**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекс+Красавки листьев экстракт густой+Цинка сульфат гептагидрат, суппозитории ректальные** | **ФС** |
| ***Bismuthi tribromphenolatis and bismuthi oxidi complex+ Belladonnae foliorum extractum spissum+ Zinci sulfas heptahydricus, suppositoria rectalia*** | **Взамен ФС 42-1185-95** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекс+Красавки листьев экстракт густой+Цинка сульфат гептагидрат, суппозитории ректальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 86,0 и не более 114,0 % висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекса, не менее 83,0 % и не более 117,0 % суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин, не менее 90,0 % и не более 110,0 % цинка сульфата гептагидрата от заявленного количества.

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

**Подлинность**

***Тонкослойная хроматография***

*Приготовление растворов*

*Раствор стандартного образца (СО) атропина сульфата.* Около 10 мг СО атропина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл смеси хлороформ - метанол (1:1), доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Необходимое количество суппозиториев, содержащих 0,06 г красавки листьев экстракта густого, помещают в коническую колбу вместимостью 300 мл, прибавляют 50 мл хлороформа и встряхивают до полного растворения основы. Содержимое колбы фильтруют через бумажный фильтр «черная лента» в делительную воронку объемом 250 мл, прибавляют 30 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и тщательно встряхивают. После разделения фаз хлороформное извлечение отделяют и отбрасывают. Прибавляют 30 мл хлороформа и тщательно встряхивают. После разделения фаз хлороформный слой отделяют и отбрасывают. Водное извлечение переносят в другую делительную воронку. Прибавляют 1 мл аммиака раствора 25 %, 30 мл хлороформа и тщательно встряхивают. После разделения фаз хлороформный слой переносят в круглодонную колбу и упаривают на роторном испарителе досуха. Сухой остаток растворяют в 1 мл смеси хлороформ – метанол (1:1).

*Реактив для детектирования.* Реактив Драгендорфа модифицированный.

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля в виде полос длиной 10 мм и шириной 2 мм наносят 15 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора СО атропина сульфата. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин и помещают в камеру, предварительно насыщенную смесью растворителей метанол – хлороформ – аммиака раствор концентрированный 25 % (30:15:1) в течение 1 ч, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин, затем выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 15 мин. После охлаждения обрабатывают реактивом для детектирования и просматривают при дневном свете.

На хроматограмме раствора СО атропина сульфата должна обнаруживаться зона адсорбции оранжевого цвета.

На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции оранжевого цвета на уровне зоны адсорбции СО атропина сульфата; допускается обнаружение других зон адсорбции.

***Качественные реакции***

1. Оставшуюся на фильтре массу, полученную при приготовлении испытуемого раствора для тонкослойной хроматографии, помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, нагревают до кипения, затем охлаждают и фильтруют.

К фильтрату прибавляют 1 мл натрия сульфида раствора 2 %; должно наблюдаться коричневато-черное окрашивание с образованием черного осадка (трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс).

2. 2 мл испытуемого раствора дают реакцию Б на цинк (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

3. 1 мл испытуемого раствора дает реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления**. Не выше 37 °С. В соответствии с требованиями ОФС «Суппозитории».

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования», способ 1.

Содержание висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекс, цинка сульфата гептагидрата в каждом суппозитории может отклоняться не более чем на ±15 % и ни в одном суппозитории не должно превышать ±25 % от номинального значения.

***Висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекс***

*Приготовление растворов*

Азотная кислота разведённая 8 %. 40 г азотной кислоты разведённой 16 % доводят водой до 100 мл.

0,025 М раствор натрия эдетата. 100 мл 0,05 М раствора натрия эдетата помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора до метки и перемешивают.

Один суппозиторий помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл азотной кислоты разведённой 8 %, 2 мл водорода пероксида, 4 фарфоровых шарика и кипятят в течение 3-5 мин (до просветления жирового слоя). Прибавляют 10 мл воды и кипятят еще 3 мин. Пробу без перемешивания охлаждают на льду и жидкую часть фильтруют через вату в коническую колбу вместимостью 250 мл. Колбу с основой промывают водой три раза порциями по 10 мл. Промывные воды присоединяют к основному фильтрату. Затем в колбу прибавляют 50 мл воды, 0,6 мл ксиленолового оранжевого раствора и титруют 0,025 М раствором натрия эдетата до перехода окраски от красноватой до желтой.

Содержание трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекса в одном суппозитории в миллиграммах (Х) вычисляют по формуле:

$X=V∙0,005825∙K\_{p}$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *V* | **–** | объем 0,025 М раствора натрия эдетата, затраченного на титрование, мл; |
|  | *0,005825* | **–** | титр 0,025 М раствора натрия эдетата по висмута оксиду, г/мл; |
|  | *Кp* | **–** | коэффициент пересчета содержания трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекса, равный 1,905; |

***Цинка сульфат гептагидрат***

*Приготовление растворов*

Ацетатный буферный раствор рН 5,4 - 5,8. 60 г натрия ацетата тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, затем прибавляют 10 мл уксусной кислоты разведённой 30 %, доводят объем раствора до метки водой и перемешивают.

Срок годности раствора не более 7 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

К оттитрованной жидкости, полученной при определении содержания трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекса, прибавляют натрия гидрокарбоната раствора 5 % до перехода окраски от желтой до красноватой, затем 20 мл ацетатного буферного раствора рН 5,4 - 5,8, 0,25 мл ксиленолового оранжевого раствора и титруют 0,025 М раствором натрия эдетата до перехода окраски от красноватой до желтой.

1 мл 0,025 М раствора натрия эдетата соответствует 0,007100 г цинка сульфата гептагидрата (ZnSO4·7H2O).

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

**Количественное определение**

***Висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекс***

*Приготовление растворов*

Азотная кислота разведённая 8 %. 40 г азотной кислоты разведённой 16 % доводят водой до 100 мл.

0,025 М раствор натрия эдетата. 100 мл 0,05 М раствора натрия эдетата помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора до метки и перемешивают.

Точную навеску измельченной массы суппозиториев, содержащих около 0,10 г висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекса, помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл азотной кислоты разведённой 8 %, 2 мл водорода пероксида, 4 фарфоровых шарика и кипятят в течение 3-5 мин (до просветления жирового слоя). Прибавляют 10 мл воды и кипятят еще 3 мин. Пробу без перемешивания охлаждают на льду и жидкую часть фильтруют через вату в коническую колбу вместимостью 250 мл. Колбу с основой промывают водой три раза порциями по 10 мл. Промывные воды присоединяют к основному фильтрату. Затем в колбу прибавляют 50 мл воды, 0,6 мл ксиленолового оранжевого раствора и титруют 0,025 М раствором натрия эдетата до перехода окраски от красноватой до желтой.

Содержание висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекса в одном суппозитории в процентах от заявленного (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{V∙0,005825∙K\_{p}∙100}{L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *V* | **–** | объем 0,025 М раствора натрия эдетата, затраченного на титрование, мл; |
|  | *0,005825* | **–** | титр 0,025 М раствора натрия эдетата по висмута оксиду, г/мл; |
|  | *Кp* | **−** | коэффициент пересчета содержания трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекса, равный 1,905; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекса в одном суппозитории, г. |

***Цинка сульфат гептагидрат***

Ацетатный буферный раствор рН 5,4 - 5,8. 60 г натрия ацетата тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, затем прибавляют 10 мл уксусной кислоты разведённой 30 %, доводят объем раствора до метки водой и перемешивают.

Срок годности раствора не более 7 сут при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

К оттитрованной жидкости, полученной при определении содержания висмута трибромфенолята и висмута оксида комплекса, прибавляют натрия гидрокарбоната раствора 5 % до перехода окраски от желтой до красноватой, затем 20 мл ацетатного буферного раствора рН 5,4 - 5,8, 0,25 мл ксиленолового оранжевого раствора и титруют 0,025 М раствором натрия эдетата до перехода окраски от красноватой до желтой.

1 мл 0,025 М раствора натрия эдетата соответствует 0,007100 г цинка сульфата гептагидрата (ZnSO4·7H2O).

Содержание цинка сульфат гептагидрат в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{V∙0,007100∙K∙100}{L}=\frac{V∙0,7100∙K}{L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *V* | **–** | объем 0,025 М раствора натрия эдетата, затраченного на титрование, мл; |
|  | *0,007100* | **–** | титр 0,025 М раствора натрия эдетата по цинка сульфата гептагидрата , г/мл; |
|  | *К* | **–** | поправочный коэффициент 0,025 М раствора натрия эдетата. |

***Сумма алкалоидов в пересчёте на гиосциамин***

Приготовление растворов

*Раствор стандартного образца (СО) атропина сульфата.* Около 0,035 г (точная навеска) СО атропина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора до метки и перемешивают (раствор А).

Срок годности раствора не более 2 мес при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

1,0 мл раствора А помещают в делительную воронку, прибавляют 20 мл воды, 10 мл фталатного буферного раствора рН 4,4, 1 мл пикриновой кислоты раствора 1 %, 20 мл хлороформа и встряхивают в течение 2 мин. Хлороформный слой фильтруют через бумажный фильтр "белая лента" с 3 г натрия сульфата безводного в мерную колбу вместимостью 25 мл. К оставшемуся водному слою прибавляют 5 мл хлороформа, встряхивают в течение 1 мин, полученное хлороформное извлечение фильтруют в ту же мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора до метки хлороформом и перемешивают (раствор Б).

Раствор используют свежеприготовленным.

Испытуемый раствор. В делительную воронку вместимостью 100 мл помещают 25 мл эфира, затем точную навеску измельченной массы суппозиториев, содержащих около 0,02 г красавки листьев экстракта густого, встряхивают до полного растворения основы. К полученной смеси прибавляют 20 мл воды и энергично встряхивают, после расслоения фаз водный слой фильтруют через вату в другую делительную воронку. Экстракцию повторяют еще раз, используя 10 мл фталатного буферного раствора рН 4,4 и 5 мл воды. Водное извлечение фильтруют в ту же делительную воронку. Воронку с ватой промывают 5 мл воды. К объединенным водным извлечениям прибавляют 1 мл пикриновой кислоты раствора 1 %, 20 мл хлороформа и инверсивно встряхивают в течение 2 мин. После расслоения фаз хлороформный слой фильтруют через бумажный фильтр "белая лента", содержащий 1 г натрия сульфата безводного, в мерную колбу вместимостью 25 мл. К оставшемуся водному слою прибавляют 5 мл хлороформа, встряхивают в течение 1 мин, полученное хлороформное извлечение фильтруют в ту же мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора до метки хлороформом и перемешивают.

Оптическую плотность испытуемого раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения. В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Параллельно в аналогичных условиях измеряют оптическую плотность раствора Б СО атропина сульфата.

Содержание суммы алкалоидов в пересчете на гиосциамин в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A∙a\_{0}∙25 ∙1 ∙P ∙1000∙G∙100}{A\_{0 }∙a∙100 ∙1,169 ∙25 ∙100∙L}=\frac{A∙a\_{0}∙P ∙G∙8,554}{A\_{0 }∙а∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *А* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *а0* | **–** | навеска СО атропина сульфата, г; |
|  | *a* | **−** | навеска измельченной массы суппозиториев, г; |
|  | *А0* | **–** | оптическая плотность раствора Б СО атропина сульфата; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в СО атропина сульфата, %. |
|  | *G* | **−** | средняя масса суппозитория, г; |
|  | *Kр* | **–** | коэффициент пересчёта атропина сульфата на гиосциамин, равный 1,169; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество суммы алкалоидов в пересчёте на гиосциамин в одном суппозитории.  |

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