**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мепивакаина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0462** |
| **Мепивакаин** |  |  |
| **Mepivacaini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C15H22N2O∙HCl | М.м. 282,81 |
| [1722-62-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-*N*-(2,6-Диметилфенил)-1-метилпиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % мепивакаинагидрохлорида C15H22N2O·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 %, метаноле и воде, очень мало растворим в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца мепивакаинагидрохлорида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают при температуре 80 °С в течение 45 мин и записывают спектры сухих остатков.

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»)*.*

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %**—**метанол**—***трет-*бутилметиловый эфир 1:5:100.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают20,0 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца мепивакаина**гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают20 мг фармакопейного стандартного образца мепивакаинагидрохлорида, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 20 мг фармакопейного стандартного образца мепивакаина гидрохлорида и 20 мг фармакопейного стандартного образца лидокаина гидрохлорида, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца мепивакаинагидрохлорида и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться две чётко разделённые зоны адсорбции.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца мепивакаина гидрохлорида.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** Около 260 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,5 г субстанции в 30 мл воды, свободной от диоксида углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 4,0 до 5,0 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Угол вращения.** От –0,1° до +0,1° (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», при длине кюветы 1 дм, ОФС «Оптическое вращение»).

**Родственные примеси**

***Примесь А.*** Не более 0,002 %. Определение проводят методом ГХ (анализ равновесного пара; ОФС «Газовая хроматография»).

*Натрия гидроксида раствор 12,6 %.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12,6 г натрия гидроксида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хлористоводородной кислоты раствор 10,3 %.* Приливают 10,3 г хлористоводородной кислоты концентрированной к 100 мл воды.

*Испытуемый раствор.* Помещают 60 мг (точная навеска) субстанции в виалу для парофазного анализа вместимостью 20 мл, прибавляют 2,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 10,3 % и 1,0 мл натрия гидроксида раствора 12,6 %, немедленно закрывают крышкой.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Помещают6 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси A (2,6-диметиланилин [87-62-7]) в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 10,3 % 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 хлористоводородной кислоты раствором 10,3 % до метки. В виалу для парофазного анализа вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл натрия гидроксида раствора 12,6 % и немедленно закрывают крышкой.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная, 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли(цианопропил)(3)(фенил)(3)(метил)(94) силоксана, 3 мкм; | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | |
| Расход газа-носителя (азот) | 4 мл/мин; | |
| Деление потока | 1:1; | |
| Температура уравновешивания | 90 °C; | |
| Время уравновешивания | 25 мин; | |
| Время подачи газа-носителя в виалу с пробой | 2 мин; | |
| Температура | Инжектор | 225 °С; |
|  | Колонка | 130 °С в течение 10 мин,  подъём 10 °С/мин до 230 °С,  выдержка 10 мин; |
|  | Детектор | 250 °С. |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси А и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединения*. Примесь А – около 6 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограммераствора стандартного образца примеси А *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 15 % (6 введений).

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси A на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси A на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в фармакопейном стандартном образце примеси А, %. |

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,25 г фосфорной кислоты концентрированной в 900 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором концентрированным до 7,6. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил**—**буферный раствор350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 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 20 мг субстанции, 30 мг фармакопейного стандартного образца мепивакаина примеси В ((2*RS*)-*N*-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамид [15883-20-2]), 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, 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 | 3-кратное от времени удерживания пика мепивакаина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Мепивакаин – 1 (около 7 мин), примесь В – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и мепивакаина должно быть не менее2,5.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,0005 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3А или 3Б). Растворяют 2,0 г субстанции в 10 мл воды.

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

**Бактериальные эндотоксины**.Не более 0,8 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции c концентрацией 50 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 40 раз.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в смеси 5,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и 50 мл спирта 96 %, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 28,28 мг мепивакаина гидрохлорида C15H22N2O·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.