

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Бензилникотинат+Бензокаин+Гепарин натрия, мазь для наружного применения	ФС.3.3.0005.22
Бензилникотинат+Бензокаин+Гепарин натрия, мазь для наружного применения	
BenzylII nicotinas+Benzocainum+Heparinum natrium, 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 $C_9H_{11}NO_2$.

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бензилникотината $C_{13}H_{11}NO_2$.

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 (объём) 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 МЕ 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 МЕ/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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V - V_x) \cdot K \cdot 16,25 \cdot 100}{a},$$

- где
- V – объем 0,1 М раствора натрия нитрита, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл;
 - V_x – 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;
Объем пробы	2 мкл;
Температура	колонка 180 °С; детектор 230 °С; инжектор 230 °С.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Пригодность хроматографической системы.

- фактор асимметрии (A_s) пика бензилникотината должен быть не более 1,5;
- разрешение (R_s) 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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 0,8 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,016}{S_0 \cdot a_1} ,$$

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».