2.9.11. Испытание на содержание метанола и 2-пропанола

Требования данной общей фармакопейной статьи распространяются на лекарственные средства: фармацевтические субстанции, представленные настойками, настойками гомеопатическими матричными, экстрактами жидкими и лекарственными препаратами в жидких лекарственных формах (настойки, экстракты, растворы спиртовые и др.), содержащие в своем составе спирт этиловый.

Предельно допустимое содержание метанола и 2-пропанола в лекарственных средствах должно составлять не более 0,05 % для метанола и не более 0,05 % для 2-пропанола, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Испытание на содержание метанола и 2-пропанола могут быть проведены двумя методами: парофазной газовой хроматографией (метод 1) и газовой хроматографией (метод 2).

Метод 1. Парофазная газовая хроматография

Раствор внутреннего стандарта. 1,0 мл пропанола *P1*, доводят водой *P* до 100,0 мл и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до 20,0 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. К 1,0 мл раствора внутреннего стандарта прибавляют 4,0 мл лекарственного средства, доводят водой *P* до 20,0 мл, и (при необходимости) фильтруют через мембранный фильтр 0,45.

Раствор сравнения (а). К 1,0 мл метанола P2 прибавляют 1,0 мл раствора 2-пропанола P, доводят водой P 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора, доводят водой P до 20,0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (б). 5,0 мл этанола безводного доводят водой P до 100,0 мл и перемешивают. 25,0 мл полученного раствора, доводят водой P до 100,0 мл и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора, доводят водой P до 20,0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (в). 1,0 мл раствора внутреннего стандарта, 2,0 мл раствора сравнения (а) и 2,0 мл раствора сравнения (б), доводят водой P до 20,0 мл и перемешивают.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка капиллярная размером 30,0 м × 0,53 мм, покрытая пленкой *поли [(цианопротил) (фенил)] [диметил] силоксаном P*, 3 мкм;
- детектор: пламенно-ионизационный;
- газ-носитель: *гелий для хроматографии P*;
- скорость газа-носителя 3 мл/мин;
- деление потока: 1 : 50.

Условия для парофазного пробоотборника:

- температура уравнивания: 85 °С;
- время уравнивания 20 мин;
- режим программирования температуры:

	Время, (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 – 1,6	40
	1,6 – 9,9	40 → 65
	9,9 – 13,6	65 → 175
	13,6 – 20,0	175
Блок ввода проб		200
Детектор		200

Хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (в).

Порядок элюирования компонентов на хроматограмме раствора сравнения (в): метанол, этанол, 2-пропанол, пропанол.

Время удерживания этанола составляет около 5,3 мин.

Относительные времена удерживания пиков должны быть: метанол – около 0,8; 2-пропанол – 1,2; пропанол – около 1,6.

Пригодность хроматографической системы с использованием раствора сравнения (в) определяется в соответствии с общей фармакопейной статьей «Хроматография» со следующим уточнением:

- разрешение между пиками метанола и этанола должно быть не менее 5;
- коэффициент симметрии пика каждого компонента должен быть от 0,8 до 1,5.

Содержание метанола в объемных процентах (об/об) в испытуемом лекарственном средстве вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot S_2'}{S_2 \cdot S_1' \cdot 40},$$

где S_1 – площадь пика метанола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_2 – площадь пика метанола на хроматограмме раствора сравнения (в);

S_1' – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

S_2' – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (в).

Содержание 2-пропанола в объемных процентах (об/об) в испытуемом лекарственном средстве вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_3 \cdot S_2'}{S_4 \cdot S_1' \cdot 40},$$

- где S_3 – площадь пика 2-пропанола на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_4 – площадь пика 2-пропанола на хроматограмме раствора сравнения (в);
- S_1' – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_2' – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (в).

Метод 2. Газовая хроматография

Раствор внутреннего стандарта. 1,0 мл пропанола P , доводят водой P до 100,0 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. 4,0 мл испытуемого лекарственного средства, 1,0 мл раствора внутреннего стандарта доводят водой P до 20,0 мл, перемешивают и (при необходимости) фильтруют через мембранный фильтр 0,45.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл метанола P и 1,0 мл 2-пропанола P , доводят водой P до 100,0 мл и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора доводят водой P до 20,0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл этанола безводного P , доводят водой P до 50,0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (в). 1,0 мл раствора внутреннего стандарта, 2,0 мл раствора сравнения (а) и 1,0 мл раствора сравнения (б), доводят водой P до 20,0 мл и перемешивают.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная размером 30,0 м × 0,53 мм, с поли [(циано-пропил) (фенил)] [диметил] силоксаном P , 3 мкм;
- детектор: пламенно-ионизационный;
- газ-носитель: гелий для хроматографии P ;
- скорость газа-носителя 3 мл/мин;
- деление потока 1 : 50;

- режим программирования температуры:

	Время, мин	Температура (°C)
Колонка	0 – 1,6	40
	1,6 – 9,9	40→65
	9,9 – 13,6	65→175
	13,6 – 20,0	175
Блок ввода проб		200
Детектор		200

Хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (в).

Порядок элюирования компонентов на хроматограмме раствора сравнения (в): метанол, этанол, 2-пропанол, пропанол.

Время удерживания этанола составляет около 5,3 мин.

Относительные времена удерживания пиков должны быть: метанол – около 0,8; 2-пропанол – 1,2; пропанол – около 1,6.

Пригодность хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками метанола и этанола на хроматограмме раствора сравнения (в) должно быть не менее 5;

- *коэффициент симметрии* пика каждого компонента должен быть от 0,8 до 1,5.

Содержание метанола в объемных процентах (*об/об*) в испытуемом лекарственном средстве вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot S_2'}{S_2 \cdot S_1' \cdot 40},$$

где S_1 – площадь пика метанола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_2 – площадь пика метанола на хроматограмме раствора сравнения (в);

S_1' – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

S_2' – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (в).

Содержание 2-пропанола в объемных процентах (*об/об*) в испытуемом лекарственном средстве вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_3 \cdot S_2'}{S_4 \cdot S_1' \cdot 40},$$

- где S_3 – площадь пика 2-пропанола на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_4 – площадь пика 2-пропанола на хроматограмме раствора сравнения В;
- S_1' – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_2' – площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (в).