процедуру преобразования тиазолилового синего (МТТ). В каждом случае, выбор метода основывается на возможности получения требуемой линейной и чувствительной зависимости между измеряемой величиной оптической плотности и количеством жизнеспособных клеток.

##### 4.3. СТАТИСТИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДОСТОВЕРНОСТИ

Как и в других случаях проведения количественного определения биологическими методами методика данного испытания должно удовлетворять обычным статистическим критериям линейности реакции, параллелизма и дисперсии.

##### 4.4. ВАЛИДАЦИЯ ПЛАНА ИСПЫТАНИЯ

Как и в случае других биологических испытаний с использованием микропланшет необходимо обратить внимание на валидацию плана испытания. В частности, должны быть изучены и исключены ошибки по пипетированию не в случайном порядке или влиянию крайних лунок, например, путем рандомизации плана выполнения испытания или исключения использования крайних лунок.

## РЕАКТИВЫ И ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

*Питательная среда А (10 % сыворотки новорожденного теленка NCS)*

Питательная среда RPMI-1640, с добавкой антибиотиков, при необходимости (пенициллин 10000 МЕ/мл; стрептомицин 10 нг/мл)	450 мл
L-глутамин, 200 мМ, стерильный	5 мл
Сыворотка новорожденного теленка NCS	50 мл

*Питательная среда В (2 % сыворотки плодов коров)*

Питательная среда RPMI-1640, с добавкой антибиотиков, при необходимости (пенициллин 10000 МЕ/мл; стрептомицин 10 нг/мл)	490 мл
L-глутамин, 200 мМ. Стерильный	5 мл
Сыворотка плодов коров	10 мл

*Окрашивающий раствор*

Нафталин черный	0,5 г
Ледяная уксусная кислота	90 мл
Натрия ацетат, безводный	8,2 г
Вода до объема	1000 мл

*Фиксирующий раствор*

Формальдегид, 40 %	100 мл
Кислота уксусная ледяная	90 мл
Натрия ацетат, безводный	8,2 г
Вода до объема	1000 мл

## **5.7. ТАБЛИЦА ФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДИОНУКЛИДОВ, УПОМИНАЕМЫХ В ФАРМАКОПЕЕ**

5.7. Таблица физических характеристик радионуклидов, упоминаемых в фармакопее ..... 2341



В принципе, цифра в круглых скобках является стандартным отклонением, соответствующей последней цифре (в соответствии с «Руководством по выражению отклонения в измерениях», Международной организации по стандартизации (ISO), 1993, ISBN 92-67-10188-9).

В тексте используются следующие сокращения:

Данные взяты из базы данных National Nuclear Data Center (NNDC) at Brookhaven National Laboratory, Upton, New York, USA, также размещены в Интернете по адресу: [www.nndc.bnl.gov/nndc/nudat/radform.html](http://www.nndc.bnl.gov/nndc/nudat/radform.html).

$$e_A = \text{электроны Оже (Auger),}$$

се = электроны конверсии,

 $\beta^-$  = электроны, $\beta^+ =$  позитроны,

$\gamma$  = гамма - излучение,

X = рентгеновское излучение.

(I) Имеется в виду  $\beta$  спектр.  
(II) Максимальная вероятность эмиссии, относящейся с суммарной аннигиляции в источнике на 100 распадов.  
(МэВ)- Мега электрон-вольт

Кобальт-58 ( <sup>58</sup> Co)	70,86 (7) сутки	e <sub>A</sub> β <sup>+</sup>	0,006 0,201 <sup>(I)</sup>	49,4 14,9	X γ	0,006-0,007 0,511 0,811 0,864 1,675	26,3 29,9 <sup>(II)</sup> 99,4 0,7 0,5
Кобальт-60 ( <sup>60</sup> Co)	5,2714 (5) лет	β <sup>-</sup>	0,096 <sup>(I)</sup> (макс: 0,318)	99,9	γ	1,173 1,333	100,0 100,0
Галлий-66 ( <sup>66</sup> Ga)	9,49 (7) ч	e <sub>A</sub> β <sup>+</sup>	0,008 0,157 <sup>(I)</sup> 0,331 <sup>(I)</sup> 0,397 <sup>(I)</sup> 0,782 <sup>(I)</sup> 1,90 <sup>(I)</sup>	21 1 0,7 3,8 0,3 50	X γ	0,009-0,010 0,511 0,834 1,039 1,333 1,919 2,190 2,423 2,752 3,229 3,381 3,792 4,086 4,295 4,807	19,1 112 <sup>(II)</sup> 5,9 37 1,2 2,1 5,6 1,9 23,4 1,5 1,5 1,1 1,3 4,1 1,8
Галлий-67 ( <sup>67</sup> Ga)	3,2612 (6) сутки	e <sub>A</sub> се	0,008 0,082-0,084 0,090-0,092 0,175	62 30,4 3,6 0,3	X γ	0,008-0,010 0,091-0,093 0,185 0,209 0,300 0,394 0,888	57 42,4 21,2 2,4 16,8 4,7 0,15
Германий-68 ( <sup>68</sup> Ge) в равновесии с Галлием-68 ( <sup>68</sup> Ga)	270,82 (27) сутка ( <sup>68</sup> Ga: 67,629(24) мин)	e <sub>A</sub> β <sup>+</sup>	0,008 0,353 <sup>(I)</sup> 0,836 <sup>(I)</sup>	42,4 1,2 88,0	X γ	0,009-0,010 0,511 1,077	44,1 178,3 3,0
Галлий-68 ( <sup>68</sup> Ga)	67,629 (24) мин	e <sub>A</sub> β <sup>+</sup>	0,008 0,353 <sup>(I)</sup> 0,836 <sup>(I)</sup>	5,1 1,2 88,0	X γ	0,009-0,010 0,511 1,077	4,7 178,3 3,0
Криптон-81m ( <sup>81m</sup> Kr)	13,10 (3) с	се	0,176 0,189	26,4 4,6	X γ	0,012-0,014 0,190	17,0 67,6
Рубидий-81 ( <sup>81</sup> Rb) равновесии с Криптоном-81m ( <sup>81m</sup> Kr)	4,576 (5) ч ( <sup>81m</sup> Kr: 13,1 (3) с)	e <sub>A</sub> се β <sup>+</sup>	0,011 0,176 0,188 0,253 <sup>(I)</sup> 0,447 <sup>(I)</sup>	31,3 25,0 4,3 1,8 25,0	X γ	0,013-0,014 0,190 0,446 0,457 0,510 0,511 0,538	57,2 64 23,2 3,0 5,3 54,2 2,2
Стронций-89 ( <sup>89</sup> Sr) равновесии с Иттрием-89m ( <sup>89m</sup> Y)	50,53 (7) сутки ( <sup>89m</sup> Y: 16,06 (4) с)	β <sup>-</sup>	0,583 <sup>(I)</sup> (макс: 1,492)	99,99	γ	0,909	0,01
Стронций-90 ( <sup>90</sup> Sr) равновесии с Иттрием-90 ( <sup>90</sup> Y)	28,74 (4) лет ( <sup>90</sup> Y: 64,1 (8) ч)	β <sup>-</sup>	0,196 <sup>(I)</sup> (макс: 0,546)	100			
Иттрий-90 ( <sup>90</sup> Y)	64,10 (8) ч	β <sup>-</sup>	0,934 <sup>(I)</sup> (макс: 2,280)	100			
Молибден-99 ( <sup>99</sup> Mo) равновесии с Технецием-99m ( <sup>99m</sup> Tc)	65,94 (1) ч ( <sup>99m</sup> Tc: 6,01 (1) ч)	β <sup>-</sup>	0,133 <sup>(I)</sup> 0,290 <sup>(I)</sup> 0,443 <sup>(I)</sup>	16,4 1,1 82,4	X γ	0,018-0,021 0,041 0,141 0,181 0,366 0,740 0,778	3,6 1,1 4,5 6 1,2 12,1 4,3
Технеций-99m ( <sup>99m</sup> Tc)	6,01 (1) ч	се e <sub>A</sub> се	0,002 0,015 0,120 0,137-0,140	74 2,1 9,4 1,3	X γ	0,018-0,021 0,141	7,3 89,1

(I) Имеется в виду β спектр.

(II) Максимальная вероятность эмиссии, относящейся с суммарной аннигиляции в источнике на 100 распадов.

(МэВ)- Мега электрон-вольт

Технеций-99 ( <sup>99</sup> Tc)	2,11 × 10 <sup>5</sup> лет	β <sup>-</sup>	0,085 <sup>(I)</sup> (макс: 0,294)	100			
Рутений-103 ( <sup>103</sup> Ru) равновесии с Родием-103m ( <sup>103m</sup> Rh)	39,26 (2) сутка	e <sub>A</sub> +ce	0,017	12	X	0,020-0,023	9,0
		ce	0,030-0,039	88,3	γ	0,497 0,610	91 5,8
	( <sup>103m</sup> Rh: 56,114 (20) мин	β <sup>-</sup>	0,031 <sup>(I)</sup> 0,064 <sup>(I)</sup>	6,6 92,2			
Индий-110 ( <sup>110</sup> In)	4,9 (1) ч	e <sub>A</sub>	0,019	13,4	X	0,023-0,026	70,5
					γ	0,642 0,658 0,885 0,938 0,997	25,9 98,3 92,9 68,4 10,5
Индий-110m ( <sup>110</sup> In)	69,1 (5) мин	e <sub>A</sub>	0,019	5,3	X	0,023-0,026	27,8
		β <sup>+</sup>	1,015 <sup>(I)</sup>	61	γ	0,511 0,658 2,129	123,4 <sup>(II)</sup> 97,8 2,1
Индий-111 ( <sup>111</sup> In)	2,8047 (5) сутки	e <sub>A</sub>	0,019	15,6	X	0,003 0,023-0,026	6,9 82,3
		ce	0,145 0,167-0,171 0,219 0,241-0,245	7,8 1,3 4,9 1,0	γ	0,171 0,245	90,2 94,0
Индий-114m ( <sup>114m</sup> In) равновесии с Индием -114 ( <sup>114</sup> In)	49,51 (1) сутки	ce	0,162 0,186-0,190	40 40	X	0,023-0,027	36,3
	( <sup>114</sup> In: 71,9 (1) с	β <sup>-</sup>	0,777 <sup>(I)</sup> (макс: 1,985)	95	γ	0,190 0,558 0,725	15,6 3,2 3,2
Теллур-121m ( <sup>121m</sup> Te) равновесии с Теллуrom-121 ( <sup>121</sup> Te)	154,0 (7) сутки	e <sub>A</sub>	0,003 0,022-0,023	88,0 7,4	X	0,026-0,031	50,5
	( <sup>121</sup> Te: 19,16 (5) сутки)	ce	0,050 0,077 0,180	33,2 40,0 6,1	γ	0,212 1,102	81,4 2,5
Теллур-121 ( <sup>121</sup> Te)	19,16 (5) сутки	e <sub>A</sub>	0,022	11,6	X	0,026-0,030	75,6
					γ	0,470 0,508 0,573	1,4 17,7 80,3
Йод-123 ( <sup>123</sup> I)	13,27 (8) ч	e <sub>A</sub>	0,023	12,3	X	0,004 0,027-0,031	9,3 86,6
		ce	0,127 0,154 0,158	13,6 1,8 0,4	γ	0,159 0,346 0,440 0,505 0,529 0,538	83,3 0,1 0,4 0,3 1,4 0,4
Йод-125 ( <sup>125</sup> I)	59,402 (14) сутки	e <sub>A</sub> +ce	0,004 0,023-0,035	80 33	X	0,004 0,027 0,031	15,5 114 26
					γ	0,035	6,7
Йод-126 ( <sup>126</sup> I)	13,11 (5) сутки	e <sub>A</sub>	0,023	6	X	0,027-0,031	42,2
		ce	0,354 0,634	0,5 0,1	γ	0,388 0,491 0,511	34 2,9 2,3 <sup>(III)</sup>
		β <sup>-</sup>	0,109 <sup>(I)</sup> 0,290 <sup>(I)</sup> 0,459 <sup>(I)</sup>	3,6 32,1 8,0		0,666 0,754 0,880 1,420	33 4,2 0,8 0,3
		β <sup>+</sup>	0,530 <sup>(I)</sup>	1			
Йод-131 ( <sup>131</sup> I)	8,02070 (11) сутки	ce	0,46 0,330	3,5 1,6	X	0,029-0,030	3,9
		β <sup>-</sup>	0,069 <sup>(I)</sup> 0,097 <sup>(I)</sup> 0,192 <sup>(I)</sup>	2,1 7,3 89,9	γ	0,080 0,284 0,365 0,637 0,723	2,6 6,1 81,7 7,2 1,8

(I) Имеется в виду β спектр.

(II) Максимальная вероятность эмиссии, относящейся с суммарной аннигиляции в источнике на 100 распадов.

(МэВ)- Мега электрон-вольт

Ксенон-131m ( <sup>131m</sup> Xe)	11,84 (7) сутка	e <sub>A</sub>	0,025	6,8	X	0,004	8,3
		се	0,129	61		0,030	44,0
			0,159	28,5		0,034	10,2
			0,163	8,3	γ	0,164	2,0
Йод-133 ( <sup>133</sup> I) (до радиоактивного Ксенона-133)	20,8 (1) ч	β <sup>-</sup>	0,140 <sup>(I)</sup>	3,8	γ	0,530	87
			0,162 <sup>(I)</sup>	3,2		0,875	4,5
			0,299 <sup>(I)</sup>	4,2		1,298	2,4
			0,441 <sup>(I)</sup>	83			
Ксенон-133 ( <sup>133</sup> Xe)	5,243 (1) сутка	e <sub>A</sub>	0,026	5,8	X	0,004	6,3
		се	0,045	55,1		0,031	40,3
			0,075-0,080	9,9		0,035	9,4
		β <sup>-</sup>	0,101 <sup>(I)</sup>	99,0	γ	0,080	38,3
Ксенон-133m ( <sup>133m</sup> Xe) (до радиоактивного Ксенона-133)	2,19 (1) сутка	e <sub>A</sub>	0,025	7	X	0,004	7,8
		се	0,199	64,0		0,030	45,9
			0,228	20,7		0,034	10,6
			0,232	4,6	γ	0,233	10,0
Йод-135 ( <sup>135</sup> I) (до радиоактивного Ксенона-135)	6,57 (2) ч	β <sup>-</sup>	0,140 <sup>(I)</sup>	7,4	γ	0,527	13,8
			0,237 <sup>(I)</sup>	8		0,547	7,2
			0,307 <sup>(I)</sup>	8,8		0,837	6,7
			0,352 <sup>(I)</sup>	21,9		1,039	8,0
			0,399 <sup>(I)</sup>	8		1,132	22,7
			0,444 <sup>(I)</sup>	7,5		1,260	28,9
			0,529 <sup>(I)</sup>	23,8		1,458	8,7
						1,678	9,6
						1,791	7,8
Ксенон-135 ( <sup>135</sup> Xe)	9,14 (2) ч	се	0,214	5,5	X	0,031-0,035	5,0
		β <sup>-</sup>	0,171	3,1	γ	0,250	90,2
			0,308	96,0		0,608	2,9
Цезий-137 ( <sup>137</sup> Cs) в равновесии с Барием-137m ( <sup>137m</sup> Ba)	30,04 (3) лет	e <sub>A</sub>	0,026	0,8	X	0,005	1
		се	0,624	8,0		0,032-0,036	7
			0,656	1,4	γ	0,662	85,1
		β <sup>-</sup>	0,174 <sup>(I)</sup>	94,4			
Иттербий-175 ( <sup>175</sup> Yb)	4,185 (1) сутки		0,416 <sup>(I)</sup>	5,6			
		e <sub>A</sub>	0,00602	6,34	X	0,0530-0,541	5,90
		се	0,05049	7,42			
			0,1029	1,76	γ	0,1138	3,87
		β <sup>-</sup>	0,0190	20,4		0,2825	6,13
			0,1024	6,7		0,3963	13,2
Лютеций-177m ( <sup>177m</sup> Lu)	160,44 (6) сутки	e <sub>A</sub>	0,00618	129,8	X	0,0079	45,6
		се	0,04001	33,6		0,0546-0,0649	115,2
			0,0476	18,2	γ	0,2285	37,1
			0,06315	23,9		0,2818	14,2
			0,08793	16,1		0,3277	18,1
			0,1017	23,9		0,3785	29,9
		β <sup>-</sup>	0,04082 <sup>(I)</sup>	78,6		0,4137	17,5
						0,4185	21,3
Лютеций-177 ( <sup>177</sup> Lu)	6,647 (4) сутки	e <sub>A</sub>	4,3-11,2	8,8	X	0,007-0,011	3,2
		β <sup>-</sup>	0,0477	11,6		0,054-0,056	4,4
			0,1117	9,1	γ	0,1129	6,2
			0,1494	79,3		0,2084	10,4
Таллий-200 ( <sup>200</sup> Tl)	26,1 (1) ч	се	0,285	3,4	X	0,010	32,0
			0,353	1,4		0,069-0,071	63,3
		β <sup>+</sup>	0,495 <sup>(I)</sup>	0,3		0,08	17,5
					γ	0,368	87,2
						0,579	13,8
						0,828	10,8
						1,206	29,9
						1,226	3,4
						1,274	3,3
						1,363	3,4
						1,515	4,0

(I) Имеется в виду β спектр.

(II) Максимальная вероятность эмиссии, относящейся с суммарной аннигиляции в источнике на 100 распадов.

(МэВ)- Мега электрон-вольт



Свинец-201 ( <sup>201</sup> Pb) (до радиоактивного Таллия-201)	9,33 (3) ч	α	0,055	3	X	0,070-0,073 0,083	69 19	
		α	0,246	8,5	γ	0,331	79	
			0,276	2		0,361	9,9	
			0,316	2,3		0,406	2,0	
						0,585	3,6	
						0,692	4,3	
						0,767	3,2	
						0,826	2,4	
						0,908	5,7	
						0,946	7,9	
1,099	1,8							
1,277	1,6							
Таллий-201 ( <sup>201</sup> Tl)	72,912 (17) ч	α	0,016-0,017	17,7	X	0,010	46,0	
			0,027-0,029	4,1	γ	0,069-0,071	73,7	
			0,052	7,2		0,080	20,4	
			0,084	15,4		0,135	2,6	
			0,153	2,6				0,167
Таллий-202 ( <sup>202</sup> Tl)	12,23 (2) сутки	α	0,054	2,8	X	0,010	31,0	
			α	0,357	2,4	γ	0,069-0,071	61,6
							0,080	17,1
							0,440	91,4
Свиней-203 ( <sup>203</sup> Pb)	51,873 (9) ч	α	0,055	3,0	X	0,010	37,0	
			α	0,194	13,3	γ	0,071-0,073	69,6
							0,083	19,4
							0,279	80,8
					0,401	3,4		

(I) Имеется в виду β спектр.

(II) Максимальная вероятность эмиссии, относящейся с суммарной аннигиляции в источнике на 100 распадов.

(МэВ)- Мега электрон-вольт



## 5.9. ПОЛИМОРФИЗМ

5.9. Полиморфизм.....	2349
-----------------------	------



## 5.9. ПОЛИМОРФИЗМ

Полиморфизм (или кристаллический полиморфизм) является феноменом, связанным с твердым состоянием веществ, и представляет собой способность вещества в твердом состоянии существовать при одном и том же химическом составе в различных кристаллических формах. Вещества, существующие в некристаллической твердой форме, называются аморфными.

Если данный феномен наблюдается для химического элемента (например, серы), вместо термина «полиморфизм» используется термин «аллотропия».

Для описания сольватов (включая гидраты), содержащих растворитель в кристаллической решетке в стехиометрических пропорциях, используется термин «псевдополиморфизм»; также этот термин может использоваться для описания веществ, в кристаллической решетке которых растворитель включен в различных пропорциях. Однако, термин «псевдополиморфизм» является неоднозначным, так как используется для описания разных состояний. В связи с чем, рекомендуется использовать только термины «сольваты» и «гидраты».

Если в фармакопейной статье имеется указание о наличии у вещества полиморфизма, это может означать истинный кристаллический полиморфизм, возможность образования сольватов, аллотропию или наличие аморфной формы.

Идентичность химического состава предполагает, что все кристаллические и аморфные формы обладают одинаковым химическим поведением в растворе или расплаве, при этом в твердом состоянии их физико-химические и физические параметры (растворимость, прочность, прессуемость, плотность, температура плавления и т. д.), и соответственно, их активность и биодоступность, могут различаться.

При наличии у вещества полиморфизма, наиболее термодинамически устойчивой формой является форма, у которой свободная энтальпия является наименьшей при данных температуре и давлении. Считается, что другие полиморфные формы находятся в метастабильном состоянии. При нормальных температуре и давлении метастабильная форма может оставаться неизменной или может перейти в термодинамически более стабильную форму.

Если существует несколько кристаллических форм, одна из них при данных температуре и давлении является термодинамически более стабильной. Определенная кристаллическая форма может состоять из фазы, которая достигает равновесия с другими твердыми фазами, жидкими и газовыми фазами.

Если каждая кристаллическая форма является более стабильной в пределах определенного температурного

диапазона, переход одной формы в другую является обратимым и называется энантиотропным. Переход из одной фазы в другую представляет собой достижение равновесия, и поэтому, при постоянном определенном давлении это состояние характеризуется температурой перехода. В случае, когда только одна из полиморфных форм является стабильной на всем диапазоне температур, изменение будет необратимым или монотропным.

При различных условиях кристаллизации (температура, давление, растворитель, концентрация, скорость кристаллизации, протекание процесса кристаллизации, наличие и концентрация примесей и т. д.) могут образовываться различные кристаллические формы или сольваты.

Для изучения полиморфизма могут быть использованы различные методы:

- Метод дифракции рентгеновского излучения на порошке (2.9.33),
- Метод дифракции рентгеновского излучения на отдельных кристаллах,
- Термический анализ (2.2.34) (дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрия, термическая микроскопия),
- Микрокалориметрия,
- Определение абсорбционной влаги,
- Оптическая и электронная микроскопия,
- Ядерно-магнитный резонанс веществ в твердом состоянии,
- Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24),
- Романовская спектрометрия (2.2.48),
- Определение растворимости и скорости собственного растворения,
- Измерение плотности.

Эти методы часто дополняют друг друга, и необходимо использовать несколько методов одновременно.

Фазовые диаграммы давление/температура и энергия/температура, полученные на основании экспериментальных данных, представляют собой информативные инструменты для полного понимания термодинамических взаимоотношений (энантиотропизм, монотропизм) и термодинамической стабильности определенных модификаций полиморфного вещества.

Для изучения сольватов рекомендуется использовать методы дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрии в комбинации с определением растворимости, скорости собственного растворения и дифракции рентгеновского излучения.

У гидратов с целью демонстрации зон относительной стабильности определяются изотермы сорбции/десорбции.

В целом, гидраты обладают меньшей растворимостью в воде, чем ангидридные формы, также как и сольваты, меньшей растворимостью в растворителе, чем несольватированные формы.



## **5.10. КОНТРОЛЬ ПРИМЕСЕЙ В СУБСТАНЦИЯХ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения .....	2353
--	------





## 5.10. КОНТРОЛЬ ПРИМЕСЕЙ В СУБСТАНЦИЯХ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

### ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.

**Возможная примесь** – примесь, которая теоретически может образовываться в процессе производства или хранения. Она может присутствовать или не присутствовать в веществе. Если известно, что возможная примесь может быть обнаружена с помощью методик, приведенных в фармакопейной статье, но, как правило, она не присутствует в веществах, используемых в лекарственных препаратах, зарегистрированных уполномоченными компетентными органами государств-участников Конвенции, она будет включена в раздел «Примеси» под заголовком «Другие определяемые примеси» для информации.

**Другие обнаруживаемые примеси** – возможные примеси с известной структурой, которые могут быть обнаружены с помощью методики, описанной в частной фармакопейной статье, но, как правило, не содержащиеся в количествах выше предела идентификации в веществе, используемом в лекарственных препаратах, зарегистрированных уполномоченными компетентными органами государств-участников Конвенции. Они представляют собой неконтролируемые примеси, и их содержание нормируется с помощью общих критериев приемлемости.

**Идентифицированная примесь** – примесь, структура которой была определена.

**Квалификация** – процесс получения и оценки данных с целью определения биологической безопасности отдельной примеси или определенного профиля примесей при содержании их выше уровня квалификации.

**Неидентифицированная примесь** – примесь, структура которой не была определена, и определяется исключительно по качественным аналитическим параметрам (например, относительное время удерживания).

**Неспецифицированная примесь** – примесь, содержание которой нормируется общими критериями приемлемости и не указывается в статье отдельно с отдельными нормами содержания.

**Номинальная концентрация** – концентрация, рассчитанная на основе концентрации стандартного образца с учетом указанного поправочного коэффициента.

**Порог идентификации** – предел содержания примеси, при превышении которого примесь должна быть идентифицирована.

**Порог регистрации** – уровень содержания, при превышении которого примесь должна быть зарегистрирована. Синоним: уровень регистрации (reporting level).

**Предел исключения** – в хроматографических методах, номинальное содержание на уровне или ниже, при котором пики/сигналы не принимаются во внимание при расчете суммы примесей. Численные значения предела

игнорирования и предела регистрации примесей, как правило, совпадают.

**Предел квалификации** – уровень содержания, при которой примесь подлежит квалификации.

**Примесь** – любой компонент вещества для фармацевтического применения, не являющийся химической молекулой, определенной как это вещество.

**Родственные примеси (вещества)** – молекулярные вещества желаемого продукта, образующиеся во время производства и (или) хранения, обладающие активностью и не имеющие негативного влияния на безопасность и эффективность лекарственного препарата. Такие вещества обладают свойствами, сопоставимыми с желаемым продуктом, и не рассматриваются в качестве примесей.

**Специфицированный примесь** – примесь, указываемая в фармакопейной статье отдельно и с отдельными нормами содержания. Контролируемая примесь может быть идентифицированной или неидентифицированной.

### ВВЕДЕНИЕ

Частные статьи Фармакопеи на субстанции для фармацевтического использования разработаны с целью обеспечения их приемлемого качества для потребителей. Роль Фармакопеи в защите общественного здоровья заключается в адекватном контроле примесей, регламентируемом частными фармакопейными статьями. Требования к качеству определяют с учетом научного прогресса, технической обеспеченности и регуляторных.

Требования, касающиеся примесей, даются в частных статьях и в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, которые дополняют друг друга: частные статьи определяют критерии приемлемости для примесей, а общая статья указывает на необходимость квалификации, идентификации и описания любых органических примесей, которые присутствуют в активных субстанциях (фармацевтических субстанциях).

Пределы для учитывания, идентификации и квалификации, содержащиеся в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, применяются ко всем родственным примесям. Однако если частная статья не содержит испытания по количественному определению сопутствующих примесей, любые новые примеси, присутствующие выше установленных пределов, могут быть не выявлены, так как тест не позволяет их определять.

Требования раздела «Родственные примеси» общей статьи *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*, особенно касающиеся предельного содержания примесей, не применяются к вспомогательным веществам; также эти требования не распространяются на: биологические и биотехнологические продукты; пептиды; олигонуклеотиды; радиофармацевтические препараты; продукты ферментации и полученные из них полусинтетические продукты; лекарственные средства растительного происхождения и неочищенные продукты животного и растительного происхождения. Несмотря на неприменимость норм предельного содержания примесей, установленных в общей статье, общая концепция описания, идентификации (где возможно) и квалификации примесей для этих продуктов также приемлема.

**Основания для внесения уточнений в частные статьи Государственной фармакопеи.**

Частные статьи Государственной фармакопеи разработаны для субстанций, которые входят в состав лекарственных средств, зарегистрированных компетентным уполномоченным органом Республики Узбекистан,

поэтому эти статьи не обязательно охватывают все субстанции для фармацевтического использования, представленные на мировом рынке.

Требования к содержанию органических и неорганических примесей в субстанциях, описанных в фармакопее и оцененных уполномоченными компетентными органами, устанавливаются с учетом безопасности максимально разрешенного количества (при максимальной суточной дозе), и пересматриваются только при наличии новых данных о безопасности, позволяющих установить менее жесткие нормы.

Фармакопейные статьи Государственной Фармакопеи на субстанции для фармацевтического применения разрабатываются с уполномоченными компетентными органами; им также помогают производители веществ и/или фармацевтические производители, использующие данные субстанции.

#### **Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения**

Качество в отношении примесей определяется набором испытаний, приводящихся в фармакопейной статье. Эти испытания предназначены для определения органических и неорганических примесей, которые с учетом источников происхождения могут присутствовать в фармацевтических субстанциях, содержащихся в зарегистрированных лекарственных препаратах.

Контроль остаточных растворителей предусматривается в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования* (2034) и статье 5.4. *Остаточные органические растворители*. Сертификат пригодности частной статьи Фармакопеи для субстанции, полученной определенным способом, указывает контролируемые остаточные растворители, установленные критерии приемлемости и валидированный метод контроля в случае, если он отличен от описанного в общей статье 2.4.24. *Идентификация и контроль остаточных растворителей*.

Фармакопейные статьи на органические вещества, как правило, содержат подраздел под названием «Родственные примеси», в котором описываются соответствующие органические примеси. Это испытание может быть дополнено отдельными специфическими испытаниями, если общее испытание не обеспечивает проведение контроля определенной примеси или если существуют определенные причины (например, для обеспечения безопасности продукта) для проведения отдельного испытания.

Если в частной статье отсутствует испытание «Родственные примеси» (или эквивалентное испытание), то использующая субстанцию организация должна, тем не менее, гарантировать, что обеспечивается соответствующий контроль органических примесей. При обнаружении органических примесей выше предела идентификации они должны быть идентифицированы (если это возможно), и, при их обнаружении выше предела квалификации, квалифицированы (если это не установлено ранее) (см. также «Рекомендации по использованию частных статей на активные субстанции»).

Если фармакопейная статья содержит требования к веществам с различными профилями примесей, в нее может быть включено одно испытание на родственные примеси, обеспечивающее контроль всех примесей, указанных в разделе «Примеси», или может быть необходимо проведение нескольких испытаний для контроля всех известных профилей примесей. Соответствие установленным требованиям может быть определено

путем выполнения только испытаний, относящихся к известному профилю примесей в веществе с определенным источником происхождения.

Инструкция по контролю примесей могут быть включены в раздел «Производство» фармакопейной статьи, например, о том, что одна аналитическая методика, пригодная для контроля определенной примеси, должна быть выполнена только производителем, так как методика технически слишком сложна для общего применения или не может быть выполнена на готовом лекарственном веществе и/или, когда валидация производственного процесса (включая стадии очистки) обеспечит достаточный контроль примесей.

#### **Раздел «Примеси» в фармакопейных статьях на активные субстанции**

Раздел частной статьи «Примеси» включает примеси (с указанием структурной формулы и химического названия, если это возможно) обычно органического происхождения, обнаруживаемые в испытании, описанном в частной статье. Раздел основан на информации, доступной на время разработки или пересмотра частной статьи, и не обязательно является исчерпывающим. Раздел включает специфицированные и, где это указано, другие обнаруживаемые примеси.

*Специфицированные примеси* имеют критерии приемлемости, не превышающие таковых утвержденных компетентным уполномоченным органом.

*Другие обнаруживаемые примеси* – потенциальные примеси с определенной структурой, но с недоказанным обычным содержанием выше предела идентификации в субстанциях, используемых при изготовлении лекарственных средств. В разделе «Примеси» они приводятся для информации.

Если любые другие примеси, отличные от специфицированных, обнаруживаются в активной субстанции, ответственность за проверку предположения о необходимости идентификации/квалификации примесей в зависимости от их содержания, природы, максимально допустимой суточной дозы и соответствующих предельных значений идентификации/квалификации в соответствии с разделом «Родственные примеси» общей статьи *Субстанции для фармацевтического использования* (2034) несет использующая эту субстанцию организация.

#### **Интерпретация испытаний на родственные примеси (вещества) в фармакопейных статьях на активные субстанции**

Частная фармакопейная статья на субстанции для фармацевтического применения должна быть прочитана и интерпретирована ориентируясь на общую фармакопейную статью *Субстанции для фармацевтического применения* (2034).

Если общий критерий приемлемости для примесей («любая другая примесь», «другие примеси», «любая примесь») эквивалентен номинальному значению, которое выше, чем установленный предел идентификации (см. общую фармакопейную статью *Субстанции для фармацевтического применения* (2034), этот критерий относится только к контролируемым примесям, указанным в разделе «Примеси». Необходимость идентификации (если возможно), регистрации, включения в спецификацию и контроля других примесей, которые могут присутствовать в веществе, должна определяться в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи. В ответственность потребителя вещества входит определение

валидности норм содержания для примесей, не указанных в разделе «Примеси» и примесей, которые в этом разделе описываются как «другие обнаруживаемые примеси».

Нормы содержания родственных примесей (веществ) представлены в существующих фармакопейных статьях разными способами; в качестве помощи по интерпретации общих критериев приемлемости и их взаимосвязи с разделом «Примеси» фармакопейной статьи может быть использовано древо решений (Рис. 5.10.-1).

Общие критерии приемлемости для «других» примесей выражаются в фармакопейных статьях различными способами: «любая другая примесь», «другие примеси», «любая примесь», «любое пятно», «любая полоса» и т. д. Общие критерии приемлемости могут применяться только к определенным контролируемым примесям или к неконтролируемым и определенным контролируемым примесям, в зависимости от природы активного вещества и применяемого предела идентификации. Учитывая незаконченность редакторской адаптации уже опубликованных фармакопейных статей по использованию однозначной терминологии, для определения применимых критериев приемлемости может быть использовано древо решений (Рис. 5.10.-1)

#### **Рекомендации пользователям фармакопейных статей на активные субстанции**

Фармакопейные статьи содержат спецификации по приемлемому качеству веществ с профилями примесей, соответствующих тем, которые учитывались при разработке и/или пересмотре статей. В обязанности потребителей веществ входит проверка наличия в фармакопейной статье адекватного контроля примесей в веществе для фармацевтического применения из определенного источника, в частности, путем использования процедуры сертификации пригодности фармакопейных статей Государственной Фармакопеи.

Фармакопейная статья, содержащая количественную аналитическую методику определения сопутствующих примесей (веществ) (например, с помощью жидкостной хроматографии, газовой хроматографии и капиллярного электрофореза), обеспечивает адекватный контроль примесей в субстанции из определенного источника, если примесь, присутствующая в количествах выше предела идентификации, описана в разделе «Примеси».

Если субстанции содержит примеси, не указанные в разделе «Примеси», следует подтвердить, что эти примеси могут быть обнаружены с помощью методик, описанных в статье; в противном случае, должна быть разработана новая методика и сделан запрос на пересмотр фармакопейной статьи. В зависимости от найденного содержания и предложенных предельных значений необходимо рассмотреть вопрос об идентификации и/или квалификации этих примесей.

Если испытание «Родственные примеси» применимо для различных профилей примесей, то в сертификате анализа необходимо указывать только примеси с известным профилем для данного способа получения субстанции, за исключением случаев, когда производитель лекарственных средств использует активные субстанции с различными профилями примесей.

#### **Идентификация примесей (корреляция пиков)**

Если в фармакопейной статье указаны отдельные нормы содержания примеси, часто необходимо определить подходы по ее идентификации, например, путем использования стандартного образца, репрезентативной хроматограммы или относительного времени удерживания. Организации, использующие субстанции для производства лекарственных средств может принять решение о необходимости идентификации примесей, для которых способы идентификации в фармакопейной статье отсутствуют, например, проверить пригодность спецификации для профиля определенной примеси в сравнении с разделом «Примеси». Государственная Фармакопея не предоставляет стандартные образцы, репрезентативные хроматограммы или информацию об относительных временах удерживания для этих целей, если это не указано в фармакопейной статье. В этих случаях пользователям следует применять для идентификации доступные научные методы.

#### **Новые примеси/Контролируемые примеси свыше предела контроля**

Если новый производственный процесс или изменения в ранее использованном процессе приводят к появлению в веществе новой примеси, необходимо применить требования общей фармакопейной статьи *Субстанции для фармацевтического применения (2034)* в отношении идентификации и квалификации и проверить пригодность частной фармакопейной статьи для контроля этой примеси. Сертификат пригодности является средством подтверждения для вещества из определенного источника, что новые примеси адекватно контролируются, или сертификат содержит методику контроля с определенными нормами содержания. В последнем случае будет инициирован пересмотр частной фармакопейной статьи.

Если новый производственный процесс или изменения в ранее использованном процессе приводят к повышению содержания в специфицированной примеси выше заданного предела, необходимо применить требования общей фармакопейной статьи *Субстанции для фармацевтического применения (2034)* в отношении квалификации.

#### **Способы выражения критериев приемлемости**

Критерии приемлемости по содержанию сопутствующих примесей в частных статьях выражаются либо в виде сравнения площадей пиков (сравнительные испытания), либо в виде числовых значений.

#### **Хроматографические методики**

Общий раздел 2.2.46. *Хроматографические методы разделения* описывает различные аспекты контроля примесей.

Информация о коммерческих названиях хроматографических колонок и других реактивах и оборудовании, пригодность которых была установлена в ходе разработки фармакопейной статьи, приводится на сайте EDQM ([www.phEur.org](http://www.phEur.org)), если это считается полезным.



\*требования данного раздела применяются к действующим веществам, за исключением биологических и биотехнологических продуктов, олигонуклеотидов, радиофармацевтических препаратов; продуктов ферментации и полусинтетических продуктов, полученных из них; исходных материалов животного и растительного происхождения, лекарственных средств растительного происхождения.

**\*\*Применяются положения раздела «Родственные примеси» фармакопейной статьи *Вещества для фармацевтического применения (2034)*.**

- отдельные нормы содержания должны быть определены для любой примеси, которая может содержаться в веществе в количестве выше предела идентификации;
- любая примесь с нормами содержания выше предела идентификации должна быть идентифицирована, если это возможно.
- любая примесь с нормами содержания выше предела квалификации должна быть оценена.

Рисунок 5.10.-1. – *Схема принятия решений для интерпретации общих критериев приемлемости для «других примесей» в фармакопейных статьях.*



## **5.11. РАЗДЕЛ «ОПИСАНИЕ» В ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЬЯХ**

5.11. Раздел «описание» в фармакопейных статьях.....	2361
--	------





## 5.11. РАЗДЕЛ «ОПИСАНИЕ» В ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЬЯХ

В разделе «Общие сведения» указано, что сведения, включенные в раздел фармакопейной статьи «Описание», не рассматриваются в качестве прямых указаний и требований. Для информации пользователей в данном разделе приводятся методы, рекомендуемые авторам проектов фармакопейных статей для установления сведений в отношении гигроскопичности, кристалличности и растворимости.

### ГИГРОСКОПИЧНОСТЬ

Эта методика должна применяться для субстанции, которое соответствует требованиям фармакопейной статьи, установленных для испытаний на потерю в массе при высушивании или по содержанию воды. Данная методика скорее позволяет приблизительно оценить степень гигроскопичности, чем провести ее точное определение.

Для выполнения испытания используется стеклянный сосуд для взвешивания с внешним диаметром 50 мм и высотой 15 мм. Взвешивают сосуд вместе с пробкой ( $m_1$ ). В сосуд помещается количество вещества, указанное в испытании на потерю в массе при высушивании или определении воды, и взвешивается ( $m_2$ ). Сосуд без крышки при температуре 25 °C помещается в эксикатор, содержащий насыщенный раствор аммония хлорида или аммония сульфата. Или сосуд может быть помещен в климатическую камеру с параметрами: температура (25 ± 1) °C и (80 ± 2) % относительной влажности. Сосуд выдерживают в этих условиях в течение 24 часов. Затем сосуд закрывают пробкой и взвешивают ( $m_3$ ).

Рассчитывают % увеличения массы по формуле:

$$\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100$$

Полученные результаты интерпретируют следующим образом:

- *расплывающаяся*: для образования жидкости абсорбируется достаточное количество воды,
- *очень гигроскопичная*: масса увеличилась на 15 % и более,
- *гигроскопичная*: масса увеличилась на 2 % и более, но менее чем на 15 %,
- *мало гигроскопичная*: масса увеличилась на 0,2 % и более, но менее чем на 2 %.

Данная методика используется для определения кристаллического или аморфного состояния вещества.

Несколько частиц испытуемого вещества помещается на чистое предметное стекло в каплю минерального масла и исследуется с помощью поляризационного микроскопа. Кристаллические частицы обладают двойным лучепреломлением и свойством изменять направление оптических плоскостей при вращении столика микроскопа.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Для этого испытания требуется до 111 мг вещества (для каждого растворителя) и до 30 мл каждого растворителя.

#### Процедура растворения

Пробирку интенсивно встряхивают в течение 1 минуты и на 15 минут помещают в термостатирующее устройство, поддерживающее температуру (25,0 ± 0,5) °C. Если вещество не растворяется полностью, пробирку повторно встряхивают в течение 1 мин и помещают в термостатирующее устройство на 15 мин.

#### Методика

В пробирке с крышкой (16 мм внутренний диаметр, длина 160 мм) взвешивают 100 мг хорошо измельченного вещества (90) (2.9.12), в пробирку прибавляют 0,1 мл растворителя и растворяют вещество в соответствии с Процедурой растворения. Если вещество растворилось полностью, оно является *очень легко растворимым*.

Если вещество неполностью растворилось, прибавляют 0,9 мл растворителя и растворяют вещество в соответствии с Процедурой растворения. Если вещество растворяется полностью, оно является *легко растворимым*.

Если вещество неполностью растворилось, прибавляют 2,0 мл растворителя и растворяют вещество в соответствии с Процедурой растворения. Если вещество растворяется полностью, оно является *растворимым*.

Если вещество неполностью растворилось, прибавляют 7,0 мл растворителя и растворяют вещество в соответствии с Процедурой растворения. Если вещество растворяется полностью, оно является *умеренно растворимым*.

Если вещество неполностью растворилось, взвешивают 10 мг хорошо измельченного порошка (90) (2.9.12) в пробирке с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и растворяют вещество в соответствии с Процедурой растворения. Если вещество растворяется полностью, оно является *мало растворимым*.

Если вещество неполностью растворилось, взвешивают 1 мг хорошо измельченного порошка (90) (2.9.12) в пробирке с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и растворяют вещество в соответствии с Процедурой растворения. Если вещество растворяется полностью, оно является *очень мало растворимым*.



## 5.12. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

5.12. Стандартные образцы .....	2365	дистрибьюция европейских фармакопейных	
1. Введение .....	2365	стандартных образцов.....	2368
2. Терминология .....	2365	6. Программа повторного контроля стандартов	
3. Использование стандартных образцов .....	2365	европейской фармакопеи .....	2369
4. Создание стандартных образцов .....	2366		
5. Производство, маркировка, хранение и			



## 5.12. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Данный раздел публикуется для информации

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Термин «стандартный образец», применяемый в настоящем разделе, является общим термином, включающим стандартные вещества, стандартные препараты и стандартные спектры.

Стандартные образцы часто необходимы для обеспечения надлежащего контроля лекарственных средств и их компонентов.

Стандартные образцы устанавливаются с использованием предназначенных для этого процедур, и их пригодность в течение времени проверяется согласно заранее определенной программе. Указание о необходимости использования стандартного образца является неотъемлемой частью фармакопейной статьи или спецификации производителя. Ссылка на стандартный образец Европейской Фармакопеи в фармакопейной статье или общих разделах означает, что только этот образец должен использоваться в спорных случаях или сомнениях.

### 2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.

**Заявление о валидности серии (Batch Validity Statement – BVS).** Процедура, дающая высокую степень уверенности в том, что заявленный процесс, метод или система будет последовательно приводить к результатам, отвечающим заранее установленным критериям приемлемости.

**Первичный (Основной) стандарт (Primary standard).** Стандарт установлен или широко признан как имеющий наивысшие метрологические качества и чьи свойства приняты без ссылок к другим стандартам того же свойства или количества в заданном контексте. Это определение не распространяется на международные стандарты.

**Международный стандарт (International standard).** Основной стандарт, предоставленный для того, чтобы результаты биологических или иммунологических процедур анализа были одинаково выражены во всем мире. Значение присваивается в международных единицах (IU) или другой подходящей единице. Всемирная организация здравоохранения (WHO) произвольно назначает единицу измерения первому международному стандарту на основе международного межлабораторного исследования. Сравнивая их с прежними стандартами, при необходимости, действия проводятся в международных единицах, как замена международным стандартам.

**Вторичный стандарт (Secondary standard).** Стандарт, свойства которого устанавливаются путем срав-

**Стандартный образец Европейской Фармакопеи (European Pharmacopoeia reference standard).** Стандартный образец, утвержденный и одобренный Европейской Фармакопейной Комиссией.

**Фармакопейный стандартный образец Европейской Фармакопеи [European Pharmacopoeia chemical reference substance (CRS)].** Вещество или смесь веществ, предназначенные для использования, как указано в частной или общей статье Фармакопеи. Фармакопейные стандартные образцы – это первичные стандартные образцы. Исключение составляют фармакопейные стандартные образцы (особенно антибиотики), активность которых выражается в Международных Единицах. Такие образцы являются вторичными стандартными образцами, соизмеримыми с международными стандартными.

**Травяной стандартный образец Европейской фармакопеи [European Pharmacopoeia herbal reference standard (HRS)].** Лекарственные препараты (обычно экстракты), приготовленные на основе лекарственного растительного сырья или предназначенные для использования, как указано в статье Фармакопеи лекарственного растительного сырья или в общем разделе Европейской фармакопеи. Если не указано другое, травяные стандартные образцы (HRS) определяются как первичные.

**Биологический стандартный препарат Европейской Фармакопеи [European Pharmacopoeia biological reference preparation (BRP)].** Вещество или смесь веществ, предназначенные для использования в соответствии с указаниями фармакопейной статьи или общих разделов Европейской Фармакопеи. Биологические стандартные препараты могут являться вторичными стандартными образцами, откалиброванными в Международных Единицах или первичными стандартными образцами, которые могут быть обозначены в Европейской Фармакопейной Единице (Ph.Eur.U). Здесь также можно использовать другие определенные единицы измерения, такие как титр вируса или число бактерий.

**Стандартный материал [Reference material (RM)].** Материал или вещество, одно или более свойств которых в достаточной мере однородны и установлены, чтобы использоваться для оценки прибора, методики измерения или материалов.

**Сертифицированный стандартный материал [Certified reference material (CRM)].** Стандартный материал, сопровождаемый сертификатом качества, одно или более свойств, которого сертифицируются процедурой, устанавливающей их прослеживаемость по отношению к точному значению единицы, в которой это свойство выражается, и для которого каждое значение, указанное в сертификате, сопровождается неопределенностью с установленным уровнем достоверности.

### 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартные образцы используются для идентификации, в испытаниях на чистоту и при количественном определении фармакопейной статьи или общих разделов.

Указанные стандартные образцы фармакопеи должны соответствовать непосредственному предназначению; они не обязательно подходят для других целей. Если стандартный образец использоваться для любой другой цели, кроме той, для которой он был установлен, его пригодность для нового использования должна быть полностью продемонстрирована и когда применимо, описана в заявке на получение разрешения на продажу. Любой показатель установленный для стандартного образца и действительный для намеченного использования может не подходить для других целей.

Стандартные образцы с установленным значением содержания/активности и предназначенные для фармацевтического применения при испытании веществ по установлению количественного содержания (приведенные в общей статье *Субстанции для фармацевтического использования* (2034)) могут быть пригодными для определения содержания/активности данной субстанции в лекарственном средстве при выполнении следующих условий:

- для количественного определения применяется хроматографическая методика, описанная в фармакопейной статье на действующее вещество;
- подтверждена применимость метода к конкретному фармацевтическому препарату (отсутствие взаимодействий и других мешающих влияний) проверяется пользователем;
- все стадии предварительной подготовки испытуемого образца (например, экстракция, фильтрация) валидированы для данного лекарственного препарата.

Европейской Фармакопеей принято предоставлять стандартные образцы в достаточных количествах для немедленного использования (т. е. в количестве, необходимом для проведения испытаний, описанных в фармакопейной статье или общем разделе) после вскрытия контейнера. Использование в других условиях является ответственностью аналитика. Если неоткрытый контейнер со стандартным образцом хранится в рекомендуемых условиях, он остается пригодным для использования, пока будет распространяться эта серия стандартного образца. Информация о действующей серии стандартного образца предоставляется в базе данных стандартных образцов Европейской Фармакопеи (<http://go.edqm.eu/RS>). Не рекомендуется хранить восстановленные и разбавленные растворы стандартных образцов, пока их пригодность не была доказана пользователем.

#### **Вторичные стандарты (Secondary standards).**

Вторичный стандарт обычно устанавливается для уменьшения использования первичного стандарта и может использоваться для обычных целей контроля качества. Вторичный стандарт должен демонстрировать то же свойство или свойства, что и первичный стандарт, к которому он относится. Поэтому он должен использоваться для той же цели, что и первичный стандарт.

Международные стандарты обычно доступны в относительно ограниченных количествах и предназначены быть использованными для характеристики и калибровки вторичных стандартов; эти вторичные стандарты затем могут быть использованы в качестве рабочих стандартов.

## **4. СОЗДАНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ**

### **4-1. ПЕРВИЧНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ**

Вещество или препарат, сертифицируемые в качестве первичного стандартного образца, должны быть охарактеризованы различными аналитическими методами, подтверждающими его пригодность для использования.

Для фармацевтических субстанций и их примесей обычно применяются соответствующие части следующей программы испытаний.

Программа испытаний:

– Описание вещества (структурная характеристика) путем определения соответствующих химических параметров, таких как структурная формула, эмпирическая формула и молекулярная масса. Для этого может использоваться несколько методов, в том числе:

- спектрометрия ядерного магнитного резонанса;
- масс-спектрометрия;
- спектрофотометрия в инфракрасной области;
- элементный анализ.

– Определение чистоты.

– определение содержания родственных веществ с помощью соответствующей методики разделения и/или спектрометрического метода, где это применимо;

– определение содержания воды;

– определение содержания остаточных органических растворителей;

– определение потери в массе при высушивании, которое может в определенных случаях заменить испытание на содержание воды и остаточных органических растворителей;

– определение неорганических примесей (сульфатная зола, атомно-абсорбционная спектрометрия, спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, рентгенофлуоресцентная спектрометрия); полученные результаты не используются для определения содержания вещества, за исключением случаев, когда они могут оказать существенное влияние на это значение;

– определение чистоты независимым методом (например, количественная ядерно-магнитная резонансная спектрометрия, дифференциальная сканирующая калориметрия или титрование, где необходимо; результаты этих испытаний обычно используются для обоснования и подтверждения результатов, полученных методами разделения; они не используются для определения содержания).

Что касается биологических препаратов, то руководство по приготовлению, характеристике и установлению международных и других биологических стандартных образцов приводится в рекомендациях ВОЗ (WHO Technical Report Series).

### **4-2. ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ (ФСО) ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ**

Степень тестирования и количество лабораторий, участвующих в создании фармакопейного стандартного образца, зависят от использования стандартного образца и разработаны таким образом, чтобы обеспечить соответствующие цели.

Если межлабораторное исследование проводится во время установления, то для каждого участника предоставляется протокол и только достоверные результаты, полученные в соответствии с протоколом, используются для определения установленного содержания или в противном случае надо подтвердить пригодность.

Обычно применяются подходящие части следующей программы.

**4-2-1. Подлинность (идентификация).** Как правило, для данной цели отбирают одну из промышленных серий субстанции. Подтверждают, что данная серия соответствует требованиям монографии, на первой серии проводят полное обоснование структуры.

**4-2-2. Испытание на родственные вещества.** Стандартный образец, родственные вещества, характеризуется показателями «подлинность» и «чистота». Если стандартный образец используется для количественного определения данной вещества, предпочтительно минимальное содержание 95 %; если это достигается, то установленное значение стандартного образца не указывается и принимается за 100 %; это приближение приемлемо, так как не оказывает существенного влияния на определение вещества. Если минимальное количественное содержание не может быть получено, установленное содержание дается стандартному образцу.

Стандартные образцы, используемые для определения содержания данной вещества, обычно находятся в той же кислотной, основной или солевой форме, что и вещество, являющееся предметом соответствующей статьи. Если это не так и пока это не оправдано, применяется соответствующий стехиометрический коэффициент преобразования.

Если примесь не может быть получена в достаточном количестве для аттестации стандартного образца, существует несколько других подходов:

- приготовление стандартного образца, содержащего смесь вещества и его примеси или примесей;
- приготовление стандартного образца, содержащего смесь определенных примесей.

Если такая смесь также используется для определения содержания данной примеси, содержание вещества в стандартном образце определяется соответствующими методами разделения, а содержание устанавливается стандартному образцу.

#### **4-2-3 Количественное определение**

**4-2-3-1. Химический метод количественного определения.** Если фармакопейный стандартный образец (ФСО) предназначен для использования при количественном определении действующего вещества для фармацевтического использования (стандарт количественного определения), рамки испытания такого стандартного образца расширяются, чем когда фармакопейный стандартный образец, используются для других целей. Для достижения высокой чистоты вещества, обычно несколько сотрудничающих лабораторий участвуют в тестировании. Полученные результаты используются для расчета устанавливаемого содержания. В случае использования селективного метода количественного определения особенно важно определить содержание примесей в стандартном образце. В этом случае рекомендуется провести изучение предложенного претендующего вещества с помощью дополнительных аналитических процедур, которые научно обоснованы, и включают, по возможности, независимые методы и методы, основанные на различных принципах.

Для фармакопейного стандартного вещества Фармакопеи, установленного для целей анализа, назначенное содержание обычно рассчитывается на основе значений, полученных в результате анализов, выполненных для определения примесей (органических, неорганических, воды и растворителей) с применением принципу равновесия массы; здесь также могут быть использованы

другие подходящие методы. По возможности установленное содержание подтверждается сравнением с результатом, полученным независимым методом.

Если стандартный образец предназначен не для хроматографического метода (например, фотометрии или спектрофотометрии в ультрафиолетовой области), должны быть проверены относительная реакционно-способность или относительное поглощение примесей, присутствующих в веществе, для подтверждения их существенного различия с характеристиками основного компонента.

Если не указано иное, установленное содержание для субстанции или препарата принимается таким, как указано на контейнере (“as is” – «как есть») и стандартный образец не требует высушивания перед использованием. Для стандартных образцов, использующихся при количественном определении и приготовленных путем лиофилизации, содержание чистой субстанции указывается в миллиграммах или в Международных Единицах на контейнер.

**4-2-3-2. Количественное определение микробиологическим методом.** При отсутствии Интернациональных стандартов, активность выражается в Международных Единицах или Единицах Европейской Фармакопеи. Установленное значение активности вместе с доверительными пределами рассчитывается на основе статистически достоверных результатов межлабораторного исследования в соответствии с обычными статистическими процедурами (5.3).

**4-2-3-3 Количественное определение компонентов лекарственного растительного сырья и в лекарственных средствах на основе лекарственного растительного сырья.** Рамки испытаний стандартных образцов, используемых в фармакопейных статьях на препараты из лекарственного растительного сырья, варьируются в зависимости от типа этих стандартного образца.

Активный компонент или маркер используемый в качестве фармакопейного стандартного образца обычно характеризуется и оценивается на предмет подлинности и чистоты; значение количественного содержания устанавливается независимо от чистоты.

#### **4-2-4. Отчет о создании стандартного образца**

Подготовленный отчет о создании стандартного образца, содержащий результаты исследований полученные при его разработке, а также информацию, касающуюся использования фармакопейного стандартного образца представленного Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения (EDQM), одобряется соответствующей группой экспертов и принимается Европейской фармакопейной комиссией. В отчете по химическому методу количественного определения стандартного образца указывают установленное содержание с его логическим обоснованием. Для присвоенного значения рассчитывают неопределенность, и в случае, если она меньше предварительно установленного значения, которое считается несущественным по отношению к допустимым нормам количественного содержания, принимают результаты проведенных работ. В противном случае исследование может быть полностью или частично ограничено могут быть расширены. Неопределенность установленного содержания как часть информации, предоставляемой с фармакопейным стандартным образцом, обычно не указывается, так как точность метода и погрешность содержания, установленная для фармако-

пейного стандартного образца, учитываются при установлении ограничения в статье.

#### 4-3. ТРАВЯНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ (HRS) ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ

Травяной стандартный образец используется, когда доступное количество чистого компонента для количественного определения считается недостаточным или неустойчивым. Травяной стандартный образец также может быть применен для других целей, отличных от количественного определения, в частности для использования в испытаниях на фальсификацию или на пригодность системы. Травяной стандартный образец характеризуется множеством аналитических методов, выбранных для демонстрации его пригодности для предполагаемого использования; соответствующие части следующей программы испытаний могут быть применены.

Программа испытаний:

- макроскопическое исследование;
- микроскопическое исследование;
- тонкослойная хроматография;
- газовая хроматография;
- жидкостная хроматография;
- количественное определение воды;
- содержание остаточных растворителей;
- потеря при сушке;
- инородное вещество;
- анализ компонентов (например, компонентов частей

с известной терапевтической активностью, активных маркеров, аналитических маркеров), относящихся к наменному использованию стандартных образцов.

Степень испытания и количество лабораторий, участвующих в создании травяного стандартного образца, зависят от его предполагаемого использования.

В травяном стандартном образце Европейской Фармакопеи, используемом для исследовательских целей, установленное содержание обычно определяется межлабораторным исследованием с использованием метода анализа, указанного в отдельной статье, в которой предполагается использовать стандартный образец, сравнивая это с подходящим чистым образцом маркера или маркеров, для которых должно быть установлено содержание.

#### Отчет о создании стандартного образца.

Отчет об учреждении травяного стандартного образца (HRS) готовится так же, как для фармакопейного стандартного образца (ФСО) (см. Раздел 4-2-4).

#### 4-4. ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ СТАНДАРТНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ХИМИЧЕСКИЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Большинство стандартных биологических препаратов (BRP) и некоторые фармакопейные стандартные образцы (CRS), используемые для испытания биологических веществ и препаратов, создаются в рамках Программы биологической стандартизации под эгидой Совета Европы и Европейской комиссии. Эти стандартные образцы обычно являются вторичными стандартными образцами и откалиброваны по соответствующему международному стандарту Всемирная организация здравоохранения (WHO). Там, где нет международных стандартов, они являются первичными стандартными образцами с установленным содержанием/активностью в

единицах Европейской фармакопеи или в другой подходящей единице. Они устанавливаются в ходе межлабораторных исследований, в которых участвующие лаборатории проверяют претендующие материалы(ы), а достоверные данные используются для определения официальной активности/содержания. Некоторые из этих исследований организованы совместно с другими организациями для установления общего материала или серии материалов в качестве стандарта. В том случае даже если составляющий материал образца Европейской фармакопеи будет идентичен международному стандарту и его использование будет подтверждено в рамках того же межлабораторного исследования, в качестве рабочего стандарта он будет считаться вторичным стандартным образцом.

Отчеты об исследовании подтверждаются участниками исследования и утверждаются соответствующей группой экспертов Европейской фармакопеи, по необходимости, и Руководящим комитетом Программы биологической стандартизации.

Результаты исследования затем представляются в Европейскую комиссию по фармакопее. Стандартные образцы/материалы, установленные в рамках Программы биологической стандартизации, официально принимаются Европейской комиссией по фармакопее. Отчеты о создании публикуются в программе *Pharm europa Bio&Scientific Notes* (<http://pharmeuropa.edqm.eu/PharmeuropaBioSN>).

#### 4-5. ВТОРИЧНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ

Вторичный стандартный образец должен проявлять те же значимые для испытания (испытаний) свойства что и первичный стандартный образец. Объем испытаний вторичного стандартного образца не такой большой, как требуется при создании первичного стандартного образца. Вторичный стандартный образец утверждается путем сравнения с первичным стандартным образцом. Официальный первичный стандартный образец используют повсеместно для аттестации вторичных стандартных образцов.

### 5. ПРОИЗВОДСТВО, МАРКИРОВКА, ХРАНЕНИЕ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ ЕВРОПЕЙСКИХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

#### 5-1. ПРОИЗВОДСТВО

Все производственные операции осуществляются в соответствии с существующими нормами надлежащей практики для того, чтобы гарантировать прослеживаемость и сохранность стандартного образца. Производственная документация включает информацию относительно упаковки, маркировки и хранения. Для обеспечения сохранности стандартных образцов их помещают в контейнеры при соблюдении соответствующих условий наполнения и укупорки. Применяемые для этих цепей контейнеры могут быть одноразового или многоразового использования; при этом для уменьшения риска разложения, контаминации или попадания воды более предпочтительны одноразовые контейнеры.

#### 5-2. МАРКИРОВКА

На этикетке указывается название стандартного образца, название и адрес поставщика, номер серии и количество в единицах (количество во флаконах/ампулах).



Обычно предоставляется сопроводительная брошюра, рассматриваемая как часть маркировки.

Если стандартный образец применяют при количественном определении, на этикетке приводят также следующую информацию:

- установленное содержание в %;
- или концентрацию химического вещества в миллиграммах или миллилитрах на контейнер;
- или установленную активность (для количественного определения биологическим или микробиологическим методами) в единицах активности на миллиграмм или на флакон.

Для стандартных образцов Европейской фармакопеи дата повторного испытания или срок годности не указываются, поскольку программа повторного испытания (см. Раздел 6) контролирует постоянную готовность к использованию. Заявление о валидности серии (batch validity statement – BVS) для каждого стандартного образца Европейской фармакопеи доступен в базе данных стандартных образцов Европейской фармакопеи (<http://go.edqm.eu/RS>).

### 5-3. ХРАНЕНИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Стандартные образцы хранят и распространяют в условиях, обеспечивающих их оптимальную стабильность.

Большинство стандартных образцов Европейской фармакопеи хранят в помещениях с контролируемой температурой  $5 \pm 3^\circ\text{C}$ . Однако целый ряд относительно нестабильных стандартных образцов хранят при температуре  $-20 \pm 5^\circ\text{C}$  или, в некоторых случаях (например, живые вирусные препараты) хранят при  $-80 \pm 10^\circ\text{C}$  или при температуре от  $-196$  до  $-170^\circ\text{C}$  в жидком азоте.

В соответствии с действующими транспортными правилами, для минимизации риска повреждения при транспортировке и для содержания стандартного образца при соответствующей температуре, используется соответствующая упаковка.

Стандартные образцы, которые хранятся при температуре  $5 \pm 3^\circ\text{C}$ , обычно перевозятся без охлаждения, когда кратковременные отклонения от температуры при длительном хранении не вредны для стандартных образцов. В случаях, когда повышение температуры наносит ущерб их стабильности, некоторые из них, тем не менее, могут быть отправлены при  $+5^\circ\text{C}$ , в холодных упаковках. Стандартные образцы, хранящиеся при -

$20^\circ\text{C}$ , упаковываются в холодные пакеты или на сухой лед (твердый диоксид углерода) и отправляются экспресс-почтам или воздушным транспортом. Стандартные образцы, хранящиеся при  $-80^\circ\text{C}$  или в жидком азоте, упаковывают с «сухим льдом» (твердым углерода диоксидом) и отправляют экспресс почтой. Условия доставки, температуры отправки и хранения доступны в Каталоге стандартных образцов, Условиях поставки и в базе данных стандартных образцов Европейской фармакопеи (<http://go.edqm.eu/RS>).

### 6. ПРОГРАММА ПОВТОРНОГО КОНТРОЛЯ СТАНДАРТОВ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ

Для подтверждения пригодности стандартных образцов Европейской фармакопеи с течением времени установлена и выполняется программа повторного контроля. Обычно программу повторного контроля применяют с учетом известных физико-химических характеристик и данных по стабильности стандартного образца. Периодически проводят проверку стабильности стандартных образцов при хранении. Программу мониторинга стабильности разрабатывают таким образом, чтобы с помощью соответствующих аналитических методик выявить на ранней стадии любой признак разрушения образца. Применяемые методики выбирают из методик, использованных при аттестации стандартного образца, что обеспечивает доступность исходных данных.

Периодичность и полнота испытаний при повторном контроле стандартных образцов зависят от ряда факторов, включая:

- стабильность;
- контейнер и система укупоривания;
- условия хранения;
- гигроскопичность;
- физическое состояние;
- предполагаемое использование;
- форму выпуска (одноразовое или многоразовое использование).

Период повторного контроля может быть увеличен при наличии достаточных данных. Максимально допустимое отклонение от назначенного содержимого должно быть предварительно определено, а в случае превышения партия должна быть восстановлена или заменена.



## **5.14. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

5.14. Лекарственные средства медицинского применения для генной терапии .....2373



## 5.14. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Данный общий раздел приводится для информации.

Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.

**Вектор** – это генетическая система (поперечное сечение ДНК определенной длины), которая была перенесена в геном или плазмон реципиента и имеет способность к независимой регенерации.

**Плазмиды** – небольшие молекулы ДНК, физически обособленные от хромосом и способные к автономной репликации. Главным образом плазмиды встречаются у бактерий, а также у некоторых архей и эукариот (грибов и высших растений). Чаще всего плазмиды представляют собой двухцепочечные кольцевые молекулы. Несмотря на способность к размножению, плазмиды, как и вирусы, не рассматриваются в качестве живых организмов.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** – экспериментальный метод молекулярной биологии, способ значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе).

**Секвенирование (от англ. “sequence” – «последовательность»)** – это общее название методов, которые позволяют установить последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК.

**Трансдукция (перенос, смещение)** – это перенос генетической информации (части молекулы ДНК) от одной бактерии (донора) к другой (реципиенту) вирусами (бактериофагами). В этом процессе происходит изменение генома бактериальной клетки, которая считается реципиентом.

**Трансфекция** – процесс введения нуклеиновой кислоты в клетки эукариот невирусным методом. Трансфекция обычно включает образование в плазматической мембране отверстий, через которые внутрь клетки может проникать внеклеточный материал.

Настоящий общий раздел содержит ряд текстов по лекарственным средствам для генной терапии для медицинского применения, которые формируют набор требований, применяемых для производства и контроля качества этих продуктов. Применение этих требований и необходимость использования любых других текстов для конкретного лекарственного средства определяются уполномоченным компетентным органом. Положения настоящего раздела не исключают возможность использования альтернативных способов производства и методов контроля, при условии согласования их уполномоченным компетентным органом.

Более подробные рекомендации по лекарственным средствам для генной терапии для медицинского применения приведены в Рекомендациях руководства по

качеству, доклинических и клинических аспектах лекарственных средств для генной терапии (CPMP/BWP/3088/99) и Руководства по разработке и производству лентивиальных векторов (CHMP/BWP/2458/03) Комитета по лекарственным средствам для медицинского применения (включая все последующие пересмотры этих документов).

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В рамках настоящего общего раздела лекарственное средство для генной терапии (GTMP) означает продукт, полученный с помощью ряда производственных процессов и предназначенный для переноса, производимой *in vivo* или *ex vivo*, профилактического, диагностического или терапевтического гена (например, часть нуклеиновых кислот) в клетки человека/животных и его последующей экспрессии *in vivo*. Перенос гена включает систему экспрессии, называемую вектором, который имеет вирусное или невирусное происхождение. Вектор также может быть включен в клетку человека или животных.

**Рекомбинантные векторы, в частности вирусные векторы и плазмиды.** Рекомбинантные векторы вводятся или непосредственно в организм пациента (перенос гена *in vivo*) или в клетки хозяина с перед введением этих генетически модифицированных клеток пациенту (перенос гена *ex vivo*). Вирусные векторы получают из различных вирусов (например, аденовирусов, поксвирусов, ретровирусов, аденоассоциированных вирусов, лентивирусов, герпесвирусов). Эти векторы могут существовать в репликативной, нерепликативной или условно-репликативной формах. Плазмидные векторы содержат нуклеиновые кислоты в чистом виде (например, «голой» ДНК) или в виде комплекса с другими молекулами (синтетические векторы, например, липиды или полимеры). Генетический материал, переносимый лекарственными средствами для генной терапии (GTMPs), состоит из последовательности нуклеотидов, которая может представлять продукт с кодирующим геном, антисмысловые транскрипты или рибозимы. Олигонуклеотиды, полученные методом химического синтеза, не входят в область применения данного общего раздела. После переноса (трансфекции) генетический материал может находиться или в цитоплазме или эписоме, или встраиваться в геном клетки-реципиента, в зависимости от способности вектора интегрироваться в геном.

**Генетически модифицированные клетки.** Генетически модифицированные эукариотические или бактериальные клетки модифицируются с помощью векторов для экспрессии требуемого продукта.

### ПРОИЗВОДСТВО

#### Вещества, используемые в производстве.

Исходные материалы, используемые в ходе производственного процесса, включая получение посевного вирусного материала и создание банка клеток, если применимо, подлежат контролю. Если не установлено иное, все используемые вещества, должны производиться в условиях признанной системы обеспечения качества с использованием соответствующих промышленных мощностей. Имеются спецификации, содержащие, как минимум, испытание на подлинность, определение биологической активности (если применимо), испытания на чистоту и безопасность в

отношении микробиологической чистоты и контаминации бактериальными эндотоксинами. В производстве должна использоваться вода соответствующего качества, отвечающая требованиям соответствующих фармакопейных статей (*Вода очищенная* (0008), *Вода для инъекций* (0169)). Используемая в производстве сыворотка крупного рогатого скота должна удовлетворять требованиям фармакопейной статьи *Сыворотка крупного рогатого скота* (2262). По возможности использование антибиотиков в процессе производства должно быть исключено.

**Вирусная безопасность.** Применяются требования раздела 5.1.7.

**Трансмиссивные губчатые энцефалопатии** (5.2.8). Проводится оценка риска продукта в отношении трансмиссивных губчатых энцефалопатий и для минимизации этого риска предпринимаются соответствующие меры.

### Рекомбинантные векторы

#### ПРОИЗВОДСТВО ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Производство вирусных векторов основано на системах банка клеток и посева вирусов.

В производстве плазмидных векторов используется система банка бактериальных клеток.

Должно быть продемонстрировано, что выбранный метод производства обеспечивает получение вектора требуемого качества. Если иное не обосновано и разрешено, вектор в готовом продукте подвергается такому количеству пассажей или пересевов из главного посевного материала, как и вектор, чья эффективность и допустимая безопасность была установлена в клинических исследованиях.

#### КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ВЕКТОРА

Используемые в производстве клетки-продуценты должны удовлетворять соответствующим требованиям Государственной Фармакопеи (5.2.2, 5.2.3, и разделу «Бактериальные клетки, используемые в производстве плазмидных векторов для медицинского применения»).

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕКТОРА

Все данные по конструированию вектора документируются, включая происхождение вектора и последующие манипуляции с ним, в частности, удаление или модификация участка вектора.

Вектор характеризуется с помощью пригодных для этого валидированных методик.

Генетическая стабильность вектора оценивается соответствующими методиками при максимально допустимом количестве пассажей или на максимальном количестве удвоенных клеток клеточной линии, используемой при производстве вектора.

#### КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И СБОР БИОМАССЫ

Все манипуляции с банками клеток и полученными культурами клеток проводятся в зоне, свободной от одновременной работы с другими клетками или векторами. Все материалы человека или животного происхождения, используемые при подготовке клеточных культур и питательные среды подлежат контролю. Чистота биомассы оценивается с помощью предназна-

ченных для этого испытаний, указанных в соответствующих специальных разделах.

#### ОЧИЩЕННАЯ БИОМАССА

Активным веществом ангро считается серия очищенного рекомбинантного вектора (вирусного вектора, «голой» ДНК или комплексной плазмиды).

#### ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

Если иное не обосновано и разрешено, получение и розлив готового продукта проводятся в асептических условиях в стерильные контейнеры (3.2).

Стабильность готового продукта оценивается по протоколам оценки стабильности, включающим длительность и условия хранения, количество серий, подлежащих оценке, графика испытаний и используемых методик количественного определения.

#### МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ДРУГИЕ ИСПЫТАНИЯ

Лекарственные средства для генной терапии (GTMPs) должны соответствовать требованиям, указанным в испытаниях количественного определения и других испытаний, описанных в соответствующих отдельных разделах.

#### Генетически модифицированные клетки

Данные по рекомбинантным векторам, с помощью которых модифицируются клетки, регистрируются в порядке, описанном выше в разделе «Рекомбинантные векторы».

#### ПРОИЗВОДСТВО КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ

При использовании линий ксеногенных клеток, включая бактериальных клеток, создается система банка клеток, состоящая из главного банка клеток и рабочего банка клеток.

При использовании аутологических и аллогенных клеток создается система банка клеток, состоящая из главного банка клеток и рабочего банка клеток, если возможно.

#### ТРАНСФЕКЦИЯ/ТРАНСДУКЦИЯ

Процесс трансфекции/трансдукции рекомбинантного вектора (плазмидного или вирусного вектора), контролируемого в соответствии с разделом «Рекомбинантные векторы», валидируется. Операции с клетками проводятся в асептических условиях в зоне, свободной от одновременной работы с другими клетками или векторами. Все реактивы, используемые при работе с клетками, полностью проконтролированы. Использование антибиотиков не допускается, если иное не обосновано и разрешено. Трансфекция/трансдукция проводится в асептических условиях.

#### ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

При хранении клеток в замороженном состоянии, жизнеспособность генетически модифицированных клеток оценивается до замораживания и после оттаивания.

Если клетки не используются в течение короткого периода времени, стабильность оценивается по подтверждению жизнеспособности клеток и экспрессии генетического материала.

Если больным вводятся инкапсулированные генетически модифицированные клетки, все инкапсулированные компоненты считаются частью готового продукта, и, соответственно, качество контролируется и полностью охарактеризовано (например, физическая целостность, селективная проницаемость, стерильность).

#### МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ДРУГИЕ ИСПЫТАНИЯ

Контроль ксеногенных, аллогенных или аутологичных клеток включает следующие испытания:

- испытание на подлинность, подсчет и оценка жизнеспособности клеток;

- общая целостность, функциональность, количество копий на клетку, перенос и эффективность экспрессии генетического материала;

- микробиологический контроль клеточных продуктов (2.6.1 или 2.6.27), содержание эндотоксинов, контаминация микоплазмами (2.6.9), контаминация посторонними вирусами и если применимо, генерация репликативного вируса.

Уполномоченный компетентный орган может согласовать сокращенную программу испытаний, в связи с ограниченным количеством клеток. В связи с ограничениями по времени, продукт может быть разрешен к использованию до завершения определенных испытаний.

#### ПЛАЗМИДНЫЕ ВЕКТОРЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

##### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Плазмидные векторы для медицинского применения представляют собой двойную кольцевидную бактериальную ДНК, которая содержит требуемый ген или последовательность нуклеотидов, антисмысловую последовательность или рибозимы и их экспрессионную оболочку; они амплифицируются в бактерии экстрасомально. Плазмиды используются для переноса генетического материала в соматические клетки человека *in vivo* или в генетически модифицированные аутологичные, аллогенные, ксеногенные или бактериальные клетки до введения больному. Плазмидные векторы могут представлять собой чистую («голую») ДНК или комплекс синтетической системы доставки, например липиды (липоплексы), полимеры (полиплексы) и/или пептидные лиганды, которые облегчают перенос генетического материала через клеточную оболочку и его доставку в клетку, или направленную доставку через специфические рецепторы.

Плазмиды, представляющие синтетические системы доставки, не рассматриваются в данном разделе.

##### ПРОИЗВОДСТВО

##### КОНСТРУКЦИЯ ПЛАЗМИДЫ

Типичный плазмидный вектор состоит из:

- скелета плазмидного вектора, который содержит многочисленные сайты распознавания эндонуклеазной рестриктазы для включения генетического материала и элементы генотипа бактерий, необходимые для производства плазмид, например, определенные генетические маркеры для идентификации клеток, которые содержат рекомбинантный вектор;

- требуемые регулирующие генетические элементы, необходимые для обеспечения экспрессии генетического материала;

- генетический материал;

- полиаденилирования.

Полное описание плазмидной ДНК, включая ее последовательности нуклеотидов, проводится путем идентификации источников, способов выделения и последовательность нуклеотидов генетического материала. Описываются источник и функции компонентов плазмиды, такие как источник репликации, вирусные и эукариотические промоутеры, селективные гены, кодирующие маркеры.

##### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

**Банки клеток.** Производство плазмидных векторов основано на системе банка бактериальных клеток с получением главного банка клеток (МСВ), рабочего банка клеток (WCBs) и посевного клеточного материала (ЕОРС), которые соответствуют положениям раздела «Бактериальные клетки, используемые для производства плазмидных векторов для медицинского применения». Исходные материалы, используемые в производственном процессе, включая создание банка клеток, подлежат контролю.

**Методы селекции.** Если иное не обосновано и разрешено, гены антибиотико резистентности, используемые в качестве селективных генных маркеров, в частности для терапевтических антибиотиков, не включаются в конструкцию вектора. Предпочтительно использование других методов селекции для рекомбинантных плазмид.

**Стандартные образцы.** Приемлемая серия готовой плазмиды, преимущественно из использованных в клинических исследованиях, полностью характеризуется и используется в качестве стандартного образца в повседневном контроле качества, если необходимо.

##### КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И СБОР БИОМАССЫ

Плазмидная ДНК переносится в культуру бактериальных клеток реципиентов и единый клон трансформированной бактерии выращивается для создания главного банка клеток. Затем из главного банка клеток получают рабочий банк клеток. Посевной клеточный материал получают из рабочего банка клеток с помощью ферментации в производственных условиях.

Плазмидная ДНК выделяется из биомассы с помощью экстракции и очищается до получения готового нерасфасованного продукта.

Если иное не обосновано и разрешено, для производства не используются градиенты плотности по цезию хлорид-итидия бромиду.

##### ОЧИЩЕННАЯ ПЛАЗМИДА

Производственный процесс оптимизируется с целью адекватного удаления примесей при сохранении биологической активности. Требования по проведению оценки содержания определенной примеси зависят от следующего:

- доказанная в процессе валидации с применением определенных количественных методов способность процессов культивирования и очищения удалять или инактивировать примеси;

- возможная токсичность примеси;

– возможное снижение эффективности вводимого генетического материала, связанное с примесью.

Если для селекции была использована избирательная резистентность к определенным антибиотикам, данные из работ по валидации процессов очистки необходимы для подтверждения очистки продукта от остаточных антибиотиков.

Для обеспечения постоянного контроля процесса при внутрипроизводственном контроле проводятся соответствующие испытания, например, определение количества и формы плазмиды, содержание бактериальных эндотоксинов после стадий экстракции.

К дальнейшему использованию допускаются серии очищенной плазмиды, удовлетворяющие нижеперечисленным требованиям.

#### **Подлинность и целостность очищенной плазмиды.**

Подлинность и целостность очищенной плазмиды определяется соответствующими методами, например, секвенирования или амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21); может быть использован рестрикционный ферментативный анализ, если его возможности позволяют выявить возможные критические модификации в плазмиде и подтвердить его подлинность.

**Плазмидная ДНК.** Нижеприведенные требования даны в качестве примера.

Концентрация ДНК выше 500 нг/мл может быть определена путем измерения величины поглощения при 260 нм. Величина поглощения раствора двойной кольцевой ДНК в концентрации 50 мкг/мл составляет 1 (удельное поглощение 200).

Содержание ДНК в концентрации менее 500 нг/мл определяется после инкубирования с флуоресцентным красителем, который избирательно связывается с двойной кольцевой ДНК и использованием стандартного образца ДНК для построения калибровочной кривой.

Для определения концентрации плазмидной ДНК также может быть использована жидкостная хроматография с применением стандартного образца. В некоторых случаях используется капиллярный электрофорез.

**Формы ДНК.** Плазмидная ДНК характеризуется в терминах соотношения сверхскрученных, многомерных, растянутых мономеров и линейных форм, с использованием пригодных для этого аналитических методов, некоторые из которых указаны далее. Для количественного определения сверхскрученных форм может быть использована высокоэффективная анионообменная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или капиллярный электрофорез. Капиллярный электрофорез также пригоден для количественного определения других форм.

**Остаточная ДНК клетки-хозяина.** Содержание остаточной ДНК клетки-хозяина определяется с использованием пригодного для этого метода, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта. Учитывая чувствительность и специфичность, для этого рекомендуется количественный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), другие методы также могут быть использованы.

**Остаточная РНК.** Содержание остаточной РНК контролируется, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта. Для этого может использоваться обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ-ВЭЖХ) или количественный метод обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) (2.6.21), если требуется определить нижний предел количественного определения.

**Остаточные белки клетки-хозяина.** Концентрация остаточных белков клетки-хозяина определяется с использованием стандартных методов количественного определения белков (2.5.33), SDS-PAGE после окрашивания серебром или специфические иммунологические методы, например, Вестерн-блот или ELISA, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Микробиологический контроль.** В зависимости от контролируемого препарата он должен соответствовать требованиям испытания на стерильность (2.6.1) или на микробиологическую чистоту (2.6.12).

**Бактериальные эндотоксины (2.6.14).** Менее нормы содержания, установленной для определенного препарата.

#### **ГОТОВЫЙ НЕРАСФАСОВАННЫЙ ПРОДУКТ**

Несколько очищенных биомасс может быть объединено при получении готового нерасфасованного продукта. На этой стадии возможна добавлять стабилизатор и другие вспомогательные вещества. Сформулированный продукт фильтруется через удерживающий бактерии фильтр.

Для получения готового препарата только используется продукт, соответствующий нижеуказанным требованиям.

**Стерильность (2.6.1).** Продукт должен быть стерильным.

#### **ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ**

К выпуску разрешается только готовый продукт, удовлетворяющий требованиям в разделах «Подлинность», «Количественное определение», «Испытания», описанным далее.

#### **ПОДЛИННОСТЬ**

Плазмидный вектор идентифицируется с помощью рестрикционного ферментативного анализа или секвенирования. Также для испытания на подлинность может использоваться испытание на биологическую активность

#### **ИСПЫТАНИЯ**

Испытания, проводимые на готовом продукте, включают:

##### **Описание.**

**pH (2.2.3).** В пределах, установленных для определенного препарата.

**Извлекаемый объем (2.9.17).** Соответствует требованиям испытаний на извлекаемый объем.

**Вода (2.5.12).** Соответствует норме, установленной для определенного лиофилизированного препарата.

**ДНК формы.** Процент специфических мономерных сверхскрученных форм определяется в соответствии с рекомендациями по очищенной плазмиде.

**Стерильность (2.6.1).** Должен быть стерил.

**Бактериальные эндотоксины (2.6.14).** Меньше нормы содержания, установленной для отдельного препарата.

#### **КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

**Плазмидная ДНК:** не меньше количества, указанного на этикетке, определяется, например, с помощью одного из нижеприведенных методик.

Концентрации ДНК более 500 нг/мл могут быть измерены путем определения величины поглощения при 260 нм. Величина поглощения раствора двойной кольце-



вой ДНК концентрации 50 мкг/мл равна 1 (удельный показатель поглощения 200).

Содержание ДНК в концентрации менее 500 нг/мл определяется после инкубирования с флуоресцентным красителем, который избирательно связывается с двойной кольцевой ДНК и использованием стандартного образца ДНК для построения калибровочной кривой.

Для определения концентрации плазмидной ДНК также может использоваться жидкостная хроматография с использованием стандартного образца. В некоторых случаях применяется капиллярный электрофорез.

**Биологическая активность.** Если возможно, биологическая активность оценивается с помощью методик определения биологической активности *in vitro* или *in vivo*. Для этих определений требуется хорошо охарактеризованный репрезентативный стандартный образец. В методах оценки биологической активности, применяющихся для определения содержания плазмидных векторов, обычно используют трансфекцию соответствующей линии клеток *in vitro*, с последующим измерением экспрессированного генетического материала по какой-либо функции. Такие функциональные методы количественного определения обеспечивают информацией об активности продукта, кодированного генетическим материалом, вместо уровня экспрессии самого генетического материала.

Может потребоваться проведение дополнительных определений биологической активности с помощью Вестерн-блота или твердофазного иммуноферментного анализа для оценки целостности и количества экспрессированного продукта

## МАРКИРОВКА

На этикетке указывается:

- концентрация плазмидной ДНК;
- рекомендуемая для медицинского применения доза;
- для лиофилизированных препаратов:
- название и объём добавляемого растворителя;
- время, в течение которого продукт должен быть использован после растворения.

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ, ИСПОЛЗУЕМЫЕ В ПРОИЗВОДСТВЕ ПЛАЗМИДНЫХ ВЕКТОРОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Получение плазмидных векторов для медицинского применения основано на использовании системы банка бактериальных клеток с использованием и характеристикой главного банка клеток (MCB), рабочего банка клеток (WCBs) и посевного материала (EOPCs). Банк бактериальных клеток, используемых для производства плазмидных векторов, представляет собой набор ампул, содержащих бактериальные клетки, хранящихся в определенных условиях, с одинаковым составом и полученных из пула клеток, произошедших от одного клона трансформированной клетки-хозяина. У главного банка клеток имеется четкая документированная история его получения; который, как правило, получают из протестированного источника. Рабочий банк клеток получают путем культивирования клеток из одной или более ампул главного банка клеток. Регистрируются методики и реактивы, использованные для получения банка, и условия хранения.

Главные и рабочие банки клеток контролируются путем проведения испытаний на аликвоте хранящегося в банке материала или полученного путем субкультивирования банка клеток. В данной таблице приведены испытания, проводящиеся на каждой производственной стадии.

Количественное определение	Клетка-хозяин	Главный банк клеток	Рабочий банк клеток	Посевной Клеточный материал
<b>Подлинность и чистота</b>				
Жизнеспособные клетки	+	+	+	+
Характеристики линии бактериальных клеток	+	+	-	+
Генотипирование/фенотипирование	+	+	-	+
Наличие плазмиды				
- Последовательность ДНК плазмиды	-	+	-	+
- Номер копии	-	+	+	+
- Рестрикционная карта	-	+	+	+
- % клеток, содержащих плазмиду	-	+	+	+
<b>Посторонние агенты</b>				
Посторонняя микрофлора	+	+	+	+
Присутствие бактериофагов	+	+	-	+

\*Посевной материал (EOPCs) - это клетки, прошедшие количество пассажей по крайней мере такое же или меньше, что и клетки, использованные для производства. Анализ проводится один раз для проверки каждого нового рабочего банка клеток, за исключением чистоты, которая проверяется при каждой ферментации.

## ИСПЫТАНИЯ НА ПОДЛИННОСТЬ И ЧИСТОТУ.

**Жизнеспособность клеток.** Количество жизнеспособных клеток определяется путем посева разведения аликвоты бактериальных клеток на соответствующую питательную среду и подсчетом отдельных колоний.

**Биохимическая и физиологическая характеристики бактериальной линии.** В зависимости от используемой в производстве линии бактерий, проводятся соответствующие определения биохимических и физиологических свойств клеток для подтверждения принадлежности клеток к определенному виду.

**Генотипирование / фенотипирование.** Генотип бактериальных клеток верифицируется путем определения признанных фенотипических маркеров или соответствующим генетическим анализом.

### Наличие плазмиды

**Секвенирование.** Подтверждается полная нуклеотидная последовательность плазмиды.

**Номер копии.** Плазмидная ДНК выделяется и очищается из определенного количества бактерий, номер копии определяется с помощью пригодного для этого метода количественного ПЦР (2.6.21).

**Рестрикционная карта.** Гидролиз рестрикционными эндонуклеазами проводится с достаточным разрешением, чтобы подтвердить, что структура плазмиды, находящаяся в бактериальной клетке, не повреждена.

**Процент клеток, содержащих плазмиду.** Бактериальные элементы, присутствующие в плазмиде, такие как

селективные генетические маркеры, используются для определения процентного количества бактерий, содержащих плазмиду.

#### ПОСТОРОННИЕ АГЕНТЫ И ЭНДОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

**Посторонняя микрофлора.** Бактериальные клетки сеются на соответствующую питательную среду методом штрихового посева и термостатируются в требуемых условиях, необходимых для обнаружения возможных бактериальных посторонних агентов. Для определения ингибирования роста посторонних микроорганизмов проводятся дополнительные испытания в присутствии определенного количества контрольных бактерий в качестве положительного контроля. Требуемое количество колоний оценивается; посторонней микрофлоры быть не должно.

**Наличие бактериофагов.** Для выявления наличия бактериофагов бактериальные клетки высевают и термостатируют в питательной среде, обеспечивающей рост и размножение бактериофагов. Пригодность испытания подтверждается путем использования референтной линии бактериофагов и факультативных клеток в качестве положительных контролей. Требуемое количество колоний оценивается; посторонней микрофлоры быть не должно.

#### АДЕНОВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

##### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аденовирусные векторы для медицинского применения производятся в лиофилизированном виде или в качестве жидких препаратов рекомбинантных аденовирусов, генетически модифицированных для обеспечения переноса генетического материала в соматические клетки человека *in vivo* или *ex vivo*.

##### ПРОИЗВОДСТВО

##### КОНСТРУКЦИЯ ВЕКТОРА

Существуют различные подходы для разработки и конструирования аденовирусного вектора. Выбор подхода определяется целью клинического использования. Выбирается метод, который минимизирует риск генерирования репликационно-компетентных аденовирусных векторов или при котором эффективно удаляются вирусы-помощники, которые могли бы использоваться при производстве.

##### ПРОИЗВОДСТВО ВЕКТОРА

Должно быть показано, что методы производства векторов обеспечивают постоянное получение вектора требуемого качества. Если иное не обосновано и разрешено, вектор в готовом продукте не должен подвергаться большому количеству пассажей из главного банка клеток, чем вектор, чья эффективность и безопасность была доказана в клинических исследованиях.

Генетическая и фенотипическая стабильность вектора, использованного для производства на максимальном количестве пассажей или менее, оценивается пригодными для этого методами.

#### КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ВЕКТОРА

Вектор культивируется в постоянно культивируемой линии клеток (5.2.3), с помощью системы банка клеток. Наличие репликационно-компетентных аденовирусов может быть значительным, когда существуют большие области, гомологичные между вирусным геном и геномом клетки-реципиента. Эта вероятность может быть уменьшена путем снижения гомологизации двух геномов. Для производства рекомендуется использовать клетки, не имеющие нуклеотидной последовательности, гомологичной вектору.

##### ПОСЕВНОЙ МАТЕРИАЛ

Производство вектора проводится с использованием системы посевного материала.

Линия аденовируса идентифицируется с помощью данных получения вектора, включая информацию о его происхождении и последующих манипуляциях, в частности, об исключенных или модифицированных областях. Разрабатывается подробное описание генетического материала и используемых для контроля участков конструкции, включая нуклеотидную последовательность. Описывается метод включения генетического материала в вектор.

Для производства вектора используется посевной материал, отвечающий приведенным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется в образцах главного посевного материала и каждой серии рабочего посевного материала с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методами амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или ферментативным рестрикционным анализом.

**Генетические и фенотипические характеристики.** Выполняются следующие испытания.

– Полный геном вектора секвенируется на пассаже, соответствующем производственной серии, инструментально подтвержденная последовательность сравнивается с теоретической последовательностью, определенной, исходя из конструкции вектора и имеющихся баз данных.

– Рестрикционный ферментативный анализ выполняется на ДНК вектора главного посевного материала, каждого рабочего посевного материала и производственной серии. Вирусная ДНК выделяется, очищается и гидролизруется с достаточным разрешением. Гидролизированные сегменты разделяются с помощью электрофореза в геле или капиллярного электрофореза, полученные рестрикционные картины сравниваются с теоретическими рестрикционными картинами, рассчитанными по конструкции вектора.

– Приемлемое количество изолированных суб-клонов исследуются на наличие признаков экспрессии генетического материала и биологической активности на уровне пассажа, соответствующего производственной серии. При выявлении суб-клонов с более низким уровнем экспрессии или биологической активности требуются дальнейшие испытания.

**Концентрация вектора.** Титр инфекционного вируса или концентрация векторных частиц определяется в главном посевном материале и каждом рабочем посевном материале.

**Посторонние агенты (2.6.16).** В главном посевном материале и каждом рабочем посевном материале должны отсутствовать посторонние агенты.

#### **Репликационно-компетентные аденовирусы.**

Репликационно-компетентные вирусы образуются вследствие гомологичной рекомбинации между рекомбинантной вирусной ДНК и аденовирусной последовательностью, интегрированной в геном вспомогательных клеток-реципиентов.

Обнаружение репликационно-компетентных аденовирусов проводится с помощью подходящего для этого метода, согласованного уполномоченным компетентным органом. Как правило, для этого используется определение инфекционной активности с использованием чувствительной линии клеток-детекторов, которые не способны комплементировать с генами, удаленными из вектора. Могут быть использованы другие пригодные индикаторы вирусной репликации.

Если в испытуемом образце не предполагается наличие репликационно-компетентных вирусов, учитывая конструкцию вектора и использованные линии клеток, на линии клеток-детекторов проводится по крайней мере 2, но предпочтительнее 3 или 4 последовательных пассажа, если применимо. Наблюдаемый цитопатический эффект в конце пассажей означает наличие репликационно-компетентных вирусов в препарате. В каждое определение включают положительные контроли для мониторинга чувствительности методики.

Если предполагается, что в препарате могут присутствовать репликационно-компетентные вирусы, на линии клеток-детекторов может быть проведен анализ реакции бляшкообразования или определение пределов разведения.

#### **КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И СБОР БИОМАССЫ**

Все операции с банком клеток и последующими культурами клеток проводятся в зоне с приемлемым уровнем контаминации при отсутствии одновременной работы с другими клетками или векторами. Контролируется любой материал, полученный от человека или животного происхождения, используемый в приготовлении клеточных суспензий и питательных сред. Среда для культивирования клеточных культур может содержать рН-индикатор, например, феноловый красный и подходящие антибиотики в наименьшей эффективной концентрации, однако, более предпочтительно использовать в процессе производства клеточную культуру, не содержащую антибиотики. Если иное не обосновано и разрешено, ни на одной из технологических стадий не используются пенициллин или стрептомицин. Часть производственной культуры клеток отбирается для использования в качестве контроля - неинфицированной клеточной культуры.

Последующая очистка партии биомассы проводится, если она соответствуют указанным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или рестрикционным ферментативным анализом.

**Концентрация вектора.** В каждой партии биомассы определяется титр инфекционного вектора и концентрация векторных частиц.

**Посторонние агенты** (2.6.16). Каждая партия биомассы не должна содержать посторонних агентов.

**Контрольные клетки.** Контрольные клетки должны выдерживать испытание на подлинность (5.2.3) и на отсутствие посторонних агентов (2.6.16).

#### **ОЧИЩЕННАЯ БИОМАССА**

Несколько партий биомассы могут быть объединены перед процессом очистки. Процесс очистки валидируется с целью демонстрации соответствующего удаления примесей.

Для производства готового нерасфасованного продукта используется очищенная биомасса, соответствующая указанным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или рестрикционным ферментативным анализом.

**Целостность генома.** Целостность генома вектора подтверждается соответствующими методами, например, рестрикционным ферментативным анализом.

**Концентрация вектора.** В каждой партии биомассы определяется титр инфекционного вектора и концентрация векторных частиц.

**Остаточные белки клетки-хозяина.** Концентрация остаточного белка клетки-хозяина определяется пригодным для этого иммунохимическим методом (2.7.1), если при валидации процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Остаточная ДНК клетки-хозяина.** Содержание остаточной ДНК клетки-хозяина определяется с использованием пригодного для этого метода, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта. Учитывая чувствительность и специфичность, для этого рекомендуется количественный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР, PCR), другие методы также могут быть использованы.

**Остаточные реактивы.** Если в производственном процессе используются реактивы, испытания на наличие этих веществ проводятся на очищенной биомассе, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Остаточные антибиотики.** Если в производственном процессе используются антибиотики, их остаточная концентрация определяется микробиологическим методом (адаптированным общим методом 2.7.2) или другими пригодными методами (например, жидкостной хроматографией), если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

#### **ГОТОВЫЙ НЕРАСФАСОВАННЫЙ ПРОДУКТ**

Несколько партий очищенной биомассы могут быть объединены перед приготовлением готового продукта. Могут быть добавлены стабилизатор и другие вспомогательные вещества. Готовый продукт подвергается стерилизующей фильтрации.

Для получения готового препарата используется продукт, соответствующий нижеуказанным требованиям.

**Стерильность** (2.6.1). Продукт должен быть стерил.

#### **ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ**

К выпуску разрешается готовый продукт, удовлетворяющий требованиям в разделах «Подлинность», «Количественное определение», «Испытания», описанным далее.

Если испытания на наличие бычьего сывороточного альбумина (если он используется в производстве вектора) и репликационно-компетентных аденовирусов были проведены на готовом нерасфасованном продукте с

положительными результатами, они могут не проводиться при контроле готового продукта.

#### ПОДЛИННОСТЬ

Подлинность вектора подтверждается с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или рестрикционным ферментативным анализом.

#### Испытания

**Осмоляльность** (2.2.35). Должна быть в пределах нормы, установленной для конкретного препарата.

**pH** (2.2.3). В пределах, установленных для определенного препарата.

**Извлекаемый объем** (2.9.17). Соответствует требованиям испытаний на извлекаемый объем.

**Вода** (2.5.12). Соответствует норме, установленной для определенного лиофилизованного препарата.

**Бычий сывороточный альбумин**. Не должен превышать нормы, установленные для конкретного препарата, определяется пригодным для этого иммунохимическим методом (2.7.1), если сыворотка рогатого скота использовалась в производстве.

**Концентрация репликационно-компетентных аденовирусов**. В пределах нормы, установленной для определенного препарата.

**Агрегаты вектора**. Агрегаты вектора определяются пригодным для этого методом (например, светорассеянием).

**Стерильность** (2.6.1). Должен быть стерильным.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Меньше нормы содержания, установленной для отдельного препарата.

**Термическая стабильность**. Образцы готового препарата вектора выдерживаются при температуре и в течение времени, установленных и одобренных для конкретного препарата. Определяется общая концентрация инфекционного вектора после нагревания, в соответствии с методикой, приведенной в разделе «Количественное определение». В параллельных испытаниях определяется концентрация вектора в образце, не подвергавшемся нагреванию. Выявленная разница концентраций вектора в образце, не подвергшемся нагреванию и образце, подвергшемся нагреванию, должна находиться в пределах нормы, установленной для конкретного препарата.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Концентрация векторных частиц**. Физическое титрование проводится пригодным для этого методом (например, жидкостной хроматографией, измерением величины поглощения или амплификацией нуклеиновых кислот (2.6.21)). Для валидации каждого испытания применяется соответствующий стандартный образец вектора.

Концентрация векторных частиц в испытуемом образце должна быть не менее количества, указанного на этикетке.

**Титр инфекционного вектора**. Титр испытуемого образца определяется по его влиянию при внесении в культуру клеток. Для валидации каждого испытания применяется соответствующий стандартный образец вектора.

Результаты испытания являются недостоверными, если:

– доверительный интервал ( $P = 0,95$ ) логарифма концентрации вектора больше нормы, установленной уполномоченным компетентным органом;

– титр инфекционного вектора в стандартном образце выходит за рамки значений, установленных в контрольном графике.

**Соотношение концентрации векторных частиц с титром инфекционного вектора**. Соответствует норме, установленной для определенного препарата.

**Экспрессия генетического материала в продукте**. Экспрессия генетического материала (материалов) в продукте определяется всегда, если это возможно, после введения испытуемого препарата в культуры клеток в заранее определенной инфицирующей дозе с помощью пригодных для этого иммунохимических (2.7.1) или биохимических методов количественного определения или проточной цитометрией (2.7.24).

**Биологическая активность**. Если иное не обосновано и разрешено, биологическая активность определяется с помощью соответствующего испытания *in vitro* или *in vivo*.

#### МАРКИРОВКА

На этикетке указывается:

- содержание действующего вещества;
- рекомендуемая терапевтическая доза, выраженная в единицах концентрации векторных частиц;
- для лиофилизированных препаратов:
- название и объем растворителя, с помощью которого получают раствор препарата;
- время, в течение которого препарат должен быть использован после растворения.

### ПОКСВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Поксвирусные векторы для медицинского применения производятся в лиофилизированном виде или в качестве жидких препаратов рекомбинантных поксвирусов, генетически модифицированных для обеспечения переноса генетического материала в соматические клетки человека *in vivo* или *ex vivo*.

#### ПРОИЗВОДСТВО

##### КОНСТРУКЦИЯ ВЕКТОРА

Общий дизайн поксвирусного вектора в настоящее время заключается во введении генетического материала по ходу транскрипции промоутера поксвируса. Эта экспрессионная кассета вводится в геном поксвируса таким образом, что она блокирует вирусный ген, не участвующий в репликации, или вставляется между двумя открытыми для считывания рамками вируса.

В большинстве используемых таким образом стратегий конструирования вектора экспрессионная кассета вначале вставляется между целевым сайтом фрагмента вирусной ДНК, клонированной в бактериальной плазмиде. Затем плазида вводится в клетку-реципиент, культивируемую *in vitro*, которые одновременно инфицируются исходным поксвирусом. Рекомбинация ДНК происходит в инфицированных клетках, между гомологичными последовательностями в вирусном геноме и вирусной последовательностью в плазмиде, что обеспечивает включение генетического материала в

целевой сайт вирусного генома. Правильность включения ДНК в геном проверяется методом рестрикционной карты, амплификацией нуклеиновых кислот (2.6.21) и секвенированием. Для выделения рекомбинантных вирусов из смеси исходных и рекомбинантных вирусов выполняются последовательные операции по бляшкообразующему клонированию. Для облегчения распознавания и/или селекции рекомбинантного поксвируса из смеси с исходным вирусом используется целый ряд методов (например, чужеродные гены-маркеры, гибридизация ДНК, иммунологическая детекция, фенотипические изменения вируса). Если для этого используются временные чужеродные гены-маркеры, они впоследствии удаляются из окончательного генома рекомбинантного вируса.

Альтернативная стратегия получения поксвирусного вектора заключается в предварительном конструировании полного вирусного генома *in vitro*, с помещением экспрессионной кассеты в выбранный целевой сайт. Затем этот рекомбинантный геном вводится в клетку-хозяина с одновременным инфицированием поксвирусом-помощником, который не способен размножаться. Вирус-помощник может быть поксвирусом того же вида, чья способность размножаться была инактивирована, или поксвирусом другого вида, который не может размножаться в клетке-хозяине.

Конструкция неспособных к репликации поксвирусных векторов зависит от свойств специфической линии клетки-хозяина или первичных клеток, которые по своей природе толерантны к вирусу, или линии клетки-хозяина, которые были модифицированы для обеспечения экспрессии требуемого гена поксвируса. Эти клетки обеспечивают выполнение основных требований к производству лекарственных средств (5.2.3) и препятствуют размножению репликационных векторов.

#### ПРОИЗВОДСТВО ВЕКТОРА

Должно быть показано, что методы производства векторов обеспечивают постоянное получение вектора требуемого качества. Если иное не обосновано и разрешено, вектор в готовом продукте не должен подвергаться большому количеству пассажей из главного банка клеток, чем вектор, чья эффективность и безопасность была доказана в клинических исследованиях.

Генетическая и фенотипическая стабильность вектора, использованного для производства на максимальном количестве пассажей или менее, оценивается пригодными для этого метода.

#### КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ВЕКТОРА

Вектор культивируется в асептических условиях в диплоидных клетках человека (5.2.3), постоянно культивируемой линии клеток (5.2.3) или в культуре клеток куриного эмбриона, полученных из стада птиц, свободных от специфической патогенной микрофлоры (5.2.2). Если вирус культивируется в постоянно культивируемой культуре клеток или диплоидных клетках человека, создается система банка клеток.

#### ПОСЕВНОЙ МАТЕРИАЛ

Производство вектора проводится с использованием системы посевного материала. Линия поксвируса идентифицируется с помощью данных получения вектора, включая информацию о его происхождении и последующих манипуляциях, в частности об исключенных или

модифицированных областях. Разрабатывается подробное описание генетического материала и использующихся для контроля участков конструкции, включая нуклеотидную последовательность. Описывается метод включения генетического материала в вектор.

Для производства вектора используется посевной материал, отвечающий приведенным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется в образцах главного посевного материала и каждой серии рабочего посевного материала с помощью иммунохимических методов (2.7.1) методами амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21).

**Генетические и фенотипические характеристики.** Выполняются следующие испытания.

– Полный геном вектора секвенируется на пассаже, соответствующем производственной серии, инструментально подтвержденная последовательность сравнивается с теоретической последовательностью, определенной по конструкции вектора и имеющихся баз данных.

– Рестрикционный ферментативный анализ выполняется на ДНК вектора главного посевного материала, каждого рабочего посевного материала и производственной серии. Вирусная ДНК выделяется, очищается и гидролизруется с достаточным разрешением. Гидролизованные сегменты разделяются с помощью электрофореза в геле или капиллярного электрофореза, полученные рестрикционные картины сравниваются с теоретическими рестрикционными картинами, рассчитанными по конструкции вектора.

– Приемлемое количество изолированных суб-клонов исследуются на наличие признаков экспрессии генетического материала (материалов) и биологической активности на уровне пассажа, соответствующего производственной серии. При выявлении субклонов с более низким уровнем экспрессии или биологической активности требуются дальнейшие испытания.

– Допустимая вариабельность клеток-хозяина оценивается путем подтверждения репликационных свойств вектора и их сравнением с исходным вирусом, на уровне пассажа, соответствующего производственной серии.

**Титр инфекционного вируса.** Титр инфекционного вируса определяется в главном посевном материале и каждом рабочем посевном материале.

**Посторонние агенты (2.6.16).** В главном посевном материале и каждом рабочем посевном материале должны отсутствовать посторонние агенты, за исключением случаев, когда цитопатические линии не могут быть нейтрализованы, и вектор вызывает интерференцию. Если испытание не может быть проведено, допускается использование альтернативной валидированной методики.

#### КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И СБОР БИОМАССЫ

Все операции с банком клеток и последующими культурами клеток проводятся в зоне с приемлемым уровнем контаминации при отсутствии одновременной работы с другими клетками или векторами. Любой материал, полученный от человека или животного происхождения, используемый в приготовлении клеточных суспензий и питательных сред, контролируется. Среда для культивирования клеточных культур может содержать рН-индикатор, например, феноловый красный и подходящие антибиотики в наименьшей эффективной концентрации, однако, более предпочтительно использовать в процессе производства клеточную культуру, не содержащую антибиотики. Если иное не обосновано и

разрешено, ни на одной из технологических стадий не используются пенициллин или стрептомицин. Часть производственной культуры клеток отбирается для использования в качестве контроля-неинфицированной клеточной культуры.

Последующая очистка партии биомассы проводится, если она соответствует указанным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21).

**Титр инфекционного вектора.** В каждой партии биомассы определяется титр инфекционного вектора.

**Посторонние агенты (2.6.16).** В каждой партии биомассы должны отсутствовать посторонние агенты, за исключением случаев, когда цитопатические линии не могут быть нейтрализованы и вектор вызывает интерференцию. Если испытание не может быть проведено, допускается использование альтернативной валидированной методики.

**Контрольные клетки.** Если для производства используются диплоидные клетки человека или перевиваемая клеточная линия, контрольные клетки должны удовлетворять требованиям испытания на подлинность (5.2.3). Клетки не должны содержать посторонних агентов (2.6.16).

#### ОЧИЩЕННАЯ БИОМАССА

Операции выполняются в асептических условиях. Несколько партий биомассы могут быть объединены перед процессом очистки. Биомасса сначала очищается путем удаления клеток, а затем, если применимо, очищается валидированными методами. Для производства готового нерасфасованного продукта используется очищенная биомасса, соответствующая указанным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21).

**Целостность генома.** Целостность генома вектора подтверждается соответствующими методами, например, рестрикционным ферментативным анализом.

**Титр инфекционного вектора.** В каждой партии биомассы определяется титр инфекционного вектора.

**Отношение титра инфекционного вектора к концентрации общего белка.** Концентрация общего белка определяется соответствующим методом (2.5.33). Рассчитывается соотношение титра инфекционного вектора к концентрации общего белка.

**Остаточные белки клетки-хозяина.** Концентрация остаточного белка клетки-хозяина определяется пригодным для этого иммунохимическим методом (2.7.1), если при валидации процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Остаточная ДНК клетки-хозяина.** Содержание остаточной ДНК клетки-хозяина определяется с использованием пригодного для этого метода, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта. Учитывая чувствительность и специфичность, для этого рекомендуется количественный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), другие методы также могут быть использованы.

**Остаточные реактивы.** Если в производственном процессе используются реактивы, испытания на наличие этих веществ проводятся на очищенной биомассе, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Остаточные антибиотики.** Если в производственном процессе используются антибиотики, их остаточная концентрация определяется микробиологическим методом (адаптированным общим методом 2.7.2) или другими пригодными методами (например, жидкостной хроматографией), если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

#### ГОТОВЫЙ НЕРАСФАСОВАННЫЙ ПРОДУКТ

Несколько партий очищенной биомассы могут быть объединены перед приготовлением готового продукта. Могут быть добавлены стабилизатор и другие вспомогательные вещества. Для получения готового препарата используется продукт, соответствующий нижеуказанным требованиям.

**Стерильность (2.6.1).** Продукт должен быть стерильным.

#### ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

К выпуску разрешается готовый продукт, удовлетворяющий требованиям в разделах «Подлинность», «Количественное определение», «Испытания», описанным далее.

Если испытание на наличие бычьего сывороточного альбумина (если он используется в производстве вектора) было проведено на готовом нерасфасованном продукте с положительными результатами, они могут не проводиться при контроле готового продукта.

#### ПОДЛИННОСТЬ

Подлинность вектора подтверждается с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21).

#### ИСПЫТАНИЯ

**Осмоляльность (2.2.35).** Должна быть в пределах нормы, установленной для конкретного препарата.

**pH (2.2.3).** В пределах, установленных для определенного препарата.

**Извлекаемый объем (2.9.17).** Соответствует требованиям испытаний на извлекаемый объем.

**Вода (2.5.12).** Соответствует норме, установленной для определенного лиофилизированного препарата.

**Бычий сывороточный альбумин.** Не должен превышать нормы, установленные для конкретного препарата, определяется пригодным для этого иммунохимическим методом (2.7.1), если сыворотка крупного рогатого скота использовалась в производстве.

**Стерильность (2.6.1).** Должен быть стерильным.

**Бактериальные эндотоксины (2.6.14).** Меньше нормы содержания, установленной для отдельного препарата.

**Термическая стабильность.** Образцы готового препарата вектора выдерживаются при температуре и в течение времени, установленных и одобренных для конкретного препарата. Определяется общая концентрация инфекционного вектора после нагревания, в соответствии с методикой, приведенной в разделе «Количественное определение». В параллельных испытаниях определяется концентрация вектора в образце, не подвергнутому нагреванию. Выявленная разница концентраций вектора в образце, не подвергнутому нагреванию и образце, подвергнутому нагреванию, должна находиться в пределах нормы, установленной для конкретного препарата.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Титр инфекционного вектора.** Не менее 3 флаконов испытуемого препарата титруют и вносят в клеточную культуру. Для валидации каждого испытания используется титрование флакона соответствующего стандартного образца вектора. Титр вектора в испытуемом препарате должен быть не менее титра, указанного на этикетке.

Результаты испытания являются недостоверными, если:

- доверительный интервал ( $P = 0,95$ ) логарифма концентрации вектора больше нормы, установленной уполномоченным компетентным органом;
- титр инфекционного вектора в стандартном образце выходит за рамки значений, установленных в контрольном графике.

## Экспрессия генетического материала в продукте.

Экспрессия генетического материала (материалов) в продукте определяется всегда, если это возможно, после введения испытуемого препарата в культуры клеток в заранее определенной инфицирующей дозе с помощью пригодных для этого иммунохимических (2.7.1) или биохимических методов количественного определения или проточной цитометрией (2.7.24).

**Биологическая активность.** Если иное не обосновано и разрешено, биологическая активность определяется с помощью соответствующего испытания *in vitro* или *in vivo*.

## МАРКИРОВКА

На этикетке указывается:

- минимальный титр вектора в одной дозе;
- рекомендуемая терапевтическая доза;
- для лиофилизированных препаратов:
- название и объем растворителя, с помощью которого получают раствор препарата;
- время, в течение которого препарат должен быть использован после растворения.

## ВЕКТОРЫ НА ОСНОВЕ СЕМЕЙСТВА РЕТРОВИРУСОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Векторы на основе семейства ретровирусов, предназначенные для медицинского применения, производятся в лиофилизированном виде или в качестве жидких препаратов рекомбинантных ретровирусов, лентивирусов или спумавирусов, генетически модифицированных с целью лишения их способности к репликации, которые используются для переноса генетического материала в соматические клетки человека *in vivo* или *ex vivo*. Этот раздел относится к нерепликационным векторам.

### ПРОИЗВОДСТВО

#### КОНСТРУКЦИЯ ВЕКТОРА

Типичный вектор содержит:

- минимальный геном исходных вирусов, содержащий структурные генетические элементы, необходимые для производства вектора;
- требуемые регуляторные генетические элементы для экспрессии целевого генетического материала (например, длинные концевые повторы (LTRs));

– введенный целевой генетический материал.

Конструкция вектора должна предотвращать появление репликационно-компетентных вирусов.

#### ПРОИЗВОДСТВО ВЕКТОРА

Должно быть показано, что методы производства векторов обеспечивают постоянное получение вектора требуемого качества. Если иное не обосновано и разрешено, клетки-упаковщики или клетки-продуценты не должны подвергаться большему удвоению клеток из главного банка клеток (МСВ), чем клетки, использованные для получения вектора, чья эффективность и безопасность была доказана в клинических исследованиях. Генетическая и фенотипическая стабильность клеток-упаковщиков или клеток-продуцентов на уровне или ниже максимального количества удвоения клеток, использованных для производства вектора, оценивается пригодными для этого методами. Вектор получают на постоянно культивируемой линии клеток (5.2.3), с использованием системы банка клеток. В производстве могут использоваться или постоянно или временно трансфицированные клетки.

### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Клетки-упаковщики:** исходная клеточная линия, постоянно трансфицированная плазмидами, содержащими вирусные гены, необходимые для производства пустых векторных частиц: *GAG*, *POL*, *ENV*.

**Клетки-продуценты:** содержат вирусные гены и экспрессионную кассету, необходимые для производства вектора.

– В постоянной производственной системе, клетки-продуценты получают путем устойчивой трансфекции линии клеток-упаковщиков с помощью трансферной плазмиды, содержащей терапевтические последовательности нуклеотидов.

– Во временной производственной системе, клетки-продуценты получают при производстве однократно путем одновременной трансфекции исходной клеточной линии вирусными генами и трансгенной экспрессионной плазмидой или путем временной трансфекции линии клеток-упаковщиков трансферной плазмидой, содержащей терапевтические последовательности нуклеотидов.

### ПРОИЗВОДСТВО ПОЛУПРОДУКТОВ

**Клетки-упаковщики**

**Номер копии.** Из определенного количества клеток выделяется и очищается геномная ДНК и гены *gag*, *pol* and *env*. Номер копии определяется пригодным для этого методом, например количественной ПЦР (2.6.21).

**Целостность последовательности вирусных генов.** Проводится полное секвенирование введенных вирусных генов и их регуляторных элементов.

**Генетическая стабильность.** Генетическая стабильность клеток-упаковщиков подтверждается на уровне или ниже максимального количества удвоения клеток, использованных для производства вектора.

**Плазмиды**

При производстве вектора требуется использование промежуточные плазмиды. Для каждой ДНК плазмиды, используемой в производстве, приводится полное описание, включая идентификацию, источник получения, способы выделения и нуклеотидная последовательность. Описываются источник и функции компонентов этих плазмид, таких как происхождение репликации, вирус-

ные и эукариотические промоутеры, гены, кодирующие селекционных маркеров.

Производство плазмид-продуктов основано на системе банка бактериальных клеток. Главный банк клеток должен соответствовать требованиям раздела «Бактериальные клетки, используемые для производства плазмидных векторов для медицинского применения». Плазмиды очищаются с помощью соответствующих методов.

Для производства вектора только используются серии плазмид, отвечающие приведенным далее требованиям.

**Подлинность.** Плазмиды идентифицируются с помощью рестрикционного ферментативного анализа, секвенирования или методами амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21).

**Целостность генома.** Целостность плазмидного генома подтверждается соответствующими методами, например рестрикционным ферментным анализом вирусных генов, введенного генетического материала и их регуляторных элементов соответственно.

**Плазмидная ДНК.** Нижеприведенные указания даны в качестве примера.

Концентрация ДНК выше 500 нг/мл может быть определена путем измерения величины поглощения при 260 нм. Величина поглощения раствора двойной кольцевой ДНК в концентрации 50 мкг/мл составляет 1 (удельное поглощение 200).

Содержание ДНК в концентрации менее 500 нг/мл определяется после инкубирования с флуоресцентным красителем, который избирательно связывается с двойной кольцевой ДНК и использованием стандартного образца ДНК для построения калибровочной кривой.

Для определения плазмидной ДНК также может быть использована жидкостная хроматография с применением стандартного образца. В некоторых случаях используется капиллярный электрофорез.

**Остаточная ДНК клетки-хозяина.** Содержание остаточной ДНК клетки-хозяина определяется с использованием пригодного для этого метода, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта. Учитывая чувствительность и специфичность, для этого рекомендуется количественный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), другие методы также могут быть использованы.

**Бактериальные эндотоксины (2.6.14):** менее норм содержания, установленных для определенного препарата.

**Стерильность (2.6.1).** Плазида должна быть стерильной.

*Клетки-продуценты, используемые в постоянных производственных системах*

**Номер копии.** Номер копии интегрированных вирусных генов и экспрессионной кассеты определяются пригодным для этого методом.

**Генетическая стабильность.** Генетическая стабильность клеток-продуцентов подтверждается на уровне или ниже максимального количества удвоения клеток, использованных для производства вектора.

**Целостность последовательности вирусных генов и экспрессионной кассеты.** Проводится полное секвенирование введенных вирусных генов, экспрессионной кассеты и их регуляторных элементов соответственно (например, длинные концевые повторы (LTRs), промоутеры, psi последовательность, сигнал полиаденилирования).

**Репликационно-компетентные вирусы.** Обнаружение репликационно-компетентных вирусов проводится с помощью подходящего для этого метода. Метод детектирования может быть основан на совместном культивировании нескольких последовательно удвоенных культур клеток-продуцентов с чувствительной клеточной линией, с последующим обнаружением репликации (или по наличию цитопатического или гемоадсорбционного эффекта вируса на клетки-индикаторы типа PG4 S+L- или с использованием линий клеток-индикаторов и амплификацией нуклеиновых кислот (2.6.21) или путем количественного испытания на спасение генамаркера). В каждое определение включают положительные контроли для мониторинга чувствительности методики. Репликационно-компетентные вирусы должны отсутствовать.

#### КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И СБОР БИОМАССЫ

Все операции с банком клеток и последующими культурами клеток проводятся в зоне с приемлемым уровнем контаминации при отсутствии одновременной работы с другими клетками или векторами. Любой материал, полученный от человека или животного происхождения, используемый в приготовлении клеточных суспензий и питательных сред, контролируется. Предпочтительно использовать в процессе производства субстрат, не содержащий антибиотики. Если иное не обосновано и разрешено, ни на одной из технологических стадий не используются пенициллин или стрептомицин.

Последующая очистка партии биомассы проводится, если она соответствует указанным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или рестрикционным ферментативным анализом.

**Концентрация вектора.** В каждой партии биомассы определяется титр инфекционного вектора и/или концентрация векторных частиц.

**Посторонние агенты.** Каждая партия биомассы не должна содержать посторонних агентов (2.6.16).

**Контрольные клетки.** Контрольные клетки должны выдерживать испытание на подлинность (5.2.3) и на отсутствие посторонних агентов (2.6.16).

#### ОЧИЩЕННАЯ БИОМАССА

Несколько партий биомассы могут быть объединены перед процессом очистки. Для производства готового нерасфасованного продукта используется очищенная биомасса, соответствующая указанным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или рестрикционным ферментативным анализом.

**Целостность генома.** Целостность генома вектора подтверждается соответствующими методами.

**Концентрация вектора.** В каждой партии биомассы определяется титр инфекционных частиц пригодным для этого метода, например, инфицирование чувствительных клеток с последующим количественным методом амплификации нуклеиновых кислот (например, количественной ПЦР), Саузерн блотом или определение экспрессированного белка. Для лентивирусных векторов определяется физический титр, например, с помощью



твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (р24).

**Репликационно-компетентные вирусы.** Обнаружение репликационно-компетентных вирусов проводится с помощью подходящего для этого метода. Как правило, для этого используется амплификация на чувствительных клетках с последующей амплификацией нуклеиновых кислот (2.6.21), с помощью обнаружения вирусного антигена (например, р24 методом ELISA) или количественным испытанием на спасение гена-маркера. В каждое определение включают положительные контроли для мониторинга чувствительности методики.

Испытание проводится на очищенной биомассе или на готовом продукте. Репликационно-компетентные вирусы должны отсутствовать.

**Остаточные белки клетки-хозяина.** Концентрация остаточных белков клетки-хозяина определяется с использованием пригодных иммунохимических методов (2.7.1), если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Остаточная ДНК клетки-хозяина.** Содержание остаточной ДНК клетки-хозяина определяется с использованием пригодного для этого метода, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта. Учитывая чувствительность и специфичность, для этого рекомендуется количественный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), другие методы также могут быть использованы.

**Остаточные реактивы.** Если в производственном процессе используются реактивы, испытания на наличие этих веществ проводятся на очищенной биомассе, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Остаточные антибиотики.** Если в производственном процессе используются антибиотики, их остаточная концентрация определяется микробиологическим методом (адаптированным общим методом 2.7.2) или другими пригодными методами (например, жидкостной хроматографией), если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Остаточные плазмиды.** При использовании временного производственного процесса, должна быть определена допустимая концентрация остаточных плазмид, представляющих собой посторонние примеси.

#### ГОТОВЫЙ НЕРАСФАСОВАННЫЙ ПРОДУКТ

Несколько партий очищенной биомассы могут быть объединены перед приготовлением готового продукта. Могут быть добавлены стабилизатор и другие вспомогательные вещества. Готовый продукт подвергается стерилизующей фильтрации.

Для получения готового препарата используется продукт, соответствующий нижеуказанным требованиям.

**Стерильность** (2.6.1). Продукт должен быть стерильным.

#### ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

К выпуску разрешается готовый продукт, удовлетворяющий требованиям в разделах «Подлинность», «Количественное определение», «Испытания», описанным далее.

Если испытания на наличие бычьего сывороточного альбумина (если он используется в производстве вектора) и репликационно-компетентных вирусов были проведены на готовом нерасфасованном продукте с

положительными результатами, они могут не проводиться при контроле готового продукта.

#### ПОДЛИННОСТЬ

Подлинность ретровирусных вектора, полученного на основе семейства ретровирусов, подтверждается с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или рестрикционным ферментативным анализом.

#### ИСПЫТАНИЯ

**Осмоляльность** (2.2.35). Должна быть в пределах нормы, установленной для конкретного препарата.

**рН** (2.2.3). В пределах, установленных для определенного препарата.

**Извлекаемый объем** (2.9.17). Соответствует требованиям испытаний на извлекаемый объем.

**Остаточная влажность** (2.5.12). Соответствует норме, установленной для определенного лиофилизированного препарата.

**Бычий сывороточный альбумин.** Не должен превышать нормы, установленные для конкретного препарата, определяется пригодным для этого иммунохимическим методом (2.7.1), если сыворотка крупного рогатого скота использовалась в производстве.

**Репликационно-компетентные вирусы.** Обнаружение репликационно-компетентных вирусов проводится с помощью подходящего для этого метода. Как правило, для этого используется амплификация на разрешительных клетках с последующей амплификацией нуклеиновых кислот (2.6.21), с помощью обнаружения вирусного антигена (например, р24 методом твердофазного иммуноферментного анализа) или количественным испытанием на спасение гена-маркера. В каждое определение включают положительные контроли для мониторинга чувствительности методики.

Испытание проводится на очищенной биомассе или на готовом продукте. Репликационно-компетентные вирусы должны отсутствовать.

**Стерильность** (2.6.1). Должен быть стерил.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Меньше нормы содержания, установленной для количественного содержания.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Концентрация векторных частиц.** Физическое титрование проводится пригодным для этого методом (например, иммунохимическими методами (2.7.1) или амплификацией нуклеиновых кислот (2.6.21)). Для валидации каждого испытания применяется соответствующий стандартный образец вектора.

**Титр инфекционного вектора.** Титр испытуемого образца определяется по его влиянию при внесении в культуру клеток. Для валидации каждого испытания применяется соответствующий стандартный образец вектора.

Титр инфекционного вектора испытуемого препарата должен быть не меньше минимального титра, указанного титри на этикетке.

Результаты испытания являются недостоверными, если:

– доверительный интервал ( $P = 0,95$ ) логарифма концентрации вектора больше нормы, установленной уполномоченным компетентным органом;

– титр инфекционного вектора в стандартном образце выходит за рамки значений, установленных контрольной кривой.

**Соотношение концентрации векторных частиц с титром инфекционного вектора:** соответствует норме, установленной для определенного препарата.

**Экспрессия генетического материала в продукте.**

Экспрессия генетического материала (материалов) в продукте определяется всегда, если это возможно, после введения испытуемого препарата в культуры клеток в заранее определенной инфицирующей дозе с помощью пригодных для этого иммунохимических (2.7.1) или биохимических методов количественного определения или проточной цитометрией (2.7.24).

**Биологическая активность.** Если иное не обосновано и разрешено, биологическая активность определяется с помощью соответствующего испытания *in vitro* или *in vivo*.

**МАРКИРОВКА**

На этикетке указывается:

- минимальный титр вектора в терапевтической дозе;
- рекомендуемая терапевтическая доза;
- для лиофилизированных препаратов:
- название и объем растворителя, с помощью которого получают раствор препарата;
- время, в течение которого препарат должен быть использован после растворения.

**АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫЕ ВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Аденоассоциированные вирусные (AAV) векторы для медицинского применения производятся в лиофилизированном виде или в виде жидких препаратов рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (rAAV), генетически модифицированных для обеспечения переноса генетического материала в соматические клетки человека *in vivo* или *ex vivo*.

**ПРОИЗВОДСТВО**

**КОНСТРУКЦИЯ ВЕКТОРА**

гAAV вектора получают путем замещения *rep* и *cap* генов терапевтическим генетическим материалом. Последовательности инвертированных терминальных (концевых) повторов (ITR) сохраняются в гAAV векторе, так как они являются единственными AAV последовательностями, которые необходимы для осуществления *CIS* функции как основы репликации. Гены *rep* и *cap* требуются для *trans* и функций репликации и упаковки соответственно. Таким образом, гAAV вектор содержит ITR последовательности и встроенный генетический материал.

Дикие типы AAV, как правило, реплицируются только в присутствии вирусов-хелперов, в частности сопутствующим аденовирусом или вирусом герпеса. В связи с этим, существуют различные подходы к производству AAV векторов. Производственная стратегия выбирается с учетом минимизации риска возникновения репликационно-компетентных AAV векторов и эффективного удаления вирусов-хелперов, которые могут быть использованы при производстве.

**ПРОИЗВОДСТВО ВЕКТОРА**

Должно быть показано, что методы производства векторов обеспечивают постоянное получение вектора требуемого качества.

Для получения AAV векторов, в настоящее время существует несколько стратегий, например:

- временная совместная трансфекция клеточной линии плазмидами, содержащими ITRs и генетический материал, *rep* и *cap* гены и компоненты, выполняющие функции хелперов;
- инфицирование линии клеток-продуцентов, содержащих *rep* и *cap* гены, ITRs и терапевтический генетический материал, репликационно-дефицитными вирусами-хелперами;
- инфицирование линии чувствительных клеток одним или несколькими производственными вирусами, с кодами *rep* и/или *cap* и/или терапевтическим генетическим материалом и ITRs, что может обеспечивать или не обеспечивать выполнение функций хелперов (вирусы-хелперы и бакуловирусы, соответственно).

В зависимости от выбранной стратегии производства AAV векторов требуются различные промежуточные продукты (плазмиды, вирусы, используемые для производства, клетки-упаковщики).

Риск появления репликационно-компетентных AAV может быть значительным, когда существуют гомологичные области между геномом производственных промежуточных продуктов и гAAV вектором. Эта вероятность может быть уменьшена путем снижения гомологичности этих геномов до минимума. Рекомендуется использовать в производстве полупродукты без гомологичных последовательностей.

Генетическая и фенотипическая стабильность вектора, использованного для производства на максимальном количестве пассажей или менее, оценивается пригодными для этого методами.

**ПРОИЗВОДСТВО ПОЛУПРОДУКТОВ**

Вирусы, используемые в производстве и гAAV вектор, производятся в постоянно культивируемой линии клеток (5.2.3), с использованием системы посевного материала и системы банка клеток.

**Клетки-упаковщики и клетки-продуценты**

**Номер копии.** Из определенного количества клеток выделяется и очищается геномная ДНК, номер копии введенных вирусных генов и экспрессионной кассеты определяется пригодным для этого методом, например, количественной ПЦР (2.6.21).

**Целостность последовательности вирусных генов и экспрессионной кассеты.** Проводится полное секвенирование введенных вирусных генов, их регуляторных элементов и если применимо, экспрессионной кассеты.

**Генетическая стабильность.** Генетическая стабильность клеток подтверждается на уровне или ниже максимального количества удвоения клеток, использованных для производства вектора.

**«Дикие» типы AAV.** Отсутствие «диких» типов AAV подтверждается методом амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21).

**Плазмиды**

При производстве AAV вектора методом совместной трансфекции требуется использование промежуточных плазмид. Для каждой ДНК плазмиды, используемой в производстве, приводится полное описание, включая идентификацию, источник получения, способы выделе-

ния и нуклеотидная последовательность. Описываются источник и функции компонентов этих плазмид, таких как происхождение репликации, вирусные и эукариотические промоторы, гены, кодирующие селективных маркеров.

Производство плазмид-полупродуктов основано на системе банка бактериальных клеток. Главный банк клеток должен соответствовать требованиям раздела «Бактериальные клетки, используемые для производства плазмидных векторов для медицинского применения». Плазмиды очищаются с помощью соответствующих методов.

Для производства вектора только используются серии плазмид, отвечающие приведенным далее требованиям.

**Подлинность.** Плазмиды идентифицируются с помощью рестрикционного ферментативного анализа, секвенирования или методами амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21).

**Целостность генома.** Целостность плазмидного генома подтверждается соответствующими методами, например, рестрикционным ферментативным анализом области, соответствующей *rep*, *cap* и экспрессионной кассете.

**Плазмидная ДНК.** Нижеприведенные указания даны в качестве примера.

Концентрация ДНК выше 500 нг/мл может быть определена путём измерения величины поглощения при 260 нм. Величина поглощения раствора двойной кольцевой ДНК в концентрации 50 мкг/мл составляет 1 (удельное поглощение 200).

Содержание ДНК в концентрации менее 500 нг/мл определяется после инкубирования с флуоресцентным красителем, который избирательно связывается с двойной кольцевой ДНК и использованием стандартного образца ДНК для построения калибровочной кривой.

Для определения плазмидной ДНК также может быть использована жидкостная хроматография с применением стандартного образца. В некоторых случаях используется капиллярный электрофорез.

**Остаточная ДНК клетки-хозяина.** Содержание остаточной ДНК клетки-хозяина определяется с использованием пригодного для этого метода, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта. Учитывая чувствительность и специфичность, для этого рекомендуется количественный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), другие методы также могут быть использованы.

**Бактериальные эндотоксины (2.6.14).** Менее норм содержания, установленного для определенного препарата.

**Стерильность (2.6.1).** Плаزمида должна быть стерильной.

*Вирусы, используемые для производства*

Производство вирусов основано на системе посевного материала и банке клеток или, если применимо, (например, для бакуловирусов) на временной системе. Используемая линия вирусов идентифицируется по данным разработки, включая информацию о ее происхождении и последующих операциях, в частности об удалении или модификации областей генома. Нуклеотидная последовательность вирусов описывается.

Для производства используется вирус, соответствующий приводимым далее требованиям.

**Подлинность.** Вирусы, используемые для производства, идентифицируются с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методами амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или ферментативным анализом.

иновых кислот (2.6.21) или ферментативным рестрикционным анализом.

**Целостность генома.** Целостность генома вируса, используемого для производства, подтверждается пригодным для этого методом, например, рестрикционным ферментативным анализом. Если вирусы модифицированы для экспрессии генов *rep* или *cap* или экспрессионной кассеты, целостность генома оценивается секвенированием или количественной ПЦР этих областей.

**Генетическая стабильность.** При использовании стабильной производственной системы генетическая стабильность подтверждается на уровне или ниже максимального количества удвоения клеток, использованных для производства вируса.

**Титр вируса.** Инфекционный титр определяется соответствующим количественным методом.

**«Дикие» типы AAV.** Если применимо, отсутствие «диких» типов AAV в посевном материале вирусов хелперов подтверждается методом амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21).

**Репликационно-компетентные вирусы.** Обнаружение репликационно-компетентных вирусов проводится соответствующими методами. Репликационно-компетентные вирусы должны отсутствовать.

**Посторонние агенты (2.6.16).** Посторонние агенты должны отсутствовать. В дополнение, должно проводиться определение возможной контаминации специфическими вирусами насекомых, если применимо.

#### ПРОИЗВОДСТВО И СБОР БИОМАССЫ

Все операции с банком клеток и последующими культурами клеток проводятся в зоне с приемлемым уровнем контаминации при отсутствии одновременной работы с другими клетками или векторами. Любой материал, полученный от человека или животного происхождения, используемый в приготовлении клеточных суспензий и питательных сред, контролируется. Среда для культивирования клеточных культур может содержать рН-индикатор, например феноловый красный и подходящие антибиотики в наименьшей эффективной концентрации, однако, более предпочтительно использовать в процессе производства субстрат, не содержащий антибиотики, ни на одной из технологических стадий не используются пенициллин или стрептомицин. Часть производственной культуры клеток отбирается для использования в качестве контроля - неинфицированной клеточной культуры.

Последующая очистка партии биомассы проводится, если она соответствует указанным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или рестрикционным ферментативным анализом.

**Концентрация вектора.** В каждой партии биомассы определяется титр инфекционного вектора и концентрация векторных частиц.

**Посторонние агенты (2.6.16).** Посторонние агенты в партии биомассы должны отсутствовать.

**Контрольные клетки.** Контрольные клетки отвечают требованиям испытания на подлинность (5.2.3), на наличие посторонних агентов (2.6.16) и специфических вирусов насекомых, если в производстве используются линии клеток насекомых.

### ОЧИЩЕННАЯ БИОМАССА

Несколько партий биомассы могут быть объединены перед процессом очистки. Процесс очистки валидируется с целью подтверждения эффективного удаления примесей.

Для производства готового нерасфасованного продукта используется очищенная биомасса, соответствующая указанным далее требованиям.

**Подлинность.** Вектор идентифицируется с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или рестрикционным ферментативным анализом.

**Генетическая характеристика.** Проводятся нижеперечисленные испытания.

– Полный геном вектора, полученного из приемлемого количества производственных циклов, подвергается секвенированию. Испытание проводится или на очищенной биомассе или готовом нерасфасованном продукте. Определенная при анализе последовательность сравнивается с теоретической последовательностью, рассчитанной по данным о конструкции вектора и имеющимся данным.

– Целостность генома проверяется на векторе ДНК. Для этого может использоваться ПЦР.

**Концентрация вектора.** Определяется титр инфекционного вектора и концентрация векторных частиц.

**Остаточные вирусы, используемые в производстве.** Наличие остаточных вирусов, используемых в производстве, оценивается количественным методом бляшкообразования или по дозе заражения 50 % культуры ткани (TCID<sub>50</sub>) на чувствительных к вирусам клеточных линий или количественным ПЦР, в зависимости от используемой производственной системы.

**Остаточные белки.** Концентрация остаточного белка клетки-хозяина и/или вирусных белков определяется пригодным для этого иммунохимическим методом (2.7.1), если при валидации процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Остаточная ДНК клетки-хозяина.** Содержание остаточной ДНК клетки-хозяина и остаточная ДНК полупродуктов, таких как плазмиды и производственные вирусы, определяется с использованием пригодного для этого метода, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта. Учитывая чувствительность и специфичность, для этого рекомендуется количественный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), другие методы также могут быть использованы.

**Остаточные реактивы.** Если в производственном процессе используются реактивы, испытания на наличие этих веществ проводятся на очищенной биомассе, если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

**Остаточные антибиотики.** Если в производственном процессе используются антибиотики, их остаточная концентрация определяется микробиологическим методом (адаптированным общим методом 2.7.2) или другими пригодными методами (например, жидкостной хроматографией), если валидацией процесса не было показано достижение требуемой степени очистки продукта.

### ГОТОВЫЙ НЕРАСФАСОВАННЫЙ ПРОДУКТ

Несколько партий очищенной биомассы могут быть объединены перед приготовлением готового продукта. Могут быть добавлены стабилизатор и другие вспомо-

гательные вещества. Готовый продукт стерилизуется с помощью мембранной фильтрации.

Для получения готового препарата используется продукт, соответствующий нижеуказанным требованиям.

**Стерильность** (2.6.1). Продукт должен быть стерильным.

### ГОТОВЫЙ ПРОДУКТ

К выпуску разрешается готовый продукт, удовлетворяющий требованиям в разделах «Подлинность», «Количественное определение», «Испытания», описанным далее. Если испытание на наличие бычьего сывороточного альбумина (если он используется в производстве вектора), репликационно-компетентных AAV и остаточных вирусов, используемых в производстве, было проведено на готовом нерасфасованном продукте с положительными результатами, они могут не проводиться при контроле готового продукта.

### ПОДЛИННОСТЬ

Подлинность вектора подтверждается с помощью иммунохимических методов (2.7.1), методов амплификации нуклеиновых кислот (2.6.21) или рестриктивного ферментативного анализа

### ИСПЫТАНИЯ

**Осмоляльность** (2.2.35). Должна быть в пределах нормы, установленной для конкретного препарата.

**pH** (2.2.3). В пределах, установленных для определенного препарата.

**Извлекаемый объём** (2.9.17). Соответствует требованиям испытаний на извлекаемый объём.

**Вода** (2.5.12). Соответствует норме, установленной для определенного лиофилизированного препарата.

**Бычий сывороточный альбумин.** Не должен превышать нормы, установленные для конкретного препарата, определяется пригодным для этого иммунохимическим методом (2.7.1), если сыворотка крупного рогатого скота использовалась в производстве.

**Концентрация репликационно-компетентных AAV.** В пределах нормы, установленной для определенного препарата.

Обнаружение репликационно-компетентных AAV проводится с помощью репликационного количественного анализа на чувствительной линии клеток, предварительно инфицированных вирусом-хелпером, с последующим анализом репликационных форм с помощью Саузерн блота на низкомолекулярной ДНК или путём обнаружения *гер* гена количественной ПЦР.

**Агрегаты вектора.** Агрегаты вектора определяются пригодным для этого методом (например, светорассеянием).

**Стерильность** (2.6.1). Должен быть стерильным.

**Бактериальные эндотоксины** (2.6.14). Меньше нормы содержания, установленной для отдельного препарата

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Концентрация векторных частиц.** Концентрация векторных частиц проводится пригодным для этого методом, например, количественной ПЦР по сравнению с калибровочным графиком, полученным с использованием рекомбинантной AAV плазмиды или стандартного образца AAV. Концентрация векторных частиц в испытуемом образце должна быть в пределах, установленных для определенного препарата.

**Титр инфекционного вектора.** Титр испытуемого образца определяется по его влиянию при внесении в культуру клеток. Для валидации каждого испытания применяется соответствующий стандартный образец вектора.

Титр инфекционного вектора в испытуемом препарате должен быть не меньше минимального количества, указанного на этикетке.

Результаты испытания являются недостоверными, если:

- доверительный интервал ( $P = 0,95$ ) логарифма концентрации вектора больше нормы, установленной уполномоченным компетентным органом;

- титр инфекционного вектора в стандартном образце выходит за рамки значений, установленных в контрольном графике.

**Соотношение концентрации векторных частиц с титром инфекционного вектора:** соответствует норме, установленной для определенного препарата.

#### **Экспрессия генетического материала в продукте.**

Экспрессия генетического материала в продукте определяется всегда, если это возможно, после введения испытуемого препарата в культуры клеток в заранее определенной инфицирующей дозе с помощью пригодных для этого иммунохимических (2.7.1) или биохимических методов количественного определения или проточной цитометрией (2.7.24).

**Биологическая активность.** Если иное не обосновано и разрешено, биологическая активность определяется с помощью соответствующего испытания *in vitro* или *in vivo*.

#### **МАРКИРОВКА**

На этикетке указывается:

- содержание действующего вещества;
- рекомендуемая терапевтическая доза;
- для лиофилизированных препаратов:
- название и объем растворителя, с помощью которого получают раствор препарата;
- время, в течение которого препарат должен быть использован после растворения.



## **5.15. ФУНКЦИОНАЛЬНО- ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

5.15. Функционально-обусловленные характеристики вспомогательных веществ .....	2393
Термины и определения .....	2393
Введение .....	2393
Регуляторные руководства.....	2394
Физический класс вещества.....	2394
Химический класс веществ.....	2395
Раздел «функционально-обусловленные характеристики» фармакопейных статей .....	2395





## 5.15. ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Данный общий раздел и разделы частных статей «Функционально-обусловленные характеристики» не являются обязательными и публикуются для информации и руководства.

### ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.

**Критический параметр процесса (CPP):** параметр процесса, изменчивость которого влияет на критический показатель качества и поэтому должен проверяться или контролироваться, для гарантии желаемого качества во время производственного процесса.

**Критическая характеристика или критический показатель качества (CQAs):** физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство или характеристика, которая должна находиться в соответствующих пределах или в соответствующем диапазоне или распределении, чтобы обеспечить желаемое качество лекарственного средства.

**Планируемое качество (QbD):** системный подход к разработке, который начинается с заранее определенных целей и делает упор на понимание продукта, а именно о продуманном выборе ингредиентов лекарственной формы, определением набора технологических операций, их последовательности и параметров, обеспечивающих качество препарата еще на этапе его разработки, а также понимании самого процесса и контроля процесса, основанный на рациональной науке и управлении рисками качества.

**Пространство проектных параметров (Design space):** многомерная комбинация и взаимодействие вводимых переменных (например, характеристики вещества) и параметров процесса, в отношении которых доказана способность обеспечения качества производимого лекарственного средства.

**Процессно-аналитическая технология (Process Analytical Technology (PAT)):** система проектирования, анализа и управления производством посредством своевременных измерений (то есть во время обработки) критических параметров качества и характеристик сырья, технологических материалов и процессов с целью обеспечения качества конечного продукта.

**Функционально-обусловленная характеристика (FRC):** контролируемая физическая или химическая характеристика вспомогательного вещества, влияющая на его функциональность.

### ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные вещества, предварительно исследованные на предмет безопасности, используются в рецеп-

туре готовых лекарственных средств для придания им определенных функций. Основная функция вспомогательных веществ заключается в обеспечении требуемых физико-химических и биофармацевтических характеристик лекарственных препаратов.

Выполнение вспомогательным веществом требуемых функций определяется его физическими и химическими свойствами, и, в некоторых случаях, также содержанием в нем побочных продуктов или добавок, использованных для улучшения желаемых функциональных характеристик. Кроме того, эти характеристики могут зависеть от сложных взаимодействий между составляющими лекарственного средства и от внешних воздействий во время производственного процесса. Поэтому функциональные характеристики вспомогательных веществ могут быть установлены только в контексте конкретной рецептуры и процесса производства, зачастую с использованием нескольких аналитических методик. Знание этих характеристик может облегчить применение процессно-аналитической технологии (*Process Analytical Technology – PAT*).

Фармацевтическая разработка должна быть научно обоснованной и обеспечивать выпуск качественных лекарственных средств. Это определено в действующем Руководстве «ICH Q8 Pharmaceutical Development». Основная цель состоит в предоставлении обоснования для выбранной лекарственной формы, обеспечения качественного и количественного состава лекарственных средств, процесса производства, критических показателей качества (CQAs) компонентов и лекарственного средства и критических параметров процесса (CPPs). Концепция «планируемое качество» (QbD), описанная в руководстве ICH Q8, требует полного понимания химической и физической природы отдельных активных и вспомогательных веществ, а также их свойств и взаимодействия их друг с другом и в процессе производства.

Фармацевтическая разработка определяет качественную характеристику вспомогательных веществ, которые имеют решающее значение.

Критический показатель качества (CQA) – это физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство или характеристика, которая должна находиться в соответствующих пределах для обеспечения желаемого качества лекарственного средства.

Статьи Государственной Фармакопеи на вспомогательные вещества разработаны с целью обеспечения надлежащего их качества с точки зрения производителей лекарственных препаратов. Информация об общих параметрах вспомогательного вещества, требования по подтверждению подлинности, химической и микробиологической чистоты и физические характеристики, связанные с химической структурой, например, оптическое вращение, приводятся в частных фармакопейных статьях и общей фармакопейной статье *Субстанции для фармацевтического применения (2034)*.

Определённые характеристики вспомогательных веществ, например, размер частиц вспомогательного вещества, предназначенного для производства твёрдых лекарственных форм, или молекулярная масса полимерного материала, используемого в качестве добавки, увеличивающего вязкость препарата, могут быть связаны с функциями вещества и в более широком смысле. Эти свойства называются функциональными-обусловленными характеристиками (FRCs, ФОХ). Когда работа по разработке фармацевтического продукта для конкретного продукта определила наличие одного или нескольких

критических функциональных характеристик для вспомогательных веществ, они считаются критическими показателями качества для этого вспомогательного вещества и должны будут контролироваться соответствующим образом.

Знание этих характеристик может облегчить применение процессно-аналитической технологии (Process Analytical Technology (PAT)).

Функциональные-обусловленные характеристики включены в фармакопейные статьи на вспомогательные вещества для помощи производителями пользователям по разработке спецификаций, основанных на стандартных аналитических методиках. Они предоставляют единый терминологический аппарат для обеспечения поставки вспомогательных веществ с установленными свойствами. Производитель вспомогательных веществ может указывать функциональные характеристики на этикетках (в сертификате анализа, например) с указанием ссылки на фармакопейную статью, которая содержит описание методики, использующейся для контроля указанного параметра. Раздел «Функциональные-обусловленные характеристики» в частной фармакопейной статье включает параметры, влияние которых на выполнение вспомогательным веществом определенных функций при заявленном использовании было установлено. Назначение вспомогательных веществ и указанные функциональные-обусловленные характеристики, приведенные в Фармакопее, не являются всеобъемлемыми, вследствие широкого многоцелевого использования многих вспомогательных веществ и развития новых способов их использования.

#### РЕГУЛЯТОРНЫЕ РУКОВОДСТВА

В соответствии с действующими руководствами по регулированию лекарственных средств, в частности Руководство ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» регистрационное досье должно содержать обоснование выбранных вспомогательных веществ, их концентрация, а также свойствами этих веществ, которые могут влиять на качество лекарственного препарата и производственный процесс, связанные в соответствии с функцией каждого вспомогательного вещества. Также должна быть продемонстрирована способность вспомогательных веществ выполнять свои функции в течение необходимого срока годности лекарственного средства. Информация о характеристиках и параметрах вспомогательного вещества может быть использована для обоснования выбора такого вспомогательного вещества и его показателей качества.

В ходе фармацевтической разработки определяются критические показатели, оказывающие влияние на производственный процесс и качество лекарственного препарата. После идентификации критических показателей вспомогательных веществ, преимущественно с помощью методов оценки рисков, в ходе фармацевтической разработки могут быть установлены допустимые значения критических характеристик материалов, включая изменения физических и химических свойств. Оцениваемые функциональные-обусловленные характеристики могут не контролироваться производителем вспомогательного вещества и соответственно, не могут быть стандартизованы. В связи с этим рекомендуется использовать дизайн строго контролируемого производственного процесса лекарственного препарата, который ограничи-

вает влияние имеющейся вариабельности вспомогательных веществ.

Оценка физических и химических классов веществ и где применимо, установление требований для их критических свойств и следовательно, критических функциональных характеристик является частью фармацевтической разработки независимо от необязательного характера функциональных характеристик. Эта оценка должна рассматриваться в свете нормативного руководства по разработке фармацевтических препаратов и соответствующие критерии приемлемости должны основываться на понимании того, в какой степени изменение критических значений функциональных-обусловленных характеристик может оказывать влияние на качество лекарственного препарата. Приемлемый диапазон функциональных-обусловленных характеристик может быть установлен в пределах проектного поля. Проектное поле может быть описано как поле, где показатели качества и параметры процесса этих компонентов могут быть изменены без изменения качества препарата.

#### ФИЗИЧЕСКИЙ КЛАСС ВЕЩЕСТВА

Сыпучие твердые вспомогательные вещества могут быть доступны в виде большого количества различных сортов с различными физическими характеристиками (например, распределением частиц по размерам), которые обычно контролируются поставщиком. Однако ФОХ этих веществ могут затрагивать другие свойства, обусловленные твердым состоянием вещества, а также обусловленные сыпучим состоянием твердого вещества, которые могут не контролироваться поставщиком вспомогательного вещества.

Свойства сыпучих твердых веществ включают в себя, например, распределение частиц по размеру, удельная площадь поверхности, насыпная плотность, текучесть, смачиваемость и сорбция воды. В зависимости от размеров частиц оценка распределения частиц по размеру может проводиться с помощью ситового анализа (см. общий раздел 2.9.38. *Определение размера частиц методом аналитического просеивания*) или инструментальными методами, например, 2.9.31. *Определение размера частиц методом дифракции лазерного излучения*. Метод, описанный в общем разделе 2.9.26. *Определение удельной площади поверхности методом газовой адсорбции*, основан на уравнении Брунауэра-Эммета-Теллера (BET). Методы, использующиеся для оценки сыпучести и объемная плотность, описаны в общих разделах 2.9.36. *Оценка сыпучести порошков* и 2.9.34. *Насыпная плотность и плотность после уплотнения*. Параметры твердого состояния веществ могут влиять на смачиваемость (см. общий раздел 2.9.45. *Смачиваемость пористых твердых тел, включая порошки*) и взаимодействие частиц твердого вещества с водой (см. общий раздел 2.9.39. *Взаимодействия «вода-твердое вещество»: построение изотерм сорбции-десорбции и определение активности воды*).

К примерам параметров твердых веществ, которые должны оцениваться при разработке твердых дозированных лекарственных форм, полиморфизм, псевдополиморфизм, кристалличность и плотность. Методы по их изучению описаны в общих разделах: 5.9. *Полиморфизм*, 5.16. *Кристалличность* и 2.2.42. *Плотность твердых тел*.

## ХИМИЧЕСКИЙ КЛАСС ВЕЩЕСТВ

Доступные вспомогательные вещества представлены в виде сортов с различными химическими характеристиками и имеют природное, полусинтетическое или синтетическое происхождение. В частных фармакопейных статьях обычно контролируется химический состав вспомогательных веществ, которые представляют собой смесь близких соединений, например, состав жирных кислот растительных масел или поверхностно-активных веществ. Однако в Фармакопее присутствуют статьи, описывающие класс полимерных материалов, которые могут варьировать по составу в зависимости от структуры гомополимеров, блоков полимеров и сополимеров, степени полимеризации, а, следовательно, по массе и массовому распределению, степени замещения и, в некоторых случаях, даже по заместителям на основной цепи полимера. Эта вариабельность может иметь сильное влияние на функциональные характеристики вспомогательных веществ и должна учитываться при фармацевтической разработке; желательно установить диапазон приемлемых значений для каждого параметра, критического как для процесса производства, так и для характеристик готового лекарственного средства.

## РАЗДЕЛ «ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ» ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ

Частные статьи на вспомогательные вещества могут содержать раздел под названием «Функционально-обусловленные характеристики». Данный раздел включён для информации и не является обязательной для исполнения частью статьи. В разделе приводится указание характеристики, которые являются значимыми при определенном использовании вспомогательных веществ. Эти характеристики также указаны для оптимального использования. При использовании в других целях эти характеристики могут быть несущественными. В связи с этим, данный раздел не следует рассматривать как простое дополнение к фармакопейной статье. Производитель лекарственного препарата несёт ответствен-

ность за принятие решения о порядке применения информации о функционально-обусловленных характеристиках вспомогательных веществ в технологическом процессе с учётом назначения веществ и данных фармацевтической разработки.

Информация о функционально-обусловленных характеристиках может быть приведена различными способами:

- название функционально-обусловленной характеристики;
- название функционально-обусловленной характеристики и рекомендованный метод для ее определения со ссылкой, где это возможно, на статьи Фармакопеи;
- название функционально-обусловленной характеристики с рекомендованным методом для ее определения и типичным критерием приемлемости, который может быть представлен в виде отклонений от номинального значения.

Одна и та же характеристики могут быть включены в обязательные требования фармакопейной статьи. Если это необходимо, также делается ссылка на подраздел «Функционально-обусловленные характеристики» как на функциональную-обусловленную характеристику, которую производитель лекарственного препарата может включить в спецификацию для класса вспомогательного вещества, используемого для производства определённого лекарственного препарата.

Раздел «Функционально-обусловленные характеристики» предназначен для отражения современных знаний, связанных с основными способами использования вспомогательных веществ. В виду широкой области применения некоторых вспомогательных веществ и продолжающейся разработки новых типов их использования, данный раздел может быть неполным. Методы оценки определённых функциональных характеристик приводятся в качестве рекомендаций, учитывая информацию об их пригодности для этих целей и возможность использования других методов не исключается.



## 5.16. КРИСТАЛЛИЧНОСТЬ

5.16. Кристалличность.....	2399
Введение - концепция кристалличности .....	2399
Методы мониторинга и определения кристалличности.....	2399



## 5.16. КРИСТАЛЛИЧНОСТЬ

*В данном разделе приводится общая информация о кристалличности, и указываются ссылки на различные фармакопейные методы, используемые для ее определения.*

*Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.*

**Дифракция рентгеновского излучения на порошке (XPRD)** – метод исследования структурных свойств материала с помощью дифракции рентгеновских лучей (рентгеноструктурный анализ) на порошковом или поликристаллическом образце исследуемого материала. Также называется порошковым методом.

### ВВЕДЕНИЕ – КОНЦЕПЦИЯ КРИСТАЛЛИЧНОСТИ

Большинство органических и неорганических веществ, относящихся к субстанциям для фармацевтического использования, являются твердыми веществами, которые могут быть описаны структурами, находящимися в диапазоне от идеального кристалла до аморфного вещества.

Реальные кристаллы имеют структуры, занимающие положения между идеальным кристаллом и аморфным состоянием. Место кристалла на шкале, расположенной между этими двумя противоположными состояниями, называется кристалличностью.

Идеальный кристалл – это идеальное состояние вещества, которое достигается редко, если вообще достигается. Структурные единицы кристалла, называемые элементарными ячейками, равномерно и неограниченно повторяются в трех измерениях пространства. Элементарная ячейка имеет определенную ориентацию и форму, которые определяются векторами переноса  $a$ ,  $b$  и  $c$  и углами  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ , и, таким образом, она имеет определенный объем  $V$ , в котором находятся атомы и молекулы, необходимые для формирования кристалла. Кристаллическая система определяется тремя операторами дальней симметрии (трансляционным, ориентационным и конформационным); различные мезофазы (жидкие кристаллы, кристаллы и пластичные кристаллы) имеют один или два оператора дальней симметрии; в идеальном.

Каждый кристалл может быть классифицирован, как представитель одной из 7 возможных кристаллических систем, которые определяются отношением между индивидуальными размерами  $a$ ,  $b$ ,  $c$  и индивидуальными углами  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ , элементарной ячейки. Структура конкретного кристалла может быть классифицирована в соответствии с одной из 7 систем, в соответствии с одной из 14 пространственных решеток Браве (Bravais) и в соответствии с одной из 230 пространственных групп. Все 230 возможных пространственных групп, их симметрии и симметрии их дифрактограмм собраны в Международных таблицах кристаллографии.

Полиморфизм – это способность многих вещества кристаллизоваться с образованием более чем одного типа кристаллической решетки. Среди органических молекул полиморфизм – это распространенное явление, что

приводит к различиям в физико-химических свойствах, так как кристаллические полиморфы имеют одинаковый химический состав, но различную кристаллическую структуру и в результате, обладают различными физико-химическими свойствами. Существование различных кристаллических структур возможно благодаря различным способам атомарной упаковки и/или различным конформациям молекул (см. общий раздел 5.9. Полиморфизм).

Еще одно крайнее кристаллическое состояние – это идеальное или истинное аморфное состояние, при котором отсутствует симметрия дальнего порядка. Для большинства органических систем сохраняется симметрия ближнего порядка, но она распространяется не далее, чем на ближайшее окружение либо на расположенные рядом с ближайшим окружением структуры, что составляет менее 2-2,5 нм для малых органических молекул.

Аморфный материал характеризуется отсутствием четких пятен на дифрактограмме рентгеновского излучения, полученной с использованием порошка (2.9.33). Кристалличность реальных порошков может быть рассмотрена с использованием двух моделей кристалличности. В однофазной модели все частицы имеют одинаковую кристалличность, а в двухфазной модели каждая частица может быть кристаллической либо аморфной, и, таким образом, реальная кристалличность порошка является взвешенным средним этих двух крайних кристалличностей. Такой порошок образуется при физическом перемешивании чистых кристаллической и аморфной фаз. В действительности порошок может содержать частицы с различной степенью кристалличности, также как он может содержать частицы различных размеров и форм.

Наличие неупорядоченности в кристаллическом твердом теле может влиять на многие физико-химические свойства веществ для фармацевтического использования. Из-за высокой значимости этих свойств, важно иметь возможность определения неупорядоченности или кристалличности твердых веществ подходящим количественным методом.

### МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧНОСТИ

Для определения кристалличности твердых веществ используют различные методы. Многие подходы по отдельности не способны обнаруживать или измерять эти свойства; по этой причине полезно объединять несколько методов, описанных ниже. Эти методы часто не дают точных результатов и имеют пределы количественного определения, которые обычно значительно превышают таковые для определения химических примесей. Кроме того, должны быть сделаны определенные допущения о связи между стандартными образцами, использованными для калибровки и которые обычно представляют собой смеси кристаллических и аморфных частиц (двухфазная модель) и испытываемыми образцами, которые могут содержать небольшую часть вещества, ведущую себя в соответствии с однофазной моделью. В итоге, недостаток хорошо изученных стандартных образцов для 100 % кристаллического или для 100 % аморфного вещества усложняет валидацию таких методов. Как следует из объяснений, приведенных выше, очевидно, что в твердом порошке существуют и даже сосуществуют различные аморфные и некристаллические фазы. Эти различные некристаллические формы твердого вещества могут

приводить к получению различных откликов, в зависимости от методики, используемой для определения степени кристалличности.

**Дифракция рентгеновского излучения на порошке (XPRD) (2.9.33).** Данный метод все ещё является наиболее часто используемым методом для определения степени кристалличности, хотя он имеет некоторые ограничения, связанные с уширением пиков, аморфным гало и предпочтительной ориентацией, что делает сложным интерпретацию и количественное определение.

Использование только дифракции рентгеновского излучения на порошках часто является недостаточным до того, чтобы различить отличающиеся некристаллические фазы. Дифрактограмма рентгеновского излучения чисто аморфной и нанокристаллической фазы представляет собой широкое диффузное гало. Тщательный анализ дифрактограммы рентгеновского излучения показывает, что диффузное гало на дифрактограмме нанокристаллического материала проявляет некоторую корреляцию с дифрактограммой родительской кристаллической фазой, тогда как в случае чистой аморфной фазы такой корреляции не существует. Для установления истинной природы материала, определенной с помощью рентгеновского излучения как аморфная, может потребоваться дополнительная процедура.

**Термический анализ (2.2.34)** кристаллических материалов показывает переходы при плавлении, сопровождающиеся разложением или испарением растворителей. В случае истинных аморфных веществ термический анализ обнаруживает переход в стекловидное состояние, в то время как для нанокристаллических веществ будет наблюдаться только плавление.

**Микрокалориметрия (2.2.61).** Это очень чувствительный метод, который позволяет определять скорость и глубину химических реакций, фазовых изменений и изменений структуры. Аморфная часть вещества может быть перекристаллизована путем воздействия на образец высокой относительной влажности или атмосферы, содержащей пары органических веществ. Измерение тепла рекристаллизации позволяет определить содержание аморфной части исходя из энтальпии перекристаллизации. С помощью соотнесения данных микрокалориметра для испытуемого образца с данными, полученными для аморфного стандартного образца, становится возможным количественное определение аморфной части в испытуемом образце. Диапазон содержания аморфной части, который можно определить с помощью этого метода, зависит от конкретного испытуемого вещества: в благоприятных условиях может быть достигнут предел обнаружения ниже 1 %.

**Калориметрия растворов (2.2.61).** Калориметрия растворов является средством определения энтальпии раствора для твердого вещества. Кристалличность твердого испытуемого образца устанавливается с помощью энтальпии раствора твердого образца ( $\Delta H_x^s$ ) минус энтальпия раствора выбранного стандартного образца этого же вещества ( $\Delta H_r^s$ ) при проведении испытания в одних и тех же условиях. По причине того, что стандартный образец обычно выбирают исходя из его воспринимаемой высокой степени кристалличности,

энтальпия его раствора обычно алгебраически выше (более эндотермический или менее экзотермический), чем энтальпия твердого испытуемого образца в том же растворителе. Следовательно, определенная степень кристалличности представляет собой отрицательное количество в единицах СИ кДж/моль или Дж/г (Дж/кг избегают из-за его громоздкости и возможности совершения ошибок). Преимущество отрицательного значения по отношению к высоко кристаллическому стандартному образцу указывает на факт того, что большинство образцов имеют более низкую степень кристалличности, чем стандартный образец.

**Спектроскопия в ближней инфракрасной области.**

Еще одним методом, используемым для определения степени кристалличности, является спектроскопия в ближней инфракрасной области (БИК) (2.2.40) он также полезен при исследовании полиморфизма. БИК-спектр содержит информацию как о химическом составе, так и о физическом состоянии. Будучи неинвазивным, неразрушающим методом, применимым при комнатной температуре. БИК является ценным инструментом для оценки изменений в аморфном и кристаллическом состоянии.

**Абсорбионная спектрофотометрия в инфракрасной области и рамановская спектрометрия.**

Методами, используемыми для определения степени кристалличности, являются также абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24) и рамановская спектрометрия (2.2.48): они также полезны при исследовании полиморфизма. ИК-спектр и рамановский спектр содержат информацию как о химическом составе, так и о физическом состоянии.

**ЯМР твёрдых тел.** Ядерный магнитный резонанс твёрдых тел (тТ ЯМР. ss NMR) (2.2.33) может использоваться для получения информации о полиморфизме и связанных родственных молекулярных конформациях. Однако интерпретация результатов должна проводиться с осмотрительностью, так как не всегда с легкостью можно различить образцы, которые представляют собой смесь различных физических форм (двухфазная модель) и образцы, включающие в себя кристаллы, имеющие дефекты замещения. Подобно этому, образцы, содержащие дефекты, возникающие из-за различных молекулярных конформаций или немного отличающихся молекулярных упаковок (однофазная модель), могут давать дополнительные сигналы. ЯМР твёрдых тел может быть достаточно чувствительным к этим случаям, даже если параметры кристаллической решетки едва подверглись воздействию и следовательно, с помощью XRPD изменения не наблюдаются или наблюдаются очень слабо. Очевидно, что кристалличность веществ для фармацевтического использования может быть комплексной, при этом кристаллические дефекты и аморфное вещество могут присутствовать одновременно.

**Оптическая микроскопия.** Кристалличность или некристалличность веществ определяют с использованием поляризационного микроскопа (2.9.37) по появлению двойного лучепреломления и зон поглощения при повороте предметного столика микроскопа.



## **5.17. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЙ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

5.17. Рекомендации по проведению испытаний  
дозированных лекарственных средств.....2401

5.17.1. Рекомендации по проведению испытаний  
«растворение».....2403



## 5.17. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЙ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

03/2021:51701

### 5.17.1. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЯ «РАСТВОРЕНИЕ»

*Данный общий раздел не является обязательным к исполнению: в нем приведена информация о проведении испытания «Растворение», рекомендуемых средах растворения и установлении критериев приемлемости при испытании оральных лекарственных форм (смотри общий раздел 2.9.3. Испытание «Растворение» для твёрдых лекарственных форм). Данная информация представляет собой общие приемлемые параметры касательно испытания «Растворение».*

*Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.*

**Быстрые высвобождения дозы» («сбросом дозы» или «Демпинг дозы»)** – это явление метаболизма лекарств, при котором может привести непреднамеренно чрезмерное высвобождения действующего вещества из лекарственной формы. Это может значительно увеличить концентрацию препарата в организме и тем самым вызвать побочные действия или даже токсичность, вызванную лекарством.

При описании метода определения скорости растворения действующего вещества/веществ в твёрдой дозированной форме должны быть указаны следующие параметры:

- тип прибора, в случае применения прибора с проточной системой дополнительно указывают тип проточной ячейки;
- состав, объём и температуру среды растворения;
- скорость вращения или скорость потока среды растворения;
- время, способ и количество отбираемого испытуемого раствора или условия непрерывного наблюдения;
- метод количественного определения;
- критерии приемлемости.

Выбор используемого прибора зависит от физико-химических свойств дозированной формы. Если для обеспечения «условий погружения» требуется большое количество среды растворения или если необходимо изменение pH во время испытания, рекомендуется использовать проточный прибор.

### УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ

Использование вращающейся корзинки, лопастной мешалки или поршневого цилиндра обычно основывается на принципе обеспечения «условий погружения» лекарственной формы в среду растворения, т. е. таким образом, чтобы вещество, перешедшее в среду растворения, не оказывало существенного влияния на скорость растворения вещества, оставшегося в лекарственной форме. Оптимальные условия погружения достигаются при использовании объёма среды растворения, превышающего объём, необходимый для получения насыщенного раствора, в 3-10 раз.

Обычно используют водные среды растворения. Состав среды растворения выбирают, основываясь на физико-химических свойствах действующего (действующих) и вспомогательных веществ с учетом воздействий, которым подвергается препарат после приёма. К этим условиям относятся, в частности, pH и ионная сила среды растворения.

Обычно используют среды растворения со значениями pH от 1 до 8. При обосновании допустимо использовать среды с более высоким значением pH. Для меньших значений pH обычно используют 0,1 М раствор хлоро-водородной кислоты. Рекомендуемые среды растворения описаны далее.

Воду в качестве среды растворения рекомендуют использовать только в том случае, если доказано, что изменения pH не оказывают существенного влияния на характеристики растворения.

В особых случаях, при согласовании компетентными уполномоченными органами, среда растворения может содержать ферменты, поверхностно-активные вещества, другие неорганические и органические вещества. Для исследования препаратов, содержащих мало растворимые в воде действующие вещества, допустимо изменять состав среды. В таких случаях рекомендуется использовать низкие концентрации поверхностно-активных веществ; органические растворители добавлять не рекомендуется.

Газы, растворенные в среде растворения, могут влиять на результаты испытания «Растворение». Это верно в частности для приборов с проточными системами, при использовании которых необходимо проводить дегазацию среды, чтобы избежать образования пузырьков газа в проточной ячейке. Подходящим является следующий метод дегазации: среду растворения нагревают при аккуратном перемешивании до 41 °C, незамедлительно фильтруют под вакуумом, используя фильтр с размером пор 0,45 мкм или менее, при энергичном перемешивании, затем продолжают перемешивание среды под вакуумом в течение 5 мин. Для удаления растворенных газов также могут использоваться другие техники дегазации.

При применении вращающейся корзинки или лопастной мешалки, объём среды растворения обычно составляет 500-1000 мл. Обычно используют скорость вращения в диапазоне 50-100 об/мин, она не должна превышать 150 об/мин.

Для прибора с проточной системой обычно используют скорость потока жидкости от 4 мл/мин до 50 мл/мин.

## РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ

Могут использоваться среды растворения

Таблица 5.17.1. – Примеры сред растворения

pH	Среда растворения
pH 1,0	HCl
pH 1,2	NaCl, HCl
pH 1,5	NaCl, HCl
pH 4,5	Фосфатный или ацетатный буферный раствор
pH 5,5 и pH 5,8	Фосфатный или ацетатный буферный раствор
pH 6,8	Фосфатный буферный раствор
pH 7,2 и pH 7,5	Фосфатный буферный раствор

Состав и приготовление данных сред растворения приведен ниже:

**Среды с хлористоводородной кислотой**

– 0,2 М раствора хлороводородной кислоты

– 0,2 М раствора натрия хлорида. 11,69 г натрия хлорида R растворяют в воде R и доводят объём до 1000,0 мл тем же растворителем.

Для приготовления сред со значениями pH, указанными в Таблице 5.17.1-2, смешивают 250,0 мл 0,2 М раствора натрия хлорида и указанный объём 0,2 М раствора хлороводородной кислоты и доводят объём до 1000,0 мл водой R.

Таблица 5.17.1.-2.

## Хлороводородные среды растворения

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

Среды с хлористоводородной кислотой также могут быть приготовлены с использованием калия хлорида вместо натрия хлорида.

**Ацетатные буферные растворы**

– 2 М раствор уксусной кислоты. 120,0 г уксусной кислоты ледяной R растворяют в воде R и доводят объём до 1000,0 мл тем же растворителем.

– Ацетатный буферный раствор pH 4,5. 2,99 г натрия ацетата R растворяют в воде R. Добавляют 14,0 мл 2 М раствора уксусной кислоты и доводят объём до 1000,0 мл водой R.

– Ацетатный буферный раствор pH 5,5. 5,98 г натрия ацетата R растворяют в воде R. Добавляют 3,0 мл 2 М раствора уксусной кислоты и доводят объём до 1000,0 мл водой R.

– Ацетатный буферный раствор pH 5,8. 6,23 г натрия ацетата R растворяют в воде R. Добавляют 2,1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и доводят объём до 1000,0 мл водой R.

**Фосфатные буферные растворы**

Для приготовления буферных растворов со значениями pH, указанными в таблице 5.17.1.-3, смешивают 250,0 мл 0,2 М раствора натрия дигидрофосфата R и указанный объём 0,2 М раствора натрия гидроксида, и доводят водой R до 1000,0 мл.

Таблица 5.17.-3. – Фосфатные буферные растворы

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

**Другие фосфатные буферные растворы:**

– Фосфатный буферный раствор pH 4,5. 13,61 г калия дигидрофосфата R растворяют в 750 мл воды R. При необходимости доводят pH (2.2.3) 0,1 М раствором натрия гидроксида или 0,1 М раствором хлороводородной кислоты. Объём доводят до 1000,0 мл водой R.

– Фосфатный буферный раствор pH 5,5 R.

– Фосфатный буферный раствор pH 6,8 R1.

– Буферный раствор pH 7,2 R.

– 0,33 М Фосфатный буферный раствор pH 7,5 R.

**Искусственный кишечный сок pH 6,8**

Смешивают 77,0 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида, 250,0 мл раствора, содержащего 6,8 г калия дигидрофосфата R, и 500 мл воды R. Прибавляют 10,0 г панкреатина порошка R, смешивают и доводят pH (2.2.3) при необходимости. Объём доводят до 1000,0 мл водой R.

**Искусственный желудочный сок.**

2,0 г хлорида натрия R и 3,2 г пепсина порошка R растворяют в воде R, прибавляют 80 мл 1 М раствора хлороводородной кислоты и доводят объём до 1000,0 мл водой R. При необходимости можно не прибавлять пепсина порошок.

**Увеличение pH.**

При проведении испытаний, включающих увеличение pH, рекомендуется одна из последовательностей, приведенных ниже:

Время (ч)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7
рН	1,0							
рН	1,2	6,8						
рН	1,2	2-5	4,5	7,0		7,5		
рН	1,5	4,5			7,2			

Для достижения указанных изменений pH допустимо:

– заменять один буферный раствор другим (полная замена);

– удалять только половину среды растворения в

каждом промежутке времени (метод замены половины среды) и заменять ее буферный раствором с более высоким значением pH:

– начальное значение pH 1,2. при этом следующей средой растворения будет фосфатный буферный раствор pH 7,5; или,

– к первоначальному раствору со значением pH 1,5 прибавляют порцию порошка, содержащего *трис(гидроксиметил)аминометан R* и *натрия ацетат безводный R* для достижения значения pH 4,5 и вторую порцию для достижения значения pH 7,2 как описано ниже:

– *хлороводородная кислота pH 1,5*: 2 г *натрия хлорида R* растворяют в *воде R*, прибавляют 31,6 мл 1 М раствора *хлороводородной кислоты* и доводят объем до 1000,0 мл *водой R*;

– *буферный раствор pH 4,5*: смешивают 2,28 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 1,77 г *натрия ацетата безводного R*; смесь растворяют в буферном растворе pH 1,5, описанном выше.

– *буферный раствор pH 7,2*: смешивают 2,28 г *трис(гидроксиметил)аминометана R* и 1,77 г *натрия ацетата безводного R*; смесь растворяют в буферном растворе pH 4,5 описанном выше.

Для непрерывного изменения pH можно применять прибор с проточной системой.

#### КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

В связи с характером метода испытания, оборудование для проведения теста «Растворение» *in vitro* должно иметь конструкцию, обеспечивающую высокое качество испытания. Какие-либо отклонения от нормы, например, вибрация или нежелательные колебания, связанные с механическими дефектами, должны быть исключены.

Квалификация оборудования для испытания растворения должна учитывать размеры и допуски используемого оборудования. Критические параметры испытания, такие как температура и объем среды растворения, скорость вращения или скорость потока жидкости, отбор проб, методики, должны периодически контролироваться.

Функционирование оборудования может быть проверено путем испытания стандартного образца, чувствительного к гидродинамическим условиям. Такие испытания могут проводиться периодически или постоянно в целях сравнения получаемых результатов различных лабораторий.

Во время испытания требуется выполнения критического осмотра и наблюдения. Этот подход особенно важен при объяснении результатов, выходящих за рамки спецификации.

При валидации автоматизированных систем, включающих отбор проб, анализ или приготовление среды растворения и проведение испытания, необходимо принимать во внимание точность, правильность, а также предотвращение загрязнений при различных разведениях, перемещениях, очистке и отборе проб или приготовлении растворителя.

#### ВЫРАЖЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ИСПЫТАНИЯ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ПРИЁМА ВНУТРЬ

Критерии для испытания «Растворение» выражают в количестве ( $Q$ ) действующего вещества, перешедшего в

среду растворения спустя установленный промежуток времени, выраженный в процентах от его содержания, указанного на этикетке.

#### Лекарственные формы со стандартным высвобождением

В большинстве случаев, при проведении испытания «Растворение» при надлежащих и обоснованных условиях, критерий пригодности на стадии  $S_1$  должен иметь значение, по крайней мере, 80 % высвободившегося действующего вещества спустя установленный промежуток времени, составляющий обычно 45 мин или менее. Он соответствует значению  $Q$ , равному 75 %, так как указано в таблице 2.9.3.-1, для стадии  $S_1$  индивидуальное значение для каждой из 6 испытываемых единиц не должно быть меньше, чем  $Q + 5 \%$ , т. е. не должно быть меньше, чем 80 %.

Обычно, критерий пригодности для одной точки отбора проб, должен быть достаточным, чтобы продемонстрировать, что большая часть действующего вещества перешла в раствор, хотя в некоторых случаях может быть необходимым проводить испытание с несколькими временными точками, чтобы продемонстрировать соответствующее растворение.

#### Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением

Критерий пригодности для испытания «Растворение» для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением должен обычно состоять из 3 или более временных точек. Первая установленная временная точка предназначена для определения неожиданного высвобождения действующего вещества («демпинг дозы»). В связи с этим ее устанавливают спустя интервал времени, соответствующий высвобождению от 20 % до 30 % действующего вещества. Вторая установленная временная точка предназначена для определения характера растворения, поэтому она соответствует высвобождению около 50 %. Последняя установленная временная точка предназначена для того, чтобы удостовериться в том, что произошло практически полное высвобождение, под которым обычно подразумевается высвобождение действующего вещества более 80 %.

#### Лекарственные формы с замедленным высвобождением

Высвобождение действующих веществ из лекарственных форм с замедленным высвобождением происходит частично или полностью в соответствии с дизайном состава при проведении испытаний в разных средах растворения, например, в условиях с повышением pH среды. Поэтому спецификации к тесту растворения принимаются индивидуально для каждого случая.

Для кишечнорастворимых лекарственных форм требуется по крайней мере 2 установленные временные точки в последовательном испытании и 2 различных критерия в параллельном испытании. При проведении последовательных испытаний, первая установленная временная точка, которая отражает верхний предел, устанавливается спустя интервал времени 1-2 ч в кислой среде растворения, вторая временная точка устанавливается спустя предварительно определенный период времени в соответствующей буферной среде (желаемое значение pH 6,8).

В большинстве случаев критерий пригодности на стадии  $V_1$  должен составлять по крайней мере 80 %

высвободившегося действующего вещества спустя установленный промежуток времени. Он соответствует значению  $Q$ , равному 75 %, так как, как указано в Таблице 2.9.3-4. индивидуальное значение на стадии  $B_1$  для каждой из 6 испытываемых единиц не должно быть меньше, чем  $Q + 5 \%$ , т. е. не должно быть менее, чем 80 %.

## 5.19. ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

5.19. Экстемпоральное изготовление	2. Помещения и оборудование .....	2408
радиофармацевтических препаратов .....	3. Процесс подготовки .....	2408
1. Область применения и определение .....		2407





## 5.19. ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Данный общий раздел опубликована для информации

Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.

**Автоматизированный модуль для синтеза и/или дозирования.** Электромеханическое устройство, управляемое программным обеспечением для автоматического выполнения последовательности операций, необходимых для радиомаркировки, очистки, формулирования, дозирования и/или стерилизации радиофармацевтического препарата.

**Выдача закрытых флаконов.** Способ выдачи, при котором раствор, подлежащий наполнению после стерильной фильтрации, не находится в непосредственном контакте с окружающей средой, и в системе после стерилизующего фильтра не производится асептических соединений после процесса выдачи.

**Закрытый метод радиосинтеза.** Способ, при котором раствор никогда не подвергается непосредственному воздействию окружающей среды во время процесса радиосинтеза, но содержится внутри системы синтеза (например, кассеты).

**Исходный материал.** Вещество, используемое для приготовления лекарственного средства. Генераторы, химикаты для синтеза, ионообменные смолы, компоненты упаковки и расходные материалы рассматриваются как исходные материалы.

**Кассета.** Производственное оборудование одноразового использования, состоящее из повторно собранной сети контейнеров, клапанов и шприцев, включая набор исходного материала или набор не исходных материалов, предназначенный для установки на модуле синтеза для подготовки радиофармацевтического лекарственного препарат.

**Набор исходного материала.** Набор реагентов, растворителей и предшественников в их пригодных для использования формах для радиофармацевтических препаратов. Используемые формы в основном представляют собой либо взвешенное количество твердого, либо объемного образца подходящего раствора. Твердые вещества и жидкости часто разливаются в закрытые флаконы для хранения перед использованием. Наборы исходных материалов могут быть коммерчески доступны или могут быть получены на месте из коммерческих или синтезированных на месте химических веществ и упаковочных материалов.

**Ответственный человек.** Лицо, назначенное в качестве ответственного за выпуск радиофармацевтического препарата, который отвечает требованиям, предусмотренным национальным законодательством.

**Открытый метод для радиосинтеза или выдачи (заполнение флаконов).** Метод, при котором в какой-то момент процесса раствор подвергается непосредственному воздействию окружающей среды (ПРИМЕЧАНИЕ:

при выдаче контакт с окружающей средой через стерилизующий воздушный фильтр не считается прямым воздействием).

**Препаративная хроматография** – вид хроматографии, проводимый с целью выделения индивидуальных соединений из смеси в чистом виде. В отличие от аналитической хроматографии, препаративные разделения проводят на колонках большого диаметра и используют специальные устройства для сбора отдельных компонентов (фракций). В лабораторной практике используют колонки диаметром 8-15 мм и выделяют обычно от 100 мг до 10 г индивидуального вещества; в промышленности созданы колонны диаметром до 0.5 метра, на которых возможно проводить разделение нескольких тонн вещества. Эффективность препаративных колонок меньше по сравнению с используемыми в аналитической хроматографии.

**Экстемпоральный** – (лат. ex tempore по мере надобности) термин, принятый в фармацевтической практике для обозначения лекарственных форм, изготавливаемых непосредственно в медицинских организациях по предписанию врача для конкретного пациента.

**Электромагнитное экранирование** – это метод снижения интенсивности электромагнитных волн до определенного уровня с использованием специальных материалов, оборудования и технологических решений.

### 1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Многие радиофармпрепараты готовятся на месте на регулярной основе, как правило, в виде дозы для нескольких пациентов, исходя из специфических клинических потребностей (Экстемпоральное изготовление радиофармацевтических препаратов – ЭРП) (Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals – EPRs). Принимая во внимание, что производство радиофармацевтических препаратов и исследуемых лекарственных препаратов хорошо подпадает по существующим правилам, это общий раздел только охватывает Экстемпоральное изготовление радиофармацевтических препаратов которые также должны рассматриваться в свете требований любого национального компетентного органа. Радиофармацевтические препараты – это фармацевтические препараты, которые применяются положения и терминология общей монографии по «Лекарственным препаратам» (2619).

ЭРП либо готовятся в соответствии с медицинским рецептом для отдельного пациента, либо в соответствии с фармакопейной статьей и предназначено для непосредственного предоставления пациентам. Соответствующие радиофармацевтические препараты используются в течение установленного срока годности и включают как препараты на основе набора (из лицензированных, так и нелицензированных наборов) и нелицензированные препараты, содержащие радионуклиды, для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) ((positron emission tomography – PET)), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) ((single photon emission computed tomography – SPECT)) или для терапевтического применения.

Цель этого раздела изготовления радиофармацевтических препаратов рассматривается как процесс, включающий некоторые или все следующие этапы: приобретение материалов и продуктов, производство радионуклидов для радиоактивной метки, радиоактивной метки, химической модификации и/или очистки, формулиро-

вания, дозирование лекарственной формы, стерилизация, аналитический контроль, упаковка, маркировка и выпуск. Опираясь на пациентов дозы для немедленного применения (например, форма многодозного флакона) является частью клинического практики, а не как часть подготовки радиофармпрепаратов.

ЭРП требуют соответствующей структуры для обеспечения желаемого качества, в дальнейшем именуемой системой качества. Степень системы качества определяются рисками для пациента, такими как микробиологическая чистота, сбой химических реакций и их последствия, неисправность оборудования, участвующие в процессе подготовки, и неподходящие условия хранения. Оценка риска используется для определения уровня риска и требуемого уровня обеспечения качества для достижения надлежащего качества продукции и обеспечения радиационной безопасности. Примеры системы качества могут быть найдены в следующих руководящих документах или в любых последующих переизданиях: *Конвенция о фармацевтической инспекции и Схема сотрудничества в области фармацевтической инспекции (PIC/S): Руководство по надлежащей практике приготовления лекарственных препаратов в учреждениях здравоохранения (PE 010)*; *EudraLex Том 4, Руководство Европейский Союз по надлежащей производственной практике, Лекарственные средства для человека и ветеринарии; руководство Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM): Современная надлежащая радиофармацевтическая практика (сGRPP) для мелкосерийной подготовки радиофармпрепаратов и национальные руководство от уполномоченного органа. Руководство по оценке риска можно найти, например, ICH Q9 Руководство Управлением Качеством Риска.*

Особое внимание следует уделить:

- квалифицированному персоналу с соответствующей подготовкой;
- подходящие помещения;
- качественному и подходящему оборудованию для производства и исследования;
- валидированной процедуре для всех критических этапов производства и испытаний;
- контролю окружающей среды;
- соответствующая документация;
- закупке материалов и услуг, использованных при подготовке;
- аналитическим методам/контролю качества.

Все этапы приготовления радиофармпрепаратов разработаны с учетом требований радиационной безопасности задействованного персонала и окружающей среды, что и соответствует национальным или международным нормам. Это включает в себя соответствующую защиту и меры предотвращения и контроля радиоактивного загрязнения.

## 2. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Соответствующие помещения и оборудование спроектированы, построены, поддерживаются, очищаются и продезинфицируются, чтоб защитить качества продукта, обеспечить низкий уровень твердых частиц и микробной контаминации, а также защитить персонал и окружающую среду от воздействия радиации.

Радиофармации могут типично готовить широкий спектр радиофармацевтических препаратов, часто с одного раза и в одном месте. Помещения, оборудование

и рабочие потоки должны быть расположены таким образом, чтобы минимизировать риск перекрестного загрязнения и смешивания. Помещения и оборудование спроектированы и контролируются таким образом, чтобы отражать специфический риск, связанный со всеми соответствующими препаратами, с учетом вероятности микробной контаминации препарата. Дополнительные соображения учитываются при работе с биологическим материалом.

Детальное знание параметров процесса, рабочего процесса, условий окружающей среды и микробных аспектов препарата помогает избежать возможного химического, радиохимического, радионуклидного и микробного загрязнения. В частном случае радиомаркировка клетки крови, движение операторов в лаборатории между областью для маркировки клеток крови и областью для получения других радиофармпрепаратов предотвращаются с помощью соответствующей проектированием и планировкой помещения. Любой биологически опасный материал хранится и обрабатывается отдельно от других веществ для фармацевтического использования, фармацевтических препаратов или исходных материалов.

Измерение радиоактивности выполняется, как описано в общем разделе 2.2.66. *Обнаружение и измерение радиоактивности.* Измерительное оборудование должно быть образом заслоняет, особенно, когда высокие уровни радиоактивности обрабатываются в смежных областях. Внедрена система, обеспечивающая правильную работу этого оборудования, включая ежедневные проверки и периодическую калибровку. Все отклонения, такие как изменения в диапазоне линейности, калибровка по энергии и эффективности, и неожиданные изменения в фоновых показаниях исследуются.

## 3. ПРОЦЕСС ПОДГОТОВКИ

В случае лицензированного продукта, используемого как часть процесса подготовки, владелец торговой лицензии обязан обеспечить соответствие лицензированного продукта требованиям его торговой лицензии. Радиофармацевтика готовящая лицензированные радиофармацевтические препараты в соответствии с инструкциями по применению, несет ответственность за качество подготовки и обращения с этими радиофармацевтическими препаратами на своем объекте.

Если инструкции по использованию лицензированного радиофармацевтического препарата не соблюдаются строго или если один или несколько компонентов, используемых для приготовления препарата, не имеют разрешения на продажу, оценка риска (включая обоснования и фармацевтическую эквивалентность, если применимо) проводится и документируется. Радиофармацевтические учреждения несет ответственность за демонстрацию того, что качество конечного препарата подходит для предполагаемого использования.

В целом для ЭРП бионагрузка исходных материалов является важным фактором в поддержании низкого бактериального содержания эндотоксина и достижение высокого уровня стерильности при последующих операциях. Открытые или частично использованные пакеты с исходными материалами, предназначенные для последующего использования, надлежащим образом обозначаются (маркируются) и хранятся в условиях ограниченного доступа. Для открытых, неоткрытых и растворенных исходных материалов определяются сроки хранения,

особенно с учетом микробиологического фона в конкретных условиях работы. Рекомендуется использование одноразовых пакетов. Срок хранения наборов исходных материалов определяется с учетом деградации ингредиентов, микробной контаминация и стабильности упаковочных материалов, с учетом проницаемости пластика и эластомерной упаковки. Срок годности указывается и обосновывается исследованиями стабильности, отражающие способ использования.

Контроль окружающей среды и персонала во время немедленного приготовления радиофармацевтических препаратов имеет важное значение для определения качества конечного препарата, независимо от происхождения материала, используемого в препарате.

Рекомендации по частоте мониторинга можно найти в руководящих документах, таких как PIC/S Guide PE 010, или в любых последующих редакциях. Отклонения от рекомендуемой частоты основаны на оценке риска и обоснованы. Когда нужно получить стерильный препарат, и заключительная стерилизующая фильтрация невозможна, то стерилизуются все исходные материалы. Компоненты оборудования, которые находятся в непосредственном контакте с препаратом в процессе приготовления, должны быть стерильными и одноразовыми или используются повторно только после проведения утвержденной процедуры очистки и стерилизации.

### 3-1. ПРОИЗВОДСТВО РАДИОНУКЛИДОВ

Процедура производства радионуклида описывает основные параметры, такие как:

- материал мишени;
- ядерная реакция;
- конструкция держателя для материала мишени;
- обслуживание держателя для целевого материала и линий передачи;
- данные облучения, такие как энергия и интенсивность пучка;
- типичные радионуклидные загрязнения для принятых условий (функция возбуждения);
- процесс отделения/очистки желаемого радионуклида;

и оценивает все воздействия на эффективность производства с точки зрения качества и количества произведенного радионуклида.

Предшественники радионуклидов и молекулы с радиоактивной меткой соответствуют требованиям общей статьи «*Радиофармацевтические препараты*» (0125) и в любых отдельных статьях, если таковые имеются.

### 3-2. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕКУРСОРЫ

Химические прекурсоры обычно получают химическим синтезом. Их можно комбинировать или предварительно загружать другими веществами в форме предварительно подготовленных наборов для процедур радиоактивной метки и/или использовать в качестве исходных материалов в кассетах или наборах.

Химические прекурсоры, либо в изолированной форме, либо в форме наборов исходных материалов, имеют приемлемую, низкую степень микробной контаминации, независимо от того, является ли конечный продукт заключительно стерилизованным или стерилизованным путем фильтрации. При существовании риска поддержания роста микробов химическими прекурсорами должна быть рассмотрена стерилизация.

Требования к качеству химических прекурсоров изложены в соответствующих отдельных статьях. Там где нет доступа к статье, применяется общая статья «*Вещества для фармацевтического применения*» (2034) и проводится программа проверки качества. Однако следует отметить, что некоторые положения общей статьи «*Вещества для фармацевтического применения*» (2034) не применимы к радиофармацевтическим препаратам или химическим прекурсорам. Эти положения охватываются общей статьей *радиофармацевтические препараты* (0125).

### 3-3. РАДИОНУКЛИДНАЯ МЕТКА

Стадия радионуклидной метки является реакцией радионуклида с химическим прекурсором. Биологические материалы, такие как белки или клетки, также могут быть субстратами для прямой радиоактивной метки.

Радиомаркировка включает смешивание исходных материалов в контролируемых условиях (то есть температуре или давлении). После радиоактивной метки для удаления защитных групп или присоединения радиоактивно меченного соединения к другой молекуле, могут быть задействованы последующие стадии, которые могут представлять собой органический фрагмент или более сложную структуру, такую как пептид или антитело.

Риски эффективности радиоактивной метки, качество, безопасность и эффективность радиофармпрепарата, связанные с химическим и физическим составом набора, компонентов или исходных материалов, оцениваются и документируются. Химическая и физическая стабильность и риски микробного загрязнения тщательно изучены.

Источник и качество исходных материалов (например, металлические загрязнители), количественный и качественный состав (например, концентрация, pH, стерильность, осмолярность, вязкость, растворимость, стабильность) и рабочие условия (например, использование инертного газа, температура, давление) учитываются при разработке синтеза. Особое внимание также уделяется возможному побочным продуктам синтеза. Автоматизация и/или использование кассет являются возможными путями по улучшению надежности процессов синтеза, снижения риска микробного загрязнения и повышения радиационной безопасности.

Прежде чем вводить новый синтез в клиническое применение, процесс синтеза валидируется подходящими контролями во время приготовления (внутри-процессный контроль) и тщательным контролем качества конечного препарата с использованием не менее 3 партий. После валидации процесса, перед введением пациенту, рутинные проверки должны быть выполнены до рассмотрения оценки риска, принимая во внимание различные факторы, такие как химическая сложность, факторы, влияющие на эффективность продукта и проблемы с дозой облучения для пациента, например, посредством контроля радиохимических и радионуклидных примесей.

#### 3-3-1. Радиофармацевтические препараты, не требующие стадии очистки.

Этот тип синтеза характеризуется сочетанием радионуклида со смесью исходных материалов. За этим следует почти количественная реакция радионуклида с химическим предшественником, так что процесс приготовления препарата сразу же не требует этапа очистки.

Открытые методы радиосинтеза следует избегать из-за повышенного риска микробной контаминации. Все компоненты вводятся вместе с полученными радиофармацевтическими активными ингредиентами. Требуемая оценка риска фокусируется на химическом, радиохимическом и микробиологическом качестве всех исходных материалов, включая радионуклид. В случае многократного добавления оценка риска также фокусируется на условиях добавления и реакции различных исходных материалов и особенно реакционного контейнера.

### 3-3-2. Радиофармацевтические препараты, требующие очистки.

Этот тип синтеза характеризуется однократным добавлением раствора радионуклида к смеси исходных материалов или многократным добавлением различных исходных материалов, что затем потребует последующей очистки (см. Также раздел 3-5). Достаточная очистка требуемого радиоактивного соединения из реакционной смеси необходимо для того, чтобы обеспечить низкие уровни радионуклидных, химических и/или радиохимических примесей. Физико-химическое и химическое разделение промежуточных продуктов или конечного продукта имеет значение для получения радиофармацевтического препарата, который соответствует требуемым характеристикам качества. Если возможно, процесс подготовки, включая этапы критического разделения, контролируется с помощью подходящих детекторов, а контроль осуществляется с точки зрения радиационной безопасности. Требуемая оценка риска фокусируется на тех же точках, что и в разделе 3-3-1, а также на условиях очищения, особенно в эффективности разделения и влияния хроматографических сред на последующее микробиологическое качество продукта (содержание эндотоксина).

### 3-3-3. Клеточная радиомаркировка.

Перекрестная контаминация, перекрестная инфекция, смешивание крови и компонентов крови, а также целостность и/или жизнеспособность клеток после радиоактивной метки - все это конкретные точки, которые требуют внимания для оценки риска радиоактивной метки клеток, этот тип радиоактивной маркировки более подробно рассматривается в разделе 3-14.

## 3-4. АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ

Некоторые из описанных выше шагов могут быть автоматизированы. Автоматизированный модуль (синтезатор) обычно состоит из комбинации источников питания, исполнительных насосов, нагревателей и датчиков, которые используются в сочетании с взаимосвязанной сетью контейнеров, реакторов, трубок, шприцев, твердофазных картриджей и/или систем препаративной жидкостной хроматографии. Автоматизированный модуль может представлять собой коммерческое оборудование или может быть изготовлен на заказ. Это является обычным для различных радиофармпрепаратов, которые сделаны на одном автоматизированном модуле.

В процессе синтеза автоматизированный модуль контролирует параметры процесса таким образом, что получается раствор радиофармпрепарата. Контейнеры и система очистки, используемые с автоматизированным модулем, могут быть одноразовыми («радиофармацевтическая кассета») или использоваться в нескольких производственных циклах.

При использовании последовательных производственных циклов учитывается риск перекрестного

контаминация. Соответствующие меры принимаются для предотвращения перекрестного контаминация с помощью специальных компонентов или оборудования или путем оценки эффективности процедуры очистки.

Контейнеры и системы очистки (например, колонка препаративной жидкостной хроматографической системы) считаются частью синтезатора.

Электронные компоненты синтезатора устойчивы к высоким уровням излучения.

Компоненты автоматизированного модуля, которые вступают в контакт с исходными материалами, растворителями и/или радиофармацевтическим препаратом, являются химически инертными. Особое внимание уделяется компонентам, которые могут разлагаться под воздействием излучения и вступать в контакт с исходными материалами, растворителями и/или радиофармацевтическим препаратом, поскольку они могут со временем выделять примеси.

Автоматизированные модули могут также контролировать состав и дозировку радиофармацевтического препарата, обычно с использованием приборов для измерения объема или массы и детекторов радиоактивности, чтобы измерять и распределять правильные количества. Для дозирования используются одноразовые трубки. Измерительная система калибрована.

Для модуля автоматического синтеза и/или распределения требуется 2 уровня квалификации/валидации. Сам автоматизированный модуль определяется поставщиком и/или пользователем. После этой квалификации, процесс подготовки/дозирования для немедленного применения проходит валидацию.

Процесс синтеза на синтезаторе обычно контролируется программным обеспечением и валидируется. Пользователь автоматизированной системы имеет список шагов последовательности, использованных в синтезе, и историю изменений, внесенных в них. Программное обеспечение находится под контролем доступа, и любые изменения в нем контролируются и документируются. Руководство по использованию компьютеризированных систем можно найти, например, в EudraLex Том 4, Приложение 11.

Ручные вмешательства или корректировки параметров (например, ручное управление клапанами) документируются и если они выходят за пределы утвержденных диапазонов, исследуются как отклонение процесса. Версия программного обеспечения, используемого для производства, записывается как пакетный параметр. Когда в программное обеспечение вносятся изменения, старая версия программного обеспечения передается в архив в течение того же периода, что и документация партий, сделанных с этой версией.

Автоматизированные системы могут использовать радиофармацевтических кассет и других одноразовых устройств. Кассеты используются с набором исходных материалов (таких как прекурсоры, растворители, катализаторы и т. д.), которые могут содержаться в кассете (предварительно заполненная кассета) или поставляться отдельно (пустая кассета).

Кассеты могут быть изготовлены коммерческими производителями или собраны на месте. Требования применяются к обоим, а соответствующая информация направлена на пользователей кассеты, чтобы помочь им установить свои пользовательские требования.

Все материалы в системе, которые вступают в контакт с реагентами или продуктом, проявляют стабильность при хранении и использовании. Совмести-

мость материалов (например, пластмасс) с химическим процессом оценивается и документируется. Стекланные компоненты относятся как минимум к типу I (см. общий раздел 3.2.1. *Стекланные контейнеры для фармацевтического применения*).

Перед введением препарата, изготовленного с помощью кассет, проводится валидизация, что комбинация кассеты и автоматизированной системы последовательно производит радиофармацевтический препарат требуемого качества.

Качество используемых химикатов соответствует требованиям, указанным в разделе 3-2.

Кассета способна синтезировать радиофармацевтический препарат в соответствии с согласованными характеристиками в течение всего срока годности кассеты.

Для поддержания низкого содержания бактериального эндотоксина и достижения высокого уровня обеспечения стерильности для радиофармацевтических препаратов, приготовленный с использованием кассеты, кассета должна иметь низкую начальную бионагрузку.

Пригодность производственного процесса гарантируется и пользователь подтверждает конечное качество продукта соответствующими аналитическими испытаниями.

Пользователь автоматизированной системы должен обладать необходимой информацией о химических веществах и реакционных процессах, применяемых в системе, чтобы оценить потенциальные отклонения, которые могут возникнуть в процессе производства радиофармацевтических препаратов. В случае неоптимальной реакции или сбоя системы, выход продукции может быть ниже и/или могут появиться дополнительные примеси. Достаточная информация о потенциальных неисправностях системы должна предоставляться пользователю для того, чтобы установить соответствующие спецификации выпуска.

### 3-5. ОЧИСТКА

Когда проводят органические химические реакции особенно часто требуется разделение продукта. Поскольку этап очистки обеспечивает конечное качество радиофармацевтических препаратов, эффективность разделения должна быть тщательно оценена с точки зрения конечной радиохимической, радионуклидной и химической чистоты. Особое внимание уделяется остаточным растворителям (см. Общий раздел 5.4. *Остаточные растворители*). Все процедуры очистки валидируются.

При использовании хроматографической среды, особенно в случае многоразовых жидкостных хроматографических колонок существует риск микробной контаминации. Оценка риска фокусируется на очистке/кондиционировании и условиях хранения хроматографических носителей. Содержание бионагрузки и бактериального эндотоксина поддерживается ниже подходящих норм для обеспечения возможности стерилизации в случае парентеральных лекарственных форм.

Процесс радиомаркировки биологических материалов, таких как клетки крови, разработан таким образом, что на стадии очистки, обычно центрифугирования, гарантируется воспроизводимое качество продукта.

### 3-6. ФОРМУЛИРОВКА

После очистки меченого соединения, молекула с радиоактивной меткой превращается в подходящую форму для введения пациентам.

Источник и качество наполнителей и добавок должны быть документированы.

Когда используется внутренний набор исходного материала, рекомендуется использование компонентов без микробной контаминации (или приемлемо низкий уровень), независимо от того, является ли конечный продукт заключительно стерилизованным или стерильно отфильтрованным.

В случае, если разные типы радиофармацевтических препаратов из наборов должны быть приготовлены в один и тот же период, для предотвращения перекрестного контаминация используются отдельные флаконы с разбавителем.

Большинство радиофармацевтических препаратов предназначены для парентерального введения. В этом отношении pH, осмолярность, вязкость, ионная сила и растворимость соответствующим образом учитываются при разработке радиофармацевтических препаратов и собственных наборов исходных материалов.

### 3-7. ДОЗИРОВАНИЕ

Дозирование – это процесс аликвотирования раствора препарата в конечные лекарственные формы продукта, подлежащие высвобождению перед медицинским введением (см. Раздел 3-12). Он включает приготовление партии, состоящей из одного или нескольких конечных флаконов с продуктами или шприцев. Для того чтобы бионагрузка была как можно ниже, компоненты, используемые в процессе дозирования стерилизуются. Если это недоступно, компоненты стерилизуются валидированным процессом. Если компоненты используются повторно, валидированная процедура очистки может обеспечить устранения перекрестного контаминация от одного продукта к другому.

### 3-8. СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Радиофармацевтические препараты для парентерального введения являются стерильными. Конечная стерилизация обеспечивает высочайший уровень гарантии того, что продукт будет стерильным. В большинстве случаев могут выполняться только этапы стерилизующей фильтрации, но в других случаях случается, что стерилизация невозможна (например, когда аутологичной клетки помечены радиоактивной меткой). Они рассматриваются как асептические препараты. Методы стерилизации, которые можно использовать, описаны в общем разделе 5.1.1. *Методы приготовления стерильных продуктов*.

Асептические манипуляции проводятся в среде класса А (зона класса А). Степень контаминации окружающей среды будет зависеть от используемой системы защитной оболочки, риска контаминации для препарата, срока годности препарата и количества единиц, приготовленных во время цикла подготовки. Что касается чистоты воздуха, типично приемлемо окружающее пространство класса С для открытых рабочих мест или окружающее пространство класса D для изоляторов.

Сложность эксплуатации и срок годности определяют меры, которые должны быть приняты для обеспечения стерильного продукта, например,

- для простых операций в закрытой системе, требующих небольшую обработку (например, приготовление радиофармпрепаратов из лицензированных комплектов и генераторов), когда принимаются дополнительные меры (например, технологическая одежда), надлежащий контроль непосредственного окружения рабочей места

может обеспечить соответствующий уровень чистоты воздуха, оценка риска имеет решающее значение в этом отношении;

– для сложных операций (например, подготовка открытых флаконов или наполнение флаконов после стерильной фильтрации, асептическая подготовка, маркировка аутологических клеток) могут потребоваться дополнительные меры в непосредственной близости от открытого рабочего места для обеспечения стерильного продукта.

Процедуры закрытого дозирования используются, насколько это возможно, в качестве альтернативы заполнению открытых флаконов, особенно для очень маленьких партий или отдельных препаратов для пациентов. Дозировочный набор (стерилизационные фильтры, иглы, трубки и флаконы), который используется в закрытых асептических раздаточных операциях должен быть стерильным. Это может быть достигнуто путем стерилизации дозирующего набора или использования стерильных компонентов. Эти стерильные компоненты собираются и соединяются в зоне подачи воздуха класса А, расположенной в зоне класса С по отношению чистоты воздуха. Процесс закрытого асептического дозирования может выполняться в зоне, по меньшей мере, степени С по отношению чистоты воздуха.

Контроль критических зон подачи воздуха класса А и фоновой среды для твердых частиц и микробной contamination проводится на регулярной основе. Когда стерилизующая фильтрация используется для стерилизации препарата, фильтр проверяется на целостность перед введением препарата пациенту. Проверяется целостность фильтра для каждого типа препарата, например, путем валидированного определения точки пузырька.

Препараты, содержащие радионуклид с периодом полураспада менее 10 мин, освобождаются от проверки целостности фильтра перед выпуском продукта.

Если введение осуществляется непосредственно от оборудования к пациенту, используемый фильтр подходит для непосредственного использования человеком.

Совместимость фильтрующей мембраны и корпуса с раствором продукта проверяется экспериментально с использованием спецификации поставщика. В некоторых случаях невозможно найти приемлемые сертифицированные фильтры для определенных применений (например, для гидрофобных радиофармацевтических препаратов). В этих случаях фильтры должны быть проверены на содержание бактериального эндотоксина, эффективность и восстановление продукта.

### 3-9. АНАЛИТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Все аналитические системы должны быть аттестованы и все методы валидированы в соответствии с признанными стандартами (например, *Руководство ICH Q2 Валидация аналитических процедур: текст и методология*). Везде, где это возможно, проверка контроля качества проводится лицом, который не причастен приготовлению радиофармацевтического препарата.

#### 3-9-1. Исходные материалы.

Исходные материалы используемые для экстенпо-рального приготовления соответствуют с общей статье *вещества для фармацевтического применения (2034)* и частным статьям, по возможности.

Для исходных материалов, которые не присутствуют в радиофармацевтических препаратах (например, реагенты, удаляемые очисткой, катализаторы, растворители, картриджи), спецификации проверяются путем

оценки сертификата анализа, предоставленного изготовителем, завершено при необходимости специальными испытаниями. Если тестирование не представляется возможным с технической точки зрения, например, при использовании коммерчески доступных предварительно заполненных кассет, испытание может быть не совершено при условии, что оно должно быть подтверждено оценкой риска. Спецификации должны быть адаптированы к уровню химической и микробиологической чистоты, необходимые для обеспечения подходящего качества для предполагаемой цели в радиосинтезе. Подлинность наполнителей, включенных в окончательный состав, проверяется подходящим аналитическим методом, если только они не лицензированы. Спецификации адаптированы к уровню чистоты, необходимому для обеспечения качества, подходящего для компонента фармацевтического препарата для инъекций, особенно содержания биологической нагрузки и бактериального эндотоксина.

Некоторые радионуклиды не могут быть систематически оценены анализом перед использованием в процессе радиосинтеза. Когда используется новая партия целевого материала или происходит модификация процесса приготовления радионуклидов, каждый раз устанавливается пригодность для намеченной цели

Что касается химических предшественников, то (i) подлинность проверяется подходящим аналитическим методом, (ii) пригодность для радиосинтеза проверяется путем выполнения полного радиосинтеза с конечным радиофармацевтическим продуктом, соответствующим всем его спецификациям (тестовый синтез) и (iii) спецификаций подтверждается оценкой сертификата анализа, предоставленного изготовителем, который при необходимости дополняется конкретными испытаниями.

#### 3-9-2. Радиофармацевтические препараты.

Экстенпо-рально приготовленные радиофармпрепараты соответствуют общей статье *Радиофармацевтические препараты (0125)* и отдельным статьям, по доступности. Кроме того, применяются другие общие статьи и общие тексты, особенно *фармацевтические препараты (2619)*, 5.1.1. *Способы приготовления стерильных продуктов* и 5.4. *Остаточные растворители*.

Там, где нет отдельных статей или утвержденного краткого изложения характеристик продукта, для каждого радиофармпрепарата должны быть установлены спецификации и соответствующие методы испытаний. В таблице 5.19.-1 приведены примеры определения подходящих аналитических параметров и методов. Подробные сведения об измерении радиоактивности в методах испытаний можно найти в общем разделе 2.2.66. *Обнаружение и измерение радиоактивности*. Для каждого запланированного испытания указывается, должен ли результат быть доступен до выпуска для использования радиофармацевтического препарата. Если испытание откладывается до выпуска для использования, это должно быть обосновано и устанавливается максимальный период задержки для проведения теста.

Таблица 5.19.-1.

Примеры аналитических параметров и методы  
высвобождения экстенперального приговления  
радиофармпрепаратов.

Испытание или параметр	Оборудование и/или метод
Описание, внешность	Визуальный осмотр
Идентичность радионуклидов	Определение периода полураспада; альфа-спектрометрия; бета-спектрометрия; гамма-рентгеноспектрометрия
Радиохимическая идентичность	Жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография
Радиохимическая чистота	Жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография
Химическая чистота	Жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография
Радионуклидная чистота	Определение периода полураспада; гамма-спектрометрия, альфа-спектрометрия, бета-спектрометрия
Остаточные растворители	Газовая хроматография
Фармацевтические или физиологические параметры	pH, осмоляльность
Микробиологическая чистота	Бактериальные эндотоксины, стерильность
Содержание радиоактивности, концентрация	Ионизационная камера
Удельная радиоактивность	Жидкостная хроматография, ионизационная камера
Энантиомерная чистота	Хиральная хроматография

### 3-10. УПАКОВКИ

Первичный упаковочный материал должен быть совместим с препаратом.

### 3-11. МАРКИРОВКА

Если радиофармацевтический препарат готовится и используется на одном и том же участке, маркировка первичной упаковки радиофармацевтического препарата указывает на подлинность и обеспечивает отслеживаемость. Соответствует надлежащему национальному и европейскому законодательству.

На этикетке обычно указывается:

- название препарата/действующего вещества и/или его ссылка;
- однозначная ссылка на препарат (номер партии или дата ЭПР);
- где применимо, серийный номер назначенного единицы (если назначены разные серийные номера);
- международный символ радиации («трилистник»).

Там, где это применимо, защитная этикетка содержит ссылку на пациента (идентификационный номер или имя).

Для жидких и газообразных препаратов общая радиоактивность в контейнере или радиоактивная концентрация на миллилитр в установленную дату и время измерения, а также объем жидкости в контейнере указаны на защитной этикетке.

Для твердых препаратов (таких как капсулы) указывается общая радиоактивность на указанную дату и если необходимо, время измерения.

Этикетке может быть адаптирована в определенных случаях, когда из-за чрезвычайно короткого периода полураспада (т.е. менее 10 мин) продукта препарат используется до того, как будет доступна вся информация.

Кроме того, этикетке на защитной или наружной упаковке указано:

- где это применимо, название любых вспомогательных веществ;
- название производителя (место, где была произведена подготовка);
- способы введения;
- срок действия или срок годности;
- где это применимо, любые особые условия хранения.

### 3-12. ВЫПУСК

Решение о выпуске радиофармацевтического препарата, пригодного для введения, зависит от соответствия результатов анализов спецификациям и данным процесса, связанным с его приготовлением, особенно в процессе контроля и мониторинга (например, частиц, микробов, окружающей среды). Однако из-за кратковременного характера радиофармацевтических препаратов не все качественные параметры препарата могут быть известны во время выпуска для введения. Список аналитических испытаний, которые должны быть выполнены до выпуска для администрации, устанавливается в соответствии с разделом 3-9-2. Выпуск для введения осуществляется в письменной форме с указанием всех необходимых данных (подготовка, контроль качества, оценка отклонений и т.д.) Эта процедура основана на оценке риска. Ретроспективное исследование аналитических результатов является приемлемым в тех случаях, когда результаты испытаний не могут технически быть получены перед введением радиофармпрепаратов и основаны на оценке риска. Проверка и выпуск препарата перед введением ответственным лицом подтверждается в письменной форме в пакете документации.

В письменной процедуре также описываются действия, которые должны быть предприняты ответственным лицом в случае получения неудовлетворительных результатов испытаний после выпуска препарата (отзыв или предоставление информации пользователям препарата в зависимости от времени обнаружения).

Окончательное рассмотрение и окончательный выпуск препарата ответственным лицом подтверждаются письменно в пакете документации.

### 3-13. АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ

В случае препаратов без разрешения на продажу архивные образцы хранятся в течение 1 месяца с момента завершения всех испытаний или через 1 месяц после истечения срока годности препарата, в зависимости от того, что дольше. В случае дозировки в одном флаконе, архивные образцы могут быть недоступны; это тщательно учитывается при любой оценке риска. Там, где это технически возможно, такой же подход применяется к химическим предшественникам и исходным материалам. Для приготовления клеток с радиоактивной меткой не требуется никаких архивных образцов

### 3-14. ПОДГОТОВКА РАДИОМАРКИРОВАННЫХ КЛЕТОК КРОВИ

Во время манипуляций с клетками и радиомаркировки необходимо поддерживать жизнеспособность и стерильность клеток. Защита оператора имеет первостепенное значение и оператор не должен подвергаться воздействию биологической и радиационной опасности.

**3-14-1. Сбор клеток крови и клеточных компонентов для радиомаркировки и повторной инъекции первоначальному донору/пациенту.**

Клетки крови и клеточные компоненты собирают таким образом, чтобы сохранить их функцию (использование иглы с широким отверстием, использование шприца, предварительно покрытого соответствующим антикоагулянтом, избегая чрезмерного центрифугирования). Контейнеры имеют соответствующую маркировку с информацией о пациенте во избежание путаницы. Требования к качеству всех веществ, используемых при разделении клеток, указаны в частной статье, если таковые имеются. Применяется общая статья «*Субстанции для фармацевтического применения*» (2034), независимо от того, доступна ли частная статья. Требуется дальнейшие меры предосторожности при использовании гетерологичных клеток, как это предусмотрено в соответствующих правилах.

Для разделения компонентов кровяных телец требуется центрифуга, сконструированная таким образом, чтобы обеспечивать сдерживание в случае разлива и/или поломки (с закрытыми ведрами). Оборудование, используемое для маркировки клеток, используется только для одной процедуры (один пациент) за раз и одноразовая посуда является предпочтительным выбором. Обработка образцов от разных пациентов разделена подходящим

периодом времени и включает в себя процесс очистки/дезинфекции посуды и оборудования, которые обеспечивают уничтожение переносимых кровью патогенных микроорганизмов и вирусов.

**3-14-2. Радиомаркировка клеток.**

Меры предосторожности принимаются для предотвращения перекрестной контаминации, перекрестной инфекции или смешивания крови, а также введения микробной контаминации. Условия радиомаркировки не наносят ущерба целостности и/или жизнеспособности клеток. Поскольку заключительная стерилизация невозможна, радиомаркировка клеток рассматривается как асептическая подготовка (см. раздел 3-8).

**3-14-3. Контроль качества.**

Идентификация, расчет выхода меченых и отсутствие агрегации или скопления клеток оценивается для проверки пригодности радиоактивно меченных клеток перед выпуском и повторной инъекцией/введением. Через регулярные промежутки времени проводится проверка на жизнеспособность/целостность клеток.

Валидация подготовки радиомаркированных клеток крови включает в себя тестирование жизнеспособности клеток, морфологии или функции в зависимости от типа клеток. Любые изменения в процедуре приготовления клеток с радиоактивной меткой валидируются.



## 5.20. ЭЛЕМЕНТНЫЕ ПРИМЕСИ

5.20. Элементные примеси .....	2417
--------------------------------	------



## 5.20. ЭЛЕМЕНТНЫЕ ПРИМЕСИ

Международная конференция по гармонизации технических требований к фармацевтической продукции для применения человеком (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH) приняла Руководство ICH Q3D относительно примесей элементов в лекарственных средствах.

Государственная фармакопея применяет данное Руководство к лекарственным средствам (именуемым ниже и в Руководстве ICH Q3D как «лекарственные средства»), за исключением нелецензированных препаратов и препаратов, исключенных из сферы применения данного Руководства. Руководство предписывает допустимую суточную дозу (permitted daily exposure – PDE) в соответствии со способом применения для элементов токсикологической опасности, которые могут присутствовать в лекарственных средствах. В руководстве также описаны некоторые приемлемые подходы к установлению концентраций элементных примесей в лекарственных средствах или компонентах, которые гарантировали бы, что PDE для этих примесей не превышены.

Части введения и сферы применения данного Руководства приведены ниже, а полный текст доступен на веб-сайте ICH.

*Лекарственные средства, содержащие очищенные белки и полипептиды (включая белки и полипептиды рекомбинантного или нереккомбинантного происхождения), их производные и препараты, компонентами которых они являются (например, конъюгаты), также входят в сферу применения Руководства, как и лекарственные средства, содержащие синтетически полученные полипептиды, полинуклеотиды и олигосахариды.*

*Данное Руководство не распространяется на растительные препараты, радиофармацевтические препараты, вакцины, клеточные метаболиты, продукты*

*ДНК, аллергенные экстракты, клетки, цельную кровь, компоненты клеточной крови или производные крови, включая плазму и производные плазмы, растворы диализата, не предназначенные для системного кровообращения и элементы, которые намеренно включены в лекарственный препарат для терапевтического эффекта. Руководство не распространяется на препараты, основанные на генах (генная терапия), клетках (клеточная терапия) и тканях (тканевая инженерия). В некоторых регионах эти препараты известны как передовые лекарственные препараты.*

*Руководство не распространяется на лекарственные препараты, используемые на стадиях клинических исследований. По мере развития торговли лекарственными препаратами, принципы, содержащиеся в Руководстве, могут быть использованы для оценки элементных примесей, которые могут присутствовать в новом лекарственном препарате.*

*Элементные примеси в лекарственных препаратах могут возникать из нескольких источников: они могут быть остаточными катализаторами, которые были преднамеренно добавлены в синтезе или они могут присутствовать в виде примесей (например, при взаимодействии с технологическим оборудованием или контейнерными/укупорочными системами или присутствуя в компонентах лекарственного препарата). Поскольку элементные примеси не дают никакой терапевтической пользы пациенту, их допустимое содержание в лекарственном продукте должны контролироваться в приемлемых пределах.*

*От заявителя не ожидается ужесточения ограничений, основанных на возможностях процесса, при условии, что элементные примеси в лекарственных препаратах не превышают допустимая суточная доза (PDE). PDE, установленные в Руководстве, считаются защищающими здоровье населения для всех групп пациентов. В некоторых случаях более низкие уровни элементных примесей могут быть оправданы, если было показано, что уровни элементных примесей ниже порогов токсичности влияют на другие качественные характеристики лекарственного препарата (например, катализируемый элементом распад лекарственных веществ).*



## **5.21. ХЕМОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ОБРАБОТКЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

5.21. Хемометрические методы, основанные на обработке аналитических данных .....	2421
1. Общие аспекты .....	2423
2. Хемометрические методы.....	2429



## 5.21. ХЕМОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ОБРАБОТКЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Данный раздел публикуется только для информации. Это введение об использовании хемометрических методов для обработки аналитических наборов данных. Цель состоит в том, чтобы предоставить указания относительно надлежащей хемометрической практики и требований.

### ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.

**Атрибут образца выборки** – качественное или количественное свойство образца.

**Априори** – один из наиболее популярных алгоритмов поиска ассоциативных правил. Благодаря использованию свойства анти-монотонности, он способен обрабатывать большие объёмы данных за приемлемое время.

**$\beta$ -распределение** – непрерывное распределение вероятностей с функцией плотности:

$$f(x; u, v) = \frac{1}{B(u, v)} x^{u-1} (1-x)^{v-1},$$

где  $u > 0$ ,  $v > 0$  – параметры формы (степени свободы), а  $B$  – бета-функция,

$$B(u, v) = \int_0^1 t^{u-1} (1-t)^{v-1} dt$$

$\gamma$ -квантиль  $B(u, v)$ -распределение обозначается через  $\beta_{u, v; \gamma}$  и это значение  $q$  такое, что значение функции распределения  $F$  равно  $\gamma$ :

$$F(x; u, v) = \int_0^q f(x; u, v) dx = \gamma$$

**Бутстрэп, бутстрэппинг (защиповка)** – название некоторых методов и процессов, содержащих принцип повторения и самоподдержки без воздействия извне, с использованием внутренних ресурсов.

**Величины или коэффициенты факторных величин** – координаты выборок в новой системе координат, определяемые основными компонентами. Результаты показывают, как выборки связаны друг с другом с учетом переменных измерения.

**Величина (нормализованная)** –  $j^e$  величина оценки  $t_{i,j}$  из  $i^u$  выборки, деленная на норму матрицы величин:

**Выборка** – объект, наблюдение или индивид, из которого собираются значения данных.

**Выброс** – в количественном наборе данных он относится к значению, статистически отличному от

остальных. Также относится к выборке, которая имеет значение. Для выбросов могут быть использованы специальные статистические исследования.

**Декомпозиция** – это научный метод, использующий структуру задачи и позволяющий заменить решение одной большой задачи решением серии меньших задач, пусть и взаимосвязанных, но более простых.

**Евклидова метрика (Евклидово расстояние)** – наиболее естественная функция расстояния, возникающая в геометрии, отражающая интуитивные свойства расстояния между точками.

**Зависимая переменная** – также ответ, регрессия: переменная, которая связана формальной (явной) или эмпирической математической зависимостью с одним или несколькими другими переменными (обычно  $Y$ -данными).

**Инициализация** – создание, активация, подготовка к работе, определение параметров. Приведение программы или устройства в состояние готовности к использованию. Термин употребляется как для программных, так и для аппаратных средств.

**Интеллектуальный анализ данных** – процесс исследования, извлечения и моделирования большого собрания данных с целью обнаружения *a priori* неизвестных связей или закономерностей.

**Интерференция** – воздействие веществ, физических явлений или артефактов инструмента, отдельно от целевого аналита, которое можно измерить выбранным аналитическим методом. Если интерференция не исчезает или не меняется самостоятельно или случайным образом по отношению к аналиту, тогда может возникнуть риск путаницы между аналитом и помехой.

**Искусственная нейронная сеть** – нейронная сеть математическая модель, а также её программное или аппаратное воплощение, построенная по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей – сетей нервных клеток живого организма.

**Исследовательский анализ данных** – процесс выявления неожиданных или скрытых закономерностей для построения будущих гипотез.

**Коллинеарный/неколлинеарный** – семейство векторов является коллинеарным, если хотя бы один из векторов может быть представлен как линейная комбинация других векторов. Следовательно, семейство векторов неколлинеарно, если ни один из векторов не может быть представлен как линейная комбинация других.

**Компонент (или фактор, скрытая переменная)** – в хемометрике: основная, ненаблюдаемая, неизмеряемая, гипотетическая переменная, которая вносит вклад в дисперсию набора измеренных переменных. Переменные представляют собой линейные комбинации факторов, и предполагается, что эти факторы не связаны друг с другом.

**Контроль по отдельным объектам** – в процедуре «Контроль по отдельным объектам» из набора данных за один раз удаляется только один образец для создания нового набора данных.

**Контролируемый обучения** – относится к данным моделирования, помеченным классами или значениями.

**Косвенный прогноз**: процесс оценки значения ответа на основе многомерной модели и данных наблюдений.

**Кросс-проверка или кросс-валидация** – процедура эмпирического оценивания обобщающей способности алгоритмов, обучаемых по прецедентам.

**Нагрузки** – нагрузки оцениваются, когда информация, переносимая несколькими переменными, фокусируется на нескольких компонентах. Каждая переменная имеет нагрузку вместе с каждым компонентом модели. Нагрузки показывают, насколько компонентами модели учитывается переменная.

**Недостаточное оснащение** – обратная переоснащение.

**Независимая переменная** – входная переменная, от которой зависят другие переменные посредством математических отношений (обычно это X-данные).

**Неконтролируемый (без надзора) обучения** – относится к исследованию данных без предварительных предположений.

**Ортогональный** – два вектора считаются ортогональными, если их скалярное произведение равно 0.

**Ортогональность** – понятие, являющееся обобщением перпендикулярности для линейных пространств с введенным скалярным произведением.

**Ортонормальные векторы** – ортогональные и нормированные (единичной длины) векторы.

**Остатки** – мера отклонения, которая не учитывается моделью, или отклонение между прогнозируемыми и контрольными значениями.

**Отбор образца выборки** – процесс извлечения подмножества или части из целого для оценки свойств совокупности.

$$|t_{i,j}| = \frac{t_{i,j}}{\sqrt{\sum_{j=1}^p t_{i,j}^2}}$$

где  $p$  - количество параметров в модели.

**Переменная** – свойство образца, которое можно оценить (атрибут, описание, признак, свойство, характеристики).

**Переоснащение** – для модели переоснащение - это тенденция описывать слишком много вариацией в данных, так что в дополнение к последовательной базовой структуре, некоторые шумы или неинформативные вариации также принимаются во внимание и получаются ненадежные прогнозы.

**Повторная выборка** – процесс беспристрастной перегруппировки и подвыборки исходного набора данных. Это происходит во время процедур оптимизации/валидации, которые многократно подсчитывают свойства и связанную с ними ошибку. Типичными примерами являются кросс валидация и самозагрузка, которые создают последовательные наборы оценочных данных путем повторной подвыборки.

**Повторный выбор** – повторное использование выборок (см. Повторную выборку).

**Расстояние Махаланообиса** – мера расстояния между векторами случайных величин, обобщающая понятие евклидова расстояния. С помощью расстояния Махаланообиса можно определять сходство неизвестной и известной выборки

**Самозагрузка** – количество наборов выборок размера  $n$ , полученных из исходного набора выборок того же размера  $n$  путем случайного отбора выборок с заменой.

**Свойство** – см. переменную.

**С исключением подмножества образцов (Leave-subset-out)** – в процедуре «контроль по подмножествам» подмножество выборок удаляется из набора данных для создания нового набора данных.

**Скрытая переменная** – см. компонент.

**Стандартная ошибка калибровки** – функция прогнозной остаточной суммы квадратов для оценки точности с учетом количества параметров:

$$SEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n - p}}$$

где  $n$  - количество образцов обучающего набора,  $p$  - количество параметров в модели, которые должны быть оценены с использованием данных образцов,  $\hat{y}_i$  - итоговое значение в калибровке и  $y_i$  - контрольное значение. При множественной регрессии с  $t$  переменными  $p = t + 1$  ( $1$  коэффициент для каждой из  $t$  переменных и  $1$  отрезок прямой).

**Стандартная ошибка лаборатории** – относится к промежуточной точности или воспроизводимости, в зависимости от того, что применимо.

**Статистика  $T^2$  Хотеллинга** – многомерная версия  $t$ -статистики. В целом, эту статистику можно использовать для проверки того, имеет ли среднее значение вектора многовариантного набора данных определенное значение, или для сравнения средних значений переменных. Статистика  $T^2$  также используется для обнаружения выбросов в многомерных наборах данных. Можно провести многомерный статистический тест с использованием статистики  $T^2$  Хотеллинга. Конфиденциальный эллипс может быть включен в графики для выявления точек вне эллипса в качестве потенциальных выбросов.

**Среднеквадратичная ошибка прогнозирования:** функция прогнозной остаточной суммы квадратов для оценки точности:

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}}$$

Где  $\hat{y}_i$  - прогнозируемый отклик для  $i^{\text{й}}$  выборки из набора тестовых данных, а  $y_i$  - наблюдаемый отклик для  $i^{\text{й}}$  выборки, и  $n$  - количество образцов.

**Фактор** – см. компонент.

**Центрирование** – набор данных центрируется по среднему значению путем вычисления среднего значения каждой переменной и вычитания средних значений переменных из каждого столбца переменных, чтобы упростить сравнение и интерпретацию данных.

**Центроиды** – центры тяжести кластеров. Каждый центроид - это вектор, элементы которого представляют собой средние значения соответствующих признаков, вычисленные по всем записям кластера. Центр кластера смещается в его центроид, после чего центроид становится центром нового кластера.

**Эмпирическая модель** – модель, основанная на данных, созданная без принятия явных математических отношений или без описания поведения системы, основанной на принятых законах физики.

**Эффект рычага** – показатель экстремальности точки данных или переменной по сравнению с большинством. Точки или переменные с высоким кредитным плечом, вероятно, будут иметь большое влияние на модель.



**СОКРАЩЕНИЯ**

ALS – Метод чередующихся наименьших квадратов  
 ANN – Искусственная нейронная сеть  
 BP – Обратное распространение ошибок  
 CLS – Классические наименьшие квадраты  
 DB – Основанная на плотности  
 DBSCAN – Пространственная кластеризация приложений с шумом  
 DoE – Методика моделирования экспериментов  
 EFA – Эволюционный факторный анализ  
 EM – Ожидание максимизации  
 LDA – Линейный дискриминантный анализ  
 MCR – Разрешение многомерных кривых  
 MLFF – Многослойная сеть прямой связи  
 MLR – Множественная линейная регрессия  
 MSPC – Многомерный статистический контроль процесса  
 NIR – Спектроскопия в ближней инфракрасной области  
 PAT – Аналитический контроль процессов  
 PC – Главный компонент  
 PCA – Анализ главных компонент  
 PCR – Регрессия на главные компоненты  
 PLS – Регрессия частично наименьших квадратов  
 PLSDA – Частично наименьших квадратов дискриминантный анализ  
 PLSR – Регрессия частично наименьших квадратов  
 QbD – Планируемое качество  
 QDA – Квадратичный дискриминантный анализ  
 RMSEP – Среднеквадратическая ошибка прогноза  
 SEC – Стандартная ошибка калибровки  
 SEL – Стандартная ошибка лаборатории  
 SIMCA – формальное независимое моделирование аналогий классов  
 SMCR – Автомодельное разрешение кривых  
 SNV – Стандартное нормальное распределение  
 SOM – Самоорганизующаяся карта  
 STING – Статистическая информационная сеть  
 SVM – Метод опорных векторов.

**1. ОБЩИЕ АСПЕКТЫ****1-1. ВВЕДЕНИЕ****1-1-1. Цель раздела**

Данный раздел представляет собой введение в использование хеометрических методов для обработки аналитических наборов аналитических данных, что представляет интерес для исследований, контроля качества и производства в фармацевтической промышленности. Целью состоит в предоставлении информации о требованиях к надлежащей хеометрической практике, а также предоставлении подборки устоявшихся хеометрических методов. Однако исчерпывающе эти методы не разбираются, так как они постоянно совершенствуются и внедряются лучшие инновации. Принципы предложенных методов будут кратко описаны одновременно с их критическими аспектами и ограничениями. Математические детали и алгоритмы в основном опущены, термины и определения приведены в конце раздела.

**1-1-2. Определение**

Основным определением хеометрики является «химическая дисциплина, которая использует математи-

ческие и статистические методы (а) для разработки или выбора оптимальной процедуры измерения и экспериментов и (б) для обеспечения максимальной химической информации путем анализа химических данных».

С более общей точки зрения, хеометрика не ограничивается химическими данными и может внести значительный вклад в понимание системы путем анализа данных, когда ограниченные знания и теория недостаточно объясняют наблюдения и поведение. Хеометрические методы состоят в основном из методов многомерного моделирования на основе данных, которые приводят к эмпирическим математическим моделям, которые впоследствии используются для косвенного предсказания интересующих свойств.

**1-1-3. Основа**

Применение хеометрики может быть качественным или количественным и это может помочь аналитику структурировать набор данных и распознать скрытые взаимосвязи переменных внутри системы. Однако следует подчеркнуть, что хотя такие методы, основанные на данных, могут быть эффективными, они не заменят проверенную или установленную теорию по возможности.

Хеометрические методы революционизировали ближнюю инфракрасную спектроскопию (NIR) и такие методы теперь являются неотъемлемыми компонентами аналитического контроля процессов (PAT) и планируемое качество (QbD) для использования в улучшенном способе мониторинга и контроля качества в различных отраслях. Хеометрические методы можно найти во всех научных и технологических сообществах, с основным, но не исключительным фокусированием на науках о жизни и здоровье, таких как сельское хозяйство, пищевая промышленность, фармацевтика, химия, биохимия и геномика, а также в таких отраслях, таких как нефтяная, текстильная, сенсорная и косметическая с возможностью дальнейшего расширения в других областях.

Соответствующие математические принципы были разработаны в начале двадцатого века, но хеометрия достигла расцвета с развитием цифровых технологий и связанного с этим прогрессом в разработке математических алгоритмов. Многие методики и методы основаны на структуре геометрических данных, преобразованиях и моделировании. Позже математические и теоретические разработки также были объединены.

**1-1-4. Введение в хеометрику**

В хеометрике интересующее свойство оценивается исключительно с точки зрения информации, содержащейся в измеренных образцах. Алгоритмы применяются непосредственно к набору данных, а интересующая информация извлекается с помощью моделей (этап моделирования или калибровки). Хеометрика связана с многомерным анализом данных, который обычно меньше зависит от предположительного распределения данных, чем многие другие статистические методы, поскольку она редко включает проверку гипотез. Во время моделирования наиболее чувствительные вариации в интересующих свойствах могут быть усилены, в то время как менее значимые изменения в мешающих факторах, независимо от их происхождения, то есть физических, химических, экспериментальных или инструментальных, сводятся к минимуму до уровня шума.

Модель в хемометрике – это метод прогнозирования, а не формальное или упрощенное представление различных явлений физики, химии и т. д. Способность модели прогнозировать свойства должна оцениваться с точки зрения ее эффективности исполнения. Лучшая модель или калибровка обеспечивает наилучшую оценку свойств, представляющих интерес. Полезной моделью является модель, которой можно доверять, и которая используется, например, для принятия решений. Выбор модели в процессе принятия решений должен основываться на приемлемых, надежных и понятных процедурах оценки.

В одномерном анализе идентифицированные переменные в системе анализируются индивидуально. Однако, в действительности системы склонны быть более сложными, когда между выборочными переменными происходят явления взаимодействия и соединения и они не могут быть разделены. Многофакторный анализ данных обрабатывает много переменных одновременно, и взаимосвязь внутри или между наборами данных (обычно матрицами) должна быть переупорядочена для раскрытия соответствующей информации. В многомерных методах исходные данные часто объединяются линейно для максимально возможного учета объяснимой части данных, и в идеале только шум остается немоделированным. Модель при правильной валидации, может использоваться вместо дорогостоящих и трудоемких измерений для прогнозирования новых значений.

Как правило, рекомендуются методы проекции, такие как анализ главных компонент (PCA), регрессия главных компонент (PCR) или регрессия частичных наименьших квадратов (PLS). Тем не менее, подход к порядку проведения будет отличаться в зависимости от того, были ли данные собраны с использованием планирования эксперимента (т.е. запланированных данных) или были получены случайным образом из заданной совокупности (т.е. не запланированных данных). С помощью матриц запланированных данных, переменные будут ортогональными по построению, и поэтому традиционные мультилинейные статистические методы хорошо подходят для описания внутренних данных. Однако, в не спланированных матрицах данных переменные редко бывают ортогональными, они являются более или менее коллинеарными, что способствует использованию многомерного анализа данных.

#### 1-1-5. Качественный и количественный анализ данных

Качественный анализ данных можно разделить на исследование, неконтролируемый анализ, где анализируются данные из новой системы, и классификацию, контролируемый анализ, где прогнозируются метки классов.

##### Неконтролируемый анализ

В исследовательском анализе данных используются многовариантные инструменты для сбора/обзора данных с целью построения гипотез, выбора подходящих аналитических методов и схем выборки, а также для определения того, как можно проводить многомерный анализ текущих и будущих данных аналогичного типа. Когда первая исследовательская обработка завершается, впоследствии может быть проведена классификация в форме вторичной обработки, где образцы объединяются в конкретные группы или классы.

##### Контролируемый анализ

Классификация – это процесс определения того, принадлежит ли образец тому же классу, что и классы,

используемые для построения модели. Если неизвестный образец хорошо подходит для конкретной модели, говорят, что он является членом этого класса. Многие аналитические задачи попадают в эту категорию, например, материалы могут быть отсортированы по качеству, физическому уровню и так далее. Идентификационная проверка – это особая ситуация, когда неизвестные образцы сравниваются с подходящими стандартными материалами путем прямого сравнения или косвенной оценки, например, с использованием хемометрической модели.

Количественный анализ данных, с другой стороны, в основном состоит из калибровки с последующим непосредственным применением к новым и неизвестным образцам. Калибровка состоит из прогнозирования математической взаимосвязи между оцениваемым свойством (например, концентрацией) и измеряемыми переменными.

#### 1-2. НАДЛЕЖАЩАЯ ХЕМОМЕТРИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

В этом разделе применяются данные обозначения:

$X, Y$  - наборы данных

$X$  - независимая переменная

$Y$  - зависимая переменная

$X, Y$  - матрицы

$x, y$  – векторы

$x, y$  - скалярные значения

$i, j$  - индексы, баллы

$x_i$  -  $i^{\text{е}}$  значение вектора  $x$

$x_{i,j}$  -  $i^{\text{е}}$  и  $j^{\text{е}}$  значение матрицы  $X$

$X^T$  - транспонирование матрицы  $X$

$X^{-1}$  - обратная (если она существует) матрица  $X$

$\bar{X}$  - средний центр матрицы  $X$

$\hat{X}$  - оценка матрицы  $X$

$|X|$  - определитель из (квадрат) матрицы  $X$

$\|x\|$  - норма вектора  $x$

$b$  - коэффициент уравнения регрессии

$e$  - остатки  $X$

$f$  - остатки  $Y$

#### 1-2-1. Цифры достоинств регрессии

В количественном анализе построение регрессионной модели включает в себя подбор математической зависимости к соответствующим независимым данным ( $X$ ) и зависимым данным ( $Y$ ). Независимые данные могут представлять собой совокупность сигналов, то есть ответов от ряда калибровочных образцов, в то время как зависимые данные могут соответствовать значениям атрибута, то есть интересующего свойства в калибровочных образцах. Целесообразно проверять регрессионную модель с внутренними и внешними наборами тестов. Внутренний набор тестов состоит из образцов, которые

используются для построения модели (или достижения калибровки) путем применения повторной выборки в данных калибровки и образцов, которые изначально были исключены из калибровки для валидации модели. Использование внутреннего тестового набора является частью оптимизации модели и выбора модели. Внешний независимый набор исследований представляет данные, которые обычно доступны после того, как модель была исправлена, таким образом, внешний набор тестов оспаривает модель и проверяет ее надежность для анализа будущих данных.

#### 1-2-1-1. Среднеквадратическая ошибка прогноза

Связь между  $X$  и  $Y$  исследуется с помощью общего набора образцов (калибровочного набора), из которого были получены оба значения  $x$  и  $y$ , и они хорошо известны. Для второго набора образцов (набора валидации) предсказанные значения  $y$  затем сравниваются с стандартными значениями  $y$ , что приводит к прогнозируемому остатку, который можно использовать для вычисления остаточной дисперсии валидности, то есть меры неопределенности будущих предсказаний, которые упоминаются как среднеквадратическая ошибка прогноза ( $RMSEP$ ). Это значение оценивает неопределенность, которую можно ожидать при прогнозировании значений  $y$  для новых образцов. Поскольку при моделировании не делается никаких предположений относительно распределения статистических ошибок, ошибка прогноза не может использоваться для сообщения о значительном статистическом интервале по прогнозируемым значениям.

Тем не менее,  $RMSEP$  является хорошей оценкой ошибок в тех случаях, когда наборы образцов для калибровки и валидации являются репрезентативными для будущих образцов.

Доверительный интервал для предсказанных значений  $y$  будет  $\pm n \times RMSEP$ , с фиксированным оператором  $n$ . Общий выбор  $n = 2$ . Этот выбор должен зависеть от требований конкретного аналитического метода. Хемометрические модели могут оказаться более точными, чем стандартные методы, используемые для получения данных калибровки и испытаний. Обычно это наблюдается для определения содержания воды с помощью NIR и PLS, где метод полумикро титрования (2.5.12) является стандартным методом.

#### 1-2-1-2. Стандартная погрешность калибровки и коэффициент детерминации

Для того чтобы оценить, насколько хорошо калибровка соответствует данным, должны быть рассчитаны показатели качества. Двумя примерами таких статистических выражений являются стандартная ошибка калибровки ( $SEC$ ) и коэффициент детерминации ( $R^2$ ).

$SEC$  имеет те же единицы измерения, что и зависимые переменные, и отражает степень ошибки моделирования, но не может использоваться для оценки будущих ошибок прогнозирования. Это указывает на то, будет ли расчет с использованием уравнения калибровки достаточно точным для его предполагаемого назначения. На практике  $SEC$  следует сравнивать с ошибкой стандартного метода ( $SEL$ , Стандартная ошибка лаборатории, см. термины и определения). Если моделирование не учитывает все препятствия в образцах или присутствия других физических явлений, то обычно  $SEC$  больше, чем  $SEL$ .

Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) представляет собой безразмерную меру и определяет насколько хорошо калибровка соответствует данным.  $R^2$  может иметь значения от 0 до 1. Значение, близкое к 0, указывает на то, что калибровка не в состоянии связать данные с стандартными значениями. Когда коэффициент детерминации увеличивается,  $X$ -данные становятся все более и более точными предсказателями стандартных значений. Если имеется более одной независимой переменной, следует использовать скорректированный  $R^2$ , вместо  $R^2$ , поскольку число независимых переменных в модели увеличивает последнюю, даже если доля дисперсии, объясненная моделью, не увеличивается.

#### 1-2-2. Этапы выполнения

Выполнение хемометрических методов варьируется от случая к случаю в зависимости от конкретных требований анализируемой системы. При анализе не планированных наборов данных можно придерживаться следующих общих подходов:

- при постановке задачи исследования определить точную цель сбора данных и ожидаемые результаты анализа;
- исследовать происхождение и доступность данных. Набор данных должен охватывать вариацию исследуемой переменной ( $y$ ) или атрибута ( $x$ );
- если имеющиеся данные не охватывают ожидаемое изменение, подготовить и измерить образцы, которые заполняют пробел;
- выбор переменных: иногда выбор правильных переменных может дать большую устойчивость, а также повысить точность модели;
- необработанные данные, возможно, придется преобразовать и выполнить математические предварительные обработки;
- разработать модель путем калибровки и валидации;
- оспорить модель и проверить ее работоспособность на новых образцах или данных;
- валидировать метод в соответствии с текущим фармацевтическим использованием и требованиями.

#### 1-2-3. Рассмотрение данных

##### 1-2-3-1. Качество образца

Тщательный отбор образцов повышает вероятность извлечения полезной информации из аналитических данных. Всякий раз, когда возможно активно корректировать выбранные переменные или параметры в соответствии с планом эксперимента, качество результатов повышается. План эксперимента (также называемый экспериментальным планом, DoE) может использовать внесения систематических и контролируемых изменений в образцах не только для аналитов, но и для препятствий. При моделировании, общие соображения включают в себя определение того, какие переменные необходимы для адекватного описания образцов, какие выборки похожи друг на друга и содержит ли набор данных связанные подгруппы.

##### 1-2-3-2. Таблицы данных, геометрические представления

Реакция образца это – результат группы из числовых значений, относящихся к интенсивности сигналов ( $X$ -данной), т.е. независимым переменным. Однако следует признать, что эти переменные не обязательно являются линейно независимыми (т.е. ортогональными) в соответствии с математическими определениями. Эти

значения лучше всего представлены в таблицах данных, и по соглашению каждый образец связан с определенной строкой данных. Коллекция таких строк составляет матрицу, где столбцы являются переменными. Образцы могут затем быть связаны с определенными признаками, что отражает их характеристику, т. е. значение в виде физического или химического свойства или атрибута и эти данные, как правило, называют  $Y$ -данной, т. е. зависимыми переменными. Можно добавить столбец значений в матрицу реакций образца, тем самым комбинируя как реакцию, так и атрибут каждого образца.

Когда  $n$  объекты описываются  $m$  переменными, таблица данных соответствует матрице  $n \times m$ . Каждая из  $m$  переменных представляет вектор, содержащий  $n$  значений данных, соответствующих объектам. Таким образом, каждый объект отображается как точка в  $m$ -мерном пространстве, описываемая своими  $m$  - координат значениями (1 значение для каждой переменной в  $m$  - осях).

#### 1-2-3-3. Первичная оценка данных

Перед выполнением многомерного анализа данных качество реакции образца можно при желании оценить с помощью статистических инструментов. Графические инструменты рекомендуются для первичной визуальной оценки данных, например, гистограммы и/или блокпосты для переменных для оценки распределения данных и диаграммы рассеяния для обнаружения корреляций. Описательные статистические данные полезны для получения быстрой оценки каждой переменной, взятой отдельно, перед началом многомерного анализа. Например, среднее значение, стандартное отклонение, дисперсия, медиана, минимум, максимум и нижний/верхний квартиль могут использоваться для оценки данных и обнаружения значений и выбросов вне диапазона, аномального разброса или асимметрии. Эта статистика выявляет аномалии в таблице данных и указывает, может ли преобразование быть полезным или нет. Двусторонняя статистика, например, корреляция, показывает, как вариации 2 переменных могут коррелировать в таблице данных. Проверка этих статистических данных также полезна при уменьшении размера таблицы данных, поскольку они помогают избежать избыточности.

#### 1-2-3-4. Выбросы

Выброс – это образец, который не очень хорошо описан моделью. Выбросы могут быть  $X$  или  $Y$  по происхождению. Они отражают неожиданное вмешательство в исходные данные или погрешность измерения. Прогнозируемые данные, которые сильно отличаются от ожидаемого значения, ставят под сомнение пригодность процедуры моделирования и охватывает диапазон исходными данными. В режиме прогнозирования выбросы могут быть вызваны изменениями во взаимодействии между прибором и образцами или если образцы выходят за рамки модели. Если этот новый источник изменчивости подтверждается и уместен, соответствующие данные представляют собой ценный источник информации. Рекомендуется провести исследование, чтобы решить требует ли существующая калибровка усиления (обновления) или следует игнорироваться выбросы как некритические или несвязанные с процессом (т. е. погрешность оператора).

В случае классификации следует проводить тест на выбросы по каждому классу отдельно.

#### 1-2-3-5. Ошибка данных

Типы ошибок данных включают случайную ошибку в стандартных значениях атрибутов, случайная ошибка в собранных данных ответа и систематическая ошибка во взаимосвязи между ними. Источниками ошибок калибровки зависят от конкретной проблемы, например, ошибки стандартного метода или ошибки из-за неоднородности образца или наличия нерепрезентативных образцов в калибровочном наборе. Выбор модели во время калибровки обычно учитывает лишь небольшую часть дисперсии или ошибки, относящиеся к моделируемому аналитическому методу. Однако трудно оценить, является ли эта ошибка более значимой, чем ошибка стандартного метода, или наоборот.

#### 1-2-3-6. Предварительная обработка и выбор переменных

Необработанные данные могут быть неоптимальными для анализа и, как правило, предварительная обработка перед выполнением хемометрических расчетов для улучшения извлечения физической и химической информации.

Помехи, например, фоновые эффекты, смещения базовой линии и измерения в различных условиях, могут препятствовать извлечению информации при использовании многомерных методов. Поэтому важно минимизировать шум, создаваемый такими эффектами, путем выполнения операций предварительной обработки.

Широкий диапазон преобразований (масштабирование, сглаживание, нормализация, производные и т. д.) может применяться к  $X$ -данным, а также к  $Y$ -данным для предварительной обработки перед многомерным анализом данных для улучшения моделирования. Основная цель этих преобразований, сосредоточение анализа данных на соответствующей изменчивости в наборе данных. Например, предварительная обработка может включать в себя среднее центрирование переменных, так что среднее значение не влияет на модель и, таким образом, снижает ранг модели.

Выбор предварительной обработки в основном определяется такими параметрами, как тип данных, инструмент или образец, назначение модели и опытом пользователя. Методы предварительной обработки могут быть объединены, например, стандартное нормальное распределение (SNV) с первой производной, в качестве эмпирического выбора.

#### 1-2-4. Обслуживание хемометрической модели

Хемометрические методы следует регулярно переоценивать, чтобы продемонстрировать постоянный уровень приемлемых показателей. В дополнение к этой периодической задаче, оценка критических параметров должна выполняться при внесении изменений в условия применения хемометрической модели (процесс, источники образцов, условия измерения, аналитическое оборудование, программное обеспечение и т. д.).

Целью поддержания хемометрических моделей на в актуальном состоянии предоставить приложениям, которые будут надежными в течение более длительного периода использования. Степень требуемой валидации, включая выбор необходимых параметров, должна основываться на анализе риска с учетом используемого аналитического метода и хемометрической модели.

### 1-3. ОЦЕНКА И ВАЛИДАЦИЯ ХЕМОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

#### 1-3-1. Вступление

Настоящее время использование термина «валидация» относится к нормативному контексту применительно к аналитическим методам, но этот термин также используется для характеристики типичного шаг вычисления в хемометрике. Оценка хемометрической модели состоит из оценки производительности выбранной модели для разработки наилучшей модели с заданным набором данных и предварительными условиями. При наличии достаточных данных всегда следует учитывать распределение на 3 подмножества: 1) обучающий набор для разработки моделей; 2) валидационный набор для выбора наилучшей модели, то есть модели, которые позволяют делать лучшие прогнозы, 3) независимый тестовый набор для объективной оценки производительности выбранной окончательной модели. Введение третьего набора для объективной оценки производительности модели необходимо для оценки ошибки модели, среди других показателей эффективности. Ниже приведен карта того, как выполнить типичную оценку хемометрической модели, начиная с первоначальной валидации, за которой следует независимая валидация тестов и, наконец, ассоциация/корреляция с нормативными требованиями.

#### 1-3-2. Оценка хемометрических моделей

##### 1-3-2-1. Валидация во время моделирования

Как правило, алгоритмы являются итеративными и выполняют самооптимизацию во время моделирования посредством постоянной оценки критериев эффективности и показателей качества. Этот шаг называется валидацией. Критерии эффективности зависят от используемого хемометрического метода и характера аналитических данных, а также от цели общего метода, который включает как аналитическую сторону, так и хемометрическую модель. Целью валидации является оценка модели и предоставление помощи в выборе наиболее эффективной модели. Выбранные образцы либо специально назначаются для этой цели, либо выбираются динамически посредством повторного выбора/повторного использования данных из предыдущего набора данных (иногда это называется повторной выборкой – для уточнения см. термины и определения). Типичным примером повторного выбора данных является кросс-валидация с конкретными сегментами, например, кросс-валидация по принципу «метод кросс-валидации с исключением по одному образцу» (leave-one-out), когда образцов всего несколько, или кросс-валидация «метод кросс-валидации с исключением подмножества образцов» (leave-subset-out) (рис. 5.21.-1). Другой тип повторной выборки является бутстрэппинг.

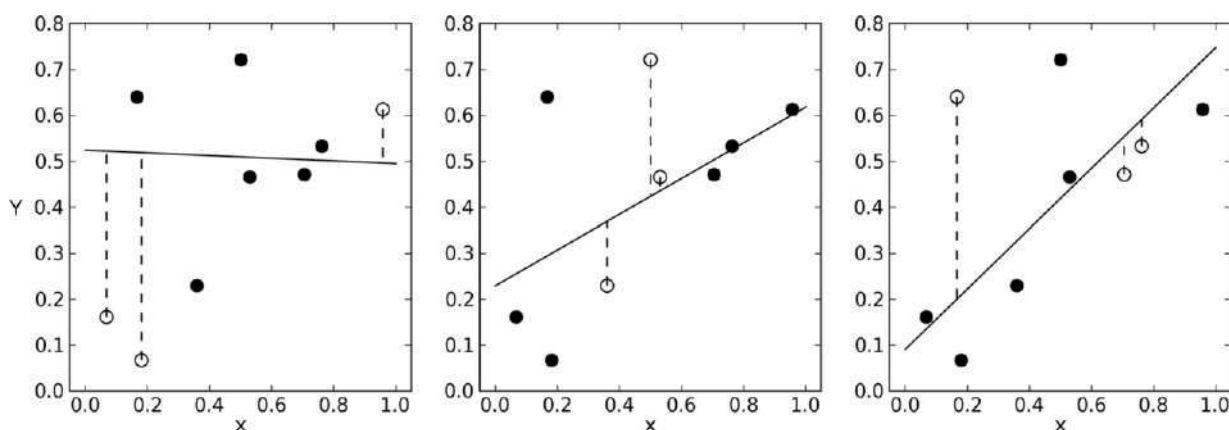


Рисунок 5.21.-1. – Перекрестная валидация сподмножеством из 3 применяемая к линейной регрессии. Данные регрессионной модели = ●. Подмножество, используемое для испытания = ○. Ошибки соответствия (прерывистые линии) собираются для формирования кумулятивной ошибки перекрестной валидации.

#### 1-3-2-2. Оценка модели

Как только модель будет соответствовать требованиям оптимизации, должна быть проведена оценка пригодности к выполнению задачи. Независимые образцы, которые не используются для моделирования или оптимизации модели, представляются на этом этапе как независимый тест наборов для оценки эффективности модели. В идеале, когда имеются достаточные данные, набор образцов может быть разделен на 3 подмножества, включающих 1 обучающий набор для расчета модели, 1 валидационный набор для оптимизации модели и 1 тестовый набор для оценки способности прогнозирования, т. е. для удостоверения того, что модель подойдет для этой цели. Эти 3 подмножества должны обрабатываться отдельно, и их разделение должно проводиться таким образом, чтобы при вычислении модели не было никаких смещений. Цель состоит в том, чтобы получить репрезентативное распределение образцов в пределах 3 подмножеств с учетом их свойств и ожидаемых значений.

#### 1-3-2-3. Размер и разбиение наборов данных

Размер набора данных, необходимых для построения калибровки, зависит от количества анализируемых веществ и мешающих свойств, которые необходимо обрабатывать моделей. Когда мешающие вариации получаются случайным образом, размер набора обучающих данных для калибровки обычно должен быть больше, чем когда известны все основные помехи, и их можно будет варьировать в соответствии со статистическим планом эксперимента. Наименьшее возможное количество образцов, необходимое для охвата диапазона калибровки, может быть оценено из соответствующего плана. Размер независимого исследуемого набора должен составлять порядка 20-40 процентов образцов, используемых для калибровочной модели. Однако, когда репрезентативных образцов много, и набор тестовых данных большой (выше 40 процентов), более надежно можно оценить эффективность прогнозирования. В обычной практике смешиваются наборы обучения и модели валидации, и в результате окончательная

оценка модели основывается на отдельном наборе исследований.

### 1-3-3. Валидация в соответствии с нормативной базой

Принципы и соображения валидации описаны в установленных международных методических руководствах и применяются при валидации аналитических методов. Однако из-за особого характера обработки и оценки данных, которые выполняются в большинстве хеометрических методов, при валидации аналитических процедур необходимо принимать во внимание дополнительные аспекты. В этом контексте валидация включает как оценку эффективности аналитического метода, так и оценку модели. В некоторых особых случаях может потребоваться только валидация хеометрической модели (см. Раздел 1-2-4.).

#### 1-3-3-1. Качественные модели

Для валидации качественных моделей наиболее важными параметрами являются специфичность и устойчивость. При не применимости этих параметров, требуется научное обоснование.

#### Специфичность

Во время валидации необходимо показать, что модель обладает достаточной дискриминационной способностью. Поэтому, подходящие наборы материалов, которые создают риск путаницы, должны быть определены и обоснованы. Если, помимо химической идентификации, важны и другие параметры (например, полиморфизм, размер частиц, содержание влаги и т. д.), следует также включить обоснование этих параметров. Выбор материалов, которые должны быть включены при валидации специфичности, должен основываться на логистических соображениях (например, материалы, которые обрабатываются близко к рассматриваемому процессу, особенно материалы с аналогичным внешним видом), химических факторах (например, материалы с аналогичной структурой), а также физических соображениях, по возможности (например, материалы с разными физическими свойствами). После определения этого набора материалов должна быть доказана дискриминационная способность хеометрического метода отклонять их. Следовательно, для каждого материала должен быть проанализирован и оценен репрезентативный набор образцов, охватывающих типичные отклонения в материале. Если специфичность хеометрической модели недостаточна, параметры модели должны быть соответственно оптимизированы, а метод повторно валидировано.

Всякий раз, когда вводятся новые элементы, которые могут потенциально повлиять на идентификацию, например, новые материалы, которые разбираются на том же месте и представляют риск смешения, следует проводить повторную валидацию специфичности. Эта повторная валидация может быть ограничена новым элементом и не обязательно должна охватывать полный набор элементов, чьи составляющие могут быть не затронуты изменением.

Если свойства материалов изменяются со временем (например, партии материалов с более низким или более высоким размером частиц, более низким или более высоким содержанием влаги и т. д.), и эти изменения становятся актуальными, они также должны быть включены как часть валидации. Это может быть

достигнуто, например, путем внесения поправок в протокол валидации и не обязательно требует полной повторной валидации хеометрической модели.

Чтобы оценить специфичность, количество ложноположительных и ложноотрицательных ошибок может быть оценено путем классификации тестового набора.

#### Прочность

Для валидации прочности следует рассмотреть полный набор критических параметров (например, таких параметров процесса, как температура, влажность, инструментальные характеристики аналитического оборудования). Надежность аналитического метода должна быть поставлена под сомнение при вариации этих параметров. Для оценки метода может быть выгодно использовать планирование эксперимента (DoE).

Чтобы оценить прочность, количество правильных классификаций, правильных отклонений, ложноположительных и ложноотрицательных ошибок может быть оценено путем классификации образцов в условиях устойчивости.

#### 1-3-3-2. Количественные модели

Если по-другому не указано, следует учитывать следующие параметры: специфичность, линейность, диапазон, точность, правильность, прецизионность и устойчивость.

#### Специфичность

Важно выявить, что количественно определенный образец не является выбросом по отношению к калибровочному пространству. Это можно сделать, используя коэффициент корреляции между образцом и средним значением калибровки, а также статистика  $T^2$  Хотеллинга среди других.

#### Линейность

Линейность должна быть валидирована путем сопоставления результатов хеометрической модели с результатами аналитического стандартного метода. Он должен полностью охватывать весь диапазон метода и должен включать специально выбранный набор образцов, который не является частью набора калибровки. В целях ориентации может быть достаточной перекрестная валидация по принципу «метод перекрестной проверки с исключением по одному образцу (leave-subset-out)» на основе набора калибровки, но она не должна заменять оценку с использованием независимого тестового набора. Линейность может быть оценена через коэффициент корреляции, наклон и препятствование.

#### Диапазон

Диапазон значений стандартных аналита определяет диапазон хеометрической модели, и его нижний предел определяет пределы обнаружения и количественного определения аналитического метода. Должен быть установлен контроль, который гарантирует, что результаты за пределами этого диапазона будут распознаны и идентифицированы. В пределах диапазона модели, критерии приемлемости для точности и прецизионности должны быть выполнены.

**Точность**

Точность хеометрической модели может быть определена путем сравнения аналитических результатов, полученных из хеометрической модели, с результатами, полученными с использованием стандартного метода. Оценка правильности должна проводиться в определенном диапазоне хеометрической модели с использованием независимого набора тестов. Она также может быть полезной для оценки правильности модели с использованием «исключением по одному образцу» кросс-валидации, хотя это не должно заменить оценку используемого независимого набора тестов.

**Прецизионность**

Прецизионность аналитического метода должна быть валидирована путем оценки стандартного отклонения измерений, выполненных с помощью хеометрической модели. Прецизионность охватывает повторяемость (повторные измерения одного и того же образца одним и тем же человеком в один и тот же день) и промежуточную прецизионность (повторные измерения одного и того же образца другим человеком в разные дни). Прецизионность следует оценивать при различных значениях аналита, охватывая диапазон хеометрической модели, или, по крайней мере, с учетом целевого значения.

**Прочность**

Для валидации прочности применяются те же принципы, что описаны для качественных методов. Особое внимание следует уделить исследованию влияния любых параметров, имеющих отношение к прочности, на точность и прецизионность хеометрической модели. Это может быть преимуществом для оценки этих параметров использованием экспериментального планирования.

Хеометрическая модель также может быть исследована с использованием испытываемых образцов, которые могут быть образцами с концентрациями аналита за пределами диапазона метода или образцами другой идентичности. Во время валидации должно быть показано, что эти образцы четко распознаются как выбросы.

**2. ХЕОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

Неполный выбор хеометрических методов обсуждается ниже. Карта выбранных методов приведена на рис. 5.21.-2.

**2-1. АНАЛИЗ ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТОВ****2-1-1. Вступление**

Сложность больших наборов данных или таблиц затрудняет интерпретацию человеком без дополнительных методов, помогающих в этом процессе. Анализ главных компонент (PCA) – это метод проекции, используемый для визуализации основных вариаций в данных. PCA может показать, в чем одна выборка отличается от другой, какие переменные вносят наибольший вклад в это различие, и являются ли эти переменные одинаковыми и взаимосвязаны или независимыми друг от друга. Он также показывает образцы набора рисунков или группировок в наборе данных. Кроме того, PCA может использоваться для оценки количества полезной информации, содержащейся в таблице данных, а также шума или бессмысленных изменений.

**2-1-2. Принцип**

Анализ главных компонент (PCA) – это метод линейного проекцирования данных, который сжимает данные путем разложения их на так называемые латентные переменные (скрытые переменные). Процедура выдает столбцы ортогональных векторов (число) и ряды ортонормированных векторов (нагрузки). Главные компоненты (PCs) или скрытые переменные представляют собой линейную комбинацию исходных переменных осей. Отдельные скрытые переменные можно интерпретировать через их связь с исходными переменными. По сути, отображаются те же данные, но в новой системе координат. Отношения между образцами выявляются по их проекциям (оценки) на главный компонент. Подобные образцы группируются по PCs. Расстояние между образцами измеряется сходством/различиями.



Рисунок 5.21.-2. – Карта хеометрических методов, обсуждаемых в разделе.



Исходная таблица данных преобразуется в новую переставленную матрицу, структура которой выявляет взаимосвязи между строками и столбцами, которые были скрыты в исходной матрице (рис. 5.21.-3). Новая структура составляет объясненную часть исходных данных. Процедура моделирует исходные данные до остаточной ошибки, которая считается необъяснимой частью данных и минимизируется на этапе декомпозиции.

Основная идея состоит в том, чтобы заменить сложную таблицу данных на более простую версию, имеющую меньше измерений, но при этом достаточно близко соответствующую исходным данным (рис. 5.21.-4). Извлечение информации из таблицы данных заключается в изучении различий между образцами, т.е. выяснение того, что образец отличается от другого или похуже на него. Если у двух образцов большинство переменных имеют одинаковые значения, то они могут быть описаны одинаково. С геометрической точки зрения, комбинация измерений для одного образца определяет точку в многомерном пространстве столько измерений, сколько переменных. В случае близких координат две точки располагаются в одной области или объеме. С помощью PCA количество измерений может быть уменьшено, при этом сохранивший однородные образцы близко друг к другу, а разнородные образцы - дальше друг от друга так же, как в многомерном пространстве, но сжимается в альтернативном нижнем измерении системе координат.

Принцип PCA состоит в том, чтобы найти направления в пространстве данных, которые описывают наибольшее вариация набора данных, то есть место, где точки данных расположены дальше друг от друга. Каждое направление представляет собой линейную комбинацию исходных переменных, которые вносят наибольший вклад в фактические различия между образцами. По своей конструкции главные компоненты (PCs) ортогональны друг другу и также упорядочены таким образом, что каждый несет больше информации, чем любой из последующих. Поэтому приоритет отдается интерпретации этих PCs, начиная с первого, которая включает в себя наибольшую вариацию и, таким образом, представляет собой альтернативную, менее сложную систему, которая больше подходит для интерпретации структуры данных. Обычно только первый PCs содержит важную информацию, а более поздние PCs с большей вероятностью будут описывать шум.

На практике специальный критерий используется чтобы гарантировать, что шум не ошибочно принят за информацию, и этот критерий следует использовать в сочетании с методом, как кросс-валидация или оценка нагрузок, чтобы определить количество PCs, которые будут использоваться для анализа. Отношения между образцами можно впоследствии просмотреть на одном или нескольких оценочных графиках. Остатки  $\hat{E}$  сохраняют вариацию, которая не включена в модель, и это показатель того, насколько хорошо образцы или переменные соответствуют этой модели. Если бы все PCs были сохранены, не было бы никакого приближения вообще, и увеличения сходства состоит только в упорядочении изменения самих PCs по размеру. Решение о количестве компонентов, которые следует сохранить в модели анализа главных компонент, является компромиссом между простотой, устойчивостью и хорошим подходом и к производительности.

### 2-1-3. Оценка модели

Коэффициент детерминации (общая объясненная вариация)  $R^2$  является мерой того, насколько оригинальная вариация данных описывается моделью.

Она выражает пропорцию структуры, найденной в данных с помощью модели. Полные остаточные и объясненные отклонения показывают, насколько хорошо модель соответствует данным. Модели с небольшой общей остаточной дисперсией (около 0 %) или большой общей объясненной дисперсией (около 100 %) могут объяснить большую часть вариации в данных. В простых моделях, состоящих только из нескольких компонентов, остаточная дисперсия падает до 0; в противном случае это обычно означает, что данные содержат большое количество шума. Альтернативно, это также может означать, что структура данных слишком сложна, чтобы ее можно было объяснить, используя только несколько компонентов. Переменные с малой остаточной дисперсией и большой объясненной дисперсией для конкретного компонента хорошо определяются моделью. Переменные с большой остаточной дисперсией для всех или первые компоненты имеют небольшую или умеренную связь с другими переменными. Если некоторые переменные имеют гораздо большую остаточную дисперсию, чем другие, для всех или для первых компонентов, они могут быть исключены при новом вычислении, и это может привести к получению модели, более подходящей для его цели. Независимая дисперсия набора исследований определяется путем тестирования модели с использованием данных, которые не использовались при фактическом построении самой модели.

### 2-1-4. Критические аспекты

Анализ главных компонент (PCA) улавливает основное изменение в наборе данных. Таким образом, сравнительно меньшие вариации не выделяются.

### 2-1-5. Потенциальное использование

PCA является неконтролируемым методом, который делает его полезным инструментом для анализа исследовательских данных. Его можно использовать для визуализации, сжатия данных, проверки групп и тенденций в данных, обнаружения выбросов и т. д.

Для исследовательского анализа данных моделирование PCA может применить все данные в одной таблице в один раз. Тем не менее, для более подробного обзора при появлении новой вариации, можно использовать Эволюционный факторный анализ (EFA), и в этом случае PCA применяется в расширяющемся или фиксированном окне, где можно определить, например, проявление нового компонента из серии последовательных образцов.

PCA также формирует основу методика для классификации, таких как SIMCA, и методов регрессии, таких как PCR. Свойство PCA улавливать самые большие вариации в первых главных компонентах позволяет последующей регрессии основываться на меньшем количестве скрытых переменных. Примерами использования компонентов в качестве независимых данных в регрессии являются Регрессия главных компонент (PCR), Разрешение многомерных кривых (MCR) и Искусственная нейронная сеть (ANN).

PCA используется в многомерном статистическом контроле процессов (MSPC) для объединения всех доступных данных в одну линию и для применения подписи для каждой операции блока или даже всего производственного процесса, основанного, например, на



статистика  $T^2$  Хотеллинга, остатков модели РСА или отдельных величин. В дополнение к одномерным контрольным диаграммам, первым существенным преимуществом РСА является то, что его можно использовать для обнаружения многовариантных выбросов, т. е.

условий процесса или выходных данных процесса, которые имеют корреляционную структуру, отличную от той, которая присутствует в ранее смоделированных данных.

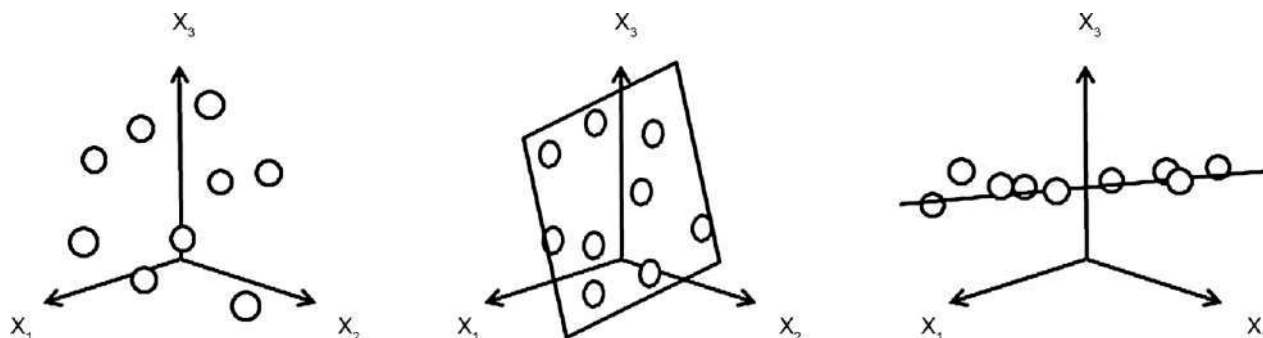
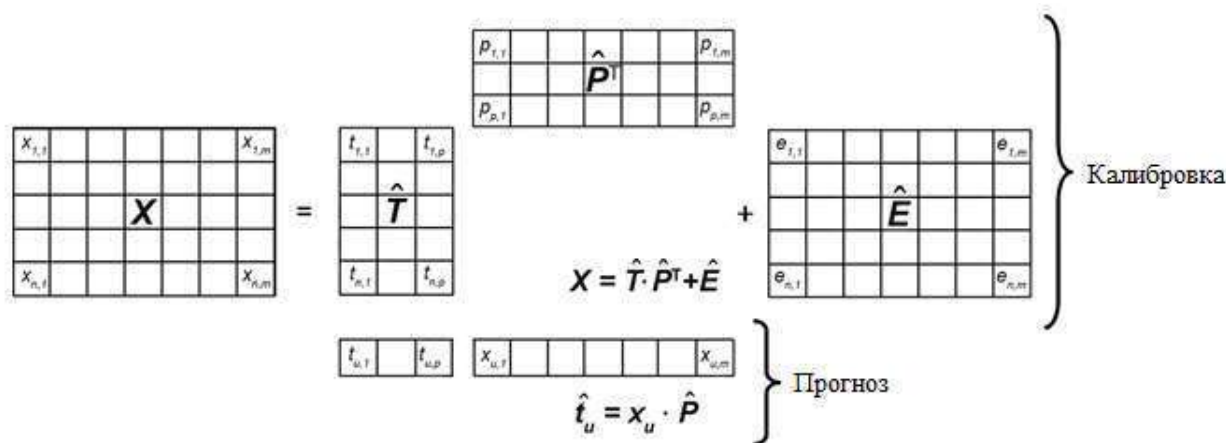


Рисунок 5.21.-3. – Геометрическое представление 3 различных наборов данных- $X$ . Слева объекты отображаются в многомерном пространстве, и следующие примеры раскрывают скрытые структуры, то есть плоскость и линия соответственно.



$X$  = матрица исходных данных из  $n$  строк и  $m$  столбцов

$\hat{T}$  = матрица величин с  $n$  строками и  $r$  столбцами

$\hat{P}^T$  = матрица загрузок с  $r$  строками и  $m$  столбцами

$\hat{E}$  = остаточная матрица (такой же размер, как матрица- $X$ )

$m$  = количество точек данных (переменных)

$n$  = количество измерений (образцов)

$r$  = количество факторов

$x_u$  = данные неизвестного образца

$\hat{t}_u$  = значение величин для неизвестного образца.

Рисунок 5.21.-4. – Разложение  $X$ -матрицы для анализа главных компонент (РСА)

## 2-2. РАЗМЕРЫ МЕЖДУ ОБЪЕКТАМИ

Основное применение следующих алгоритмов заключается в измерении степени сходства между объектом и группой или центром данных.

### 2-2-1. Меры сходства. Коэффициент сходства

Расчет корреляции является самым простым статистическим инструментом, используемым для сравнения данных и определения степени сходства, при условии, что наборы данных имеют одинаковое измерение, например, спектральные данные. Это мера линейной ассоциации между парой векторов. Корреляционная величина между -1 и +1, будет рассчитана на совпадение, основываясь на приведенной ниже системе, где идеальное совпадение (зеркальное отражение) будет иметь величину, равную +1, и две линии, которые полностью противоположны будут иметь величины -1 (Рисунок 5.21.-5).

Корреляция используется для сравнения наборов данных любым из следующих способов:

- сравнение 2 выбранных образцов;
- сравнение 1 или более выбранных образцов, представленных векторами в библиотеке справочных данных (из группы или класса).

Справочные данные - это обычно средние данные в группе типичных характеристик.

Корреляция  $r$  между двумя векторами  $x$  и  $y$  одного и того же измерения может быть рассчитана с использованием следующего уравнения:

$$r = \frac{\sum_i x_i y_i}{\sqrt{\sum_i x_i^2 \sum_i y_i^2}}$$

## 2-2-2. Меры расстояния

В объектном пространстве совокупность объектов будет рассматриваться как точки, более или менее близкие друг к другу и собранные в группы или кластеры. Измерение расстояния между точками будет выражать степень сходства между объектами. Таким же образом, измерение расстояния от точки до центра группы даст информацию о принадлежности группы в этом объекте. Следующие алгоритмы приведены для иллюстрации способов сравнения объектов.

### 2-2-2-1. Евклидово расстояние

Евклидово расстояние  $ed_{i,j}$  между 2 точками  $i$  и  $j$  можно рассчитать как:

$$ed_{i,j} = \sqrt{\sum_{k=1}^{k=m} (x_{i,k} - x_{j,k})^2}$$

Точно так же Евклидово расстояние  $ed_{i,c}$  между точкой  $i$  и центром  $c$  данных может быть вычислено как квадратный корень из суммы квадратов разностей координат точки  $i$  к среднему значению  $x$ -координат для каждой из осей  $m$ , которая может быть выражена следующими матричными обозначениями:

$$ed_{i,c} = \sqrt{(x_i - \bar{x})(x_i - \bar{x})^T}$$

где  $x_i$  обозначает  $m$  значений координат, описывающих точку  $i$  и  $\bar{x}$  обозначает средние координаты, вычисленные для  $m$  переменных. Верхний индекс  $T$  указывает, что второй член уравнения транспонированный.

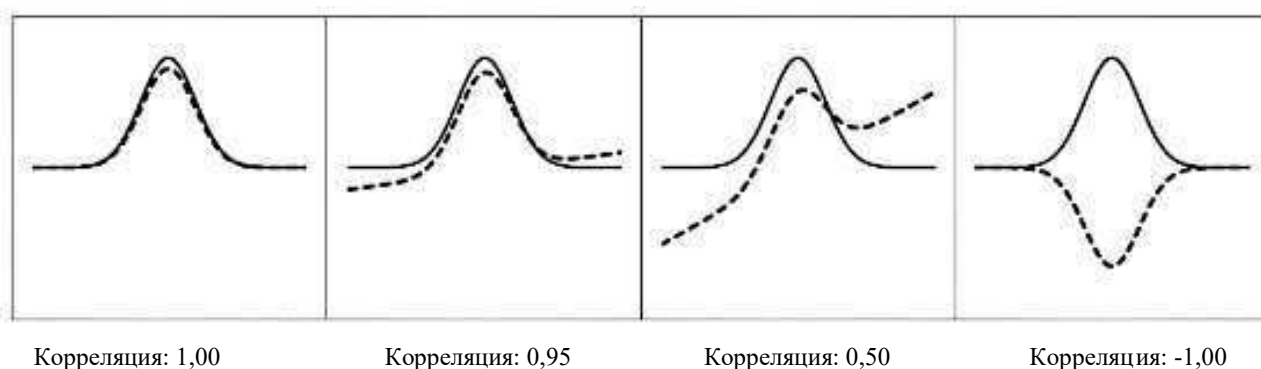


Рисунок 5.21.-5. – Примеры оценок корреляции, иллюстрируемые соответствием форм.

### 2-2-2-2. Расстояние Махаланобиса

Расстояние Махаланобиса ( $md$ ) учитывает корреляцию между переменными, используя обратную дисперсионно-ковариационную матрицу:

$$\begin{bmatrix} \text{Var}_1 & \text{Cov}_{1,2} & \text{Cov}_{1,3} \\ \text{Cov}_{1,2} & \text{Var}_2 & \text{Cov}_{2,3} \\ \text{Cov}_{1,3} & \text{Cov}_{2,3} & \text{Var}_3 \end{bmatrix}$$

Дисперсионно-ковариационная матрица  $C_x$  рассчитывается по следующему уравнению:

$$C_x = (1/(n-1))X_C^T X_C$$

где  $X_C$  – матрица данных размером  $n \times m$ , центрированная по среднему значению каждого столбца. Таким образом,  $C_x$  представляет собой квадратную матрицу, которая содержит дисперсию каждой переменной по ее диагонали и ковариацию между переменными по обе стороны от диагонали. Расстояние Махаланобиса от точки  $i$  до центра  $c$  данных определяется следующим уравнением:

$$md_{i,c} = \sqrt{(x_i - \bar{x})C_x^{-1}(x_i - \bar{x})^T}$$

Матрица  $C_x^{-1}$  является обратной дисперсионно-ковариационной матрицей, и  $C_x C_x^{-1} = I$ , где  $I$  – единичная матрица. Число переменных или главных компонентов, участвующих в вычислении расстояния, обоз-

начено  $p$ , а  $n$  – количество объектов в группе или в наборе данных. В предположении, что данные распределены нормально, случайная величина  $(n-1)^2/n \times md^2$  бета-распределена по степени свободы  $u = p/2$  и  $v = (n-p-1)/2$ . Таким образом, если для точки  $x_i$  это выражение превышает  $(1-\alpha)$ -квантиль бета-распределения, то эту точку можно отнести к выбросу с уровнем значимости  $\alpha$  (т. е.  $\alpha$  – это вероятность ошибки типа-I, классифицирующую точку как выброс, хотя это не так).

Таким же образом эффект рычага ( $h$ ) точки данных, расположенной в конце  $X$ -пространства, на параметры регрессии многомерной модели может быть рассчитан с использованием следующего уравнения:

$$h = \frac{1}{n} + \frac{T^2}{(n-1)}$$

Точки данных с высоким левереджем (рычагом) оказывают большое влияние на модель.

### 2-2-2-3. Критические аспекты

Евклидовы расстояния только выражают сходство или различие между точками данных, когда переменные строго некоррелированы. Если существуют корреляции между переменными, они содержат, по крайней мере, частично ту же самую информацию, и размерность пространства данных фактически меньше, чем число переменных. Расстояния Махаланобиса позволяют корректировать корреляции, но их расчет предполагает обратимость дисперсионно-ковариационной матрицы. В

некоторых случаях, когда существует высокая коллинеарность в наборе данных, эта матрица является единственной и не может быть инвертирована. Это особенно относится к спектроскопическим данным, где высокое разрешение спектрометров вносит избыточность, по существу описывая один и тот же сигнал посредством измерений на нескольких последовательных длинах волн. Другое ограничение в инверсии дисперсионно-ковариационной матрицы состоит в том, что число переменных должно быть меньше, чем количество объектов ( $n > m$ ).

Расстояния могут быть вычислены в пространстве главных компонент, что обеспечивает преимущества уменьшенной размерности, ортогональности между главными компонентами, а также упорядочения главных компонент. Поскольку первые главные компоненты несут максимальный объем информации, сокращение данных без потери информации может быть достигнуто путем устранения более поздних несущественных главных компонент.

Если для точного моделирования данных используется достаточное количество РСs, Евклидово расстояние точек данных до центра набора данных будет идентичным при расчете по оценкам РС и по координатам исходных переменных. Это можно понять, если учесть, что вычисление анализа главного компонента не преобразует данные, а только извлекает скрытые переменные, для описания пространства данных, не искажая его. То же самое применяется при использовании расстояний Махаланобиса, где значения идентичны независимо от того, используется ли исходное пространство данных или пространства РСs. Единственным отличием является упрощение расчета расстояний Махаланобиса. Из-за ортогональности РСs, расстояния Махаланобиса могут быть рассчитаны как Евклидовы расстояния, рассчитанные по диапазону нормализованных оценок с использованием коэффициента умножения  $\sqrt{n - 1}$ .

## 2-2-3. Линейный и квадратичный дискриминантный анализ

### 2-2-3-1. Принцип

В линейном дискриминантном анализе и квадратичном дискриминантном анализе (LDA, QDA), идентификация тестового объекта  $x_i$  к одному из  $K$  предопределенных групп (или классов), определенных в наборе данных, определяется по классификационной величине:

$$cf(x_{i,K}) = (x_i - \bar{x}_K)^T C^{-1} (x_i - \bar{x}_K) + \ln|C| - 2\ln(\pi_K)$$

где  $\pi_K$  – предшествующая вероятность группы  $K$  и равна количеству объектов, содержащихся в группе  $K$ , деленному на общее количество объектов в обучающем

наборе.  $C$  – дисперсионно-ковариационная матрица и  $|C|$  это его детерминанта.

### 2-2-3-2. Критические аспекты

Линейный дискриминантный анализ (LDA) предполагает, что дисперсионно-ковариационная матрица для всех классов идентична, а квадратичный дискриминантный анализ (QDA) оценивает дисперсионно-ковариационную матрицу для каждого класса. Следовательно, в квадратичном дискриминантном анализе необходимо оценить гораздо больше параметров, что следует делать только при наличии достаточных данных.

### 2-2-3-3. Потенциальное использование

Он может быть использован в случае простых схем классификации.

## 2-3. ФОРМАЛЬНОЕ НЕЗАВИСИМОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АНАЛОГИЙ КЛАССОВ

### 2-3-1. Вступление

Формальное независимое моделирование аналогий классов (SIMCA) является методом для контролируемой классификации данных. Для этого метода требуется обучающий набор, состоящий из образцов с известными признаками, которые принадлежат к различным классам. Классы SIMCA могут перекрываться и совместно использовать общие элементы. Следовательно, образец может относиться одному, нескольким или ни одному из классов.

### 2-3-2. Принцип

Модели анализа главного компонента (PCA) первыми установлены для отдельных классов. Образцы учебного набора должны быть проанализированы PCA (см. Раздел на PCA), и для каждого класса создана отдельная модель основных компонент. Количества релевантных главных компонент могут быть скорректированы для каждого класса объектов отдельно. В соответствии с этой процедурой наборы данных каждого класса могут быть сведены к соответствующим моделям основных компонент.

Новые объекты затем классифицируются на основе индивидуальных моделей PCA. Новый объект проецируется в каждую из этих моделей и назначается определенному классу, когда его остаточное расстояние от этой модели ниже предела для этого класса (рис. 5.21.-6). Расстояния объектов до соответствующих классов можно рассчитать с помощью таких процедур, как расстояние Евклида или Махаланобиса. Следовательно, объект может принадлежать либо одному, либо нескольким классам, если соответствующие расстояния находятся в пределах требуемого порога. Если расстояние объекта до всех классов SIMCA превышает пороговое значение, оно будет классифицироваться как выброс.

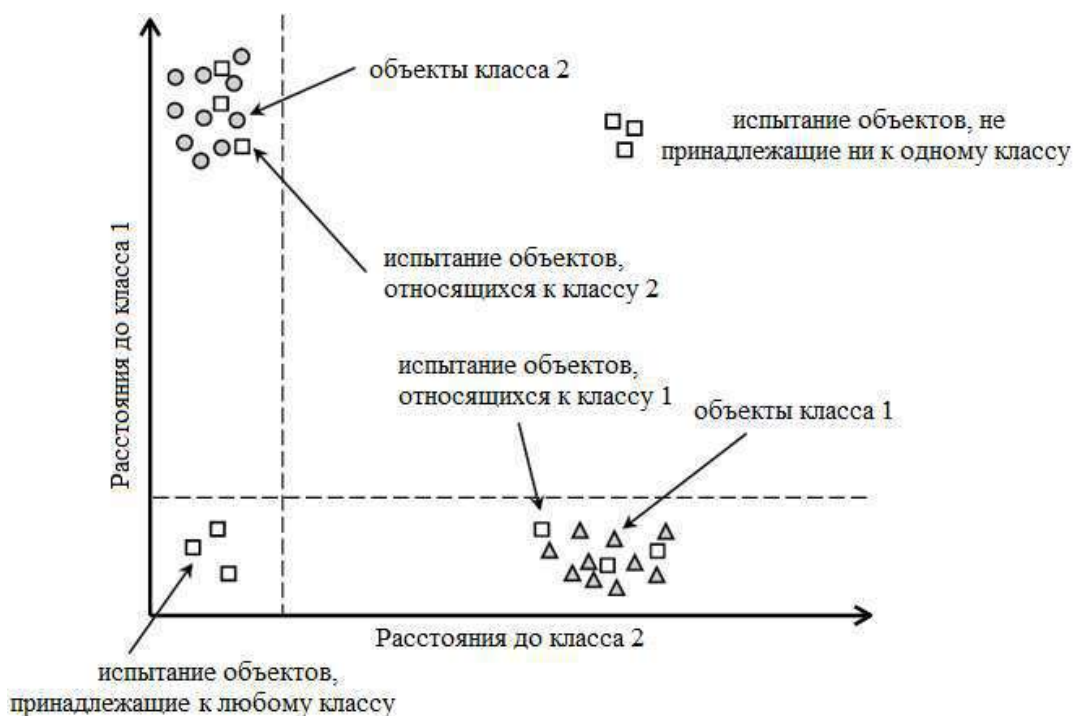


Рисунок 5.21.-6. – График, представляющий 4 возможных классификации исследуемых объектов в анализе SIMCA с двумя классами (□ = неизвестный образец для классификации, Δ = образец класса 1, ○ = образец 2 класса).

### 2-3-3. Критические аспекты

Поскольку SIMCA в основном основана на принципах PCA, валидация метода должна соответствовать валидации PCA. В дополнение к этому, необходимо учитывать перекрытие различных классов. Например, молекула может иметь несколько химических групп, которые появляются в ее спектроскопическом профиле. Таким образом, группировка таких данных в химические подгруппы приводит к дублированию, поскольку разделение невозможно.

### 2-3-4. Потенциальное использование

SIMCA часто используется для классификации аналитических данных с помощью таких методов, как ближний инфракрасный (NIR) или масс-спектропия, и других аналитических методов, таких как хроматография и химическая визуализация. SIMCA больше подходит, чем PCA, для различения классов, которые трудно разделить.

## 2-4. КЛАСТЕРИЗАЦИЯ

### 2-4-1. Вступление

Кластер состоит из группы объектов или точек данных, похожих друг на друга. Методы кластеризации могут использоваться для визуализации того, как точки данных «самоорганизуются» в отдельные группы, или для выделения степени сходства между объектами данных. Точки данных из определенного кластера имеют некоторые общие характеристики, которые отличают их от данных, собранных в других кластерах. Кластеры характеризуются 3 основными свойствами; размер, форма и расстояние до ближайшего кластера. Кластеризация является неконтролируемым методом анализа данных и используется либо для объяснительного или подтверждающего анализа. Он отличается от дискриминантного анализа, который представляет собой контролируемую методику классификации, когда немарки-

рованный объект назначается группе предварительно классифицированных объектов.

### 2-4-2. Принцип

Существуют многочисленные подходы к кластеризации данных, которые обычно классифицируются как иерархические или неиерархические. Иерархическая кластеризация приводит к представлению данных в виде классической графической дендрограммы, тогда как неиерархическая кластеризация находит кластеры без наложения иерархической структуры. Многочисленные алгоритмы описаны в литературе, где данные делятся либо определенным образом, либо путем оптимизации конкретного критерия кластеризации. Это простое и эксклюзивное различие является неполным, поскольку смешанные алгоритмы имеют сходство с обоими подходами. Иерархическая кластеризация рекурсивно находит кластеры либо в агломерационном (снизу вверх), либо в разделительном (сверху вниз) режиме, образуя древовидную структуру. Агломерационный режим начинается с определения каждой точки данных как ее собственного кластера и объединяет похожие кластеры в пары, а затем повторяет этот шаг до тех пор, пока весь набор данных не будет классифицирован. (Рисунок 5.21.-7). Дивизивный режим деления начинается с рассмотрения всего набора данных как одного кластера, который затем рекурсивно разделяется до тех пор, пока не будут получены только кластеры, содержащие уникальную точку данных. Алгоритмы отличаются по методу вычисления сходства между кластерами. Алгоритмы полной связи «дальнего соседа» и одиночной связи «ближайшего соседа» вычисляют расстояние между всеми парами объектов, которые принадлежат разным кластерам, затем чтобы оценить сходство между ними. В методе одиночной связи это расстояние соответствует минимальному расстоянию, разделяющему два объекта, происходящих из двух разных кластеров, тогда как в алгоритме полной связи это расстояние соответствует

наибольшему расстоянию между двумя объектами из двух разных кластеров. Алгоритм Уорда (Ward), также называемый алгоритмом минимальной дисперсии, вычисляет сходство между кластерами посредством уменьшения дисперсии кластеров при объединении двух наиболее похожих кластеров.

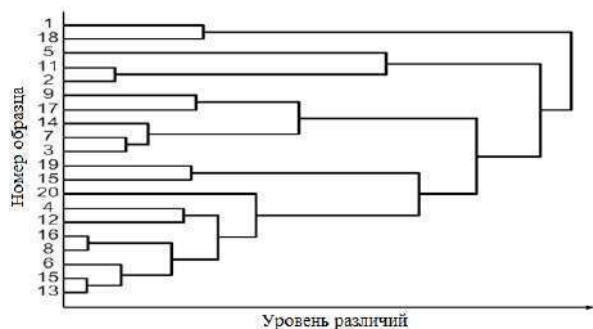


Рисунок 5.21.-7. – Дендрограмма для агломеративной иерархической кластеризации до получения кластеров, содержащих уникальную точку данных

Неиерархическая кластеризация не может быть описана и классифицирована так же легко, как иерархическая кластеризация. Существуют различные алгоритмы, которые порождают различные схемы классификации. Ниже приводится обзор различных категорий алгоритмов, варьирующихся от простых дистанционных методов, таких как минимальное покрывающее дерево и алгоритмы ближайших соседей, до более сложных методов, таких как алгоритм  $K$ -средних (часто упоминается как классический метод разбиения), алгоритм максимизации ожиданий («для методов, основанных на модели») и DBSCAN для алгоритмов, «основанных на плотности», а также методы, «основанные на сетке», которые иллюстрируются алгоритмом сетка статистической информации (STING).

Минимальная кластеризация покрывающего дерева, такая как алгоритм Крускала, аналогична алгоритму теории графов, так как все точки данных в первую очередь связаны путем начерчивания линиями между ближайшими точками. Когда все точки данных связаны, линии наибольшей длины ломаются, оставляя кластеры тесно связанных точек. Для кластеризации ближайшего соседа итеративная процедура используется для назначения точки данных к кластеру, когда расстояние между этой точкой и ее непосредственным соседом (который принадлежит кластеру) ниже предварительно определенного порогового значения.

Алгоритм  $K$ -средних является одним из наиболее популярных и как с алгоритмами разделения, число кластеров должно быть выбрано *a priori*, вместе с начальным положением центров кластеров. Критерий квадратичной ошибки измеряет сумму квадратного расстояния между каждым объектом и центроидом его соответствующего кластера. Алгоритм  $K$ -средних начинается с исходного случайного разделения и прогрессирует по переназначению объектов в кластеры, пока желаемые критерии не достигнут минимума. Некоторые варианты алгоритма  $K$ -средних позволяют разбивать или объединять кластеры, чтобы найти оптимальное количество кластеров, даже если они начинаются с произвольной начальной кластеризации. Основанная на модели кластеризация пытается найти наилучшее соответствие для данных, используя

предвзятую модель. Примером этого является ЕМ или так называемый, алгоритм максимизации ожидания, который назначает каждый объект конкретному кластеру в соответствии с вероятностью членства для этого объекта. В алгоритме ЕМ функция вероятности представляет собой многомерное распределение Гаусса, которое итеративно корректируется для данных с использованием оценки максимального правдоподобия. Алгоритм ЕМ рассматривается как расширение алгоритма  $K$ -средних, поскольку остаточная сумма квадратов, используемых для сходимости  $K$ -средних, аналогична критерию максимального правдоподобия.

Кластеризация, основанная на плотности (DB), такая как алгоритм DBSCAN, ассимилирует кластеры в области высокой плотности, разделенные областями низкой или нулевой плотности. Соседство каждого объекта проверяется для определения количества других объектов, которые находятся в пределах определенного радиуса, и кластер определяется, когда достаточное количество объектов населяет эту окрестность.

Алгоритмы на основе сетки, такие как STING, делят пространство данных на ограниченное число ячеек. Распределение объектов в каждой ячейке затем вычисляется в терминах среднего значения, дисперсии, минимума, максимума и типа распределения. Существует несколько уровней ячеек, обеспечивающих разные уровни разрешения, и каждая ячейка определенного уровня соответствует объединению 4 дочерних ячеек нижнего уровня.

#### 2-4-3. Критические аспекты

Алгоритмы чувствительны к начальным условиям, используемым для инициализации кластеризации данных. Например, для  $K$ -средних требуется предварительно установленное количество кластеров, и результирующее разбиение будет варьироваться в зависимости от выбранного количества кластеров. Метрики, используемые при расчете расстояния, также будут влиять на кластеризацию данных. Для Евклидовых расстояний алгоритм  $K$ -средних определит сферические кластеры, тогда как при использовании расстояний Махаланобиса они могут быть эллипсоидальными. Форма кластера может быть изменена путем предварительной обработки данных перед кластерным анализом. В алгоритмах кластеризации основанная на плотности могут быть использованы кластеры произвольной формы, но их недостатком является ограничение в обработке многомерных данных, и объекты распределены по измерениям очень редко.

Когда считается, что объект принадлежит кластеру с определенной вероятностью, алгоритмы, такие как кластеризация на основе плотности, допускают мягкую или нечеткую кластеризацию. В этом случае в пограничной области двух соседних кластеров могут размещаться некоторые объекты, принадлежащие к обоим кластерам.

#### 2-4-4. Потенциальное использование

Кластеризация – это исследовательский метод анализа, который помогает понять структуру данных путем группировки объектов, имеющих одинаковые характеристики и при этом, иерархическая кластеризация позволяет классифицировать объекты данных. Кластеризация используется в самых разных областях, в частности, для извлечения информации из больших баз данных. В последнем случае часто используется термин

«интеллектуальный анализ данных», цель которого состоит в извлечении скрытой и неиспользованной информации из большого объема необработанных данных в поисках ассоциаций, тенденций и связей между переменными.

## 2-5. РАЗРЕШЕНИЕ МНОГОМЕРНЫХ КРИВЫХ

### 2-5-1. Вступление

Разрешение многомерной кривых (MCR) связано с анализом главных компонент (PCA), но, когда PCA ищет направления, которые представляют максимальную дисперсию и являются взаимно ортогональными, MCR стремится найти профили вклада (т. е. оценки MCR) и профили чистого компонента (то есть загрузки MCR)). MCR также известен как автомодельное разрешение кривых (SMCR) или экстракция конечного члена. При оптимизации параметров MCR обычно используется алгоритм чередующихся наименьших квадратов (ALS).

### 2-5-2. Принцип

MCR-ALS оценивает профили вклада  $C$  и профили чистых компонентов  $S$  из матрицы данных  $X$ , т. е.  $X = C \cdot S^T + E$ , как в классических наименьших квадратах (CLS). Разница между CLS и ALS заключается в том, что ALS является итеративной процедурой, которая может включать информацию об изучении физико-химической системы, и использовать эту информацию для ограничения компонентов/факторов. Например, ни вклад, ни поглощение не могут быть отрицательными по определению. Этот факт можно использовать для извлечения чистых профилей компонентов и вкладов из набора данных с хорошим результатом. Есть также другие типы ограничений, которые могут использоваться, такие как равенство, унимодальность, замыкание и баланс массы.

Возможно часто получить точную оценку чистых компонентных спектров или профилей вклада, и эти оценки затем можно использовать в качестве начальных значений при ограниченной оптимизации ALS. Во время каждой итерации получают новые оценки профильной матрицы  $S$  и профиля вклада  $C$ . Кроме того, физические и химические знания системы могут быть использованы для проверки результата, и разрешенные чистые профили вклада должны быть объяснимы с использованием существующих знаний. Если результаты MCR не соответствуют известной системной информации, то могут потребоваться другие ограничения.

### 2-5-3. Критические аспекты

Выбор правильного количества компонентов для расчетов ALS важен для надежного решения, и хорошая оценка может быть получена при помощи, например, анализа с использованием Эволюционный факторный анализ (EFA) или подвижного окна фиксированного размера EFA. Кроме того, ограничения могут быть установлены как «жесткие» или «мягкие», где жесткие ограничения строго соблюдаются, в то время как мягкие ограничения оставляют место для отклонений от ограниченного значения. Как правило, из-за присущих полученному раствору неоднозначностей, оценки MCR необходимо будет преобразовать, например, концентрацию активного фармацевтического ингредиента, используя простой этап линейной регрессии. Это означает, что фактическое содержание должно быть известно, как минимум для одного образца. Когда две вариации или более химических объектов каким-либо образом корре-

лируют, возникает дефицит ранга, например, когда первый объект формируется, как другой используется, или два объекта расходуются с той же скоростью, чтобы получить третью. В результате, вариации индивидуального вещества по существу маскируются, и в таких случаях одновременный анализ данных из независимых экспериментов с использованием различных условий или комбинированных измерений из двух методов измерения обычно приводит к лучшим стратегиям, чем анализ экспериментов по отдельности один за другим.

### 2-5-4. Потенциальное использование

MCR может применяться, когда аналитический метод создает многомерные данные, для которых ответ является либо линейным, либо линеаризуемым. Преимущество этого заключается в том, что на один аналит требуется только один стандарт, что особенно полезно, когда измерения по крайней мере частично селективны между аналитами. Когда линейность и селективность являются проблемой, для калибровки может потребоваться больше стандартов на аналит. Когда нет чистого аналитического отклика для аналита, также возможно оценить начальные векторы, применяя PCA к смесям аналита вместе с переменным поворотом системы координат PCA. ALS-реализации MCR также могут позволять аналитические профили, которые свободно варьируются алгоритмом с возможностью его использования затем для моделирования профиля, который трудно оценить отдельно, например, базовый уровень.

## 2-6. МНОЖЕСТВЕННАЯ ЛИНЕЙНАЯ РЕГРЕССИЯ

### 2-6-1. Вступление

Множественная линейная регрессия (MLR) - это классический многомерный метод, который использует комбинированный набор  $x$ -векторов (матрица  $X$ -данных) в линейных комбинациях, которые расположены как можно ближе к соответствующему одиночному  $y$ -вектору.

Чтобы выполнить калибровку с использованием метода наименьших квадратов, MLR расширяет линейную регрессию до более чем одной выбранной переменной.

### 2-6-2. Принцип

В MLR прямая регрессия наименьших квадратов выполняется между  $X$ - и  $Y$ -данными. Для простоты здесь будет рассмотрена регрессия только одного вектора-столбца  $y$ , но метод может быть легко расширен до  $Y$ -матрицы, как это обычно бывает, когда MLR применяется к данным из экспериментального плана (DoE) с несколькими ответами. В этом случае отдельные независимые модели MLR для каждой  $y$ -переменной могут быть применены к одной и той же  $X$ -матрице. Следующее уравнение модели MLR является расширением нормального одномерного прямого уравнения; он также может содержать поперечные и квадратные термины:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k + f$$

Это может быть сжато в удобную матричную форму:

$$y = Xb + f$$



Цель состоит в том, чтобы найти вектор коэффициентов регрессии  $b$ , который наилучшим образом минимизирует ошибку  $f$ . Именно здесь критерий наименьших квадратов применяется к квадрату слагаемых ошибок, то есть для нахождения  $b$ -значений, так что  $y$ -остатки  $f$  минимизируются. MLR оценивает коэффициенты модели, используя следующее уравнение:

$$b = (X^T X)^{-1} X^T y$$

Эта операция включает в себя инверсию матрицы дисперсионно-ковариационной матрицы  $(X^T X)^{-1}$ . Если какая-либо из  $X$ -переменных показывает какую-либо коллинеарность друг с другом, т. е. если переменные не являются линейно независимыми, то решение MLR не будет устойчивым, или решение может быть даже невозможным.

### 2-6-3. Критические аспекты

Для адекватного объяснения набора данных MLR требует независимых переменных, но поскольку фармацевтические образцы состоят из сложной матрицы, в которой компоненты взаимодействуют в различной степени, выбор соответствующих переменных не является простым. Например, в ультрафиолетовой спектроскопии наблюдаемые значения поглощения связаны, потому что они могут описывать связанные поведения в спектроскопическом наборе данных. При наблюдении спектров смесей коллинеарность обычно обнаруживается среди длин волн, и, следовательно, MLR будет изо всех сил пытаться выполнить пригодную линейную калибровку.

Возможность варьирования  $x$ -переменных независимо друг от друга является ключевым требованием при использовании переменных в качестве предикторов этим методом. Вот почему в DoE матрица исходного проектирования генерируется таким образом, чтобы установить эту независимость (то есть ортогональность) с самого начала. MLR имеет следующие ограничения и характеристики:

- число  $X$ -переменных должно быть меньше количества образцов ( $n > m$ ), иначе матрица не может быть инвертирована;
- в случае коллинеарности среди  $X$ -переменных коэффициенты  $b$  не являются надежными, и модель может быть нестабильной;
- MLR имеет тенденцию перегружаться.

Чтобы избежать перегрузки, MLR часто используется с выбором переменных. Выбор оптимального числа  $X$ -переменных может быть основан на их остаточной дисперсии, а также на ошибке предсказания.

### 2-6-4. Потенциальное использование

MLR обычно подходит для простых матриц/наборов данных, где существует высокая степень специфичности и полного ранга. Поскольку матрицы становятся более сложными, могут потребоваться более подходящие методы, такие как PLS, для обеспечения более точной и/или надежной калибровки. В этих случаях MLR может использоваться в качестве метода скрининга до применения более совершенных методик калибровки.

## 2-7. РЕГРЕССИЯ ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТОВ

### 2-7-1. Вступление

Регрессия главных компонент (PCR) – это расширение анализа основных компонент (PCA) для

использования в количественных приложениях. Это двухэтапная процедура, при которой калибровочная матрица  $X$  в первую очередь преобразуется с помощью PCA в матрицы величин и нагрузок, соответственно  $\hat{T}$  и  $\hat{P}$ . На следующем шаге, матрица величин для главных компонент используется в качестве входных данных для модели MLR, чтобы установить связь между  $X$ - и  $Y$ -данными.

### 2-7-2. Принцип

Как и в PCA, калибровочная матрица разлагается на матрицы величины нагрузок таким образом, чтобы минимизировать остаточную матрицу  $\hat{E}$ , которая в идеале состоит только из случайных ошибок, то есть шума. Для количественной калибровки необходима дополнительная матрица  $Y$  с контрольными аналитическими данными калибровочных образцов. Поскольку информация о концентрации содержится в векторах ортогональных показателей  $\hat{T}$  матрицы, она может быть оптимально коррелирована путем множественной линейной регрессии с использованием фактических концентраций в  $Y$ -матрице через матрицу  $\hat{Q}$  (Рисунок 5.21.-8), при этом сводя к минимуму записи в остаточной матрице  $\hat{F}$ .

### 2-7-3. Критические аспекты

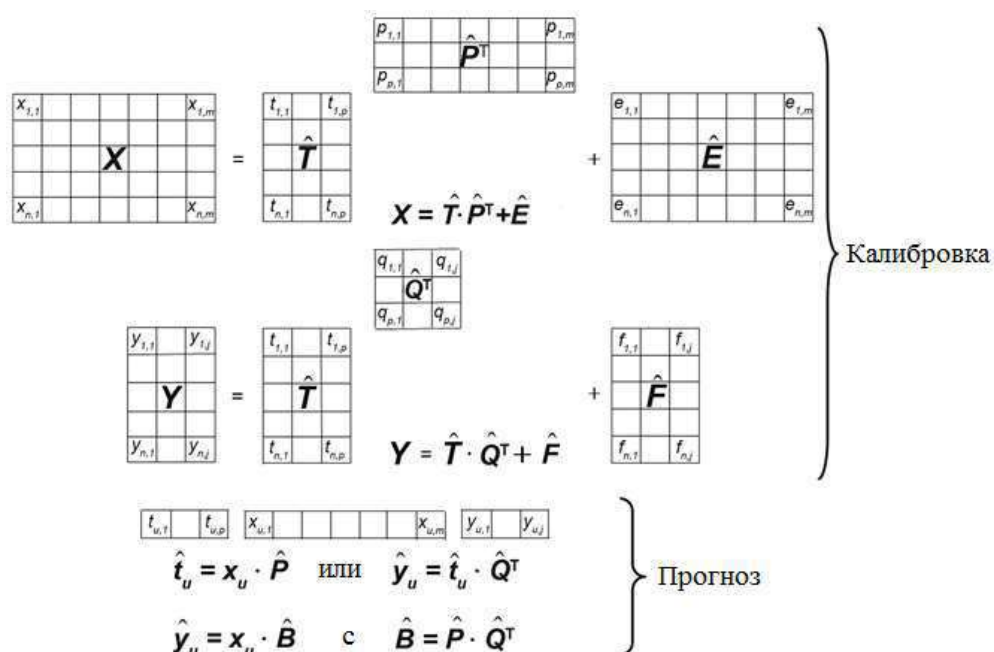
Критическим моментом при разработке модели является выбор оптимального количества основных компонент. В этом отношении график зависимости числа основных компонент от остаточной  $Y$ -переменной является чрезвычайно полезным диагностическим инструментом при определении оптимального количества CPs, т. е. когда достигается минимум остаточной  $Y$ -переменной, наблюдаемый во время оценки модели. В большинстве случаев, дополнительные PCs после этой точки не улучшают прогнозирование, но калибровочная модель попадает в область перегрузки.

Несмотря на свою ценность в качестве важного инструмента при работе с коллинеарными  $X$ -данными, слабость PCR заключается в ее независимой декомпозиции матриц  $X$  и  $Y$ . Этот подход может учитывать вариации  $X$ -данных, которые не обязательно имеют отношение к оптимальной регрессии с  $Y$ -данными. Кроме того,  $Y$ -коррелированная информация может даже потеряться в главных компонентах более высокого порядка, которые игнорируются в вышеупомянутом процессе выбора оптимального числа главного компонента.

Пошаговый выбор главного компонента (например, выбор PC2 вместо PC1) может быть полезен для повышения производительности калибровочной модели.

### 2-7-4. Потенциальное использование

Регрессия главного компонента – это многомерный метод со многими диагностическими инструментами для оптимизации моделей количественной калибровки и выявления ошибочных измерений. Например, в спектроскопии PCR обеспечивает стабильные решения при работе с данными калибровки либо полного спектра, либо больших спектральных областей. Однако, как правило, требуется больше главных компонент, чем PLS, и ввиду ограничений и недостатков, рассмотренных выше, регрессия PLS стала предпочтительной альтернативой для количественного моделирования спектроскопических данных.



$X$  = исходная матрица данных из  $n$  строк и  $m$  столбцов  
 $\hat{T}$  = величина матрицы из  $n$  строк и  $p$  столбцов  
 $\hat{P}^T$  = матрица нагрузок с  $p$  строками и  $m$  столбцами  
 $\hat{E}$  = остаточная матрица (такой же размер, как  $X$ -матрица)  
 $Y$  = матрица свойств из  $n$  строк и  $j$  столбцов  
 $\hat{Q}^T$  = корреляционная матрица из  $p$  строк и  $j$  столбцов  
 $\hat{F}$  = остаточная матрица (такой же размер, как  $Y$ -матрица)  
 $\hat{B}$  = матрица коэффициентов регрессии

$m$  = количество точек данных (переменных)  
 $n$  = количество измерений (выборок)  
 $j$  = количество значений свойств на выборку  
 $p$  = количество главных компонент (факторов)  
 $x_u$  = данные неизвестного образца  
 $\hat{y}_u$  = прогнозирование значения свойств неизвестного образца  
 $\hat{t}_u$  = оценка величины для неизвестного образца

Рисунок 5.21.-8. – Разложение матриц для регрессии главных компонент (PCR)

## 2-8. ЧАСТИЧНАЯ РЕГРЕССИЯ НАИМЕНЬШИХ КВАДРАТОВ

### 2-8-1. Вступление

Частичная регрессия наименьших квадратов (PLSR, обычно известная как PLS и альтернативно называемая проекция на скрытые структуры) превратилась в самый популярный алгоритм многомерной регрессии.

PLS связывает два набора данных ( $X$  и  $Y$ ) независимо от коллинеарности. PLS находит скрытые переменные из блоков данных  $X$  и  $Y$  одновременно, максимизируя ковариационную структуру между этими блоками. В простом приближении PLS можно рассматривать как два одновременных анализа PCA, примененных к  $X$  и  $Y$ -данным таким образом, что структура  $Y$ -данных используется для поиска главных компонент в  $X$ -данных. Количество моделируемых отклонений, т.е. объясненной части данных, максимизируется для каждого компонента. Необъясненная часть набора данных состоит из остатков, которые служат мерой качества моделирования.

### 2-8-2. Принцип

Основное различие между регрессией главных компонент и частичной регрессией наименьших квадратов, заключается в том, что последняя основана на одновременном разложении  $X$  и  $Y$ -матриц для получения компонент (предпочтительно обозначаемых как факторы PLS, факторы или скрытые переменные). Следовательно, для важных факторов собрана информация, которая описывает максимальное изменение  $X$ , в

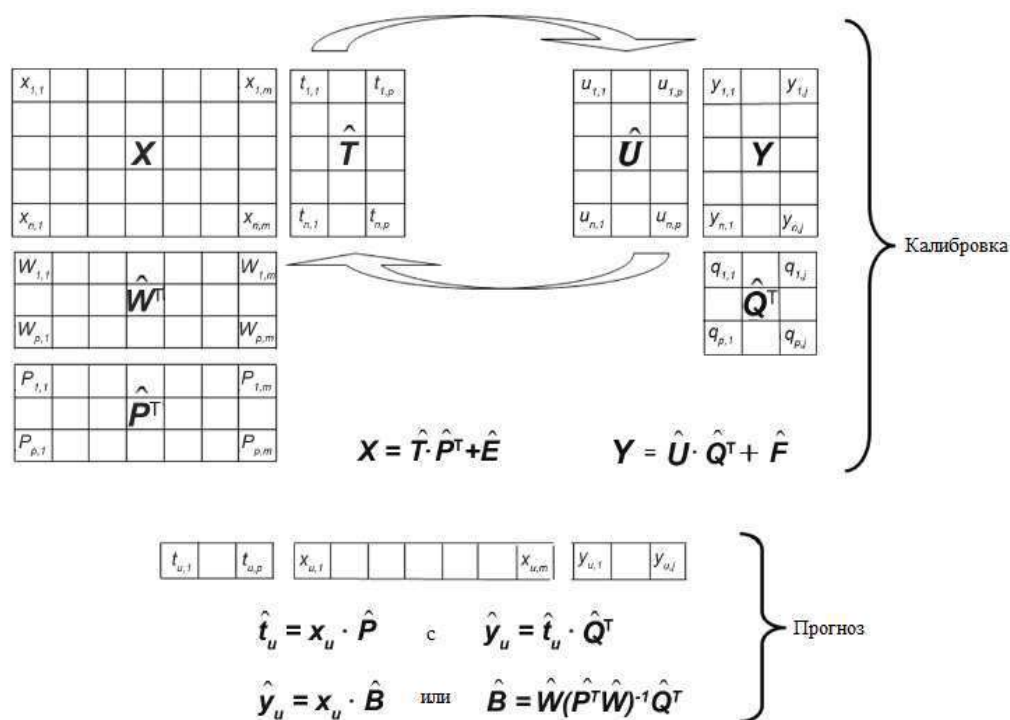
то же время максимально коррелируя с  $Y$ . Это именно та информация, которая наиболее актуальна для предсказания значений  $Y$  неизвестных образцов. На практике PLS может применяться либо к 1  $Y$ -переменной (PLS1), либо к одновременной калибровке нескольких  $Y$ -переменных (модель PLS2).

Поскольку подробные алгоритмы PLS выходят за рамки данной главы, вместо этого приводится упрощенный обзор (рис. 5.21

-9). Стрелки были включены между матрицами  $\hat{T}$  и  $\hat{U}$  величин, чтобы символизировать взаимодействие их элементов в процессе этой итерации. В то время как  $Y$ -матрица раскладывается на матрицы нагрузок и величин  $\hat{Q}$  и  $\hat{U}$ , соответственно, декомпозиция  $X$ -матрицы создает не только матрицы нагрузок и величин  $\hat{P}$  и  $\hat{T}$ , но также и матрицу весов загрузки  $\hat{W}$ , которая представляет взаимосвязь между  $X$  и  $Y$ -данными.

Для того, чтобы соединить  $Y$ -матрицу с разложением  $X$ -матрицы для первой величины  $\hat{T}$  значений величин,  $Y$ -данные используются в качестве руководства для разложения  $X$ -матрицы. Путем обмена значениями величин  $\hat{U}$  и  $\hat{T}$  матриц и, достигается взаимозависимое моделирование данных  $X$  и  $Y$ , таким образом уменьшая влияние больших вариаций  $X$ , которые не коррелируют с  $Y$ . Кроме того, также могут быть разработаны более простые модели калибровки с меньшим количеством факторов PLS, как и в случае с PCR, остаточные отклонения используются во время валидации для определения оптимального числа факторов, которые моделируют полезную информацию, и, следовательно, избегают перегрузки.





$X$  = исходная матрица данных из  $n$  строк и  $m$  столбцов  
 $Y$  = матрица свойств из  $n$  строк и  $j$  столбцов  
 $\hat{T}$  = матрица величин с  $n$  строками и  $p$  столбцами  
 $\hat{P}^T$  = матрица нагрузок с  $p$  строками и  $m$  столбцами  
 $\hat{W}^T$  = матрица весовых нагрузок с  $p$  строками и  $m$  столбцами  
 $\hat{E}$  = остаточная матрица (такого же размера, как  $X$ -матрица)  
 $\hat{Q}^T$  = матрица нагрузок  $Y$ -данных  
 $\hat{U}$  = матрица баллов  $Y$ -данных  
 $\hat{F}$  = остаточная матрица (такой же размер, как  $Y$ -матрица)  
 $\hat{B}$  = матрица коэффициентов регрессии

$m$  = количество точек данных (переменных)  
 $n$  = количество измерений (образцов)  
 $j$  = количество значений свойств на образец  
 $p$  = ряд факторов  
 $x_u$  = данные неизвестного образца  
 $\hat{y}_u$  = прогнозирование значения свойств неизвестного образца  
 $\hat{t}_u$  = оценка величины для неизвестного образца

Рисунок 5.21.-9. - Декомпозиция матриц данных для регрессии PLS

### 2-8-3. Критические аспекты

Важным шагом в PLS является выбор ряда факторов. Выбор слишком малого числа факторов неадекватно повлияет на изменчивость набора обучающих данных, в то время как слишком большое количество факторов приведет к перегрузке и нестабильности в получающейся калибровке (Рисунок 5.21.-10). Оптимальное количество факторов оценивается во время валидации калибровки. Рисунок 5.21.-10 показывает изменения в калибровочной погрешности (A) модели и два случая прогнозирования ошибок (B, C) в соответствии с рядом факторов, используемых в модели. По мере того, как увеличивается число факторов, ошибка калибровки непрерывно уменьшается. В случае B прогнозирование ошибки показывает, что не может быть соблюден минимум; однако минимум наблюдается в случае C. При отсутствии минимума число компонентов может выбираться на основе наблюдения значительного уменьшения ошибки.

Что касается решения между моделями PLS1 или PLS2, то моделирование PLS1 выбирается, если интерес представляет только 1  $Y$ -переменная. В тех случаях, когда интерес представляет более 1  $Y$ -переменной, можно рассчитать либо одну модель PLS2, либо отдельные модели PLS1 для каждой  $Y$ -переменной. В целом,

PLS2 является предпочтительным подходом для целей скрининга и в случаях сильно коррелированных  $Y$ -переменных, представляющих интерес; в противном случае отдельные модели PLS1 для различных  $Y$ -переменных дадут более удовлетворительные результаты прогноза.

### 2-8-4. Потенциальное использование

PLS появился в качестве предпочтительной альтернативы к регрессии главного компонента для количественной калибровки, поскольку он включает вмешательство структуры  $Y$ -данных для разложения калибровочной  $X$ -матрицы. Следовательно, собирается информация о наиболее важных факторах и описываются максимальные вариации в  $X$ -данных, а также коррелируя по мере возможности с  $Y$ -данными. В целом, это дает более простые модели с меньшим количеством факторов по сравнению с PCR, а также обеспечивает превосходные возможности интерпретации и визуальную диагностику для оптимизации производительности калибровки. Кроме того, PLS может обрабатывать наличие шума как в  $X$ -, так и в  $Y$ -данных.

Частично наименьших квадратов дискриминантный анализ (PLS-DA) является частным случаем PLS, где  $X$ -

матрица регрессирует в фиктивную  $Y$ -матрицу, состоящую из единиц и нулей. Единицы и нули указывают класс, к которому относятся образцы или нет. PLS-DA используется в качестве полуквантитативного метода, например, при химической визуализации для оценки компонентов пикселя.

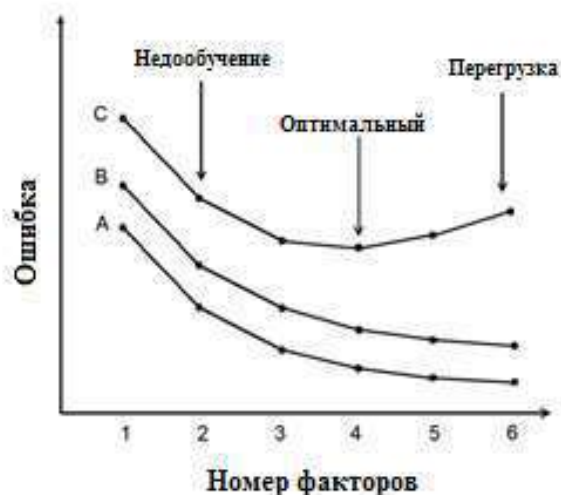


Рисунок 5.21.-10. — Эффекты добавляющих факторов к модели; калибровка становится более точной т. е. остаточная ошибка уменьшается, в то время как прогнозируемая производительность модели может ухудшиться, как для прогнозирования C. Оптимальное количество факторов отражает компромисс.

## 2-9. МЕТОД ОПОРНЫХ ВЕКТОРОВ

### 2-9-1. Вступление

Для достижения классификации многомерные методы уменьшают размерность и сложность набора данных. Ядерный метод проецирует данные в невяном пространстве признаков высокой размерности.

### 2-9-2. Принцип

Метод опорных векторов (SVM) проецирует  $X$ -данные обучающего набора в пространство признаков, как правило, гораздо более высокого измерения, чем исходное пространство данных. В пространстве признаков вычисляется гиперплоскость (также называемая плоскостью принятия решений), которая разделяет отдельные точки известного членства в группах (рис. 5.21.-11). Наилучшее разграничение достигается путем максимизации границы между группами. Граница определяется двумя параллельными гиперплоскостями на одинаковом расстоянии от плоскости принятия решения. Оптимальное положение плоскости решения получается при максимальном разделении. Точки в пространстве признаков, которые определяют поле, называются опорными векторами.

Для каждой тренировочной точки вычисляется расстояние до плоскости принятия решения. Например, в

случае разделения на два класса знак расстояния дает членство в группе, а значение соответствует определенности классификации. Во время моделирования расстояние между тренировочными точками и гиперплоскостью вносит вклад в вес, приписываемый точке. Очень удаленные точки будут иметь меньший вес, и во избежание перегрузки, расстояния, меньшие, чем компромиссный параметр, не будут учитываться.

Для неразделимых групп объектов допускается перекрытие в определенной степени. Так называемые слабые переменные добавляются к объектам, с значением 0, при правильной классификации и в противном случае с положительным значением. Оптимальная гиперплоскость определяется путем максимального увеличения границ, что позволяет минимальному количеству тренировочных точек быть неправильно классифицированными (рис. 5.21.-12). Доля неправильно классифицированных точек становится контрольным параметром при максимизации границ.

На практике SVM вычисление является чрезвычайно сложным и будет неосуществимо без упрощения задачи оптимизации. Для проецирования  $X$ -данных в пространство признаков исходные данные расширяются набором базовых функций. Выбор конкретных базисных функций позволяет переформулировать всю процедуру оптимизации. Только продукты расширенных переменных остаются частью процедуры оптимизации, и их можно выгодно заменить функцией ядра.

### 2-9-3. Критические аспекты

Многочисленные алгоритмы и различные типы программного обеспечения могут использоваться для вычисления SVM, что приводит к различным результатам. Оптимизация будет изменяться в зависимости от используемого алгоритма. Критерии управления могут различаться, что приводит либо к расхождению во время итераций, либо к нестабильным вычислениям, чувствительным к избыточным и неинформативным данным.

Во время SVM-вычислений тренировочные точки, которые находятся за границами своего класса, мало влияют или даже не влияют на положение плоскости решения. Последняя фокусируется в основном на точках, которые трудно отделить, а не на четко различимых объектах. Таким образом, SVM чувствительны к избыточным значениям и нетипичным точкам, таким как, например, выбросы. Как следствие, может быть целесообразно выбрать или отсеять конкретные переменные до выполнения SVM. Данные должны быть нормализованы и стандартизированы, чтобы избежать наличия входных данных разных масштабов, что может привести к плохим условиям для оптимизации границ.

Модель с наилучшими характеристиками должна быть адекватно валидирована, и для этой цели требуются данные исследования, которые полностью не были затронуты во время итераций. Надо удостовериться, чтобы эти данные были хорошо сбалансированы в том смысле, что и простые и сложные образцы одинаково представляются в обучающих и валидационных наборах.

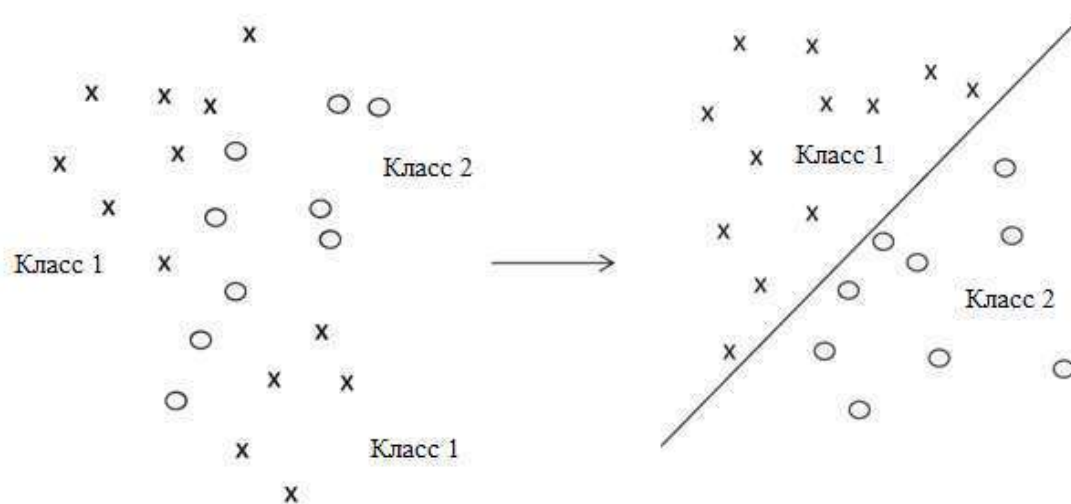


Рисунок 5.21.-11. – Пространство объектов, где разделение двух классов невозможно, отображается в пространстве признаков, где возможно разделение

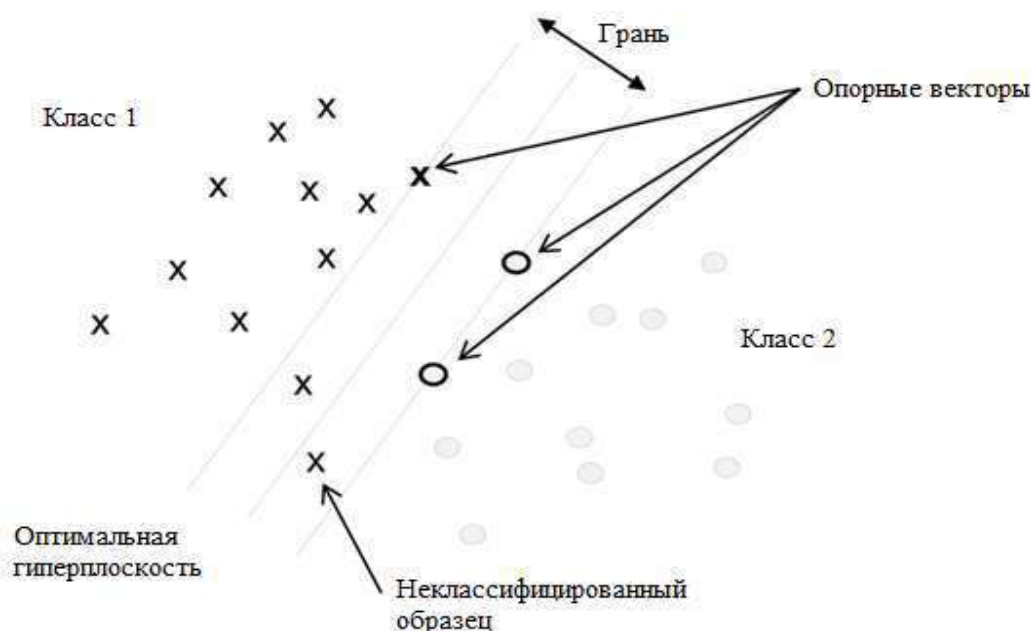


Рисунок 5.21.-12. – В пространстве признаков, разделение классов 1 и 2 было достигнуто с допуском некоторых неправильно классифицированных образцов.

#### 2-9-4. Потенциальное использование

SVM в основном используются для бинарной контролируемой классификации. Они могут быть обобщены для мультиклассовой классификации или распространены на проблемы регрессии, хотя эти приложения не рассматриваются в рамках этой главы. Объекты, которые трудно классифицировать, а не те, которые явно отличаются, управляют процессом оптимизации в SVM. SVM могут использоваться для разделения классов объектов, но не для идентификации этих объектов. Они хорошо работают с большими наборами данных, полученными, например, с помощью NIR спектроскопии, магнитного резонанса, химической визуализации или анализа технологических данных, где PCA и связанные с ними методы не работают. Их сила главным образом заключается в разделении образцов с сильно коррелированными сигналами, то есть полиморфов, вспомога-

тельных веществах, отслеживании фальсифицированных веществ, подделок и т. д.

#### 2-10. ИСКУССТВЕННЫЕ НЕЙРОННЫЕ СЕТИ

##### 2-10-1. Вступление

Искусственные нейронные сети (ANNs) являются общими вычислительными инструментами, первоначальное развитие которых было вызвано необходимостью дальнейшего понимания биологических нейронных сетей и которые с тех пор широко используются в различных областях, требующих обработки данных с помощью компьютеров или машин. Методы построения моделей ANN и их последующее применение могут существенно различаться в зависимости от архитектуры самих нейронных сетей. В области хеометрики ANN обычно используются для многомерной калибровки и неконтролируемой классификации, которая достигается с

помощью многослойных нейронных сетей прямой связи (MLFF), или самоорганизующейся карты (SOM) соответственно. Как многомерный инструмент калибровки, ANN в более общем смысле связаны с отображением нелинейных отношений.

## 2-10-2. Принцип

### 2-10-2-1. Общая

Основным элементом обработки данных в искусственной нейронной сети является искусственный нейрон, который можно понимать, как математическую функцию, использующую сумму взвешенного вектора и смещения в качестве входных данных. Вектор является «входом» нейрона и получается либо непосредственно из образца в наборе данных, либо рассчитывается из предыдущих нейронов. Пользователь выбирает форму функции (называемой передаточной функцией). Веса и смещения являются коэффициентами модели ANN и определяются в процессе обучения с использованием известных примеров. ANN часто содержит много нейронов, расположенных в слоях, где нейроны в каждом слое расположены параллельно. Они подключены к нейронам на предыдущем уровне, с которого они получают входные данные, а также к нейронам на следующем уровне, куда отправляются выходные данные (рис. 5.21.-13). Поэтому выход одного нейрона используется как вход для нейронов в следующем слое. Входной слой – это специальный слой, который получает данные непосредственно от пользователя и отправляет эту информацию непосредственно на следующий уровень без применения передаточной функции. Выходной слой аналогичен тем, что его выходные данные также напрямую используются в качестве выходных данных модели без какой-либо дополнительной обработки. Неограниченные возможности при соединении разных чисел и слоев нейронов часто называют архитектурой ANN и предоставляют возможности для ANNs удовлетворить любые сложные требования моделирования данных.

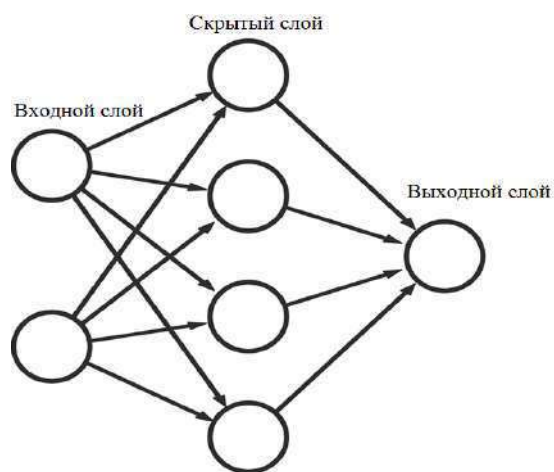


Рисунок 5.21.-13. - Типичные расположения нейронных слоев и их взаимосвязи

### 2-10-2-2. Многослойная прямая искусственная нейронная сеть

Многослойная сеть прямой связи (MLFF ANN) содержит входной слой, выходной слой и один или более слоев нейронов, которые называются скрытыми слоями. Несмотря на то, что нет ограничения на количество

скрытых слоев, ANN MLFF с одним скрытым слоем в достаточной мере способен выполнять большинство многомерных задач калибровки в хемометрике. В MLFF ANN каждый нейрон полностью связан со всеми нейронами в соседних слоях. Передаточная функция сигмоидальной гиперболической касательной обычно используется в MLFF ANN, но также могут использоваться другие передаточные функции, включая линейные функции.

Начальные веса и смещения могут быть заданы как небольшие случайные числа, но также могут быть инициализированы с использованием других алгоритмов. Наиболее популярным алгоритмом обучения для определения конечных весов и смещений является алгоритм обратного распространения (BP) или связанные с ним варианты. В алгоритме BP ошибка прогнозирования, рассчитанная как разница между выходным сигналом ANN и фактическим значением, распространяется назад, чтобы вычислить изменения, необходимые для корректировки весов и смещений с целью минимизировать ошибку прогнозирования.

MLFF ANN должен быть оптимизирован для достижения приемлемой производительности. Это часто включает в себя ряд соображений, включая количество слоев, количество нейронов в каждом слое, передаточные функции для каждого слоя или нейрона, инициализацию весов, скорость обучения и т. д.

### 2-10-2-3. Самоорганизующаяся карта

Целью самоорганизующейся карты (SOM) является создание карты, в которой наблюдательные данные, находящиеся близко друг к другу, имеют больше сходных свойств, чем более отдаленные наблюдательные данные. Нейроны в выходном слое обычно располагаются на двумерной карте, где каждый нейрон может быть представлен в виде квадрата или шестиугольника. SOM обучаются с использованием конкурентного обучения, которое отличается от вышеописанного метода с использованием BP. Окончательно обученный SOM представляется в виде двумерной карты свойств.

## 2-10-3. Критические аспекты

Два наиболее распространенных ошибки использования ANNs – это переобучение и недообучение. Переобучение означает, что модель ANN может очень хорошо предсказать набор обучения, но в конечном итоге не дает хороших прогнозов. Недообучение означает, что обучение ANN закончилось слишком рано, и, следовательно, полученная модель ANN не дает результатов при прогнозировании. При использовании ANNs для калибровки следует избегать обеих этих ловушек. Для обучения хорошей модели ANN требуется репрезентативный набор данных с надлежащим размером, то есть больше наблюдений или образцов, чем переменных. Как правило, поскольку модели являются нелинейными, требуется больше наблюдений, чем для сопоставимого набора данных, подвергнутого линейному моделированию. Что касается других методов многомерной калибровки, входные данные могут нуждаться в предварительной обработке, чтобы сбалансировать относительное влияние переменных. Одним из преимуществ предварительной обработки является уменьшение числа степеней свободы ввода в ANN, например, путем сжатия X-данных до оценок с помощью PCA и последующего использования полученных результатов для наблюдений в качестве входных данных.

#### 2-10-4. Потенциальное использование

Преимущество MLFF ANN в многомерной калибровке заключается в ее способности моделировать нелинейные отношения. Поскольку нейроны полностью связаны, все взаимодействия между переменными рассматриваются автоматически. Было доказано, что MLFF ANN с достаточным количеством скрытых нейронов может отображать любые сложные отношения между входами и выходами.

SOM могут использоваться для визуализации многомерных данных, сохраняя топологию в исходных данных. Они основаны на неконтролируемом обучении

и, в основном, полезны в качестве инструментов для изучения особенностей в наборах данных, в которых не существует предварительных знаний о шаблонах и взаимосвязях образцов.

ANNs часто имеют большое количество коэффициентов (весов и смещений), которые дают ANN возможность моделировать любые сложные отношения в наборе данных, но в результате могут также затруднить интерпретацию коэффициентов. Однако, когда методы линейного моделирования недостаточно гибки, чтобы обеспечить требуемый прогноз или точность классификации, ANNs могут быть хорошей альтернативой.



## **5.22. НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, ИСПОЛЬЗУЕМОГО В ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЕ**

5.22. Названия лекарственного растительного сырья, используемого в традиционной китайской  
медицине .....2447





## 5.22. НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, ИСПОЛЬЗУЕМОГО В ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Данный раздел публикуется для информации

Для обеспечения прозрачности в этом разделе, в частных статьях, опубликованных в Государственной фармакопее, названия лекарственного растительного сырья, используемого в традиционной китайской медицине, даны в китайском наименовании пиньинь (транслитерация китайских иероглифов) и с взаимосвязанными ссылками в иероглифах.

В национальных фармакопеях разных стран родовые и видовые названия на латинском языке растений, не произрастающих в данном регионе, оставляются без изменения, названия частей растения и характеризующие их показатели переводятся на местный язык. Формирование наименования препаратов из лекарственных растений на русском языке составлялось в последовательности род-вид-части растений-лекарственные формы. Принимая во внимание представление названий лекарственных растений в ряде признанных и национальных фармакопеех на латинском и английском языках, в фармакопейных статьях Государственной фармакопеи названия лекарственных растений также указываются на латинском, русском и английском языках. Названия сырья из лекарственных растений, используемых в традиционной китайской медицине, приведены на латинском, английском и китайском языках, которые были гармонизированы путем дополнения их названий на узбекском и русском языках.

Номер монографии	Русское название	Узбекское название	Латинское название	Английское название	Пиньинь	Иероглиф
2432	Аконтопанакса кора	Аконтопанакс пўстлоги	<i>Acanthopanax gracilistylis</i> cortex	<i>Acanthopanax bark</i>	<i>wujiapi</i>	五加皮
2999	Соломоцвета двузубого корни	Иккитишли ахирантус илдиэлари	<i>Achyranthis bidentatae</i> radix	<i>Achyranthes bidentata</i> root	<i>niuxi</i>	牛膝
2472	Акебии стебли	Акебия новдалари	<i>Akebiae caulis</i>	<i>Akebia stem</i>	<i>mutong</i>	木通
2554	Амоны плоды	Амома мевалари	<i>Amomi fructus</i>	<i>Amomum fruit</i>	<i>sharen</i>	砂仁
2555	Амоны круглой плоды	Юмалок амома мевалари	<i>Amomi fructus rotundus</i>	<i>Round amomum fruit</i>	<i>doukou</i>	豆蔻
2712	Андрографиса трава	Андрографис (ўти) ер устки кисми	<i>Andrographidis herba</i>	<i>Andrographis herb</i>	<i>chuanxinlian</i>	穿心莲
2661	Анемаррены асфоделовидной корневища	Асфоделсимон анемаррена илдиэпоялари	<i>Anemarrhenae asphodeloides rhizoma</i>	<i>Anemarrhena asphodeloides rhizome</i>	<i>zhimu</i>	知母
2556	Дудника даурской корни	Даурия ангеликаси илдиэлари	<i>Angelicae dahuricae</i> radix	<i>Angelica dahurica</i> root	<i>baizhi</i>	白芷
2557	Дудника опушенного корни	Тукли ангелика илдиэлари	<i>Angelicae pubescentis</i> radix	<i>Angelica pubescens</i> root	<i>duhuo</i>	独活
2558	Дудника китайской корни	Хитой ангеликаси илдиэлари	<i>Angelicae sinensis</i> radix	<i>Angelica sinensis</i> root	<i>danggui</i>	当归
2435	Астрагала монгольской корни	Монгол астрагали илдиэлари	<i>Astragali mongholicus</i> radix	<i>Astragalus mongholicus</i> root	<i>huangqi</i>	黄芪
2559	Атрактилодиса ланцетного корневища	Наштарсимон атрактилодис илдиэпоялари	<i>Atractylodis lanceae</i> rhizoma	<i>Atractylodes lancea</i> rhizome	<i>cangzhu</i>	苍术
2560	Атрактилодиса крупноголовой корневища	Йирикбошли атрактилодис илдиэпоялари	<i>Atractylodis macrocephalae</i> rhizoma	<i>Atractylodes rhizome, largehead</i>	<i>baizhu</i>	白术
1797	Оклендский корень	Окленд илдиэлари	<i>Aucklandiae</i> radix	<i>Aucklandia</i> root	<i>muxiang</i>	木香
2561	Беламканды китайской корневища	Хитой беламкандаси илдиэпоялари	<i>Belamcandae chinensis</i> rhizoma	<i>Belamcanda chinensis</i> rhizome	<i>shegan</i>	射干
2384	Змеевика корневище	Илонсимон тарон илдиэпоялари	<i>Bistortae</i> rhizoma	<i>Bistort</i> rhizome	<i>quanshen</i>	拳参
2562	Волдушки корни	Буплеурум илдиэлари	<i>Bupleuri</i> radix	<i>Bupleurum</i> root	<i>chaihu</i>	柴胡

Номер монографии	Русское название	Узбекское название	Латинское название	Английское название	Пиньинь	Иероглиф
2386	Сафлора цветки	Масхар гуллари	Carthami flos	Safflower flower	honghua	红花
2430	Мандарина плодов кора и мякоть	Мандарин (норжон) меваси пўстлоғи ва эти	Citri reticulatae epicarpium et mesocarpium	Mandarin epicarp and mesocarp	chenpi	陈皮
2463	Ломоноса Арманда стволы	Арманда клематиси поялари	Clematidis armandii caulis	Clematis armandii stem	chuanmutong	川木通
2714	Коднописиса корни	Дугбўй илдизлари	Codonopsis radix	Codonopsis root	dangshen	党参
2454	Бусенника обыкновенного семена	Оддий коикс уруглари	Coicis semen	Coix seed	yiwiren	薏苡仁
2715	Коптиса китайского корневища	Хитой коптиси илдизпоялари	Coptidis rhizoma	Chinese goldthread rhizome	huang lian	黄连
2976	Хохлатки корневища	Коридалис илдизпоялари	Corydalis rhizoma	Corydalis rhizome	yan husuo	延胡索
2890	Диоскореи ниппонской корневища	Ниппон ямси илдизпоялари	Dioscoreae nipponicae rhizoma	Dioscorea nipponica rhizome	chuanshanlong	穿山龙
2473	Диоскореи супротивной корневища	Қарама-қарши баргли ямс илдизпоялари	Dioscoreae oppositifoliae rhizoma	Dioscorea oppositifolia rhizome	shanyao	山药
2563	Дринарии корневища	Дринария илдизпоялари	Drynariae rhizoma	Drynaria rhizome	gusuibu	骨碎补
2564	Эклипта трава	Эвкалипт ўти (новдалари)	Ecliptae herba	Eclipta herb	mohanlian	墨旱莲
2451	Эфедры трава	Эфедрa (зағoза, кизилча) ўти	Ephedrae herba	Ephedra herb	mahuang	麻黄
2412	Эвкоммии кора	Эвкоммия пўстлоғи	Eucommiae cortex	Eucommia bark	duzhong	杜仲
2718	Эводии плоды	Эводия мевалари	Evodiae fructus	Evodia fruit	wuzhuyu	吴茱萸
2452	Ясени носолистной кора	Бурунбаргли шумтол пўстлоғи	Fraxini rhynchophyllae cortex	Fraxinus rhynchophylla bark	qinpi	秦皮
2565	Плоды гардении	Гардения мевалари	Gardeniae fructus	Cape jasmine fruit	zhizi	栀子
2721	Гастродин корневища	Гастродин илдизпоялари	Gastrodiae rhizoma	Gastrodia rhizome	tianma	天麻
2722	Хауттуйнии трава	Хауттуйния ўти (ер устки кисми)	Houttuyniae herba	Houttuynia herb	yuxingcao	鱼腥草
2566	Вайды красильной корни	Бўёқдор ўсма илдизлари	Isatidis radix	Isatis root	banlangen	板蓝根
2634	Сычуаньского любистока корневища	Сичуан лигустикуми илдизпоялари	Ligustici chuanxiong rhizoma	Szechwan lovage rhizome	chuanxiong	川芎
2431	Лигустикума корни и корневища	Лигустикум илдизпоялари ва илдизлари	Ligustici radix et rhizoma	Ligusticum root and rhizome	gaoben	藁本
2612	Ягоды дерезы обыкновенной	Оддий жингил резавор мевалари	Lycii fructus	Barbary wolfberry fruit	gouqizi	枸杞子
2723	Зюзника блестящего трава	Ёркин ликопус ўти (ер устки кисми)	Lycopi herba	Lycopus lucidus herb	zelan	泽兰
2742	Магнолии Бюнди бутоны	Бюнди магнолиаси гунчалари	Magnoliae biondii flos immaturus	Magnolia biondii flower bud	xinyi	辛夷
2567	Магнолии лекарственной кора	Доривор магнолия пўстлоғи	Magnoliae officinalis cortex	Magnolia officinalis bark	houpo	厚朴
2568	Магнолии лекарственной цветки	Доривор магнолия гуллари	Magnoliae officinalis flos	Magnolia officinalis flower	houpohua	厚朴花
2474	Моутанская кора	Мўтан пўстлоғи*	Moutan cortex	Moutan bark	mudanpi	牡丹皮
2383	Женьшень ложного корни	Сохта женьшень илдизлари	Notoginseng radix	Notoginseng root	sanqi	三七
3000	Офиопогона корни	Офиопогон илдизлари	Ophiopogonis radix	Dwarf lilyturf tuber	maidong	麦冬
2424	Пиона корни, белые	Оқ саллагул илдизлари	Paeoniae radix alba	Peony root, white	baishao	白芍

Номер монографии	Русское название	Узбекское название	Латинское название	Английское название	Пиньинь	Иероглиф
2425	Пиона корни, красные	Қизил саллагул илдиэлари	<i>Paeoniae radix rubra</i>	Peony root, red	<i>chishao</i>	赤芍
2727	Индиго листья	Индиго барглари	<i>Persicariae tinctoriae folium</i>	Indigo plant leaf	<i>liaodaqingye</i>	蓼大青叶
2477	Перца черного плоды	Қора мурч мевалари	<i>Piperis fructus</i>	Pepper	<i>hujiao</i>	胡椒
2453	Переца длинного плоды	Чўзинчок мурч мевалари	<i>Piperis longi fructus</i>	Long pepper	<i>bibo</i>	荜茇
2660	Ширококолокольчик а корни	Платикодон илдиэлари	<i>Platycodonis radix</i>	Platycodon root	<i>jiégèng</i>	桔梗
2724	Горца японского корневища и корни	Япон тарони илдиэоялари ва илдиэлари	<i>Polygoni cuspidati rhizoma et radix</i>	Polygonum cuspidatum rhizome and root	<i>huzhang</i>	虎杖
2433	Горца многоцветкового корень	Сергулли тарон илдиэлари	<i>Polygoni multiflori radix</i>	Fleeceflower root	<i>heshouwu</i>	何首乌
2726	Горца восточного плоды	Шарк тарони мевалари	<i>Polygoni orientalis fructus</i>	Polygonum orientale fruit	<i>shuihonghuazhi</i>	水红花儿子
2475	Пория (гриб)	Пория (замбуруги)	<i>Poria</i>	Poria	<i>fuling</i>	茯苓
2439	Прунеллы обыкновенной соцветия (колосья)	Оддий прунелла гултўплами (бошоғи)	<i>Prunellae spica</i>	Common selfheal fruit-spike	<i>xiakucao</i>	夏枯草
2434	Пуэрарии долычатой корни	Бўлакли пуэрария илдиэлари	<i>Puerariae lobatae radix</i>	Kudzuvine root	<i>gegen (yege)</i>	葛根 (野葛)
2483	Пуэрарии Томсона корни	Томсон пуэрарияси илдиэлари	<i>Puerariae thomsonii radix</i>	Thomson kudzuvine root	<i>fenge</i>	粉葛
2663	Шалфея краснокорневишного корни и корневища	Қизилилдиэояли маврак илдиэлари ва илдиэоялари	<i>Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma</i>	Salvia miltiorrhiza root and rhizome	<i>danshen</i>	丹参
2385	Кровохлебки корни	Доривор кўкат (зангвизорба) илдиэлари	<i>Sanguisorbae radix</i>	Sanguisorba root	<i>diyu</i>	地榆
2428	Лимонника китайского плоды	Хитой схизандраси (лимонниги) мевалари	<i>Schisandrae chinensis fructus</i>	Schisandra fruit	<i>wuweizi (bei wuweizi)</i>	五味子 (北五味子)
2438	Шлемника байкальского корни	Байкал кўкамарони илдиэлари	<i>Scutellariae baicalensis radix</i>	Baical skullcap root	<i>huangqin</i>	黄芩
2450	Восточной лозы стебли	Синомения пояси	<i>Sinomenii caulis</i>	Orientvine stem	<i>qingfengteng</i>	青风藤
2440	Софоры желтоватой корни	Сарғиш софора илдиэлари	<i>Sophorae flavescens radix</i>	Lightyellow sophora root	<i>kushen</i>	苦参
2639	Софоры японской цветки	Япон сафораси гуллари	<i>Sophorae japonicae flos</i>	Sophora flower	<i>huaihua</i>	槐花
2427	Софоры японской бутоны	Япон сафораси гунчалари	<i>Sophorae japonicae flos immaturus</i>	Sophora flower-bud	<i>huaimi</i>	槐米
2478	Стефании четырёхтычинковой корни	Стефания илдиэлари	<i>Stephaniae tetrandrae radix</i>	Fourstamen stephania root	<i>fenfangji (hanfangji)</i>	粉防己 (汉防己)
2937	Рогоза пыльца	Тифа гулчанглари	<i>Typhae pollis</i>	Typhae pollen	<i>puhuang</i>	蒲黄
2729	Ункарии стебли с (щип) крючками (кошачий коготь)	Ункария поялари илмок (тикан) лари билан	<i>Uncariae rhynchophyllae ramulus cum uncis</i>	Uncaria stem with hooks	<i>gou teng</i>	钩藤
2656	Перца Бунге околлоплодник	Бунге мурчи перикарпии	<i>Zanthoxyli bungei pericarpium</i>	Zanthoxylum bungeanum pericarp	<i>huajiao</i>	花椒



## **5.23. ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА ЭКСТРАКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ (ИНФОРМАЦИОННЫЙ РАЗДЕЛ)**

5.23. Фармакопейные статьи на экстракты лекарственных растений (информационный раздел).....	2453
---	------



## 5.23. ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА ЭКСТРАКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ (ИНФОР- МАЦИОННЫЙ РАЗДЕЛ)

### Основы для разработки фармакопейных статей на экстракты лекарственных растений.

Лекарственные растительные экстракты были разработаны на основе фармакопейных статей, экстракты используются в одобренном и/или зарегистрированы лекарственные средства компетентных органов. Однако эти статьи не обязательно охватывают все экстракты, которые могут быть доступны на рынке.

Фармакопейные статьи экстрактов лекарственных растений были разработаны группами экспертов и рабочих группы в сотрудничестве с национальными фармакопейными органами, органами по лицензированию торговли, официальными контроля и лабораториями контроля качества лекарственных средств; им также помогают производители экстрактов лекарственных растений и/или производители фармацевтических препаратов, которые используют эти экстракты.

Во время разработки статей на экстракты экспертная группа работала на основе нескольких экстрактов из числа растительных лекарственных средств, которые включены в разрешенные и/или зарегистрированные лекарственные средства, происходящие из разных источников. Эти экстракты могут быть получены с использованием различных экстрагентов и/или процессов экстракции и могут включать различные типы и составы наполнителей (добавляемых в технологических целях во время производства экстракта).

Когда результаты анализа экстрактов показывают, что все экстракты соответствуют всем параметрам качества, статья предназначена для применения ко всем видам производства этого конкретного растительного экстракта (например, *Мартинии (дьявольского когтя) экстракт сухой* (1871), где есть различия в используемом растворителе для экстракции, как указано в разделе статьи «Производство», а любые различия между экстрактами с точки зрения процесса их производства не оказывают существенного влияния на параметры качества).

В тех случаях, когда существует определенная разница в параметрах качества между экстрактами из-за одного или нескольких аспектов производственного процесса, статья представляется в виде семейной статьи, в которой будет существовать качественное или количественное различие, применимое к одному или нескольким аналитическим параметрам (например, *Большо листьев экстракт сухой* (1816), где различия в используемых экстрагентах, как указано в разделе «Производство» статьи, требуют определения более низкого минимального содержания анализируемых компонентов в водном экстракте по сравнению с мини-

мальным содержанием в водно-спиртовом экстракте; все остальные показатели качества идентичны).

Там, где существует значительная разница в параметрах качества между экстрактами из-за одного или нескольких аспектов производственного процесса, разрабатывается более одной стат экстракта (например, *Валерианы экстракт водный сухой* (2400) и *Валерианы экстракт водно-спиртовой сухой* (1898), где различия в используемых растворителях для экстракции и способе обработки, как указано в разделе «Производство» статей, требуют определения различных мини-мальных значений для анализируемых компонентов и различных условий хроматографирования для водных и водно-спиртовых экстрактов).

### Типы экстрактов.

В общей статье *Экстракты лекарственного растительного сырья* (0765) различается несколько видов экстрактов. Эта классификация основана на принципах, применяемых европейскими компетентными органами при оценке экстрактов в заявках на получение разрешений на продажу/регистрацию лекарственных средств. Эти принципы приведены в таблице 5.23.-1.

Эта классификация экстрактов подразумевает, что для каждого из этих типов экстрактов необходимы четкие принципы производства и определения или корректировки содержания анализируемых компонентов в общей статье *Экстракты лекарственного растительного сырья* (0765).

**Подлинный (нативный) экстракт.** Концепция соотношения подлинного (нативного) лекарственного экстракта ( $DER_{\text{подлинный}}$ ) (см. Термины и определения в общей статье «Экстракты лекарственного растительного сырья» (0765)) была первоначально разработана для применения в сухих экстрактах, где после экстракции лекарственного растения удаляется весь растворитель, оставляя только растительное сухое вещество из лекарственного растительного сырья, то есть подлинный (нативный) экстракт. Однако это извлеченное сухое вещество часто требует добавок (инертные вспомогательные вещества в качестве технологических добавок) для получения технологически подходящего экстракта. Такие экстракты, изготовленные разными производителями из данного растительного лекарственного средства, могут быть получены с использованием различных растворителей и способов обработки и содержат разные количества наполнителей относительно количества экстрагированного сухого вещества. Для обеспечения возможности сравнения таких экстрактов была введена декларация соотношения экстракта лекарственного средства ( $DER$ ) на основе подлинного (нативного) экстракта. Таким образом, для тех сухих экстрактов, которые могут быть получены без наполнителей,  $DER$  и  $DER_{\text{подлинный}}$  идентичны, но, где требуются наполнители,  $DER$  и  $DER_{\text{подлинный}}$  различны. Затем было сочтено необходимым применить эту концепцию к мягким экстрактам и жидким экстракционным препаратам, где растворитель и в некоторых случаях, другие вещества присутствуют в качестве неотъемлемой части экстракта. Для этих экстрактов была исключена концепция базирования  $DER_{\text{подлинный}}$  на извлеченном сухом веществе и весь экстракт (включая растворители, технологические добавки и т. д.) считается подлинным (нативным) экстрактом. Следовательно, для этих экстрактов  $DER$  и  $DER_{\text{подлинный}}$  идентичны.

Таблица 5.23.-1.

## Классификация и принципы производства экстрактов

Информация, доступная во время оценки в отношении фармакологической/терапевтической значимости компонентов	Тип экстракта	Концепция экстракта		Регулировка экстракта
		Количественные параметры		
		Анализируемые компоненты	Количество натурального (нативного) экстракта, включенного в готовую продукцию	
Компоненты с известной терапевтической активностью	Стандартизированный	Компоненты с известной терапевтической активностью  Постоянная	Переменная	1) добавлением инертных наполни-телей (сухих экстрак-тов) или растворителей (жидких экстрактов или мягких экстрактов) 2) Смешивая партии
Общепринятые компоненты, способствующие терапевтической активности	Количественные	Активный маркер  Диапазон	Постоянная	Смешивая партии
Компоненты, выбранные исключительно для аналитических целей, независимо от фармакологической или терапевтической активности, которыми они обладают	Другие	Аналитический маркер  Переменная	Постоянная	Нет

**Компоненты для количественного определения.**

Государственные фармакопейные статьи обычно включают количественного определения в целях контроля качества. Выбор анализируемого компонента (ов) связан, где это возможно, с процессом регулирования и основан на следующих критериях:

- если присутствуют компоненты с известной терапевтической активностью, их выбирают для количественного определения.

*Компоненты с известной терапевтической активностью* - представляют собой химически определенные вещества или группы веществ, которые, как принято считать, вносят существенный вклад в терапевтическую активность лекарственного растительного сырья, лекарственного растительного средства или лекарственного растительного препарата.

- если отсутствуют компоненты с известной терапевтической активностью, для анализа выбираются маркерные компоненты.

*Активные маркеры* представляют собой компоненты или группа компонентов, которые, как правило, принимают участие в терапевтической активности экстракта.

*Аналитические маркеры* представляют собой компоненты или группы компонентов, которые служат исключительно для целей количественного определения, независимо от какой-либо фармакологической или терапевтической активности, которой они могут обладать.

**Использование аналитических маркеров в «других» экстрактах.**

Метод количественного определения описан в индивидуальной статье:

- обычно получается из метода, используемого для количественного определения соответствующего лекарственного растительного сырья;
- считается целесообразным определить содержание выбранного аналитического маркера;
- служит общей аналитической платформой для определения содержания маркера в отдельных выдержках, охватываемых в статьях, с целью контроля качества. Метод также может быть пригоден для исследований стабильности;

- также может быть подходящим в качестве основы для установления методов анализа для количественного определения содержания экстракта в готовом лекарственном средстве.

Минимальное содержание аналитического маркера при использовании метода количественного определения:

- устанавливается путем метода количественного определения экстрактов, используемых в разрешенных и зарегистрированных лекарственных средствах;
- дается на основе конечного экстракта (подлинного (нативного) экстракта с вспомогательными веществами, если они присутствуют);
- и поэтому:
  - представляет собой минимальное значение, найденное в извлечениях, использованных для создания статьи после подтверждения или изменения после комментариев, полученных от пользователей, производителей или национальных органов власти в ходе общественного запроса;
  - относится к минимальному значению, указанному в соответствующей статье на лекарственное растительное сырье;
  - отражает диапазон выхода этого конкретного маркера в процессе экстракции, а также стабильность этого маркера в процессе производства;
  - зависит от количества добавляемых вспомогательных веществ по технологическим причинам.

Поскольку статья может охватывать широкий спектр экстрактов, минимальное значение, указанное для аналитического маркера, не рассматривается как отдельный критерий качества (по сравнению с другими минимальными значениями, приведенными в Фармакопее).

Тем не менее, он дает представление о минимальных значениях, которые можно ожидать при производстве экстракта из лекарственного растительного сырья, соответствующего его статье.

На основании приведенной выше информации компетентные органы могут запросить производителей дополнить эту информацию минимальным значением для их собственного экстракта в зависимости от их индивидуального производственного процесса и добавленных вспомогательных веществ.



## 5.24. ХИМИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

5.24. Химическая визуализация .....	2457
1. Область применения .....	2457
2. Аспекты химической визуализации .....	2457
3. Элементы процесса химической визуализации .....	2461



## 5.24. ХИМИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

*Нижеследующие термины приведённые в этом разделе следует толковать в соответствии с описанием приведённым в примечании.*

**Вейвлет-фильтрация** – термин «вейвлет» (wavelet) в переводе с английского означает «маленькая (короткая) волна». Вейвлеты – это обобщенное название семейств математических функций определенной формы, которые локальны во времени и по частоте, и в которых все функции получаются из одной базовой (порождающей) посредством ее сдвигов и растяжений по оси времени.

### СОКРАЩЕНИЕ

CI	–	Химическая визуализация
CIS	–	Системы химической визуализации
RGB	–	Красный, зеленый и синий
HS	–	Гиперспектральный
HSI	–	Гиперспектральная визуализация
2D	–	Двумерная
OCT	–	Оптическая когерентная томография
MRI	–	Магнитный резонанс
SNV	–	Стандартное нормальное изменение
MSC	–	Мультипликативная коррекция рассеяния.
Hz	–	Терагерц

### 1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Химическая визуализация (CI) сочетает в себе технологии пространственно-разрешающего детектирования и методы анализа данных, позволяющие охарактеризовать образец в химическом и физическом аспектах, используя информацию, в первую очередь полученную с его поверхности. Химическая визуализация особенно подходит для исследования твердых, полутвердых и жидких образцов с учетом свойств материалов, включая идентичность компонентов (активные фармацевтические ингредиенты и вспомогательные вещества), размер и распределение доменов, полиморфизм и морфологию частиц. Таким образом, визуализация может применяться для оценки идентичности, качества и количества активных фармацевтических ингредиентов, промежуточных продуктов и вспомогательные вещества в объемных или твердых дозированных лекарственных формах, биологических образцах, в упаковке и устройствах. Визуализация используется для изучения однородности образца, выявления физических дефектов образца (например, трещин в ядрах или покрытиях) и выявления посторонних частиц или контаминаций. Это также облегчает понимание процесса и определение первопричины. Наконец, она является инструментом для оценки фальсифицированных или поддельных лекарственных средств.

В этом общем разделе основное внимание уделяется системам химической визуализации (CIS), основанным на поверхностном анализе, выполненном с помощью колебательной спектроскопии (Инфракрасная спектроскопия), например, спектроскопии в среднем инфракрасном диапазоне, спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне и Рамановской спектроскопии. Тем не

менее, это также относится к другим методам, которые предоставляют изображения.

Метод предлагает конкретные рекомендации для оценки производительности систем химической визуализации для качественного и количественного использования изображений. В тех случаях, когда системы химической визуализации предназначены главным образом для исследовательских целей, требования к рабочим характеристикам для Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24), Спектроскопия в ближней инфракрасной области (2.2.40) и Рамановской спектроскопии (2.2.48) не прилагаются. Вместо этого, должны быть установлены индивидуальные критерии с использованием подхода, основанного на оценке риска.

### 2. АСПЕКТЫ ХИМИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

#### 2-1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Химическая визуализация фармацевтических образцов представляет собой метод, который состоит из набора откликов на освещение на нескольких длинах волн в положениях, пространственно распределенных по поверхности образца. Для данного местоположения поверхности (пикселя) набор откликов будет связан с падающими длинами волн. Когда положения  $x$  и  $y$  изменяются последовательно во всем диапазоне длин волн и ответы собраны в каждом месте, создается изображение широкой поверхности образца.

Системы визуализации позволяют получать пространственную информацию главным образом на поверхности образца. Химические и морфологические характеристики или признаки образца объединяются в изображение, состоящее из материалов от нескольких доменов, распределенных по поверхности образца. В результате каждая отображаемая точка выборки (пиксель) содержит огромное количество информации и записанный сигнал отражает химические и физические свойства, такие как идентичность ингредиента, концентрация, кристалличность, ориентация, размер домена и размер частиц.

#### 2-2. РЕЖИМЫ ИЗОБРАЖЕНИЯ

Химические изображения могут быть получены в широкополосном, мультиспектральном или гиперспектральном режимах. Примером широкополосного режима является камера, где фильтры используются для взвешивания относительной важности различных длин волн для трех переменных цвета: красного, зеленого и синего (RGB). Мультиспектральная визуализация включает в себя выборку спектральных диапазонов, которые могут распределяться неравномерно, мало чем отличаясь от комбинации разных детекторов в разных частотных диапазонах.

Гиперспектральная визуализация (ГС-визуализация, HSI) – это двумерная (2D) техника визуализации, которая записывает полный набор спектра для каждого пикселя. На практике HSI расширяет спектроскопический анализ отдельных точек образцов в 2D проекции среза конечной глубины для каждой измеренной области образца. Гиперспектральные датчики используют многочисленные смежные каналы для выявления признаков, которые обычно не могут быть разрешены с использованием средних спектров, полученных из одного измерения в классической спектроскопии. Изображения могут быть получены со спектральным качеством, сходным с таковым для традиционно полученных спектров. Однако

это происходит за счет увеличения времени измерения, больших объемов данных и сложных вычислений. Спектральное качество иногда снижается для увеличения пропускной способности изображения. Домены выборки могут включать в себя сложные спектральные структуры, встроенные в данные отдельных пикселей, которые не могут быть идентифицированы только визуальным осмотром и для извлечения аналитической информации из такого множества измерений требуется соответствующий анализ изображения. Вычислительные и численные методы необходимы для обработки, извлечения и анализа содержимого гиперспектральных изображений.

### 2-3. КУБ ДАННЫХ

При гиперспектральной визуализации каждый пиксель связан с одним спектром. Измерения распределены по обоим пространственным размерам поверх-

ности образца. При каждом измерении ассоциируется векторстолбец измерений, равный количеству записанных точек спектральных данных. В результате данные упаковываются в трехмерный блок данных, называемый кубом данных или гиперкубом. Куб данных – это набор данных об интенсивности сигнала, состоящий из пикселя  $x$ - $y$  координаты и соответствующие серии ответов (например, поглощение или пропускание) в сканируемый спектр (см. Рисунок 5.24.-1).

В отличие от классической спектроскопии, которая собирает химическую и физическую информацию об отдельной исследуемой области, визуализация захватывает спектральные и пространственные характеристики областей поверхности. Спектральный и пространственный анализ пикселей изображения может быть итеративным или объединяться в произвольном порядке.

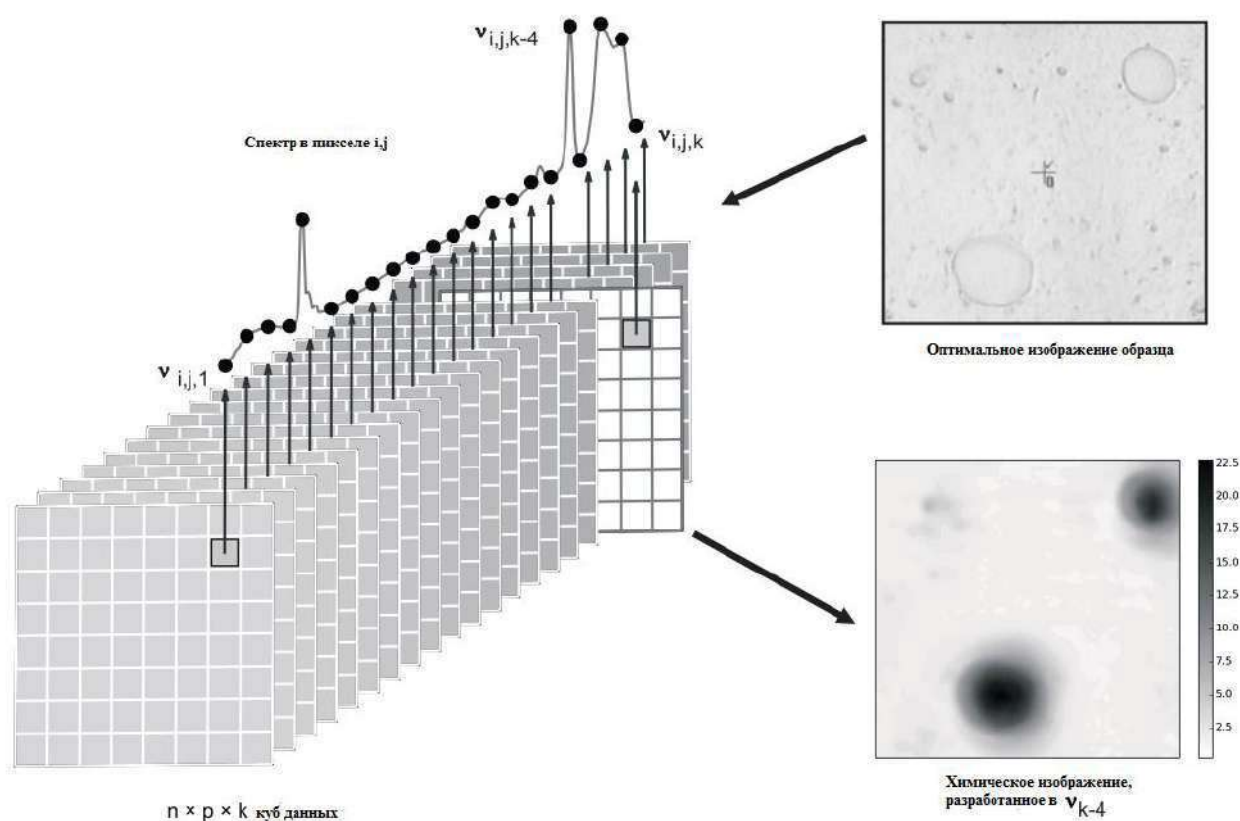


Рисунок 5.24.-1. – Пример куба данных  $n \times p \times k$ , полученного путем записи спектров  $k$  волновых чисел при  $n \times p$  пикселей образца; серое изображение было получено при волновом числе  $v_{k-4}$ .

### 2-4. ВЫСОКОМЕРНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Пространственное разрешение трехмерного изображения можно рассматривать как расширение пространственного разрешения вдоль третьего направления ( $z$ ) что комплектует  $x$ - $y$  – визуализацию. Это процесс укладки коллекции изображений, охватывающих глубину в образце, которая больше по сравнению с глубиной анализа. Это может быть получено косвенно (инвазивный, разрушительный процесс) путем последовательного сбора изображений надлежащим образом подготовленных твердых образцов, например, путем поэтапного разрезания поверхности с помощью микротомы. Между

тем есть методы, которые позволяют прямой (неинвазивный, неразрушающий процесс) 3D-визуализации твердых тел с использованием пространственно разрешенной спектроскопии  $x$ - $y$ - $z$ . К ним относятся методы томографии, такие как оптическая когерентная томография (ОСТ), спектроскопия дальнего инфракрасного (FIR)/терагерцового диапазона (THz) и THz спектроскопия во временной области, конфокальная Рамановская спектроскопия и другие, например, рентген томография или ядерно – магнитный резонанс (MRI). В конечном счете, 4D и высокомерная визуализация означали бы одновременное пространственное ( $x$ ,  $y$  и  $z$ ) и спектрально разрешенное картирование. Хотя высокомерная визуали-

зация не входит в сферу действия настоящего общего раздела, первоначально могут применяться аналогичные рекомендации.

## 2-5. ПРИМЕНЕНИЕ

Визуальное отображение распределения признаков поверхности образца дополняет классические аналитические методы, облегчая быстрое и неразрушающее сравнение образцов. СИ может быть использован для анализа малых и больших площадей поверхности образца. Визуализация вступает в свои права, как только составляющие и морфологические характеристики будут отличаться от одной позиции к другой. Таким образом, методика особенно подходит для исследования образцов, которые неоднородны по химическому составу и физической морфологии. Визуализация фиксирует распределение выбранных компонентов и признаков, то есть атрибутов различных частей образца. Например, визуализация может отображать расположение признаков, которые напрямую влияют на производительность продукта. Они могут показать, является ли компонент равномерно распределенным в соответствующем масштабе. Поэтому важно использовать методы СИ в зависимости от потребностей в пространственном разрешении.

Основные области применения химической визуализации это – анализ свойств в твердом состоянии, определение химических или физических признаков, идентификация контаминаций, борьба с контрафактом и химическая идентификация. Например, можно рассмотреть измерение толщины и однородности покрытия на таблетках, а также характеристики свойств поверхности, таких как отображение компонентов, определение силы адгезии и глубины деформации. Кроме того, характеристика частиц может быть выполнена на основе измерений размера, агломерации и морфологии, определения шероховатости поверхности и обнаружения сложенных частиц и посторонних частиц. Анализ частиц также можно проводить в жидкостях.

Пространственное распределение различных полиморфных форм может быть проанализировано с помощью методов СИ, а также может быть рассмотрено исследование полиморфных переходов и многофазных материалов (например, твердых дисперсий). Может быть выполнено определение характеристик нано и микрокристаллических материалов для контроля структурных изменений в стрессовых условиях и во времени, а также для оценки дефектов в кристаллах, например, в результате измельчения и микронизации материала. Химическая характеристика образцов, основанная на химической визуализации в основном выполняется для идентификации и характеристики распределения и содержания отдельных компонентов в смеси на основе характерных спектральных признаков (см. Рисунок 5.24.-2). Этот анализ может быть выполнен для определения молекулярных и атомных элементарных частиц, присутствующих на поверхности. Можно смоделировать кинетику, механизм растворения и высвобождения активного вещества и в качестве другого примера, определить градиент концентрации лекарствен-

ного средства между границей раздела твердого вещества/раствора в большом объеме.

## 2-6. СИСТЕМЫ ХИМИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Выбор конкретного инструмента или метода визуализации зависит от конкретного предназначенного аналитического применения. Система химической визуализации характеризуется настройкой, пространственным и спектральным разрешением, увеличением, типом и размером образца, подготовкой и представлением образца, перемещением или отдыхом образца, временем сбора, количеством измерений, алгоритмом анализа данных, программным обеспечением и т. д.

Многочисленные методы позволяют создавать гиперспектральную визуализацию. Краткое описание методов, основанных на вибрационной спектроскопии, дано ниже, вместе с их потенциальным использованием и ограничениями.

### *Средняя-инфракрасная спектроскопия (MIR)*

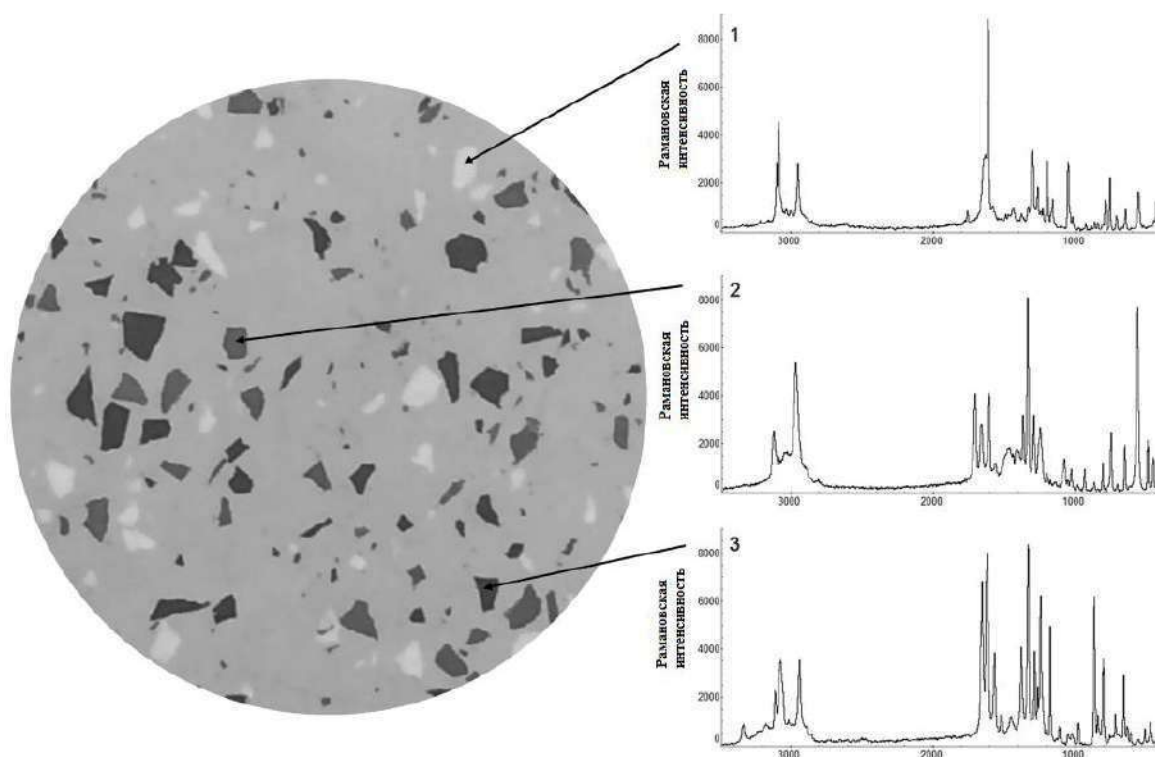
Средняя инфракрасная спектроскопия основана на взаимодействии света с образцом, для изучения внутримолекулярных колебаний материала. Диапазон электромагнитного спектра обычно охватывает область  $4000-400\text{ см}^{-1}$  (2,5-25 мкм). Средняя инфракрасная визуализация может быть использована для характеристики химических веществ в сочетании ингредиентов. Измерения часто проводят с использованием полной аттенюированной отражательной (ATR) микроскопии, когда образец контактирует с ИК-прозрачным кристаллом с более высоким показателем преломления, чем образец. Измерение образцов с избыточной влажностью может быть затруднено из-за вмешательства водных полос.

### *Ближняя-инфракрасная спектроскопия (NIR)*

Ближняя инфракрасная спектроскопия обнаруживает молекулярные колебания, возникающие из обертонов C-H, N-H, O-H и S-H, а также комбинации фундаментальных средних инфракрасных колебаний. Диапазон электромагнитного спектра обычно простирается от  $12500-4000\text{ см}^{-1}$  (0,8-2,5 мкм). Измерение является бесконтактным, обычно в режиме диффузного отражения и предоставляет физическую и химическую информацию.

### *Дальняя инфракрасная спектроскопия (FIR) и терагерц (THz)*

В диапазоне дальней инфракрасной, электромагнитное излучение обычно охватывает от 400 до приблизительно  $10\text{ см}^{-1}$  (25-1000 мкм). Это позволяет спектрам покрывать межмолекулярные и режимы решеточных колебаний. Избирательность метода к сетям водородных связей делает возможной идентификации и характеристики формов твердых тел, например, полиморфных форм и степени кристалличности. Излучение может проходить через множество непроводящие материалы, но не может проходить через проводящих материалов, такие как металл и вода и проникает глубоко в образец.



1. Ацетилсалициловая кислота

2. Кофеин

3. Парацетамол

Рисунок 5.24.-2. – Пример характеристики ингредиентов с помощью Рамановской визуализации

#### Рамановская спектроскопия

Рамановская спектроскопия обнаруживает частотные сдвиги, возникающие из неупругой части света, рассеянного образцом, предварительно облученным интенсивным монохроматическим источником света (обычно лазером). Спектры Рамана содержат многочисленные узкие полосы, что делает возможным идентификацию химических веществ. В результате, Рамановская визуализация дает информацию о химических веществах в образце (включая полиморфы). Вода, воздух и стекло являются слабыми Рамановскими рассеивателями, и поэтому анализ водных образцов может проводиться в атмосферных условиях или в плотно закрытых флаконах. Однако измеренный сигнал может быть искажен флуоресценцией.

#### 2-7. РЕЖИМЫ ПРИОБРЕТЕНИЯ

Либо пространственные секвенирования или методы секвенирования длины волны, необходимые для получения визуализации. Для записи кубов данных используются 3 режима: точечное картирование, линейное картирование и глобальная визуализация. Точечное картирование (точечное сканирование) является самым простым и обычно следует прямоугольной сетке. Спектр записывается в каждой точке сетки, а этап выборки перемещается в соседнее местоположение. Сканирование управляется компьютером по обоим пространственным осям. При линейном картировании (линейное сканирование) образец освещается вдоль линии, а сигнал изображения рассеивается вдоль одной пространственной оси на детекторе. Образец перемещается на другую пространственную ось для захвата следующей соседней

строки, пока в конечном итоге не будет достигнута полная визуализация. Здесь скорость и гибкость экспериментальной установки позволяют в режиме реального времени применять непрерывную СИ. Глобальная визуализация (сканирование в фокальной плоскости) выполняется, когда все точки изображения образца отображаются одновременно на матрице детектора. Это может быть сделано для каждой длины волны с помощью фильтров или перестраиваемых фильтров.

#### 2-8. РАЗРЕШАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ

Количество пикселей во многом зависит от химических и физических свойств, поверхности и около подповерхности образца. Производительность визуализации напрямую зависит от пространственного и спектрального разрешения, которое может быть достигнуто. Системы линейного отображения линий более чувствительны к пространственным помехам, поэтому спектральное разрешение более важно для получения фокальной плоскости.

В зависимости от метода визуализации спектральное разрешение может зависеть, например, от длины волны лазера, решетки, фокусного расстояния детектора и спектрометра. Спектральное разрешение влияет на выделение химических признаков, поскольку оно обеспечивает точность, необходимую для качественного и количественного анализа изображений, например, идентичность ингредиентов.

Пространственное разрешение является наименьшим расстоянием между двумя последовательными точками, которое можно различить. Оно влияет на обработку изображений, так как информация может выглядеть как

неразрешенная. Например, размер компонентов, представляющих интерес, должен соответствовать пространственному разрешению, достигнутому системой. Получаемое пространственное разрешение ограничено инструментальными характеристиками, например, размер пятна лазера, дифракционные пределы, размер детектора, увеличение, числовая апертура и т. д. На пространственное разрешение, полученное с помощью конкретной системы СИ, также влияет диффузия излучения по поверхности образца. Рассеяние, происходящее под поверхностью, может исказить полученное изображение и ограничить пространственное разрешение.

## 2-9. РЕПРЕЗЕНТАТИВНОСТЬ ПОВЕРХНОСТИ ОБРАЗЦА

В зависимости от настроек прибора, топология поверхности образца может влиять на качество изображения. Исследуемая поверхность образца должна быть репрезентативной для предполагаемой цели анализа. В зависимости от этого, необходимо оценить влияние однородности образцов. Например, при проектировании, основанном на отражательной способности, из-за ограничения глубины проникновения и пространственного разрешения, только проводится оценка истинного размера морфологии или распределения частиц в образце. Таким образом, результаты, полученные путем анализа изображения поверхности, из-за неоднородности всего образца, могут не быть репрезентативными.

Один из подходов к преодолению этого ограничения заключается в измерении количества поперечных сечений образца для улучшения оценки всего образца. Другим подходом может быть использование альтернативной оптической конструкции, в которой глубина проникновения может быть увеличена, например, конфокальные или пространственно-разрешенные измерения смещения для сбора информации вблизи поверхности, томография или измерения передачи для сбора всей матричной информации.

## 3. ЭЛЕМЕНТЫ ПРОЦЕССА ХИМИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Продолжение обработки изображений включает в себя множество этапов, таких как:

- подготовка образца;
- базовые приготовления
- контроль компонентов приборов и системы исполнения;
- калибровка прибора и проверка пригодности системы;
- измерение, обработка изображений, отображение дисплеем и хранение;
- анализ изображений и вычисление числовых результатов.

### 3-1. ОБРАЗЕЦ

#### 3-1-1. Подготовка образца (Базовые приготовления)

Подготовка образца должна соответствовать используемой методике визуализации. Измерения «*in situ*» на пробах проводятся без подготовки образца. С другой стороны, установки для Рамановского рассеяния, например, осуществляются бесконтактной фокусировкой, что означает, что поверхность образца, возможно, должна быть предварительно подготовлена для получения достаточно плоской поверхности. Если

контрольно-измерительные приборы не могут компенсировать топографическую изменчивость, поверхности образца могут быть механически модифицированы, например, путем утолщения вогнутой поверхности таблетки. Регулировка фокусировки с помощью автоматической перефокусировки во время картирования компенсирует слегка неровные поверхности. Подготовка поверхности образца также должна учитываться при визуализации ATR-IR, для которой требуется контакт между оптикой и образцом

#### 3-1-2. Презентация образца

Соответствующая презентация образца определяется настройкой прибора. Конкретная установка должна быть более или менее адаптирована к конкретному типу образца и аналитическому заданию. Образец должен быть расположен так, чтобы он оптимально отображался. Настройка оптимизирована таким образом, чтобы максимально снизить зеркальное отражение. Углы и расстояния между пробами (или лучом), образцом и детектором должны соответствовать требованиям установки.

#### 3-2. КОНТРОЛЬ РАБОТЫ ПРИБОРА

Во избежание неправильной интерпретации или артефактов проводится оценка производительности прибора и методов анализа изображений, которые считаются существенными. Параметры включают в себя как спектральные, так и пространственные компоненты. Прибор должен использоваться в соответствии с инструкцией производителя.

Проверка работоспособности прибора состоит из периодической аттестации производительности, а также тестов на пригодность системы. Интервалы зависят от использования прибора и его применения. Тесты на пригодность системы проводятся перед измерениями, чтобы проверить правильность работы системы СИ для предполагаемого применения.

Параметры, подлежащие оценке и критерии приемлемости, применяемые во время квалификационных испытаний и испытаний на пригодность системы, должны быть обоснованы и зависеть от метода СИ и цели анализа. Параметры, которые могут быть проверены, описаны ниже.

#### 3-2-1. Настройка компонентов CIS

В схематической установке типичный CIS будет состоять из компонентов, включая источник излучения, оптические устройства, держатель образца, детектор и программное обеспечение.

Система и ее отдельные компоненты должны соответствовать всем ожидаемым требованиям.

##### 3-2-1-1. Источники, оптика и детекторы

Интенсивность источника контролируется как часть проверки установки. В частности, интенсивность источника должна проверяться до начала процедуры калибровки или новой серии измерений образца. Оптический путь, конфокальность, точность длины волны и пропускная способность в любой точке  $x$ - $y$  (пиксель) должны соответствовать спецификациям.

Выравнивание оптики, образца и детекторов соответствует требованиям измерения с точки зрения расстояний, углов и поляризации. Это выравнивание может меняться в зависимости от температуры. В частности, освещение образца или областей интереса должны быть как можно более однородным и воспроизводимым.

Вредительские или неблагоприятные воздействия, например, рассеяние, фон, шум, плохие пиксели, космические лучи и флуоресцентные лампы в лаборатории, а

также побочные эффекты, такие как флуоресценция образца, должны контролироваться. Рассеянный свет, призрачные линии и призрачные изображения могут быть вызваны отражениями от несовершенных элементов поверхности. Они представляют собой вредительский свет, с которым нужно иметь дело.

#### 3-2-1-2. Многоволновые и многоспектральные системы

Многоволновые системы должны быть испытаны на длинах волн, распределенных по шкале длин волн, с использованием пиков выбранного стандартного образца с хорошими сигнал/шум свойствами.

Многоспектральные системы должны быть проверены для всех задействованных источников сигнала.

#### 3-2-1-3. Картирование

Если изображения размещены более чем одним прибором, они должны быть проверены в шкале  $x$ - $y$ .

#### 3-2-1-4. Увеличение

В случае, когда CIS допускает различные увеличения, уровень оптического или электронного увеличений должен быть оптимизирован. Если увеличение недостаточно для разрешения соответствующих признаков, значение изображения может быть уменьшено; если же увеличение устанавливается выше, чем требуется, то поле зрения уменьшается.

#### 3-2-2. Калибровка

Целью калибровки является преобразование записанного сигнала в данные, пригодные для анализа, интерпретации или сравнения с стандартными данными.

Базовая калибровка приборов систем визуализации состоит из калибровки по осям  $x$  и  $y$  по длине волны и интенсивности.

##### 3-2-2-1. Спектральная ось

Оптимальная точность волнового числа является критической и должна быть достигнута на том же уровне, что и для стандартного спектрометра. Калибровка спектральной оси присваивает значения длины волны и интенсивности каждому отображенному пикселю поверхности образца. Чтобы определить эти отношения, можно использовать хорошо охарактеризованные источники света или стандартные материалы. Калибровка должна выполняться с использованием стандартных и сертифицированных/нормализованных внутренних или внешних стандартов, предоставленных поставщиком или третьей стороной. Технологии и условия окружающей среды являются другими критическими точками.

##### 3-2-2-2. Пространственные оси

Калибровка пространственной оси оказывает влияние на фактическое поле обзора CIS и площадь отображенной поверхности, то есть местоположение пикселей. Калибровка исправляет деформации на пространственной оси, например, вызванные оптикой. Например, положение пикселя может сопровождаться изменением спектрального разрешения от центра к границам детектора. Кроме того, может происходить смещение сигналов от соседних пикселей. Обе ошибки изменяют внешний вид пиксельных спектров и могут снизить точность последующего анализа данных. При невозможности определить положение отображаемых пикселей на поверхности детектора из рисунка на поверхности мишени, для приложения можно использовать или разработать специальную тестовую мишень.

Пространственное разрешение в обоих  $x$  и  $y$  направлениях также ограничено, например, размером изобра-

жения и размером шага подвижного стола или конвейерной ленты.

#### 3-2-2-3. Метод

Соответствующая обработка данных и моделирование необходимы для предоставления информации о свойстве, которое коррелируется с наблюдаемыми признаками на изображениях. Калибровка, связанная с аналитической целью, требует, например, идентификации и оценки характерной идентичности или морфологических признаков образца.

### 3-3. ОБРАБОТКА ИЗОБРАЖЕНИЙ

Обработка означает, что изображение обрабатывается для отображения и последующей оценки характеристик. Для визуализации требуются шаги по улучшению изображения для анализа, например, управлять яркостью и контрастностью, уменьшать шум, резкость краев и границ, удалять нежелательные признаки и т. д. Это улучшение позволяет распознавать признаки, т. е. отделять их и отделять от фона.

Химические изображения обычно обрабатываются хемометрическим моделированием для качественных или количественных целей (см. Общий раздел 5.21. *Хемометрические методы, основанные на обработке аналитических данных*).

#### 3-3-1. Спектральный отбор

Контраст изображения строится на конкретных сигналах компонентов на поверхности образца и выводится из спектроскопических данных, таких как интенсивность пика, положение пика, изменения базовой линии (различия рассеяния) или значения, рассчитанные с помощью многомерного анализа.

#### 3-3-2. Предварительная обработка изображения

Метод анализа данных для наборов данных визуализации, как правило, начинается одними и теми же этапами, что и для одной точки спектроскопии. Предварительная обработка используется для разделения химических и физических воздействий, если только анализ основан на физических эффектах (например, различия рассеяния, рассматриваемые как базовые отклонения). На собранные данные обычно влияют шум или инструментальные искажения, и предварительная обработка часто применяется для улучшения качества изображения.

Также может возникнуть необходимость в удалении неуместных неподходящих источников вариаций, таких как пики или полосы космических лучей из-за конфигурации детектора. Общие операции предварительной обработки для спектров: базовая коррекция, производные, деривативы, сглаживание, вейвлет-фильтрация, стандартное нормальное изменение (SNV), мультипликативная коррекция рассеяния (MSC), нормализация, усечение и преобразование Фурье. Необходимо убедиться, что предварительная обработка не вызывает артефактов.

### 3-4. АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Расположение пикселей в изображении образца представляет собой карту распределения химических или физических свойств или признаков. В зависимости от цели анализа, данные могут быть изучены на предмет спектральных признаков, пространственных признаков и их комбинации. Изучение куба данных может быть выполнено прямым способом, как для обычной спектроскопии (например, путем анализа высоты пиков или соотношений площадей), или с помощью методов,



включающих обработку изображений, многомерный анализ данных и т. д.

#### 3-4-1. Визуальное исследование

Перед началом усовершенствования, исследования и оценки, пользователем проводится тщательный осмотр изображения, отображаемого на экране. Изображения могут быть проанализированы на наличие признаков на поверхности образца, таких как местоположение, распределение, размер и форма доменов, идентификация компонентов и т. д. Стандартные инструменты обработки изображений, такие как морфологическая фильтрация и статистика частиц, могут применяться непосредственно для образцов, которые являются существенно гетерогенными.

Для химического изображения как спектральный, так и пространственный анализ могут быть одинаково важны, и также некоторые этапы химического анализа изображения. Спектральный и пространственный анализ часто носят итеративный характер. На практике используемые методы зависят от того, является ли спектральная информация или пространственная информация более интересной. Цель состоит в том, чтобы уменьшить размерность данных и извлечь как можно больше признаков. Неконтролируемый многомерный анализ, такой как анализ главных компонентов (PCA), может применяться до извлечения признаков для описания информации, содержащейся в изображении. Предварительная сегментация изображений PCA может использоваться для облегчения идентификации областей интереса в изображении для дальнейшей обработки. Если ингредиенты смеси известны и доступны для стандартных измерений, соответствующие данные используются для уменьшения количества спектральных слоев в гиперкубе до нескольких химически или физически значимых слоев с помощью контролируемых методов регрессии, например, метод наименьших квадратов с переменным разрешением на основе многомерных кривых (MCR-ALS), независимый компонентный анализ (ICA) и регрессия частичных наименьших квадратов (PLS).

#### 3-4-2. Выделение признаков

Выделение химических или морфологических признаков образцов включает в себя проверенные методы для уменьшения размеров. Он концентрирует дальнейшую обработку изображений на характеристиках, которые имеют значение для анализа. Например, выбранным признаком может быть количество данного вещества или твердотельная форма взаимодействия. Если образец состоит из компонентов, спектральные характеристики которых хорошо разделены, можно перейти непосредственно к однофакторному методу, основанному на одной длине волны на признак, используя, таким образом, только небольшую часть доступных данных. Однако во многих случаях спектральное перекрытие является значительным, а одномерный подход недостаточным. Извлечение признаков может быть улучшено путем включения большей доли спектральной информации и применения многомерного подхода, такого как кластеризация, классификация, PLS дискриминанта анализ (PLS-DA), линейный дискриминантный анализ (LDA) и т. д.

#### 3-4-3. Количественная определения ингредиентов

Существует несколько способов измерения вариации ингредиентов с использованием методов регрессии. Количественная модель может быть рассчитана с использованием средних спектров или группирования интересующих областей на поверхности образца.

Известная объемная концентрация может использоваться, когда присутствующий ингредиент изменяется в зависимости от используемого аналитического метода. Это может быть выполнено путем пиковой интеграции на одной длине волны или альтернативными хемометрическими методами.

Когда отдельные пиксельные спектры становятся все более смешанными, могут быть использованы хемометрические инструменты, обычно многомерный анализ данных, с аналогичными стратегиями анализа данных, что и для одноточечной спектроскопии.

Например, можно оценить относительное содержание компонентов, используя чистые компонентные спектры в качестве отправной точки. Стандартные спектры, использованные для создания архива, собираются из отдельных образцов чистых компонентов. Эти спектры могут быть измерены с помощью спектрометра без изображения или в виде отдельных изображений чистых компонентов. Присущая вариация в чистых компонентных спектрах при получении через большое количество пикселей обеспечивает дополнительную статистическую устойчивость. Стандартные спектры и неизвестный образец также могут быть измерены одновременно в одном и том же поле зрения для создания одного единого набора данных. Если стандартные спектры чистого компонента могут быть получены непосредственно из изолированной области изображенного образца, нет необходимости приобретать дополнительные стандартные спектры для калибровки. Многофакторная модель может быть разработана либо на основе внешних стандартных спектров, либо на основе спектров из изолированных областей соответствующего изображения.

Как с одновременно, так и по отдельности полученными спектрами чистых компонентов, важно проверить, что они являются репрезентативными для настоящего анализа, например, с помощью остатков регрессии.

#### 3-4-4. Пространственный анализ признаков изображения.

Пространственный анализ изображений может быть выполнен с учетом распределения форм, размеров и местоположений доменов и т. д. Анализ формы и распределения основан на различных численных методах и алгоритмах

Изображения отображают образцы, устанавливая пороговое значение и преобразуя данные в набор цветов или оттенков в соответствии с монохромной или псевдоцветной шкалой интенсивности, чтобы подчеркнуть наличие или пропорцию представляющих интерес аналитов в каждом пикселе. Альтернативно, распределение нескольких аналитов может быть объединено в цветные изображения. Может быть выполнен дальнейший анализ, например, подсчет пикселей, оценка распределения размеров частиц одного и того же химического происхождения и сегментация, которая представляет собой процесс разделения изображения между областями, которые соответствуют интересующим областям поверхности.

#### 3-4-5. Измерительные размеры

Изображения могут использоваться, например, для определения площади, размеров, периметра, пропорций и округлости.

#### 3-4-6. Статистика

Пиксельная статистика может быть выполнена для облегчения дальнейшего анализа изображения. Применение таких методов, как дисперсионный анализ и

(яшкик усами) для размера домена, формы, распределения и расстояний между доменами, позволяет оценить изменчивость в изображении. Эти методы дают сжатое описание отношений между доменами в изображениях с упрощением анализа изображений. Оценки свойств также могут быть получены из этих значений.