**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этиленоксид и диоксан** |  | **ОФС.1.2.2.2.0024** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Метод определения этиленоксида и диоксана основан на использовании газовой хроматографии (ОФС «Газовая хроматография», парофазный анализ).

Испытание применяют для количественного 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 определения методом парофазной газовой хроматографии указывают в соответствующей фармакопейной статье.

**Пробоподготовка**

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

*Испытуемый раствор.* Помещают 1,0 г (точная навеска) испытуемого образца во флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл и прибавляют 1,0 мл воды. Флакон закрывают и перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

*Раствор сравнения А.* Помещают 1,0 г (точная навеска) испытуемого образца во флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл (в зависимости от условий проведения испытания могут применяться флаконы другого объёма), 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 при температуре 70 °С в течение 45 мин.

*Раствор сравнения Б (эталонный раствор).* 0,5 мл этиленоксида раствора 0,0002 % помещают во флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл, прибавляют 0,1 мл свежеприготовленного раствора ацетальдегида 10 мг/л и 0,1 мл диоксана раствора 0,01 %. Флакон закрывают и перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

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

*Испытуемый раствор.* Помещают 1,0 г (точная навеска) испытуемого образца 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 при температуре 90 °С в течение 45 мин.

*Раствор сравнения А.* Помещают 1,0 г (точная навеска) испытуемого образца 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 при температуре 90 °С в течение 45 мин.

*Раствор сравнения Б (эталонный раствор).* 0,1 мл этиленоксида раствора 0,001 % помещают во флакон для парофазного анализа вместимостью 10 мл, прибавляют 0,1 мл свежеприготовленного раствора ацетальдегида 10 мг/л и 0,1 мл диоксана раствора 0,01 %. Флакон закрывают и перемешивают до получения гомогенного раствора. Выдерживают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

**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 | как указано в фармакопейной статье; |
| 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. |

Температура

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 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 по 1 мл газовой фазы испытуемого раствора и по 1 мл газовой фазы растворов сравнения А и Б. Для каждой пробы получают по три хроматограммы.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б (эталонного раствора):

- *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.

**Проверка точности**

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.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- *относительное стандартное отклонение*, рассчитанное для трёх полученных значений площади пика этиленоксида, должно быть не более 15 %;

- *относительное стандартное отклонение*, рассчитанное для трёх полученных значений площади пика диоксана, должно быть не более 15 %.

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; |
|  | $$m\_{ЭО}$$ | − | количество этиленоксида, прибавляемое к раствору 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, прибавляемое к раствору сравнения А, мкг. |