**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Азота закись, газ сжатый** |  | **ФС.2.2.0051** |
| **Динитрогена оксид, газ сжатый** |  |  |
| **Nitrogenii oxydulati gasum compressum** |  | **Взамен ФС 42-2926-99** |

|  |
| --- |
|  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат азота закись, газ сжатый для медицинского применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Газы медицинские» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 98,0 % о/о динитрогена оксида при отборе проб при температуре 15 °С.

Отбор проб. Отбор проб для испытаний производят из баллона, находящегося в вертикальном положении по достижении баллоном температуры помещения, в котором производится анализ.

Проб**у** азота закиси из баллона отбирают в прибор для анализа или в пробоотборник специальной конструкции, предназначенный для отбора газов, при помощи редуктора или вентиля тонкой регулировки и соединительной трубки от точки отбора пробы до прибора или пробоотборника. Соединительную трубку и пробоотборник продувают не менее чем 10-кратным объёмом испытуемого образца.

Определение углерода монооксида и углерода диоксида проводят из первой порции газа, выпущенной из баллона. Для поглощения определяемых компонентов из испытуемого газа используют поглотительные сосуды (рис. 1), склянки для промывания проб газа (рис. 2) или установку для отбора проб газа (рис. 3).

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| Рисунок 1 – Поглотительный сосуд | Рисунок 2 – Склянка для промывания газов |



Рисунок 3 – Схема установки для отбора проб газа

из пробоотборного баллона

1 – регулирующий игольчатый вентиль; 2 – увлажнитель газа (сосуд с водой дистиллированной); 3 – устройство заполненное раствором хрома(VI) оксида;

4 – реометр; 5, 6 – абсорберы для поглощения азота диоксида; 7 – термометр.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветный газ без запаха или со слабым характерным запахом. Не воспламеняется, поддерживает горение.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ГХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого образца должно соответствовать времени удерживания пика азота закиси на хроматограмме стандартного образца азота закиси (раздел «Количественное определение», метод 1).

*2. Качественная реакция.* Тлеющая лучина, внесённая в сосуд с азота закисью, вспыхивает ярким пламенем.

*3. Качественная реакция.* В два поглотительных сосуда (рис. 1), один из которых предварительно продут анализируемым газом или азотом, помещают по 10 мл пирогаллола раствора, приготовленного непосредственно перед испытанием, и сразу закрывают сосуды пробками. Через раствор первого сосуда в течение 10 мин со скоростью 10 мл/мин пропускают испытуемый газ. Сравнивают интенсивность окраски испытуемого и контрольного растворов. Интенсивность окраски испытуемого раствора не должна превышать интенсивность окраски контрольного раствора.

ИСПЫТАНИЯ

**Углерода монооксид**. Не более 0,0005 % о/о (5 ppm).

Определение проводят одним из приведённых методов.

***Метод 1.*** Титриметрия (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Пропускают 50 л испытуемого газа через трубку, заполненную гранулированным йода(V) оксидом перекристаллизованным, которую помещают в глицериновую баню, нагретую до температуры 120±5 °C.

Выделившийся при реакции йод поглощают с помощью 100 мл калия йодида раствора 10 %, к которому прибавлено 5 мл крахмала раствора 1 %. В случае появления синей окраски проводят титрование 0,002 M раствором натрия тиосульфата, 1 мл которого соответствует 0,112 мл углерода монооксида.

Содержание углерода монооксида в испытуемом образце в объёмных процентах () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | объём 0,002 M раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование, мл; | | | |
|  | – | объём испытуемого газа, л, приведённый к нормальным условиям, по формуле: | | | |
| где |  | – | объём пропущенного испытуемого газа, л; |
|  |  | – | атмосферное давление, кПа; |
|  |  | – | температура газа в месте отбора пробы, °С. |
|  | 273 | – | нормальная температура, К; |
|  | 101,3 | – | нормальное давление, кПа. |
|  |  | – | поправочный коэффициент 0,002 М раствора натрия тиосульфата; | | | |
|  |  | – | количество углерода монооксида, мл, соответствующее 1 мл 0,002 M раствора натрия тиосульфата, мл/мл; | | | |
|  | 1000 | – | коэффициент пересчёта л в мл. | | | |

*Метод 2.* Газовая хроматография (ОФС «Газовая хроматография», рис. 5).



Рисунок 4 – Схема устройства газового хроматографа

для анализа газообразных проб

1 – испытуемый газ; 2 – регулятор давления; 3 – реометр; 4 –кран-дозатор;

5 –дозирующая петля; 6 –колонка с термостатом; 7 – детектор;

8 –газ-носитель с системой регулирования потока газа; 9 – фильтр-осушитель;

10 – делитель потока газа; 11 – система сбора данных.

*Стандартный образец углерода монооксида.* Смесь, содержащая 5 ppm о/о углерода монооксида в азота закиси.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | 2 м × 4 мм, молекулярное сито, 0,5 нм; | |
| Детектор | пламенно-ионизационный с метанатором; | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | |
| Скорость потока | 60 мл/мин; | |
| Температура | колонка | 50 °С; |
| детектор | 130 °С; |
| Объём пробы | 250 мкл; | |
| Время хроматографирования | 5 мин. | |

Хроматографируют стандартный образец углерода монооксида и испытуемый образец.

Содержание углерода монооксида в испытуемом образце в объёмных процентах () вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика углерода монооксида на хроматограмме испытуемого образца; |
|  |  | – | площадь пика углерода монооксида на хроматограмме стандартного образца углерода монооксида; |
|  |  | – | концентрация углерода монооксида в стандартном образце углерода монооксида, %. |

*Метод 3.* Газовая хроматография (ОФС «Газовая хроматография», рис. 4).

*Стандартный образец углерода монооксида*. Смесь, содержащая 5 ppm о/о углерода монооксида в азота закиси.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | 2 м × 1 мм, углеродное молекулярное сито, 152–178 мкм; | |
| Детектор | термохимический; | |
| Газ-носитель | сухой воздух; | |
| Скорость потока | 10 мл/мин; | |
| Температура | колонка | 80 °С; |
| детектор | 80 °С; |
| Объём пробы | 250 мкл; | |
| Время хроматографирования | 5 мин. | |

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного образца углерода монооксида:

- относительное стандартное отклонение площадей пика углерода монооксида должно быть не более 10 % (6 введений);

- относительное стандартное отклонение времени удерживания пика углерода монооксида должно быть не более 10 % (6 введений).

Содержание углерода монооксида в препарате в объёмных процентах () вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика углерода монооксида на хроматограмме испытуемого образца; |
|  |  | – | площадь пика углерода монооксида на хроматограмме стандартного образца углерода монооксида; |
|  |  | – | концентрация углерода монооксида в стандартном образце углерода монооксида, %. |

Углерода диоксид. Не более 0,03 % о/о (300 ppm).

*Метод 1.* Газовая хроматография (ОФС «Газовая хроматография», рис. 4).

*Стандартный образец углерода диоксида*. Смесь, содержащая 300 ppm о/о углерода диоксида в азота закиси.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | 3,5 м × 2 мм, сополимер этилвинилбензол-дивинилбензола; | |
| Детектор | детектор по теплопроводности; | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | |
| Скорость потока | 15 мл/мин; | |
| Температура | колонка | 40 °С; |
| детектор | 90 °С. |
| Объём пробы | 250 мкл; | |
| Время хроматографирования | 5 мин. | |

Хроматографируют стандартный образец углерода диоксида и испытуемый образец.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного образца углерода диоксида *разрешение* (*RS*)между соседними пиками должно быть не менее 0,8.

Содержание углерода диоксида в испытуемом образце в объёмных процентах () вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика углерода диоксида на хроматограмме испытуемого образца; |
|  |  | – | площадь пика углерода диоксида на хроматограмме стандартного образца углерода диоксида; |
|  |  | – | концентрация углерода диоксида в стандартном образце углерода диоксида, %. |

*Метод 2.* Газовая хроматография (ОФС «Газовая хроматография», рис. 4).

Определение проводят одновременно с количественным определением методом 1.

*Стандартный образец углерода диоксида*. Смесь, содержащая 300 ppm о/о углерода диоксида, 1,8 % суммарно кислорода и азота в закиси азота.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | 1 м × 1 мм, углеродное молекулярное сито, 149–177 мкм; | |
| Детектор | детектор по теплопроводности; | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | |
| Скорость потока | 10 мл/мин; | |
| Температура | колонка | 80 °С; |
| детектор | 80 °С; |
| Объём пробы | 250 мкл; | |
| Время хроматографирования | 5 мин. | |

*Порядок выхода пиков:* суммарный неразрешённый пик кислорода, аргона и азота, углерода диоксид, азота закись.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного образца углерода диоксида:

- относительное стандартное отклонение площади пика углерода диоксида должно быть не более 10 % (6 введений);

- относительное стандартное отклонение времени удерживания пика углерода диоксида должно быть не более 10 % (6 введений);

- *разрешение (RS)* между пиками должно быть не менее 0,8.

Содержание углерода диоксида в испытуемом образце в объёмных процентах () вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика углерода диоксида на хроматограмме испытуемого образца; |
|  |  | – | площадь пика углерода диоксида на хроматограмме стандартного образца углерода диоксида; |
|  |  | – | концентрация углерода диоксида в стандартном образце углерода диоксида, %. |

**Азота монооксид и азота диоксид**. Не более 0,0002 % о/о (2 ppm о/о) в пересчёте на азота диоксид NO2.

Определяют одним из приведённых методов.

*Метод 1.* Спектрофотометрия (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Стандартный раствор натрия нитрита.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,5 г натрия нитрита, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём водой до метки. 1 мл полученного раствора содержит 1 мкг азота диоксида. Раствор используют свежеприготовленным.

Для построения калибровочного графика в 10 градуированных пробирок с пришлифованной пробкой вместимостью 25 мл помещают от 0,2 до 2,0 мл с интервалом 0,2 мл стандартного раствора натрия нитрита, в каждую пробирку прибавляют Грисса-Илосвая реактив до объёма 15 мл, перемешивают и через 10 мин измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 540 нм в кювете с толщиной слоя 20 мм. В качестве раствора сравнения используют Грисса-Илосвая реактив. По полученным данным строят калибровочный график, откладывая по оси абсцисс массу азота диоксида в мкг, а по оси ординат – соответствующие значения оптической плотности.

Отбор пробы для анализа производят на установке, схема которой приведена на рис. 3. Увлажнитель газа 2 заполняют на 2/3 водой дистиллированной. В устройство 3 для окисления азота оксида до азота диоксида заливают 3 мл хрома оксида(VI) насыщенного водного раствора, который обновляется в процессе работы 1 раз в сутки. В абсорберы 5 и 6 заливают по 15 мл раствора Грисса-Илосвая. Установку подключают к баллону с азота закисью через регулирующий игольчатый вентиль 1 и устанавливают расход газа 0,12 л/мин (2 см3/с) по реометру 4, продувают анализируемым газом до абсорберов в течение 10 мин и производят отбор пробы азота закиси. Объём анализируемого газа должен быть не менее 2,5 л.

После отбора пробы газа отключают установку, отсоединяют абсорберы 5 и 6 и анализируют их содержимое. В процессе отбора пробы газа измеряют температуру газа и атмосферное давление. Содержимое первого и второго по ходу газа абсорбера заливают поочерёдно в кювету и измеряют оптические плотности на спектрофотометре при вышеописанных условиях.

По калибровочному графику определяют соответствующее значениям оптической плотности содержание азота диоксида в микрограммах.

Содержание азота оксидов в пересчёте на азота диоксид в процентах вычисляют () по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | массы нитрит-ионов, найденные по градуировочному графику из первого и второго поглотителей соответственно, мкг; |
|  | 2 | – | стехиометрический коэффициент образования красителя из нитрит-иона; |
|  | 22,4 | – | объём, занимаемый 1 молем газа при нормальных условиях, л; |
|  | 100 | – | коэффициент пересчёта в проценты; |
|  |  | – | объём анализируемого газа, приведённый к нормальным условиям, л; |
|  | 46 | – | молярная масса азота диоксида, г/моль; |
|  |  | – | коэффициент пересчёта г в мкг. |

Объём анализируемого газа в л, приведённый к нормальным условиям, вычисляют () по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | атмосферное давление в помещении отбора пробы, кПа; |
|  |  | – | объём анализируемого газа, л; |
|  |  | – | температура газа в месте отбора пробы, °С; |
|  | 273 | – | температура при нормальных условиях, °К; |
|  | 101,3 | – | давление при нормальных условиях, кПа. |

***Метод 2.*** Хемилюминесцентный анализ

*Стандартный образец азота закиси (А)*. Азота закись с содержанием основного вещества не менее 99,99 %.

*Стандартный образец азота закиси (Б)*. Смесь, содержащая 2 ppm о/о азота монооксида в азоте.

Калибруют прибор и устанавливают чувствительность, используя стандартные образцы азота закиси (А) и (Б). Измеряют содержание азота монооксида и азота диоксида, отдельно исследуя пробы, отобранные из газообразной фазы и жидкой фазы испытуемого газа. Для корректировки вызванного матричным эффектом азота закиси эффекта тушения отклика анализатора, полученный результат умножают на поправочный коэффициент тушения.

Поправочный коэффициент тушения определяют путём анализа стандартного образца с известной концентрацией азота монооксида в азота закиси и сравнения фактического содержания с содержанием, показанным предварительно откалиброванным анализатором.

**Галогениды**. Пропускают 3 л испытуемого газа через склянку для промывания газов или цилиндр с 50 мл воды дистиллированной, к которой прибавлен 1,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата. Раствор должен оставаться бесцветным и прозрачным, не должно быть опалесценции.

**Неконденсирующиеся газы (сумма кислорода и азота).** Не более 1,8 %.

***Метод 1.*** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Стандартный образец неконденсирующихся газов*. Смесь, содержащая около 0,9 % кислорода, 0,9 % азота и не менее 98 % азота закиси.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | 2 м × 1 мм, молекулярное сито,  149–177 мкм; | |
| Детектор | детектор по теплопроводности; | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | |
| Скорость потока | 10 мл/мин; | |
| Температура | колонка | 50 °С; |
| детектор | 50 °С; |
| Объём пробы | 250 мкл; | |
| Время хроматографирования | 5 мин. | |

*Порядок выхода пиков:* кислород, азот.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного образца неконденсирующихся газов:

- разрешение (*RS*)между пиками кислорода и азота должно быть не менее 1,5.

- относительное стандартное отклонение площади пика кислорода должно быть не более 10 % (6 введений);

- относительное стандартное отклонение площади пика азота должно быть не более 10 % (6 введений).

Содержание кислорода в испытуемом образце в объёмных процентах () вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика кислорода на хроматограмме испытуемого образца; |
|  |  | – | площадь пика кислорода на хроматограмме стандартного образца неконденсирующихся газов; |
|  |  | – | концентрация кислорода в стандартном образце неконденсирующихся газов, %. |

Содержание азота в испытуемом образце в объёмных процентах () вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика азота на хроматограмме испытуемого образца; |
|  |  | – | площадь пика азота на хроматограмме стандартного образца неконденсирующихся газов; |
|  |  | – | концентрация азота в стандартном образце неконденсирующихся газов, %. |

Содержание неконденсирующихся газов в испытуемом образце в объёмных процентах () вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | концентрация кислорода в испытуемом образце, %; |
|  |  | – | концентрация азота в испытуемом образце, %. |

*Метод 2.* Газовая хроматография (ОФС «Газовая хроматография», рис. 4).

Определение проводят одновременно с количественным определением методом 1.

*Стандартный образец неконденсирующихся газов*. Cмесь, содержащая 300 ppm о/о углерода диоксида, 1,8 % суммарно кислорода и азота в закиси азота.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | 1 м × 1 мм, углеродное молекулярное сито, 149–177 мкм; | |
| Детектор | детектор по теплопроводности; | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | |
| Скорость потока | 10 мл/мин; | |
| Температура | колонка | 80 °С; |
| детектор | 80 °С; |
| Объём пробы | 250 мкл; | |
| Время хроматографирования | 5 мин. | |

*Порядок выхода пиков:* суммарный неразрешённый пик кислорода и азота (неконденсирующихся газов), углерода диоксид, азота закись.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного образца углерода диоксида:

- *разрешение (RS)* между пиками должно быть не менее 0,8.

- относительное стандартное отклонение площади пика углерода диоксида должно быть не более 10 % (6 введений);

- относительное стандартное отклонение времени удерживания пика углерода диоксида должно быть не более 2 % (6 введений).

Содержание неконденсирующихся газов в испытуемом образце в объёмных процентах () вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь неразрешённого пика кислорода и азота на хроматограмме испытуемого образца; |
|  |  | – | площадь неразрешённого пика кислорода и азота на хроматограмме стандартного образца неконденсирующихся газов; |
|  |  | – | концентрация суммарно кислорода и азота в стандартном образце неконденсирующихся газов, %. |

**Вода.** Не более 0,009 % о/о (90 ppm). Определение проводят в соответствии с ОФС «Вода в газах медицинских» (метод 2 или 3).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят одним из приведённых методов.

***Метод 1.***Определение проводят методомГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Стандартный образец азота закиси*. Смесь, содержащая не менее 98 % азота закиси.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | 1 м × 1 мм, углеродное молекулярное сито, 149–177 мкм; | |
| Детектор | детектор по теплопроводности; | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | |
| Скорость потока | 10 мл/мин; | |
| Температура | колонка | 80 °С; |
| детектор | 80 °С; |
| Объём пробы | 250 мкл; | |
| Время хроматографирования | 5 мин. | |

*Порядок выхода пиков:* суммарный неразрешённый пик кислорода и азота, углерода диоксид, азота закись.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного образца азота закиси:

- относительное стандартное отклонение площади пика азота закиси должно быть не более 2 % (6 введений);

- относительное стандартное отклонение времени удерживания пика азота закиси должно быть не более 2 % (6 введений).

Содержание азота закиси в испытуемом образце в объёмных процентах () вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика азота закиси на хроматограмме испытуемого образца; |
|  |  | – | площадь пика азота закиси на хроматограмме стандартного образца азота закиси; |
|  |  | – | концентрация азота закиси в стандартном образце азота закиси, %. |

***Метод 2.***Определение проводят методом ИК-спектрометрии (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).

*Испытуемый образец* должен быть отфильтрован для исключения явлений рассеянного света (фильтр 3 мкм).

*Стандартный газ А.* Азота закись для хроматографии.

*Стандартный газ Б*. Смесь, содержащая 5,0 % о/о азота и 95,0 % о/о азота закиси.

Инфракрасный анализатор для газов, как правило, состоит из источника широкополосного инфракрасного излучения, оптического устройства, ячейки (камеры) для образца, детектора, а в некоторых анализаторах – ячейки сравнения. Оптическое устройство может располагаться как до, так и после ячейки с образцом. Оно состоит из одного или нескольких оптических фильтров, через которые пропускается широкополосное излучение. Выбирается оптическое устройство, пригодное для определения азота закиси. Измеряемый световой пучок проходит через ячейку для образца, а в некоторых анализаторах и через ячейку сравнения. В ячейке с образцом происходит поглощение энергии измеряемого светового пучка в соответствии с законом Ламберта-Бера, что приводит к изменению сигнала детектора. Этот измерительный сигнал сравнивается с эталонным сигналом, в результате чего формируется выходной сигнал, зависящий от концентрацией азота закиси. Для определения содержания азота закиси полученный сигнал линеаризуется.

Калибруют аппаратуру и устанавливают подходящую чувствительность с использованием стандартных газов А и Б. Измеряют содержание азота закиси в испытуемом образце.

***Метод 3.***Определение проводят расчётным методом.

Содержание азота закиси в испытуемом образце в объёмных процентах (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | суммарное содержание примесей углерода монооксида, углерода диоксида, азота монооксида и азота диоксида, неконденсирующихся газов, ppm; |
|  |  | – | вода, ppm. |

ХРАНЕНИЕ

В баллонах из углеродистой стали под давлением, с навинчиваемыми колпаками и защитными кольцами. Поверх вентиля надевается металлический или пластмассовый колпак с отверстиями. Баллоны, наполненные азота закисью, должны храниться на крытых площадках или в специальных металлических контейнерах.