|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ацеклофенак, таблетки** |  | **ФС** |
| **Ацеклофенак, таблетки** |  |  |
| **Aceclofenaci tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ацеклофенак, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ацеклофенака C16H13Cl2NO4.

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

**Подлинность.** *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца ацеклофенака в области от 230 до 350 нм должны иметь максимум и минимум при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество ацеклофенака, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии.

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Среда растворения.* Растворяют 13,6 г калия дигидрофосфата в 1 л воды, прибавляют 450 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, при необходимости доводят значение рН до 6,80±0,05 натрия гидроксида раствором 0,1 М, переносят в мерную колбу вместимостью 2 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации ацеклофенака около 11 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца ацеклофенака.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца ацеклофенака помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл спирта 95 %, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца ацеклофенака на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 275 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество ацеклофенака, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца ацеклофенака; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ацеклофенака, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ацеклофенака в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ацеклофенака в стандартном образце ацеклофенака, %. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) ацеклофенака C16H13Cl2NO4 от заявленного количества.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерный стакан помещают 1,12 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 1 М до 7,0±0,1. Полученный раствор помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—ацетонитрил 1:9.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 30:70.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г ацеклофенака, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10-15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Около 10,8 мг стандартного образца диклофенака натрия помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объем раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: [2-(2,6-Дихлоранилино)фенил]уксусная кислота (диклофенак), CAS 15307-86-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-25 | 70→50 | 30→50 |
| 25-30 | 50→20 | 50→80 |
| 30-50 | 20 | 80 |
| 50-55 | 20→70 | 80→30 |
| 55-65  | 70 | 30 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Ацеклофенак – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и ацеклофенака должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии пика (AS)* примеси А должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ацеклофенака должно быть не менее 10.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙1∙0,928}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,928}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *a1* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ацеклофенака в одной таблетке, мг. |
|  | *0,928* | – | коэффициент пересчета диклофенака натрия в диклофенак. |

*Допустимое содержание примесей.* Содержание единичной неидентифицированной примеси в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь А – не более 1,0 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г ацеклофенака, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл спирта 95 %, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора спиртом 95 % до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 95 % до метки.

*Раствор стандартного образца ацеклофенака.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца ацеклофенака помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл спирта 95 %, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 95 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца ацеклофенака на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 275 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют спирт 95 %.

Содержание ацеклофенака C16H13Cl2NO4 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·100·1}{A\_{0}∙a\_{1}∙L·20·50·1}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·10}{A\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца ацеклофенака; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ацеклофенака, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ацеклофенака в стандартном образце ацеклофенака, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ацеклофенака в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.