

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Дексмететомидина гидрохлорид

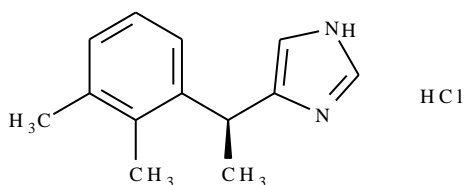
ФС.2.1.0228.22

Дексмететомидин

Dexmedetomidini hydrochloridum

Вводится впервые

4-[(1*S*)-1-(2,3-Диметилфенил)этил]-1*H*-имидазола гидрохлорид



$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$

М.м. 236,74

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % дексмететомидина гидрохлорида $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ 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 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида.

2. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дексмететомидина 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 объем 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 $7,00 \pm 0,05$. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объем 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 объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 2 мг (точная навеска) стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8 мг стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание

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

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

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

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

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

Хроматографические условия

Колонка 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;

Температура колонки 25 °С;

Скорость потока 1,0 мл/мин;

Детектор спектрофотометрический, 220 нм;

Объём пробы 20 мкл;

Время хроматографирования 9-кратное от времени удерживания пика дексмететомидина

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

Относительное время удерживания соединений. Дексмететомидин – 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 дексмететомидина должно быть не менее 10,0.

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

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

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 1 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

- где S_1 – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика дексмететомидина на хроматограмме раствора стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида;
- a_1 – навеска субстанции, мг;
- a_0 – навеска стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида, мг;
- P – содержание дексмететомидина гидрохлорида в стандартном образце дексмететомидина 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 pH раствором калия дигидрофосфата до $7,00 \pm 0,05$ (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 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.

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 левомедетомидина должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R_S)* 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 (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

где *S*₁ – площадь пика левомедетомидина на хроматограмме испытуемого раствора;

*S*₀ – площадь пика левомедетомидина на хроматограмме раствора стандартного образца левомедетомидина гидрохлорида;

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

Хроматографические условия

Время хроматографирования 1,5-кратное от времени удерживания пика дексмететомидина

Хроматографируют раствор стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

Содержание дексмететомидина гидрохлорида $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

- где S_1 – площадь пика дексмететомидина на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика дексмететомидина на хроматограмме раствора стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида;
- a_1 – навеска субстанции, мг;
- a_0 – навеска стандартного образца дексмететомидина гидрохлорида, мг;
- P – содержание дексмететомидина гидрохлорида в стандартном образце дексмететомидина гидрохлорида, %;
- W – потеря в массе при высушивании, %.

Хранение. В герметичном контейнере.