|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пропофол, эмульсия для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Пропофол, эмульсия для внутривенного введения** |  |  |
| **Propofoli emulsum pro injectione intravenosa**  |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат пропофол, эмульсия для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Эмульсии», ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества пропофола C12H18O.

**Описание**. Молочно-белая или молочно-белая с желтоватым оттенком гомогенная эмульсия со слабым характерным запахом.

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца пропофола, в области длин волн от 200 до 450 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём эмульсии, соответствующий 10 мг пропофола и доводят объём раствора изопропиловым спиртом до метки.

*Раствор стандартного образца пропофола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца пропофола, растворяют в изопропиловом спирте и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* Изопропиловый спирт.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика пропофола на хроматограмме раствора стандартного образца пропофола (раздел «Количественное определение»).

**pH.** От 6,0 до 8,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

Плотность. От 0,900 до 1,100 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

Механические включения

*Видимые.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые.* В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Размер частиц и их распределение. Размер частиц не более 5 мкм. Не более 5000 капель размером более 2мкм.

Для испытания препарат разводят натрием хлоридом раствором 0,9% до ожидаемой концентрации пропофола 0,01%. (ОФС «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света»).

Родственные примеси

*1. Свободные жирные кислоты.* Не более 7 ммоль/л. Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

*Испытуемый раствор*. Объём эмульсии, соответствующий около 100 мг пропофола помещают в химический стакан вместимостью 100 мл, прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты 0,05 М и доводят объём раствора смесью спирт 96 %—вода 45:20 до 60 мл.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают около 142,3 мг стеариновой кислоты, растворяют в этаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В химический стакан вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты 0,05 М и доводят объём раствора смесью спирт 96 %—вода 45:20 до 60 мл.

Титруют контрольный раствор и испытуемый раствор 0,05 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Поправочное значение (*K*) рассчитывают по формуле:

$$K=\frac{C\_{T}∙V\_{1}}{V\_{0}}-C\_{1}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *CT* | − | концентрация титранта, ммоль/л; |
|  | *V1* | − | объем титранта, израсходованный между первым и вторым перегибом на кривой титрования, мл; |
|  | *V0* | **–** | объем контрольного раствора, взятый для анализа, мл; |
|  | *C1* | – | концентрация стеариновой кислоты в контрольном растворе, ммоль/л. |

Содержание свободных жирных кислот в препарате в ммоль/л (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C\_{T}∙V\_{1}}{V\_{0}}-K$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *CT* | − | концентрация титранта, ммоль/л; |
|  | *V1* | − | объем титранта, израсходованный между первым и вторым перегибом на кривой титрования, мл; |
|  | *V0* | **–** | объем испытуемого раствора, взятый для анализа, мл; |
|  | *K* | – | поправочное значение, ммоль/л. |

*2. Другие примеси.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—вода 4:6.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 68 мл воды и доводят объём раствора изопропиловым спиртом до метки.

*Испытуемый раствор.* Объём эмульсии, соответствующий около 40 мг (точная навеска) пропофола интенсивно встряхивают. Помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в изопропиловом спирте и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е.* В мерную колбу, вместимостью 50 мл, помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси Е пропофола, растворяют в 20 мл растворителя и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси J.* В мерную колбу, вместимостью 50 мл, помещают около 4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси Е пропофола, растворяют в 20 мл растворителя и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца примеси Е, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси J, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 80 мг (точная навеска) стандартного образца пропофола, 2,0 мл раствора стандартного образца примеси Е, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси J, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Примечание.

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

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

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы используется для идентификации пиков примесей Е и J.

*Относительное время удерживания соединений*. Пропофол – 1 (около 10 мин); примесь J – около 0,8; примесь Е – около 2,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение* (*RS*) между пиками пропофола и примеси J должно быть не менее 2,5;

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика пропофола должно быть не более 2 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику пропофола, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей Е и J в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙F}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙ 100}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца каждой из примесей, мг; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, мл; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание каждой из примесей в стандартных образцах каждой соответствующей примеси, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пропофола в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь E – не более 0,5 %;

- примесь J – не более 0,5 %.

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,05 мг пропофола в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % для инъекций на мышь. Срок наблюдения 48ч.

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

Стерильность. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Однородность дозирования .** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца* *пропофола.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 8 мг (точная навеска) стандартного образца пропофола, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца пропофола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца пропофола:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика пропофола должно быть не более 2 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику пропофола, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание пропофола C12H18O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙10∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика пропофола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика пропофола на хроматограмме раствора стандартного образца пропофола; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца пропофола, мг; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание пропофола в стандартном образце пропофола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пропофола в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте в атмосфере инертного газа.