



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

ПРИКАЗ

15 декабря 2020

№ 1332

Москва

**Об утверждении
общих фармакопейных статей и фармакопейной статьи**

В соответствии со статьей 7 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; 2014, № 52, ст. 7540) п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить:

общую фармакопейную статью ОФС.1.2.1.2.0004.15 «Газовая хроматография» согласно приложению № 1;

фармакопейную статью ФС.2.2.0026.18 «Кислород, газ медицинский сжатый. Кислород. Оxygenium» согласно приложению № 2;

общую фармакопейную статью ОФС 1.2.3.0028.20 «Количественное определение кислорода в лекарственных средствах на основе кислорода медицинского» согласно приложению № 3.

2. Ввести в действие общие фармакопейные статьи и фармакопейную статью, утвержденные настоящим приказом, с 20 декабря 2020 года.

3. Установить, что общие фармакопейные статьи и фармакопейная статья, утвержденные настоящим приказом, составляют приложения к Государственной фармакопее XIV издания.

4. Установить, что нормативная документация до 1 января 2022 года подлежит приведению в соответствие с общими фармакопейными статьями и фармакопейной статьей, утвержденными настоящим приказом:

на зарегистрированные лекарственные препараты для медицинского применения и входящие в их состав фармацевтические субстанции;

на фармацевтические субстанции, произведенные для реализации и включенные в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения;

на лекарственные препараты для медицинского применения, заявления о государственной регистрации которых представлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации до введения в действие общих фармакопейных статей и фармакопейной статьи, утвержденных настоящим приказом, и на входящие в их состав фармацевтические субстанции;

на фармацевтические субстанции, заявления о включении в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения которых представлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации до введения в действие общих фармакопейных статей и фармакопейной статьи, утвержденных настоящим приказом.

5. Признать утратившими силу с 1 января 2022 года пункт 69 приложения № 1 и пункт 246 приложения № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России»*.

Министр



М.А. Мурашко

* С изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации:

от 29 ноября 2018 г. № 828 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 748 «О признании недействующими на территории Российской Федерации приказа Минздрава СССР от 8 апреля 1991 г. № 99 «О введении в действие фармакопейной статьи «Физико-химические, химические, физические и иммунохимические методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов» и Государственных фармакопей СССР X и XI изданий» и приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России»;

от 21 апреля 2020 г. № 352 «Об утверждении общей фармакопейной статьи и внесении изменения в приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России»;

от 28 июля 2020 г. № 751 «Об утверждении фармакопейной статьи и внесении изменения в приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России».

Приложение № 1
к приказу Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от « 15 » *декабрь* 2020 г. № *1332*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Газовая

ОФС.1.2.1.2.0004.15

хроматография

Газовая хроматография – это метод разделения летучих соединений, основанный на различии в распределении компонентов анализируемой смеси в системе несмешивающихся и движущихся относительно друг друга фаз, где в качестве подвижной фазы выступает газ (газ-носитель), а в качестве неподвижной фазы - твердый сорбент или жидкость, нанесенная на твердый носитель или внутренние стенки колонки.

Область применения

В фармацевтическом анализе газовая хроматография используется для оценки чистоты, установления подлинности и количественного определения лекарственных средств в тестах «Посторонние примеси», «Однородность дозирования», «Растворение», «Количественное определение», «Остаточные органические растворители» и др.

Оборудование

Газовый хроматограф состоит из устройства ввода пробы (инжектора), термостата с хроматографической колонкой, детектора и системы сбора и обработки данных. Газ-носитель из баллона под давлением проходит через устройство ввода пробы, колонку, а затем через детектор.

Хроматографирование проводится при постоянной температуре или в

соответствии с заданной температурной программой.

Устройство ввода пробы

Ввод жидкой пробы осуществляется с помощью шприца, как непосредственно в колонку, так и в испарительную камеру, которая может быть оснащена делителем потока.

Ввод газообразного вещества осуществляется непосредственно в колонку с помощью соответствующего крана-дозатора, который может быть оснащен дозирующей петлей и делителем потока. На вход крана дозатора проба подается с помощью газоплотного шприца или напрямую из источника анализируемого газа с помощью регулятора давления (редуктора или вентиля точной регулировки).

Разновидностью газожидкостной хроматографии является парофазный анализ. Различают статический и динамический парофазный анализ.

В *статическом парофазном анализе* в термостатируемую камеру помещается герметично закрытый сосуд, содержащий твердый или жидкий образец пробы, который нагревается в течение определенного периода времени для достижения равновесия между двумя фазами. После достижения равновесия из сосуда отбирается определенный объем газовой фазы и вводится в испаритель хроматографа.

В *динамическом парофазном анализе* (стриппинг) через образец пробы в течение определенного времени пропускается инертный газ. Летучие компоненты выделяются из образца пробы и концентрируются на сорбенте, находящемся в ловушке. После этого ловушка быстро нагревается и летучие компоненты переносятся потоком инертного газа в хроматографическую колонку.

Ввод газовой фазы осуществляется с помощью оборудования для статического или динамического парофазного анализа.

Парофазный анализ (head-space) позволяет повысить чувствительность определения летучих соединений.

Колонки

Используются несколько типов аналитических колонок: насадочные (набивные), микронасадочные, капиллярные, поликапиллярные.

Насадочные колонки изготавливаются из металла (нержавеющая сталь), стекла, фторопласта, которым придается спиральная форма. Внутренний диаметр насадочных колонок составляет от 2 до 4 мм, а длина – от 0,5 до 4-5 м.

Скорость газа-носителя может устанавливаться в пределах от 10 до 60 мл/мин.

Микронасадочные колонки отличаются от насадочных колонок только диаметром трубок, равным 0,5-1,0 мм. Длина таких колонок обычно от 0,5 до 2 м.

Капиллярные колонки изготавливаются из плавленого кварца или металла. Внутренний диаметр составляет от 0,10 мм до 0,53 мм, длина от 5 м до 200 м, толщина неподвижной жидкой фазы от 0,1 мкм до 5,0 мкм.

Скорость газа-носителя может устанавливаться в пределах от 1 до 5 мл/мин.

Поликапиллярные колонки представляют собой пакеты параллельно работающих капилляров, внутренний диаметр которых составляет около 40 мкм, длина до 1 м, общим числом до 1000 и более.

Неподвижные фазы

Газовую хроматографию можно подразделить на два вида: газоадсорбционную и газожидкостную хроматографии. В фармацевтическом анализе наибольшее распространение находит газожидкостная хроматография.

В *газоадсорбционной хроматографии* в качестве сорбентов (адсорбентов) используются неорганические (силикагель, графитированная термическая сажа, молекулярные сита – алюмосиликаты натрия и кальция) и полимерные пористые сорбенты.

В *газожидкостной хроматографии* неподвижная фаза (абсорбент)

представляет собой жидкость, нанесенную на твердый носитель. Носитель – относительно инертный адсорбент с низкой удельной поверхностью, на которой должна удерживаться неподвижная фаза в виде пленки равномерной толщины. Применяют минеральные и полимерные носители. Большинство минеральных носителей представляют собой переработанные диатомиты. Обычно используются носители с размерами частиц в интервалах от 125 до 150 мкм или от 150 до 180 мкм.

В капиллярных колонках слой сорбента наносится на внутреннюю поверхность капилляра в виде слоя жидкой неподвижной фазы или в виде слоя адсорбента, роль которого чаще всего выполняет полимерная пленка.

Подвижная фаза

В качестве подвижной фазы используются азот, гелий, аргон, водород и воздух. Эти газы-носители могут подаваться в систему либо из баллонов, либо из газогенераторов, позволяющих получать газ высокой чистоты.

Детекторы

Для газовой хроматографии предложено большое количество детекторов: пламенно-ионизационный детектор (ПИД), детектор по теплопроводности (катарометр), термоионный (ТИД), электронно-захватный (ЭЗД), масс-спектрометрический и др.

Выбор детектора определяется основными характеристиками (чувствительность, предел детектирования, линейность, быстродействие и селективность), которые в наибольшей степени соответствуют цели анализа и условиям его проведения.

В силу универсальности, превосходных характеристик и высоких эксплуатационных качеств, наибольшее распространение в анализе лекарственных средств получили пламенно-ионизационный детектор и детектор по теплопроводности.

Метод

Анализ в газовой хроматографии проводится в соответствии с установленными параметрами хроматографической системы. Совокупность

этих параметров называется методом.

В описании метода должны быть указаны: тип детектора, тип колонки (насадочная или капиллярная), материал и геометрические параметры колонки, сорбент (тип твердого носителя и его характеристики, неподвижная жидкая фаза и ее количество), метод введения пробы и его параметры, температура испарителя, колонки и детектора, газ-носитель и его расход.

Оценка хроматографического разделения проводится на основании теста пригодности хроматографической системы, приведенного в фармакопейной статье.

Для достижения соответствия требованиям пригодности хроматографической системы возможно изменение некоторых параметров в установленных пределах, указанных в ОФС «Хроматография».

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Кислород, газ медицинский сжатый **ФС.2.2.0026.18**

Кислород

Oxygenium

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кислород газ медицинский (газ сжатый), получаемый газификацией субстанции кислорода медицинского жидкого или низкотемпературной ректификацией из атмосферного воздуха.

Содержит не менее 99,5 % кислорода O₂.

Отбор проб. Отбор проб производят из баллона, находящегося в вертикальном положении. Пробу кислорода 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 объемом анализируемого газа.

Описание. Бесцветный газ без запаха.

Примечание. Определение запаха: осторожно открывают вентиль баллона, получая умеренный ток газа.

Подлинность. Определяют с помощью метода 1 и одним из предложенных методов.

Метод 1. Качественная реакция. Ток испытуемого кислорода пропускают в течение 15-20 мин через склянку для промывания газов (рис. 1, рис. 2), содержащую 30-50 мл раствора пирогаллола и 0,1-0,15 мл 10 % раствора калия гидроксида; раствор должен окраситься в темно-коричневый цвет.

Раствор пирогаллола. 0,5 г пирогаллола растворяют в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода. Перед растворением через воду пропускают аргон для удаления из среды кислорода.

Метод 2. Качественная реакция. Определение проводят одновременно с количественным определением поглотительным (абсорбционным) методом. Раствор в цилиндрической части поглотительной пипетки окрашивается в синий цвет.

Метод 3. Газовая хроматография. Определение проводят одновременно с количественным определением (раздел «Количественное определение»). Время удерживания пика кислорода на хроматограмме испытуемого образца должно соответствовать времени удерживания пика кислорода на хроматограмме стандартного образца (поверочной газовой смеси).

Метод 4. Парамагнитный анализ. Определение проводят одновременно с количественным определением (раздел «Количественное определение»). После пропускания газа через парамагнитный анализатор должны быть получены постоянные показатели анализатора объемной доли кислорода.

Объем содержимого упаковки.

Проверяют с использованием манометра не менее чем на 3 баллонах.

Объем кислорода в баллоне (V) вычисляют по формуле:

$$V = K \times V_6,$$

где: K – коэффициент для определения объема кислорода в баллоне (см. Таблицу 1);
 V_6 – вместимость баллона, л.

Углерода диоксид. Не более 0,01 %.

Определяют одним из предложенных методов.

Метод 1. Определение проводят в склянке для промывания газов (рис.1 или рис. 2).

Перед началом испытания склянку продувают в течение 1-2 мин испытуемым кислородом, который отбирают из баллона через редуктор.

В две одинаковые склянки для промывания газов наливают по 100 мл 5 % раствора бария гидроксида (поглотительный раствор).

Испытуемый раствор. Через раствор в одной из склянок пропускают 1000 см³ кислорода в течение 15-20 мин.

Объём кислорода, пропущенный через поглотительный раствор, измеряют с помощью склянки с тубусом (рис.3) или прибора для отбора проб газа (рис.4), присоединенного к короткой трубке склянки (рис.1 или 2) на выходе газа.

Таблица 1.

Значение коэффициента К

Значение коэффициента К₁ при избыточном давлении, МПа (кгс/см²)

Температура газа в баллоне, °С	Значение коэффициента К ₁ при избыточном давлении, МПа (кгс/см ²)																			
	13,7 (140)	14,2 (145)	14,7 (150)	15,2 (155)	15,7 (160)	16,2 (165)	16,7 (170)	17,2 (175)	17,7 (180)	18,1 (185)	18,6 (190)	19,1 (200)	19,6 (200)	20,1 (205)	20,6 (210)	17,2 (175)	17,7 (180)	18,1 (185)	18,6 (190)	19,1 (200)
-50	0,232	0,242	0,251	0,260	0,269	0,278	0,280	0,296	0,303	0,311	0,319	0,327	0,335	0,342	0,349	0,296	0,303	0,311	0,319	0,327
-40	0,212	0,221	0,229	0,236	0,245	0,253	0,260	0,269	0,275	0,284	0,290	0,298	0,305	0,312	0,319	0,275	0,284	0,290	0,298	0,305
-35	0,203	0,211	0,219	0,226	0,234	0,242	0,249	0,257	0,264	0,272	0,278	0,286	0,293	0,299	0,306	0,264	0,272	0,278	0,286	0,293
-30	0,195	0,202	0,211	0,217	0,225	0,232	0,239	0,248	0,253	0,261	0,267	0,274	0,281	0,288	0,294	0,253	0,261	0,267	0,274	0,281
-25	0,188	0,195	0,202	0,209	0,217	0,223	0,230	0,238	0,243	0,251	0,257	0,264	0,270	0,277	0,283	0,243	0,251	0,257	0,264	0,270
-20	0,182	0,188	0,195	0,202	0,209	0,215	0,222	0,229	0,235	0,242	0,248	0,255	0,261	0,267	0,273	0,235	0,242	0,248	0,255	0,261
-15	0,176	0,182	0,189	0,196	0,202	0,208	0,215	0,222	0,227	0,234	0,240	0,246	0,252	0,258	0,263	0,227	0,234	0,240	0,246	0,252
-10	0,171	0,177	0,183	0,189	0,195	0,202	0,208	0,214	0,220	0,226	0,232	0,238	0,244	0,250	0,255	0,220	0,226	0,232	0,238	0,244
-5	0,165	0,172	0,178	0,184	0,190	0,195	0,202	0,207	0,213	0,219	0,225	0,231	0,236	0,242	0,247	0,213	0,219	0,225	0,231	0,236
0	0,161	0,167	0,172	0,179	0,184	0,190	0,196	0,201	0,207	0,213	0,219	0,224	0,229	0,235	0,240	0,207	0,213	0,219	0,224	0,229
+5	0,157	0,162	0,168	0,174	0,179	0,185	0,190	0,196	0,201	0,207	0,212	0,217	0,223	0,228	0,233	0,201	0,207	0,212	0,217	0,223
+10	0,153	0,158	0,163	0,169	0,174	0,180	0,185	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211	0,217	0,222	0,227	0,196	0,201	0,206	0,211	0,217
+15	0,149	0,154	0,159	0,165	0,170	0,175	0,180	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211	0,216	0,221	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211
+20	0,145	0,250	0,156	0,160	0,166	0,171	0,176	0,181	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206	0,211	0,215	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206
+25	0,142	0,147	0,152	0,157	0,162	0,167	0,172	0,177	0,182	0,186	0,191	0,196	0,201	0,206	0,210	0,182	0,186	0,191	0,196	0,201
+30	0,139	0,143	0,148	0,153	0,158	0,163	0,168	0,173	0,177	0,182	0,187	0,192	0,196	0,201	0,206	0,182	0,186	0,191	0,196	0,201
+35	0,136	0,140	0,145	0,150	0,154	0,159	0,164	0,169	0,173	0,178	0,182	0,187	0,192	0,196	0,201	0,182	0,186	0,191	0,196	0,201
+40	0,133	0,137	0,142	0,147	0,151	0,156	0,160	0,165	0,170	0,174	0,178	0,183	0,188	0,192	0,196	0,174	0,178	0,183	0,188	0,192
+50	0,127	0,132	0,136	0,141	0,145	0,149	0,154	0,158	0,163	0,167	0,171	0,175	0,180	0,184	0,188	0,167	0,171	0,175	0,180	0,184

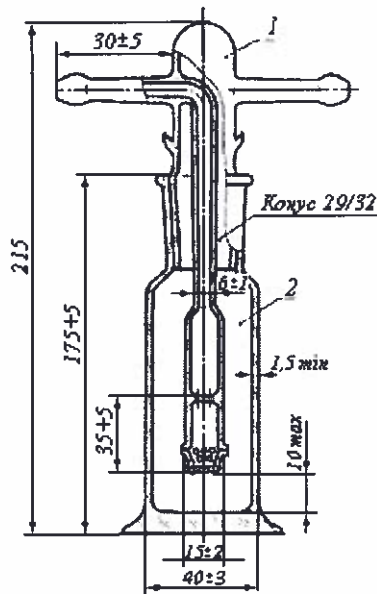


Рис.1. Склянка для промывания газов СН-1
Размеры указаны в миллиметрах
1 – насадка, 2 – сосуд

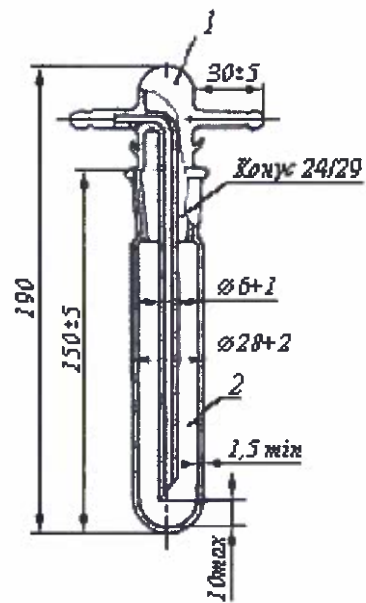


Рис.2. Склянка для промывания газов СН-2
Размеры указаны в миллиметрах
1 – насадка, 2 – сосуд

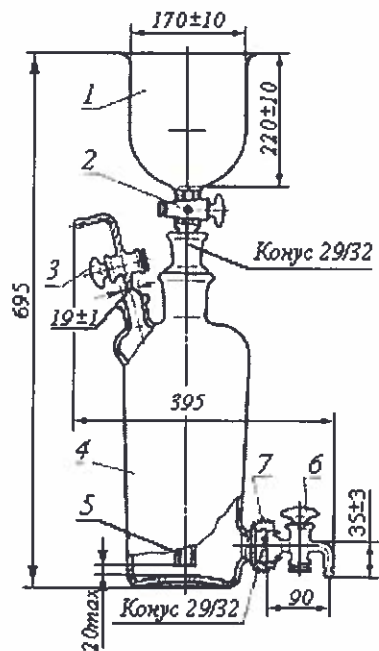


Рис.3. Склянка с тубусом
Размеры указаны в миллиметрах
1 – воронка, 2 – пробка стеклянная, 3 – газоотводная трубка с краном, 4 – склянка, 5 – переходник, 6 – кран нижнего тубуса типа К1Х-40-4,0, 7 – пружина

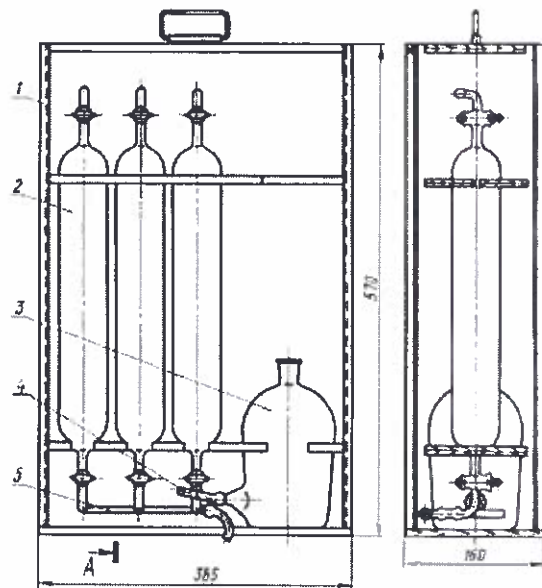


Рис.4. Прибор для отбора проб газа
Размеры указаны в миллиметрах
1 – футляр, 2 – пипетка, 3 – склянка, 4 – трубка резиновая, 5 – гребёнка распределительная.

Контрольный раствор. Во вторую склянку прибавляют 1 мл 0,04 % раствора натрия гидрокарбоната и перемешивают.

Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию контрольного раствора.

Метод 2. Определение проводят методом газовой хроматографии с использованием газового хроматографа (Рис.5).

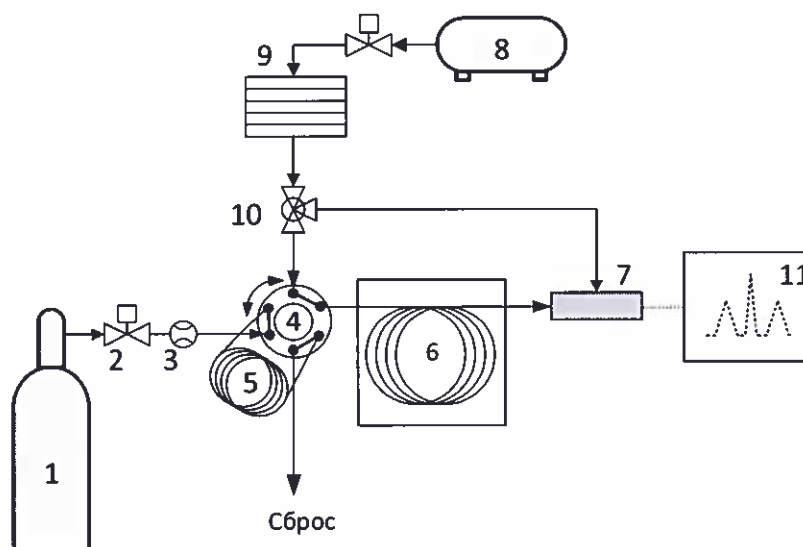


Рис. 5. Схема устройства газового хроматографа для анализа газообразных проб.

1 - анализируемый газ; 2 – регулятор давления; 3 – расходомер; 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.

Устройство ввода пробы. Ввод газовой пробы осуществляется с помощью дозирующего устройства газового хроматографа - крана-дозатора для газовых проб (4) с дозирующей петлей фиксированного объема (5), имеющего два положения «Отбор» — «Анализ».

Испытуемый образец. Отобранный образец кислорода без разведений.

Стандартный образец углерода диоксида в кислороде. Поверочная газовая смесь, содержащая около 0,01 % углерода диоксида в кислороде.

Хроматографические условия (если иное не указано в фармакопейной статье):

Колонка	металлическая или стеклянная 2 м × 1 мм, сополимер дивинилбензол-винилпирролидона, 152-178 мкм;	
Детектор	по теплопроводности;	
Газ-носитель	гелий для хроматографии;	
Скорость потока	10 мл/мин;	
Объём дозирующей петли	250 мкл;	
Температура	колонка	70-80 °С;
	детектор	70-80 °С;
Время хроматографирования	5 мин.	

Допускается корректировка условий хроматографирования при условии пригодности хроматографической системы.

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

Пригодность хроматографической системы. На хроматограммах стандартного образца углерода диоксида:

- разрешение (R) между суммарным пиком кислорода и азота и пиком углерода диоксида должно быть не менее 1,5;
- относительное стандартное отклонение площадей пика углерода диоксида должно быть не более 10 % (3 повторных введения).;
- относительное стандартное отклонение времён удерживания пика углерода диоксида не более 1% (3 повторных введения).

Содержание углерода диоксида в препарате в объёмных процентах (X_1) вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

$$X_1 = \frac{X_0 \cdot S_1}{S_0},$$

где S_1 – площадь пика углерода диоксида на хроматограмме испытуемого образца;

S_0 – площадь пика углерода диоксида на хроматограмме стандартного образца углерода диоксида;

X_0 – концентрация углерода диоксида в стандартном образце углерода диоксида в %.

Метод 3. Определение проводят методом ИК-спектрометрии (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).

Кювету прозрачную для инфракрасного излучения заполняют газом так, как указано в разделе «Газы» ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области».

Измеряют пропускание (оптическую плотность) с помощью инфракрасного анализатора, используя избирательный для углерода диоксида оптический светофильтр.

Примечания:

1. Для калибровки нуля прибора используют азот газообразный особой чистоты (с объемной долей азота не менее 99,999 и объемной долей кислорода не более 0,0005).

2. Для линейаризации и калибровки шкалы используют поверочную газовую смесь (эталонный газ) с содержанием диоксида углерода.

ическом режиме определяет долю содержания

Углерода монооксид. Не более 0,0005 %.

Определяют одним из предложенных методов.

Метод 1. Для проведения испытания используют ту же аппаратуру, что и в разделе «Углерода диоксид» (метод 1).

2000 см³ кислорода пропускают в течение 30-35 мин через склянку, со держащую 100 мл слабо нагретого (от 25 до 40 °С) 5 % аммиачного раствора серебра нитрата.

Раствор должен оставаться бесцветным и прозрачным.

Метод 2. Определение проводят методом газовой хроматографии с использованием газового хроматографа (рис. 5).

Устройство ввода пробы. Используют ту же аппаратуру, что и в разделе «Углерода диоксид» метод 2.

Стандартный образец углерода монооксида в кислороде. Поверочная газовая смесь, содержащая около 0,0005 % углерода монооксида и 0,0015 % метана в кислороде.

Испытуемый образец. Отобранный образец кислорода без разведений.

Хроматографические условия (если иное не указано в фармакопейной статье)

Колонка	металлическая или стеклянная 2 м × 1 мм, углеродное молекулярное сито, 152-178 мкм;	
Детектор	термохимический;	
Газ-носитель	сухой воздух;	
Скорость потока	10 мл/мин;	
Объём дозирующей петли	250 мкл;	
Температура	колонка	70-80 °С;
	детектор	70-80 °С;
Время хроматографирования	5 мин.	

Допускается корректировка условий хроматографирования при условии пригодности хроматографической системы.

Порядок выхода пиков: кислород, углерода монооксид, метан.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного образца углерода монооксида:

- разрешение (R) между пиками кислорода и углерода монооксида должно быть не менее 1,5;

- относительное стандартное отклонение площадей пика углерода монооксида должно быть не более 10 % (3 повторных введения);

- относительное стандартное отклонение времён удерживания пика углерода монооксида должно быть не более 2 % (3 повторных введения).

Содержание монооксида углерода в препарате в объёмных процентах (X_2) вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

$$X_2 = \frac{X_0 \cdot S_2}{S_0},$$

где S_2 – площадь пика углерода монооксида на хроматограмме испытуемого образца;

S_0 – площадь пика углерода монооксида на хроматограмме стандартного образца углерода монооксида;

X_0 – концентрация углерода монооксида в стандартном образце углерода монооксида в %.

Метод 3. Определение проводят методом ИК-спектromетрии (ОФС «Спектromетрия в инфракрасной области»).

Кювету прозрачную для инфракрасного излучения заполняют газом так, как указано в разделе «Газы» ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области».

Измеряют пропускание (оптическую плотность) с помощью инфракрасного анализатора, используя избирательный для углерода диоксида оптический светофильтр.

Примечания:

1. Для калибровки нуля прибора используют азот газообразный особой чистоты (с объёмной долей азота не менее 99,999 и объёмной долей кислорода не более 0,0005).

2. Для линейаризации и калибровки шкалы используют поверочную газовую смесь

(эталонный газ) с содержанием монооксида углерода.

3. Прибор в автоматическом режиме определяет долю содержания монооксида углерода.

Газообразные кислоты и основания. Для проведения испытания используют ту же аппаратуру, что и в разделе «Углерода диоксид» (метод 1).

В три пронумерованные склянки для промывания газов наливают по 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, и добавляют в каждую из них по 3-4 капли 0,2 % раствора метилового красного в спирте 60 %. Затем прибавляют к раствору в склянке № 2 0,2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 0,037 %, а к раствору в склянке № 3 – 0,4 мл той же кислоты.

Через раствор в склянке № 2 пропускают 2000 см³ кислорода в течение 30-35 мин.

Розовая окраска раствора в склянке № 2 должна сохраняться, в отличие от раствора в склянке № 1, окрашенного в жёлтый цвет, и должна быть не интенсивнее розовой окраски раствора в склянке № 3.

Данный показатель не определяется в том случае, если технология производства лекарственного препарата обеспечивает отсутствие газообразных кислот и оснований.

Озон и другие газы-окислители. Для проведения испытания используют ту же аппаратуру, что и в разделе «Углерода диоксид».

2000 см³ кислорода пропускают в течение 30-35 мин через склянку для промывания газов, содержащую 100 мл свежеприготовленного раствора крахмала с калия йодидом и одну каплю уксусной кислоты ледяной.

Полученный раствор должен оставаться бесцветным.

Данный показатель не определяется в том случае, если технология производства лекарственного препарата обеспечивает отсутствие озона и других газов-окислителей.

Водяные пары. Не более 0,009 %.

Определение проводят, используя приборы для определения влажности газов типа ИВГ-1, рассчитанные на измерение точки росы в диапазоне от минус 80 до 0 °С. Абсолютная погрешность измерения точки росы в пределах $\pm 2,0$ °С. Относительная погрешность измерения не выше 10 % в области измерений от 0 до 20 ррт и не выше 5 % при более высоких концентрациях.

Прибор соединяют с местом отбора пробы трубкой из нержавеющей стали. Устанавливают расход кислорода от 20 до 60 дм³/ч.

Анализ проводят по инструкции, прилагаемой к прибору.

Содержание водяных паров в % определяют в соответствии с установившимися показаниями прибора и инструкцией к прибору.

Количественное определение кислорода. Не менее 99,5 %.

Количественное определение проводят одним из методов, указанным в ОФС «Определение кислорода в газах медицинских».

Хранение. В соответствии с ОФС «Газы медицинские»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Количественное определение кислорода в лекарственных средствах на основе кислорода медицинского	ОФС 1.2.3.0028.20 Вводится впервые
--	--

Требования настоящей общей фармакопейной статьи распространяются на количественное определение объемной доли кислорода в лекарственных средствах на основе кислорода медицинского.

Определение кислорода в газах медицинских проводят одним из методов: поглотительным (абсорбционным), газовой хроматографии, парамагнитного анализа, являющихся альтернативными.

Поглотительный (абсорбционный) метод является арбитражным .

ИСПЫТАНИЯ

1. Поглотительный (абсорбционный) метод осуществляют с помощью измерительного аппарата для анализа кислорода типа АК-М1 (рис. 1).

Аммиачный раствор аммония хлорида. 750 г аммония хлорида растворяют в 1000 мл воды и прибавляют 1000 мл раствора аммиака.

Цилиндрическую часть поглотительной пипетки заполняют медными спиралями и закрывают пробкой. После этого в пипетку и уравнительную склянку заливают аммиачный раствор аммония хлорида.

Кран бюретки смазывают тонким слоем технического вазелина или вакуумной смазки и соединяют отдельные части прибора резиновыми

трубками. Затем проверяют прибор на герметичность по постоянству уровня жидкости в бюретке при закрытом кране и нижнем положении уравнивательной склянки.

Перед проведением анализа заполняют аммиачным раствором цилиндрическую часть пипетки с капиллярной трубкой, капиллярную трубку (5), бюретку, проходы и капиллярные отростки крана.

Отбирают в бюретку прибора через отросток крана (3) пробу кислорода, несколько превышающую 100 см^3 .

Для приведения объёма кислорода в бюретке к атмосферному давлению устанавливают уровень аммиачного раствора аммония хлорида в уравнивательной склянке против нулевого деления бюретки. Пережимают резиновую трубку (10) и быстрым поворотом крана выпускают из бюретки избыток кислорода в атмосферу. Затем поворотом крана соединяют бюретку с пипеткой и, поднимая уравнивательную склянку, вытесняют весь кислород из бюретки в цилиндрическую часть пипетки. После заполнения раствором капиллярной трубки пипетки кран закрывают.

Для лучшего поглощения кислорода прибор осторожно встряхивают. Через 2-3 мин поглощение кислорода обычно заканчивается. Поворотом крана соединяют бюретку с пипеткой и, медленно опуская уравнивательную склянку, переводят в бюретку непоглощенный остаток пробы. Как только аммиачный раствор начинает поступать в бюретку, кран закрывают. Кислород в бюретке приводят к атмосферному давлению, устанавливая на одной высоте уровни жидкости в бюретке и уравнивательной склянке. Через 1-2 мин измеряют объем остаточных газов в бюретке, выжидая, пока жидкость стечет со стенок бюретки.

Снимают показания на шкале бюретки. Деление, соответствующее уровню жидкости в бюретке, показывает объемную долю кислорода в процентах в испытуемом кислороде.

Определение поглощения кислорода повторяют. За результат анализа принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных

определений, абсолютное расхождение между которыми не должно превышать 0,05 %.

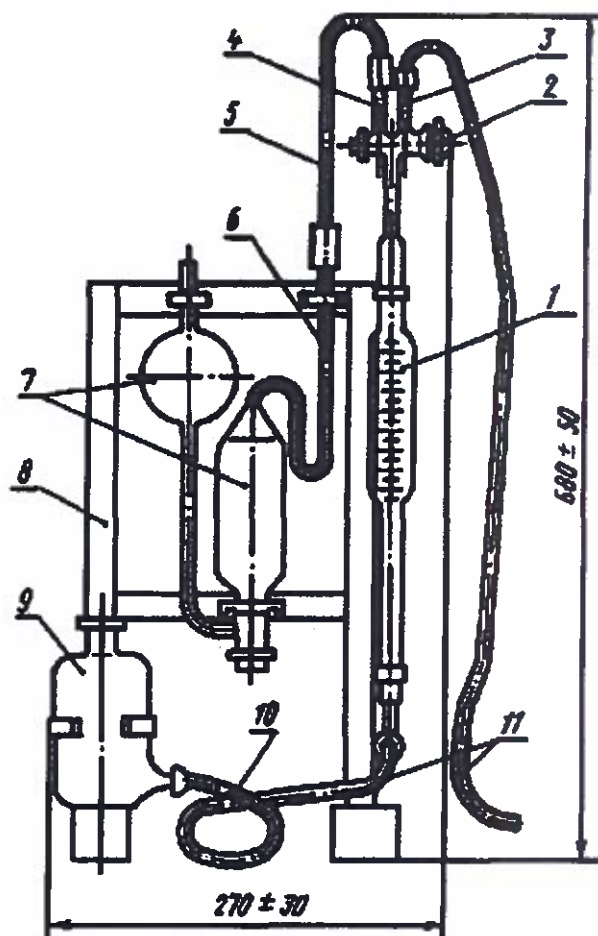


Рис. 1. Измерительный аппарат для анализа кислорода типа АК-М1

Размеры указаны в миллиметрах

1 – бюретка, 2 – двухходовой кран, 3,4 – отростки крана,
5,6 – капиллярные стеклянные трубки, 7 – поглотительная пипетка
с капиллярной трубкой, 8 – штатив, 9 – уравнивательная склянка,
10,11 – резиновые трубки

2. Метод газовой хроматографии. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.2.0004.15 «Газовая хроматография» с помощью газового хроматографа (рис. 2).

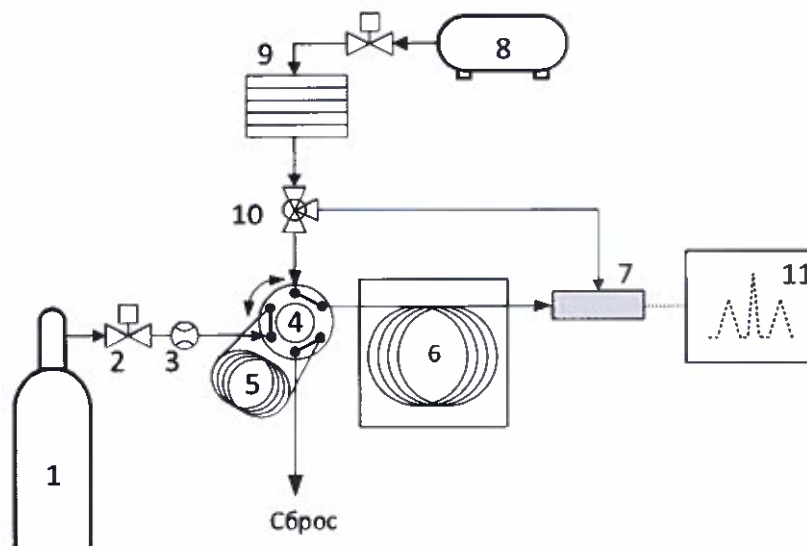


Рис. 2. Схема устройства газового хроматографа для анализа газообразных проб.

1 - анализируемый газ; 2 – регулятор давления; 3 – расходомер; 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.

Устройство ввода пробы. Ввод газовой пробы осуществляется с помощью дозирующего устройства газового хроматографа - крана-дозатора для газовых проб (4) с дозирующей петлей фиксированного объема (5), имеющего два положения «Отбор» — «Анализ».

Стандартный образец кислорода с азотом. Поверочная газовая смесь, содержащая около 99,5 % кислорода и 0,5 % азота.

Испытуемый образец. Образец лекарственного средства (без разведений).

Хроматографические условия (если иное не указано в фармакопейной статье):

Колонка	металлическая или стеклянная 2 м × 1 мм, молекулярное сито;
---------	--

Детектор	по теплопроводности;	
Газ-носитель	гелий для хроматографии;	
Скорость потока	10 мл/мин;	
Объём дозирующей петли	250 мкл;	
Температура	колонка	50-70 °С;
	детектор	50-70 °С;
Время хроматографирования	5 мин.	

Допускается корректировка условий хроматографирования в соответствии с ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография» ГФ РФ XIV («Корректировка условий хроматографирования») при условии пригодности хроматографической системы.

Порядок выхода пиков: кислород, азот.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного образца кислорода с азотом:

- разрешение (R) между пиками кислорода и азота должно быть не менее 1,5;
- относительное стандартное отклонение площадей пиков кислорода и азота должно быть не более 10 % (3 повторных введения);
- относительное стандартное отклонение времён удерживания пиков кислорода и азота должно быть не более 2 % (3 повторных введения).

Содержание азота в лекарственном средстве в объёмных процентах (X_1) вычисляют согласно методу внешнего стандарта (ОФС «Хроматография») по формуле:

$$X_1 = \frac{X_0 \cdot S_1}{S_0},$$

где S_1 – площадь пика азота на хроматограмме испытуемого образца;

S_0 – площадь пика азота на хроматограмме поверочной газовой смеси;

X_o – концентрация азота в поверочной газовой смеси в %.

Содержание кислорода в лекарственном средстве в объемных процентах (X_2) вычисляют по формуле:

$$X_2 = 100 - \sum X_i,$$

где X_i – суммарное содержание азота и других примесей, ранее определенных другими методами, в лекарственном средстве, в %.

Метод предназначен для количественного определения кислорода при объёмной доле кислорода в смеси от 90 до 100 %.

3. Метод парамагнитного анализа. Определение проводится с использованием парамагнитного анализатора.

Принцип метода основан на высокой парамагнитной чувствительности молекулы кислорода. Кислород оказывает сильное влияние на магнитные поля, которые измеряются количеством электричества, зависящего от величины концентрации кислорода. Поскольку парамагнитный эффект кислорода имеет линейный характер, погрешность прибора не должна превышать 0,1%.

Способы определения кислорода парамагнитным методом:

1.1. В сильное магнитное поле помещают элемент, представляющий собой гантелевидное тело на крутящейся подвеске. Молекулы кислорода втягиваются в магнитное поле на том участке, где напряженность его максимальна, при этом гантелевидное тело отклоняется от своего исходного (нулевого) положения. Сила, необходимая для возвращения гантелевидного тела в его нулевое положение пропорциональна содержанию кислорода в смеси.

1.2. Способ, основанный на зависимости парамагнитного эффекта от температуры. Парамагнитный эффект обратно пропорционален абсолютной температуре. При наличии в среде парамагнитного газа градиента температуры и градиента магнитного поля возникает термомагнитная

конвекция кислорода. Скорость потока ("магнитный ветер") является функцией содержания кислорода и может быть определена, например, на основе измерения теплопроводности.

1.3. Использование сильного поля, приложенного к трубке. Молекулы кислорода втягиваются в поле, создавая сопротивление потоку газа сравнения (обычно N_2), проходящего через трубку. Снижение скорости потока газа-носителя в трубке является мерой определения содержания кислорода.

Калибровка прибора. Калибровку проводят в соответствии с инструкцией к прибору. Устанавливают нулевой уровень, пропуская через прибор азот особой чистоты, до тех пор, пока не будут получены постоянные показания. Устанавливают шкалу до 100 %, пропуская через прибор стандартный образец (поверочную газовую смесь) кислорода при той же скорости потока, что и для стандартного образца азота, пока не будут получены постоянные показатели. Допускается применять стандартные образцы (поверочные газовые смеси) газов с известной концентрацией кислорода (например, поверочную газовую смесь кислорода 20,9 % или поверочную газовую смесь кислорода 95,0 %).

Измерение. Пропускают через прибор исследуемый газ при постоянной скорости потока до тех пор, пока не будут получены постоянные показатели. Регистрируют концентрацию кислорода в исследуемом газе.