МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Артикаина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0005** |
| **Артикаин** |  |  |
| **Articaini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0005.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C13H20N2O3S∙HCl | М.м. 320,84 |
| [23964-57-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метил{4-метил-3-[(2*RS*)-2-(пропиламино)пропанамидо]тиофен-2-карбоксилата} гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % артикаина гидрохлорида C13H20N2O3S∙HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. От белого до белого с желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*Испытуемый образец*. Растворяют 0,1 г субстанции в 5 мл воды, прибавляют 3 мл натрия карбоната раствора 4,2 % и дважды встряхивают с 2 мл метиленхлорида. Слои метиленхлорида объединяют, разбавляют метиленхлоридом до 5,0 мл и сушат над натрия сульфатом безводным.

*Стандартный образец*. Встряхивают 0,12 г фармакопейного стандартного образца артикаина гидрохлорида с 10 мл метиленхлорида.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 350 нм должен иметь максимум при 272 нм и минимум при 230 нм.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 167 до 172 °С (начало разложения, ОФС «Температура плавления»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора**. От 4,2 до 5,2 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор*. Растворяют 2,02 г натрия гептансульфоната и 4,08 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,0. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 250:750.

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

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси А и 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси Е, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А*. 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 сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*.В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в 8 мл ПФ, прибавляют 0,2 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 276 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика артикаина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Артикаин – 1 (около 9 мин); примесь A – около 0,8; примесь E – около 0,86.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примесей A и E должно быть не менее 1,2.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей (кроме примеси А) не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

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

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 0,5 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 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг артикаина 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 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М 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.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 32,08 мг артикаина гидрохлорида C13H20N2O3S∙HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.