МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Целекоксиб, капсулы**  |  | **ФС** |
| **Целекоксиб, капсулы** |  |  |
| **Celecoxibi capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат целекоксиб, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества целекоксиба C17H14F3N3O2S.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество целекоксиба, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

Растворы, содержащие целекоксиб, используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют 15,2 г натрия фосфат додекагидрата и 10 г натрия лаурилсульфата в 900 мл воды и доводят значение рН раствора натрия гидроксида раствором 30 % или фосфорной кислотой концентрированной до 12,00±0,05. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Вода—метанол 25:75.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации целекоксиба около 0,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца целекоксиба.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца целекоксиба помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения при температуре25 С, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца целекоксиба и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца целекоксиба:

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

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

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1000∙F∙P∙10,0}{S\_{0}∙L∙50∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙4}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика целекоксиба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика целекоксиба на хроматограмме раствора стандартного образца целекоксиба; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца целекоксиба, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество целекоксиба в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание целекоксиба в стандартном образце целекоксиба, %. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) целекоксиба C17H14F3N3O2S.

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

Растворы, содержащие целекоксиб, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,7 г калия дигидрофосфатав 950 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 100:300:600.

*Растворитель.* Вода—метанол 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 50 мг целекоксиба, прибавляют 80 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин при температуре25 °С и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца целекоксиба.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца целекоксиба, прибавляют 40 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения при температуре 25 °С и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3 мг стандартного образца примеси A и 3 мг стандартного образца примеси B, прибавляют 40 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой банедо полного растворения при температуре 25 °С и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца целекоксиба до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 4-[5-(3-метилфенил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид, CAS 170570-01-1.

Примесь B: 4-[3-(4-метилфенил)-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид, CAS 331943-04-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки  | 55 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика целекоксиба. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A и B используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Целекоксиб – 1 (около 28 мин); примесь A – около 0,9; примесь B – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*– разрешение* (*RS*) между пиками примеси A и целекоксиба должно быть не менее 1,5;

*– разрешение* (*RS*) между пиками целекоксиба и примеси B должно быть не менее 1,8.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

*– относительное стандартное отклонение* площади пика целекоксиба должно быть не более 10 % (6 определений);

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

*–*площадь пика примеси A не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

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

*–*суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

*Подвижная фаза.* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 120:380:500.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца целекоксиба и испытуемый раствор.

Содержание целекоксиба C17H14F3N3O2S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика целекоксиба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика целекоксиба на хроматограмме раствора стандартного образца целекоксиба; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца целекоксиба, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание целекоксиба в стандартном образце целекоксиба, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество целекоксиба в одной капсуле, мг. |

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