МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фентанила цитрат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Фентанил, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Fentanyli citratis solutio pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фентанила цитрат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит фентанила цитрат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фентанила C22H28N2O.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция*. В фарфоровую чашку помещают объём препарата, соответствующий около 50 мкг фентанила, и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 50 мкл формальдегида раствора в серной кислоте; должно появиться оранжевое окрашивание, переходящее в коричневое.

*3. Качественная реакция.* В делительную воронку помещают объём препарата, соответствующий около 0,1 мг фентанила, 5 мл лимонной кислоты раствора 2 %, 0,5 мл тропеолина 00 раствора 0,1 %, 10 мл хлороформа и встряхивают в течение 2 мин. После расслаивания хлороформный слой фильтруют через фильтр с 0,5 г натрия сульфата безводного. К фильтрату прибавляют 1 мл метанола раствора подкисленного; должно появиться фиолетовое окрашивание.

*Метанола раствор подкисленный*. Смешивают 100 мл метанола и 2 мл серной кислоты концентрированной.

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

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 13,6 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, прибавляют 2,5 мл фосфорной кислоты концентрированной. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Смешивают 200 мл буферного раствора и 300 мл ацетонитрила. К полученному раствору прибавляют 1,36 г натрия лаурилсульфата, перемешивают до полного растворения.

*Испытуемый раствор.* При необходимости испытуемый препарат разводят водой до концентрации фентанила 0,05 мг/мл.

*Раствор стандартного образца фентанила цитрата.* Около 19,5 мг (точная навеска) стандартного образца фентанила цитрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % растворяют 24 мг фентанила цитрата и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 3 М до 3,0-5,0. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Полученный раствор содержит фентанил и примесь D.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца фентанила цитрата и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: 4-(*N*-фенилпропанамидо)-1-(2-фенилэтил)пиперидин 1-оксид, CAS 85893-37-4.

Примесь D: *N*-фенил-1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-амин, CAS 21409-26-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100× 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

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

*Относительное время удерживания пиков*. Фентанил – 1 (около 3 мин); примесь А – около 0,9; примесь D – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и фентанила должно быть не менее 1,5.

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

Содержание любой примеси в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

Каждой из примесей A и D должно быть не более 0,5 %, любой другой примеси – не более 0,5 % и суммы примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики растворителей и пики, площадь которых составляет менее 0,05 % от площади пика фентанила.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 20 ЕЭ на 1 мг фентанила (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца фентанила цитрата и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствор стандартного образца фентанила цитрата:

*– фактор асимметрии* *пика (AS)* фентанила должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика фентанила должно быть не более 3,0 % (6 определений);

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

Содержание фентанила цитрата в препарате в процентах от заявленного количества фентанила (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·F∙10·336,47}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50·50·528,60}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·F·336,47}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·250·528,60},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика фентанила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика фентанила на хроматограмме раствора стандартного образца фентанила цитрата; |
|  | *V 1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца фентанила цитрата, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание фентанила цитрата в стандартном образце фентанила цитрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество фентанила цитрата в препарате, мг/мл; |
|  | $$336,47$$ | – | молекулярная масса фентанила; |
|  | $$528,60$$ | – | молекулярная масса фентанила цитрата. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».