

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Дексмететомидина гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для инфузий	ФС.3.1.0132.22
Дексмететомидин, концентрат для приготовления раствора для инфузий	
Dexmedetomidini hydrochloridi concentratum pro solutione infusionali	Вводится впервые

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

Содержит дексмететомидина гидрохлорида в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дексмететомидина $C_{13}H_{16}N_2$.

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность

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

около 0,1 мг/мл.

Раствор стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 23,6 мг (точная навеска) стандартного образца дексмететомидина 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 дексмететомидина 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»).

рН. 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 дексмететомидина 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 $7,00 \pm 0,05$. 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 дексмететомидина около 0,1 мг/мл.

Раствор стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 6 мг (точная навеска) стандартного образца дексмететомидина 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 дексмететомидина 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 дексмететомидина 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 дексмететомидина.

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

Пригодность хроматографической системы

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида:

– *фактор асимметрии пика* (A_S) дексмететомидина должен быть не более 1,5;

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

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

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 5 \cdot F \cdot 200,28}{S_0 \cdot L \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 236,74} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 0,0001 \cdot 200,28}{S_0 \cdot L \cdot 236,74},$$

где S_1 – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дексмететомидина на хроматограмме раствора

- сравнения;
- F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;
- a_0 – навеска стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида, мг;
- P – содержание дексмететомидина гидрохлорида в стандартном образце дексмететомидина гидрохлорида, %;
- L – заявленное количество дексмететомидина в препарате, мг/мл;
- 200,28 – молекулярная масса дексмететомидина;
- 236,74 – молекулярная масса дексмететомидина гидрохлорида.

Допустимое содержание примесей:

- любая примесь – не более 0,5 %;
- сумма примесей – не более 0,8 %.

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

Энантиомерная чистота. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы, содержащие дексмететомидин 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 дексмететомидина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

Растворитель. Ацетонитрил—вода 20:80.

Раствор стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 12 мг (точная навеска) стандартного образца дексмететомидина 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 левомететомидина 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 левомететомидина гидрохлорида, и 5,0 мл раствора стандартного образца дексмететомидина 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 α_1 -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 дексмететомидина.

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

Относительное время удерживания соединений. Дексмететомидин – 1; левомететомидин – около 0,65.

Пригодность хроматографической системы.

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

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

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии пика (A_S)* левомететомидина должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание левомететомидина гидрохлорида в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot P \cdot 0,5}{S_0 \cdot V_1 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,001}{S_0 \cdot V_1},$$

где S_1 – площадь пика левомететомидина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика левомететомидина 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 дексмететомидина.

Хроматографируют раствор стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание дексмететомидина $C_{13}H_{16}N_2$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 200,28}{S_0 \cdot 50 \cdot L \cdot 236,74},$$

- где S_1 – площадь пика дексмететомидина на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика дексмететомидина на хроматограмме раствора стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида;
- F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

- a_0 – навеска стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида, мг;
- P – содержание дексмететомидина гидрохлорида в стандартном образце дексмететомидина гидрохлорида, %;
- L – заявленное количество дексмететомидина в препарате, мг/мл;
- 200,28 – молекулярная масса дексмететомидина;
- 236,74 – молекулярная масса дексмететомидина гидрохлорида.

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