МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Галотан** |  | **ФС.2.1.0079** |
| **Галотан** |  |  |
| **Halothanum** |  | **Взамен ФС.2.1.0079.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C2HBrClF3 | М.м. 197,38 |
| [151-67-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-2-Бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан.

СВОЙСТВА

**Описание**. Прозрачная, бесцветная, тяжёлая, подвижная, негорючая, легко летучая жидкость с характерным запахом.

\*Не воспламеняется. Содержит 0,01 % (м/м) тимола, добавляемого в качестве стабилизатора.

**Растворимость**. Смешивается с этанолом, эфиром и с летучими и нелетучими маслами, мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2. Качественная реакция.* Нагревают 0,5 мл субстанции с 50 мг расплавленного металлического натрия, охлаждают, осторожно прибавляют 2 мл воды, раствор фильтруют и к фильтрату прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл смеси, состоящей из равных объёмов свежеприготовленного раствора ализарина S и цирконила нитрата раствора 0,1 %; красный цвет раствора должен перейти в светло-жёлтый.

*3. Качественная реакция.* К 5 мл субстанции прибавляют 5 мл серной кислоты концентрированной; субстанция должна находиться в нижнем слое (отличие от хлороформа и трихлорэтилена).

ИСПЫТАНИЯ

**Плотность**. От 1,865 до 1,877 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**Показатель преломления**. От 1,3695 до 1,3705 (ОФС «Показатель преломления (индекс рефракции)»).

**Температура перегонки**. Субстанция должна полностью перегоняться при температуре 49–51 °С (ОФС «Температурные пределы перегонки и точка кипения»). При этом в пределах 1 °С должно отгоняться не менее 95 % (о/о).

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

*Испытуемый раствор.* Субстанция галотана.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл фармакопейного стандартного образца примеси F (1,1,2-трифтор-1,2,2-трихлорэтана [76-13-1]), доводят объём раствора испытуемым раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора испытуемым раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В качестве раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используют раствор сравнения.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | диатомит силанизированный для газовой хроматографии 2,75 м × 5 мм, первые 1,8 м которого пропитаны 30 % (м/м) макроголом 400, а оставшаяся часть – 30 % динонилфталатом; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот для хроматографии; |
| Линейная скорость | 30 мл/мин; |
| Объём пробы | 5,0 мкл; |
| Температура | Колонка | 50 °С; |
|  | Инжектор | 50 °С; |
|  | Детектор | 250 °С. |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения *разрешение (R)* между пиками галотана и примеси F должно быть не менее 2.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать площадь пика примеси F на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,005 %).

**Тимол**. От 0,008 до 0,012 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта*.Вмерную колбу вместимостью100 млпомещают0,10 г левоментола или ментола рацемического, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* К 20,0 мл субстанции прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта.

*Раствор сравнения.* В мерную колбувместимостью 100 мл помещают 20,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца тимола, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 15 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана, 1,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот для газовой хроматографии; |
| Линейная скорость | 15 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
|

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Температура | Колонка | 150 °С; |
|  | Инжектор | 170 °С; |
|  | Детектор | 200 °С. |

 |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (R)* между пиками тимола и ментола должно быть не менее 2,0.

Содержание тимола в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙S\_{i0}∙a\_{0}∙25∙20∙P}{S\_{0}∙S\_{i1}∙V\_{1}∙100∙25∙ρ},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика тимола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тимола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *Si1* | **–** | площадь пика ментола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Si0* | **–** | площадь пика ментола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | − | объём субстанции, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца тимола, г; |
|  | *P* | − | содержание тимола в фармакопейном стандартном образце тимола, %; |
|  | *ρ* | **–** | плотность препарата, г/см3. |

**Кислотность или щёлочность**. Встряхивают 20 мл субстанции в течение 3 мин с 20 мл свежепрокипячённой и охлаждённой воды. На нейтрализацию водного слоя должно расходоваться не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,6 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,2 мл бромкрезолового пурпурного раствор 0,04 %).

**Хлориды и бромиды**. Встряхивают 10 мл субстанции с 20 мл воды в течение 3 мин и оставляют до полного разделения слоёв жидкостей.

К 5 мл водного слоя прибавляют 5 мл воды, 0,05 мл азотной кислоты и 0,25 мл раствора серебра нитрата 2 %; не должна появляться опалесценция.

**Свободные хлор и бром**. К 10 мл этого же водного слоя прибавляют 1 мл бесцветного раствора калия йодида 10 % и 0,1 мл раствора крахмала 0,1 %; не должно появляться синее окрашивание.

**Нелетучий остаток**. Не более 0,002 %. Выпаривают 50 мл субстанции на водяной бане досуха. Сухой остаток после высушивания при 100–105 °С в течение 2 ч не должен превышать 1 мг*.*

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.