**Пропофол ФС**

**Пропофол**

**Propofolum Вводится впервые**

2,6-Бис(пропан-2-ил)фенол



|  |  |
| --- | --- |
| C12H18O | М.м. 178,27 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % пропофола C12H18O в пересчёте на свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Бесцветная или светло-желтая прозрачная жидкость.

**Растворимость.** Очень мало растворим в воде, смешивается с гексаном и метанолом.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой пленки, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца пропофола.

**Плотность**. От 0,93 до 0,97 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**Показатель преломления.** От 1,5125 до 1,5145 (ОФС «Рефрактометрия»).

**Родственные примеси**

***1. ВЭЖХ.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза.* Этанол—ацетонитрил—гексан 1,0:7,5:990.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,00 г  субстанции, растворяют в гексане и доводят объём растворам этим же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 1 мл помещают 0,1 мл стандартного образца пропофола для идентификации примесей, содержащего примеси Е и G, и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора гексаном до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мкл субстанции и 15 мкл стандартного образца примеси J, растворяют в гексане и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 2,4-бис(пропан-2-ил)фенол, CAS 2934-05-6.

Примесь B: 2-(пропан-2-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)фенол, CAS 74926-89-9.

Примесь C: 2-(пропан-2-ил)фенол, CAS 88-69-7.

Примесь D: 2,5-бис(пропан-2-ил)фенол, CAS 35946-91-9.

Примесь Е: 2,2',4,4'-тетракис(пропан-2-ил)[1,1'-бифенил]-4,4'-диол, CAS 2416-95-7.

Примесь F: 3-(пропан-2-ил)фенол, CAS 618-45-1.

Примесь G: 1,3-бис(пропан-2-ил)-2-(пропан-2-илокси)бензол, CAS 141214-18-8.

Примесь Н: 4-(пропан-2-ил)фенол, CAS 99-89-8.

Примесь I: 1,1'-Оксидибензол, CAS 101-84-8.

Примесь N: 4-гидрокси-3,5-бис(пропан-2-ил)бензойная кислота, CAS 13423-73-9.

Примесь P: (пропан-2-ил)[4-гидрокси-3,5-бис(пропан-2-ил)бензоат], CAS 2095678-97-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 20,0 × 0,46 см силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей G и E используется хроматограмма раствора сравнения А.

*Относительное время удерживания соединений.* Пропофол – 1 (около 3 мин); примесь G – около 0,5; примесь I – около 0,6; примесь В – около 0,7; примесь N – около 2,3; примесь D – около 2,5; примесь Р – около 2,9; примесь А – около 3,0; примесь С – около 3,4; примесь Е – около 4,0; примесь F – около 5,8; примесь Н – около 6,4.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками примеси J и пропофола должно быть не менее 4,0;

*- фактор асимметрии пика (AS)* пропофола должен быть не более 1,5.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь Е – 0,25; примесь G – 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси G не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси Е не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,01 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,05 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %).

Не учитывают пики (кроме пика примеси Е), площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,03 %).

***2. ГХ.*** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 40,0 мг субстанции, растворяют в дихлорметане и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора дихлорметаном до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора дихлорметаном до метки.

*Раствор стандартного образца* *примеси J.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мкл стандартного образца примеси J (соответствует 5 мг) и доводят объём раствора дихлорметаном до метки. В мерную колбу 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора дихлорметаном до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 1 мл помещают 4 мг стандартного образца пропофола, растворяют в растворе стандартного образца примеси J и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Примечание

Примесь J: 2,6-бис(пропан-2-ил)циклогекса-2,5-диен-1,4-дион, CAS 1988-11-0;

Примесь K: 1-(пропан-2-ил)-2-(пропан-2-илокси)бензол, CAS 14366-59-7.

Примесь L: 2,2-диметил-4-(пропан-2-ил)-2H-1,3-бензодиоксол, CAS 201166-22-5

Примесь О: 2-(пропан-2-ил)-6-пропилфенол, CAS 74663-48-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксана, 1,8 мкм; | | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | | |
| Газ-носитель | гелий; | | |
| Деление потока | 1:5; | | |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; | | |
| Объём пробы | 1 мкл; | | |
| Температура |  | Время, мин | Температура, °C |
| колонка | 0 – 3 | 80 |
|  | 3 – 25 | 80 → 210 |
|  | 25 – 40 | 210 |
| инжектор | – | 100 |
| детектор | – | 270 |
| Время хроматографирования | 6 мин. | | |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Пропофол – 1 (около 25 мин); примесь К – около 0,76; примесь L – около 0,81; примесь J – около 1,03; примесь O – около 1,05.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками пропофола и примеси J должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой из примесей J, K, L и O не должна превышать 0,5 площади пика пропофола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции. Для приготовления эталонного раствора к 3 мл стандартного раствора свинец-иона 10 мкг/мл прибавляют 7 мл воды.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,3 ЕЭ на 1 мг пропофола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»), в условиях испытания «Родственные примеси. ВЭЖХ» со следующими уточнениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,24 г (точная навеска) субстанции, растворяют в гексане и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пропофола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,24 г (точная навеска) стандартного образца пропофола, растворяют в гексане и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца пропофола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца пропофола *относительное стандартное отклонение* площади пика пропофола должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание пропофола C12H18O в субстанции в процентах (*Х*) в пересчете на свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика пропофола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика пропофола на хроматограмме раствора стандартного образца пропофола; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца пропофола, мг; |
|  | *W* | – | содержание остаточных органических растворителей, %. |
|  | *P* | – | содержание пропофола в стандартном образце пропофола, %. |

**Хранение.** В защищенном от света месте под инертным газом.