МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Артикаина гидрохлорид, ФС**

**раствор для инъекций**

**Артикаин, раствор для инъекций**

**Articaini hydrochlorici**

**solutio injectionibus Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат артикаина гидрохлорид, раствор для инъекций. Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества артикаина гидрохлорида C13H10N2O3S∙HCl.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с с требованиями ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

**Подлинность**. *1.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ*). 1,1,1-Трихлорэтан – метанол – уксусная кислота безводная 50:5:5.

*Испытуемый раствор*. Исходный препарат.

*Раствор сравнения.* 50 мг стандартного образца артикаина гидрохлорида растворяют в 1,0 мл метанола.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,0 до 5,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*0,01 М раствор натрия гептансульфоната рН 2,0*. 2,02 г натрия гептансульфоната и 4,08 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 2,0 ± 0,1 фосфорной кислотой и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – 0,01 М раствор натрия гептансульфоната рН 2,0 25:75.

*Испытуемый раствор*. Количество препарата, содержащее 10 мг артикаина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* 10,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения В.* 5,0 мг стандартного образца примеси А и 5,0 мг стандартного образца примеси Е помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Г*. 25,0 мг стандартного образца артикаина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл ПФ, прибавляют 2,5 мл раствора сравнения В и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Д.* 1,0 мл раствора сравнения Б помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Е.* Количество препарата, соответствующее 20 мг артикаина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор нагревают на водяной бане при 70 °С в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры. 0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Примечание.

Примесь А: метил{4-метил-3-[2-(пропиламино)ацетамидо]тиофен-2-карбоксилат}, CAS 1712677-79-6;

примесь Е: метил{4-метил-3-[(*2RS*)-2-[(пропан-2-ил)амино]пропанамидо]тиофен-2-карбоксилат}, CAS 1796888-45-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 см × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 276 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А-Е.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения Г:

- *разрешение* (*R*) между пиками примесей A и E должно быть не менее 1,2;

- *разрешение* (*R*) между пиками примеси E и артикаина должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора сравнения А:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) артикаина должен быть не менее 0,5 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика артикаина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику артикаина, должна составлять не менее 3000 т.т.

На хроматограмме раствора сравнения Д:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика артикаина должно быть не менее 10.

*Относительные времена удерживания соединений*. Артикаин – 1, примесь A – около 0,8, примесь В - около 0,5, примесь E – около 0,86.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В должна быть не более площади соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков любых других примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,5 %).

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

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,47 ЕЭ на 1 мг артикаина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания препарат разводят до концентрации не более 1 мг/мл.

**Стерильность.**Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор*. Объём препарата, соответствующий 50 мг артикаина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.*  Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца артикаина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца:

- *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику артикаина на хроматограмме стандартного раствора должна быть не менее 3000 т.т.;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков артикаина на хроматограммах стандартного раствора должно быть не более 2,0% (6 определений);

- *фактор асимметрии* пика артикаина на хроматограмме стандартного растора должен быть не менее 0,5 и не более 2,0.

Содержание артикаина гидрохлорида C13H10N2O3S∙HClв процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца артикаина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание артикаина гидрохлорида в стандартном образце артикаина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество артикаина гидрохлорида в препарате, мг/мл; |
|  | *V*1 | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.