МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дексмедетомидина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Дексмедетомидин** |  |  |
| **Dexmedetomidini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 4-[(1*S*)-1-(2,3-Диметилфенил)этил]-1*H*-имидазола гидрохлорид |
|  |
| C13H16N2·HCl | М.м. 236,74 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % дексмедетомидина гидрохлорида C13H16N2·HCl в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде.

Подлинность

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дексмедетомидина на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (раздел «Энантиомерная чистота»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

*Раствор натрия дигидрофосфата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 16,0 г натрия дигидрофосфата дигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,89 г динатрия гидрофосфата дигидрата в 900 мл воды и доводят значение рН раствором натрия дигидрофосфата дигидрата до 7,00±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 2 мг (точная навеска) стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, растворяют в ПФ 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 для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8 мг стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, 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.

Примечание

Примесь 1: 1-(2,3-диметилфенил)-1-(1*Н*-имидазол-5-ил)этанол, CAS 86347-12-8.

Примесь 2: 1-(1-бензил-1*Н*-имидазол-5-ил)-1-(2,3-диметилфенил)этанол, CAS 2250243-44-6.

Примесь 3: 5-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-1-этил-1*Н*-имидазол, CAS 2250243-24-2.

Примесь 4: 1-бензил-5-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-1*Н*-имидазол, CAS 2250242-52-3.

Примесь 5: 1-бензил-5-[1-(2,3-диметилфенил)винил]-1*Н*-имидазол, CAS 2250243-56-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 9-кратное от времени удерживания пика дексмедетомидина |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дексмедетомидин – 1; примесь 1 – около 0,36; примесь 2 – около 2,22; примесь 3 – около 2,47; примесь 4 – около 6,25; примесь 5 – около 6,31.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика дексмедетомидинадолжно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика дексмедетомидина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дексмедетомидина на хроматограмме раствора стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание дексмедетомидина гидрохлорида в стандартном образце дексмедетомидина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,04 %.

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

*Раствор динатрия гидрофосфата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 5,34 г динатрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор калия дигидрофосфата*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 4,08 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 2000 мл помещают 1000 мл раствора динатрия гидрофосфата дигидрата и доводят значение рН раствором калия дигидрофосфата до 7,00±0,05 (около 700-800 мл).

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 35:165.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида (4-[(1*R*)-1-(2,3-диметилфенил)этил]-1*H*-имидазола гидрохлорид, CAS 190000-46-5), 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 разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида, 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 прибавляют 5 мг стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, силикагель модифицированный α1-кислотным гликопротеином для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Дексмедетомидин – 1; левомедетомидин – около 0,69.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика левомедетомидинадолжно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками левомедетомидина и дексмедетомидина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика левомедетомидина должно быть не более 3,0 % (6 введений).

Содержание левомедетомидина гидрохлорида в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика левомедетомидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика левомедетомидина на хроматограмме раствора стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание левомедетомидина гидрохлорида в стандартном образце левомедетомидина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- левомедетомидин – не более 1,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в течение 3 ч при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Бактериальные эндотоксины. Не более 1,67 ЕЭ на 1 мкг дексмедетомидина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика дексмедетомидина |

Хроматографируют раствор стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика дексмедетомидина должно быть не более 0,73 % (6 введений).

Содержание дексмедетомидина гидрохлорида C13H16N2·HCl в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дексмедетомидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дексмедетомидина на хроматограмме раствора стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание дексмедетомидина гидрохлорида в стандартном образце дексмедетомидина гидрохлорида, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

**Хранение.** В герметичном контейнере.