МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изофлуран, жидкость для ингаляций** |  | **ФС** |
| **Изофлуран, жидкость для ингаляций** |  |  |
| **Isoflurani liquor pro inhalationibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат изофлуран, жидкость для ингаляций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 99,97 % и не более 100,0 % от заявленного количества изофлурана C3H2ClF5O.

**Описание.** Прозрачная бесцветная летучая жидкость.

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

**Температура кипения.** От 47 до 50 °С (ОФС «Температурные пределы перегонки и точка кипения»).

**Показатель преломления.** От 1,2990 до 1,3005 (ОФС «Рефрактометрия»).

Кислотность или щёлочность. В делительную воронку помещают 20,0 мл препарата, прибавляют 20 мл воды, встряхивают в течение 3 мин и оставляют раствор до разделения слоев. Водный слой переносят в колбу для титрования, прибавляют 0,2 мл бромкрезолового пурпурного раствора 0,05 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной или 0,6 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

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

*Испытуемый раствор.* Используют препарат без разведения.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 80 мл этанола, прибавляют 1,0 мл препарата, 1,0 мл ацетона и доводят объём раствора этанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем макрогола 20000, 0,2 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:25; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Температура | колонка | 35 °С |  | |  | инжектор | 150 °С; | | |  | детектор | 250 °С; | | | Время хроматографирования | до выхода пика этанола в раствора сравнения. | | | | |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Изофлуран – 1 (около 3,8 мин); ацетон – около 0,75.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками ацетона и изофлурана должно быть не менее 5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика изофлурана должно быть не более 15,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика ацетона не должна превышать площадь пика ацетона на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,01 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика изофлурана на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,01 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика изофлурана на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,03 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика изофлурана на хроматограмме стандартного раствора (менее 0,001 %).

Нелетучий остаток. Не более 0,02 %. Выпаривают 10,0 мл препарата досуха в потоке холодного воздуха и высушивают остаток при температуре 50 °С в течение 2 ч. Масса остатка не должна превышать 2,0 мг.

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

Фториды. Не более 0,001 %. Определение проводят методом потенциометрически, используя фторид-селективный индикаторный электрод и хлорсеребряный электрод сравнения (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

*Стандартный раствор фтора 10 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,442 г, предварительно высушенного при температуре 300º в течение 12 ч, натрия фторида и доводят объём раствора водой до метки. Непосредственно перед использованием, в мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор фтора 1 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл стандартного раствора фтора 10 мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В делительную воронку помещают 10 мл препарата, прибавляют 10 мл смеси аммиака раствор 2М—вода 30:70, осторожно встряхивают в течение 1 мин. Раствор оставляют до разделения слоёв жидкостей. Верхний слой отделяют. Процедуру повторяют два раза. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объединенные верхние слои, доводят значение рН раствором хлористоводородной кислоты разведенной 7,3%, добавляют 5 мл стандартного раствора фтора 1мкг/мл и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мл полученного раствора, добавляют 20 мл буферного раствора для регулирования ионной силы и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В пять мерных колб вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл, 4,0 мл, 3,0 мл, 2,0 мл и 10 мл стандартного раствора фтора 10 мкг/мл, добавляют 20мл буферного раствора для регулирования ионной силы и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют разность потенциалов с использованием 20 мл каждого раствора. Строят калибровочный график зависимости разности потенциалов от концентрации фторида. Определяют параметры линейной регрессии (ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента»).

Содержание фторида в субстанции в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | С | – | концентрация фторида в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | ρ | – | плотность изофлурана, г/мл. |

Хлориды. Не более 0,001 %. Определение проводят методом титриметрии.

*0,002 М раствор серебра нитрата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 20 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и доводят объём раствора 2-пропанолом до метки.

К 10 мл препарата прибавляют 60 мл 2-пропанола, 0,2 мл азотной кислоты разведённой 16 %, перемешивают до растворения и титруют 0,002 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). На титрование должно израсходоваться не более 2,11 мл 0,002 М раствора серебра нитрата.

Объем содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

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

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание изофлурана C3H2ClF5O в препарате в процентах (*X*) определяют расчётным методом:

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

Хранение. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».