МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Ропивакаина гидрохлорид, ФС**

**раствор для инъекций**

**Ропивакаин, раствор для инъекций**

**Ropivacaini hydrochloridi**

**solutio pro injectionibus Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ропивакаина гидрохлорид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит ропивакаина гидрохлорид моногидрат в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ропивакаина гидрохлорида C17H26N2O·HCl.

**Описание**. Прозрачный бесцветный раствор.

**Подлинность**

*1.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ропивакаина на хроматограмме раствора стандартного образца ропивакаина 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).

**рН.** От 4,0 до 6,0 (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. Энантиомерная чистота (примесь G).* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,04 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 2,54 г динатрия гидрофосфата дигидрата в 900 мл воды и доводят значение рН до 7,2±0,1 фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидрокида раствором 2 М. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 2-Пропанол—буферный раствор 70:930.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 2 мг ропивакаина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8,0 мг стандартного образца примеси G, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8,0 мг стандартного образца ропивакаина гидрохлорида моногидрата, растворяют в ПФ, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси G и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы 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 | 100 × 4 мм, силикагель модифицированный α1-кислотным гликопротеином для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 22 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика ропивакаина. |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Ропивакаин – 1; примесь G – около 0,8.

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

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси G и ропивакаина должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) примеси G должен быть от 0,5 до 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику примеси G, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси G должно быть не более 5 % (6 определений).

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

Содержание примеси G в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*В | **–** | площадь пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*А | **–** | площадь пика ропивакаина на хроматограмме испытуемого раствора. |

Допустимое содержание примеси G – не более 1,0 %.

*2. Примесь H.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,18 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 2,89 г динатрия гидрофосфата дигидрата в 900 мл воды, доводят значение рН до 8,0±0,1 фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 2 М. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 400:600.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 20 мг ропивакаина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Н.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5,0 мг (точная навеска) 2,6-диметиланилина (примесь H), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* Около 26 мг (точная навеска) стандартного образца ропивакаина гидрохлорида моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси Н и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 22 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика ропивакаина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.*На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси Н и ропивакаина должно быть не менее 5,0;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) примеси Н должен быть от 0,5 до 2,0;

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси Н должно быть не более 5 % (6 определений).

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

Содержание примеси Н в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси Н на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси Н на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска 2,6-диметиланилина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание 2,6-диметиланилина в 2,6-диметиланилине, %; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ропивакаина гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

Допустимое содержание примеси Н – не более 0,01 %.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10,0 мг стандартного образца примеси А ропивакаина гидрохлорида и 10,0 мг стандартного образца ропивакаина гидрохлорида моногидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения (Б) 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*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин. |

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

*Пригодность хроматографической системы.*На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и пиком ропивакаина должно быть не менее 6,0.

На хроматограммах раствора сравнения А и раствора сравнения Б:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) ропивакаина должен быть от 0,5 до 2,0;

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ропивакаина должно быть не более 5 % (6 определений).

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

*Допустимое содержание примесей****.*** На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- сумма всех примесей должна быть не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг ропивакаина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 6 мг ропивакаина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ропивакаина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 13 мг (точная навеска) стандартного образца ропивакаина гидрохлорида моногидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ропивакаина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца ропивакаина гидрохлорида:

-  *разрешение (RS)* между пиками примеси Н и пиком ропивакаина должно быть не менее 5;

- *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику ропивакаина, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ропивакаина должно быть не более 1 % (6 определений);

- *фактор асимметрии* пика ропивакаина должен быть от 0,5 до 2,0.

Содержание ропивакаина гидрохлорида C17H26N2O·HCl в препарате в процентах (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика ропивакаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика ропивакаина на хроматограмме раствора стандартного образца ропивакаина гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца ропивакаина гидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ропивакаина гидрохлорида в стандартном образце ропивакаина гидрохлорида моногидрата, %; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ропивакаина гидрохлорида в препарате, мг/мл.  |

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