

RegNx: 116950 RegWorkNx: 57041

N62387 - СКРР - 1  
29.07.10

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. Привести в соответствие название раздела «Посторонние примеси» в спецификации и в методах анализа. Согласовать концентрации стандартных растворов (10,20,30 мкг/л свинца или 50 и 12,5 мкг/л) и привести их приготовления.
2. В спецификации для ионов хлора не указаны нормативные требования и название метода контроля.
3. В разделе «Свободные фторид-ионы» указать концентрацию стандартного раствора натрия фторида.
4. Следует учесть правки в тексте ФСП.

Просим предоставить ответ на запрос в течение 3 месяцев, либо предоставить информацию об объективных причинах невозможности ответить на запрос с указанием срока предоставления ответов. В случае отсутствия ответов по истечению этого срока экспертиза будет прекращена.

С уважением,

Директор Института экспертизы качества лекарственных средств

Гусейнова С.В.



26.07.2010

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**

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 (наноэмульсию) 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 магnezона и 0,1 М калия гидроксидом	Синее окрашивание или выпадение синего осадка (магний).
рН	ГФ XII	от 7,3 до 7,7
Извлекаемый объем	ГФ XI	Не менее номинального
Механические включения	Видимые РД 42-501-98	
-видимые		должны отсутствовать

-невидимые с размером частиц $\geq 10$ мкм -невидимые с размером частиц $\geq 25$ мкм	Невидимые РД 42-501-98  Метод световой микроскопии	не более 50 частиц/мл  не более 5 частиц/мл
Светопропускание	Колориметрический	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	ГФ XII, метод мембранной фильтрации	Должен быть стерильным
Пирогенность	ГФ XII	Должен быть апиrogenным
Бактериальные эндотоксины	ГФ XII	Должны быть не более 0,5 ЕЭ/мл
Аномальная токсичность	ГФ XII	Должен быть нетоксичным
<i>Триоксид фосфора примеси</i> Тяжелые металлы <i>Содержание свинеца</i>	ГФ XII, атомно- абсорбционная спектрометрия	Не более 0,0005 % <i>5 · 10<sup>-5</sup> г/100 мл</i>
Свободные фторид-ионы	Потенциометрический	Не более 0,0008 %

<p><b>Количественное определение:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-содержание перфторуглеродной фазы</li> <li>-сумма цис- и транс-изомеров ПФД</li> <li>-сумма основных компонентов ПФМЦП</li> <li>-проксанол</li> <li>-глюкоза</li> <li>-ионы натрия</li> <li>-ионы калия</li> <li>-ионы хлора</li> </ul>	<p>Объемный</p> <p>Газовая хроматография</p> <p>Газовая хроматография</p> <p>Колориметрический</p> <p>Колориметрический</p> <p>Потенциометрический</p> <p>Потенциометрический</p> <p>Титриметрический</p>	<p>от 9,5 до 10,5 об. %</p> <p>от 11,0 до 14,0 г/100 мл</p> <p>от 6,0 до 7,1 г/100 мл</p> <p>от 3,5 до 4,5 г/100 мл</p> <p>от 0,17 до 0,23 г/100 мл</p> <p>от 0,21 до 0,31 г/100 мл</p> <p>от 0,016 до 0,024 г/100 мл</p> <p>от 0,31 до 0,47 г/100 мл</p>
<p><b>Упаковка</b></p>	<p>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.</p>	
<p><b>Маркировка</b></p>	<p>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.</p>	
<p><b>Транспортирование</b></p>	<p>В соответствии с ГОСТ 17768-90.</p>	

<b>Хранение</b>	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 $+40^{\circ}\text{C}$ .
<b>Срок годности</b>	При температуре от $-4^{\circ}\text{C}$ до $-18^{\circ}\text{C}$ - 3 года, при температуре не выше $+4^{\circ}\text{C}$ - 2 недели.

## ФСП-

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

**Состав:**

НАЗВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ	КОЛИЧЕСТВО	Спецификация
<b><i>АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО</i></b>		
Перфтордекалин (ПФД)	13,0 г	(ФСНП42-0086-0202-08)
Перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП)	6,5 г	(ФСНП 42-0086-0203-08)
Проксанол - 268 (ПАВ - 268)	4,0 г	(ФСНП 42-0086-0503-00)
<b><i>ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА</i></b>		
Натрия хлорид	0,6 г	(ФСНП 42-0474-4119-03 или иной, зарегистрированный в РФ)
Калия хлорид	0,039 г	( ГФ Х, с.362, ГОСТ 4234-77, х.ч.)
Магния хлорид (в пересчёте на сухое вещество)	0,019 г	(ГОСТ 4209-77, х.ч.)
Натрия гидрокарбонат	0,065 г	( ГФ Х, с. 430, ГОСТ 4201-79, х.ч.)
Натрия гидрофосфат	0,02 г	(ГОСТ 245-76, ч.д.а.)
Глюкоза	0,2 г	(ФС 42-0004-00, НД 42- 12005-08)
Вода для инъекции	до 100 мл	(ФС 42-2620-97)



## ОПИСАНИЕ

Препарат представляет собой замороженную субмикронную эмульсию 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 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

магнезона II в этаноле 50 % и 1-2 капли 0,1 М раствора калия гидроксида. Присутствие магния подтверждается окрашиванием раствора в синий цвет или выпадением синего осадка.

### Ph

От 7,3 до 7,7. Определяют потенциометрически.

Определение проводят по методике ГФ XII, ч. 1, с. 85.

### ИЗВЛЕКАЕМЫЙ ОБЪЕМ

Не менее номинального. Определение проводят по методике ГФ XI, вып. 2, с. 141.

Определение проводят для пяти флаконов от каждой серии калиброванным мерным цилиндром, вместимостью в 500 мл при температуре  $(20 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C})$ .

### 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**

Содержание родственных примесей ПФД в препарате не более 7 г/100 мл.

Определение проводят по методике описанной в разделе «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**

Содержание родственных примесей ПФМЦП в препарате не более 3 г/100 мл.

Определение проводят по методике описанной в разделе «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.

Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1, с. 150.

Определение проводят методом мембранной фильтрации.

**ПИРОГЕННОСТЬ**

Препарат должен быть апиrogenным.

Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1, с. 125.

Тест-доза – 10 мл препарата вводится внутривенно кроликам на 1 кг массы.

Весь объем лекарственного средства вводят за период времени не более 2 мин. Срок наблюдения 3 часа.

**БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ**

Содержание бактериальных эндотоксинов в препарате не должно быть более 0,5 ЕЭ/мл.

Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1, с. 128.

Испытание на предельное содержание эндотоксинов является альтернативным испытанию на пирогенность.

**АНОМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ**

Препарат должен быть нетоксичным.

Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1, с. 124.

Тест-доза - 0,5 мл препарата вводится в хвостовую вену мышам со скоростью

0,1 мл в секунду. Срок наблюдения – 48 часа.

**ПОСТОРОННИЕ ПРИМЕСИ:****✓ Содержание свинца**

Содержание свинца в препарате не должно превышать  $5 \cdot 10^5$  г/100 мл.

Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1, с. 121.

*Содержание  
со свинца  
и  
название  
раздела  
и другие  
требования*

Определение 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. Соответствующим разведением из стандартного раствора свинца ОДМ раствором азотной кислоты готовят раствор, содержащий 50 мкг/л свинца. Далее проводят измерения калибровочных растворов, что позволяет провести калибровку прибора. После соответствующей калибровки в прибор вводят образец препарата и по калибровочной кривой определяют содержания свинца в пробе.

**Примечание.** Приготовление стандартного раствора свинца!

В качестве основного стандартного раствора используется стандартный раствор свинца с концентрацией 1000 мг/л из которого готовят растворы для калибровки разведением 0,1 М азотной кислотой.

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл стандартного раствора свинца и доводят объем раствора до метки 0,1 М азотной кислотой; раствор содержит 1000 мкг/л свинца (раствор А).

5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят до метки 0,1 М азотной кислотой, раствор содержит 50 мкг/л свинца.

Следующий, второй калибровочный раствор с содержанием свинца 12,5 мкг/л готовят из раствора, содержащего 50 мкг/л свинца, непосредственно при измерении.

Измеряют оптическую плотность калибровочных растворов при длине волны 283,4 нм, на основании чего происходит внутренняя калибровка прибора. После калибровки прибора измеряют оптическую плотность образца препарата. Строят

Приготовление стандартных растворов в примечании не совпадает с концентрациями указанными выше в тексте (10, 20, 30 мкг/л)

Рабочий стандартный раствор с кон-  
центрацией свинца 50 мкг/л гото-  
вят из концентрированного стан-  
дартного раствора свинца разведе-  
нием 0,1 М раствором азотной кислоты

Изложить  
приготов-  
ление  
при

стандартные растворы  
НС  
ами  
указать в какой колбе (мк)  
анализируют образец препарата  
век  
об

Калибровочный график строится по 2-м точкам (50 и 12,5 мкг/л) или по 3-м (10, 20, 30 мкг/л)

ФСП-

С. 12

калибровочную кривую: по оси X - концентрация свинца, мкг/л; по оси Y - показания прибора, абсорбцию. По калибровочной кривой определяют содержание свинца в образце.

### СВОБОДНЫЕ ФТОРИД-ИОНЫ

Содержание свободных фторид-ионов в препарате не должно превышать 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 стандартному раствору определяемого иона - натрия фторида (ГСО 6095-91). Результаты измерений величин калибровки вводят в память иономера.

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 °С в течение 2 часов натрия фторида, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в

указать концентрацию соли для калибровочных растворов

дистиллированной воде и перемешивают.

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.

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

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

Содержание перфторуглеродной фазы в препарате от 9,5 до 10,5 об.%.  
Определение проводят следующим образом. 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:

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

~~80~~

где:  $V$  – объем нижней фазы, в миллилитрах,  
80- объем препарата, в миллилитрах,  
100- коэффициент пересчета.

### Сумма цис- и транс- изомеров ПФД

Содержание суммы цис- и транс- изомеров ПФД в препарате 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 газаносителя (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, 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  $\text{мм}^2$ ;

$S_1, S_2$  – площади пиков цис- и транс- изомеров ПФД раствора РСО, в  $\text{мм}^2$ ;

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

100 – коэффициент пересчета.

**Примечание.** Приготовление стандартного образца СО ПФД.

Около 1,94 г ПФД (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 СО 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

Содержание суммы основных компонентов ПФМЦП в препарате 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 газ-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 температуре +20- +30°C, встряхивая. Полученную смесь центрифугируют при 2500 об./мин. – 4 мин., надосадочную жидкость сливают, осадок, состоящий 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 СО, в мм<sup>2</sup>;

$C_0$  – содержание суммы основных компонентов ПФМЦП  
в 1 мл раствора СО, в граммах.

**Примечание.** Приготовление стандартного образца СО  
ПФМЦП.

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 СО 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

Содержание проксанола в препарате от 3,5 до 4,5 г/100 мл.

Определение проводят колориметрическим методом. 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<sub>0</sub> – оптическая плотность стандартного образца СО проксанола;

C<sub>0</sub> – содержание проксанола в 1 мл раствора I СО проксанола, в граммах;

2, 3, 100 – коэффициенты пересчета.

**Примечание.** Приготовление стандартного образца (СО) 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 I СО в граммах ( $C_0$ ) вычисляют по формуле:

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

где,  $a$  – 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

Содержание глюкозы в препарате от 0,17 до 0,23 г/100 мл.

Определение проводят колориметрическим методом. 1 мл препарата помещают в центрифужную пробирку, добавляют 4 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты, центрифугируют в течение 7 минут при 2000 об/мин, 0,5 мл надосадочной жидкости помещают в пробирку, прибавляют 4,5 мл ортотолуидинового реактива (НД 42-12005-08), 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 рабочего стандартного образца глюкозы (ФС 42-0004-00, НД 42-12005-08). Содержание глюкозы ( $X$ ) в 100 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

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

где: D – оптическая плотность испытуемого раствора;

D<sub>0</sub> – оптическая плотность стандартного образца СО

ГЛЮКОЗЫ;

C<sub>0</sub> – содержание глюкозы в 1 мл раствора I СО

глюкозы, в граммах;

100 – коэффициент пересчета.

**Примечание.** 1. Приготовление стандартного образца СО 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 СО глюкозы в граммах (C<sub>0</sub>) 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 I должен быть свежеприготовленным.

2. Приготовление 10% раствора трихлоруксусной кислоты.

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 должен быть свежеприготовленным.

### Ионы натрия

Содержание ионов натрия в препарате от 0,21 до 0,31 г/100 мл.

Определение проводят потенциометрическим методом с помощью отечественного анализатора «Эксперт-001» ТУ 4215-001-52722949-00 с использованием натрий-селективного электрода. Измерение проводят относительно 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  $10^{-5}$

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

Содержание ионов калия в препарате от 0,016 до 0,024 г/100 мл.

Определение проводят 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 азотной кислоты, доводят раствор до метки колбы дистиллированной водой и перемешивают. Полученный раствор фильтруют и переливают в темную посуду.

Срок хранения 1 мес.

### Ионы хлора

Содержание ионов хлора в препарате от 0,31 до 0,47 г/100 мл.

Определение проводят следующим образом. 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 МГО 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 на русском языке указывают:* торговое название препарата, дозировку, название и адрес предприятия-производителя, название, номер серии, дату производства, годен до, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», "Стерильно", "Внутривенно", «Только для использования в стационаре», «Применять по назначению врача», «Не использовать препарат в случаях расслоения

эмульсии».

На картонной пачке на русском языке указывают: торговое название препарата, лекарственную форму, дозировку, состав (название и количество активного вещества, перечень вспомогательных веществ), название и адрес предприятия-производителя, предупредительные надписи: «Хранить в недоступном для детей месте», «Показания, дозы, предупреждения: см. инструкцию, условия хранения, "Стерильно", "Внутривенно", «Только для использования в стационаре», «Применять по назначению врача», «Не использовать препарат в случаях расслоения эмульсии», на коробке дополнительно указывают «Замораживание препарата не является противопоказанием к его применению», номер серии, дату производства, годен до, штрих-код, номер регистрационного удостоверения и дату регистрации.

### **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  $+4^{\circ}\text{C}$  - 2 недели.

## **КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЬ С ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИЕЙ**

**Примечание.** Реактивы, титрованные растворы и индикаторы, приведенные в настоящей Фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах

✓ ГФ XII издания ~~2007~~, ч. 1.

Генеральный директор  
Научно-исследовательской  
лаборатории биологического и  
физико-химического изучения ПФОС  
профессор  
С.И.Воробьев

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.