МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ропивакаина гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС.2.1.0565** |
| **Ропивакаин** |  |  |
| **Ropivacaini hydrochloridum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H26N2O·HCl·H2O | М.м. 328,88 |
| [132112-35-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*)-*N*-(2,6-Диметилфенил)-1-пропилпиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид, моногидрат.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ропивакаина гидрохлорида моногидрата в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

Растворимость. Растворим в воде и этаноле 96 %, мало растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в этилацетате.

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 ропивакаина гидрохлорида моногидрата.

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

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –64 до –74 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Оптическое вращение»).

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мл натрия гидроксида раствора 20 %, прибавляют 30 мл воды и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Удельный показатель поглощения**. Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 5 см (по сравнению с водой) при длине волны 405 нм, не должна превышать 0,030; при длине волны 436 нм не должна превышать 0,025 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН раствора.** От 4,5 до 6,0 (2,0 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси

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

Растворы должны быть свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г натрия ацетата в 900 мл воды и доводят значение рН до 7,0 уксусной кислотой разведённой 30 %. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 2-Пропанол—буферный раствор 120:880.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор фармакопейного стандартного образца ропивакаина примеси G.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,5 мг фармакопейного стандартного образца ропивакаина примеси G ((2*R*)-*N*-(2,6-диметилфенил)-1-пропилпиперидин-2-карбоксамид [98717-16-9]), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца ропивакаина примеси G и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают по 5,0 мл испытуемого раствора и раствора стандартного образца ропивакаина примеси G 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 | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ропивакаин – 1; примесь G – около 0,9.

*Идентификация примеси*. Для идентификации пика примеси G используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси G и ропивакаина должно быть не менее 1,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси G не должна превышать разницу между площадью пика примеси G на хроматограмме раствора сравнения и площадью пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора (не более 0,5 %).

*2. Примесь H.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,425 г дикалия гидрофосфата в 450 мл воды, доводят значение рН до 8,0 фосфорной кислотой, переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор 2,6-диметиланилина.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 10 мг 2,6-диметиланилина (примесь H: 2,6-диметиланилин [87-62-7]), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 5,0 мл раствора 2,6-диметиланилина и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика ропивакаина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор 2,6-диметиланилина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ропивакаин – 1 (около 6 мин); примесь H – около 0,4.

*Идентификация примеси*. Для идентификации пика примеси H используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси H и ропивакаина должно быть не менее 10,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси H не должна превышать площадь пика примеси H на хроматограмме раствора 2,6-диметиланилина (не более 0,001 %).

*3. Другие примеси.* Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь Н» со следующими изменениями.

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 70 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ропивакаина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 14 мг фармакопейного стандартного образца ропивакаина гидрохлорида моногидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бупивакаина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 14 мг фармакопейного стандартного образца бупивакаина гидрохлорида (примесь А: (2*S*)-1-бутил-*N*-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамид [27262-47-1]), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 1,0 мл раствора стандартного образца ропивакаина гидрохлорида и раствора стандартного образца бупивакаина гидрохлорида и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ропивакаин – 1 (около 6 мин); примесь А – около 1,6.

*Идентификация примеси*. Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками ропивакаина и примеси А должно быть не менее 6,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика ропивакаина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика ропивакаина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика ропивакаина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика ропивакаина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора (менее 0,05 %).

**Вода.** Не менее 5,0 % и не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 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 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 1 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида и титруют хлорной кислоты раствором 0,1 М до жёлто-коричневого окрашивания (индикатор – 0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 31,09 мг ропивакаина гидрохлорида C17H26N2O·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренном контейнере.