МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бупивакаина гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС.2.1.0671** |
| **Бупивакаин** |  |  |
| **Bupivacaini hydrochloridum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C18H28N2O·HCl·H2O | М.м. 342,90 |
| [73360-54-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-1-Бутил-*N*-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид моногидрат.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % бупивакаина гидрохлорида C18H28N2O·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в воде, мало растворим в хлороформе.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бупивакаина гидрохлорида.

*2. Тонкослойная хроматография*. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции бупивакаина на хроматограмме раствора стандартного образца бупивакаина.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—метанол 0,1:100.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бупивакаина.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 25 мг фармакопейного стандартного образца бупивакаина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Реактив для детектирования*. Калия йодовисмутата раствор разведённый.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца бупивакаина Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, 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, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, опрыскивают реактивом для детектирования и просматривают в видимом свете.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От –0,10° до +0,10° в пересчёте на сухое вещество (5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Кислотность или щёлочность.** К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,2 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М; рН полученного раствора должен быть не менее 4,7.

К полученному раствору прибавляют 0,4 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М; рН полученного раствора должен быть не более 4,7.

Родственные примеси

***1. Примесь F.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 0,23 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 3,626 г динатрия гидрофосфата дигидрата в 900 мл воды, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 10 % до 8,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки. Смешивают равные объёмы полученного раствора и ацетонитрила.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси F, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг фармакопейного стандартного образца примеси F и 20 мг метилбензоата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь F: 2,6-Диметиланилин [87-62-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 100 | 0 |
| 10–15 | 100 → 80 | 0 → 20 |
| 15–25 | 80 | 20 |
| 25–28 | 80 →100 | 20 → 0 |
| 28–30 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси F и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бупивакаин – 1 (около 20 мин); примесь F – около 0,3; метилбензоат – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*Rs*) между пиками примеси F и метилбензоата должно быть не менее 4,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси F:

- отношение сигнал/шум (S/N) для пика примеси F должно быть не менее 40;

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси F не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси F (не более 0,001 %).

***2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещаютоколо 25 мг метилбегената, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* Растворяют около 50 мг субстанции в 2,5 мл воды, прибавляют 2,5 мл натрия гидроксида раствора 2 М и дважды экстрагируют порциями раствора внутреннего стандарта по 5 мл; нижний слой отделяют и фильтруют.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор сравнения В*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 10 мг субстанции, 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси В и 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси Е в 2,5 мл воды, прибавляют 2,5 мл раствора натрия гидроксида 10 % и дважды экстрагируют порциями раствора внутреннего стандарта по 5 мл; нижний слой отделяют и фильтруют. Полученный фильтрат помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

Примечание

Примесь В: (2*RS*)-*N*-(2,6-Диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамид [15883-20-2].

Примесь Е: 6-(Бутиламино)-*N*-(2,6-диметилфенил)гексанамид [1330172-81-0].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная, 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем полиметилфенилсилоксилана, 0,25 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:12; |
| Скорость потока | 2,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0 | 180 |
| 0–10 | 180 → 230 |
| 10–15 | 230 |
| Инжектор |  | 250 |
| Детектор |  | 250 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, растворы сравнения А, Б, В и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бупивакаин – 1 (около 10 мин); примесь В – около 0,7; примесь Е – около 1,1; внутренний стандарт – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- разрешение (Rs) между пиками бупивакаина и примеси Е должно быть не менее 3,0;

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- отношение площадей пиков примеси В и внутреннего стандарта должно быть не более отношения площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

- отношение площадей пиков любой другой примеси и внутреннего стандарта должно быть не более отношения площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,1 %);

- отношение суммы площадей пиков примесей и внутреннего стандарта должно быть не более отношения площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают примеси, для которых отношение площади пика к площади внутреннего стандарта меньше отношения площадей пиков бупивакаина и внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

**Вода.** Не менее 4,0 % и не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**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 5) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола».

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг бупивакаина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**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 20 мл воды и 25 мл спирта 96 %, прибавляют 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида этанольным.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают расход титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 32,49 мг бупивакаина гидрохлорида C18H28N2O·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В хорошо укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.