|  |  |
| --- | --- |
| **Тыквы семян масло жирное, суппозитории ректальные** | **ФС** |
| ***Cucurbitae semen oleum pingue, oleum ad usum internum, suppositoria rectalia*** | **Вводится впервые** |

**ОСТАТЬЯ**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на Тыквы семян масло жирное, суппозитории ректальные применяемое в качестве лекарственного препарата.

Содержит суммы каротиноидов в пересчете на β-каротин не менее 0,05 мг и α-токоферола не менее 0,02 мг на среднюю массу суппозитория.

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

**Подлинность**.

***1. Спектрофотометрия***

Спектр испытуемого раствора, приготовленного в разделе «Количественное определение. Сумма каротиноидов в пересчете на β-каротин», в области от 380 до 780 нм должен иметь максимумы поглощения при длинах волн (425 ± 2) нм и (440 ± 2) нм и минимум (435 ± 2) нм.

***2. Газовая хроматография***

*Приготовление растворов.*

*Раствор модельной смеси метиловых эфиров жирных кислот*. Около 0,01 г смеси метиловых эфиров жирных кислот: пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и линоленовой растворяют в 1 мл гексана. Раствор используют свежеприготовленным.

Около 0,12 г измельченной массы суппозиториев помещают в круглодонную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл метанола, 0,25 мл ацетилхлорида и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 1,5 ч. Затем холодильник отсоединяют, метанол отгоняют нагреванием колбы на водяной бане. К остатку прибавляют 2 мл гексана и перемешивают (испытуемый раствор).

1 мкл испытуемого раствора хроматографируют, получая не менее 3 хроматограмм в ниже приведенных хроматографических условиях.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка стеклянная силанизированная | 3 м × 3 мм, полиэтиленгликольсукцинат на силанизированном диатомитовом носителе, 125-180 меш |
| Газ - носитель | азот |
| Скорость газа-носителя, мл/мин | 25-40  |
| Детектор | пламенно-ионизационный |
| Объем вводимой пробы, мкл | 1,0 |
| Время хроматографирования, мин | 40 |
| *Температура* |
|  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0 - 1515 - 40 | 100 °С → 190 °С (6 °С/ мин) 190 °С |
| Инжектор |  | 230 |
| Детектор |  | 230 |

На хроматограмме испытуемого раствора должны регистрироваться 5 основных пиков метиловых эфиров жирных кислот, времена удерживания которых должны соответствовать временам удерживания пиков на хроматограмме раствора модельной смеси метиловых эфиров жирных кислот (жирные кислоты).

Последовательность выхода пиков на хроматограмме: 1 - эфир метиловый кислоты пальмитиновой; 2 - эфир метиловый кислоты стеариновой; 3 - эфир метиловый кислоты олеиновой; 4 - эфир метиловый кислоты линолевой; 5 - эфир метиловый кислоты линоленовой.

***3. Высокоэффективная жидкостная хроматография***

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного в разделе «Количественное определение. α-Токоферол», должно соответствовать времени удерживания основного пика раствора СО α-токоферола ацетата.

**Температура плавления**. Не выше 37 °С. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

**Однородность массы.** В соответствии стребованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Распадаемость.** Не более 20 мин. В соответствии стребованиями ОФС «Распадаемость суппозиториев и вагинальных таблеток».

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. В соответствии стребованиями ОФС «Тяжелые металлы».

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

**Количественное определение.**

***1. Сумма каротиноидов в пересчете на β-каротин***

Около 3,0 г (точная навеска) измельченной массы суппозиториев помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл хлороформа, перемешивают до растворения. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Оптическую плотность испытуемого раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 440 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Содержание суммы каротиноидов в пересчете на β-каротин в одном суппозитории в мг (Х) вычисляют по формуле:

$Х=\frac{A ∙ 50 ∙ G∙ 1000}{А\_{1см}^{1\%} ∙ a ∙ 100}=\frac{A ∙ 500}{А\_{1см}^{1\%} ∙ a}$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$А\_{1см}^{1\%}$$ | − | удельный показатель поглощения β-каротина в хлороформе при длине волны 440 нм, равный 1775; |
|  | А | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | а | − | навеска измельченной массы суппозиториев, г. |
|  | G | − | средняя масса суппозитория, г. |

***2. α-Токоферол***

*Приготовление растворов.*

*Раствор стандартного образца (СО) α-токоферола ацетата.* Около 0,05 г (точная навеска) СО α-токоферола ацетата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл калия гидроксида раствора спиртового 10 %, 0,1 г аскорбиновой кислоты и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения содержимое колбы количественно с помощью 50 мл воды переносят в делительную воронку, прибавляют 50 мл хлороформа и встряхивают. Экстрагирование повторяют еще два раза порциями по 30 мл. Объединенные эфирные извлечения промывают водой порциями по 30 мл до отсутствия щелочной реакции промывных вод по фенолфталеину. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр с 8 г натрия сульфата безводного в круглодонную колбу. Фильтр промывают эфиром три раза порциями по 10 мл, промывные воды сливают в ту же круглодонную колбу. Эфир отгоняют в вакууме на водяной бане при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в спирте 96 % и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Проверка пригодности хроматографической системы.*

Хроматографическая система считается пригодной, если для хроматограммы раствора СО α-токоферола ацетата выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки должна быть не менее 5000 теоретических тарелок;

- фактор асимметрии пиков метамизола натрия и бензокаина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- относительное стандартное отклонение площади пика раствора СО должно составлять не более 2,0 %;

- разрешение между пиками α-токоферола ацетата и любым соседним должно составлять не менее 3,0.

Около 20,0 г (точная навеска) измельченной массы суппозиториев помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл спирта 96 % и нагревают на водяной бане до расплавления основы, охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр в коническую колбу вместимостью 250 мл. К оставшейся основе прибавляют 25 мл спирта 96 %, снова нагревают на водяной бане до расплавления и фильтруют в ту же коническую колбу. Фильтр промывают 10 мл спирта 96 %, присоединяя промывную жидкость к общему спиртовому извлечению. К полученной жидкости прибавляют 25 мл калия гидроксида раствора 45 %, 0,1 г аскорбиновой кислоты и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения содержимое колбы количественно с помощью 50 мл воды переносят в делительную воронку, прибавляют 50 мл хлороформа и встряхивают. Экстрагирование повторяют еще два раза порциями по 30 мл. Объединенные эфирные извлечения промывают водой порциями по 30 мл до отсутствия щелочной реакции промывных вод по фенолфталеину. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр с 8 г натрия сульфата безводного в круглодонную колбу. Фильтр промывают эфиром три раза порциями по 10 мл, промывные воды сливают в ту же круглодонную колбу. Эфир отгоняют в вакууме на водяной бане при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток немедленно растворяют в спирте 96 % и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают (испытуемый раствор).

Хроматографируют по 20 мкл раствора СО α-токоферола ацетата и испытуемого раствора, получая не менее 5 хроматограмм раствора СО и не менее 3 хроматограмм испытуемого раствора в ниже приведенных хроматографических условиях.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 3,9 мм × 150 мм, силикагель октадецилсилильный (С18), 4 мкм |
| Детектор | спектрофотометрический |
| Длина волны, нм | 292 |
| Подвижная фаза  | спирт 96 % - вода (90:10) |
| Скорость потока, мл/мин | 1,5 |
| Объем вводимой пробы, мкл | 20 |
| Время хроматографирования, мин | 15 |

Содержание α-токоферола в мг в одной капсуле (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S∙aₒ∙25∙1∙P∙1000∙G}{Sₒ∙a∙50∙100∙100}=\frac{S∙aₒ∙P∙G}{Sₒ∙a∙0,05}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S | − | площадь пика α-токоферола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | Sо | − | площадь пика α-токоферола на хроматограмме раствора СО α-токоферола; |
|  | a | − | навеска препарата, г; |
|  | ао | − | навеска СО α-токоферола, г; |
|  | Р | − | содержание основного вещества в СО α-токоферола, %; |
|  | G | − | средняя масса суппозитория, г. |

**Хранение.** В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств».