**Ропивакаина гидрохлорид ФС**

**моногидрат**

**Ропивакаин**

**Ropivacaini hydrochloridum**

**monohydricum Вводится впервые**

(2*S*)-*N*-(2,6-Диметилфенил)-1-пропилпиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид, моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C17H26N2O·HCl | М.м. 328,88М.м. 310,86 (безводный) |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ропивакаина гидрохлорида C17H26N2O·HCl в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в воде и спирте 95 %, практически нерастворим в этилацетате.

**Подлинность**. *1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ропивакаина гидрохлорида.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания ропивакаина на хроматограмме раствора сравнения (раздел «Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От –74 до –64 в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество (ОФС «Поляриметрия»).

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мл 20 % раствора натрия гидроксида, прибавляют 30 мл воды и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Оптическая плотность 2 % раствора субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, измеренная в кювете с толщиной слоя 5 см при длине волны 405 нм, не должна превышать 0,030, при длине волны 436 нм, не должна превышать 0,025. В качестве раствора сравнения используют воду (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 4,5 до 6,0 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,425 г дикалия гидрофосфата в 450 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 8,0. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – буферный раствор 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 70,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ропивакаина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 14,0 мг стандартного образца ропивакаина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца бупивакаина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 14,0 мг стандартного образца бупивакаина гидрохлорида (примесь А), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 1,0 мл раствора стандартного образца ропивакаина гидрохлорида и раствора стандартного образца бупивакаина гидрохлорида и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь A: (2*S*)-1-Бутил-*N*-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамид, CAS 27262-47-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания ропивакаина. |

Хроматографируют ПФ, испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Относительные времена удерживания соединений.* Ропивакаин – 1 (около 6 мин); примесь А – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения разрешение(*R*) между пиками ропивакаина и примеси А должно быть не менее 6,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика ропивакаина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика ропивакаина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– не учитывают пики ПФ и пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика ропивакаина на хроматограмме раствора (менее 0,05 %).

**Примесь H.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 10,0 мг 2,6-диметиланилина (примесь H), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь H: 2,6-Диметиланилин, CAS 87-62-7.

Хроматографируют испытуемый раствор, стандартный раствор и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания соединений.* Ропивакаин – 1 (около 6 мин); примесь H – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение(*R*) между пиками примеси H и ропивакаина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси H не должна превышать площади пика примеси H на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,001 %).

**Энантиомерная чистота (примесь G).** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г натрия ацетата в 900 мл воды и доводят значение рН раствора с помощью уксусной кислоты разведенной 30 % до 7,0. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 2-Пропанол – буферный раствор 12:88.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ропивакаина примеси G.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,5 мг стандартного образца ропивакаина примеси G, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца ропивакаина примеси G и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают по 5,0 мл испытуемого раствора и раствора стандартного образца ропивакаина примеси G и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь G: (2*R*)-*N*-(2,6-Диметилфенил)-1-пропилпиперидин-2-карбоксамид, CAS 98717-16-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,40 см, силикагель со сферическими частицами с иммобилизированным α-кислотным гликопротеином, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют ПФ, испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Относительные времена удерживания соединений.* Ропивакаин – 1; примесь G – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками примеси G и ропивакаина должно быть не менее 1,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси G не должна превышать разницу между площадью пика примеси G на хроматограмме раствора сравнения и площадью пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора (не более 0,5 %).

**Вода.** Не менее 5,0 и не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжёлых металлов в зольном остатке органических лекарственных средств). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,06 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**.В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 1 мл безводной муравьиной кислоты, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желто-коричневого окрашивания (индикатор 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 31,09 мг ропивакаина гидрохлорида C17H26N2O·HCl.

**Хранение.** В защищенном от света месте.

\*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.