МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[Строка 2: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 3: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 4: свободная, 1,5 интервала]

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Желчь крупного рогатого скота** **+Поджелудочной железы крупного рогатого скота и свиней порошок+Слизистой тонкой кишки свиней порошок, таблетки** |  | **ФС** |
| **Bilis pecoralis sicca+pulvis pancreatis pecoralis et sus+ pulvis tunicae mucosa intestini tenue sus, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат желчь крупного рогатого скота+поджелудочной железы крупного рогатого скота и свиней порошок+слизистой тонкой кишки свиней порошок, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой).

Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки», ОФС «Фармацевтическая субстанция животного происхождения» и ниже приведенным требованиям.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

Амилолитическая и протеолитическая активность. Способность препарата вызвать гидролиз крахмала и казеина (раздел «Количественное определение»).

*Качественная реакция.* Должно появиться синее окрашивание при реакции с 1 % раствором фурфурола в кислой среде. (Холевая кислота)

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

**Распадаемость.** Не менее 40 мин. В соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

**Эфирорастворимые липиды.** Не более 5 %**.** Определение проводят методом гравиметрии.

*Испытуемый раствор.* В колбу вместимостью 200 мл с обратным холодильником, помещают около 1 г порошка тщательно растертых таблеток (точная навеска), прибавляют 80-100 мл эфира и перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 ч.

Полученный раствор фильтруют во взвешенную и доведенную до постоянной массы коническую колбу через бумажный фильтр, предварительно смоченный эфиром. Эфир отгоняют, остаток сушат до постоянной массы при температуре от 100 до 105 °С и взвешивают. Масса остатка должна быть не более 0,050 г.

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

**Количественное определение**

*Холевая кислота.* Не менее 5 %. Определение проводят методом фотоколориметрии.

*1 % раствор фурфурола.* Фурфурол перегоняют из колбы Вюрца с воздушным холодильником, отбирают фракцию с температурой кипения 158 - 161°С. В мерной колбе вместимостью 100 мл растворяют 1 мл перегнанного фурфурола в 20 мл воды объем раствора до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают порошок двух растертых таблеток (точная навеска), прибавляют 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 50 мл воды, перемешивают содержимое колбы в течение 10 мин, объем раствора доводят водой до метки, затем фильтруют через бумажный фильтр в коническую колбу вместимостью 100 мл.

*Исходный раствор стандартного образца (СО) холевой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) холевой кислоты растворяют на водяной бане с температурой (40 ± 2) °С в 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида до содержания холевой кислоты 2,0 мг/мл.

*Раствор стандартного образца (СО) холевой кислоты*. Из исходного раствора СО, готовят водные растворы с содержанием холевой кислоты в 0,4 и 0,6 мг/мл.

*Контрольный раствор*. В пробирку помещают 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, затем прибавляют 1 мл 1 % раствора фурфурола и 6 мл 8 М раствора серной кислоты.

В пробирки № 1, 2 помещают по 1 мл испытуемого раствора, в пробирки № 3, 4 помещают по 1 мл раствора СО холевой кислоты, прибавляют по 1 мл 1 % раствора фурфурола, сразу же помещают пробирки в ледяную баню на 5 мин, затем в каждую пробирку прибавляют по 6 мл 8 М раствора серной кислоты и тщательно перемешивают содержимое пробирок. Пробирки помещают в термостат при температуре 70 °С и выдерживают в течение 8 мин

Оптическую плотность полученных растворов измеряют на фотоколориметре с длиной волны 670 нм в кювете с толщиной слоя 5 мм.

Содержание холевой кислоты (Хср), вычисляют по формуле:

Х3,4 =$ \frac{А∙С\_{0(3,4)}∙100}{А\_{0\left(3,4\right)}∙2∙1000}$ =$ \frac{А∙С\_{0(3,4)}}{А\_{0\left(3,4\right) }∙20}$ ,

Хср =$\frac{Х\_{3}+Х\_{4}}{2}$

где:

А - значение оптической плотности испытуемого раствора:

А0(3,4) - значение оптической плотности раствора СО холевой кислоты (пробирки 3, 4);

С0(3,4) - концентрация холевой кислоты в растворе СО холевой кислоты (пробирки 3,4), мг/мл;

100 - разведение препарата, мл;

1000 - пересчет из миллиграммов в граммы.

*Амилолитическая активность.*Не менее 25 ЕД и не более 85 ЕД в одной таблетке. Определение проводят методом иодометрии. За единицу амилолитической активности принимают такое количество фермента, которое расщепляет крахмал с такой начальной скоростью, при которой один микроэквивазент гликозидной связи гидролизуется в 1 мин.

*1 % раствор крахмала.* В мерный стакан вместимостью 200 мл помещают 1,0 г крахмала растворимого, суспендируют в 25 мл воды и вливают при перемешивании 50 мл кипящей воды, кипятят при перемешивании в течение 3 мин, охлаждают и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Фосфатный буферный раствор pH 6,8.*

27,2 г калия дигидрофосфата растворяют в 500 мл воды в мерной колбе вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают (раствор А).

71,6 г динагрия гидрофосфата додекагидрата растворяют в 500 мл воды в мерной колбе вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор Б).

В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 510 мл раствора А, доводят объем раствора раствором Б до метки, перемешивают.

*0,2 М раствор натрия хлорида.* 0,58 г натрия хлорида растворяют в 30 мл воды в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают.

*0,05 М раствор натрия тиосульфата*. 500,0 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, до метки и перемешивают.

*Раствор серной кислоты (1:4).* В фарфоровый или стеклянный стакан подходящего объема помещают 4 объема воды и тонкой струйкой при перемешивании вливают один объем серной кислоты концентрированной.

*Раствор стандартного образца СО панкреатина.* Около 0,020 г (точная навеска) СО панкреатина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл растворяют в 50 мл фосфатного буферного раствора pH 6,8, доводят объем буферным раствором до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* 6 таблеток препарата растирают в порошок в фарфоровой ступке и количественно переносят 50 мл фосфатного буферного раствора pH 6,8 в мерную колбу вместимостью 100 мл. Встряхивают в течение 10 мин, доводят объем раствора тем же буферным раствором до метки, перемешивают.

В 4 конические колбы со шлифами вместимостью 250 мл приливают по 25 мл 1 % раствора крахмала, 10 мл фосфатного буферного раствора pH 6,8 и 1 мл 0,2 М раствора натрия хлорида. Колбы закрывают пробками, помещают в водяную баню при температуре (37 ± 0,5) °С и выдерживают в течение 1 мин. В колбу № 1 (опытную) прибавляют 1 мл испытуемого раствора, перемешивают, в колбу № 2 (опытную) прибавляют 1 мл раствора СО панкреатина, перемешивают, обе колбы возвращают в баню и включают секундомер (время выдержки - точно 10 мин).

В колбы № 3 и № 4 (контрольные) прибавляют по 2 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, в колбу № 3 прибавляют 1 мл испытуемого раствора, в колбу № 4 - 1 мл раствора ГСО панкреатина.

Через 10 мин после начала реакции в колбы № 1 и № 2 прибавляют по 2 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Все колбы вынимают из бани, охлаждают. В каждую колбу при перемешивании прибавляют по 10 мл 0,1 М раствора йода и сразу же по 45 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида. Колбы выдерживают в темном месте в течение 15 мин (точно по секундомеру), вынимают и прибавляют по 4 мл раствора серной кислоты (1:4), титруют 0,05 М раствором натрия тиосульфата.

*Протеолитическая активность.* Не менее 1,0 ЕД и не более 4,0 ЕД в одной таблетке. Определение проводят методом спектрофотометрии. За единицу протеолитической активности принимается такое количество фермента, которое при температуре 37 °С расщепляет казеин с такой начальной скоростью, при которой в одну мин образуются неосаждаемые трихлоруксусной кислотой продукты гидролиза казеина, эквивалентные 1 ммоль тирозина.

*Раствор казеина.* В мерный стакан вместимостью 200 мл помещат 2,0 г казеина растворяют в 60 мл фосфатного буферного раствора pH 8,0 и нагревают в течение 15 мин на водяной бане при температуре 80-90 °С, периодически перемешивая, охлаждают до комнатной температуры, доводят pH до 8,0 1 М раствором натрия гидроксида, переносят с помощью 30 мл фосфатного буферного раствора pH 8,0 в мерную колбу вместимостью 100 мл, объем доводят до метки тем же буферным раствором и перемешивают.

*Фосфатный буферный раствор pH 8,0.*

В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 9,09 г калия дигидрофосфата, растворяют в 500 мл воды, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 23,88 г динатрия гидрофосфата додекагидрата, растворяют в 500 мл воды, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают (раствор Б).

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл раствора А, доводят объем до метки раствором Б, перемешивают.

*0,5 М раствор натрия карбоната.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 53 г натрия карбоната безводного, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают.

*5 % раствор трихлоруксусной кислоты.* 5 г трихлоруксусной кислоты растворяют в 95 мл воды при перемешивании.

*Испытуемый раствор.* 10 таблеток препарата растирают в порошок в фарфоровой ступке и количественно переносят 100 мл воды в мерную колбу вместимостью 250 мл. Встряхивают в течение 30 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр.

*Раствор стандартного образца СО панкреатина*. Около 0,035 г (точная навеска) СО панкреатина помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и растворяют в 100 мл воды при перемешивании в течение 30 мин. Доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В 4 пробирки вместимостью 20 мл вносят по 2 мл раствора казеина, помещают в термостат при температуре (37 ± 0,5) °С и выдерживают в течение 10 мин. В пробирку № 1 (опытную) прибавляют 2 мл испытуемого раствора, в пробирку № 2 (опытную) прибавляют 2 мл раствора СО панкреатина. Все пробирки помещают в термостат и выдерживают при температуре (37±0,5) °С в течение 15 мин (точно по секундомеру). Затем во все пробирки прибавляют по 4 мл 5 % раствора трихлоруксусной кислоты, перемешивают.

В пробирку № 3 (контрольную) прибавляют 2 мл испытуемого раствора, в пробирку № 4 (контрольную) прибавляют 2 мл раствора СО панкреатина, все пробирки помещают в термостат при температуре (37 ± 0.5) °С, выдерживают в течение 20 мин (точно по секундомеру), после чего содержимое пробирок фильтруют через бумажные фильтры.

Для определения отбирают в пробирки вместимостью 20 мл по 1 мл фильтрата, прибавляют по 5 мл 0,5 М раствора натрия карбоната и по 1 мл реактива Фолина, предварительно разведенного водой 1:2.

Через 20 мин измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 630 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду.

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