МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нимесулид, спрей для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Нимесулид, спрей для наружного применения** |  |  |
| **Nimesulidi spray ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нимесулид, спрей для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нимесулида C13H12N2O5S.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или светло-жёлтая жидкость.

**Подлинность**

*1.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика нимесулида на хроматограмме раствора стандартного образца нимесулида (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 300 до 600 нм должен иметь максимум при 397±5 нм. В качестве раствора сравнения используют растворитель.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 80 мг натрия гидроксида, растворяют в 20 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 70 мл метанола, перемешивают и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску препарата, соответствующую 1 мг нимесулида, прибавляют 30 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 1,15 г аммония дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 7,20±0,05 аммиака раствором концентрированным 25 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 285:715.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 80:920.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 15 мг нимесулида, прибавляют 5 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца нимесулида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца нимесулида, прибавляют 15 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают по 1,5 мг стандартных образцов примеси C и примеси D, прибавляют 15 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают по 15 мг стандартного образца нимесулида, прибавляют 5 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 7,0 мл раствора стандартного образца нимесулида и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь A: *N*-(2,4-динитро-6-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 51765-56-1.

Примесь B: *N*-(2-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 51765-51-6.

Примесь C: 2-феноксианилин, CAS 2688-84-8.

Примесь D: 4-нитро-2-феноксианилин, CAS 5422-92-4.

Примесь E: *N*-метансульфонил-*N*-(2-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 905858-63-1.

Примесь F: *N*-метансульфонил-*N*-(2-нитро-2-феноксифенил)метансульфонамид, CAS 51765-72-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 − 38 | 100 | 0 |
| 38 − 58 | 100 → 87 | 0 → 13 |
| 58 − 68 | 87 | 13 |
| 68 − 74 | 87 → 20 | 13 → 80 |
| 74 − 92 | 20 | 80 |
| 92 − 95 | 20 → 100 | 80 → 0 |
| 95 − 100 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца нимесулида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Нимесулид – 1; примесь A – около 0,62; примесь B – около 2,16; примесь C – около 2,73; примесь E – около 4,03; примесь D – около 4,42; примесь F – около 5,23.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси C и примеси D должно быть не менее 8,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца нимесулида:

*-* *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* нимесулида должен быть не более 2,0;

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика нимесулида должно быть не более 5,0 % (6 введений);

*-* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нимесулида, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – около 1,04; примесь B – около 2,5;.примесь C – около 1,25; примесь D – около 0,9; примесь E – около 2,4; примесь F – около 0,8.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙5∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙50∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика нимесулида на хроматограмме раствора стандартного образца нимесулида; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца нимесулида, мг; |
|  | *P* | − | содержание нимесулида в стандартном образце нимесулида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество нимесулида в препарате, мг/г. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь C – не более 0,5 %;

- примесь D – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

 Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,035 %).

**Выход содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 1,15 г аммония дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 7,50±0,05 аммиака раствором концентрированным 25 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 30:70.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 20 мг нимесулида, прибавляют 50 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, периодически встряхивая, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца нимесулида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца нимесулида, прибавляют 15 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 − 12 | 100 → 71 | 0 → 29 |
| 12 − 14 | 71 → 28 | 29 → 72 |
| 14 − 25 | 28 | 72 |
| 25 − 28 | 28 → 100 | 72 → 0 |
| 28 − 32 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор стандартного образца нимесулида и испытуемый раствор.

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

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика нимесулида должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику нимесулида, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание нимесулида C13H12N2O5S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20·25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика нимесулида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика нимесулида на хроматограмме раствора стандартного образца нимесулида; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца нимесулида, мг; |
|  | *P* | − | содержание нимесулида в стандартном образце нимесулида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество нимесулида в препарате, мг/г. |

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