**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Индометацин, суппозитории ректальные** |  | **ФС** |
| **Индометацин, суппозитории ректальные** |  |  |
| **Indometacini suppositoria rectalia** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат индометацин, суппозитории ректальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества индометацина C19H16ClNO4.

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

**Подлинность**

*1.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (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 «Суппозитории».

**\*\*Температура плавления.** Не выше 37 °С (ОФС «Температура плавления», метод 2).

**\*\*Время полной деформации.** Не более 30 мин. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе».

**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 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорной кислоты раствор—ацетонитрил 450:550.

*Испытуемый раствор.* Навеску суппозиториев, соответствующую 0,1 г индометацина, помещают в лабораторный стакан вместимостью 100 мл, нагревают на водяной бане при температуре 40 °С до расплавления, растворяют в смеси 20 мл гексана и 25 мл ацетонитрила, охлаждают до комнатной температуры. Полученный раствор помещают в делительную воронку вместимостью 100 мл, выдерживают в течение 10 мин для разделения слоёв. Нижний слой помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца индометацина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца индометацина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 12,5 мг стандартного образца примеси А, растворяют в 20 мл ацетонитрила и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора раствором сравнения до метки.

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

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 и 320 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика индометацина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца индометацина, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Индометацин – 1 (около 7 мин); примесь А – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (при 240 нм):

*– разрешение (RS)* между пиками примеси А и индометацина должно быть не менее 10,0;

– *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* индометацина должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику индометацина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси А, должна составлять не менее 4800 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора сравнения (при 320 нм) *относительное стандартное отклонение* площади пика индометацина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (при 320 нм) *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика индометацина должно быть не менее 10.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножается на 2.

*Допустимое содержание примесей*

На хроматограмме испытуемого раствора (при 240 нм) площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

На хроматограмме испытуемого раствора (при 320 нм):

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (при 320 нм) (менее 0,05 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*. Один суппозиторий помещают в лабораторный стакан вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл спирта 96 %, нагревают на водяной бане при температуре около 60 °С до полного расплавления основы, кипятят около 10 мин, охлаждают на ледяной бане до затвердевания основы и фильтруют через предварительно смоченный спиртом 96 % бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Фильтр с оставшейся суппозиторной массой возвращают в лабораторный стакан и нагревают с 20 мл спирта 96 %, фильтр удаляют и охлаждают на ледяной бане до затвердевания основы. Полученный раствор фильтруют через предварительно смоченный спиртом 96 % бумажный фильтр в ту же мерную колбу. Процедуру повторяют при тех же условиях до полного отбеливания суппозиторной массы. Стакан с остатком суппозиторной массы и фильтр промывают спиртом 96 % в ту же мерную колбу и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят спиртом 96 % до ожидаемой концентрации индометацина около 0,03 мг/мл.

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 одном суппозитории в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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 суппозиториев, соответствующую около 75 мг индометацина, помещают в лабораторный стакан вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл спирта 96 %, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С до полного расплавления основы, кипятят около 10 мин, переносят в центрифужную пробирку на 50 мл, охлаждают на ледяной бане до затвердевания основы, центрифугируют при 4500 об/мин в течение 10 мин и фильтруют через предварительно смоченный спиртом 96 % бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Фильтр отбрасывают, оставшуюся суппозиторную массу возвращают в лабораторный стакан и нагревают с 20 мл спирта 96 %, переносят в центрифужную пробирку на 50 мл, охлаждают на ледяной бане до затвердевания основы, центрифугируют при 4500 об/мин в течение 10 мин и фильтруют через предварительно смоченный спиртом 96 % бумажный фильтр в ту же мерную колбу. Процедуру повторяют при тех же условиях до полного отбеливания суппозиторной массы. Стакан с остатком суппозиторной массы и фильтр промывают спиртом 96 % в ту же мерную колбу и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца индометацина.* Около 75 мг (точная навеска) стандартного образца индометацина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 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:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одного суппозитория, г; |
|  | *L* | – | заявленное количество индометацина в одном суппозитории, мг. |

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

\*Контроль по показателю «Размер частиц» включают в зависимости от способа введения действующего вещества в суппозиторную основу.

\*\*Показатели качества «Время полной деформации» и «Температура плавления» являются альтернативными и выполняются для суппозиториев на липофильной основе.