МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тримекаина гидрохлорид гемигидрат** |  | **ФС.2.1.0495** |
| **Тримекаин** |  |  |
| **Trimecaini hydrochloridum hemihydricum** |  | **Взамен ФС 42-2390-92** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C15H24N2O∙HCl·1/2H2O | М.м. 293,83 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(Диэтиламино)-*N*-(2,4,6-триметилфенил)ацетамида гидрохлорид гемигидрат.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % тримекаина гидрохлорида C15H24N2O∙HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и хлороформе, почти нерастворим в эфире.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца тримекаина гидрохлорида гемигидрата.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 1 мл воды. На предметное стекло наносят 1 каплю полученного раствора, прибавляют по одной капле серной кислоты разведённой 16 % и калия дихромата раствора 5 %, перемешивают; через 5–10 мин по краям должны образоваться кристаллы в виде игл, собранных в пучки.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Для определения20 мг субстанции растворяют в 2 мл воды.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 139 до 142 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 5 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», метод 2).

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

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

Растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 °С не более суток.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мл метанола, вносят микрошприцем 10,0 мкл дибутиламина и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают по 10 мг стандартных образцов примесей 1 и 2, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. К 50 мкл полученного раствора прибавляют 1,5 мл испытуемого раствора.

Примечание

Примесь 1 (мезидин): триметиланилин [88-05-1].

Примесь 2 (хлорацетилмезидин): *N*-(2,4,6-триметилфенил)-2-хлорацетамид [3910-51-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 2,1 мм, углерод графитированный для хроматографии (1), 3 мкм; |
| Температура колонки | 65 °C; |
| Скорость потока | 0,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 208 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Колонку уравновешивают ПФ в течение 10 ч.

*Промывка колонки.* Новая колонка или не прошедшая пригодность хроматографической системы промывается перед уравновешиванием в две стадии:

1) триэтиламина раствором 10 % в метаноле при скорости потока 0,1 мл/мин и температуре 65 °С в течение 24 ч;

2) ПФ при скорости потока 0,3 мл/мин и температуре 65 °C в течение 24 ч.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Порядок выхода пиков:* примесь 2, примесь 1, тримекаин (около 8 мин).

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограммераствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси 2 и примеси 1 должно быть не менее 3;

- *фактор асимметрии пика (AS)* тримекаина должен быть не более 2;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тримекаина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь 1 – не более 0,2 %;

- примесь 2 – не более 0,1 %.

- любая другая примесь – не более 0,08 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Потеря в массе при высушивании. Не менее 2,9 % и не более 3,2 % (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 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,175 ЕЭ на 1 мг тримекаина 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 1,0 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до исчезновения розовой окраски (индикатор – 0,1 мл судана III раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,48 мг тримекаина гидрохлорида C15H24N2O∙HCl.

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.