**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Определение этиленоксида ОФС**

**и диоксана Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на метод определения примесей этиленоксида и диоксана в фармацевтических субстанциях, растворимых в воде и диметилацетамиде. Для субстанций, нерастворимых или недостаточно растворимых в этих растворителях, приготовление испытуемого раствора и условия паровой фазы задаются в соответствующей фармакопейной статье.

Определение проводят методом ГХ (парофазный анализ), ОФС «Газовая хроматография»).

***Пробоподготовка***

***1. Для субстанций, растворимых или смешиваемых с водой***

*Испытуемый раствор.* Около 1 г (точная навеска) испытуемой субстанции помещают во флакон для парофазного анализа и прибавляют 1,0 мл воды. Флакон закрывают и перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают 45 мин при 70 °С.

*Раствор сравнения А.* Около 1 г (точная навеска) испытуемой субстанции помещают во флакон для парофазного анализа, прибавляют 0,5 мл диоксана раствора 0,002 % и 0,5 мл этиленоксида раствора 0,0002 %. Флакон закрывают и перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают 45 мин при 70 °С.

*Раствор сравнения Б.* Помещают 0,5 мл этиленоксида раствора 0,0002 % во флакон для парофазного анализа, прибавляют 0,1 мл свежеприготовленного раствора ацетальдегида 10 мг/л и 0,1 мл диоксана раствора 0,01 %. Флакон закрывают и смесь перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают 45 мин при 70 °С.

***2. Для субстанций, растворимых или смешиваемых с диметилацетамидом***

*Испытуемый раствор.* Около 1 г (точная навеска) испытуемой субстанции помещают во флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл и прибавляют 0,2 мл воды и 1,0 мл диметилацетамида. Флакон закрывают и перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают 45 мин при 90 °С.

*Раствор сравнения А.* Около 1 г (точная навеска) испытуемой субстанции помещают во флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл, прибавляют 0,1 мл диоксана раствора 0,01 %, 0,1 мл этиленоксида раствора 0,001 % и 1,0 мл диметилацетамида. Флакон закрывают и перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают 45 мин при 90 °С.

*Раствор сравнения Б.* Во флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл помещают 0,1 мл этиленоксида раствора 0,001 %, прибавляют 0,1 мл свежеприготовленного раствора ацетальдегида 10 мкг/мл и 0,1 мл диоксана раствора 0,01 %. Флакон закрывают и перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают 45 мин при 70 °С.

***Методика***

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | Стеклянная или кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана*,* 1,0 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии или азот для хроматографии; |
| Деление потока | 1:20; |
| Линейная скорость | 20 см/с; |
| Объём пробы | например, 1 мл газовой фазы; |
| Температура уравновешивания  | 70 °С (90 °С для растворов в диметилацетамиде; |
| Время уравновешивания | 45 мин; |
| Температура переходной линии | 75 °С (150 °С для растворов в диметилацетамиде); |
| Время подачи газа-носителя во флакон с пробой | 1 мин; |
| Время ввода газовой пробы | 12 с. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °С |
| Колонка | 0–5 | 50 |
|  | 5–31 | 50→180 |
|  | 31–32,5 | 180→230 |
|  | 32,5–37,5 | 230 |
| Инжектор |  | 150 |
| Детектор |  | 250 |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *разрешение (RS)* между пиками ацетальдегида и этиленоксида должно быть не менее 2,0;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пиков этиленоксида и диоксана должно быть не менее 5.

***Верификация прецизионности***

Вычисляют разность площадей пиков этиленоксида между хроматограммами раствора сравнения А и испытуемого раствора, а также разность площадей пиков диоксана между хроматограммами раствора сравнения А и испытуемого раствора. Относительное стандартное отклонение полученных значений должно быть не более 15 % как для этиленоксида, так и для диоксана (по 3 определения). Учитывают различия в навесках, взятых для приготовления испытуемого раствора и раствора сравнения А при их отличии от 1,0 г более чем на 0,5 %.

***Обработка результатов***

Содержание этиленоксида в субстанции в ppm (*Х*эо) вычисляют по формуле:

$$X\_{эо}=\frac{S\_{1}∙m\_{ЭО}}{\left(S\_{0}∙a\_{1}\right)-(S\_{1}∙a\_{0})} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика этиленоксида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика этиленоксида на хроматограмме раствора сравнения А; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, взятой для приготовления испытуемого раствора, г; |
|  | *a*0 | − | навеска субстанции, взятой для приготовления раствора сравнения А, г; |
|  | *mЭО* | − | количество этиленоксида в растворе сравнения А, мкг. |

Содержание диоксана в субстанции в ppm (*Х*д) вычисляют по формуле:

$$X\_{д}=\frac{S\_{1}∙m\_{Д}}{\left(S\_{0}∙a\_{1}\right)-(S∙a\_{0})} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика диоксана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика диоксана на хроматограмме раствора сравнения А; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, взятой для приготовления испытуемого раствора, г; |
|  | *a*0 | − | навеска субстанции, взятой для приготовления раствора сравнения А, г; |
|  | *m*Д | − | количество диоксана в растворе сравнения А, мкг. |