МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бензокаин+Висмута субгаллат+Цинка оксид +[Левоментол], суппозитории ректальные**  |  | **ФС** |
| **Бензокаин+Висмута субгаллат+Цинка оксид +[Левоментол], суппозитории ректальные**  |  |  |
| **Benzocainum+Bismuthi subgallas+Zinci oxydum +Levomentholum, suppositoria rectalia** |  | **Взамен ФС 42-1955-99** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бензокаин+висмута субгаллат+цинка оксид+[левоментол], суппозитории ректальные. В качестве вспомогательных веществ используют полиэтиленоксидные основы для суппозиториев. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и нижеприведённым требованиям. Содержит от заявленного количества

- бензокаин С9Н11NO2, – не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества;

- висмута субгаллат С7Н5BiO6, – не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества;

- цинка оксида ZnO – не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, описанного в разделе «Количественное определение», должно соответствовать времени удерживания пика бензокаина на хроматограмме раствора стандартного образца бензокаина.

*2. Качественные реакции.* Навеску растёртой массы суппозиториев, соответствующую около 0,1 г бензокаина взбалтывают с 10 мл горячей воды до растворения основы и фильтруют. Осадок, оставшийся на фильтре, промывают водой 3 раза по 3 мл и растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной раствора 2 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на висмут (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*3*. *Качественная реакция.* Полученный в предыдущем испытании раствор должен давать характерную реакцию Б на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*4*. *Качественная реакция*. Навеску растёртой массы суппозиториев, соответствующую около 0,2 г бензокаина, взбалтывают с 6 мл горячей воды до растворения основы, охлаждают до температуры 20±5 °С и переносят количественно с помощью 4 мл воды в делительную воронку. Прибавляют 25 мл эфира и взбалтывают в течение 5 мин, нижний слой отбрасывают. Эфирный слой промывают дважды порциями воды по 5 мл каждая, обезвоживают 3 г натрия сульфата безводного и фильтруют через бумажный фильтр в фарфоровую чашку. Эфир удаляют досуха на теплой водяной бане, к остатку прибавляют 1 мл кислоты серной концентрированной, перемешивают. Прибавляют 1 мл ванилина раствора 1 % в серной кислоте, должно появиться желтое окрашивание, которое при прибавлении 1 мл воды переходит в малиново-красное (левоментол).

**Размер частиц.** Частицы размером более 100 мкм должны отсутствовать (ОФС «Оптическая микроскопия»).

Распадаемость. Не более 60 мин. В соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость суппозиториев и вагинальных таблеток».

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

*Буферный раствор.* Растворяют 8,0 г натрия лаурилсульфата в 900 мл воды, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 3,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску суппозиториев, соответствующую около 0,2 г бензокаина, помещают в коническую колбу с пришлифованной крышкой вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл метанола, выдерживают на водяной бане при температуре около 50 °С до расплавления, перемешивают встряхиванием при температуре 20±5 °С в течение 30 мин, охлаждают при температуре 0-5°С в течение 15 мин и фильтруют через мембранный фильтр 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 20 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца бензокаина и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца бензокаина (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 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 эндкепированный 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 бензокаина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика бензокаина должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Примечание. Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100∙10∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·1∙20∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» способ 1, в условиях испытания «Количественное определение» для бензокаина (ВЭЖХ), для висмута субгаллата (комплексонометрическое титрование) и для цинка оксида (комплексонометрическое титрование).

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

**Количественное определение.**

***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*. На хроматограмме раствора стандартного образца бензокаина (А):

- *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 9000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100∙10∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·1∙20∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика бензокаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бензокаина на хроматограмме раствора стандартного образца бензокаина; |
|  | *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. |

***Висмута субгаллат*** (ОФС Комплексонометрическое титрование).

Точную навеску растёртой массы суппозиториев, соответствующую около 40 мг висмута субгаллата помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 2,5 мл азотной кислоты 16%, 2,5 воды и нагревают на горячей бане до растворения основы. Охлаждают до температуры 20±5°С, прибавляют 100 мл воды, 0,6 мл раствора ксиленолового оранжевого и титруют 0,02 М раствором натрия эдетата до перехода красноватого окрашивания в желтое. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора натрия эдетата соответствует 7,90 мг висмута субгаллата С7Н5BiO6.

***Цинка оксид*** (ОФС Комплексонометрическое титрование).

*Ацетатный буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 60 г натрия ацетата, растворяют в 100 мл воды, прибавляют 10 мл уксусной кислоты разведенной 30%, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Срок годности раствора не более 3 месяца, при температуре 20±5°С.

К полученному после определения висмута субгаллата раствору прибавляют натрия гидрокарбоната раствор 5% до перехода желтой окраски в красноватую, 20,0 мл ацетатного буферного раствора ,0,25 мл раствора ксиленолового оранжевого и титруют 0,02 М раствором натрия эдетата до перехода красной окраски в желтую.

1 мл 0,02 М раствора натрия эдетата соответствует 1,63 мг цинка оксида ZnO.

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