**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Ломефлоксацин + Простаты ФС**

**экстракт крупного рогатого скота,**

**cуппозитории ректальные**

**Lomefloxacin + Prostate extractum**

 **pecora, rectalis suppositories Вводится впервые**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 Настоящая фармакопейная статья распространяется на комбинированный препарат Ломефлоксацин + Простаты экстракт крупного рогатого скота, cуппозитории ректальные.

 Препарат должен содержать в одном суппозитории не менее 85 % и не более 115 % простаты экстракта от заявленного количества в пересчете на водорастворимые пептиды и не менее 90 % и не более 100 % ломефлоксацина гидрохлорида от заявленного количества.

 Препарат должен соответствовать общим требованиям ОФС «Лекарственные формы», ОФС «Суппозитории» и ниже приведенным требованиям.

 Описание. Суппозитории торпедообразной формы от белого или почти белого до свет­ло-кремового с сероватым оттенком цвета. Допускается появление белого налета на поверхности суппозитория и наличие на срезе воздушного стержня и воронкообразного углубления.

 Подлинность

Ломефлоксацина гидрохлорид

Метод: ВЭЖХ. В соответствии требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

 Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора ломефлоксацина гидрохло­рида, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хрома­тограмме раствора стандартного образца (СО) ломефлоксацина гидрохлорида.

Водорастворимые пептиды

Метод: Качественная реакция с биуретовым реактивом.

 Один суппозиторий помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл воды, помещают в предварительно нагретую до температуры 38 °С уль­тразвуковую баню и обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин при пери­одическом перемешивании. Полученный раствор охлаждают на льду до температуры от 15 до 25 ºС, и осторожно фильтруют через бумажный фильтр «си­няя лента» (размер пор 8 -15 ммк), отбрасывая первые 3 мл фильтрата.

 К 2 мл фильтрата прибавляют 4 мл биуретового реактива, перемешивают, наблюдается окрашивание раствора в фиолетовый цвет. В качестве раствора сравнения используют 2 мл воды и 4 мл биуретового реактива.

 Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

 Размер частиц. Не более 100 мкм. Допускается наличие не более 1 % частиц разме­ром более 100 мкм.

Метод: Микроскопический.

Проведение испытания

 Один суппозиторий помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл хлороформа, и перемешивают до растворения жировой основы. Полученный раствор переносят на бумажный фильтр «красная лен­та» (размер пор 13-25 мкм), промывают тремя порциями хлороформа по 2 мл каждая, высушивают на воздухе и суспендируют в касторовом масле. Около 0,005 г полученной гомогенной суспензии помещают на предметное стекло, накрывают покров­ным стеклом, и просматривают под микроскопом с объективом 20х/0,45. Общее число частиц для анализа должно быть не менее 1000. За конечный результат принимают среднее значение размера частиц при рассмотрении пя­ти разных участков анализируемой пробы. Для анализа проводят не менее двух определений.

 Температура плавления. Не выше 37 °С. Один суппозиторий расплавляют на водяной бане при температуре (45 - 50) °С, расплав тщательно перемешивают, и помещают в пять капиллярных трубок в количестве, достаточном для формирования в каждой трубке столбика высо­той около 10 мм. Капиллярные трубки оставляют при температуре 0 °С в те­чение 2 ч и далее проводят определение открытым капиллярным методом в соответствии с требованиями ОФС «Температура плавления».

 Однородность дозирования

Ломефлоксацина гидрохлорид

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

От серии, подлежащей испытанию, отбирают 30 суппозиториев. В каждом из 10 суппозиториев определяют количественное содержание ломефлоксацина гид­рохлорида методом ВЭЖХ в условиях количественного определения ломе­флоксацина гидрохлорида.

 Испытуемый раствор.Один суппозиторий помещают в коническую колбу со шлифом вместимо­стью 250 мл, и далее проводят приготовление аналогично приготовлению испытуемого раствора, описанному в разделе «Количественное определение. Ломефлоксацина гидрохлорид».

 Раствор стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида. Приготовление раствора стандартного образца приведено в разделе «Количественное определение. Ломефлоксацина гидрохлорид».

Проведение испытания

На жидкостном хроматографе анализируют испытуемый раствор и раствор стандартного образцаломефлоксацина гидрохлорида.

 Содержание C17H19F2N3O3HCI (ломефлоксацина гидрохлорида) в одном суп­позитории в процентах от номинального (Хi) вычисляют по формуле:

 Xi = $\frac{S∙ao∙100∙100∙2∙P∙387,81∙100}{S∙L∙100∙50∙1∙100∙351,35}$ = $\frac{S∙ao∙P∙4∙387,81}{So∙L∙351,35}$,

 где: S - площадь пика ломефлоксацина на хроматограмме

 испытуемого раствора;

 So - площадь пика ломефлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида;

 ао - навеска стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида, мг;

L - номинальное содержание ломефлоксацина гидрохлорида в одном суппозитории, мг;

Р - содержание ломефлоксацина в стандартном образце ломефлоксацина гидрохло­рида, %;

1. - молекулярная масса ломефлоксацина гидрохлорида;
2. - молекулярная масса ломефлоксацина.

 Микробиологическая чистота. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

 Количественное определение

 Ломефлоксацина гидрохлорид

Метод: ВЭЖХ. В соответствии требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»

Приготовление растворов

 Растворитель. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,0 мл фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Метанол смешивают с полученным раствором в со­отношении 40:60. Раствор используют свежеприготовленным.

 Раствор фосфорной кислоты. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мл фосфорной кислоты концентрированной, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

 Фосфатный буферный раствор. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,45 г аммония фосфорнокислого однозамещенного и 1,45 г натрия 1-пентан-сульфоната мо­ногидрата, растворяют в воде, дово­дят объем раствора тем же растворителем до метки, устанавливают pH раствора потенциометрически до 2,50 ± 0,05 раствором фосфорной кислоты и перемеши­вают. Раствор используют свежеприготовленным.

 Подвижная фаза. Смесь метанола и фосфатного буферного раствора в соотношении (40:60). Раствор используют свежеприготовленным.

 Испытуемый раствор. В коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл помещают около 2,25 г (точная навеска) измельченной массы 10 суппозиториев (экви­валентно 400 мг ломефлоксацина гидрохлорида), прибавляют 100,0 мл растворителя и нагревают в горячей водяной бане до расплавления, перемешивают в течение 5 мин при периодическом подогревании в той же водяной бане, затем охлаждают на льду до образования корочки (не менее 30 мин) и фильтруют через бумажный фильтр «красная лента» с размером пор 13-25 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата. В случае необходимости фильтрацию повторяют че­рез бумажный фильтр «синяя лента» с размером пор 2-3 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата. 1 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (концентрация ло­мефлоксацина гидрохлорида около 0,04 мг/мл).

 *Раствор стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида.* В мерную колбу вме­стимостью 100 мл помещают около 100 мг (точная навеска) стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида, растворяют при нагревании в 50 мл растворителя, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (концентрация ломефлоксацина гидрохлорида около 0,04 мг/мл).

Растворы используют свежеприготовленными.

Хроматографические условия

 Колонка: 150 х 3,9 мм, заполненная силикагелем с октадецилселильной группой (C18), 5 мкм;

Объем пробы: 20 мкл;

Температура

колонки: 25 °С;

Скорость потока: 0,6 мл/мин;

Детектор: УФ, 289 нм;

Время анализа: 10 мин

Время удерживания ломефлоксацина около 6-8 мин.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Проверка пригодности хроматографической системы

Для проверки пригодности хроматографической системы используют рас­твор стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются сле­дующие условия:

* фактор асимметрии пика *(As)* ломефлоксацина должен быть не менее 0,9 и не более 1,9;
* относительное стандартное отклонение площади пика ломефлоксацина, рассчитанное по 5 последовательным хроматограммам, должно быть не более 2,0 %.
* эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ломе­флоксацина, должна быть не менее 1500 теоретических тарелок;

 Содержание C17H19F2N3O3HCI (ломефлоксацина гидрохлорида) (X) в одном суп­позитории от заявленного количества в процентах вычисляют по формуле:

 Х = $\frac{S∙ao∙100∙100∙2∙G∙P∙387,81}{So∙a∙100∙50∙1∙100∙351,35}$ =$\frac{S∙ao∙G∙P∙387,81}{So∙a∙25∙351,35}$,

где: S - площадь пика ломефлоксацина на хроматограмме испыту­емого раствора;

So - площадь пика ломефлоксацина на хроматограмме раствора СО ломефлоксацина гидрохлорида;

 а - навеска измельченной массы суппозиториев, в г;

 ао - навеска СО ломефлоксацина гидрохлорида, в мг;

 Р - содержание ломефлоксацина в СО ломефлоксацина гидро­хлорида, в %;

1. - молекулярная масса ломефлоксацина гидрохлорида;
2. - молекулярная масса ломефлоксацина;

G - средняя масса суппозиториев, в граммах.

Водорастворимые пептиды

Метод: Спектрофотометрический.

Приготовление растворов.

 *Испытуемый раствор*. В коническую колбу вместимостью 50 мл вносят около 2,25 г (точная навеска) измельченной массы 10 суппозиториев (экви­валентно 20 мг водорастворимых пептидов), прибавляют 10 мл воды, помещают в предварительно нагретую до температуры 38 °С ультразвуковую баню и обрабатывают ультразвуком в те­чение 20 мин при периодическом перемешивании. Затем раствор охлаждают на льду до образования сплошной корочки, осторожно декантируют в про­бирку для центрифугирования, оставляя корочку в колбе. К остатку в колбе прибавляют 5,0 мл воды, повторяя извлечение еще раз. Полученный раствор после охлаждения помещают в ту же пробирку, оставляя корочку в колбе. Содержимое пробирки центрифугируют при 8000 об/мин в течение 25 мин. 12,0 мл полученного раствора помещают в пробирку вместимостью 15 мл, прибавляют 0,5 г натрия хлорида, содержимое пробирки перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента» **(**размер пор 8-15 мкм), отбрасывая первые 2 мл фильтрата (концентрация водорастворимых пептидов около 1,33 мг/мл).

Раствор стандартного образца альбумина.

 В мерную колбу вместимо­стью 25 мл помещают около 33 мг (с точностью до 0,0005 г) стандартного образца альбумина бычьего сывороточно­го, растворяют в натрия хлорида растворе 5 %, доводят объем рас­твора тем же растворителем до метки и перемешивают (концентрация альбу­мина около 1,32 мг/мл). Раствор используют свежеприготовленным.

Проведение испытания

 Отбирают три пробы по 2,0 мл испытуемого раствора, переносят в три про­бирки. В каждую пробирку прибавляют по 4,0 мл биуретового реактива, и перемешивают. Через 30 мин измеряют оптическую плотность каждого по­лученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 540 нм в кювете с толщиной слоя 1см. Перед измерением до­пускается фильтрация растворов через мембранный фильтр PTFE с диамет­ром пор 0,45 мкм. За результаты анализа принимают среднее значение трех реакций.

 Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца альбумина, обра­ботанного таким же образом, как указано выше для испытуемого раствора.

 В качестве раствора сравнения используют смесь 2,0 мл натрия хлорида раствор 5 % и 4,0 мл биуретового реактива.

Содержание водорастворимых пептидов (Х) в одном суппозитории от заявленного количества в процентах вычисляют по формуле:

 X =$ \frac{ A∙ao∙15∙G∙P}{ Ao∙a∙25∙100}$ = $\frac{A∙ao∙G∙P∙0,006}{Ao∙a}$ ,

где: A - оптическая плотность испытуемого раствора;

А о - оптическая плотность раствора СО альбумина;

а - навеска измельченной массы суппозиториев, г;

ао - навеска СО альбумина, в миллиграммах;

G - средняя масса суппозиториев, в граммах;

Р - содержание основного вещества в СО альбумина, в процентах.

**Хранение.** При температуре не выше 25 ºС в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных препаратов».