МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[Строка 2: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 3: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 4: свободная, 1,5 интервала]

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гепарин натрия+Аллантоин** **+Декспантенол, гель для наружного** **применения** |  | **ФС** |
| **Гепарин натрия+Аллантоин** **+Декспантенол, гель для наружного** **применения** |  |  |
| **Heparinum natricum +** **Allantoinum +Dexpanthenolum, gelum ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гепарин натрия+аллантоин+гекспантенол, гель для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям

Препарат содержит:

не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленной активности гепарина натрия в МЕ/мл.

не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества аллантоина C4H6N4O3.

не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества декспантенола C9H19NO4.

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

**Подлинность.**

*ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика декспантенола на хроматограмме раствора стандартного образца декспантенола (раздел «Количественное определение»).

*Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора аллантоина по положению и окраске должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения аллантоина.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). уксусная кислота:этилацетат (10:90)

*Испытуемый раствор*. Навеску препарата, соответствующую 25 мг аллантоина, взвешивают в стакане вместимостью 25 мл, переносят при помощи 100 мл спирта 96 % в коническую колбу вместимостью 200 мл, перемешивают и фильтруют в перегонную колбу вместимостью 250 мл. После удаления растворителя, остаток растворяют в 1,25 мл воды, переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл с помощью спирта 96 %, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают

*Раствор стандартного образца* *аллантоина.* В коническую колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг стандартного образца аллантоина, прибавляют 1,25 мл воды, нагревают до растворения и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл с помощью спирта 96 %, доводят объем раствора до метки и перемешивают.

*Реактив для детектирования.* 4 г п-диметиламинобензальдегида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл хлористоводородной кислоты 25 %, доводят объем раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца аллантоина. Пластинку с нанесенными пробами сушат, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают реактивом для детектирования.

*Активность.*Соотношение активности анти-Ха фактора и активности анти-IIа фактора должно быть в диапазоне 0,9-1,1.

**Динамическая вязкость.** В соответствии с ОФС «Вязкость».

**рН.** От 5,2 до 5,8 (ОФС «Ионометрия» (метод 3)).

**Масса (объём) содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

**Количественное определение.**

*Гепарин натрия.* В соответствии с ОФС «Методы количественного определения гепарина».

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата эквивалентную 500 ME активности анти-IIа фактора гепарина натрия, растворяют в трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA буферном растворе pH 8,4, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA буферным раствором pH 8,4, необходимом для получения концентрации гепарина натрия около 0,05 МЕ/мл.

*Раствор стандартного образца* гепарина натрия. 1,0 мл стандартного образца гепарина натрия помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA буферным раствором pH 8,4 до метки и перемешивают.

0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют трис(гидроксиметил)аминометана-EDTA буферным раствором pH 8,4, необходимом для получения концентрации гепарина натрия около 0,05 МЕ/мл.

Готовят 4 независимые серии растворов по 4 разведения в трис – EDTA буферном растворе рН 8,4 для испытуемого раствора и раствора стандартного образца. Диапазон концентраций должен быть в пределах 0,005-0,03 МЕ/мл.

*Аллантоин.* Определение проводят методом спектрофотометрии в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в УФ и видимой областях».

*Испытуемый раствор*. Точную навеску препарата эквивалентную 5 мг аллантоина смешивают с 10 мл воды в магнитном смесителе в течение 5 мин, прибавляют 25 мл трихлоруксусной кислоты раствора 20 %, перемешивают и фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют объем воды, необходимый для получения концентрации аллантоина около 0,05 мг/мл.

*Раствор стандартного образца аллантоина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг стандартного образца аллантоина, растворяют в 5 мл воды при медленном нагревании на водяной бане, прибавляют 15 мл трихлоруксусной кислоты раствора 20 % и доводят объем раствора водой до метки.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора смесью трихлоруксусной кислоты раствора 20 % и воды 30:70 до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* Трихлоруксусной кислоты раствор 20 % : вода

(30:70)

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, относительно раствора сравнения

Содержание аллантоина в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{А\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙5}{А\_{0}∙a\_{1}∙50∙50∙100}= \frac{А\_{1}∙a\_{0}∙P}{А\_{0}∙a\_{1}∙500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | отпическая плотность стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца аллантоина, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание аллантоина в стандартном образце, %; |

*Декспантенол.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ.)* метанол - вода 10:90

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата эквивалентную 10 мг декспантенола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл воды, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца декспантенола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл воды, перемешивают до полного растворения, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 55 °C; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | УФ, 205 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |
| Время хроматографирования | около 10 мин |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Пригодность хроматографической системы*

- фактор асимметрии(*AS*) пика декспантенола должен быть не более 2,0;

- относительное стандартное отклонение площади пика декспантенола и должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- эффективность хроматографической колонки (N), рассчитанная по пику декспантенола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание декспантенола в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика декспантенола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь декспантенола гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца декспантенола, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание декспантенола в стандартном образце, %; |

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