**Бупивакаин гидрохлорид моногидрат ФС**

**Бупивакаин**

**Bupivacaini hydrochloridum**

**monohydricum Вводится впервые**

(2*RS*)-1-Бутил-*N*-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид, моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C18H28N2O·HCl·H2O | М.м. 342,90 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % бупивакаина гидрохлорида C18H28N2O·HCl в пересчете на сухое вещество.

**Описание**. Белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).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 бупивакаина гидрохлорида.

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

**Температура плавления.** От 253 до 255 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**Удельное вращение.** От -0,1 до +0,1 в пересчете на сухое вещество (5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Кислотность или щелочность.** К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; рН полученного раствора должен быть менее 4,7. К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,4 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты; рН полученного раствора должен быть более 4,7.

**Родственные примеси**

***1. Примесь F.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,23 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 3,626 г динатрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в воде, доводят значение рН до 8,0±0,1 фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 10 % и доводят объём раствора водой до метки. Смешивают равные объемы полученного раствора и ацетонитрила.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,125 г субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца бупивакаина примеси F, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,5 мг стандартного образца бупивакаина примеси F и 10 мг метилбензоата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 100 | 0 |
| 10 – 15 | 100 → 80 | 0 → 20 |
| 15 – 25 | 80 | 20 |
| 25 – 27 | 80 → 100 | 20 → 0 |
| 27 – 35 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси F и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бупивакаин – 1 (около 20 мин); примесь F – около 0,3; метилбензоат – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси F:

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси F, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

*– фактор асимметрии* пика (*As*) примеси F должен быть не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение площади пика примеси F должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– отношение сигнал/шум (S/N) для пика примеси F должно быть не менее 40.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*Rs*) между пиками примеси F и метилбензоата должно быть не менее 4,0.

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

***2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* Около 25 мг метилбегената помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в метиленхлориде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг субстанции растворяют в 2,5 мл воды, прибавляют 2,5 мл 2 М раствора натрия гидроксида и дважды экстрагируют порциями раствора внутреннего стандарта по 5 мл; нижний слой отделяют и фильтруют.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор сравнения В*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 10 мг субстанции, 10 мг стандартного образца бупивакаина примеси В и 10 мг стандартного образца бупивакаина примеси Е в 2,5 мл воды, прибавляют 2,5 мл раствора натрия гидроксида 10 % и дважды экстрагируют порциями раствора внутреннего стандарта по 5 мл; нижний слой отделяют и фильтруют. Полученный фильтрат помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения Б и доводят объем раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

Примечание.

Примесь В: (2*RS*)-*N*-(2,6-Диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамид, CAS 15883-20-2.

Примесь Е: 6-(Бутиламино)-*N*-(2,6-диметилфенил)гексанамид, CAS 1330172-81-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная, 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем полидиметилдифенилсилоксилана, 0,25 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:12; |
| Скорость потока | 2,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Температура |  | Время, мин | Температура, °C |
|  | Колонка | 00-1010-15 | 180180→230230 |
|  | Инжектор | – | 250 °С; |
|  | Детектор | – | 250 °С. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, растворы сравнения А, Б, В и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Бупивакаин – 1 (около 10 мин); примесь В – около 0,7; примесь Е – около 1,1; внутренний стандарт – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бупивакаина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

*– фактор асимметрии* пика (*As*) бупивакаина должен быть не более 2,0;

– разрешение (Rs) между пиками бупивакаина и примеси Е должно быть не менее 3,0;

– относительное стандартное отклонение отношения площадей пиков бупивакаина к площадям пиков внутреннего стандарта должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика бупивакаина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– отношение площадей пиков примеси В и внутреннего стандарта должно быть не более отношения площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

– отношение площадей пиков любой другой примеси и внутреннего стандарта должно быть не более отношения площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

– отношение суммы площадей пиков примесей и внутреннего стандарта должно быть не более отношения площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают примеси, для которых отношение площади пика к площади внутреннего стандарта меньше отношения площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не менее 4,5 % и не более 6,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг бупивакаина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 20 мл воды и 25 мл спирта 96 %, прибавляют 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида этанольным.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают расход титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксидаэтанольного соответствует 32,49 мг бупивакаина гидрохлорида C18H28N2O·HCl.

**Хранение**. В защищённом от света месте.