**Севофлуран ФС**

**Севофлуран**

**Sevofluranum Вводится впервые**

1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(фторметокси)пропан



|  |  |
| --- | --- |
| C4H3F7O | М. м. 200,05 |

Cодержит не менее 99,97 % и не более 100,0 % севофлурана C4H3F7O в пересчете на безводное вещество.

**Описание.** Прозрачная бесцветная летучая жидкость.

**Растворимость**. Растворима в этаноле 96 %, хлороформе, мало растворим в воде.

**Подлинность**

 *ИК-спектрометрия (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца севофлурана.

**Показатель преломления**. От 1,2745 до 1,2760 (ОФС «Рефрактометрия»).

Прозрачность раствора. Субстанция должна быть прозрачной или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкости»).

Цветность раствора. Субстанция должна быть бесцветной или выдерживать сравнение с В9 (ОФС «Степень окраски жидкостей, метод 2»).

Кислотность или щелочность.

В делительную воронку помещают 20,0 мл субстанции, добавляют 20 мл воды, встряхивают в течение 3 минут, оставляют раствор до разделения слоев. Водный слой переносят в колбу для титрования, добавляют 1-2 капли бромкрезолового пурпурного раствора 0,1%. Окраска раствора должна изменяться при добавлении не более 0,10 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М или 0,6 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М.

 Родственные примеси. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* Диметоксиметан.

*Испытуемый раствор.* В колбу с притертой пробкой помещают 20 мл субстанции, добавляют 5 мкл раствора внутреннего стандарта.

*Раствор сравнения А.* В виалу помещают 2,0 мл этиленхлорида, немедленно закупоривают, добавляют 20 мкл субстанции. Взвешивают. Добавляют 20 мкл раствора внутреннего стандарта. Взвешивают.

*Раствор сравнения Б*. В виалу помещают 20,0 мл этиленхлорида, добавляют 20 мкл субстанции. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора этиленхлоридом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографичсекой системы.* Используют готовый раствор стандартного образца для проверки пригодности, (содержащий примесь А и В).

Примечание.

Примесь А: 1,1,3,3,3-Пентафтор-2-(фторметокси)проп-1-ен, CAS 58109-34-5;

Примесь В: 2-Метокси-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан, CAS 13171-18-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(цианопропил)(фенил) диметилсилоксаном, 3 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:20; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
|

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Температура | колонка | 0-10 мин | 40°С |
|  |  | 10-26мин | 40→200 °С |
|  |  | 26-40 мин | 200°С |
|  | инжектор | 200 °С; |
|  | детектор | 225°С. |

 |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения А, раствор сравнения Б, раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Перед инжектированием растворов сравнения промывка шприца осуществляется этиленхлоридом.

Перед инжектированием испытуемого раствора промывка шприца осуществляется субстанцией.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика используются хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к готовому стандартному образцу для проверки пригодности (содержащий примесь А и В).

*Относительные времена удерживания соединений.* Севофлуран – 1 ( около 6,6 минут); примесь А – около 0,78; примесь В – около 0,83; внутренний стандарт – около 1,35.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 2,0.

Содержание каждой из примесей в субстанции севофлуран в процентах *(Х)* вычисляют по формуле :

$$X=\frac{R₁∙0,859∙0,025}{1,52∙F₁}$$

где

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *0,859* | − | плотность внутреннего стандарта; |
|  | *1,52* | − | плотность севофлурана; |
|  | $$R\_{1}$$ | − | отношение площади пика примеси к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$F₁$$ | − | фактор отклика на хроматограмме раствора сравнения А. |

Фактор отклика $(F₁)$ вычисляют по формуле :

$F\_{1}$*=*$\frac{M\_{1}∙R}{M\_{2}}$

где

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *R* | − | отношение площади пика севофлурана к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения А; |
| $$M\_{1}$$ | − | масса внутреннего стандарта в растворе сравнения А, мг; |
| $$M\_{2}$$ | − | масса субстанции в растворе сравнения А, мг. |

*Допустимое содержание примесей.*

- примесь А – не более 0,0025 %;

- примесь В – не более 0,01 %;

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,01%;

- сумма примесей – не более 0,03 %.

Не учитывают пики на хроматограмме раствора сравнения Б, площадь которых составляет менее 0,0005 %.

Нелетучий остаток. Не более 0,01 %. Около 10,0 мл (точная навеска) субстанции выпаривают на водяной бане досуха. Остаток не должен превышать 1,0 мг.

Вода. Не более 0,1 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 10,0 мл (точная навеска) субстанции.

Фториды. Не более 0,0002 %. Определение проводят методом потенциометрии.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 110 г натрия хлорида 1,0 г натрия цитрата, 700 мл воды. К полученному раствору добавляют 150 г натрия гидроксида. Охлаждают до комнатной температуры и осторожно при перемешивании добавляют 450 мл уксусной кислоты ледяной. Раствор охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 600 мл 2-пропанола, и доводят объём раствора водой до метки. рН раствора должен составлять 5,0-5,5.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 221 мг (точная навеска) предварительно высушенного при 150 °С в течение 4 часов натрия фторида, добавляют 20 мл воды. К полученному раствору добавляют 1,0 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М, доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл стандартный раствор А и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор Г.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мл стандартный раствор Б и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор Д.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мл стандартный раствор В и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают 50 мл субстанции, добавляют 50 мл воды, встряхивают в течение 3 минут. Раствор оставляют до разделения слоев жидкостей. Водный слой отделяют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мл водного слоя раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мл воды и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Методика.* Электрод соединяют с рН-метром и устанавливают прибор на измерения в мВ. В мерные колбы вместимостью 50 мл помещают по 25 мл стандартного раствора Б, стандартного раствора В, стандартного раствора Г, стандартного раствора Д, доводят объём растворов буферным раствором до метки. Каждый раствор переносят в химический стакан вместимостью 100 мл и помещают магнитную мешалку, покрытую тефлоном, и измерительный электрод.

Строят график зависимости показаний вольтометра от концентрации фторид-ионов в калибровочных растворах.

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ГХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание севофлурана C4H3F7O в субстанции в процентах (*X*) определяют расчетным методом:

$$X=100-Σр$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$Σр$$ | – | Сумма примесей, %. |

**Хранение.** В сухом, защищенном от света месте.