МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бупивакаина гидрохлорид, раствор для инъекций** |  | **ФС** |
| **Бупивакаин, раствор для инъекций** |  |  |
| **Bupivacaini hydrochloridi solutio pro injectionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бупивакаина гидрохлорид, раствор для инъекций. 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).

**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**

***1. 2,6-Диметиланилин.*** Не более 0,04 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,23 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 3,63 г динатрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 1 М до 8,0±0,1 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—ацетонитрил 500:500.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 5 мг бупивакаина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор 2,6-диметиланилина (А).* Около 25 мг (точная навеска) 2,6-диметиланилина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор 2,6-диметиланилина (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора 2,6-диметиланилина (А) и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор метилбензоата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг метилбензоата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 млпомещают 1,0 мл раствора 2,6-диметиланилина (А) и 1,0 мл раствора метилбензоата и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора 2,6-диметиланилина (Б) и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-11 | 100 | 0 |
| 11-16 | 100→80 | 0→20 |
| 16-30 | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор 2,6-диметиланилина (Б), раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бупивакаин – 1 (около 22,5 мин), 2,6-диметиланилин – около 0,35, метилбензоат – около 0,42.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками 2,6-диметиланилина и метилбензоата должно быть не менее 4,0.

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

На хроматограмме раствора 2,6-диметиланилина:

– *фактор асимметрии пика (AS)* 2,6-диметиланилина должен быть не более 1,5;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 2,6-диметиланилина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10·1·1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·50·50·50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·12500},$$

,

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

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

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

Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* К объёму препарата, соответствующему 50 мг бупивакаина гидрохлорида, прибавляют 1,0 мл натрия гидроксида раствора концентрированного, дважды экстрагируют раствором внутреннего стандарта, по 5,0 мл при каждой экстракции. Нижние слои отделяют и объединяют.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М растворяют 5,0 мг стандартного образа бупивакаина гидрохлорида, 5,0 мг стандартного образца примеси В бупивакаина и 5,0 мг стандартного образца примеси Е бупивакаина, прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора концентрированного, перемешивают и дважды экстрагируют раствором внутреннего стандарта, по 5,0 мл при каждой экстракции. Нижние слои отделяют, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём 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 | капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем 5,0 % дифенил, 95,0 % поли(диметил)силоксана, 0,25 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот; |
| Деление потока | 5:1; |
| Скорость потока | 2,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 2,0 мкл; |
| Температура детектора, инжектора | 250 °С; |
| Время хроматографирования | 17 мин. |

|  |
| --- |
| Температура колонки |
| Скорость изменения температуры, °С/мин | Время, мин | Температура, °С | Выдержка, мин |
| – | 0 | 180  | 0 |
| 5 | 0-10 | 180-230 | – |
| – | 10-17 | 230 | 7 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Бупивакаин – 1 (около 10 мин); примесь В – около 0,7; примесь Е – около 1,1; метилбегенат – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси В и бупивакаина должно быть не менее 5;

– *разрешение (RS)* между пиками бупивакаина и примеси Е должно быть не менее 3;

– *разрешение (RS)* между пиками примеси Е и метилбегената должно быть не менее 3.

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

На хроматограммах растворов сравнения А и Б:

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бупивакаина, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

– отношение площадей пиков любой другой примеси и внутреннего стандарта не должно превышать отношение площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– отношение суммы площадей пиков примесей и внутреннего стандарта не должно более чем в 2 раза превышать отношение площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, 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 %).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,0 ЕЭ на 1 мг бупивакаина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,52 г калия дигидрофосфата и 16,73 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды для хроматографии, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 1 М до 8,0±0,1 и доводят объём раствора водой до метки.

Срок годности раствора 7 дней при температуре 2-8 оС.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 450:550.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 25 мг бупивакаина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

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

Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 263 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | около 15 мин. |

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 1,5;

– *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 2000 теоретических тарелок.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика бупивакаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бупивакаина на хроматограмме раствора стандартного образца бупивакаина гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца бупивакаина гидрохлорида, мг; |
|  | *V1* | **–** | 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.