МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бупивакаина гидрохлорид, раствор для интратекального введения** |  | **ФС** |
| **Бупивакаин, раствор для интратекального введения** |  |  |
| **Bupivacaini hydrochloridi solutio intrathecal** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бупивакаина гидрохлорид, раствор для интратекального введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества бупивакаина гидрохлорида C18H28N2O·HCl.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бупивакаина на хроматограмме раствора стандартного образца бупивакаина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

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

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 4,0 до 6,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** От 1,025 до 1,031 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**Осмоляльность.** От 430 до 530 мОсм/кг (ОФС «Осмолярность»).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,16 г натрия дигидрофосфата безводного и 2,9 г динатрия гидрофосфата дигидрата, прибавляют 800 мл воды. Доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 8,0±0,5 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят водой до концентрации бупивакаина гидрохлорида 5 мг/мл.

*Раствор стандартного образца бупивакаина гидрохлорида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца бупивакаина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В бупивакаина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 15 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор А.* Около 40 мг (точная навеска) 2,6-диметиланилина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора А, 2,0 мл раствора стандартного образца бупивакаина гидрохлорида и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг стандартного образца бупивакаина гидрохлорида, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В, 0,5 мл стандартного раствора А и 5,0 мл воды, перемешивают до полного растворения и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бупивакаина гидрохлорида и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 3,9 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм; |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика бупивакаина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бупивакаин – 1 (около 5 мин); 2,6-диметиланилин – около 0,5; примесь В – около 0,65.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками 2,6-диметиланилина и примеси В должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы Б *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика 2,6-диметиланилина должно быть не менее 10.

На хроматограмме стандартного раствора Б:

– *фактор асимметрии пика (AS)* бупивакаина должен быть не более 2,5;

– *фактор асимметрии пика (AS)* 2,6-диметиланилина должен быть не более 2,0;

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика 2,6-диметиланилина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бупивакаина, должна составлять не менее 750 теоретических тарелок;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 2,6-диметиланилина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание примеси В и любой другой примеси в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F·2}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·50·100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·2500},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика бупивакаина на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | a0 | − | навеска стандартного образца бупивакаина гидрохлорида, мг; |
|  | V1 | − | объём препарата, мл; |
|  | F | − | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | L | − | заявленное количество бупивакаина гидрохлорида в препарате, мг/мл; |
|  | P | − | содержание бупивакаина гидрохлорида в стандартном образце бупивакаина гидрохлорида, %. |

Содержание примеси 2,6-диметиланилина в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10·5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·100·100·100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·20000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | − | площадь пика 2,6-диметиланилина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика 2,6-диметиланилина на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | a0 | − | навеска 2,6-диметиланилина, мг; |
|  | V1 | − | объём препарата, мл; |
|  | F | − | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | L | − | заявленное количество бупивакаина гидрохлорида в препарате, мг/мл; |
|  | P | − | содержание 2,6-диметиланилина в 2,6-диметиланилине, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

*–* примесь В – не более 0,5 %;

– 2,6-диметиланилин – не более 0,04 %;

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика бупивакаина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы А (менее 0,05 %).

Не учитывают пик 2,6-диметиланилина, если его площадь менее площади пика 2,6-диметиланилина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы Б (менее 0,004 %).

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

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

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 5 мг бупивакаина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца бупивакаина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бупивакаина гидрохлорида (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца бупивакаина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца бупивакаина гидрохлорида:

– *фактор асимметрии пика (AS)* бупивакаина должен быть не более 2,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика бупивакаина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бупивакаина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание бупивакаина гидрохлорида C18H28N2O·HCl в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·100·1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·50·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика бупивакаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бупивакаина на хроматограмме раствора стандартного образца бупивакаина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бупивакаина гидрохлорида, мг; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание бупивакаина гидрохлорида в стандартном образце бупивакаина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бупивакаина гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

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