МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нефопама гидрохлорид, раствор для инфузий и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Нефопам, раствор для инфузий и внутримышечного введения** |  |  |
| **Nefopami hydrochloridi solutio pro infusionibus et injectione intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нефопама гидрохлорид, раствор для инфузий и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нефопама гидрохлорида C17H19NO·HCl.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

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

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

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

**рН.** От 5,2 до 5,6 (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».

**Осмоляльность.** От 255 до 283 мОсм/кг (ОФС «Осмолярность»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,64 г калия дигидрофосфата в 950 мл воды и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой до 2,00±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий 50 мг нефопама гидрохлорида, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца нефопама гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) стандартного образца нефопама гидрохлорида, растворяют в растворителе 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 растворителем до метки.

*Раствор 2-бензоилбензойной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг 2-бензоилбензойной кислоты, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг стандартного образца нефопама гидрохлорида, растворяют в растворителе, прибавляют 1,0 мл раствора 2-бензоилбензойной кислоты и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нефопама гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1 (нефодиол): 2-{(2-[гидрокси(фенил)метил]фенил)метил-метиламино}этанол, CAS 60725-36-2.

Примесь 2 (нефамид): 2-бензоил-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилбензамид, CAS 24833-47-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 75→30 | 25→70 |
| 10–12,5 | 30 | 70 |
| 12,5–15 | 30→75 | 70→25 |
| 15–20 | 75 | 25 |

Перед использованием хроматографическую колонку уравновешивают до достижения стабильной базовой линии, но не менее 40 мин.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца нефопама гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Нефопам – 1 (около 3,5 мин); примесь 1 – около 0,8; примесь 2– около 1,2; 2-бензоилбензойная кислота – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками нефопама и
2-бензоилбензойной кислоты должно быть не менее 15.

На хроматограмме раствора стандартного образца нефопама гидрохлорида:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика нефопама должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нефопама, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Для расчёта содержания примесей, площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 0,9; примесь 2 – 0,8; 2-бензоилбензойная кислота – 0,7.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙10∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙40} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей*:

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика 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 17,5 ЕЭ на 1 мг нефопама гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 3,37 г натрия гептансульфоната и 2,8 г калия дигидрофосфата в 950 мл воды и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой раствором 2 М до 4,00±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 330:670.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точный объём препарата, соответствующий 10 мг нефопама гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца нефопама гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг (точная навеска) стандартного образца нефопама гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 266 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца нефопама гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Нефопам – около 11 мин.

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

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика нефопама должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нефопама должна быть не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание нефопама гидрохлорида C17H19NO·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙1∙10∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙25∙1∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

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

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