МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Индометацин, мазь для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Индометацин, мазь для наружного применения** |  |  |
| **Indometacini unguentum ad usum externum**  |  | **Взамен ФС 42-3148-98** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат индометацин, мазь для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества индометацина C19H16ClNO4.

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

**Подлинность**

*1.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (Б) (при 320 нм) должно соответствовать времени удерживания пика индометацина на хроматограмме раствора стандартного образца индометацина (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 300 до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца индометацина и иметь максимум при 320 нм (раздел «Количественное определение»).

**Размер частиц.** В соответствии с ОФС «Мази».

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

*Испытуемый раствор*. К навеске препарата, соответствующей 0,5 г индометацина, прибавляют 50 мл воды, нагревают на водяной бане при температуре 50 °С при перемешивании до полного расплавления основы, встряхивают в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют.

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

*Фосфорной кислоты раствор*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 600 мл воды, прибавляют 2,4 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорной кислоты раствор—метанол 400:600.

*Испытуемый раствор (А).* Точную навеску препарата, соответствующую около 0,1 г индометацина, смешивают с 35 мл метанола, нагревают на водяной бане до полного растворения основы, охлаждают до температуры 6 °С и фильтруют. Полученный фильтрат помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (А) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца индометацина.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца индометацина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца индометацина, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 4-хлорбензойная кислота, CAS 74-11-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 и 320 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца индометацина, стандартный раствор, испытуемый раствор (А) и испытуемый раствор (Б).

*Относительное время удерживания соединений.* Индометацин – 1; примесь А – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора (при 240 нм):

*– разрешение (RS)* между пиками примеси А и индометацина должно быть не менее 9,0;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика индометацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 2,0 % (6 определений).

На хроматограмме стандартного раствора (при 320 нм) *относительное стандартное отклонение* площади пика индометацина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание каждой из примесей (при 240 нм) в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙10∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5∙25∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙12,5} ,$$

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

Содержание каждой из примесей (при 320 нм) в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙3}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,12}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

– сумма примесей (при 240 нм) – не более 1,0 %;

– сумма примесей (при 320 нм) – не более 3,0 %.

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

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 50 мг индометацина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл спирта 96 %, нагревают на водяной бане до расплавления основы, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца индометацина.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца индометацина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в спирте 96 % 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 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца индометацина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 320 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

Содержание индометацина C19H16ClNO4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙1∙50·50}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙50∙1}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P}{A\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца индометацина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца индометацина, мг; |
|  | *P* | – | содержание индометацина в стандартном образце индометацина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество индометацина в препарате, мг/г. |

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