МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[Строка 2: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 3: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 4: свободная, 1,5 интервала]

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бензилникотинат+Бензокаин+Гепарин**  **натрия, мазь для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Бензилникотинат+Бензокаин+Гепарин**  **натрия, мазь для наружного применения** |  |  |
| **Benzylii nicotinas+Benzocainum+Heparinum natricum, unguentum ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

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

Содержит:

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

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

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бензилникотината C13H11NO2.

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

**Подлинность**

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

***Бензокаин.*** *Качественная реакция.* В колбу вместимостью 50 мл, помещают навеску мази, соответствующую 80 мг бензокаина, прибавляют 10 мл раствора хлористоводородной кислоты 2 %, нагревают на водяной бане при перемешивании до расслоения, охлаждают и фильтруют. К 2 мл фильтрата прибавляют 3 капли 0,1 М раствора натрия нитрита и взбалтывают. Полученный раствор приливают к 3 мл β-нафтола щелочному раствору 5 %; должно появиться оранжево-красное окрашивание.

***Гепарин натрия.*** *Активность.*Должен проявлять антикоагулянтную активность.

**рН.** От 4,5 до 5,5 (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.**

***1. Гепарин натрия.*** Определение проводят в соответствии с ОФС «Методы количественного определения гепарина», Клоттинговый метод.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую 300 ME гепарина натрия, прибавляют 30 мл хлороформа, нагревают на водяной бане и взбалтывают до полного расслоения.В ту же колбу прибавляют 28 мл воды и вновь нагревают при взбалтывании до начала кипения. Тёплую смесь переносят в делительную воронку и дают слоям разделиться. После отстаивания хлороформный слой отбрасывают, а водный центрифугируют при 6000 об/мин не менее 30 мин до полной прозрачности Для определения используют надосадочную жидкость.

*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.

***2. Бензокаин.***Определение проводят методом титриметрии.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую 100 мг бензокаина, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 %, нагревают на водяной бане до расплавления основы и взбалтывают в течение 3 мин. Полученный раствор охлаждают до температуры от 3 °С, прибавляют 1 г калия бромида, 4 капли тропеолин 00 раствора 0,1 % и медленно титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. В конце титрования прибавляют 2 капли метиленового синего раствора и продолжают титрование до голубого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 16,52 мг бензокаина.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V* | **–** | объем 0,1 М раствора натрия нитрита, пошедший на  титрование испытуемого раствора, мл; |
|  | *Vx* | **–** | объем 0,1 М раствора натрия нитрита, пошедший на  титрование контрольного опыта, мл; |
|  | *a* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *K* | **–** | поправочный коэффициент к молярности 0,1 М раствора натрия нитрита; |

***3. Бензилникотинат*.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую 1,6 мг бензилникотината, прибавляют 8 мл смеси толуола 2-пропанола 1:2 и нагревают на водяной бане до расплавления основы. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, повторно промывают той же смесью растворителей дважды порциями по 5 мл, сливают промывную жидкость в ту же мерную колбу, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор.* Около 100 мг (точная навеска) стандартного образца бензилникотината и около 100 мг (точная навеска) стандартного образца бензилбензоата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл 2-пропанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,8 мл полученного раствора, доводят объем раствора 2-пропанолом до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана, 0,25 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот для хроматографии; |
| Деление потока | 1:50; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
| Температура | колонка 180 °С;  детектор 230 °С;  инжектор 230 °С. |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Пригодность хроматографической системы*.

- фактор асимметрии (*As*) пика бензилникотината должен быть не более 1,5;

- разрешение (*Rs*) между пиками бензилбензоата и бензилникотината должно быть не менее 1,0 % (3 определения);

- относительное стандартное отклонение площади пика бензилникотината должно быть не более 3,0 % (3 определения);

- эффективность хроматографической колонки *(N)*, рассчитанная по пику бензилникотината, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

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

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

Хранение. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».