**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диклофенак натрия+Левоментол+Льна посевного семян масло жирное+Метилсалицилат, гель для наружного применения****Диклофенак+Левоментол+Льна посевного семян масло+Метилсалицилат, гель для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Diclofenacum natrium + Levomentholum + Lini usitatissimi seminis oleum pingue + Methylsalicilas,** **gelum ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Диклофенак натрия+Левоментол+Льна посевного семян масло+Метилсалицилат, гель для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит:

- диклофенак диэтиламина C18H22CI2N2O2 в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества диклофенака натрия C14H10CI2NNaO2;

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества левоментола C10H20O;

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества льна посевного масла жирного;

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества метилсалицилата C8H8O3.

**Описание.** Содержание раздела должно соответствоватьтребованиям ОФС «Мази».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания основных пиков на хроматограммах испытуемых растворов должно соответствовать времени удерживания соответствующих пиков диклофенака, метилсалицилата на хроматограммах растворов стандартного образца или стандартных растворов (раздел «Количественное определение»).

*2. ГЖХ.* Время удерживания основных пиков на хроматограммах испытуемых растворов должно соответствовать времени удерживания соответствующих пиков на хроматограммах растворов стандартных образцов/стандартных растворов левоментола, льна посевного семян масла жирного (раздел «Количественное определение»).

**рН.** От 4,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Масса содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 0,5 мл фосфорной кислоты, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Подвижная фаза*. Ацетонитрил—буферный раствор 1:1.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску геля, эквивалентную около 12 мг диклофенака диэтиламина, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола, энергично встряхивают в течение 10-15 мин, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. Фильтруют полученный раствор через бумажный фильтр с размером пор 11 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

*Раствор стандартного образца примеси А диклофенака*. Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А диклофенака помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают (концентрация полученного раствора - 0,0012 мг/мл).

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А диклофенака и 12 мг стандартного образца диклофенака диэтиламина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Примечание

Примесь А диклофенака: 1- [2,6-дихлорфенил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он, CAS: 15362-40-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин  |

*Относительное время удерживания соединений*. Диклофенак–1 (около 17,4 мин), примесь А диклофенака – 0,9.

Не учитывают пики с относительными временами удерживания менее 0,4, а также пик с относительным временем удерживания 0,63 (соответствует пику метилсалицилата) на хроматограмме испытуемого раствора.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А диклофенака и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *фактор асимметрии* *(As)* пика диклофенака должен быть не более 3;

- *разрешение (Rs)* между пиками диклофенака и примеси А диклофенака должно быть не менее 2;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пика примеси А диклофенака должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание любой единичной примеси в процентах (*X*) рассчитывают по формуле:

$$X=\frac{S\_{1} ∙ a\_{o }·1 ∙100∙P ·100}{S\_{o} · a\_{1 }100·100 ·100∙L}=\frac{S\_{1} ∙ a\_{o }∙P }{S\_{o} ∙ 100 ∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А диклофенака на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а1* | − | навеска геля, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси А диклофенака, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце примеси А диклофенака, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество диклофенака диэтиламина в 1 г геля, мг. |

*Допустимое содержание примесей*:

- единичная примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

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

**Количественное определение**

***1. Диклофенак натрия, метилсалицилат.***Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Буферный раствор.* 0,5 мл фосфорной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем водой до метки.

*Подвижная фаза*: Ацетонитрил—буферный раствор 1:1.

*Раствор стандартного образца диклофенака диэтиламина.* Около 29,0 мг (точная навеска) стандартного образца диклофенака диэтиламина, эквивалентную 25 мг диклофенака натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл. Растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Стандартный раствор*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца метилсалицилата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл раствора стандартного образца диклофенака диэтиламина, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску геля, эквивалентную около 12 мг диклофенака диэтиламина и 100 мг метилсалицилата, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола, энергично встряхивают в течение 10-15 мин и доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. Фильтруют полученный раствор через бумажный фильтр с размером пор 11 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

*Относительное время удерживания соединений*. Диклофенак–1 (около 11,0 мин), метилсалицилат – 0,6 (около 7,0 мин).

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по пику диклофенака и метилсалицилата, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

-*разрешение (Rs)* между пиками диклофенака и метилсалицилата должно быть не менее 2;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков диклофенака и метилсалицилата должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание диклофенака натрия C14H10CI2NNaO2 в препарате в процентах от заявленного количества *(X)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1} ∙ a\_{o }·5 ∙100∙P ·100·318,10}{S\_{o} · a\_{1 }·25·50 ·100∙L·369,29}=\frac{S\_{1} ∙ a\_{o }∙2∙P ·318,10}{S\_{o} · a\_{1 }·5 ∙L·369,29},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика диклофенака на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика диклофенака на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а1* | − | навеска геля, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца диклофенака диэтиламина, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце диклофенака диэтиламина, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество диклофенака диэтиламина в 1 г геля, мг; |
|  | *318,10* | − | молекулярная масса диклофенака натрия; |
|  | *369,29* | − | молекулярная масса диклофенака диэтиламина. |

Содержание метилсалицилата C8H8O3 в препарате в процентах от заявленного количества *(X)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1} ∙ a\_{o }∙100∙P ·100}{S\_{o} · a\_{1 }·50 ·100∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика метилсалицилата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика метилсалицилата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а1* | − | навеска геля, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца метилсалицилата, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце метилсалицилата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество метилсалицилата в 1 г геля, мг. |

***2. Льна посевного семян масло жирное.***Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография», «Определение состава жирных кислот в маслах жирных растительных и жирах»).

*Натрия гидроксида раствор в метаноле 2 %.* 2 г натрия гидроксида растворяют в 100 мл метанола. Используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску геля, содержащую около 100 мг льна посевного семян масла жирного, помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 2 % в метаноле и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем через холодильник прибавляют 5 мл бора фторида раствора 14 % в метаноле и кипятят еще 30 мин, после чего прибавляют через холодильник 10,0 мл гептана и кипятят 5 мин. Смесь охлаждают, прибавляют 25,0 мл насыщенного раствора натрия хлорида, встряхивают в течение 15 с и прибавляют такое количество насыщенного раствора натрия хлорида, чтобы верхний слой поднялся к горлу колбы. Отбирают 2,0 мл верхнего слоя, помещают в делительную воронку, промывают тремя порциями воды, по 2 мл каждая, и пропускают органический слой через слой натрия сульфата безводного (2 г).

*Стандартный раствор льна посевного семян масла жирного 10 мг/мл.* Около 100 мг (точная навеска) стандартного образца масла семян льна помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 2 % в метаноле и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем через холодильник прибавляют 5 мл бора фторида в метаноле 14 % и кипятят еще 30 мин, после чего прибавляют через холодильник 10,0 мл гептана и кипятят 5 мин. Смесь охлаждают, прибавляют 25,0 мл насыщенного раствора натрия хлорида, встряхивают в течение 15 с и прибавляют такое количество насыщенного раствора натрия хлорида, чтобы верхний слой поднялся к горлу колбы. Отбирают 2,0 мл верхнего слоя, помещают в делительную воронку, промывают тремя порциями воды, по 2 мл каждая, и пропускают органический слой через слой натрия сульфата безводного (2 г).

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Для проверки пригодности хроматографической системы готовят раствора сравнения (А) и раствор сравнения (Б), как описано в ОФС«Определение состава жирных кислот в маслах жирных растительных и жирах».

Хроматографические условия приведены в ОФС «Определение состава жирных кислот в маслах жирных растительных и жирах» (метод 3, за исключением приготовления испытуемого раствора).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | капиллярная из плавленого кварца длиной 10 - 30 м, диаметром от 0,2 до 0,8 мм с неподвижной фазой полиэтиленгликоль 20 М (макрогол 20 000), толщиной от 0,1 до 0,5 мкм или другая пригодная неподвижная фаза; |
| Газ-носитель | гелий, водород или азот для хроматографии |
| Скорость газа-носителя | 1,3 мл/мин (для колонки с внутренним диаметром 0,32 мм) |
| Деление потокола | 1:100 или менее в зависимости от внутреннего диаметра применяемой колонки (например, в случае использования колонки с внутренним диаметром 0,32 мм деление потока должно составлять 1: 50) |
| Температура | 25 °С; |

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 160-200 |
| Инжектор | 250 |
| Детектор | 250 |

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Объём пробы | 2,0 мкл; |

Если требуется линейный градиент температуры, температуру колонки увеличивают, например, со скоростью 3 ºС/мин от 170 до 230 ºС.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора сравнения (Б) *отношение сигнал/шум* для пика метилмирастата должно быть не менее 5;

На хроматограмме раствора сравнения (А):

- *разрешение* между пиками метилолеата и метилстеарата должно быть не менее 1.8;

-*эффективность хроматографической колонки* рассчитанная по пику, соответствующему метилстеарату, должна быть не менее 30 000 теоретических тарелок.

Таблица\*. Смесь веществ, применяемых для калибровки (для газовой хроматографии с капиллярной колонкой и системой с делением потока) \*Таблица «2» из текста ОФС «Определение состава жирных кислот в маслах жирных растительных и жирах».

|  |  |
| --- | --- |
| Смесь веществ | Состав (в процентах м/м) |
| Метимиристат  | 5 |
| Метилпальмитат  | 10 |
| Метилстеарат  | 15 |
| Метиларахидат  | 20 |
| Метилолеат  | 20 |
| Метилэйкозеноат | 10 |
| Метилбехенат  | 10 |
| Метиллигноцерат  | 10 |

Содержание льна посевного семян масла жирного в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | суммарная площадь пиков льна посевного семян масла жирного на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | суммарная площадь пиков льна посевного семян масла жирного на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a*1 | **–** | навеска геля, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца льна посевного семян масла жирного, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного веществав стандартном образце льна посевного семян масла жирного, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество льна посевного семян масла жирного в 1 г геля, мг. |

***3. Левоментол.***Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* Около 210 мг (точная навес­ка) анетола помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску геля, эквивалентную около 50 мг левоментола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора раствором внутреннего стандарта до метки. Перемешивают и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца левоментола.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца левоментола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствором внутреннего стандарта до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем 6 % цианопропилфенил 94 % диметилполисилоксана, 1,8 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот для хроматографии; |
| Скорость потока | 7 мл/мин; |
| Скорость потока водорода | 40 мл/мин; |
| Скорость потока воздуха  | 400 мл/мин; |
| Скорость подачи поддувочного газа | 30 мл/мин; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
| Температура | колонка | 0-25 мин | 110 °С, |
|  |  | 25-26 мин | 110→170 °С, |
|  |  | 26-27 мин | 170→240 °С, |
|  |  | 27-42 мин  | 240 °С |
|  | инжектор |  | 250 °С, |
|  | детектор |  | 250 °С; |

Хроматографируют раствор стандартного образца левоментола и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца левоментола:

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику левоментола должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии* *(As)* для пика левоментола должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* отношений площадей пи­ков левоментола и анетола должно быть не более 5% (6 введений);

Содержание левоментола C10H20O в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | отношение площади пика левоментола к площади пика анетола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | отношение площади пика левоментола к площади пика анетола на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a*1 | **–** | навеска геля, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца левоментола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного веществав стандартном образце левоментола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество левоментола в 1 г геля, мг. |

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