МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диклофенак натрия, капсулы кишечнорастворимые** |  | **ФС** |
| **Диклофенак, капсулы кишечнорастворимые** |  |  |
| **Diclofenaci natrici capsulae enterosolubiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диклофенак натрия, капсулы кишечнорастворимые. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям. Капсулы содержат кишечнорастворимые пеллеты.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества диклофенака натрия С14Н10Cl2NNaO2.

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

**Подлинность**

1. *ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Метанол—толуол 45:55.

Испытуемый раствор. Навеску содержимого капсул, соответствующую 20 мг диклофенака натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объём раствора метанолом до метки, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин и центрифугируют при 6000 об/мин в течение 10 мин.

Раствор стандартного образца диклофенака натрия. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг стандартного образца диклофенака натрия, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора (4 мкг) и 2 мкл раствора стандартного образца диклофенака натрия (4 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца диклофенака натрия.

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца диклофенака натрия и иметь максимум при 281 нм (раздел «Количественное определение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество диклофенака натрия, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

***Кислотная стадия***

*Среда растворения.* Вода, доведенная до рН 1,20±0,05 хлористоводородной кислоты раствором 5 М.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Вращающаяся корзинка»; |
| Объем среды растворения | 1000 мл; |
| Скорость вращения | 100 об/мин; |
| Время растворения | 2 ч. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 2 ч отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 281 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Количество диклофенака натрия С14Н10Cl2NNaO2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A∙1000∙100}{256∙L∙100}= \frac{A∙1000}{256∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *256* | – | удельный показатель поглощения диклофенака натрия ($A\_{1см}^{1\%}$); |
|  | *L* | – | заявленное количество диклофенака натрия в одной капсуле, г.  |

Через 2 ч в раствор должно перейти не более 10 % (Q) от заявленного количества диклофенака натрия С14Н10Cl2NNaO2.

***Буферная стадия***

*Среда растворения.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата и 5,5 г натрия хлорида в 900 мл воды, доводят значение рН до 6,80±0,05 натрия гидроксида раствором 5 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Вращающаяся корзинка»; |
| Объем среды растворения |  1000 мл; |
| Скорость вращения | 100 об/мин; |
| Время растворения | 45 мин. |

*Растворитель.*В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* Меняют среду растворения декантацией или переносом испытуемой единицы в новый сосуд для растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации диклофенака натрия около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца диклофенака натрия*.В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца диклофенака натрия, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 281 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения растворитель.

Количество диклофенака натрия С14Н10Cl2NNaO2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙1000∙F}{A\_{0}∙L}$$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) диклофенака натрия С14Н10Cl2NNaO2.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 0,8 г натрия дигидрофосфата безводного в 900 мл воды, прибавляют 0,5 г фосфорной кислоты концентрированной, доводят значение рН до 2,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Буферный раствор—метанол 340:660.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 100 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор*. Навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,1 г диклофенака натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют при 3500 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца диклофенака натрия и 5 мг стандартного образца примеси А диклофенака, прибавляют 75 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 1-(2,6-дихлорфенил)-1,3-дигидро-2*Н*-индол-2-он, CAS 15362-40-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октилсилильный 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 | 1,5-кратное от времени удерживания пика диклофенака. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Диклофенак – 1 (около 7 мин), примесь А – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси A и диклофенака должно быть не менее 3,0.

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (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»).

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 50 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,1 г диклофенака натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком, взбалтывают в течение 10 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца диклофенака натрия*. Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца диклофенака натрия помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца диклофенака натрия на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 281 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения растворитель.

Содержание диклофенака натрия С14Н10Cl2NNaO2в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙200∙1}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙3∙100∙10}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙0,15}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца диклофенака натрия; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца диклофенака натрия, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание диклофенака натрия в стандартном образце диклофенака натрия, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество диклофенака натрия в одной капсуле, мг. |

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