МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[Строка 2: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 3: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 4: свободная, 1,5 интервала]

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бензокаин+Гепарин натрия,**  **суппозитории ректальные** |  | **ФС** |
| **Бензокаин+Гепарин натрия,**  **суппозитории ректальные** |  |  |
| ***Benzocainum+Heparinum natricum,***  ***suppositoria rectalia*** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бензокаин+гепарин натрия, суппозитории ректальные.

Препарат представляет собой суппозитории на липофильной основе, должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и нижеприведенным требованиям

Содержит:

не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленной активности гепарина натрия в МЕ/мг.

не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бензокаина C9H11NO2.

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

**Подлинность**

*Гепарин натрия.* Должен проявлять антикоагулянтную активность (раздел «Количественное определение»).

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

**Время полной деформации.** Не более 15 мин (ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе»).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования» метод 1.

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

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают8,0 г натрия лаурилсульфата, растворяют в 800 мл воды, доводят значение рН раствора до 3,00±0,05 с помощью фосфорной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил:буферный раствор 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску препарата соответствующую около 50 мг бензокаина прибавляют 15 мл метанола, выдерживают на водяной бане при температуре 60 °С до расплавления, перемешивают встряхиванием при температуре 20-25 °С в течение 30 мин, охлаждают на ледяной бане в течение 15 мин и фильтруют через мембранный фильтр из политетрафторэтилена с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца бензокаина (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца бензокаина, растворяют в объеме метанола необходимом для получения концентрации бензокаина около 2 мг/мл.

*Раствор стандартного образца бензокаина (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бензокаина (А) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца бензокаина (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы:*

- на хроматограмме раствора стандартного образца относительное стандартное отклонение площади пика бензокаина должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Содержание любой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бензокаина на хроматограмме раствора стандартного образца бензокаина (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бензокаина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бензокаинав стандартном образце бензокаина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одного суппозитория, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество бензокаина в одном суппозитории, мг. |

Допустимое содержание примесей:

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

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

**Количественное определение**

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

Испытуемый раствор. В коническую колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску препарата эквивалентную 1000 ME гепарина натрия, прибавляют 30 мл хлороформа и перемешивают до полного растворения, затем прибавляют 30 мл воды, перемешивают в течение 10 мин. Содержимое колбы переносят в делительную воронку и выдерживают до полного разделения слоев. Нижний слой помещают в ту же коническую колбу, верхний слой помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечение повторяют еще раз, собирая водный слой в ту же мерную колбу, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Полученный раствор центрифугируют при 4000 об/мин в течении 20 мин до полной прозрачности.

1,0 мл полученного раствора разбавляют в объеме натрия хлорида раствора 0,9 %, необходимом для получения концентрации около 50 ME/мл.

*Раствор стандартного образца* гепарина натрия. Стандартный образец гепарина натрия растворяют в объеме натрия хлорида раствора 0,9 %, необходимом для получения концентрации около 50 ME/мл.

*Бензокаин.* Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца бензокаина (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*.

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бензокаина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание бензокаина C9H11NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика бензокаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бензокаина на хроматограмме раствора стандартного образца бензокаина (А); |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бензокаина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бензокаина в стандартном образце бензокаина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одного суппозитория, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество бензокаина в одном суппозитории, мг. |

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