|  |  |
| --- | --- |
| Бензокаин +Красавки листьев экстракт густой + метамизол натрия + натрия гидрокарбонат, таблетки | ФС |
| *Benzocainum + Belladonnae foliorum extractum spissum + metamizolum natricum + natrii hydrogenocarbonas, tabulettae* | Взамен ФС 42-2397-93 |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Бензокаин + Красавки листьев экстракт густой + Метамизол натрия + Натрия гидрокарбонат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит бензокаина не менее 237 мги не более262 мг, красавки суммы алкалоидов в пересчете на гиосциамин не менее 0,19 мг и не более 0,26 мг, метамизола натрия не менее 237 мг и не более 262 мг и натрия гидрокарбоната не менее 90 мг и не более 110 мг на среднюю массу таблетки.

**Описание*.*** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями «Таблетки».

**Подлинность**

***Высокоэффективная жидкостная хроматография***

Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, полученного при количественном определении бензокаина и метамизол натрия, должны соответствовать временам удерживания основных пиков на хроматограмме раствора СО.

***Качественные реакции***

1. 1 г порошка растертых таблеток помещают в химический стакан, обрабатывают водой два раза порциями по 5 мл и фильтруют в делительную воронку. К водным извлечениям прибавляют 10 мл хлороформа и встряхивают в течение 2 мин. После разделения фаз хлороформный слой отбрасывают. К водному извлечению прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора 10 % и 10 мл хлороформа и встряхивают в течение 5 мин. После разделения фаз хлороформное извлечение переносят в другую делительную воронку и встряхивают с 10 мл хлористоводородной кислоты 1 %. К хлористоводородному извлечению прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 10 %, 10 мл хлороформа и встряхивают в течение 3 мин. Затем хлороформные извлечения отделяют и отгоняют хлороформ на водяной бане. К полученному остатку прибавляют 1 мл азотной кислоты концентрированной и выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 0,2 мл калия гидроксида раствора спиртового 0,5 М и 0,4 мл ацетона; должно наблюдаться быстроисчезающее окрашивание от фиолетово-красного до фиолетового цвета (алкалоиды группы тропана).

2. 0,5гпорошка растертых таблеток дают характерную реакцию А на карбонаты (гидрокарбонаты) (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. Препарат дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Родственные примеси**

***Примеси метамизола натрия***

*Приготовление растворов.*

*Стандартный раствор 4-аминоантипирина.* 0,025 г 4-аминоантипирина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в хлороформе, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают (раствор А).

Срок годности раствора не более 1 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора хлороформом до метки и перемешивают (раствор Б).

Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор 4-метиламиноантипирина.* 0,035 г метамизола натрия растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М, предварительно охлажденного до 10 °С, прибавляют по каплям при перемешивании 0,05 М (0,1 н.) раствор йода до появления желтого окрашивания, не исчезающего в течение 1 мин. Температура раствора не должна превышать 10 °С. К полученному раствору прибавляют по каплям натрия гидроксида раствора 0,1 М до рН 8. Затем дважды проводят экстракцию хлороформом порциями по 5 мл. К объединенным хлороформным извлечениям прибавляют 0,5 г натрия сульфата безводного и выдерживают в течение 30 мин.

1 мл надосадочного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора хлороформом до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца (СО) бензокаина.* 0,05 г СО бензокаина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в хлороформе, доводят объем раствора хлороформом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора не более 3 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

0,29 г порошка растертых таблеток встряхивают с 10 мл хлороформа в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр "синяя лента", смоченный хлороформом, отбрасывая первые 5 мл фильтрата (испытуемый раствор).

На линию старта хроматографической пластинки со слоем силикагеля наносят по 10мкл испытуемого раствора, раствора СО бензокаина и раствора Б стандартного раствора 4-аминоантипирина; 20 мкл раствора Б стандартного раствора 4-аминоантипирина и в одну точку по 10 мкл раствора Б стандартного раствора 4-аминоантипирина и стандартного раствора 4-метиламиноантипирина. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, затем помещают в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 2 ч смесью растворителей метиленхлорид - этанол - эфир (65:35:6), и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, пластинку вынимают, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции на уровне зоны адсорбции 4-метиламиноантипирина на хроматограмме из общей точки нанесения, размер которой по совокупности величины и интенсивности флюоресценции не превышает зону адсорбции на хроматограмме раствора Б стандартного раствора 4-аминоантипирина (не более 0,5 %); допускается наличие других зон адсорбции, размер которых по совокупности величины и интенсивности флюоресценции не превышает зону адсорбции на хроматограмме раствора Б стандартного раствора 4-аминоантипирина (не более 0,5 %). Сумма примесей должна быть не более 1 %.

При оценке примесей на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают зону адсорбции метамизола натрия возле линии старта и зону адсорбции бензокаина на уровне зоны адсорбции на хроматограмме СО бензокаина.

Результаты испытаний считаются достоверными, если на хроматограмме из общей точки нанесения четко видны две разделенных зоны адсорбции (4-аминоантипирин и 4-метиламиноантипирин).

***Примеси бензокаина***

*Приготовление растворов.*

*Раствор сравнения А.* Около0,05 г СО бензокаина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в спирте этиловом абсолютированном для спектрофотометрии, затем доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

Срок годности раствора не более 7 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

*Раствор сравнения Б.* 2 мл раствора сравнения А доводят спиртом этиловым абсолютированным для спектрофотометрии до 20,0 мл и перемешивают.

Срок годности раствора не более 1 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

*Раствор сравнения В.* 5 мл стандартного раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора спиртом этиловым абсолютированным для спектрофотометрии до метки и перемешивают.

Срок годности раствора не более 1 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

*Раствор сравнения Г.* 5 мл стандартного раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора спиртом этиловым абсолютированным для спектрофотометрии до метки и перемешивают.

Срок годности раствора не более 1 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

0,29 г порошка растертых таблеток встряхивают с 10 мл спиртом этиловым абсолютированным для спектрофотометрии в течение 5 мин и фильтруют через фильтр "белая лента", смоченный спиртом этиловым абсолютированным для спектрофотометрии, отбрасывая первые 5 мл фильтрата (испытуемый раствор).

На линию старта хроматографической пластинки со слоем силикагеля наносят 10мкл испытуемого раствора, по5 мкл раствора сравнения Б, раствора сравнения В, раствора сравнения Г. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 3 мин, затем помещают в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 2 ч смесью растворителей хлороформ - спирт этиловый абсолютированный для спектрофотометрии (100:1), и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, пластинку вынимают, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности флюоресценции не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения В (не более 0,5 %). Сумма примесей должна быть не более 1 %.

При оценке примесей на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают зону адсорбции метамизола натрия возле линии старта и зону адсорбции бензокаина.

Результаты испытаний считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения Г четко видна зона адсорбции.

**Однородность дозирования.** В соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования».

***Бензокаин, метамизол натрия и натрия гидрокарбонат***

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования», способ 2.

***Красавки сумма алкалоидов в пересчете на гиосциамин***

*Приготовление растворов.*

*Буферный раствор рН 7,5.* 7,5 мл мл лимонной кислоты раствора 0,1 М помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора динатрия гидрофосфата безводного раствором 0,2 М до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца (СО) атропина сульфата.* Около0,0263 г (точная навеска) СО атропина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора до метки и перемешивают (раствор А).

Срок годности раствора не более 15 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

2,0 мл раствора А помещают в делительную воронку, прибавляют 8,0 мл воды, 0,5 мл аммиака раствора 10 % и проводят экстракцию эфиром три раза порциями по 20 мл, каждый раз встряхивая в течение 3 мин. Эфирные извлечения последовательно фильтруют через 5 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл. Эфир осторожно отгоняют на водяной бане. Остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку, прибавляют 20 мл буферного раствора рН 7,5 и 1,2 мл бромтимолового синего раствора 0,15 %и встряхивают в течение 3 мин. После разделения фаз хлороформное извлечение переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстрагирование хлороформом повторяют еще 2 раза порциями по 20 мл. К объединенным хлороформным извлечениям прибавляют 1 мл борной кислоты раствора 0,2 % спиртового, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают (раствор Б).

Раствор используют свежеприготовленным.

Одну таблетку, растертую в порошок, количественно переносят в стакан вместимостью 50 мл, смачивают 0,25 мл аммиака раствора 10 %, перемешивают стеклянной палочкой до получений однородной массы, прибавляют 15 г натрия сульфата безводного, снова тщательно перемешивают и проводят экстракцию эфиром 5 раз порциями по 10 мл, каждый раз встряхивая в течение 1 мин.

Эфирные извлечения последовательно фильтруют через бумажный фильтр с 1 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл. Фильтрат упаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл хлороформа, переносят в делительную воронку, прибавляют 10 мл буферного раствора рН 7,5 и 0,6 мл бромтимолового синего раствора 0,15 % и встряхивают в течение 3 мин. После разделения фаз хлороформное извлечение переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл. Экстрагирование хлороформом повторяют еще 2 раза порциями по 10 мл. К объединенным хлороформным извлечениям прибавляют 12,5 мл борной кислоты раствора 0,2 % спиртового, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Оптическую плотность испытуемого раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора Б СО атропина сульфата. В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Содержание суммы алкалоидов в пересчете на гиосциаминв таблетке в мг(*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | А | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | Ао | − | оптическая плотность раствора Б СО атропина сульфата; |
|  | Ао | − | навеска СО атропина сульфата, г; |
|  | 1,169 | − | коэффициент пересчета атропина сульфата на гиосциамин; |
|  | Р | − | содержание основного вещества в СО атропина сульфата, %; |

**Распадаемость**. Не более 15 мин. В соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

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

**Количественное определение**

***Бензокаин, метамизол натрия***

*Приготовление растворов*

*Раствор стандартных образцов.* Около 0,05 г (точная навеска) СО метамизола натрия помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл спирта 70 %, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор А).

Около 0,05 г (точная навеска) СО бензокаина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл спирта 70 %, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор Б).

Раствор используют свежеприготовленным.

5,0 мл раствора А и 5,0 мл раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора подвижной фазой Б до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Около 0,3 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл спирта 70 %, энергично встряхивают в течение 30 мин. Доводят объем раствора до метки спиртом 70 %, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

5,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора подвижной фазой Б до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Проверка пригодности хроматографической системы.*

Хроматографическая система считается пригодной, если для хроматограммы стандартного раствора выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику бензокаина должна быть не менее 10000 теоретических тарелок;

- фактор асимметрии пиков метамизола натрия и бензокаина должен быть не менее 0,8 и не более 2,2;

- относительное стандартное отклонение площадей пиков метамизола натрия и бензокаина на хроматограмме раствора СО должно составлять не более 5 %;

- разрешение между пиками метамизола натрия и бензокаина должно составлять не менее 1,5.

Обсчёту подлежат основной пик метамизола натрия и пик бензокаина с относительным временем удерживание около 2,75 (по метамизолу натрия).

Последовательность выхода пиков на хроматограмме: 1 - метамизол натрия; 2 - бензокаин.

Хроматографируют по 20 мкл раствора СО 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 | 150 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный (С18), 5 мкм |
| Детектор | спектрофотометрический  (пик метамизола натрия измеряют при длине волны 295 нм,  пик бензокаина при длине волны 323 нм) |
| Подвижная фаза (ПФ) А | метанол |
| Подвижная фаза (ПФ) Б | калия дигидрофосфата раствор 0,01 М |
| Скорость потока, мл/мин | 1 |
| Объем вводимой пробы, мкл | 20 |
| Температура колонки, °С | от 17 до 23 |
| Время хроматографирования, мин. | 20 |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФ А, % | ПФ Б, % |
| 0 | 40 | 60 |
| 0→10 | 40→100 | 60→0 |
| 10→11 | 100→40 | 0→60 |
| 11→20 | 40→40 | 60→60 |

Содержание метамизола натрия и бензокаина в таблетке в мг (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S | − | площадь пика соответствующего компонента на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика соответствующего компонента на хроматограмме раствора СО; |
|  | a | − | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | а0 | − | навеска СО соответствующего компонента, г; |
|  | Р | − | содержание основного вещества в СО соответствующего компонента, %; |
|  | G | − | средняя масса таблетки, г. |

***Красавки сумма алкалоидов в пересчете на гиосциамин***

Около 1,5 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в стакан вместимостью 50 мл, смачивают 0,5 мл аммиака раствора 10 %, перемешивают стеклянной палочкой до получений однородной массы, прибавляют 20 г натрия сульфата безводного, снова тщательно перемешивают и проводят экстракцию эфиром 5 раз порциями по 10 мл, каждый раз встряхивая в течение 1 мин.

Эфирные извлечения последовательно фильтруют через бумажный фильтр с 2 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл. Фильтрат упаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку, прибавляют 20 мл буферного раствора рН 7,5 и 1,2 мл бромтимолового синего раствора 0,15 % и встряхивают в течение 3 мин. После разделения фаз хлороформное извлечение переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстрагирование хлороформом повторяют еще 2 раза порциями по 20 мл. К объединенным хлороформным извлечениям прибавляют 25 мл борной кислоты раствора 0,2 % спиртового, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора Б СО атропина сульфата, приготовленного в разделе «Однородность дозирования».В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Содержание суммы алкалоидов в пересчете на гиосциамин в таблетке в мг (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | А | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | А0 | − | оптическая плотность раствора Б СО атропина сульфата; |
|  | а0 | − | навеска СО атропина сульфата, г; |
|  | а | − | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | 1,169 | − | коэффициент пересчета атропина сульфата на гиосциамин; |
|  | Р | − | содержание основного вещества в СО атропина сульфата, %; |

***Натрия гидрокарбонат***

Около 0,7 г (точная навеска) порошка растертых таблеток растворяют в 15 мл воды и фильтруют. Колбу и фильтр промывают водой два раза порциями по 5 мл, присоединяя их к основному фильтрату, и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. В качестве индикатора используют метилового оранжевого спиртовой раствор 0,1 %.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,008401 г натрия гидрокарбоната.

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