МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКО

**Красавки экстракт, ФС**

**суппозитории ректальные**

**Belladonnae extracti,**

**suppositoria rectalia Взамен ВФС 42-22-52-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат красавки экстракт, суппозитории ректальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин; не менее 80,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества фенола.

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

**Подлинность**.

1. ***Тонкослойная хроматография***

*Приготовление растворов*

*Раствор стандартного образца (СО) гиосциамина сульфата.* Около 6,0 мг СО гиосциамина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 0,5 мл метанола, доводят объём раствора хлороформом до метки и перемешивают. Раствор должен быть свежеприготовленным.

Один суппозиторий (эквивалентно 0,225 мг суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин) помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл и растворяют в 3 мл воды при нагревании на водяной бане. Полученный раствор количественно переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл, промывая колбу водой 2 раза порциями по 3 мл. Раствор в делительной воронке подщелачивают 1 мл аммиака раствора 10 % (до щелочной реакции по фенолфталеину) и 2 раза извлекают эфиром порциями по 40 мл, встряхивая пробу по 3 мин. Эфирное извлечение фильтруют через бумажный фильтр с 4-5 г натрия сульфата безводного в грушевидную колбу вместимостью 150 мл. Эфир выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 0,4 мл хлороформа (испытуемый раствор).

На линию старта аналитической хроматографической пластинки со слоем силикагеля на полимерной основе (полиэтилентерефталат) размером 10 × 15 см наносят в виде полос длиной 10 мм и шириной не более 2 мм по 10 мкл испытуемого раствора и раствора СО гиосциамина сульфата. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин и помещают в камеру, предварительно насыщенную в течение 1 ч смесью растворителей метанол – хлороформ – аммиака раствор концентрированный 32 % (30 : 15 : 1) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, обрабатывают реактивом Драгендорфа просматривают при дневном свете.

На хроматограмме раствора СО гиосциамина сульфата должна обнаруживаться зона адсорбции оранжевого цвета.

На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции оранжевого цвета на уровне зоны адсорбции СО гиосциамина сульфата; допускается обнаружение других зон адсорбции.

1. Половину суппозитория растворяют в 6 мл воды при нагревании на водяной бане. После охлаждения в одну пробирку помещают 2,5 мл полученного раствора и 2,5  мл воды, в другую - 0,5 мл того же раствора и 4,5 мл воды. В обе пробирки прибавляют по 0,2 мл бромной воды и перемешивают, в первой пробирке должно наблюдаться помутнение раствора, во второй - раствор должен оставаться прозрачным (предельное содержание фенола).
2. Один суппозиторий растворяют в 15 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты 25 % и 1 мл калия ферроцианида раствора 5 %; должно наблюдаться образование белого или зеленовато-белого осадка, растворимого в натрия гидроксида растворе 10 % (макроголы).

**Растворение**. Не более 60 мин. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» или «Растворение для суппозиториев на липофильной основе».

**\*Температура плавления**. Не выше 37 °С (ОФС «Температура плавления», метод 2).

**\*Время полной деформации**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

**Однородность дозирования.** Содержание суммы алкалоидов в пересчете на гиосциамин в каждом суппозитории может отклоняться не более чем на ± 20 % от среднего содержания и ни в одном суппозитории не должно превышать ±25 %.

Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом хроматоспектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

От серии, подлежащей испытанию, отбирают 30 суппозиториев. В каждом из 10 суппозиториев определяют содержание суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин (см. «Количественное определение. 2. Хроматоспектрофотометрический метод»).

Среднее значение содержания суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин в миллиграммах ($\overbar{X}$) рассчитывают по формуле:

$$\overbar{X}=\frac{\sum\_{i=1}^{n}X\_{i}}{n},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$X\_{i}$$ | **–** | содержание суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин в одном суппозитории, мг; |
|  | *n* | **–** | количество суппозиториев, взятых для анализа. |

Отклонение содержания суммы алкалоидов к пересчёте на гиосциамин в одном суппозитории в процентах от среднего значения содержания (*Х*) в процентах рассчитывают по формуле:

$$X=\frac{\left(X\_{i}-\overbar{X}\right)∙100}{\overbar{X}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$X\_{i}$$ | **–** | содержание суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин в одном суппозитории, мг; |
|  | $$\overbar{X}$$ | **–** | среднее значение содержания суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин в одном суппозитории, мг. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят одним из методов: титриметрическим (1) или хроматоспектрофотометрическим (2).

Сумма алкалоидов в пересчёте на гиосциамин.

**1. Титриметрический метод.**

10 суппозиториев (эквивалентно 2,25 мг суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 10 мл воды при нагревании на водяной бане. Раствор охлаждают и количественно переносят в делительную воронку вместимостью 250 мл, промывают колбу водой 3 раза порциями по 5 мл. К содержимому воронки прибавляют 1,5 - 2 мл аммиака раствора 10 % (до щелочной реакции по фенолфталеину), проводят извлечение эфиром один раз 70 мл и 2 раза по 60 мл, каждый раз встряхивая пробу в течение 5 мин. Эфирные извлечения собирают в делительную воронку вместимостью 250 мл и промывают водой 3 - 4 раза порциями по 10 мл для удаления макроголов, каждый раз встряхивая пробу в течение 3 мин (качественная реакция с калия ферроцианидом раствором 5 % должна быть отрицательной. См. раздел «Подлинность», качественная реакция 3.) После расслоения водный слой отбрасывают, а эфирный переносят в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 5 г натрия сульфата безводного, оставляют на 10 мин, периодически встряхивая. Затем эфирное извлечение фильтруют через вату, смоченную эфиром, в коническую колбу вместимостью 250 мл. Колбу с натрия сульфатом промывают 2 раза эфиром порциями по 10 мл, фильтруя их в ту же коническую колбу. Эфир отгоняют на водяной бане, к остатку прибавляют 10 мл эфира, который снова отгоняют и продувают колбу воздухом. Остаток растворяют в смеси из 5,0 мл бензола и 5,0 мл уксусной кислоты ледяной, предварительно нейтрализованной 0,01 М раствором хлорной кислоты (индикатор - 0,05 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %). Полученный раствор титруют из микробюретки 0,01 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски в желтую.

1,0 мл 0,01 М раствора хлорной кислоты соответствует 2,89 мг суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин.

2. **Хроматоспектрофотометрический метод.**

*Приготовление растворов*

*Буферный раствор рН 4,5*. 50 мл 0,2 М раствора калия гидрофталата и 10 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Срок годности раствора 1 мес.

*Раствор стандартного образца (СО) красавки экстракта густого*. Около 0,015 г (точная навеска) СО красавки экстракта густого, эквивалентного 0,225 мг гиосциамина, помещают в стакан вместимостью 25 мл и растворяют в 3 мл воды. Полученный раствор количественно переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл, промывая колбу водой 2 раза порциями по 3 мл. Раствор в делительной воронке подщелачивают 1 мл аммиака раствора 10 % (до щелочной реакции по фенолфталеину) и 2 раза извлекают эфиром порциями по 40 мл, каждый раз встряхивая пробу по 3 мин. Эфирное извлечение фильтруют через бумажный фильтр с 4-5 г натрия сульфата безводного в грушевидную колбу вместимостью 150 мл. Эфир выпаривают при температуре не выше 40 ˚С. Затем остаток растворяют в 0,4 мл хлороформа (концентрация алкалоидов красавки около 0,5625 мг/мл). Раствор используют свежеприготовленным.

Аналитическую хроматографическую пластинку со слоем силикагеля на полимерной основе (полиэтилентерефталат) размером 20 × 20 см тонкой иглой разделяют на 8 равных полос шириной 2,5 см. По 50 мкл испытуемого раствора (см. Подлинность. ТСХ.) равномерно наносят на линию старта в 4 точки соответствующих полос, в другие 4 точки остальных полос равномерно наносят по 50 мкл раствора СО красавки экстракта густого. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, затем помещают под углом 80° в камеру, предварительно насыщенную в течение 1 ч смесью растворителей метанол - хлороформ - аммиака раствор концентрированный 32 % в соотношении (30 : 15 : 1) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет расстояние 13 см от линиистарта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и снова помещают в ту же камеру для повторного хроматографирования. Пластинку сушат на воздухе в течение 5 мин, опрыскивают реактивом Драгендорфа и определяют границы пятен алкалоидов красавки, окрашенных в оранжевый цвет. Вырезают полосу с зонами алкалоидов и разрезают ее на 8 частей, не нарушая целостности отдельных зон адсорбции.

В одну коническую колбу вместимостью 100 мл помещают 4 участка хроматограммы, содержащие зоны адсорбции испытуемого раствора (эквивалентно 112,5 мкг гиосциамина), а в другую колбу - 4 участка хроматограммы, содержащие зоны адсорбции СО красавки экстракта густого (эквивалентно 112,5 мкг гиосциамина). В обе колбы добавляют по 10 мл буфурного раствора рН 4,5 и подогревают на водяной бане в течение 5 мин при периодическом энергичном перемешивании. После охлаждения в обе колбы прибавляют по 20 мл хлороформа, по 1 мл пикриновой кислоты раствора 1 % и интенсивно взбалтывают в течение 3 мин. Содержимое каждой колбы переносят в делительные воронки вместимостью 100 мл и после разделения слоёв хлороформный слой фильтруют через бумажный фильтр, смоченный хлороформом, в мерную колбу вместимостью 25 мл. Колбу с остатком промывают 5 мл хлороформа, который переносят в ту же делительную воронку и встряхивают в течение 1 мин. Хлороформный слой фильтруют в ту же мерную колбу, доводят объем полученного раствора хлороформом до метки и перемешивают (концентрация гиосциамина 0,0045 мг/мл).

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 345 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Содержание суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин в одном суппозитории в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | **–** | оптическая плотность раствора СО красавки экстракта густого; |
|  | *a0* | **–** | навеска СО красавки экстракта густого, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин в СО красавки экстракта густого, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин в одном суппозитории, мг.  |

Фенол.

*Приготовление растворов*

*Раствор 4-аминоантипирина*. 2,0 г 4-аминоантипирина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл воды, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Срок годности раствора 7 сут.

*Буферный раствор рН 10,0*. 12,5 г аммония хлорида растворяют в 100 мл аммиака водного. Срок годности раствора 3 мес.

*Раствор СО фенола*. Около 14,0 мг (точная навеска) СО фенола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл воды, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 3,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют72 мл воды, 1,0 мл буферного раствора рН 10,0; 2,0 мл 4-аминоантипирина раствора и перемешивают. Затем прибавляют 1,6 мл калия феррицианида раствора 10 %, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают (концентрация фенола около 0,0042 мг/мл). Раствор используют свежеприготовленным.

Около 1,6 г (точная навеска) 10 разрушенных суппозиториев (эквивалентно 1,4 мг фенола) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл воды при нагревании на водяной бане, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 15,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл воды, 1,0 мл буферного раствора рН 10,0; 1,6 мл калия феррицианида раствора 10 %, доводя объём раствора водой до метки и перемешивают (концентрация фенола около 0,0042 мг/мл) (испытуемый раствор).

Через 15 мин после приготовления измеряю оптическую плотность испытуемого раствора и раствора СО фенола на спектрофотометре при длине волны 510 нм с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения.

В качестве раствора сравнения используют раствор следующего состава: в мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 75 мл воды, прибавляют 1 мл буферного раствора рН 10,0; 2 мл раствора 4-аминоантипирина и перемешивают. Затем прибавляют 1,6 мл калия феррицианида раствора 10 %, доводят объём водой до метки и перемешивают.

Содержание фенола в одном суппозитории в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | **–** | оптическая плотность раствора СО фенола; |
|  | *а0* | **–** | навеска СО фенола, мг; |
|  | *a* | **–** | навеска 10 разрушенных суппозиториев, г; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в СО фенола, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одного суппозитория, г; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фенола в одном суппозитории, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

\*Контроль по показателю качества «Время полной деформации» проводят, если определение показателя качества «Температура плавления» затруднительно.