

№ 60800. СКСР - 11  
07.07.10

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
(Росздравнадзор)

**Федеральное  
Государственное Учреждение  
«Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения»  
(ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора)  
Институт экспертизы качества  
лекарственных средств**

Петровский бульвар д. 8, Москва, 127051  
Тел. 234-6106, 625-4342, факс 625-4350

Руководителю компании ООО "ПФОС  
"Научно-исследовательская лаборатория  
биологического и физико-химического  
изучения", Россия

Адрес:

Представителю компании ООО "ПФОС  
"Научно-исследовательская лаборатория  
биологического и физико-химического  
изучения", Россия Спектор Алла  
Михайловна Телефон: 89163795903

\_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_ -ИЭКЛС

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрев документы, представленные в ИЭКЛС ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора компанией ООО "ПФОС "Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения", Россия на проведение экспертизы

Цель: Регистрация лекарственного препарата

Торговое название: Фторэмульсия III

Форма выпуска: эмульсия для инфузий (бутылки) 100, 200, 400 мл

RegWorkNx: 57041

RegNx: 116950

Владелец РУ (Заявитель): ООО "ПФОС "Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения"

Производитель (Все стадии, включая выпускающий контроль качества): ООО "ПФОС "Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения"

сообщаем следующее:

1. В ФСП следует включить раздел «Бактериальные эндотоксины».
2. В спецификацию для показателя «Механические включения» в колонку «Методы» привести названия методов определения видимых и невидимых включений.
3. В название раздела «Токсичность» следует добавить «Аномальная» и указать путь и время введения препарата.
4. В спецификации не следует приводить ссылки на страницы ГФ XII.
5. Состав лекарственного средства следует разделить на активные и вспомогательные вещества.
6. В разделе «Извлекаемый объем» указать вместимость мерного цилиндра.
7. В разделе «Пирогенность» указать время введения препарата.
8. В разделе «Тяжелые металлы» методика требует более подробного изложения: условия работы атомно-абсорбционного спектрометра (наименование спектральной лампы, длина волны, чувствительность прибора и др.), а также необходимо указать пробоподготовку анализируемого образца, т.е. его разведение, количество(мкл) используемое для контроля и какова продолжительность анализа. Указать концентрацию азотной кислоты, которая является растворителем для стандартных растворов.
9. В разделе «Свободные фторид-ионы» перечислить стандартные растворы.
10. В разделе «Ионы калия» для приготовления буферного раствора указать название кислоты.
11. Обращаем Ваше внимание на правки в тексте ФСП.

Просим предоставить ответ на запрос в течение 2 месяцев, либо предоставить информацию об объективных причинах невозможности ответить на запрос с указанием срока предоставления ответов. В случае отсутствия ответов по истечению этого срока нормативная документация снимается с рассмотрения и для восстановления проведения экспертизы Вам необходимо обращаться к руководству ФГУ НЦ ЭСМП.

С уважением,

Директор Института экспертизы качества лекарственных средств

Гусейнова С.В.

02.07.2010

Исполнитель Каргина Т.М.



**СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**

---

Общество с ограниченной ответственностью  
«Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического  
изучения ПФОС»

**«Фторэмульсия III»,  
эмульсия для инфузий**

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на «Фторэмульсию III», эмульсию для инфузий, применяемую в качестве лекарственного средства.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

**ООО «Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения ПФОС», Россия**

**ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)**

**ООО «Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения ПФОС», Россия**

**УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ/ТРЕТИЧНАЯ УПАКОВКА)**

**ООО «Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения ПФОС», Россия**

**ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

**ООО «Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения ПФОС», Россия**

**ЗАЯВИТЕЛЬ (в ФГУ "НЦ ЭСМП")**

**ООО «Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения ПФОС», Россия**

**СПЕЦИФИКАЦИЯ**  
**«Фторэмульсия III», эмульсия для инфузий**  
**ООО «Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения ПФОС», Россия**

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	Препарат представляет собой замороженную субмикронную эмульсию (наноземulsion) перфторорганических соединений (ПФОС). После размораживания - опалесцирующая эмульсия с беловато-голубоватым оттенком, без запаха.
Подлинность:		
-перфторуглероды	Газовая хроматография	Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания основных пиков рабочих стандартных образцов (РСО) ПФД и ПФМЦП.
-проксанол	Цветная реакция с раствором йода	Коричневое окрашивание (проксанол).
-магний	Цветная реакция с 0,1% раствором <sup>2</sup> магнезона и 0,1 М гидроксидом калия	Синее окрашивание или выпадение синего осадка (магний).
pH	ГФ XII, с.85	от 7,3 до 7,7
Извлекаемый объем	ГФ XI, <del>вып. 2, с. 141.</del>	Не менее номинального
Механические включения	РД 42-501-98	
-видимые	<i>Визуальный</i>	должны отсутствовать
-невидимые с размером частиц $\geq 10$ мкм	<i>название метода ?</i>	не более 50 частиц/мл
-невидимые с размером частиц $\geq 25$ мкм		не более 5 частиц/мл
Светопропускание	Фотоколориметрический	при 590 нм - не менее - 35% не более - 85% при 750 нм - не менее - 70% не более - 98%

Родственные примеси ПФД	Газовая хроматография	Не более 7 г/100 мл
Родственные примеси ПФМЦП	Газовая хроматография	Не более 3 г/100 мл
Стерильность	Метод мембранной фильтрации, ГФ XII, с.150	Должен быть стерильным
Пирогенность	ГФ XII, с.125	Должен быть апиrogenным
Токсичность	ГФ XII, с.124	Должен быть нетоксичным
Тяжелые металлы	ГФ XII, с.121 <i>атомно-адсорбционная спектрометрия</i>	Не более 0,0005 %
Свободные фторид-ионы	Потенциометрический	Не более 0,0008 %
Количественное определение:		
-содержание перфторуглеродной фазы	Объемный	от 9,5 до 10,5 об. %
-сумма цис- и транс-изомеров ПФД	Газовая хроматография	от 11,0 до 14,0 г/100 мл
-сумма основных компонентов ПФМЦП	Газовая хроматография	от 6,0 до 7,1 г/100 мл
-проксанол	Фотокolorиметрический	от 3,5 до 4,5 г/100 мл
-глюкоза	Фотокolorиметрический	от 0,17 до 0,23 г/100 мл
-ионы натрия	Потенциометрический	от 0,21 до 0,31 г/100 мл
-ионы калия	Потенциометрический	от 0,016 до 0,024 г/100 мл
-ионы хлора	Титриметрический	от 0,31 до 0,47 г/100 мл
Упаковка	По 100, 200, 400 мл в стеклянные бутылки марки МТО для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов по ГОСТ 10782-85, закупоренные пробками из резины марки ИР-21 и 52-369/1 по ТУ 9398-001-44111344-2005 и обжатые алюминиевыми колпачками по ТУ 9398-004-39798422-2004.	
Маркировка	На этикетке бутылки указывают предприятие-изготовитель и его товарный знак, название препарата на русском языке, объем, "Стерильно", "Внутривенно", состав, условия хранения, «Только для использования в стационаре», «Применять по назначению врача», «Не использовать препарат в случаях расслоения эмульсии», номер серии, срок годности, регистрационный номер, штрих-код.	

*Бага-малон дигидрат*

*Анализатор*

*атомно-адсорбционная спектрометрия*

*К*

*К*

Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90.
Хранение	В замороженном виде в условиях холодильника при температуре от $-4^{\circ}\text{C}$ до $-18^{\circ}\text{C}$ . В размороженном виде в условиях холодильника при температуре не выше $+4^{\circ}\text{C}$ . Перед употреблением размораживать в горячей воде при температуре до $+40^{\circ}\text{C}$ .
Срок годности	При температуре от $-4^{\circ}\text{C}$ до $-18^{\circ}\text{C}$ - 3 года, при температуре не выше $+4^{\circ}\text{C}$ - 2 недели.

**Состав:**

<b>Перфтордекалин (ПФД)</b> (ФСП 42-0086-0202-08)	<b>13,0 г</b>
<b>Перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП)</b> (ФСП 42-0086-0203-08)	<b>6,5 г</b>
<b>Проксанол - 268 (ПАВ - 268)</b> (42-0086-0503-00)	<b>4,0 г</b>
<b>Натрия хлорид</b> (ФСП 42-0474-4119-03 или иной, зарегистрированный в РФ)	<b>0,6 г</b>
<b>Калия хлорид</b> (ГФ X, с.362, ГОСТ 4234-77, х.ч.)	<b>0,039 г</b>
<b>Магния хлорид</b> в пересчёте на сухое вещество (ГОСТ 4209-77, х.ч.)	<b>0,019 г</b>
<b>Натрия гидрокарбонат</b> (ГФ X, с. 430, ГОСТ 4201-79, х.ч.)	<b>0,065 г</b>
<b>Натрия гидрофосфат</b> (ГОСТ 245-76, ч.д.а.)	<b>0,02 г</b>
<b>Глюкоза</b> (ФС 42-0004-00, НД 42-12005-08)	<b>0,2 г</b>
<b>Вода для инъекции</b> (ФС 42-2620-97)	<b>до 100 мл</b>

**Описание**

Препарат представляет собой замороженную субмикронную эмульсию (наноэмульсию) перфторорганических соединений (ПФОС). После размораживания - опалесцирующая эмульсия с беловато-голубоватым оттенком, без запаха.

**Подлинность**

Присутствие перфторуглеродов. Определяется методом газовой хроматографии, полученной при количественном определении перфторуглеродов. На хроматограмме испытуемого раствора наблюдаются основные пики, времена удерживания которых, должны совпадать с временами удерживания основных пиков рабочих стандартных

*В составе  
эффранин  
Амг, в виде  
капсулы  
и  
всенамогатив  
неке*

образцов - ПФД и ПФМЦП (ФСП 42-0086-0202-08 и ФСП 42-0086-0203-08, соответственно).

Присутствие проксанола. К 1 мл препарата добавляют 6 мл раствора йода, появляется коричневое окрашивание, реакция на проксанол.

**Примечание.** 1. Приготовление раствора йода. Навеску 6,7 г кристаллического йода растворяют в 100 мл раствора калия йодида (раствор А). 5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор Б).

2. Приготовление раствора калия йодида. 10 г калия йодида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки дистиллированной водой, *и перемешивают*

Срок хранения растворов: А – 3 мес., Б – 2 недели.

Присутствие магния. На фарфоровой пластинке или часовом стекле смешивают каплю препарата, каплю 0,1 % раствора магnezона I или магnezона II в этаноле 50 % и 1-2 капли 0,1 М раствора гидроксида калия. Присутствие магния подтверждается окрашиванием раствора в синий цвет или выпадением синего осадка.

pH. От 7,3 до 7,7. Определяют потенциометрически (ГФ XII, с. 85).

Извлекаемый объем. Не менее номинального.

Испытания проводят по методике ГФ XI, вып. 2, с. 141.

Определение проводят для пяти флаконов от каждой серии калиброванным мерным цилиндром при температуре  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

*Указать  
вместимость  
объема в мл*

Механические включения. Видимые включения должны отсутствовать.

Невидимые с размером частиц  $\geq 10$  мкм не более 50 частиц /мл, невидимые с размером частиц  $\geq 25$  мкм не более 5 частиц /мл.

Испытания проводят методом световой микроскопии по «Инструкции по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств» РД-42-501-98.

Светопропускание. Значения светопропускания при длине волны 590 нм должны находиться в пределах от 35% до 85%, при длине волны 750 нм – от 70% до 98%, что соответствует диапазону среднего размера частиц от 0,03 до 0,12 мкм. Измеряют светопропускание препарата на фотоколориметре в кювете с толщиной слоя 10 мм при



длинах волн 590 и 750 нм относительно воды.

**Родственные примеси ПФД.** Не более 7 г/100 мл препарата.

Определение проводят *по методике описанной в* в рамках раздела «Количественное определение».

Содержание родственных примесей ПФД в 100 мл препарата в граммах ( $X_i$ ) вычисляют по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S_i}$$

где:  $S_i$  - площадь пика  $i$ -го компонента с временем выхода менее времени выхода транс-ПФД;

$\sum S_i$  - сумма площадей всех пиков препарата с временем выхода, равным и менее времени выхода цис-ПФД;

100 - коэффициент пересчета.

**Родственные примеси ПФМЦП.** Не более 3 г/100 мл препарата.

Определение проводят *по методике описанной в* в рамках раздела «Количественное определение».

Содержание родственных примесей ПФМЦП в 100 мл препарата в граммах ( $X_i$ ) вычисляют по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{S_a + S_b + S_c}$$

где:  $S_i$  - площадь пиков примесных;

$S_a + S_b + S_c$  - сумма площадей всех пиков препарата;

100 - коэффициент пересчета.

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ГФ XII, с.150). Определение проводят методом мембранной фильтрации.

*указать время выдержки* → **Пирогенность.** Препарат должен быть апиrogenным (ГФ XII, с.125). Тест-доза - 10 мл препарата вводится внутривенно кроликам на 1 кг массы. Срок наблюдения 3 часа.

*Анимальная* **Токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ГФ XII, с. 124). Тест-доза - 0,5 мл препарата вводится внутривенно мышам. Срок наблюдения - 72 часа.

*под выдержку время выдержки*

**Посторонние примеси:**

**Тяжелые металлы.** Не более 0,0005%. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, с.121.

Определение тяжёлых металлов проводят методом электротермической атомизации на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Спектр АА 250» (Varian).

Метод электротермической атомизации позволяет исследовать препарат без предварительной подготовки образцов эмульсии. Разведением раствором азотной кислоты готовятся соответствующие растворы, содержащие 10, 20, 30 мкг/л свинца. Далее

проводят измерения калибровочных растворов, что позволяет начать внутреннюю калибровку прибора. После соответствующей калибровки в прибор вводят образец препарата и по калибровочной кривой определяют содержания свинца в пробе. (мкг/л)

**Свободные фторид-ионы.** Не более 0,0008 %.

Определение проводят потенциометрическим методом с помощью отечественного анализатора «Эксперт-001» ТУ 4215-001-52722949-00 с использованием фторид-селективного электрода. Измерение проводят относительно электрода сравнения (хлорсеребряный электрод сравнения с двойным жидкостным заполнением ЭСр 10101).

Предварительно проводят калибровку прибора и электродной системы по стандартным растворам определяемого иона. Результаты измерений величин калибровки вводят в память иономера. *Перегреть стандартные растворы!*

25 мл препарата помещают в полиэтиленовый стакан вместимостью 50 мл. Добавляют 25 мл буферного раствора. Раствор перемешивают в течение 2-х минут с использованием магнитной мешалки. По величине измеренного потенциала прибор автоматически определяет концентрацию фторид-иона в водном растворе.

**Примечание. 1. Приготовление калибровочных растворов натрия фторида.** Калибровочные растворы натрия фторида готовят в диапазоне концентраций  $10^{-1}$  –  $10^{-6}$  моль/л. Из стандартного образца натрия фторида (ГСО 6095-91) готовят раствор с максимальной концентрацией фторид-иона  $10^{-1}$  моль/л. На аналитических весах взвешивают 2,099 г предварительно высушенного в сушильном шкафу при  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов натрия фторида, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в дистиллированной воде. *и перемешивать* Растворы с концентрациями фторид-иона от  $10^{-2}$  до  $10^{-6}$  моль/л готовят последовательным разбавлением раствора с концентрацией  $10^{-1}$  моль/л дистиллированной водой.

*Указан  
указаны  
анализатор  
1 деление  
вексель,  
спектраль-  
ная лампа)*

*Трибесей  
подготовка  
образца, ука-  
зать кон-  
центрацию  
дисперсии  
пробки, про-  
верка анализа  
показателя*

*Привести расчётную формулу перевода  
св-т-ионов в %*

*указан концентра-  
ция  
к-т-ионов*

*(мкг/л)*

Калибровочные растворы натрия фторида хранят в полиэтиленовой посуде, с концентрацией  $10^{-1}$  и  $10^{-2}$  моль/л - 1 мес.,  $10^{-3}$  -  $10^{-6}$  моль/л готовят непосредственно перед использованием. *с концентратами*

2. Приготовление буферного раствора. В мерную колбу на 1000 мл помещают 58,5 г натрия хлорида, 0,36 г натрия цитрата 5-водного и 102,0 г натрия ацетата 3-водного, растворяют в небольшом количестве дистиллированной воды, добавляют 15 мл ледяной уксусной кислоты, доводят раствор до метки дистиллированной водой и перемешивают. Срок хранения 1 мес.

**Количественное определение:**

Содержание перфторуглеродной фазы. От 9,5 до 10,5 об. %.

80 мл препарата помещают в делительную воронку вместимостью 500 мл и добавляют 400 мл спирта этилового 95%. Интенсивно встряхивают в течение 5 минут и устанавливают воронку в вертикальном положении. Через 20 минут после расслоения фаз сливают нижнюю прозрачную фазу в мерный цилиндр вместимостью 25 мл и измеряют полученный объем.

Содержание перфторуглеродной фазы в препарате в объемных процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 100}{80}$$

где: V – объем нижней фазы, в миллилитрах,

80- объем препарата, в миллилитрах,

100- коэффициент пересчета.

Сумма цис- и транс- изомеров ПФД. От 11,0 до 14,0 г/100 мл.

Определение проводят методом газовой хроматографии с использованием методики абсолютной калибровки.

Аппаратура для ГХ:

Хроматограф с пламенно-ионизационным детектором.

Стальная колонка 200 x 0,2 см, заполненная 6% фазой OV-1 на носителе Gaschrom Q (80-100 меш.). Температура узла ввода, колонки и детектора 170°C, 50°C и 140°C

соответственно. Скорость подачи газа-носителя (аргон) – 30 мл/мин.  
при давлении 0,5 кг/см<sup>2</sup>.

К 1 мл препарата добавляют 5 мл этилового спирта, перемешивают и выдерживают 40 минут при комнатной температуре, периодически встряхивая. Полученную смесь центрифугируют при 2500 об./мин. – 4 мин, ~~верхнюю~~ надосадочную жидкость сливают, нижний перфторуглеродный слой отделяют и дважды промывают дистиллированной водой в соотношении 1/10 (1 часть перфторуглеродов, 10 частей воды). К промытой смеси перфторуглеродов добавляют 0,9 мл фреона F-113 (испытуемый образец).

1 мкл испытуемого образца вводят микрошприцем в дозатор хроматографа. Хроматографируют не менее трех раз.

Параллельно в тех же условиях хроматографируют раствор рабочего стандартного образца ПФД (ФСП 42-0086-0202-08).

Содержание суммы цис- и транс- изомеров ПФД в 100 мл препарата в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(s_1 + s_2) \cdot C_0 \cdot 100}{S_1 + S_2}$$

где:  $s_1, s_2$  – площади пиков цис- и транс- изомеров ПФД в препарате, в мм<sup>2</sup>;

$S_1, S_2$  – площади пиков цис- и транс- изомеров ПФД раствора РСО, в мм<sup>2</sup>;

$C_0$  – содержание суммы цис- и транс- изомеров ПФД в 1 мл раствора РСО, в граммах;

100 – коэффициент пересчета.

**Примечание.** Приготовление раствора РСО ПФД. Около 1,94 г ПФД <sup>стандартного образца (СО)</sup> (точная навеска 1 мл ПФД, ФСП 42-0086-0202-08) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл фреона F-113 (ГОСТ 23844), доводят объем раствора фреоном F-113 (ГОСТ 23844) до метки и перемешивают. Содержание суммы цис- и транс- изомеров ПФД в 1 мл раствора РСО в граммах ( $C_0$ ) вычисляют по формуле:

$$C_0 = \frac{a \cdot P}{100 \cdot 100}$$

где:  $a$  – навеска ПФД, в граммах;

$P$  – массовая доля суммы цис- и транс-

изомеров в ПФД, в процентах;

100, 100 – коэффициенты пересчета.

Раствор должен быть свежеприготовленным.

**Сумма основных компонентов ПФМЦП.** От 6,0 до 7,1 г/100 мл.

Определение проводят методом газовой хроматографии с использованием методики абсолютной калибровки.

Аппаратура для ГХ:

Хроматограф с пламенно-ионизационным детектором.

Стальная колонка 200 x 0,2 см, заполненная 6% фазой OV-1 на носителе Gaschrom Q (80-100 меш.). Температура узла ввода, колонки и детектора 170°C, 50°C и 140°C соответственно. Скорость подачи газа-носителя (аргон) – 30 мл/мин. при давлении 0,5 кг/см<sup>2</sup>.

К 1 мл препарата добавляют 5 мл этилового спирта, перемешивают и выдерживают 40 минут при <sup>Температура</sup> +20- +30°C, встряхивая. Полученную смесь центрифугируют при 2500 об./мин. – 4 мин., ~~верхнюю~~ <sup>Осередок</sup> надосадочную жидкость сливают, ~~нижнюю часть~~ <sup>ни</sup>, состоящую из перфторуглеродов отделяют и дважды промывают дистиллированной водой в соотношении 1/10 (1 часть перфторуглеродов, 10 частей воды). К промытой смеси перфторуглеродов добавляют 0,9 мл фреона F-113, из полученного раствора берут аликвоту для определения перфторметилциклогексилпиперидина.

1 мкл разведённого препарата вводят микрошприцем в дозатор хроматографа. Хроматографируют не менее трех раз.

Параллельно в тех же условиях хроматографируют раствор рабочего стандартного образца ПФМЦП (ФСП 42-0086-0203-08).

Содержание суммы основных компонентов ПФМЦП в 100 мл препарата в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(s_1 + s_2 + s_3) \cdot C_0 \cdot 100}{S_1 + S_2 + S_3}$$

где:  $s_1, s_2, s_3$  – площади пиков основных компонентов

ПФМЦП в испытуемом растворе, в мм<sup>2</sup>;

$S_1, S_2, S_3$  – площади пиков основных компонентов ПФМЦП раствора ~~КСО~~, в мм<sup>2</sup>;

$C_0$  – содержание суммы основных компонентов ПФМЦП

в 1 мл раствора ~~КСО~~, в граммах.

**Примечание.** Приготовление ~~раствора КСО~~ ПФМЦП. *стандартного образца (СО)*

Около 1,92 г ПФМЦП (точная навеска 1 мл ПФМЦП, ФСП 42-0086-0203-08,) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл фреона F-113 (ГОСТ 23844), доводят объем раствора фреоном F-113 до метки и перемешивают. Содержание суммы основных компонентов ПФМЦП в 1 мл раствора ~~КСО~~ в граммах ( $C_0$ ) вычисляют по формуле:

$$C_0 = \frac{a \cdot P}{100 \cdot 100}$$

где: а – навеска ПФМЦП, в граммах;

Р – массовая доля суммы основных компонентов в ПФМЦП, в процентах;

100,100 – коэффициенты пересчета.

Раствор должен быть свежеприготовленным.

**Проксанол.** От 3,5 до 4,5 г/100 мл препарата. *Определение методом колориметрии*

2 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 3 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл раствора йода (см. раздел «Подлинность»), доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и через 10 минут измеряют оптическую плотность на фотоколориметре при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор йода. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца проксанола (ФСП 42-0086-0503-00).

Содержание проксанола в 100 мл препарата в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot C_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot 2 \cdot 3}$$

где: D – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора ~~КСО~~ проксанола;

$C_0$  – содержание проксанола в 1 мл раствора ~~КСО~~ проксанола, в граммах;

2, 3, 100 – коэффициенты пересчета.

*стандартного образца (СО)*  
**Примечание.** Приготовление раствора КСО проксанола.

0,05 г (точная навеска) проксанола ((42-0086-0503-00) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор А). 5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор I). Содержание проксанола в 1 мл раствора ~~КСО~~ в граммах ( $C_0$ ) вычисляют по формуле:

$$C_0 = \frac{a \cdot 5 \cdot P}{100 \cdot 100}$$

где, а – навеска проксанола, в граммах;

P- массовая доля проксанола;

5, 100 – коэффициенты пересчета.

5 мл раствора I помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и далее проводят определение, как описано выше.

Раствор должен быть свежеприготовленным.

**Глюкоза.** От 0,17 до 0,23 г/100 мл препарата.

*Вариантные и другие методы измерения глюкозы*

1 мл препарата помещают в центрифужную пробирку, добавляют 4 мл раствора <sup>4</sup> кислоты трихлоруксусной <sup>3</sup> 10% <sup>1</sup> I, центрифугируют в течение 7 минут при 2000 об/мин, 0,5 мл надосадочной жидкости помещают в пробирку, прибавляют 4,5 мл ортотолуидинового реактива, перемешивают и нагревают на кипящей водяной бане в течение 8 мин. Охлаждают до комнатной температуры и измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на фотоколориметре при длине волны 590 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду.

Параллельно, в тех же условиях, определяют оптическую плотность ~~раствора~~ рабочего стандартного образца глюкозы (ФС 42-0004-00, НД 42-12005-08). Содержание глюкозы в 100 мл препарата в граммах ~~(X)~~ вычисляют по формуле:

*Привести ссылки не надо*

$$X = \frac{D \cdot C_0 \cdot 100}{D_0}$$

где: D – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора ~~РСО~~ глюкозы;

$C_0$  – содержание глюкозы в 1 мл раствора I ~~РСО~~ глюкозы, в граммах;

100 – коэффициент пересчета.

**Примечание. 1. Приготовление раствора ~~РСО~~ глюкозы.**

0,2 г в пересчете на сухое вещество (точная навеска) глюкозы (ФС 42-0004-00, НД 42-12005-08) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор I). Содержание глюкозы в 1 мл раствора I ~~РСО~~ глюкозы в граммах ( $C_0$ ) вычисляют по формуле:

$$C_0 = \frac{a}{100}$$

где: a – навеска глюкозы в пересчете на сухое вещество, в граммах;

100 – коэффициент пересчета.

1 мл раствора I помещают в пробирку, прибавляют 4 мл раствора кислоты трихлоруксусной 10% и проводят определение, как описано выше.

Раствор должен быть свежеприготовленным.

**2. Приготовление раствора кислоты трихлоруксусной 10%. 10,0 г** кислоты трихлоруксусной (ТУ 6-09-1926-77) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор I должен быть свежеприготовленным.

**Ионы натрия.** От 0,21 до 0,31 г/100 мл препарата.

Содержание ионов натрия определяется потенциометрическим методом с помощью отечественного анализатора «Эксперт-001» ТУ 4215-001-52722949-00 с использованием натрий-селективного электрода. Измерение проводят относительно

*Указать срок хранения и температуру*  
*Товар.*



электрода сравнения (хлорсеребряный электрод сравнения с двойным жидкостным заполнением ЭСр 10101). Предварительно проводят калибровку прибора и электродной системы по рабочим стандартным образцам натрия иона (ГОСТ 245-76). Результаты измерений величин калибровки вводят в память иономера.

30 мл препарата помещают в полиэтиленовый стакан вместимостью 50 мл, добавляют 4 мл буферного раствора и 1 мл раствора аммиака. Раствор перемешивают в течение 2-х минут с использованием магнитной мешалки.

По величине измеренного потенциала прибор автоматически определяет концентрацию ионов натрия в водном растворе.

**Примечание.** 1. Приготовление калибровочных растворов.

Калибровочные растворы готовят в диапазоне концентраций  $10^{-1}$ - $10^{-5}$  моль/л. Из стандартного образца натрия хлорида (ГОСТ 245-76) готовят раствор с максимальной концентрацией иона натрия  $10^{-1}$  моль/л. На аналитических весах взвешивают 2,925 г предварительно высушенного в сушильном шкафу при  $110^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов натрия хлорида, переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в дистиллированной воде. Растворы с концентрациями иона натрия от  $10^{-2}$  до  $10^{-5}$  моль/л готовят последовательным разбавлением раствора с концентрацией  $10^{-1}$  моль/л дистиллированной водой.

Калибровочные растворы натрия хлорида с концентрацией  $10^{-1}$  и  $10^{-2}$  моль/л хранят 1 мес., с концентрацией  $10^{-3}$  -  $10^{-5}$  моль/л готовят непосредственно перед использованием.

2. Приготовление буферного раствора. 110 г кальция хлорида 6-водного растворяют в химическом стакане вместимостью 200 мл в дистиллированной воде, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят дистиллированной водой до метки и перемешивают.

Буферный раствор хранить не более 1 месяца.

3. Приготовление раствора аммиака. С помощью градуированной мерной пипетки вместимостью 2 мл отбирают 1,9 мл 25 % аммиака, переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем дистиллированной водой до метки и перемешивают.

Срок хранения 1 мес.

**Ионы калия.** От 0,016 до 0,024 г/100 мл.

Содержание ионов калия определяется потенциометрическим методом с помощью отечественного анализатора «Эксперт-001» ТУ 4215-001-52722949-00 с использованием калий-селективного электрода. Измерение проводят относительно электрода сравнения (хлорсеребряный электрод сравнения с двойным жидкостным заполнением ЭСр 10101).

Предварительно проводят калибровку прибора и электродной системы по стандартным растворам определяемого иона. Результаты измерений величин калибровки вводят в память иономера.

40 мл препарата помещают в стакан вместимостью 50 мл, добавляют 2 мл буферного раствора. Раствор перемешивают в течение 2-х минут с использованием магнитной мешалки.

По величине измеренного потенциала прибор автоматически определяет концентрацию ионов калия в водном растворе.

**Примечание.** 1. Приготовление калибровочных растворов.

Калибровочные растворы готовят в диапазоне концентраций  $10^{-1}$  –  $10^{-5}$  моль/л. Из стандартного образца калия хлорида (ГСО 5220-90) готовят раствор с максимальной концентрацией иона натрия  $10^{-1}$  моль/л. На аналитических весах взвешивают 3,730 г предварительно высушенного в сушильном шкафу при  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов калия хлорида, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в дистиллированной воде. Растворы с концентрациями иона калия от  $10^{-2}$  до  $10^{-5}$  моль/л готовят последовательным разбавлением раствора с концентрацией  $10^{-1}$  моль/л дистиллированной водой.

Калибровочные растворы калия хлорида с концентрацией  $10^{-1}$  и  $10^{-2}$  моль/л хранят 1 мес., с концентрацией  $10^{-3}$  -  $10^{-5}$  моль/л готовят непосредственно перед использованием.

2. Приготовление буферного раствора. В мерную колбу на 100 мл помещают 12,115 г трис-(оксиметил)-аминометана, растворяют в 50 мл дистиллированной воды, добавляют 6 мл концентрированной кислоты, доводят раствор до метки колбы дистиллированной водой и перемешивают. Полученный раствор фильтруют и переливают в светонепроницаемую посуду.

Срок хранения 1 мес.

**Ионы хлора.** От 0,31 до 0,47 г/100 мл.

10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл, добавляют 50 мл дистиллированной воды и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата (индикатор – калия хромат) до оранжево-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,003546 г иона хлора.

**Упаковка.**

По 100, 200, 400 мл в стеклянные бутылки марки МТО для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов по ГОСТ 10782-85, закупоренные пробками из резины марки ИР-21 и 52-369/1 по ТУ 9398-001-44111344-2005 и обжатые алюминиевыми колпачками по ТУ 9398-004-39798422-2004.

На бутылки наклеивают этикетки по РД-00001910-6-92. Бутылки с препаратом помещают в коробки из гофрированного картона (ГОСТ 7933) с инструкциями по применению.

Групповая и транспортная упаковка осуществляется по РД 00001927-01-92 и ГОСТ 17768-90.

**Маркировка.**

На этикетке бутылки указывают предприятие-изготовитель и его товарный знак, название препарата на русском языке, объем, "Стерильно", "Внутривенно", состав, условия хранения, «Только для использования в стационаре», «Применять по назначению врача», «Не использовать препарат в случаях расслоения эмульсии», номер серии, срок годности, регистрационный номер, штрих-код.

На коробке дополнительно указывают «Замораживание препарата не является противопоказанием к его применению».

**Транспортирование.** В соответствии с ГОСТ 17768-90.

**Примечание.** Замораживание препарата не является противопоказанием к его применению.

**Хранение.** В замороженном виде в условиях холодильника при температуре от  $-4^{\circ}\text{C}$  до  $-18^{\circ}\text{C}$ . В размороженном виде в условиях холодильника при температуре не выше  $+4^{\circ}\text{C}$ . Перед употреблением размораживать в горячей воде при температуре до  $+40^{\circ}\text{C}$ .

**Срок годности:** При температуре от  $-4^{\circ}\text{C}$  до  $-18^{\circ}\text{C}$  - 3 года, при температуре не

выше + 4°C – 2 недели.

**Кровезаменитель с газотранспортной функцией.**

**Примечание.** Реактивы, титрованные растворы и индикаторы, приведенные в настоящей Фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах ГФ XII, ~~XI~~ выпуск 2. *издание 2.*

**Генеральный директор  
Научно-исследовательской  
лаборатории биологического и  
физико-химического изучения ПФОС  
профессор**

**С.И.Воробьев**

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 200\_\_ г.