МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Индометацин, таблетки кишечнорастворимые**  |  | **ФС** |
| **Индометацин, таблетки кишечнорастворимые** |  |  |
| **Indometacini tabulettae enterosolubiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат индометацин, таблетки кишечнорастворимые (таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества индометацин C19H16ClNO4.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Фосфорной кислоты раствор*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,0 мл фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза  (ПФ).* Ацетонитрил—фосфорной кислоты раствор 450:550.

*Растворитель.* Смешивают 450 мл ацетонитрила с 550 мл фосфорной кислоты раствором, доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 0,2 М до 6,00±0,05.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 25 мг индометацина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 12,5 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, прибавляют 6 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца индометацина (А).* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца индометацина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 12,5 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца индометацина (Б).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца индометацина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца индометацина (В).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца индометацина (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг примеси А и 5 мг примеси В, прибавляют 50 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 10,0 мл раствора стандартного образца индометацина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца индометацина (В) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

Примесь В: 2-(5-метокси-2-метил-1*H*-индол-3-ил)уксусная кислота, CAS 2882-15-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца индометацина (В) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Индометацин – 1 (около 9  мин); примесь А – около 0,4; примесь В – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей В и А должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца индометацина (В):

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика индометацина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику индометацина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножается на 2,1.

Содержание любой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·25·25·1·1 }{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙25∙25·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика индометацина на хроматограмме раствора стандартного образца индометацина (В);  |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца индометацина, мг; |
|  | *P* | − | содержание индометацина в стандартном образце индометацина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество индометацина в препарате, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 0,5 %;

– сумма примесей – не более 1,3 %.

Не учитывают примеси с содержанием менее 0,05 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 25 мг индометацина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 12,5 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, прибавляют 6 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Хроматографируют раствор стандартного образца индометацина (Б) и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·25·25 }{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙25∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика индометацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика индометацина на хроматограмме раствора стандартного образца индометацина (Б);  |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца индометацина, мг; |
|  | *P* | − | содержание индометацина в стандартном образце индометацина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество индометацина в препарате, мг. |

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