МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дексмедетомидина гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Дексмедетомидин, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Dexmedetomidini hydrochloridi concentratum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дексмедетомидина гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит дексмедетомидина гидрохлорида в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дексмедетомидина C13H16N2.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дексмедетомидина на хроматограмме раствора стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида (раздел «Родственные примеси»).

*2.* *Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят натрия хлорида раствором 0,9 % до ожидаемой концентрации дексмедетомидина около 0,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 23,6 мг (точная навеска) стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, растворяют в натрия хлорида растворе 0,9 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 Спектр поглощения испытуемого раствора в области от 240 до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида и иметь максимум при 263 нм.

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

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

**pH**. От 4,5 до 7,0 (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»). Растворы, содержащие дексмедетомидина гидрохлорида используют свежеприготовленными.

*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 рН 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.* При необходимости препарат разводят ПФ до ожидаемой концентрации дексмедетомидина около 0,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 6 мг (точная навеска) стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, прибавляют 40 мл ПФ, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 12,5 мг стандартного образца бутилпарагидроксибензоата, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 9,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 9-кратное от времени удерживания пика дексмедетомидина. |

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

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида:

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику дексмедетомидина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙5∙F∙200,28}{S\_{0}∙L∙50∙50∙100∙236,74}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,0001∙200,28}{S\_{0}∙L∙236,74} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дексмедетомидина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание дексмедетомидина гидрохлорида в стандартном образце дексмедетомидина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество дексмедетомидина в препарате, мг/мл; |
|  | *200,28* | – | молекулярная масса дексмедетомидина; |
|  | *236,74* | – | молекулярная масса дексмедетомидина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 0,8 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади дексмедетомидина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (не более 0,05 %).

**Энантиомерная чистота.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы, содержащие дексмедетомидин и его примеси, используют свежеприготовленными.

*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, прибавляют, около 700 мл, раствора калия дигидрофосфата до значения рН 7,00±0,05 и перемешивают.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 175:825.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объём препарата, соответствующий 0,5 мг дексмедетомидина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 20:80.

*Раствор стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 12 мг (точная навеска) стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида, и 5,0 мл раствора 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 сравнения 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 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика дексмедетомидина.  |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Дексмедетомидин – 1; левомедетомидин – около 0,65.

*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 сравнения:

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику левомедетомидина, должна составлять не менее 1800 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙0,5}{S\_{0}∙V\_{1}∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,001}{S\_{0}∙V\_{1}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика левомедетомидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика левомедетомидина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *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 %.

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 357 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика дексмедетомидина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание дексмедетомидина C13H16N2 в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙200,28}{S\_{0}∙50∙L∙236,74},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика дексмедетомидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дексмедетомидина на хроматограмме раствора стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дексмедетомидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание дексмедетомидина гидрохлорида в стандартном образце дексмедетомидина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дексмедетомидина в препарате, мг/мл; |
|  | *200,28* | **–** | молекулярная масса дексмедетомидина; |
|  | *236,74* | **–** | молекулярная масса дексмедетомидина гидрохлорида.  |

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