**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лидокаина гидрохлорид+Прилокаин, крем для местного и наружного применения** |  | **ФС** |
| **Лидокаин+Прилокаин, крем для наружного применения** |  |  |
| **Lidocaini hydrochloridum+ Prilocainum, cremor ad usum localem et externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лидокаина гидрохлорид+прилокаин, крем для местного и наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит:

 - лидокаина гидрохлорида C14H22N2O∙HCl в количестве, эквивалентном  не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества лидокаина C14H22N2O.

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества прилокаина C13H20N2O.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков лидокаина и прилокаина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**pH.** От 8,7 до 9,7 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,73 г калия дигидрофосфата в 630 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 5 М до 7,20±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 2,73 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 5 М до 7,20±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 20 мг лидокаина и около 20 мг прилокаина, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 5 М и 5 мл хлористоводородной кислоты раствор 5 М и доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца лидокаина гидрохлорида и около 20 мг (точная навеска) стандартного образца прилокаина, прибавляют 75 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры 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 ПФА до метки. Немедленно сохраняют полученный раствор при температуре 10 °С.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8,0 мг стандартного образца примеси Е прилокаина, растворяют в 75 мл стандартного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А лидокаина: 2,6-диметиланилин, CAS 87-62-7.

Примест H лидокаина: *N*-(2,6-диметилфенил)-2-хлорацетамид, CAS 1131-01-7.

Примесь I лидокаина: *N*-(2,4-диметилфенил)-2-(диэтиламино)ацетамид, CAS 17289-54-2.

Примесь 1 лидокаина: *N*-(2,6-диметилфенил)-2,2-дихлорацетамид, CAS 39084-88-3.

Привесь В прилокаина (*о*-толуидин): 2-метиланилин, CAS 95-53-4.

Примесь Е прилокаина: (2*RS*)-*N*-(4-метилфенил)-2-(пропиламино)пропанамид, CAS  744961-76-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °C; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 232 нм ; |
| Объём пробы |  | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–11 | 67 | 33 |
| 11–22 | 67 → 100 | 33 → 0 |
| 22–32 | 100 | 0 |
| 32–35 | 100 → 67 | 0 → 33 |

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

*Относительное время удерживания соединений* Прилокаин – 1; примесь B лидокаина – около 0,38; примесь H лидокаина – около 0,54; примесь A лидокаина – около 0,67; примесь Е прилокаина – 1,09; примесь I лидокаина – около 1,33; примесь 1 лидокаина – 2,14

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками прилокаина и примеси Е должно быть не менее 1,4.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика лидокаина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

- *относительное стандартное отклонение* площади пика прилокаина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В прилокаина – 2,3; примесь А лидокаина – 3,3; примесь I лидокаина – 0,8; примесь 1 лидокаина – 2,2.

Содержание любой примеси прилокаина в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси прилокаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика прилокаина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца прилокаина, мг; |
|  | *a1* | − | навеска препарата, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество прилокаина в препарате, г/г; |
|  | *P* | − | содержание прилокаина в стандартном образце прилокаина, %. |

Содержание любой примеси лидокаина в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙1∙234,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100∙270,8}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙234,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙270,8},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси лидокаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика лидокаина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца лидокаина гидрохлорида, мг; |
|  | *a1* | − | навеска препарата, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество лидокаина гидрохлорида в препарате, г/г; |
|  | *P* | − | содержание лидокаина гидрохлорида в стандартном образце лидокаина гидрохлорида, %; |
|  | *270,8* | **–** | молекулярная масса лидокаина гидрохлорида; |
|  | *234,34* | **–** | молекулярная масса лидокаина. |

*Допустимое содержание примесей*

- примесь 1 лидокаина – не более 0,1 %;

- примесь А лидокаина – не более 0,1 %;

- примесь I лидокаина – не более 0,1 %;

- примесь Н лидокаина – не более 0,1 %;

- примесь В прилокаина – не более 2,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей (кроме примеси В лидокаина) – не более 1,0 %.

**Масса содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца лидокаина гидрохлорида и около 20 мг (точная навеска) стандартного образца прилокаина, растворяют в 75 мл ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* прилокаина должен быть не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика лидокаина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика прилокаина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

**-** *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику прилокаина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание лидокаина C14H22N2O в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙234,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙270,8}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙234,34}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙270,8} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика лидокаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика лидокаина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца лидокаина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание лидокаина гидрохлорида в стандартном образце лидокаина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество лидокаина в препарате, г/г; |
|  | *270,8* | **–** | молекулярная масса лидокаина гидрохлорида; |
|  | *234,34* | **–** | молекулярная масса лидокаина. |

Содержание прилокаина C13H20N2O в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | ***–*** | площадь пика прилокаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | ***–*** | площадь пика прилокаина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | ***–*** | навеска препарата, мг; |
|  | *a0* | ***–*** | навеска стандартного образца прилокаина, мг; |
|  | *P* | ***–*** | содержание прилокаина в стандартном образце прилокаина, %; |
|  | *L* | ***–*** | заявленное количество прилокаина в препарате, г/г. |

Хранение. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».